

Análisis, Diseño e Implementación de un Sistema de Asistencia al Análisis Gráfico del Sistema de Absorción por Disolución In-Vitro en sus Dos Versiones

Audino Montenegro, Ingeniero de Sistemas y Computación¹, Eduardo Beckford, Ingeniero de Sistemas y Computación¹, Víctor López, Master of Science¹, Manuel Grosso, Licenciado en Química², Antonio Arias, Postgrado en Financiamiento Multilateral³

¹Universidad Tecnológica de Panamá, Panamá, audinojavier@gmail.com, eduardo.beckford93@gmail.com, vlopez2010@gmail.com

²Universidad de Panamá, Panamá, mfg.mendoza@gmail.com

³Centro de Estudios del Instituto de Comercio Exterior del Gobierno de España, España, aarias@absorption.com

Abstracto– *La investigación comprende el analizar, diseñar e implementar un sistema que agilice y facilite el análisis de los datos en el proceso de bioequivalencia en IDAS (por sus siglas en inglés Sistema de Absorción de Disolución In Vitro) en sus dos versiones (IDAS1 e IDAS2) para la autenticación de fármacos.*

Se busca la agilización y automatización de parte de los procesos actuales para el análisis de datos. De igual manera es un objetivo del sistema el proveer información útil de manera clara, para el análisis y posterior toma de decisiones.

Esta investigación tiene como alcance la interpretación de datos provenientes de un Cromatógrafo Líquido Aplicado a Masas, este proporciona un archivo con extensión (.txt) el cual contiene los datos que son la base de toda la información interpretada. Con este proyecto de automatización de las tareas de graficado para el análisis de gráfico, se tendrá una sutil mejora en la cantidad de tiempo invertido para el análisis de los experimentos. De igual manera abre las puertas a futuras mejoras para el continuo mejoramiento de los procesos.

Palabras claves: *automatización, bioequivalencia, computación, ingeniería de software.*

I. INTRODUCCIÓN

Para este proyecto se tuvo como meta la implementación de un software que sirva como herramienta para el análisis de los resultados del proceso de bioequivalencia a través de gráficos bidimensionales y tablas de datos que surgen producto de diferentes cálculos y correcciones matemáticas. Es importante hacer la mención que este proyecto comprende desde la etapa de obtención de los requerimientos, el análisis del problema, el diseño de la solución hasta el desarrollo y la implementación.

Este proyecto surge para dar una posible solución a un problema metodológico en el análisis de datos que se generan después de una prueba de equivalencia entre los fármacos para validar su autenticidad, y de esta manera, agilizar el proceso del análisis para que la respuesta sea al tiempo requerido.

II. PERSPECTIVA GENERAL

El análisis mediante bioequivalencia requiere una metodología completa y estructurada para llegar al punto en el que se obtienen datos utilizables. Parte de los datos son seleccionados, corregidos matemáticamente y graficados, a la vez, se calculan otros datos estadísticos de manera manual, y/o con ayuda de herramientas ofimáticas tal como Microsoft Excel.

Presentamos como caso de estudio, la empresa Absorption Systems Panamá, la cual ejecuta una metodología que se fundamenta en implementación manual de las etapas de análisis, las cuales se ilustran en Fig. 1, teniendo inicio con la etapa de experimentación científica dentro de las cámaras IDAS (In-Vitro Dissolution Absorption System), posteriormente las muestras del experimento se evalúan en un Cromatógrafo Líquido Acoplado a Masas (CLAM) donde se separan, identifican y cuantifican los elementos que las conforman. Siguiendo esta metodología, se obtienen los resultados, luego un operador químico realiza una selección de los datos relevantes según parámetros definidos, sobre esos datos seleccionados se aplican correcciones matemáticas y se realiza un segundo filtro o selección de datos, posterior a esto se realiza otra corrección matemática para finalmente obtener datos utilizables. Estos datos son convertidos en información útil mediante la tabulación y la graficación de los mismos a través de una herramienta ofimática, en donde se obtienen dos gráficos bidimensionales: uno de permeabilidad y otro de disolución.

