



Trabajo de fin de grado en Farmacia

**RESOLUCIÓN DE SISTEMAS
DE ECUACIONES
DIFERENCIALES EN
FARMACOCINÉTICA CON UN
SISTEMA ALGEBRAICO DE
COMPUTACIÓN**

CATHERINE LORENA MOSQUERA ROMERO



15 DE JULIO DEL 2022

TUTOR: JUAN CARLOS SANTOS LEÓN
Departamento de Análisis Matemático

Resumen

Con el pasar de los años las herramientas tecnológicas nos han ayudado a hacer más fácil y eficaz muchos aspectos de la vida, a nivel personal y sobre todo profesional. Con este trabajo una vez más se quiere dar cuenta de ello, y es que gracias a aplicaciones informáticas se puede agilizar cálculos largos y tediosos. En la farmacocinética al igual que en otras ramas del estudio de fármacos se hace uso de modelos matemáticos que permiten explicar de forma clara el comportamiento del organismo en ciertos procesos, pero a su vez estos modelos pueden ser difíciles de resolver. Con el uso de un C.A.S. (Computer Algebra System), concretamente *Maxima* podemos llevar a cabo estas resoluciones de manera correcta y sencilla. Para ello se utilizarán dos métodos de resolución de ecuaciones diferenciales conocidas como operador D y transformada de Laplace ambos métodos los implementaremos en el sistema Maxima y aplicaremos a la resolución de algunos sistemas de ecuaciones diferenciales que surgen en farmacocinética.

Abstract

Over the years technology has helped us to make many aspects of our life easier and more efficient on a personal and professional level. In this essay we demonstrate once again that thanks to technology, we can speed up long and tedious calculations. In pharmacokinetics, as in other areas of drug studies, mathematical models are used to explain the organism behaviour in certain processes, but at the same time those models can be difficult to solve. With the use of C.A.S. (Computer Algebra System), specifically *Maxima*, those resolutions can be carried out correctly and easily. To do so, we will use two techniques to solve differential equations system known as the D operator and the Laplace transform. Then we will implement both techniques in *Maxima* and apply them in differential equation resolution used in pharmacokinetic.

Índice

| | |
|--|----|
| Resumen/Abstract | 2 |
| 1. Introducción | 4 |
| 2. Objetivos | 5 |
| 3. Métodos matemáticos en la resolución de ecuaciones diferenciales | 5 |
| 3.1 Método del operador D para sistemas 2×2 | 5 |
| 3.2 Método del operador D para sistemas 3×3 | 7 |
| 3.3 Método de Laplace | 8 |
| 4. Implementación en código <i>Maxima</i> | 8 |
| 4.1 Sistema <i>Maxima</i> . Algunos elementos básicos | 8 |
| 4.2 Practica 1: Método del operador D para un sistema 2×2 | 9 |
| 4.3 Practica 2: Método del operador D para un sistema 3×3 | 12 |
| 4.4 Practica 3: Método de Laplace para un sistema 3×3 | 14 |
| 4.5 Practica 4: Método de Laplace para un sistema general $n \times n$ | 16 |
| 5. Conclusiones | 18 |
| 6. Bibliografía | 19 |

1. Introducción.

La farmacocinética es la parte de la farmacología que estudia el paso de los medicamentos a través del organismo en función del tiempo y la dosis. Para ello se ayuda de modelos matemáticos que simplifican el complejo sistema biológico que es el organismo y los procesos que el fármaco experimenta en él. Se utilizan diferentes tipos de modelos matemáticos, a partir de los cuales se desarrollan las ecuaciones que describen la evolución temporal del fármaco en el organismo con los procesos de absorción, distribución y eliminación. Estos modelos por lo general están descritos en forma de sistemas de ecuaciones diferenciales. Una ecuación diferencial (e.d.) es una ecuación matemática que relaciona una función con sus derivadas, y el objetivo fundamental es calcular la función incógnita. Las e.d. se clasifican según el orden y tipo, el orden de una e.d. es el orden de la derivada más alta que comparece en la ecuación. Y según el tipo encontramos, por ejemplo, separables y lineales. Se entiende por solución de una e.d. cuando una función $y = f(x)$, se sustituye en una e.d. y transforma esa e.d. en una identidad. Hay dos tipos de soluciones, la solución general es una relación que caracteriza a todas las infinitas funciones solución y la solución particular es cualquier solución tomada de la solución general. Por otra parte, un sistema de ecuaciones diferenciales es un conjunto de n e.d. con n funciones incógnitas y un conjunto de condiciones de iniciales.

En este trabajo nos centraremos en sistemas de e.d. de la forma,

$$\begin{aligned}x'_1(t) &= a_{11}x_1(t) + a_{12}x_2(t) + \dots + a_{1n}x_n(t) \\x'_2(t) &= a_{21}x_1(t) + a_{22}x_2(t) + \dots + a_{2n}x_n(t) \\&\vdots \\x'_n(t) &= a_{n1}x_1(t) + a_{n2}x_2(t) + \dots + a_{nn}x_n(t)\end{aligned}$$

Que en forma matricial se puede escribir por

$$x' = Ax$$

siendo

$$x = x(t) = (x_1(t), \dots, x_n(t))^T$$

y A la matriz

$$A = \begin{pmatrix} a_{11} & a_{12} & \dots & \dots & a_{1n} \\ a_{21} & a_{22} & \dots & \dots & a_{2n} \\ a_{31} & a_{32} & \dots & \dots & a_{3n} \\ \vdots & & & & \\ a_{n1} & a_{n2} & \dots & \dots & a_{nn} \end{pmatrix}$$

Se trata de un sistema de e.d. donde cada ecuación es de orden uno y lineal.

Para resolver un sistema de e.d. existen numerosas técnicas [1]. Nos centraremos en dos, el método del operador D y la transformada de Laplace.

2. Objetivos.

Para resolver los sistemas de ecuaciones diferenciales proponemos el uso de un sistema algebraico computacional (C.A.S.), el cuál es un programa de ordenador o calculadora avanzada que facilita el cálculo simbólico, es decir, trabaja con ecuaciones y formulas simbólicamente, además de numéricamente. Permitiendo automatizar manipulaciones largas y difíciles.

Existen diferentes tipos de C.A.S., orientados algunos a un campo específico como el algebra o la geometría y otros tienen propósito general.

