

2017-
2018

TRABAJO DE FIN DE GRADO DE FARMACIA

“SISTEMAS DE ECUACIONES DIFERENCIALES
ORDINARIAS EN FARMACOLOGÍA”

Alumna: Leandra López-Palacios Sánchez

Profesor: Ruymán Cruz Barroso
Departamento de Análisis Matemático,
Universidad de La Laguna.



INDICE

Resumen (Abstract)	Pág 2
1. Introducción	Pág 3
2. Métodos Numéricos para Ecuaciones Diferenciales Ordinarias en Farmacología	Pág 4
3. Disposición de fármacos mediada por objetivo	Pág 5
4. Simulaciones numéricas realizadas en la literatura	Pág 8
5. Programación del Método de Euler. Experimentos numéricos realizados	Pág 10
6. Conclusiones	Pág 13
7. Referencias	Pág 14

Resumen

El análisis matemático de los modelos farmacológicos es una rama de la farmacocinética que se está volviendo cada vez más relevante en el desarrollo de medicamentos. El énfasis en los modelos mecánicos y la comprensión cualitativa de los sistemas biológicos complejos ha mejorado considerablemente en los últimos años. Los modelos matemáticos se corresponden mayoritariamente con sistemas de ecuaciones diferenciales que, generalmente, no pueden ser resueltos de manera analítica, debido a su complejidad, y requieren por tanto ser resueltos de manera aproximada mediante métodos numéricos.

El objetivo de este trabajo es considerar un ejemplo de un proceso modular básico que está involucrado en una amplia gama de sistemas fisiológicos. Antes de presentar este modelo se lleva a cabo una breve introducción sobre los métodos numéricos para la resolución de sistemas de ecuaciones diferenciales ordinarias, en particular, se presenta el método de Euler. A continuación se introduce el modelo TMDD (disposición del fármaco mediada por objetivo) y se muestran algunas simulaciones numéricas ya conocidas en la literatura. Seguidamente se aborda la implementación en lenguaje MATLAB del método de Euler para este modelo matemático en particular, y se presentan algunos ejemplos numéricos ilustrativos nuevos. Algunas conclusiones finales son llevadas a cabo.

Abstract

The mathematical analysis of pharmacological models is a branch of pharmacokinetics that is becoming increasingly relevant in the development of medicines. The emphasis on mechanical models and the qualitative understanding of complex biological systems has greatly improved in recent years. Mathematical models correspond mostly to systems of differential equations that, usually, cannot be solved analytically, due to their complexity, and therefore they need to be solved in an approximate way by means of numerical methods.

The aim of this work is to consider an example of a basic modular process that is involved in a wide range of physiological systems. First, a brief introduction to numerical methods for ordinary differential equations is carried out, in particular, the Euler's method is presented. Secondly, the target mediated drug disposition (TMDD) model is introduced, and some numerical simulations already known in the literature are shown. Then, the implementation of Euler's method in MATLAB code for this particular mathematical model is presented, and some new illustrative numerical experiments are done. Some conclusions are finally carried out.

SISTEMAS DE ECUACIONES DIFERENCIALES ORDINARIAS EN FARMACOLOGÍA

1. INTRODUCCIÓN

El objetivo de este trabajo es entender la estrecha relación existente entre las matemáticas y la farmacología. Más concretamente, entre la farmacocinética de los sistemas biológicos y los sistemas de ecuaciones diferenciales ordinarias. Explicaremos desde el punto de vista matemático un modelo que relaciona la dosis de fármaco administrado con su respuesta farmacológica.

Los modelos farmacocinéticos se clasifican en lineales y no lineales. En la farmacocinética lineal, los procesos de absorción, distribución, metabolización y excreción (ADME) del fármaco en el organismo se ajustan a cinéticas de primer orden. Los parámetros farmacocinéticos del medicamento permanecen constantes e independientes de la dosis administrada y del tiempo, y se cumple el “principio de superposición”, por lo que la concentración en equilibrio predicha y el área bajo la curva se incrementan proporcionalmente con respecto a la dosis de fármaco administrada. En cambio, en el caso de una farmacocinética no lineal, los parámetros farmacocinéticos del medicamento se modifican tanto con la dosis administrada como con el tiempo. Algunos procesos de ADME del fármaco se ajustan a cinéticas más complejas saturables, sin existir relación lineal entre la concentración en equilibrio predicha o el área bajo la curva, y la dosis de fármaco administrada, de forma que no se cumple el “principio de superposición”. Un ejemplo de farmacocinética no lineal es el conocido modelo de Michaelis-Menten.

En los últimos años, las ideas y los modelos matemáticos ganan cada vez más fuerza en la industria farmacéutica, ya que se hace evidente que pueden contribuir a un entendimiento de los procesos fisiológicos y bioquímicos complejos, así como al análisis de conjuntos de datos complejos. Con la expansión del conocimiento sobre los procesos fisiológicos y biológicos, gracias a los resultados obtenidos en la Biología de Sistemas, se están llevando a cabo estudios en los que se utilizan ideas matemáticas sobre sistemas dinámicos. Los sistemas de ecuaciones diferenciales que se describen en la distribución del fármaco son ecuaciones de balance de materia que se resuelven, generalmente, por integración numérica. Es decir, la complejidad matemática de éstos hace que no puedan ser resueltos de manera analítica, y se tenga que recurrir a métodos numéricos para poder así obtener una solución aproximada del problema, y poder sacar a continuación conclusiones a raíz de los datos obtenidos. De manera simultánea, el Análisis Matemático también está contribuyendo a la traducción de conocimientos sobre los sistemas complejos estudiados en la Biología de Sistemas, proporcionando herramientas que el farmacólogo práctico puede utilizar para hacer sus predicciones fiables en base a los datos de que dispone. La creciente relevancia de las ideas y métodos matemáticos en el campo de la farmacología ha motivado acuñar el término **farmacología matemática** para el campo de estudio que apunta a utilizar enfoques matemáticos para lograr una mejor comprensión de los procesos farmacológicos.

