

Tarea 06

Juan Diego Murcia Porras jmurciap@unal.edu.co

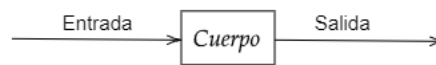
Carlos Enrique Nosa Guzmán cnosa@unal.edu.co

Brayan Alejandro Romero Castro brromeroc@unal.edu.co

Modelo 1.

En esta sección se planteará un modelo que permite saber qué sucede con la concentración del fármaco en la sangre. Se realizarán las siguientes suposiciones:

- El cuerpo se considera como un solo compartimento o redes de compartimentos que representan los diferentes órganos donde la droga es absorbida y degradada. Ello se puede representar mediante el siguiente esquema:



- La entrada de droga es instantánea.
- La distribución de droga en el cuerpo es uniforme y homogénea.
- La tasa de eliminación de la droga es proporcional a la concentración de droga presente en el cuerpo.

Dados estos supuestos, construyamos una ecuación diferencial que modele lo que sucede después de que una persona se toma 1 dosis de un medicamento. Para ello, definimos $C(t)$ como la concentración de medicamento (que se tomará en mg/kg) en un tiempo t . Si tomamos a C_0 como la concentración inicial que genera tomar una dosis de fármaco, y $\beta > 0$ como la tasa de eliminación de la droga, entonces

$$\begin{cases} \frac{dC}{dt} = -\beta C \\ C(0) = C_0 \end{cases}$$

Resolviendo esta ecuación diferencial por el método de separación de variables, obtenemos

$$\begin{aligned} \frac{dC}{dt} \left(\frac{1}{C} \right) &= -\beta \\ \int \left(\frac{1}{C} \right) dC &= \int -\beta dt \\ \ln|C| &= -\beta t + r, \quad r \in \mathbb{R} \\ C &= e^r e^{-\beta t} = Q e^{-\beta t}, \quad Q \in \mathbb{R} \end{aligned}$$

Como además se debe cumplir que $C(0) = c_0$, entonces concluimos que

$$C(t) = C_0 e^{-\beta t}. \quad (1)$$

a) ¿Cuál es la vida media del fármaco?

La vida media de un fármaco se define como el tiempo en el que la concentración máxima obtenida con la dosis administrada del fármaco se ha reducido a la mitad. En este caso, es claro que, bajo estas suposiciones, la concentración máxima del fármaco se obtiene tan pronto se ingiere el mismo (C_0). Por ende, la vida media t_m del fármaco debe satisfacer la ecuación

$$C_0 e^{-\beta t_m} = \frac{C_0}{2}.$$

Por ende,

$$\begin{aligned} e^{-\beta t_m} &= \frac{1}{2} \\ \beta t_m &= \ln(2) \\ t_m &= \frac{\ln(2)}{\beta}. \end{aligned}$$

Esta expresión nos será de utilidad más adelante par estimar el β dada la vida media del medicamento.

b) ¿Cuál es la concentración después de n tomas espaciadas T unidades de tiempo?

Sea $C_n(t)$ la concentración que hay después de k tomas del medicamento. Cuando se toma por segunda vez el fármaco pasado un periodo T , debemos tener en cuenta la concentración debida a la anterior dosis, y sumarle a esta concentración la que produce una segunda dosis, que inicia en el tiempo T y se comporta de manera similar al primer medicamento. Por ende,

$$C_1(t) = C_0 e^{-\beta t}, \quad t \in [0, T).$$

Y

$$\begin{aligned} C_2(t) &= C_0 e^{-\beta t} + C_0 e^{-\beta(t-T)} \\ &= C_0 e^{-\beta t} (1 + e^{\beta T}), \quad T \leq t < 2T. \end{aligned}$$

Para una tercer dosis, tendríamos que

$$\begin{aligned} C_3(t) &= C_2(t) + C_0 e^{-\beta(t-2T)} \\ &= C_0 e^{-\beta t} (1 + e^{\beta T}) + C_0 e^{-\beta(t-2T)} \\ &= C_0 e^{-\beta t} (1 + e^{\beta T} + e^{2\beta T}). \end{aligned}$$