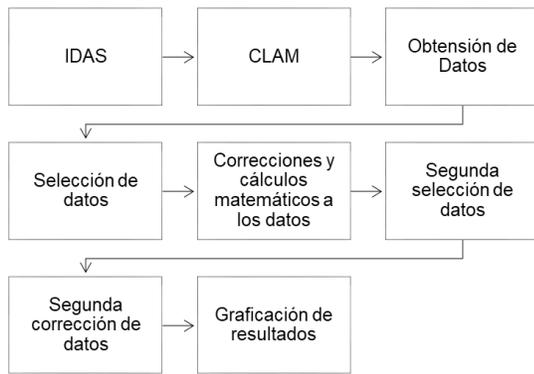


Fig. 1 . Flujo de la metodología inicial para el análisis de bioequivalencia en la empresa Absorption Systems Panamá.

El sistema desarrollado automatiza las etapas de selección, correcciones y cálculos matemáticos, así como la graficación de resultados, en donde, todo lo anterior está disponible mediante clics del ratón, luego de la importación de un archivo con extensión tipo (.txt) proveniente del CLAM a el software.

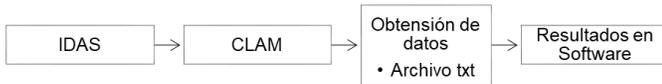


Fig. 2 Flujo de la metodología luego de implementar el software para la automatización de procesos.

III. MARCO TEÓRICO

Podemos entender a la bioequivalencia como una relación entre dos preparados del mismo fármaco en la misma forma de dosificación que presentan una biodisponibilidad similar [1], esta última se define como el porcentaje de principio activo del medicamento en estudio, que logra llegar al flujo sanguíneo de la persona. La clave de todo se centra en que se disponga con la dosis adecuada, actuando en el tiempo adecuado.

En la práctica, para este caso, se estudia el nivel de similitud o diferencia entre un medicamento innovador y un medicamento genérico.

La etapa experimental gira alrededor de la implementación de las cámaras IDAS en su primera y segunda versión (IDAS1 e IDAS2). Ambas cámaras utilizan una pequeña lámina de tejido humano (específicamente colon) producido a partir de células bajo condiciones particulares, cuyo propósito es específicamente, para la ejecución de los experimentos.

A. *In-Vitro Dissolution Absorption System en su primera versión (IDAS1)*

El IDAS1 consiste en dos cámaras divididas por una monocapa de células vivientes (apreciables en Fig. 3), las cuales son sensibles a la diferencia o cambios en la absorción.

Ambas cámaras pueden ser movidas de manera independiente y contener una variedad de reguladores, pues tal como en nuestros intestinos, se realizan una serie de movimientos y contracciones.

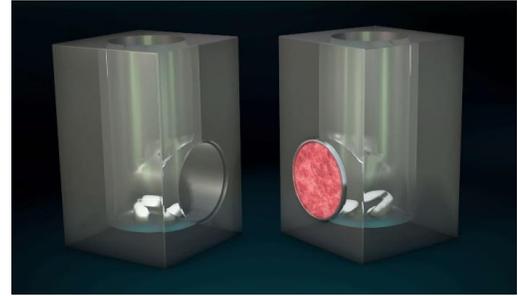


Fig. 3 Modelo 3D de las cámaras de IDAS1. Recuperado de: <https://www.absorption.com/?s=idas#lightbox/gallery/8>

Las cámaras poseen un regulador de recibimiento de plasma y sangre artificial, sin mencionar, además, que se regulan las cámaras para mantener una temperatura fisiológicamente correcta, alrededor de 37° C.

En la parte superior de las cámaras existe una abertura, como se puede observar en la Fig. 3, a través de la cual es posible la toma de muestras en el transcurso del experimento. De igual manera la cámara IDAS1 está diseñada totalmente transparente tal que sea posible la visualización de su contenido en todo momento.

B. *In-Vitro Dissolution Absorption System en su segunda versión (IDAS2)*

La información obtenida dentro de estas cámaras puede ser utilizada para la optimización en el desarrollo de la formulación y acelerar la selección de la formulación adecuada para la biodisponibilidad y bioequivalencia que son estudiadas en los seres humanos.

Similar al IDAS 1, esta versión es constituida por dos cámaras independientes separadas por una capa monocelular de tejido intestinal humano, tal como se observa en Fig. 4. Las cámaras son rellenas con una mezcla líquida de componentes tales como proteínas, iones y glucosa tal que se simule el plasma sanguíneo.

