

DESCRIPCIÓN MATEMÁTICA DE LA CINÉTICA DEL FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDÉRMICO

MARÍA V. MEDEROS BRÚ * YOLANDA L. HERNÁNDEZ RUBIO†
RITA ROLDÁN INGUANZO‡ EDUARDO FERNÁNDEZ SÁNCHEZ§

Recibido/Received: 22 Feb 2006; Aceptado/Accepted: 22 Jan 2007

Resumen

El factor de crecimiento epidérmico (FCE), estudiado a partir de 1986, está presente en algunas células de la piel y resulta un potente estimulador de la cicatrización. Es obtenido Industrialmente en Cuba por el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología. El enfoque farmacocinético de la administración del FCE se caracteriza por una función de entrada con rápida fase de distribución desde la sangre a los órganos diana cuando se administra por vía endovenosa, alcanzándose en dichos órganos una concentración máxima que determina la biodisponibilidad de la sustancia utilizada. Estos procesos pueden representarse matemáticamente mediante la función de entrada, y una función de peso de la dosis administrada que se expresa como suma de exponenciales. Un comportamiento acumulativo en términos de la integral de convolución de dichas funciones, puede caracterizar la respuesta de los procesos de absorción *in vivo*. Con vista a posibles cambios en la conducta absorptiva del compuesto utilizado, puede lograrse una modificación de la dosis del medicamento mediante la deconvolución numérica de la respuesta y la función de peso. En este trabajo se presenta el uso del método de de convolución para la investigación mediante simulación de patrones cinéticos del FCE administrado por vía de absorción cutánea, lo cual permite la predicción y valoración de una forma farmacéutica diseñada.

Palabras clave: Factor de crecimiento epidérmico, cicatrización, farmacocinética.

*Departamento de Matemática Aplicada, Facultad de Matemática y Computación, Universidad de la Habana, San Lázaro y L, La Habana CP 10400, Cuba. E-Mail: mmederos@matcom.uh.cu.

†Departamento de Teoría de Funciones, Aplicada, Facultad de Matemática y Computación, Universidad de La Habana, San Lázaro y L, La Habana CP 10400, Cuba. E-Mail: yolanda@matcom.uh.cu.

‡Departamento de Matemática Aplicada, Facultad de Matemática y Computación, Universidad de la Habana, San Lázaro y L, La Habana CP 10400, Cuba. E-Mail: rroldan@matcom.uh.cu.

§Instituto de Farmacia y Alimentos, Universidad de La Habana, San Lázaro y L, La Habana CP 10400, Cuba. E-Mail: eduardo.fdez@infomed.sld.cu

Abstract

The epidermic growth factor (EGF), study since 1986, is always present in some epidermis cells and results a powerful stimulator of cicatrization. It is obtained industrially in Cuba in the Center of Genetic Engineering and Biotechnology. The pharmacokinetic approach for administering EGF can be characterized by an input function with fast distribution phase from blood to the target organs when administered via endovenous, reaching maximum concentration which determines the drug availability. These processes can be mathematically represented by the input function and a weight function of the administered dose, expressed as a sum of exponentials. An accumulated behavior in terms of the convolution integral of those functions characterize the response of the absorption processes *in vivo*. With the aim of possible changes in the absorptive behavior of the drug used, modifications of the medicamental dose can be attained by numerical deconvolution of the response and the weight function. In this article, the use of the deconvolution method for investigating kinetical patterns of the EGF administered via cutaneous absorption by simulation is presented, which allows predicting and evaluating a designed pharmaceutical form.

Keywords: Epidermic growth factor, cicatrization, pharmacokinetics.

Mathematics Subject Classification: 92C45.

1 Introducción

El factor de crecimiento epidérmico (FCE), estudiado a partir de 1986, está presente en algunas células de la piel y resulta un potente estimulador de la cicatrización. Es obtenido en Cuba mediante técnicas humano recombinantes, por el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología.

El enfoque farmacocinético de la administración del FCE se caracteriza por una función de entrada con rápida fase de distribución desde la sangre a los órganos diana, alcanzándose en dichos órganos una concentración máxima que determina la biodisponibilidad de la sustancia utilizada. Este proceso puede esquematizarse teniendo en cuenta los siguientes pasos: liberación del fármaco, disolución en sangre y absorción.