Para nuestro fin trabajaremos con *Maxima*, un C.A.S. libre y de propósito general.

Y nuestro objetivo es el de implementar y aplicar el procedimiento *Maxima*, a la resolución de algunos sistemas de ecuaciones diferenciales que aparecen en farmacocinética.

3. Métodos matemáticos en la resolución de sistemas de ecuaciones diferenciales.

3.1. Método del operador D para sistemas 2x2

Un operador se puede definir como un objeto matemático que toma una función y nos devuelve otra. Trabajaremos con el operador diferencial “D”, que al aplicarlo a una función $y = f(x)$, nos devuelve la derivada de dicha función $Dy = y'$.

Un sistema 2x2, es aquel que viene descrito por dos ecuaciones diferenciales y dos incógnitas

Sistema general 2x2:

$$\left. \begin{aligned} x_1' &= a_{11}x_1 + a_{12}x_2 \\ x_2' &= a_{21}x_1 + a_{22}x_2 \end{aligned} \right\} \quad (1)$$

Podemos, por ser de orden bajo, obtener la solución general por el método del operador D. Para ello lo escribimos en notación del operador diferencial,

$$Dx_1 = a_{11}x_1 + a_{12}x_2$$

$$Dx_2 = a_{21}x_1 + a_{22}x_2$$

Sacamos factor común e igualamos a cero,

$$(D - a_{11})x_1 - a_{12}x_2 = 0$$

$$-a_{21}x_1 + (D - a_{22})x_2 = 0.$$

Usando determinantes obtenemos,

$$\begin{vmatrix} D - a_{11} & -a_{12} \\ -a_{21} & D - a_{22} \end{vmatrix} x_1 = \begin{vmatrix} 0 & -a_{12} \\ 0 & D - a_{22} \end{vmatrix} = 0$$

$$\begin{vmatrix} D - a_{11} & -a_{12} \\ -a_{21} & D - a_{22} \end{vmatrix} x_2 = \begin{vmatrix} D - a_{11} & 0 \\ -a_{21} & 0 \end{vmatrix} = 0.$$

Para que esto se cumpla debe ser,

$$\begin{vmatrix} D - a_{11} & -a_{12} \\ -a_{21} & D - a_{22} \end{vmatrix} = 0.$$

Es decir,

$$D^2 - Da_{22} - Da_{11} + a_{11}a_{22} - a_{12}a_{21} = 0.$$

Sacamos factor común,

$$D^2 - (a_{22} + a_{11})D - a_{11}a_{22} - a_{12}a_{21} = 0. \quad (2)$$

Es una ecuación de segundo grado en D. Suponemos, como así ocurre en nuestro caso práctico que existen dos raíces reales y distintas que llamaremos α y β .

Se puede demostrar que la solución general del sistema es de la forma,

$$\left. \begin{aligned} x_1 &= c_1 e^{\alpha t} + c_2 e^{\beta t} \\ x_2 &= c_3 e^{\alpha t} + c_4 e^{\beta t} \end{aligned} \right\} \quad (3)$$

No podemos trabajar con cuatro constantes arbitrarias, hemos de reducirlo a solo dos (por ejemplo, c_1 y c_2) y para ello calculamos c_3 y c_4 en términos de c_1 y c_2 .

Tomamos la segunda ecuación de los sistemas (1) y (3) e igualamos sus derivadas

$$\alpha c_3 e^{\alpha t} + \beta c_4 e^{\beta t} = a_{21}(c_1 e^{\alpha t} + c_2 e^{\beta t}) + a_{22}(c_3 e^{\alpha t} + c_4 e^{\beta t}).$$

Igualamos a cero,

$$(\alpha c_3 - a_{21}c_1 - a_{22}c_3)e^{\alpha t} + (\beta c_4 - a_{21}c_2 - a_{22}c_4)e^{\beta t} = 0.$$

Se ha de cumplir que lo anterior ha de ser igual a cero para cualquier t, entonces,

$$\alpha c_3 - a_{21}c_1 - a_{22}c_3 = 0$$

$$\beta c_4 - a_{21}c_2 - a_{22}c_4 = 0.$$

O lo que es lo mismo,

$$(\alpha - a_{22})c_3 - a_{21}c_1 = 0$$

$$(\beta - a_{22})c_4 - a_{21}c_2 = 0.$$

Despejamos c_3 y c_4 y obtenemos,

$$c_3 = \frac{a_{21}c_1}{\alpha - a_{22}}$$

$$c_4 = \frac{a_{21}c_2}{\beta - a_{22}}$$

Sustituimos c_3 y c_4 en (3), con lo que la solución general del sistema (1) queda,

$$\left. \begin{aligned} x_1(t) &= c_1 e^{\alpha t} + c_2 e^{\beta t} \\ x_2(t) &= \frac{a_{21} c_1}{\alpha - a_{22}} e^{\alpha t} + \frac{a_{21} c_2}{\beta - a_{22}} e^{\beta t} \end{aligned} \right\} \quad (4)$$

3.2. Método del operador D para sistemas 3x3

Un sistema 3x3 en forma general lo podemos expresar como,

$$\left. \begin{aligned} x_1' &= a_{11}x_1 + a_{12}x_2 + a_{13}x_3 \\ x_2' &= a_{21}x_1 + a_{22}x_2 + a_{23}x_3 \\ x_3' &= a_{31}x_1 + a_{32}x_2 + a_{33}x_3 \end{aligned} \right\} \quad (5)$$

Al igual que en el caso anterior de 2x2, aplicando el operador D a cada ecuación se puede llegar tras varios cálculos a que el determinante siguiente deberá ser igual a cero,

$$\begin{vmatrix} D - a_{11} & -a_{12} & -a_{13} \\ -a_{21} & D - a_{22} & -a_{23} \\ -a_{31} & -a_{32} & D - a_{33} \end{vmatrix} = 0. \quad (6)$$

Resolviendo obtenemos un polinomio de grado tres en la variable D, que nos da tres raíces. Suponemos que estas raíces son reales y distintas.