En general, para $(n-1)T \leq t < nT$ (pasadas n dosis del fármaco),

$$\begin{aligned} C_{(k)}(t) &= C_0 e^{-(t-(n-1)T)\beta} + C_{(k-1)}(t) \\ &= C_0 e^{-\beta(t-(n-1)T)} + C_0 e^{-\beta t} \left(\sum_{k=0}^{n-2} e^{\beta k T} \right) \\ &= C_0 e^{-t} \left(\sum_{k=0}^{n-1} e^{\beta k T} \right) \\ &= C_0 e^{-t} \left(\frac{e^{n\beta T} - 1}{e^{\beta T} - 1} \right), \quad (n-1)T \leq t < nT, \end{aligned}$$

en donde para la última igualdad se usó la fórmula de la serie geométrica. Por ende, la función que modela la concentración del fármaco después de n tomas espaciadas T unidades de tiempo es

$$C(t) = \begin{cases} C_0 e^{-\beta t} & 0 \leq t < T \\ C_0 e^{-\beta t} \left(\frac{e^{2\beta T} - 1}{e^{\beta T} - 1} \right) & T \leq t < 2T \\ C_0 e^{-\beta t} \left(\frac{e^{3\beta T} - 1}{e^{\beta T} - 1} \right) & 2T \leq t < 3T \\ \vdots \\ C_0 e^{-\beta t} \left(\frac{e^{n\beta T} - 1}{e^{\beta T} - 1} \right) & (n-1)T \leq t < nT \end{cases} \quad (2)$$

c) ¿Cuál es la concentración para un número grande de tomas?

Veremos cómo se comporta la curva de concentración para la toma n -ésima cuando n es lo suficientemente grande. Al interesarnos únicamente en este comportamiento, realizamos una traslación de cada curva de la dosis n -ésima al

intervalo $[0, T)$, y calcularemos el límite puntual de estas funciones. Es decir, consideramos la familia de funciones $\{f_n(t)\}_{n \geq 1}$, con $f_n : [0, T) \rightarrow \mathbb{R}$ definida como

$$f_n = C_0 e^{-\beta(t+(n-1)T)} \left(\frac{e^{n\beta T} - 1}{e^{\beta T} - 1} \right).$$

En este caso,

$$\begin{aligned} \lim_{n \rightarrow \infty} f_n &= \lim_{n \rightarrow \infty} \left(C_0 e^{-\beta(t+(n-1)T)} \left(\frac{e^{n\beta T} - 1}{e^{\beta T} - 1} \right) \right) \\ &= \left(\frac{C_0 e^{-\beta t}}{e^{\beta T} - 1} \right) \left[\lim_{n \rightarrow \infty} \left(e^{-\beta T(n-1)} (e^{n\beta T} - 1) \right) \right] \\ &= \left(\frac{C_0 e^{-\beta t}}{e^{\beta T} - 1} \right) \left[\lim_{n \rightarrow \infty} (e^{\beta T} - e^{-\beta T(n-1)}) \right] \\ &= \left(\frac{C_0 e^{-\beta t}}{e^{\beta T} - 1} \right) e^{\beta T} = \frac{C_0}{e^{\beta T} - 1} e^{\beta(T-t)}, \quad 0 \leq t < T \end{aligned}$$

Entonces, el comportamiento de la concentración, representado sobre el intervalo $[0, T)$, después de un número grande de tomas es

$$C_\infty(t) = \frac{C_0}{e^{\beta T} - 1} e^{\beta(T-t)}, \quad 0 \leq t < T.$$

Note que así se puede estimar la concentración asintótica inicial que se tendrá tan pronto se toma el fármaco como

$$C_{\infty,0} = \frac{C_0 e^{\beta T}}{e^{\beta T} - 1}. \quad (3)$$

De manera similar la concentración asintótica final a la que se llegará pasado un periodo de T unidades de tiempo es

$$C_{\infty,f} = \frac{C_0}{e^{\beta T} - 1}. \quad (4)$$

d) ¿Cuál es la concentración para intervalos cortos entre dosis?

Para responder a esta pregunta, veamos el límite de $C(t)$ cuando T tiende a 0, con n fijo.

$$\lim_{T \rightarrow 0} C(t) = \lim_{T \rightarrow 0} C_0 e^{-\beta t} \left(\frac{e^{n\beta T} - 1}{e^{\beta T} - 1} \right) = C_0 e^{-\beta t} \lim_{T \rightarrow 0} \left(\frac{e^{n\beta T} - 1}{e^{\beta T} - 1} \right).$$

Resolviendo este último por la Regla de l'Hôpital, obtenemos que

$$\lim_{T \rightarrow 0} \left(\frac{e^{n\beta T} - 1}{e^{\beta T} - 1} \right) = \lim_{T \rightarrow 0} \left(\frac{n\beta e^{n\beta T}}{\beta e^{\beta T}} \right) = \lim_{T \rightarrow 0} n e^{(n-1)\beta T} = n.$$

Por ende, la función respectiva se comporta para n dosis muy seguidas como

$$C_{T \rightarrow 0}(t) = n C_0 e^{-\beta t}.$$

Es decir, como si se tuviera una concentración inicial de n veces C_0 .