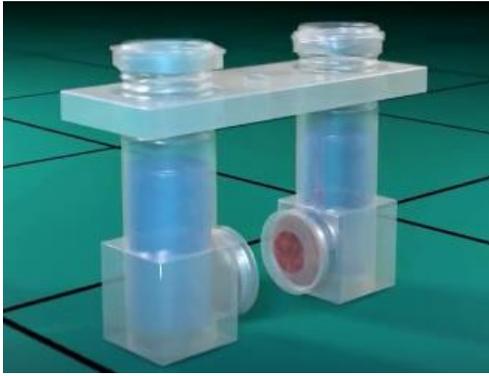


Fig. 4 Modelo 3D de cámaras de IDAS2. Recuperado de <https://www.absorption.com/kc/idas2/>

Posteriormente, las cámaras son introducidas y acopladas en un recipiente en forma de vaso especialmente diseñado que al final de la inserción de las cámaras contendrá un volumen de alrededor de 500mL de una disolución especial.

Una disolución es el resultado de disolver un cuerpo o una sustancia en un líquido. En este caso el cuerpo disuelto es el medicamento a estudiar en el experimento.

Dentro del vaso una paleta giratoria simula los movimientos intestinales que se producirían dentro de nuestro organismo. Como hemos repetido continuamente, la intención es replicar las condiciones más reales posibles.

Se pueden realizar toma de muestras tanto del vaso contenedor como de las cámaras independientes. Según sea el caso, si se toma una muestra del vaso que contiene la disolución se estará monitoreando la liberación del medicamento o bien, si se toma de las cámaras, se medirá la absorción que se ha tenido.

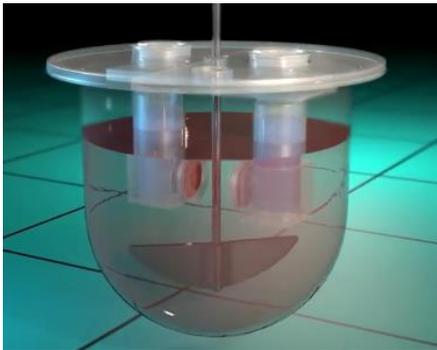


Fig. 5 Modelo 3D de IDAS2: cámaras y vaso contenedor. Recuperado de: <https://www.absorption.com/?s=idas#lightbox/gallery/2>

C. Comprensión del Cromatógrafo Líquido Acoplado a Masas

Este es una máquina que permite el análisis en cuerpos, específicamente en masas, a través de la separación, reconocimiento, caracterización y contabilidad de los diferentes compuestos químicos por el cual está formada la

masa bajo estudio [2]. Este equipo, en realidad, es la combinación de dos elementos principales, tal como lo describe su nombre, el primero es un cromatógrafo de líquidos el cual está acoplado a un espectrómetro de masas. En su conjunto tienen la capacidad de separar e identificar compuestos activos que son de interés para las ciencias fármaco-biológicas.

D. Herramientas de software aplicadas

Al planear el desarrollo del proyecto, fue indispensable investigar bien las posibles herramientas a utilizar, ya que era necesario que el sistema funcionara correctamente y se desarrollará de manera eficaz utilizando software primordialmente libre u open source. De manera enlistada las herramientas de software aplicadas fueron las que se mencionarán a continuación:

- Linux Ubuntu en sus versiones 14.04 LTS y 16.04 LTS.
- VMWare Player como software de virtualización
- Lenguajes de programación C++ y R.
- Librerías Rcpp y Rinside.
- Qt Creator (entorno de desarrollo integrado multiplataforma).
- Qt Style Sheet (hojas de estilo de Qt o QSS).
- RStudio (entorno de desarrollo integrado para el lenguaje R).

E. Metodologías e Ingeniería de Software

Como parte de la metodología para el desarrollo e implementación del sistema nos basamos en distintos parámetros y principios que sirvieron de modelo para guiar el proyecto. Estos se compilan en los siguientes apartados:

- Proceso Racional Unificado (RUP - Rational Unified Process)
- Principios de diseño Interacción Humano-Computadora
- Google Material Design

IV. DISEÑO DEL SISTEMA DE ASISTENCIA AL ANÁLISIS GRÁFICO

Esta sección, como la siguiente (V), se trabajó por etapas o fases teniendo como guía el Proceso Racional Unificado (RUP). El mismo describe el proceso de desarrollo y lo categoriza en: fase de inicio, fase de elaboración, fase de construcción y fase de transición.