Sean α , β , y γ esas raíces, la solución del sistema (5) queda:

$$\left. \begin{aligned} x_1(t) &= c_1 e^{\alpha t} + c_2 e^{\beta t} + c_3 e^{\gamma t} \\ x_2(t) &= c_4 e^{\alpha t} + c_5 e^{\beta t} + c_6 e^{\gamma t} \\ x_3(t) &= c_7 e^{\alpha t} + c_8 e^{\beta t} + c_9 e^{\gamma t} \end{aligned} \right\} \quad (7)$$

Solo puede haber tres constantes arbitrarias, digamos c_1 , c_2 y c_3 , el resto (c_4, c_5, \dots, c_9) hay que calcularlas en función de c_1, c_2 y c_3 .

Para ello, sustituimos las expresiones anteriores en la segunda ecuación del sistema (5),

$$\alpha c_4 e^{\alpha t} + \beta c_5 e^{\beta t} + \gamma c_6 e^{\gamma t} = a_{21}(c_1 e^{\alpha t} + c_2 e^{\beta t} + c_3 e^{\gamma t}) + a_{22}(c_4 e^{\alpha t} + c_5 e^{\beta t} + c_6 e^{\gamma t}) + a_{23}(c_7 e^{\alpha t} + c_8 e^{\beta t} + c_9 e^{\gamma t}). \quad (8)$$

También sustituimos en la tercera ecuación del sistema (5),

$$\alpha c_7 e^{\alpha t} + \beta c_8 e^{\beta t} + \gamma c_9 e^{\gamma t} = a_{31}(c_1 e^{\alpha t} + c_2 e^{\beta t} + c_3 e^{\gamma t}) + a_{32}(c_4 e^{\alpha t} + c_5 e^{\beta t} + c_6 e^{\gamma t}) + a_{33}(c_7 e^{\alpha t} + c_8 e^{\beta t} + c_9 e^{\gamma t}). \quad (9)$$

De (8) pasando todo al lado izquierdo, sacando factor común e igualando a cero los coeficientes de las exponenciales obtenemos,

$$(\alpha - a_{22})c_4 - a_{21}c_1 - a_{23}c_7 = 0 \quad (a)$$

$$(\beta - a_{22})c_5 - a_{21}c_2 - a_{23}c_8 = 0 \quad (b)$$

$$(\gamma - a_{22})c_6 - a_{21}c_3 - a_{23}c_9 = 0 \text{ (c)}$$

De (9) llevando a cabo el mismo procedimiento obtenemos,

$$(\alpha - a_{33})c_4 - a_{31}c_1 - a_{33}c_7 = 0 \text{ (d)}$$

$$(\beta - a_{33})c_5 - a_{31}c_2 - a_{33}c_8 = 0 \text{ (e)}$$

$$(\gamma - a_{33})c_6 - a_{31}c_3 - a_{33}c_9 = 0 \text{ (f)}$$

Tenemos un sistema lineal de seis ecuaciones (a), (b), (c), (d), (e), (f), con seis incógnitas c_4, c_5, \dots, c_9 .

Una vez resuelto sustituyendo $c_4, c_5, c_6, c_7, c_8, c_9$ en (9) conseguiremos la solución general del sistema. Con esto, tenemos suficiente información para implementar el *Maxima*.

3.3 Método de Laplace

La Transformada de Laplace es una técnica que permite transformar los problemas de ecuaciones diferenciales en problemas algebraicos. El problema algebraico suele ser sencillo de resolver. Y una vez resuelto éste la transformada inversa de la solución algebraica permite obtener la solución al problema inicial.

La transformada de Laplace de una función $f(t), t \geq 0$, es la función $F(s)$ dada por,

$$F(s) = \mathcal{L}\{f(t)\} = \int_0^{\infty} e^{-st} f(t) dt.$$

Estos son algunos ejemplos de transformada para funciones básicas:

a. $\mathcal{L}\{1\} = \frac{1}{s}$

b. $\mathcal{L}\{t^n\} = \frac{n!}{s^{n+1}}$

c. $\mathcal{L}\{e^{at}\} = \frac{1}{s-a}$

d. $\mathcal{L}\{f^n(t)\} = s^n F(s) - s^{n-1} f(0) - s^{n-2} f'(0) \dots - f^{n-1}(0).$

Como se ha mencionado, así como se va en un sentido se puede ir al contrario, y a este proceso se le conoce como la transformada inversa de Laplace, es decir, dada $F(s)$ hallar la función $f(t)$ que corresponde a esa transformación.

$$\mathcal{L}^{-1}\{F(s)\} = f(t).$$

Por ejemplo, $\mathcal{L}^{-1}\left\{\frac{1}{s}\right\} = 1.$

4. Implementación del código *Maxima*

4.1 El sistema *Maxima*. Algunos elementos básicos

Maxima es un C.A.S. (de sus siglas en inglés, Computer Algebra System), un programa que realiza cálculos matemáticos de forma tanto numérica como simbólica, es decir, sabe

tanto manipular números como calcular de forma analítica, por ejemplo, la derivada de una función.

Para trabajar con *Maxima* es imprescindible conocer una serie de órdenes o comandos que nos permitirán resolver adecuadamente todas las tareas que van surgiendo [13].

Mencionaremos a continuación unos pocos de los comandos de mayor interés en este trabajo ya que describirlos todos es imposible por razones de espacio:

- *solve* ([ecuaciones], [variables]), esta orden nos da todas las soluciones, ya sean reales o complejas de un sistema de ecuaciones.
- *linsolve* ([ecuaciones], [variables]), se utiliza igual que el *solve*, pero es más conveniente para sistemas de ecuaciones lineales.
- *desolve* (edos, variables), resuelve sistemas de ecuaciones diferenciales ordinarias lineales mediante la transformada de Laplace
- *diff* (expr, variable), se utiliza para calcular la derivada de una función real de variable real.
- *define* (funciones, expresiones), se utiliza para definir una función. Esta orden evalúa los comandos que pongamos en la definición.
- *laplace* (expr, t, s), calcula la transformada de Laplace de *expr* con respecto de la variable *t* y parámetro de transformación *s*.
- *ilt* (expr, s, t), calcula la transformada inversa de Laplace de *expr* con respecto de *s* y parámetro *t*.

Y por último usaremos la instrucción *block* [12], que permite programar funciones, que lleven a cabo una serie de instrucciones consecutivas, que se ejecutan secuencialmente y nos devuelve aquello que deseemos. Esto hace el proceso aún más práctico y rápido comparado con una ejecución de ordenes en línea de comandos.