El modelo matemático que describe el sistema se basa en el método de convolución–deconvolución de tres variables, que son:

- $I(t)$ función de entrada del fármaco
- $W(t)$ función de carga o de peso intrínseca del fármaco
- $R(t)$ función respuesta del organismo receptor al fármaco relacionadas mediante el producto de convolución de I y W :

$$R(t) = \int_0^t I(u)W(t-u) du$$

y la operación inversa de deconvolución, que permite, conocidas R y una de las otras dos, obtener la tercera. El presente trabajo describe el uso de este método para investigar

sobre el diseño y valoración de distintas formas farmacéuticas del FCE, de administración cutánea. En los últimos años ha recibido especial atención la simulación mediante el uso de microcomputadoras y de métodos numéricos, que posibilite la predicción del comportamiento *in vivo* de una forma farmacéutica diseñada. Las primeras experiencias sobre este tema datan del año 1999, disponiéndose de otras en los años siguientes. En Cuba estos estudios se iniciaron desde entonces. Hoy en día, el estudio de la administración de medicamentos en la Biofarmacia juega un papel tan importante, que se ha sugerido definir esta ciencia como "la ciencia de la administración de medicamentos".

2 Fundamentación Matemática

Sean $f(t)$ y $g(t)$ funciones reales continuas o continuas a trozos para $t \geq 0$. El *producto de convolución* de f y g se denota por $f \star g$ y se define por:

$$(f \star g)(t) = \int_0^t f(u)g(t-u) du$$

Por ejemplo, si $f(t) = t$ y $g(t) = e^{pt}$, $p \neq 0$, entonces integrando por partes, tenemos que

$$t \star e^{pt} = \int_0^t u e^{p(t-u)} du = e^{-pt} \int_0^t u e^{-pu} du = \frac{1}{p^2}(e^{pt} - pt - 1)$$

y si $f(t) = \delta(t)$, la función impulso unitario, entonces

$$(\delta \star g)(t) = \int_0^t \delta(u)g(t-u)du = g(t-u)|_{u=0} = g(t)$$

El producto de convolución se relaciona con la *transformada de Laplace* de f , que se denota por $L\{f\}$ y se define por

$$L\{f\} \equiv F(p) = \int_0^{\infty} f(t)e^{-pt} dt$$

donde la integral converge siempre que f sea continua a trozos y $|f(t)| \leq Me^{at}$ para $M > 0$ y $p > a$ real. Cuando f cumple esta última propiedad, se dice que f es de *orden exponencial a*.

Teorema 1 (que relaciona la convolución con la transformada de Laplace) Si f y g son funciones de orden exponencial p para $t \geq 0$, y existen $L\{f\}$ y $L\{g\}$, entonces $L\{f \star g\}$ existe y se cumple que

$$L\{f \star g\} = L\{f\} \cdot L\{g\} \quad (1)$$

Transformada de Laplace inversa: Mediante $L^{-1}\{F(p)\}$ se representa una función cuya transformada de Laplace es $F(p)$. Es decir, si $L\{f(t)\} = F(p)$ entonces

$$f(t) = L^{-1}\{F(p)\} \quad (2)$$

En el sentido estricto, la inversa o antitransformada de Laplace no es única. Pero desde el punto de vista práctico, el valor de la integral de dos funciones no cambia si éstas difieren en un conjunto numerable de puntos aislados. La forma más sencilla de hallar la antitransformada de $F(p)$ es usando una tabla de transformadas. Teniendo en cuenta (1), se pueden obtener las expresiones

$$\frac{L\{f \star g\}}{L\{g\}} = L\{f\}, \quad \frac{L\{f \star g\}}{L\{f\}} = L\{g\} \quad (3)$$

y aplicando la antitransformada (2) a las expresiones (3) se obtienen respectivamente

$$L^{-1}\left\{\frac{L\{f \star g\}}{L\{g\}}\right\} = f, \quad L^{-1}\left\{\frac{L\{f \star g\}}{L\{f\}}\right\} = g$$

lo que también se denomina *deconvolución de f y g*.