El objetivo de este trabajo es presentar un modelo particular de un sistema complejo de farmacocinética no lineal que describe una dinámica rica y compleja. Este modelo nos permite comprender cómo diseccionar los diferentes procesos que componen la totalidad del sistema y determinar cuantitativamente el impacto de las diferentes constantes de velocidad y concentraciones de los compuestos. El enriquecimiento de esta herramienta es mutuo, dado que no sólo sirve para una mayor comprensión farmacológica, sino que también plantea desafíos matemáticos fascinantes.

El modelo que planteamos tiene que ver con la disposición de medicamentos mediada por objetivos (TMDD), un concepto que fue introducido por Levy en 1994 (véase [2] y las

referencias ahí citadas) para el fenómeno de la distribución de fármacos a través del enlace al objetivo farmacológico en el contexto del comportamiento farmacocinético – farmacodinámico. TMDD ha aparecido de forma relevante en la literatura como un mecanismo de depuración saturable para productos biológicos, en particular, péptidos, proteínas y anticuerpos monoclonales (mAc). En los últimos años se ha desarrollado una gran cantidad de literatura que aborda los aspectos teóricos de TMDD basados típicamente en análisis matemáticos y simulaciones numéricas.

Antes de presentar este modelo, abordaremos en la siguiente sección una breve introducción sobre la resolución numérica de sistemas de ecuaciones diferenciales ordinarias.

2. MÉTODOS NUMÉRICOS PARA SISTEMAS DE ECUACIONES DIFERENCIALES ORDINARIAS

En matemáticas, la derivada de una función mide la rapidez con la que cambia el valor de dicha función en relación al cambio del valor de su variable independiente. Así por ejemplo, si $N(t)$ representa una función que mide el número de bacterias de un cultivo en función de tiempo, la función derivada $N'(t)$ medirá la velocidad de crecimiento o decrecimiento de esta población, y la función derivada segunda $N''(t)$ la correspondiente aceleración. La complejidad de los fenómenos que ocurren en la Naturaleza hace que numerosos procesos se rijan mediante ecuaciones diferenciales (que establecen relaciones entre las funciones y sus derivadas) o sistemas de ecuaciones diferenciales (donde la relación es entre dos o más funciones a determinar).

De este modo, consideremos sistemas de ecuaciones diferenciales ordinarias (EDO) de primer orden en forma explícita,

$$y'(t) = f(t, y),$$

siendo f una función continua dada en las variables “ t ”, que interpretamos como variable temporal y que se mueve en el intervalo $[t_0, T]$, e “ y ” representa el estado m -dimensional del sistema en el tiempo t . Diremos por tanto que $y = g(t)$ es una solución particular de la EDO si cumple $g'(t) = f(t, g(t)), t \in [t_0, T]$. Para una EDO de primer orden, denominamos Problema de Valor Inicial (PVI) o problema de Cauchy, al siguiente:

$$y'(t) = f(t, y), \quad y(t_0) = y_0.$$

En matemáticas existen numerosos resultados que permiten garantizar la existencia y unicidad de soluciones para este tipo de problemas. Sorprendentemente, pocas EDO pueden ser resueltas de manera analítica (obteniendo una expresión matemática explícita por solución), por lo que hay que recurrir a métodos numéricos que permitan la resolución de éstos de manera aproximada.

El método que vamos a presentar a continuación, conocido como el **método de Euler**, es posiblemente el procedimiento más elemental para la resolución numérica de este tipo de problemas, y será el único que abordaremos en nuestro trabajo. El objetivo del mismo es considerar una partición del intervalo temporal $[t_0, T]$, $t_0 < t_1 < \dots < t_N = T$, para luego obtener como aproximación a la solución $y(t)$ los valores aproximados de ésta en la partición. Definamos $h_i = t_{i+1} - t_i, 0 \leq i \leq N - 1$ (aunque en la mayoría de los casos se consideran

particiones temporales uniformes $h_i = h = \frac{T-t_0}{N}$). El método explícito de Euler consiste en avanzar paso a paso mediante la fórmula

$$y_{n+1} = y_n + h_n \cdot f(t_n, y_n), \quad n = 0, 1, \dots, N - 1.$$

El avance y_{n+1} se interpreta geoméricamente como la aproximación obtenida en tiempo t_{n+1} trazando la recta por el punto (t_n, y_n) con pendiente $f(t_n, y_n)$.