4.2 Practica 1: Método del operador D sistema 2x2 (Modelo bicompartimental intravasal)

Los modelos compartimentales describen el perfil cinético de un fármaco. Para este caso tomaremos como ejemplo [8], que nos establece el siguiente sistema de ecuaciones diferenciales para describir el modelo bicompartimental intravasal, el cual supone que el organismo está formado por dos compartimentos. Es un modelo de cinética lineal y orden uno.

$$\left. \begin{aligned} \frac{dQ_c}{dt} &= -(k_{12} + \lambda)Q_c + k_{21}Q_p \\ \frac{dQ_p}{dt} &= k_{12}Q_c - k_{21}Q_p \end{aligned} \right\} \text{ Sistema de ecuaciones que define el modelo (10)}$$

Donde Q_c se refiere al compartimento central, Q_p al compartimento periférico, el valor k_{12} representa la constante de tasa de paso del medicamento del compartimiento central al periférico, el valor k_{21} lo mismo, pero del compartimiento periférico al central y el valor λ es la tasa de eliminación.

Comparando este sistema, con el sistema general 2x2, obtenemos que:

$$a_{11} = -(k_{12} + \lambda), a_{12} = k_{21}, a_{21} = k_{12} \text{ y } a_{22} = -k_{21}.$$

Empezamos introduciendo en *Maxima* los valores de las constantes,

```
→ k12: 0.5792; k21: 0.4725; λ: 0.1185;
→ a11: -(k12+λ); a12: k21; a21 : k12; a22 : - k21;
```

Definimos la matriz de coeficientes, a la que llamaremos A,

```
→ A: matrix( [D-a11,-a12] , [-a21,D-a22] );
(A) 
$$\begin{pmatrix} D+0.6977 & -0.4725 \\ -0.5792 & D+0.4725 \end{pmatrix}$$

```

Resolvemos la ecuación determinante (2),

```
→ s: solve(determinant(A)=0,D), numer;
(s) [D=-1.120218,D=-0.04998248]
```

Asignamos valores a α y β los exponentes de las funciones exponenciales para construir la solución,

```
→ α: rhs(s[1]), numer; β: rhs(s[2]), numer;
(α) -1.120218
(β) -0.04998248
```

Resolvemos el sistema lineal, determinado por (4), para una cantidad inicial en $t = 0$ de 180 mg.

```
→ sol: linsolve([c1+c2=180, a21·c1/(α-a22)+a21·c2/(β-a22)], [c1, c2]), numer;
(sol) [c1=108.9379,c2=71.0621]
```

Asignamos valores a c_1 y c_2 los coeficientes de los exponenciales,

```
→ c1: rhs(sol[1]), numer; c2: rhs(sol[2]), numer;
(c1) 108.9379
(c2) 71.0621
```

Ya podemos construir las soluciones, $y(t)$ representa el compartimento periférico Q_p y $x(t)$ el compartimento central Q_c .

```
→ define( x(t), c1·%e^(α·t)+c2·%e^(β·t));
(%o17) x(t) := 71.0621 %e-0.04998248 t + 108.9379 %e-1.120218 t
→ define( y(t), (a21·c1)·%e^(α·t)/(α-a22)+(a21·c2)·%e^(β·t)/(β-a22));
(%o27) y(t) := 97.41412 %e-0.04998248 t - 97.41412 %e-1.120218 t
```

Comprobamos que la solución obtenida es correcta, comparando los valores obtenidos con los dados por [8], que mostramos en la tabla 5

```

→ float(x(0.5)); float(x(1)); float(x(2)); float(x(3)); float(x(4)); float(x(6)); float(x(8)); float(x(9)); float(x(12));
(%o18) 131.5277
(%o19) 103.1341
(%o20) 75.89422
(%o21) 64.94845
(%o22) 59.41837
(%o23) 52.7809
(%o24) 47.655
(%o25) 45.3229
(%o26) 39.00807

→ float(y(0.5)); float(y(1)); float(y(2)); float(y(3)); float(y(4)); float(y(6)); float(y(8)); float(y(9)); float(y(12));
(%o28) 39.37201
(%o29) 60.88745
(%o30) 77.78098
(%o31) 80.46802
(%o32) 78.65845
(%o33) 72.05636
(%o34) 65.2953
(%o35) 62.1197
(%o36) 53.4731

```

Tabla 5: Modelo Bicompartimental Intravasal

| $t(h)$ | Compartimiento central | | | | Compartimiento periférico | | | |
|--------|------------------------|-----------|-------------|-----------|---------------------------|-----------|-------------|-----------|
| | Q_{ejplo} | Q_{R-K} | C_{ejplo} | C_{R-K} | Q_{ejplo} | Q_{R-K} | C_{ejplo} | C_{R-K} |
| 0.5 | 131.5289 | 131.5278 | 11.4723 | 11.4721 | 39.3716 | 39.3720 | 2.8014 | 2.8015 |
| 1 | 103.1357 | 103.1341 | 8.9957 | 8.9956 | 60.8870 | 60.8874 | 4.3324 | 4.3324 |
| 2 | 75.8961 | 75.8943 | 6.6198 | 6.6197 | 77.7807 | 77.7809 | 5.5344 | 5.5344 |
| 3 | 64.9503 | 64.9502 | 5.6651 | 5.6651 | 80.4678 | 80.4664 | 5.7256 | 5.7255 |
| 4 | 59.4202 | 59.4211 | 5.1828 | 5.1828 | 78.6582 | 78.6560 | 5.5968 | 5.5967 |
| 6 | 52.7827 | 52.7836 | 4.6038 | 4.6039 | 72.0559 | 72.0540 | 5.1271 | 5.1269 |
| 8 | 47.6569 | 47.6565 | 4.1567 | 4.1567 | 65.2945 | 65.2940 | 4.6460 | 4.6459 |
| 9 | 45.3248 | 45.3239 | 3.9533 | 3.9533 | 62.1188 | 62.1188 | 4.4200 | 4.4200 |
| 12 | 39.0100 | 39.0084 | 3.4025 | 3.4024 | 53.4717 | 53.4728 | 3.8047 | 3.8048 |

Se puede observar que los resultados son iguales, salvo errores de redondeo.