3 Aplicaciones en la Biofarmacia

Identifiquemos las funciones matemáticas f, g y F respectivamente con $I(t), W(t)$ y $R(t)$, siendo $R(t) = I(t) \star W(t)$. El proceso de convolución–deconvolución se lleva a cabo en dos etapas. La primera consta de tres partes: 1ra parte- Se mide la liberación I del fármaco *in vitro*

t	t_1, t_2, \dots, t_n
$I(t)$	I_1, I_2, \dots, I_n

$I(t)$ puede representarse como impulso unitario $\delta(t)$, o bien como polinomio de interpolación o como función exponencial mínimo cuadrática. 2da parte- Se mide la respuesta R mediante concentración en sangre contra tiempo *in vivo*.

t	t_1, t_2, \dots, t_n
$C(t)$	C_1, C_2, \dots, C_n

La función concentración se puede expresar analíticamente aproximándola por un modelo monoexponencial o poliexponencial según criterio del investigador, usando las aproximaciones mínimo cuadráticas respectivas:

$$R_1(t) = ae^{-\alpha t} \quad \text{ó} \quad R_2(t) = a_1e^{-\alpha_1 t} + \dots + a_n e^{-\alpha_n t}.$$

Los coeficientes a y α de R_1 se pueden determinar por regresión lineal de la función linealizada $\ln R_1 = \ln a - \alpha t$, y los de $R_2(a_1, \dots, a_n; \alpha_1, \dots, \alpha_n)$ requerirán aplicar regresión no lineal para su determinación. La respuesta R puede ser calculada también numéricamente, usando integración aproximada a partir de I y C . Si se usa la regla de los trapecios, entonces

$$R(t_k) = \int_0^{t_k} I(u)C(t-u) du \approx \frac{1}{2} \sum_{j=1}^k I_j C_{j-1} (t_j - t_{j-1}).$$

Según algunos autores [7], esta vía da mejores resultados que los que se obtienen evaluando directamente la R proveniente de un ajuste mínimo cuadrático. 3ra parte- Se calcula W por deconvolución: Partiendo del teorema que relaciona el producto de convolución con la transformada de Laplace,

$$L\{R\} \equiv L\{I \star W\} = L\{I\} \cdot L\{W\}$$

se puede obtener analíticamente W aplicando la transformada inversa:

$$L^{-1}\left\{\frac{L\{R\}}{L\{I\}}\right\} = L^{-1}\{L\{W\}\} \equiv W.$$

Por ejemplo (vea la Figura 1), si $I(t) = 1/(t + c)$ para una jalea tópica de FCE , la respuesta correspondiente es

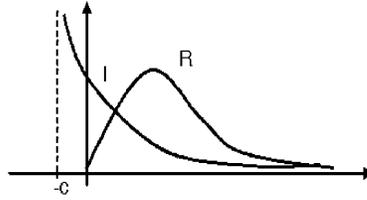


Figura 1: Funciones de entrada y respuesta.

Aquí,

$$L\{R\} = L\{ae^{-\alpha t} - be^{-\beta t}\} = \frac{a}{t + \alpha} - \frac{b}{t + \beta}$$

para $t > -\alpha$ y $t > -\beta$

$$L\{I\} = e^t Ei(t)$$

donde Ei representa la función exponencial-integral

$$Ei(t) = \int_0^{e^{-t}} \frac{dv}{\ln v} = \int_t^\infty \frac{e^{-u}}{u} du$$

entonces

$$L^{-1}\left\{\frac{L\{R\}}{L\{I\}}\right\} = L^{-1}\left\{\frac{a/(t + \alpha) - b/(t + \beta)}{e^t Ei(t)}\right\}$$

y aplicando las propiedades de la transformada inversa se obtendría W , si no fuera por lo complicada que resulta. Numéricamente, el cálculo de W se puede hacer conociendo I y R mediante una tabla de valores en t_k , $0 \leq k \leq n$. A partir de

$$R(t) = \int_0^t I(u)W(t-u) du \equiv I(t) \star W(t)$$

y haciendo el cambio de variable

$$\begin{aligned} z = t - u &\Rightarrow u = t - z, \quad du = -dz \\ u = 0 &\Rightarrow z = t, \quad u = t \Rightarrow z = 0 \end{aligned}$$

se verifica la conmutatividad del producto de convolución:

$$R(t) = - \int_t^0 I(t-z)W(z) dz = \int_0^t W(z)I(t-z) dz \equiv W(t) \star I(t).$$

Aplicando ahora la regla de los trapecios para el cálculo aproximado de esta integral en el intervalo $[0, h]$, y teniendo en cuenta que $W(0) = 0$, se obtiene

$$R(h) = \int_0^h W(z)I(h-z) dz \approx (W(0)I(h) + W(h)I(0))h/2$$

de donde,

$$W(h) \approx 2R(h)/hI(0). \quad (4)$$

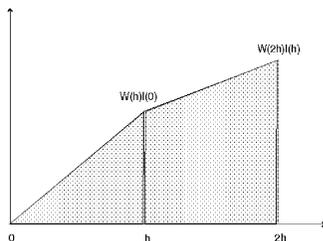


Figura 2: Regla de los trapecios.