El modelo farmacológico que abordaremos puede expresarse en la forma

$$\begin{cases} \frac{dx(t)}{dt} = -a \cdot x(t) \cdot y(t) + b \cdot z(t) - c \cdot x(t), \\ \frac{dy(t)}{dt} = d - e \cdot y(t) - a \cdot x(t) \cdot y(t) + b \cdot z(t), \\ \frac{dz(t)}{dt} = a \cdot x(t) \cdot y(t) - (b + e) \cdot z(t), \end{cases}$$

donde a, b, c, d, e son ciertas constantes y las condiciones iniciales vienen dadas por $x(0) = x_0, y(0) = y_0, z(0) = z_0$. El método de Euler, con tamaño de paso constante h viene dado por tanto por el siguiente esquema iterativo:

$$\begin{cases} x_{n+1} = x_n + h \cdot [-a \cdot x_n \cdot y_n + b \cdot z_n - c \cdot x_n], \\ y_{n+1} = y_n + h \cdot [d - e \cdot y_n - a \cdot x_n \cdot y_n + b \cdot z_n], \\ z_{n+1} = z_n + h \cdot [a \cdot x_n \cdot y_n - (b + e) \cdot z_n], \end{cases}$$

donde $x_i = x(t_i), y_i = y(t_i), z_i = z(t_i), i = 0, 1, \dots, N$. Este método será implementado en lenguaje de programación MATLAB en la Sección 5 de esta Memoria.

3. DISPOSICIÓN DE FÁRMACOS MEDIADA POR OBJETIVO (TMDD)

La disposición del fármaco mediada por objetivo (TMDD, por sus siglas en inglés) es el fenómeno en el que un fármaco se une con alta afinidad a su objetivo farmacológico, como el receptor, hasta el punto de que esto afecta a sus características farmacocinéticas. El modelo básico TMDD introducido por Levy se muestra esquemáticamente en la Fig.1: fármaco o ligando (L) se une al objetivo (R) para formar un complejo (RL). El fármaco y el objetivo se suministran y eliminan, y el complejo se internaliza. En muchas situaciones prácticas, el medicamento también está presente en un compartimento periférico del cual podría o no eliminarse.

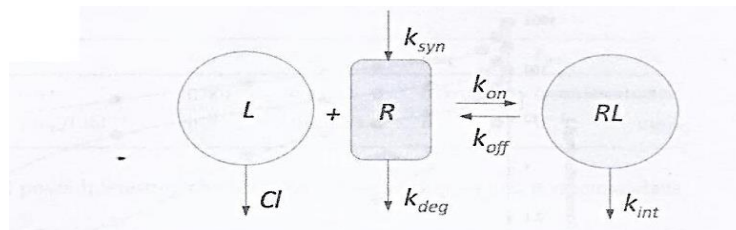


Fig.1.- Descripción esquemática del modelo básico del TMDD.

Matemáticamente, el modelo TMDD introducido por Levy, que se muestra en la Fig.1, se puede formular como un sistema de tres ecuaciones diferenciales ordinarias no lineales, una para cada compuesto:

$$\begin{cases} \frac{dL}{dt} = -k_{on}L \cdot R + k_{off}RL - k_{el}L \\ \frac{dR}{dt} = k_{syn} - k_{deg}R - k_{on}L \cdot R + k_{off}RL \\ \frac{dRL}{dt} = k_{on}L \cdot R - (k_{off} + k_{int})RL \end{cases} \quad (1)$$

Las funciones $L=L(t)$, $R=R(t)$ y $RL=RL(t)$ representan las concentraciones de ligando, objetivo y complejo ligando-objetivo, respectivamente, en cada instante de tiempo t , mientras que las constantes K_{on} y K_{off} denotan la tasa de entrada del ligando de segundo orden y tasa de salida del ligando de primer orden. El ligando se elimina de acuerdo a un proceso de primer orden que implica la constante de velocidad $K_{el} = Cl/V_c$, donde Cl denota la liberación del ligando L del compartimento central y V_c el volumen de este compartimento. El complejo ligando – objetivo se internaliza de acuerdo a un proceso de primer orden con una constante de velocidad K_{int} . Finalmente, la síntesis y la degeneración del receptor son procesos de orden cero (K_{syn}) y de primer orden (K_{deg}), respectivamente. Debemos aclarar aquí que por orden entendemos el número de factores L , R o LR que aparecen en el sistema (1) multiplicando a cada constante. Claramente, el estado estable de este sistema es cuando $L = RL = 0$ y $R = R_0 \stackrel{\text{def}}{=} \frac{k_{syn}}{k_{deg}}$.

En este trabajo nos centraremos en la dinámica del sistema TMDD después de haber administrado por vía intravenosa una dosis inicial del fármaco al sistema en equilibrio, es decir, $R(0)=R_0$ y $RL(0)=0$. La concentración de fármaco inicial resultante la denotaremos por $L(0) = L_0$. Debemos remarcar que el sistema (1) está íntimamente relacionado con el modelo clásico de Michaelis-Menten (MM) en cinética de la enzima (véase [Sección 2, 2] para los detalles), siendo de hecho (1) un sistema mucho más general que recoge al modelo MM como un caso particular.

A diferencia de la eliminación lineal de primer orden, TMDD conduce a una eliminación dinámica compleja. En la Fig. 2 mostramos los datos típicos de fármaco frente a tiempo, obtenidos después de las administraciones de cuatro bolos intravenosos, dando como resultado concentraciones iniciales de fármaco que ascienden a $L_0=30, 100, 300, \text{ y } 900 \text{ mg/L}$. La gráfica se ha obtenido de la referencia [2].