A. Fase de inicio

Durante esta fase se desarrolló la recolección de data, entrevistas, investigación, obtención de requisitos.

Se definieron las características que se esperaba encontrar en el sistema, se discutió qué se iba y qué no se iba a realizar, es decir, se especificó el alcance del proyecto; además, se dieron:

- **Recorridos:** en las instalaciones de los laboratorios donde se realizan los experimentos y las pruebas. De igual manera, se presentaron físicamente los diferentes dispositivos utilizados en los sistemas de absorción los cuales ya hemos mencionado en este documento como el IDAS en sus dos versiones y el cromatógrafo líquido acoplado a masas.
- **Conversatorios:** con uno de los operarios (por el área química) y el gerente general (por el área administrativa), donde se trató la situación y métodos actuales empleados por parte de los operarios tal que se pudiera adquirir el correcto entendimiento del sistema y de la problemática, y así, aproximarse a resolverlo eficientemente.
- **Ejemplos:** de archivos de Microsoft Excel que contenían los datos obtenidos durante los experimentos, los cuales estaban tabulados y graficados y servirían como representación de lo que se esperaba obtener al finalizar el proyecto.

B. Fase de elaboración

En esta fase se llevó a cabo toda la planeación para con el sistema, tomando en consideración toda la información recopilada durante la fase de inicio. Se seleccionaron las herramientas y lenguajes de programación a utilizar, en este caso el lenguaje C++ bajo el entorno de Qt Creator apoyado con el lenguaje R, específicamente con sus librerías Rinside y Rcpp para la comunicación de ambos lenguajes.

A grandes rasgos, el lenguaje C++ sería el motor de la aplicación principal y el lenguaje R el complemento para la generación de los gráficos bidimensionales.

Por motivo que se solicitó que fueran lenguajes y herramientas libres (y también por motivos de seguridad), el software se ejecutaría en una máquina virtual bajo un sistema operativo basado en Linux, en este caso, de las varias versiones de Linux se seleccionó el sistema operativo Ubuntu, por su activa comunidad, alta popularidad y amplia documentación.

Posterior a la toma de las decisiones para la arquitectura del sistema, se procedió al levantamiento del documento visión, en donde se resumen todos los elementos hasta ahora mencionados, acompañado con un diagrama de casos de uso que nutre la descripción de los procedimientos.

V. CONSTRUCCIÓN DEL SISTEMA DE ASISTENCIA AL ANÁLISIS GRÁFICO

Utilizando el método RUP procedimos a comenzar la implementación de todo lo analizado en los pasos anteriores finalmente en código; observando con detalle las especificaciones de casos de uso para guiar la codificación sin perder el objetivo de cada caso de uso. Esto como parte de la fase de construcción.

A. Construcción de funciones

La interfaz del programa se acomodó según el proceso manual que hacía el experto químico, procurando así la familiarización del usuario con el sistema y la lógica de las funciones; según las entradas que el programa recibe.

B. Construcción del GUI

La base de la interfaz gráfica es una tabWidget el cual permite el libre cambio de vistas sin tener que cambiar la ventana completa. Las vistas o secciones implementadas son Importar, Proyecto, Gráficos y Comparador, observables en Fig.6.



Fig. 6 Interfaz principal del Sistema de Asistencia al Análisis Gráfico (SAAG).

C. Manejo de archivos

Fue obligatorio tener funciones que nos permitieran modificar los datos guardados, incluyendo la creación de un formato de guardado que permite la fácil lectura del mismo programa.

D. Graficación

Una de las partes más tediosas del desarrollo de software es utilizar un modo gráfico con manejo de pixeles, sin embargo, utilizar las herramientas que R como lenguaje ofrece, hace sencilla más sencilla la implementación.

En esta fase de la construcción desarrollamos dos tipos de gráficos:

- **Gráficos bidimensionales:** que contienen la representación del comportamiento de un grupo de datos con respecto al tiempo estipulado. Este apartado se ejemplifica en la Fig. 7.
- **Multigráfica:** donde se pueden sobreponer líneas representativas de archivos anteriormente guardados con el formato propio del sistema (extensión .ids).