Repitiendo el cálculo en $[0, 2h]$,

$$R(2h) = \int_0^{2h} W(z)I(2h-z) dz \approx R(h) + \frac{h}{2} (W(2h)I(h) + W(h)I(2h))$$

de donde, sustituyendo $W(h)$ por (4),

$$W(2h) \approx \frac{2[R(2h) - 2R(h)]}{hI(h)}.$$

En general, para $R(kh)$ en $[0, kh]$ se obtendrá

$$\begin{aligned} R(kh) &= \int_0^{kh} W(z)I(kh-z) dz \\ &\approx R((k-1)h) + \frac{h}{2} (W(kh)I((k-1)h) + W((k-1)h)I((k-2)h)) \end{aligned}$$

de donde,

$$W(kh) \approx \frac{2[R(kh) - R((k-1)h)] - hW((k-1)h)I((k-2)h)}{hI((k-1)h)}, \quad 3 \leq k \leq n$$

Resumiendo, a partir de la tabla de valores conocidos

t	t_1, t_2, \dots, t_n
$I(t)$	I_1, I_2, \dots, I_n
$R(t)$	R_1, R_2, \dots, R_n

se calcula $W(t_k) = W_k$ según las expresiones siguientes

$$\begin{aligned}
 W_0 &= 0 \\
 W_1 &= \frac{2R_1}{hI_0} \\
 W_2 &= \frac{2(R_2 - 2R_1)}{hI_1} \\
 W_k &= \frac{2(R_k - R_{k-1}) - hW_{k-1}I_{k-2}}{hI_{k-1}}, \quad 3 \leq k \leq n
 \end{aligned}$$

Análogamente, dados W y R mediante una tabla de valores:

t	t_1, t_2, \dots, t_n
$W(t)$	W_1, W_2, \dots, W_n
$R(t)$	R_1, R_2, \dots, R_n

se calcula $I(t_k) = I_k$ según las expresiones:

$$\begin{aligned}
 I_0 &= \frac{2R_1}{hW_1} \\
 I_1 &= \frac{2(R_2 - 2R_1)}{hW_2} \\
 I_{k-1} &= \frac{2(R_k - R_{k-1}) - hW_{k-1}I_{k-2}}{hW_k}, \quad 3 \leq k \leq n.
 \end{aligned}$$

4 Simulación

Una vez conocidas aproximaciones iniciales de las tres funciones $I(t)$, $W(t)$ y $R(t)$ del modelo farmacocinético que describe el sistema biológico real de liberación–disolución–absorción para un fármaco, la segunda etapa consiste en perfilar el modelo matemático mediante un proceso iterativo.

Este proceso iterativo se basa en fijar dos de las funciones del modelo y mediante convolución–deconvolución analítica o numérica determinar la tercera. En los últimos años han recibido especial atención la simulación de experimentos en microcomputadoras con el uso de métodos numéricos, que posibiliten establecer predicciones del comportamiento de una forma farmacéutica, evitando el costo de los experimentos *in vivo*.

Resulta de interés especial la determinación de la función de entrada I que garantice una respuesta prefijada R , conocida W :

$$L^{-1} \left\{ \frac{L\{R\}}{L\{W\}} \right\} = I$$

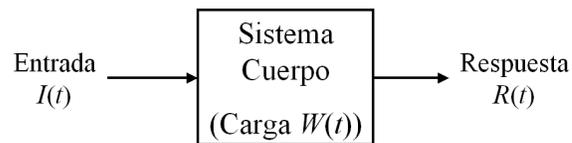


Figura 3: Sistema biológico.

para la experimentación de las dosis y distintas formas de entrada (intravenosa, infusión, tabletas, etcétera).

Por ejemplo, vea las Figuras 4 y 5.

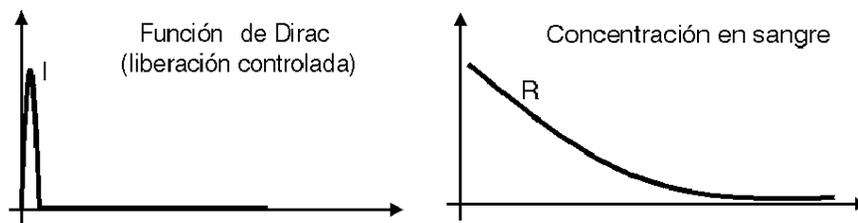


Figura 4.