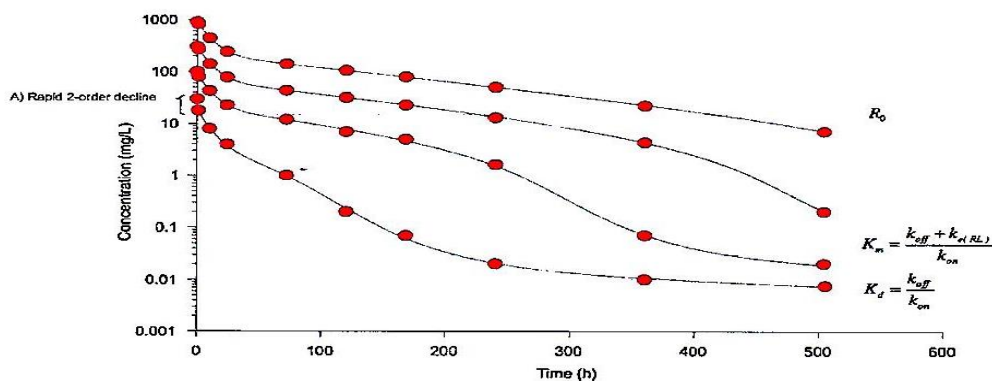


Fig. 2: Trayectoria en el tiempo del fármaco después de cuatro administraciones de dosis en bolo intravenoso de $D= 1,5-5-15-45\text{mg} / \text{Kg}$ y un volumen de compartimento de $V=0,05\text{L/Kg}$.

Las características de las fases del curso en el tiempo se identifican fácilmente en la Fig. 2. Inicialmente, los datos muestran una fase vinculante (A) seguida de una fase lineal (B), una fase no lineal (C) y una segunda fase lineal (D). Observamos en la Fig. 2 que los tiempos T_2 y T_3 se desplazan a la derecha a medida que la dosis del fármaco aumenta en cantidades iguales ΔT que parecen ser más o menos proporcionales al logaritmo de la dosis del fármaco, $\log(D)$. Las fases A, B, C y D se muestran esquemáticamente en la Fig. 3 (véase de nuevo [2]).

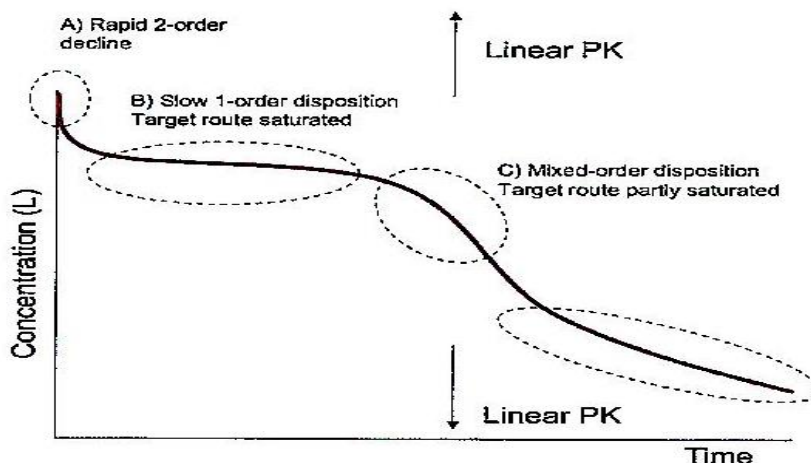


Fig. 3: El perfil del modelo TMDD presenta cuatro fases, que caracterizan distintos procesos en la disposición del medicamento.

El modelo presenta desafíos interesantes para farmacólogos y matemáticos por igual.

- Desde la perspectiva del análisis de datos, uno quisiera: (i) Identificar comportamientos característicos en conjuntos de datos de fármacos frente a series de tiempo que se rigen por un modelo TMDD. (ii) Explotar la complejidad del conjunto de datos para sacar conclusiones sobre la fisiología subyacente y (iii) Determinar cómo se pueden usar las suposiciones fisiológicas para simplificar el modelo TMDD y así hacer posible estimar los valores de los parámetros en el modelo cuando los datos son limitados.
- Desde una perspectiva analítica, el modelo TMDD es muy rico: involucra una serie de procesos diferentes, cada uno con su propia escala de tiempo: (i) unión ligando-objetivo, (ii) internalización del objetivo, (iii) síntesis y degradación del objetivo, (iv) eliminación del ligando. Combinado con concentraciones a menudo muy dispares de ligando y objetivos, esto da como resultado una variedad de diferentes tipos de dinámica.

Específicamente, a uno le gustaría saber cómo los distintos parámetros involucrados en el modelo afectan a la dinámica, derivar estimaciones de su impacto, y determinar para qué parámetros se puede describir la dinámica mediante modelos más simples. Esta última pregunta es importante, porque en muchas situaciones prácticas los datos sólo están disponibles para la concentración del fármaco libre (L).

Concluimos esta sección mencionando una formulación alternativa de la dinámica de ligandos y receptores que resulta de gran utilidad.

Leyes de Conservación: En el proceso de unión del ligando y el receptor, la cantidad total de fármaco y receptor libre y unido, $L_{tot} = L + RL$ y $R_{tot} = R + RL$, son cantidades muy útiles en el análisis del modelo TDMM que cumplen la siguiente ecuación diferencial ordinaria de equilibrio:

$$\begin{cases} \frac{dL_{tot}}{dt} = -k_{el}L - k_{int}RL \\ \frac{dR_{tot}}{dt} = k_{syn} - k_{deg}R - k_{int}RL \end{cases} \quad (2)$$

4. SIMULACIONES NUMÉRICAS REALIZADAS EN LA LITERATURA

Los ejemplos numéricos realizados en esta sección han sido llevados a cabo en [2]. El objetivo de esta sección es presentar estas simulaciones ya conocidas en la literatura sobre nuestro modelo farmacológico, para a continuación, en la siguiente sección, realizar algunos experimentos numéricos novedosos que nos permitan extraer algunas conclusiones.

