

Comparación de perfiles de disolución de dos formulaciones de celecoxib

Francisco A. Ocaña

27 de febrero de 2009

Resumen

Este ejercicio ilustra el cálculo con hoja de cálculo de los parámetros habituales en la comparación de perfiles de disolución, considerando dos formulaciones de celecoxib 200 mg. Estos han sido implementados en el fichero `celecoxib.xls`.

1. Introducción

El estudio comparativo de los perfiles de disolución entre formulaciones de un mismo medicamento puede realizarse a través de unos parámetros o índices que no dependen del modelo matemático subyacente en dicho fenómeno farmacocinético. En concreto, estos índices son calculados a partir de los datos recogidos sobre la evolución de las cantidades de medicamento disueltas $Q(t)$ a lo largo del tiempo. El lector encontrará más detalles sobre estos índices o parámetros en Aguilar *et al.* (2008).

Este documento pretende ilustrar cómo aplicar una hoja de cálculo para obtener los índices citados que permitirían realizar un estudio comparativo de dos formulaciones, A y B, del medicamento celecoxib 200 mg. Los cálculos y los datos experimentales aparecen en el fichero `celecoxibt.xls`. El lector puede consultar el libro de Aguilar *et al.* (2008) donde encontrará interpretaciones y comentarios de los índices considerados.

2. Planteamiento

Tal y como se explica en Aguilar *et al.* (2008), se han evaluado experimentalmente las cantidades de celecoxib 200 mg disueltas a lo largo de una serie de instantes (t_i), para las dos formulaciones consideradas, A y B, de dicho

medicamento. De esta forma, disponemos de valores (aproximados) de las dos funciones $Q_A(t)$ y $Q_B(t)$ que describen la cantidad de celecoxib disuelto a lo largo del tiempo, para sus formulaciones A y B.

Una vez dispuestos los valores experimentales $\{(t_i, Q_A(t_i), Q_B(t_i) : i = 1, \dots, N)\}$, comenzamos obteniendo una representación gráfica de dichos valores, con la idea de visualizar de forma aproximada las funciones $Q_A(t)$ y $Q_B(t)$, que son denominadas perfiles de disolución. Asimismo, podemos comenzar calculando

- la eficiencia de la disolución ($EF(\%)$) y
- el tiempo medio de disolución (MDT).

Eficiencia de la disolución

Este parámetro es definido en Aguilar *et al.* (2008) mediante

$$EF(\%) = \frac{ABC_0^T}{Q_\infty T},$$

siendo, en este caso, $T = 60 \text{ min}$ y $Q_\infty = 200 \text{ mg}$, que coincide con la cantidad de celecoxib inicial. A su vez, para obtener $EF(\%)$, necesitamos calcular ABC_0^T , que, en esencia, es la aproximación de la integral $\int_0^T Q(t)dt$ aplicando la fórmula (de cuadratura) del trapecio. En nuestro caso, obtenemos, en las columnas **Areas de QA** y **Areas de QB**, las áreas de los trapecios considerados en las integrales $\int_0^T Q_A(t)dt$ y $\int_0^T Q_B(t)dt$. Así, los valores de ABC , para las dos formulaciones, son calculadas sumando las áreas anteriores. Finalmente, los valores de $EF(\%)$ son obtenidos para las dos formulaciones de celecoxib.

Tiempo medio de disolución

Este parámetro es definido en Aguilar *et al.* (2008) mediante

$$MDT = \frac{\sum_i t_i \Delta Q(t_i)}{Q_\infty}.$$

El cálculo de este índice se reduce, en esencia, a obtener, en sendas columnas para las dos formulaciones A y B, los valores de $t_i \cdot \Delta Q(t_i)$, tal y como se puede constatar en las columnas **t*ΔQA** y **t*ΔQB** en el fichero **celecoxibt.xls**.

El estudiante de la asignatura de Matemática Aplicada podría intentar interpretar la expresión $\sum_i t_i \Delta Q(t_i)$.

Comparación de perfiles de disolución

Para la comparación de los perfiles de disolución, supondremos que la formulación A es la considerada como referencia. En nuestro caso, calculamos los dos siguientes coeficientes.

- Coeficiente de diferencia (f_1):

$$f_1 = 100 \frac{\sum_i |Q_A(t_i) - Q_B(t_i)|}{\sum_i Q_A(t_i)}$$

Este índice es obtenido calculando previamente las diferencias $|Q_A(t_i) - Q_B(t_i)|$ en la columna $|QB-QA|$.

- Coeficiente de similitud (f_2):

$$f_2 = 50 \cdot \log \left(\frac{100}{\sqrt{1 + \frac{\sum_{i=1}^{N_*} (Q_A(t_i) - Q_B(t_i))^2}{N_*}}} \right),$$

donde N_* es el mínimo número de instantes necesario para superar el 85 % de la disolución del medicamento (Aguilar *et al.*, 2008).

Referencias

- [1] Aguilar A., Caamaño, M., Martín, F.R. y Montejo, M. (2008) *Biofarmacia y Farmacocinética. Ejercicios y problemas resueltos*. Elsevier: Barcelona.