Los cálculos anteriores fueron realizados en línea de comandos. Resulta más adecuado reunir todos los cálculos en la estructura block de *Maxima*.

El siguiente block permite resolver cualquier sistema 2x2 de la forma (1), junto con unas condiciones iniciales dadas y por el método del operador D.

```

(%i3) MD2(a11,a12,a21,a22,ci)=block( [ ],
A:matrix( [D-a11, -a12], [-a21, D-a22] ),
s : solve(determinant(A)=0, D),
α : rhs(s[1]), β : rhs(s[2]),
sol: linsolve([c1+c2=ci, a21·c1/(α-a22) + a21·c2/(β-a22)=0],[c1,c2]),
c1 :rhs(sol[1]), c2 : rhs(sol[2]),
define(x(t), c1·exp(α·t) +c2·exp(β·t)),
define(y(t), exp(α·t)·a21·c1/(α-a22) + exp(β·t)·a21·c2/(β-a22))
)$

```

Para los datos del ejemplo anterior escribiríamos,

```

(%i4) MD2(-0.6977,0.4725,0.5792,-0.4725,180)$

```

Y obtenemos la solución,

```
(%i26) x(t)$;
      %, numer;
(%o26) 71.0621 %e-0.04998248 t + 108.9379 %e-1.120218 t

(%i28) y(t)$;
      %, numer;
(%o28) 97.41412 %e-0.04998248 t - 97.41412 %e-1.120218 t
```

que coincide con la ya obtenida anteriormente.

4.3 Practica 2: Método del operador D sistema 3x3 (Cadena metabólica, efecto de primer paso hepático)

Tomando como ejemplo el sistema de ecuaciones diferenciales, el determinado por el modelo de cadenas metabólicas que describe el efecto de primer paso vía intravenosa tipo bolus [10],

$$\left. \begin{aligned} \frac{dx_1}{dt} &= -k_{11}x_1 + k_{21}x_2 \\ \frac{dx_2}{dt} &= k_{12}x_1 - k_{22}x_2 \\ \frac{dx_3}{dt} &= k_{23}x_2 - k_{30}x_3 \end{aligned} \right\} \begin{array}{l} \text{Sistema de ecuaciones que define el modelo} \\ (11) \end{array}$$

Donde x_1 representa la cantidad de fármaco presente en el organismo exceptuando el hígado, x_2 la cantidad de fármaco presente en el hígado y x_3 la cantidad de metabolito. La constante k_{ij} es la velocidad de transferencia desde el compartimento i hasta el compartimento j , sí $j = 0$ indica el exterior del sistema. Y la constante k_{ii} (los dos subíndices iguales) es igual a la suma de todas las constantes de velocidad de salida del compartimento i hacia los compartimentos en que está conectado.

Siendo en este caso particular,

$$k_{10} = 0, \quad k_{11} = k_{10} + k_{12} = 0.494, \quad k_{12} = 0.494, \quad k_{21} = 7.92, \quad k_{23} = 18.5, \\ k_{30} = 0.10 \text{ y } k_{22} = k_{23} + k_{21} = 26.42.$$

Comparamos este sistema con nuestro sistema 3x3 general dado por (5), y obtenemos,

$$a_{11} = -k_{11}, \quad a_{12} = k_{21}, \quad a_{21} = k_{12}, \quad a_{22} = -k_{22}, \quad a_{31} = 0, \quad a_{32} = k_{23}, \\ a_{13} = 0, \quad a_{23} = 0 \text{ y } a_{33} = -k_{30}.$$

Con estos datos podemos calcular con *Maxima*. En primer lugar, asignamos valores,

```
→ k10:0; k12:0.494; k11:k10+k12; k21:7.92; k23:18.50; k22:k23+k21; k30:0.10;
→ a11:-k11; a12:k21; a13:0; a21:k12; a22:-k22; a23:0; a31:0; a32:k23; a33:-k30;
```

Definimos la matriz del sistema cuyo determinante es (6),

```

→ A: matrix([D-a11, -a12, -a13], [-a21, D-a22, -a23], [-a31, -a32, D-a33]);
(A) 
$$\begin{pmatrix} D+0.494 & -7.92 & 0 \\ -0.494 & D+26.42 & 0 \\ 0 & -18.5 & D+0.1 \end{pmatrix}$$


```

Calculamos los valores de D para los que el determinante vale cero,

```

→ sol: solve(determinant(A)=0,D)$;
float(%);
(%o21) [D=-26.57, D=-0.34396, D=-0.1]

```

Asignamos valores para las exponentes α , β , y γ de las exponenciales,

```

→ [ $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ] : [rhs(sol[1]), rhs(sol[2]), rhs(sol[3])];
float(%);
(%o23) [-26.57, -0.34396, -0.1]

```

Resolvemos el sistema lineal de 6 ecuaciones con 6 incógnitas descrito en la sección 3.2 para calcular los coeficientes de las exponenciales

```

→ s: linsolve([
( $\alpha$ -a22)·c4-a23·c7=a21·c1,
( $\alpha$ -a33)·c7-a32·c4=a31·c1,
( $\beta$ -a22)·c5-a23·c8=a21·c2,
( $\beta$ -a33)·c8-a32·c5=a31·c2,
( $\gamma$ -a22)·c6-a23·c9=a21·c3,
( $\gamma$ -a33)·c9-a32·c6=a31·c3,
c1+c2+c3=100,
c4+c5+c6=0,
c7+c8+c9=0],
[c1, c2, c3, c4, c5, c6, c7, c8, c9]);
float(%);
(%o25) [c1=0.57211, c2=99.428, c3=0.0, c4=-1.8836, c5=1.8836, c6=0.0, c7=1.3165, c8=-142.84, c9=141.52]

```

Tenemos los necesario para definir las funciones solución,

```

→ x1(t):=c1·%e^( $\alpha$ ·t)+c2·%e^( $\beta$ ·t)+c3·%e^( $\gamma$ ·t);
x2(t):=c4·%e^( $\alpha$ ·t)+c5·%e^( $\beta$ ·t)+c6·%e^( $\gamma$ ·t);
x3(t):=c7·%e^( $\alpha$ ·t)+c8·%e^( $\beta$ ·t)+c9·%e^( $\gamma$ ·t);
(%o28) x1(t):=c1 %e $\alpha$  t+c2 %e $\beta$  t+c3 %e $\gamma$  t
(%o29) x2(t):=c4 %e $\alpha$  t+c5 %e $\beta$  t+c6 %e $\gamma$  t
(%o30) x3(t):=c7 %e $\alpha$  t+c8 %e $\beta$  t+c9 %e $\gamma$  t