Para obtener una impresión de la dinámica de los tres compuestos, mostramos simulaciones para los valores de los parámetros asociados con el conjunto de datos mostrados en la Fig. 2 y que se enumeran en la Tabla 1.

	k_{el}	k_{on}	k_{off}	k_{syn}	k_{deg}	k_{int}	R_0
Value	0.0015	0.091	0.001	0.11	0.0089	0.003	12
Unit	h^{-1}	$\{(mg/L)h\}^{-1}$	h^{-1}	$(mg/L)/h$	h^{-1}	h^{-1}	mg/L

Tabla 1: Valores de los parámetros.

La constante de disociación K_d y la constante relacionada K_m están aquí dadas por $K_d = \frac{k_{off}}{k_{on}} = 0,011 \text{ mg/L}$ y $K_m = \frac{k_{off} + k_{int}}{k_{on}} = 0.044 \text{ mg/L}$. En la Fig. 4 se muestran gráficos de las concentraciones de los tres compuestos frente al tiempo: fármaco libre (L) con una escala logarítmica, receptor libre (R), y complejo receptor-fármaco (RL) en una escala lineal.

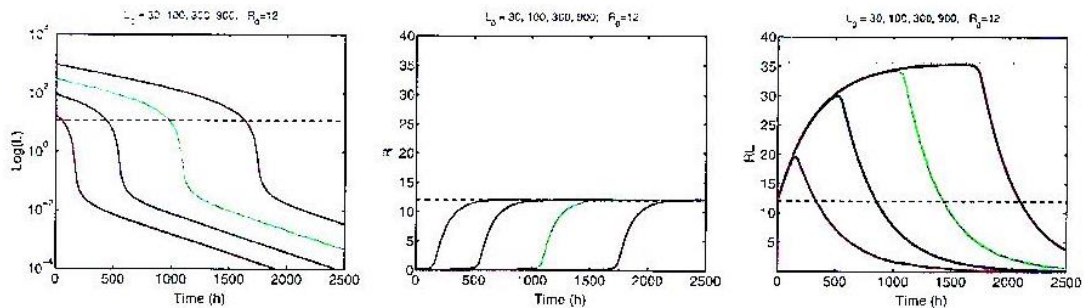


Fig. 4 Gráficos de L en una escala logarítmica (izquierda), R centro y RL (derecha) con una escala lineal, en función del tiempo. Los parámetros se encuentran en la Tabla 1 y el valor inicial del complejo del receptor y del fármaco-receptor son las concentraciones iniciales, dadas por $L = RL = 0$ y $R = R_0$. Las concentraciones iniciales del medicamento son $L_0 = 30$,

100, 300, 900 mg/L. La línea discontinua indica el nivel de referencia objetivo R_0 y la línea de puntos el valor de referencia $K_m = 0.044 \text{ mg/L}$.

A raíz de los datos obtenidos podemos extraer las siguientes conclusiones:

❖ Dinámica del fármaco:

- Las curvas de concentración de fármaco mostradas en la Fig. 4 exhiben el perfil mostrado en la Fig. 3, excepto que la fase inicial A parece estar ausente.
- En la fase B, donde $\log(L)$ es lineal, la pendiente es independiente de la dosis y aumenta a medida que aumenta la dosis de fármaco. Además, $R \approx 0$.
- La fase C es una fase de transición en la que la concentración del ligando desciende de manera repentina más rápidamente. El momento de la fase C se desplaza horizontalmente hacia la derecha a medida que la dosis de fármaco aumenta en una distancia que parece ser aproximadamente proporcional a $\log(L_0)$.
- La fase D, en la cual $\log(L)$ es lineal, es la fase terminal con pendiente $-\lambda_z$ que parece ser independiente de la dosis de medicamento. Para los valores de los parámetros de la Tabla 1 encontramos $\lambda_z \approx k_{int} = 0.003h^{-1}$.

❖ Dinámica del receptor:

- Evidentemente, los fármacos se unen al receptor muy rápidamente, agotando el suministro inicial del receptor y elevando la concentración del complejo a R_0 .
- En una escala de tiempo más larga, el receptor se sintetiza y se une al fármaco para formar un complejo receptor-fármaco adicional. De hecho, $RL(t)$ aumenta a lo largo de una curva T que comienza en $RL(0) \approx R_0$ y que finalmente se nivela a un cierto valor (cota superior) R^* , siempre que $R(t) \approx 0$. Sobre este periodo de tiempo, la siguiente ecuación para R_{tot} en (2) se convierte en una buena aproximación,

$$\frac{dR_{tot}}{dt} = k_{syn} - k_{int} R_{tot}$$

ya que $R(t) \approx 0$, por lo que $R_{tot} \approx RL$. Así, siempre que $R(t) \approx 0$ tendremos

$$RL(t) \approx R_{tot} = R_* + (R_0 - R_*)e^{-k_{int}t}, \quad R_* = \frac{k_{syn}}{k_{int}}$$

De hecho, se prueba que: $R_{tot}(t) \leq \max\{R_*, R_0\}$ para $t \geq 0$.