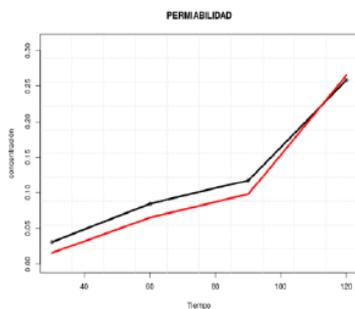


Fig. 7 Ejemplo de gráfico bidimensional producido por el sistema.

E. Fase de transición

Ya habiendo definido las fases de inicio, elaboración y construcción, siguiendo con el modelo RUP, resta la fase de transición. En ella se realizó la preparación del ambiente, lo que incluye la instalación de todo el software requerido para la ejecución del sistema. De igual manera se creó una guía de recomendaciones de instalación y finalmente una guía rápida de usuarios con las descripciones de los principales elementos del software una vez este se encuentre ejecutándose.

VI. CONCLUSIONES

Con la finalización de este documento se puede afirmar que hemos cumplido con los objetivos propuestos en el proyecto.

Nuestro objetivo general de “analizar, diseñar e implementar un sistema que agilice y facilite el análisis de los datos en el proceso de bioequivalencia en IDAS1 e IDAS2 para la autenticación de fármacos” se cumplió a través de la realización de los objetivos específicos, los cuales se explicarán en esta sección.

A. Objetivo 1: Identificar cuáles son los requerimientos claves para el desarrollo del sistema propuesto.

Se identificaron los requerimientos y características del sistema a través de diferentes técnicas y se plasmó lo recabado resumidamente en un documento visión.

B. Objetivo 2: Diseñar una interfaz gráfica amigable y sencilla dirigida a un usuario final quizás inexperto en el área de computación en general.

Se utilizaron principios de HCI y Google Material Design como guía en este apartado, además de las pruebas con el usuario final para recopilar información extra específica del mismo. Se afirma entonces la utilización de estas directrices como uno de los modelos a seguir en el desarrollo de interfaces por su adaptabilidad a todo tipo de vistas.

C. Objetivo 3: Automatizar el proceso de extracción de datos del CLAM (Cromatógrafo Líquido Acoplado a Masas) para evitar el problema de errores cometidos por el usuario final.

Se llevó a cabo la automatización en la extracción de los datos provenientes del CLAM, a través de los métodos de lectura, búsqueda y filtrado, además de una serie de reglas y estándares en el proceso de generación de datos del CLAM que se diseñaron en este proyecto.

D. Objetivo 4: Simplificar los procesos en cuanto a cálculos matemáticos y la generación de gráficas para reducir el tiempo de implementación de análisis en las pruebas de bioequivalencia.

Los procesos relacionados a los cálculos, correcciones matemáticas se simplificaron utilizando funciones y algoritmos repetitivos que redujeron la complejidad de los cálculos a un clic, mejorando también el tiempo de generación de gráficos bidimensionales que se agilizo al sustituir los métodos manuales.

VII. RECOMENDACIONES

- Implementar una versión ejecutable que permita la compatibilidad con diferentes sistemas operativos, y/o la utilización de herramientas de terceros que permitan dicha función.
- Establecer métodos de sincronización para mantener una base de datos que sirva como repositorio de los archivos para consultas y búsquedas.
- Adjuntar otras funcionalidades que permitan otros cálculos matemáticos y estadísticos de manera directa.

VIII. RECONOCIMIENTOS

Expresamos agradecimientos a la empresa Absorption Systems Panamá quien patrocinó el proyecto.

De igual manera a todos los que estuvieron involucrados de manera directa o indirecta, que aportaron y promovieron con su apoyo la culminación del proyecto.

REFERENCIAS

- [1] Academia Europea de Pacientes. (2015, julio 8). *Biodisponibilidad y bioequivalencia*. Obtenido de Eupati: <https://www.eupati.eu/es/desarrollo-farmaceutico/biodisponibilidad-y-bioequivalencia/>
- [2] Centro de Investigación en Ciencia Aplicada y Tecnología Avanzada. (s.f.). *Cromatógrafo de Líquidos Acoplado a Masas LC/MS TOF*. Obtenido de Instituto Politécnico Nacional de México: http://www.cicata.ipn.mx/OfertaEducativa/MTA/RecInfraestructura/Paginas/Equipos_Biomateriales/Croma_Liq_Aco_Masas.aspx