```

Obtenemos entonces,

```

→ x1(t)$;
%numer;
(%o32) 99.428 %e-0.34396 t+0.57211 %e-26.57 t
→ x2(t)$;
%numer;
(%o34) 1.8836 %e-0.34396 t-1.8836 %e-26.57 t
→ x3(t)$;
%numer;
(%o36) 141.52 %e-0.1 t-142.84 %e-0.34396 t+1.3165 %e-26.57 t

```

Al comparar nuestra solución con la dada en [10] vemos que coinciden.

$$x_1 = 0,5721 e^{-26,577 t} + 99,42 e^{-0,344 t}$$

$$x_2 = 141,52 e^{-0,10 t} + 1,3165 e^{-26,57 t} - 142,84 e^{-0,344 t}$$

Hemos de tener en cuenta que hubo un error de impresión en el libro, y donde aparece x_2 realmente querían poner x_3 .

De nuevo, los cálculos anteriores fueron realizados en línea de comandos. Resulta más adecuado reunir todos los cálculos en un block. El siguiente block permite resolver cualquier sistema 3x3 de forma (5) junto con unas condiciones iniciales dadas y por el método del operador D.

```
(%i1) MD3(a11, a12, a13, a21, a22, a23, a31, a32, a33) := block( [],
  ratprint:false,
  A: matrix([D-a11, -a12, -a13], [-a21, D-a22, -a23], [-a31, -a32, D-a33]),
  sol: solve(determinant(A)=0,D),
  [a, b, g] : [rhs(sol[1]), rhs(sol[2]), rhs(sol[3])],
  s: linsolve(( (a-a22)*c4-a23*c7=a21*c1, (a-a33)*c7-a32*c4=a31*c1, (b-a22)*c5-a23*c8=a21*c2, (b-a33)*c8-a32*c5=a31*c2,
  (g-a22)*c6-a23*c9=a21*c3, (g-a33)*c9-a32*c6=a31*c3, c1+c2+c3=100, c4+c5+c6=0, c7+c8+c9=0), [c1, c2, c3, c4, c5, c6, c7, c8, c9]),
  [c1, c2, c3, c4, c5, c6, c7, c8, c9] : [rhs(s[1]), rhs(s[2]), rhs(s[3]), rhs(s[4]), rhs(s[5]), rhs(s[6]), rhs(s[7]), rhs(s[8]), rhs(s[9])],
  define(x1(t), c1*exp(a*t)+c2*exp(b*t)+c3*exp(g*t)),
  define(x2(t), c4*exp(a*t)+c5*exp(b*t)+c6*exp(g*t)),
  define(x3(t), c7*exp(a*t)+c8*exp(b*t)+c9*exp(g*t))
  ));
```

Como comprobación aplicamos los datos del ejemplo que estamos tratando,

```
(%i2) MD3(-0.494, 7.92, 0, 0.494, -26.42, 0, 0, 18.50, -0.10);
```

Obtenemos directamente la solución,

```
(%i12) x1(t); %numer;
      x2(t); %numer;
      x3(t); %numer;
(%o8) 99.428 %e-0.34396 t + 0.57211 %e-26.57 t
(%o10) 1.8836 %e-0.34396 t - 1.8836 %e-26.57 t
(%o12) 141.52 %e-0.1 t - 142.84 %e-0.34396 t + 1.3165 %e-26.57 t
```

que coincide con la ya obtenida anteriormente.

4.4 Practica 3: Método Laplace para un sistema 3x3 (Cadena metabólica. Efecto de primer paso hepático)

Tomando como ejemplo el ejercicio ya nombrado [10] de un sistema 3x3,

$$\left. \begin{aligned} \frac{dx_1}{dt} &= -k_{11}x_1 + k_{21}x_2 \\ \frac{dx_2}{dt} &= k_{12}x_1 - k_{22}x_2 \\ \frac{dx_3}{dt} &= k_{23}x_2 - k_{30}x_3 \end{aligned} \right\} \quad (12)$$

Aplicamos transformada de Laplace a la primera ecuación diferencial del sistema,

$$\mathcal{L}\left\{\frac{dx_1}{dt}\right\} = -k_{11}\mathcal{L}\{x_1\} + k_{21}\mathcal{L}\{x_2\}.$$

Resolvemos,

$$sX_1(s) - x_1(0) = -k_{11}X_1(s) + k_{21}X_2(s).$$

Igualamos a cero,

$$sX_1(s) - 100 + k_{11}X_1(s) - k_{21}X_2(s) = 0.$$

Separamos términos, y obtenemos

$$(s + k_{11})X_1(s) - k_{21}X_2(s) = 100.$$

De forma similar aplicamos transformada de Laplace a la segunda y tercera ecuación del sistema.

Tenemos entonces,

$$\left. \begin{aligned} (s + k_{11})X_1(s) - k_{21}X_2(s) &= 100 \\ -k_{12}X_1(s) + (s + k_{22})X_2(s) &= 0 \\ -k_{23}X_2(s) + (s + k_{30})X_3(s) &= 0 \end{aligned} \right\} \begin{array}{l} \text{Sistema lineal de tres ecuaciones con tres} \\ \text{incógnitas en el espacio transformado} \\ (13) \end{array}$$

Una vez resuelto se aplicaría la transformada inversa a las soluciones $X_1(s)$, $X_2(s)$ y $X_3(s)$ para obtener la solución particular de nuestro sistema de ecuaciones diferenciales.