- Más allá de la fase C, R vuelve a R_0 y RL a 0. Esta fase también involucra dinámicas interesantes como lo muestra claramente la Fig. 5.

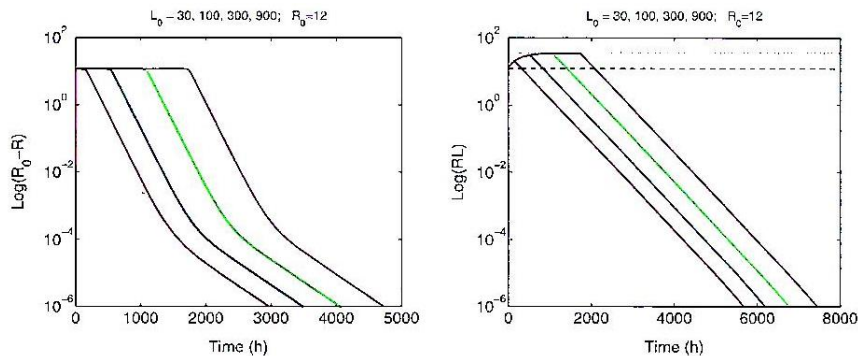


Fig. 5 Gráficos de R_0-R (izquierda) RL (derecha) en una escala logarítmica en función del tiempo (téngase en cuenta que $0 < t < 5000$ en la imagen de la izquierda y $0 < t <$

8000 en la imagen de la derecha). Los parámetros se encuentran en la Tabla 1, los valores del receptor inicial y del complejo receptor-fármaco son los iniciales dados por (2) y las concentraciones iniciales del fármaco son $L_0 = 30, 100, 300, 900$ mg/L.

5. PROGRAMACIÓN DEL MÉTODO DE EULER. EXPERIMENTOS NUMÉRICOS REALIZADOS

El objetivo de esta sección es realizar una implementación en lenguaje de programación MATLAB del método de Euler, con los siguientes objetivos:

- 1.- Constatar numéricamente los resultados mostrados en la publicación [2].
- 2.- Conocer las dificultades inherentes en la implementación de este tipo de métodos.
- 3.- Obtener algunas nuevas conclusiones a raíz de los datos obtenidos de nuestra propia implementación.

El programa que hemos codificado para resolver numéricamente nuestro problema se muestra a continuación.

```
function principal(euler,f)
%Esta función integra el método de Euler para el problema TMDD. La
función "principal" se ejecuta desde la línea de comandos con la orden
principal(@euler,@f).

a=0; b=2000; m=3; y0=[100;12;0]; N=10^4;
T=linspace(a,b,N+1);
Yeul=zeros(m,N+1);
Yeul(:,1)=y0;
Yeul=feval(euler,f,T,Yeul);

figure(1)

subplot(1,3,1)
plot(T,log(Yeul(1,:)));axis xy, grid on, xlabel('Tiempo t.'),
ylabel('log(L)'), title('Gráfica tiempo vs log(L)')

subplot(1,3,2)
plot(T,Yeul(2,:));axis xy, grid on, xlabel('Tiempo t.'), ylabel('R'),
title('Gráfica tiempo vs R')

subplot(1,3,3)
plot(T,Yeul(3,:));axis xy, grid on, xlabel('Tiempo t.'),
ylabel('RLa'), title('Gráfica tiempo vs RL')

hold off

function Y=euler(f,T,Y)
% Implementación del método de Euler.

for j=1:length(T)-1
    deriv=feval(f,T(j),Y(:,j));
    h=T(j+1)-T(j);
    Y(:,j+1)=Y(:,j)+h*deriv(:);
end

function deriv=f(t,y)
% Dado un tiempo "t", y un vector "y", de dimensión m, se evalúa la
primera derivada temporal de la solución y(t): deriv=f(t,y).
```

```
m=length(y); deriv=zeros(m);
```

```
a=0.091; b=0.001; c=0.0015; d=0.11; e=0.0089 ; f=0.003;
```

```
deriv=[-a*y(1)*y(2)+b*y(3)-c*y(1);d-e*y(2)-a*y(1)*y(2)+b*y(3);  
a*y(1)*y(2)-(b+f)*y(3)];
```

Mostramos a continuación algunas gráficas sobre los experimentos numéricos realizados:

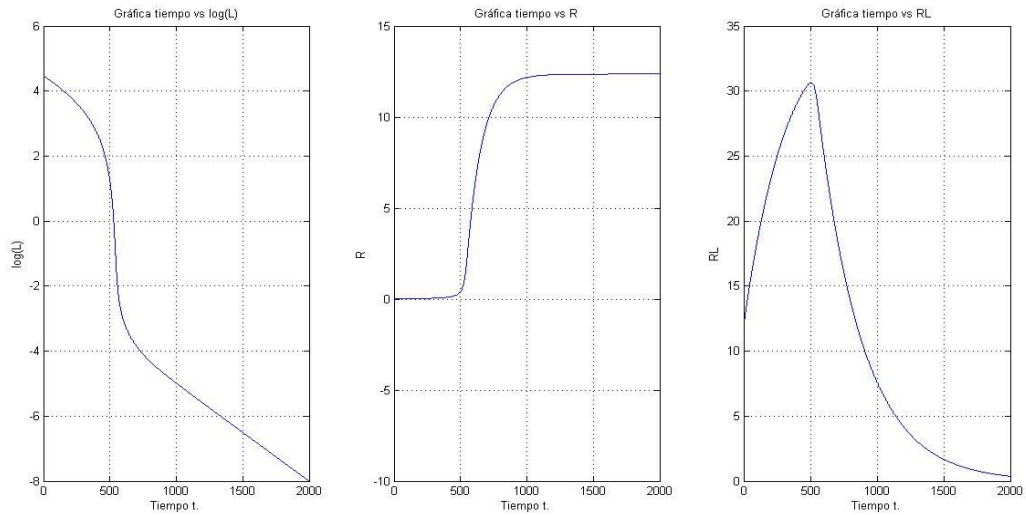


Fig. 6: muestra los resultados obtenidos al emplear los mismos datos que los empleados en [2]. Podemos constatar que los resultados obtenidos coinciden con los ya publicados, lo cual nos permite constatar, en particular, la validez del código presentado.