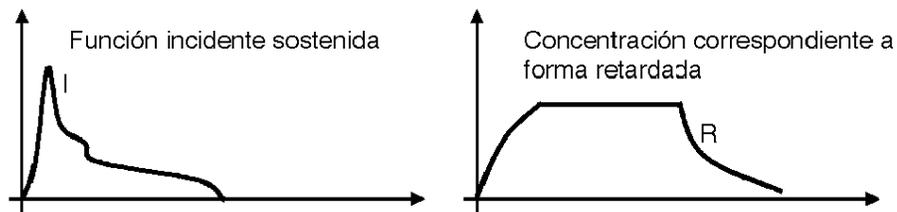


Figura 5.

En estudios realizados en el Centro de Estudios para las Investigaciones y Evaluaciones Biológicas (CEIEB) se ha reportado la evaluación de diferentes formulaciones tópicas de FCE en lesiones cutáneas de grosor total, evaluándose su efecto cicatrizante. Para ello se han tenido en cuenta la dosis y el tipo de formulación empleada. Mediante una evaluación histológica de las lesiones se obtuvo una respuesta favorable del tratamiento, con una reducción de área y perímetro de las lesiones, siendo el grupo de crema base con $10\mu\text{g/g}$ de FCE el que produjo mayor reducción de estos parámetros, donde el 42% de las lesiones

se re-epitelizaron totalmente.

El uso de la herramienta metodológica de convolución–deconvolución, insuficientemente comprendida y explotada, presenta ventajas con respecto a otros enfoques en el análisis de los procesos cinéticos generales y es de importancia específicamente para el diseño y valoración de las formas farmacéuticas.

5 Conclusiones

1. Se ha desarrollado cómo se usan en el modelo farmacocinético de la administración de medicamentos los operadores matemáticos que describen el proceso convolución–deconvolución.
2. Se ha hecho explícito en cada paso de dicho proceso la posibilidad de su realización analítica o numéricamente, destacándose cómo evadir por la vía numérica las dificultades inherentes al tratamiento analítico cuando la expresión matemática de la función de entrada complica este enfoque.
3. Se ha ilustrado que el uso de la herramienta metodológica de convolución–deconvolución es de importancia para la valoración de las formas farmacéuticas.

Referencias

- [1] Céspedes, M.A. (1989) *Transformada de Laplace con Aplicaciones*. Pueblo y Educación, La Habana.
- [2] Conte, S.D.; De Boor, C. (1983) *Elementary Numerical Analysis and Algorithmic Approach*. McGraw-Hill-Kogakusha, New York.
- [3] Churchill, R. (1958) *Operational Mathematic*. McGraw-Hill, New York.
- [4] Ducongé, J.; Prats, P.A.; Valenzuela, C.; Aguilera, A.; Rojas, I.; Bécquer, M.A.; Álvarez, D.; Estrada, I.; Alfonso Ortiz, S.; Hardy Rando, E.; García Pulpeiro, O.; Fernández Sánchez, E. (2004) “Topical disposition of two strenghts of a 125I-rhEGF jelly in rat skin wounds”, *Biopharmaceutics and Drug Disposition* **25**: 193–201.
- [5] Fernández Sánchez, E. (2002) *Biofarmacia*. Félix Varela, La Habana.
- [6] Prats, P.A.; Ducongé, J.; Valenzuela, C.; Berlanga, J.; Edrosa, C.R.; Fernández-Sánchez, E. (2002) “Disposition and receptor-site binding of 125I-EGF after topical administration to skin wounds”, *Biopharmaceutics and Drug Disposition* **23**: 67–76.
- [7] Veng Pedersen, P. (1980) “Model-independent method of analyzing input in linear pharmacokinetic systems having polyexponential impulse response I: theoretical analysis”, *Journal of Pharmaceutical Sciences* **69**(3): 298–305.

- [8] Veng Pedersen, P. (1980) “Model-independent method of analyzing input in linear pharmacokinetic systems having polyexponential impulse response II: numerical evaluation”, *Journal of Pharmaceutical Sciences* **69**(3): 305–312.
- [9] Veng Pedersen, P. (1980) “Novel deconvolution method for linear pharmacokinetic systems with polyexponential impulse response”, *Journal of Pharmaceutical Sciences* **69**(3): 312–317.