Para empezar la implementación en *Maxima* definimos las constantes,

```
→ k10:0$; k12:0.494$; k11:k10+k12$; k21:7.92$; k23:18.5$; k21:7.92$; k22:k23+k21$; k23:18.5$; k30:0.10$
→ a11:-k11; a12:k21;a13:0;a21:k12; a22:-k22; a23:0; a31:0; a32:k23; a33:-k30;
```

Definimos las ecuaciones diferenciales que forman el sistema,

```
→ e1:diff(x1(t),t) = a11·x1(t)+a12·x2(t)+a13·x3(t);
e2:diff(x2(t),t) = a21·x1(t)+a22·x2(t)+a23·x3(t);
e3:diff(x3(t),t) = a31·x1(t)+a32·x2(t)+a33·x3(t);
```

$$(e1) \quad \frac{d}{dt} x_1(t) = 7.92 x_2(t) - 0.494 x_1(t)$$

$$(e2) \quad \frac{d}{dt} x_2(t) = 0.494 x_1(t) - 26.42 x_2(t)$$

$$(e3) \quad \frac{d}{dt} x_3(t) = 18.5 x_2(t) - 0.1 x_3(t)$$

Aplicamos transformada de Laplace,

```
→ s1:laplace(e1,t,s);
s2:laplace(e2,t,s);
s3:laplace(e3,t,s);
```

$$(s1) \quad s \text{laplace}(x_1(t),t,s) - x_1(0) = 7.92 \text{laplace}(x_2(t),t,s) - 0.494 \text{laplace}(x_1(t),t,s)$$

$$(s2) \quad s \text{laplace}(x_2(t),t,s) - x_2(0) = 0.494 \text{laplace}(x_1(t),t,s) - 26.42 \text{laplace}(x_2(t),t,s)$$

$$(s3) \quad s \text{laplace}(x_3(t),t,s) - x_3(0) = 18.5 \text{laplace}(x_2(t),t,s) - 0.1 \text{laplace}(x_3(t),t,s)$$

Hacemos uso de las condiciones iniciales,

```

→ s1:s1,x1(0)=100;
s2:s2,x2(0)=0;
s3:s3,x3(0)=0;
(s1) s laplace ( x1 ( t ) , t , s ) - 100 = 7.92 laplace ( x2 ( t ) , t , s ) - 0.494 laplace ( x1 ( t ) , t , s )
(s2) s laplace ( x2 ( t ) , t , s ) = 0.494 laplace ( x1 ( t ) , t , s ) - 26.42 laplace ( x2 ( t ) , t , s )
(s3) s laplace ( x3 ( t ) , t , s ) = 18.5 laplace ( x2 ( t ) , t , s ) - 0.1 laplace ( x3 ( t ) , t , s )

```

Resolvemos el sistema transformado (13),

```

→ solucion:linsolve([s1,s2,s3],[laplace(x1(t),t,s),laplace(x2(t),t,s),laplace(x3(t),t,s)]);
(solucion) [laplace(x1(t),t,s)=
              100000 s + 2642000
            -----, laplace(x2(t),t,s)=
            1000 s^2 + 26914 s + 9139
            -----, laplace(x3(t),t,s)=
            49400
            -----,
            9139000
            -----]
            10000 s^3 + 270140 s^2 + 118304 s + 9139

```

Aplicamos transformada inversa,

```

→ x1(t):=ilt(rhs(solucion[1]),s,t);
x2(t):=ilt(rhs(solucion[2]),s,t);
x3(t):=ilt(rhs(solucion[3]),s,t);
(%o30) x1(t):=ilt(rhs(solucion_1),s,t)
(%o31) x2(t):=ilt(rhs(solucion_2),s,t)
(%o32) x3(t):=ilt(rhs(solucion_3),s,t)

```

y obtenemos la solución del sistema,

```

(x1) 99.428 %e-0.34396 t + 0.57211 %e-26.57 t
(x2) 1.8836 %e-0.34396 t - 1.8836 %e-26.57 t
(x3) 141.52 %e-0.1 t - 142.84 %e-0.34396 t + 1.3165 %e-26.57 t

```

Podemos observar que las ecuaciones son idénticas a las obtenidas por el método del operador D.

4.5 Practica 4: Método Laplace para un sistema nxn

Con la experiencia obtenida en el punto 4.4 al desarrollar el método Laplace para un sistema 3x3, a continuación, abordamos el problema de implementar en un block *Maxima* el método de Laplace para resolver un sistema de ecuaciones diferenciales $x' = Ax$ de cualquier orden $n \times n$.

Los datos de entrada serán la matriz A de coeficientes del sistema y las condiciones iniciales estarán representadas por el vector c . El orden n no será un dato de entrada, ya que es extraído de la matriz A . El código de implementación es el siguiente:

```

→ metodo_Laplace(A,c) :=block( [ ],
[m,n]:matrix_size(A),
for i:1 thru n step 1 do e[i]: diff(x[i](t),t) = sum( A[i,j]·x[j](t),j,1,n),
for i:1 thru n step 1 do s[i]: laplace(e[i],t,s),
solucion:insolve(makelist(s[i],i,1,n), makelist(laplace(x[i](t),t,s),i,1,n)),
lista:makelist(x[i](0)=c[i], i,1,n),
for i:1 thru n step 1 do solucion[i]:subst(lista,rhs(solucion[i])),
for i:1 thru n step 1 do x[i](t):=ilt(solucion[i],s,t),
for i:1 thru n step 1 do s[i]: exponentialize(x[i](t)),
for i:1 thru n step 1 do x[i]: expandwrt(s[i],t),
for i:1 thru n step 1 do display(x[i])
)$

```

Aplicamos el block para el sistema 3x3, trabajado anteriormente en el punto 4.4. Para confirmar que la implementación hecha es correcta, establecemos los datos de entrada matriz de constantes (A) y el vector de condiciones iniciales (c).

```

→ A:matrix([-0.494, 7.92,0],[0.494,-26.42,0],[0,18.5,-0.10]); c:matrix([100],[0],[0]);
(A)  $\begin{pmatrix} -0.494 & 7.92 & 0 \\ 0.494 & -26.42 & 0 \\ 0 & 18.5 & -0.1 \end{pmatrix}$ 
(c)  $\begin{pmatrix} 100 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix}$ 

```

El procedimiento se encarga de extraer el orden de la matriz $n = 3$ y de realizar cálculos. Obtenemos como salida la solución del sistema,

```

(%i6) metodo_Laplace(A,c), numer;
x1= [[99.428 %e-0.34396 t + 0.57211 %e-26.57 t]]
x2= [[1.8836 %e-0.34396 t - 1.8836 %e-26.57 t]]
x3= [[[141.52 %e-0.1 t - 142.84 %e-0.34396 t + 1.3165 %e-26.57 t]]]

```

que coincide con la solución obtenida anteriormente.