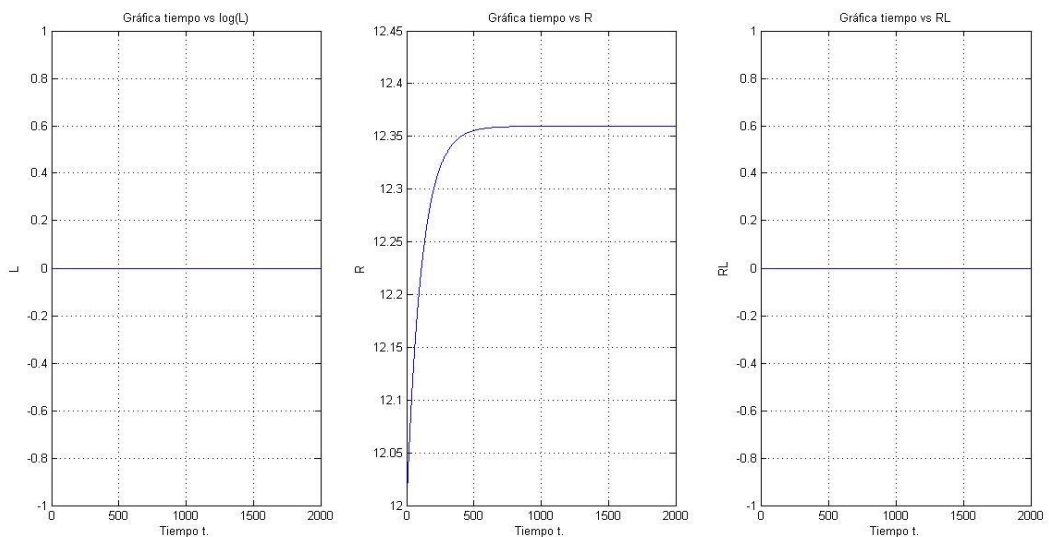


Fig. 7: muestra los resultados obtenidos para el caso estable, $L(0)=RL(0)=0$, $R(0)=12$ mg/L. Como es de esperar, se observa en esta situación la solución trivial $L(t)=0$, $RL(t)=0$.

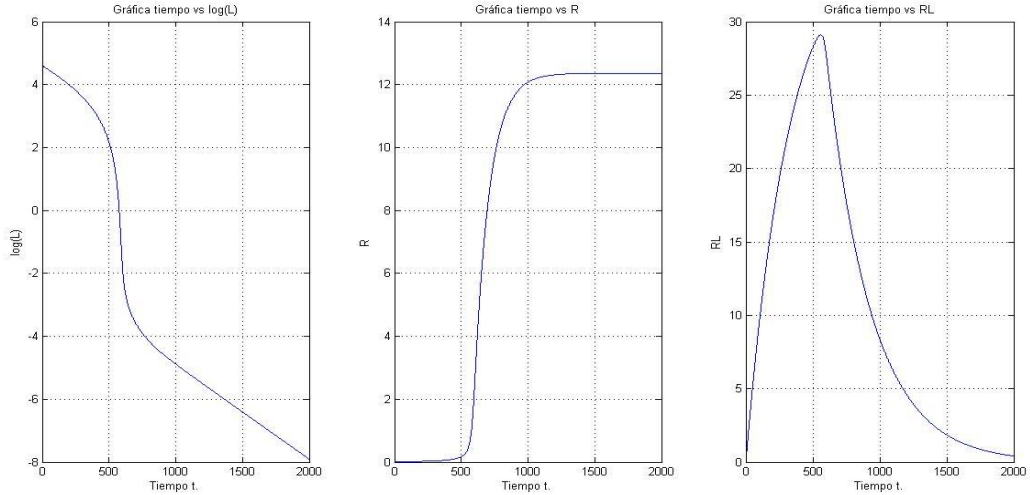


Fig. 8: muestra resultados obtenidos cuando suponemos que no hay concentración inicial de objetivo ($R(0)=0$), situación no considerada en [2]. Manteniendo el mismo dato $L(0)=100$ mg/L, podemos concluir que esta situación no difiere sustancialmente a la situación presentada en la Fig. 1.