A continuación, lo aplicamos para un sistema 4x4, que es el caso del modelo de cadena metabólica, efecto de primer paso hepático vía oral [10],

$$\left. \begin{aligned}
 \frac{dx_1}{dt} &= -k_{11}x_1 + k_{21}x_2 \\
 \frac{dx_2}{dt} &= k_{12}x_1 - k_{22}x_2 + k_{42}x_4 \\
 \frac{dx_3}{dt} &= k_{23}x_2 - k_{30}x_3 \\
 \frac{dx_4}{dt} &= -k_{42}x_4
 \end{aligned} \right\} \text{ Sistema de ecuaciones que define el modelo (14)}$$

En este caso al igual que en el sistema 3x3, x_1 , x_2 y x_3 representan lo mismo mientras que x_4 refleja la cantidad de fármaco presente en el tracto gastrointestinal. Las constantes k_{ij} y k_{ii} continúan representando lo mismo, a excepción de k_{42} que se corresponde con la constante de absorción.

Las condiciones iniciales: $x_1(0) = 0$, $x_2(0) = 0$, $x_3(0) = 0$ y $x_4 = FX_0$ siendo F la cantidad de fármaco absorbida.

Definimos los datos de entrada A y c,

→ `A:matrix([-0.494, 7.92, 0, 0],[0.494, -26.42, 0, 0.600],[0, 18.5, -0.10, 0],[0, 0, 0, -0.600]); c:matrix([0], [0], [0], [100]);`

(A)
$$\begin{pmatrix} -0.494 & 7.92 & 0 & 0 \\ 0.494 & -26.42 & 0 & 0.6 \\ 0 & 18.5 & -0.1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -0.6 \end{pmatrix}$$

(c)
$$\begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \\ 100 \end{pmatrix}$$

Obtenemos directamente la solución del sistema,

→ `metodo_Laplace(A,c), numer;`

$$x_1 = [[[70.767 \%e^{-0.34396 t} - 71.465 \%e^{-0.6 t} + 0.6977 \%e^{-26.57 t}]]]$$

$$x_2 = [[[1.3407 \%e^{-0.34396 t} + 0.95648 \%e^{-0.6 t} - 2.2971 \%e^{-26.57 t}]]]$$

$$x_3 = [[[[135.45 \%e^{-0.1 t} - 101.67 \%e^{-0.34396 t} - 35.39 \%e^{-0.6 t} + 1.6055 \%e^{-26.57 t}]]]]$$

$$x_4 = [100.0 \%e^{-0.6 t}]$$

Comparamos con los obtenidos en el libro [10],

$$x_1 = 70.767 e^{-0.344t} + 0.6977 e^{-26.57t} - 71.465 e^{-0.600t}$$

$$x_3 = 135.45 e^{0.1t} - 101.66 e^{-0.344t} + 1.605 e^{-26.57t} - 35.390 e^{-0.60t}$$

El libro solo muestra los valores de $x_1(t)$ y $x_3(t)$, suficiente para confirmar que los resultados que hemos obtenido con nuestro block *nxn* son correctos.

5. Conclusiones

Los modelos matemáticos son clave en el estudio de la cinética de un fármaco ya que permiten entender y predecir las respuestas del organismo hacia esté, lo cual, facilita la elección de la forma farmacéutica y el régimen posológico adecuados. Propiedades indispensables para favorecer un tratamiento correcto y seguro.

La realización de este trabajo me ha permitido conocer mejor la importancia de las matemáticas en la ciencia farmacéutica y en particular la importancia del software matemático *Maxima* para la resolución eficaz y practica de algunos de los problemas que se derivan de los modelos matemáticos en farmacocinética. He estudiado dos técnicas de resolución de sistemas de ecuaciones diferenciales, el método del operador D y la transformada de Laplace, y desde un punto de vista computacional he podido observar que es mucho más adecuada la técnica de transformada de Laplace, ya que es más directa y fácil de implementar en *Maxima*.

6. Bibliografía

1. Zill, Dennis G. *Ecuaciones diferenciales con aplicaciones de modelado*. 6ª edición; Capitulo 1: 1-24.
2. Gálvez, José A. Tema 4: *Ecuaciones diferenciales ordinarias*. Universidad de Granada. Disponible en: https://www.ugr.es/~jagalvez/pdfs/M1_T4.pdf
3. Ecuaciones diferenciales. Disponible en: https://es.wikipedia.org/wiki/Ecuaci%C3%B3n_diferencial
4. Sistemas de ecuaciones diferenciales. Disponible en: https://es.wikipedia.org/wiki/Sistema_de_ecuaciones_diferenciales
5. Problema de valor inicial. Disponible en: https://es.wikipedia.org/wiki/Problema_de_valor_inicial
6. Sistema algebraico computacional. Disponible en: https://es.wikipedia.org/wiki/Sistema_algebraico_computacional
7. Taller-matematic. Operador D. Disponible en: <http://tallermatematic.ovh/wp/2015/05/01/metodos-operacionales-el-operador-d/>
8. Anderiz López, Miguel. *Ecuaciones diferenciales en farmacocinética: Cinética bicompartimental intravasal*, RACZAR. 2018; 73: 59-95.
9. Anderiz López, Miguel. *Enfoque matemático de problemas básicos en farmacocinética*.
10. Berrozpe Doménech, José; Lanao Martínez, José; Guitart Peraire, Concepción. *Tratado general de Biofarmacia y Farmacocinética, Volumen 1*. Capítulo 13: 389-427.
11. Cánovas Peña, José Salvador. *Transformada de Laplace y sus aplicaciones a las ecuaciones diferenciales*, UPCT. 2008. Disponible en: <https://www.dmae.upct.es/~jose/varcomp/ctrans.pdf>
12. Haro Sanz, Rubén. *Mini manual wxMaxima*. Proyecto IE10620102.
13. Prats Alaminos, Jerónimo; Del Prado, Camilo Aparicio; Extremera Lizana, José; Muñoz Rivas, Pilar; Villena Muñoz, Armando R. *Prácticas de ordenador con wxMaxima*, UGR. 2010.