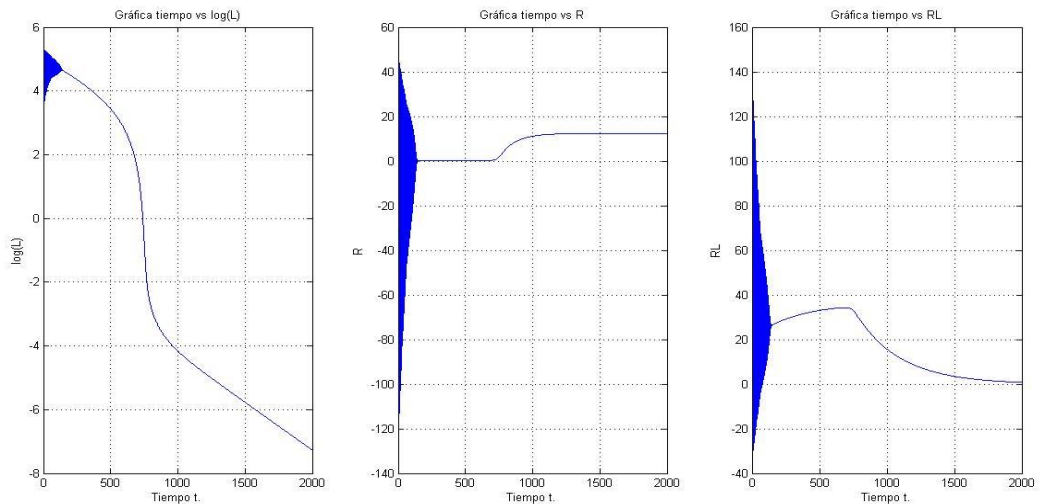


Fig. 9: caso de inestabilidad numérica. Manteniendo $R(0)=12$ mg/L, al incrementar el valor de $L(0)$ a $L(0)=180$ mg/L apreciamos un resultado que no se corresponde con lo esperado. Esto es debido a que, al aplicar el método de Euler, que es posiblemente el método más elemental existente en integración numérica, nos hemos tropezado con un ejemplo para el cual la solución aproximada que proporciona el método no converge a la solución exacta del problema. Para solventar esta situación cabría recurrir a métodos numéricos más potentes y sofisticados, como pudieran ser los métodos de tipo Runge-Kutta de orden superior.

6. CONCLUSIONES

Algunos temas que en los últimos años han enriquecido la literatura sobre el modelo TMDD y sus aplicaciones en el análisis de datos son:

- a. **Análisis Matemático:** El modelo básico de TMDD (1) se ha estudiado desde una perspectiva matemática para comprender las propiedades intrínsecas del sistema de ecuaciones diferenciales. Aston y colaboradores estudiaron la consolidación inicial de la fase A estimando R_{min} y obtuvieron condiciones para el impulso inicial después de una dosis en bolo intravenoso. El sistema completo fue estudiado, sujeto a suposiciones a priori en los valores de los parámetros: (i) una gran afinidad del fármaco al receptor, (ii) la tasa de eliminación del ligando y receptor, y la tasa de internalización del complejo son comparables en tamaño a K_{off} y (iii) $L_0 > R_0$. Esto da como resultado una sucesión de escalas de tiempo bien definidas, estimaciones analíticas de los tiempos de transición de las diferentes fases, y los valores correspondientes de la concentración del fármaco, receptor y concentración de receptor-fármaco. Sería interesante explorar cuánto de robustas son estas estimaciones cuando se relajan algunas de las suposiciones.
- b. **Comportamiento Periférico:** En muchas situaciones prácticas, el compartimento central se conecta al compartimento periférico. La transferencia entre ambos compartimentos agrega otra escala de tiempo al proceso y afecta a los gráficos de concentración frente al tiempo en el compartimento central y a las estimaciones obtenidas para el sistema básico (1). En particular, el compartimento inicial revelará el impacto sobre la distribución sobre los dos compartimentos, y en el compartimento a largo plazo mostrará el efecto de la pendiente del terminal, especialmente cuando la transferencia entre los dos compartimentos es lenta.
- c. **Objetivo en Compatibilidad Periférica:** En un estudio reciente, Cao y Jusko investigaron la situación cuando el objetivo se encuentra en el líquido intersticial, es decir, en un compartimento periférico. Ahí se demuestra que los parámetros que están relacionados con el receptor y su unión al fármaco, como R_{tot} , K_d , K_m y K_{int} , se ven afectados. Esto requiere llevar a cabo generalizaciones a análisis ya conocidos en donde los gráficos de propiedades características de los fármacos frente al tiempo se interpretan en términos de las propiedades y los parámetros en el modelo.

De una manera más personalizada, y para finalizar esta Memoria, cabe mencionar que este trabajo nos ha servido para entender la importancia de la teoría de sistemas de ecuaciones diferenciales ordinarias en problemas relacionados con la farmacocinética a través de un conocido modelo estudiado en la literatura, para entender que la complejidad matemática de tales problemas requiere que éstos sean resueltos de manera aproximada mediante métodos numéricos, para comprender que la resolución matemática permite extraer conclusiones farmacológicas interesantes a los procesos, algo que está teniendo una mayor demanda en los últimos tiempos, y en menor medida, para introducirnos en el lenguaje de programación MATLAB con el fin de poder realizar personalmente algunas ilustraciones numéricas que me han permitido extraer algunas conclusiones farmacológicas al proceso descrito en este trabajo.

7. REFERENCIAS

1. Apuntes de Biofarmacia y Farmacocinética. Universidad de La Laguna. <https://e-guia.ull.es/farmacologia/query.php?codigo=249294202>.
2. Piet H. van der Graad, Meil Benson y Lambertus A. Peletier, “ Topics in Mathematical Pharmacology”. J. Dyn. Diff. Equat. (2016) 28, 1337-1356.
3. Iserles, A., “A first course in the numerical analysis of differential equations”, Cambridge University Press, 1996.