Tomaremos concentración del medicamento en mg/Kg (como aparece corrientemente en la literatura). Para esta interpretación, es necesario conocer de antemano el peso de la persona. Este factor es uno de los que se tiene en cuenta al, por ejemplo, diferenciar las dosis para niños de las de adultos.

Además, en la guía se da información sobre el consumo de tabletas de 500 mg de *Dollex Tablet* (Acetaminofen o Paracetamol) para distintos casos. Se partirá de que la vida media de este fármaco es de 1 a 4 horas, y que las dosis recomendadas son

- **Adultos:** 1-2 tabletas cada 4-6 horas.

- **Niños 6-12 años:** $\frac{1}{2}$ -1 tableta cada 4-6 horas.
- **Dosis máxima diaria:** Es de 8 tabletas (4000 mg) cada 24 horas. El intervalo mínimo de administración es de 4 horas. Cuando sea necesario repetir la dosis cada 4 horas, debe administrarse 1 tableta.

Caso 1:

Se tomará como primer ejemplo una persona cuyo peso es de 70 kg, y cuyo organismo es tal que la vida media del medicamento es de 3 horas. Se supondrá que toma una tableta cada 6 horas (es decir, consume la dosis mínima recomendada). Para estimar β , utilizaremos la expresión hallada para el tiempo medio del medicamento. Luego,

$$\beta = \frac{1}{3} \ln(2) \approx 0,231.$$

Además, $T = 6$ y

$$C_0 = \frac{500 \text{ mg}}{70 \text{ kg}} = \frac{50}{7} \text{ mg/Kg} \approx 7,1428 \text{ mg/Kg}.$$

Con estos datos, estimaremos las concentraciones iniciales (tan pronto toma una dosis de dolex) y finales (tan pronto va a tomar una nueva dosis) en el cuerpo de esta persona para la dosis n -ésima. Denotaremos a estas concentraciones por $C_{n,0}$ y $C_{n,f}$, respectivamente. Los resultados se presentan en el cuadro 1 y en la figura 1.

Número de toma n	$C_{n,0}$ (mg/Kg)	$C_{n,f}$ (mg/Kg)
1	7,143	1,786
2	8,926	2,232
3	9,375	2,344
4	9,487	2,372
5	9,515	2,379
6	9,521	2,380
∞	9,524	2,381

Cuadro 1: Tabla para las concentraciones inicial y final para cada dosis de dolex en una persona de 70 Kg y vida media del fármaco de 3 h, que toma una tableta cada 6 horas (dosis mínima).

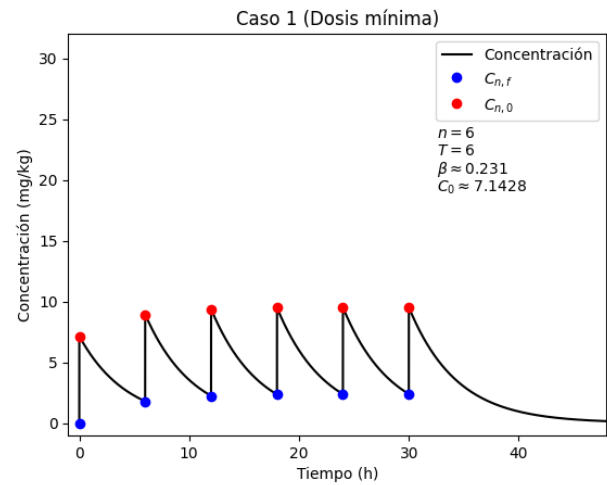


Figura 1: Concentración del medicamento en la sangre a lo largo de 48 horas en el **caso 1** (dosis mínima).

Note que, suponiendo que consume la dosis mínima recomendada, la concentración mínima a la que llega es de $C_{1,f} = 1,786 \text{ mg/Kg}$. Si suponemos que las dosis mínimas están diseñadas de tal forma que se alcance (pero no se traspase) el umbral de concentración mínima, podríamos decir que la concentración mínima de dolex que debe tener este individuo es de $C_{min} = 2,831 \text{ mg/Kg}$.

Halleemos ahora la concentración máxima permitida para este individuo. Supongamos que esta misma persona consume la dosis máxima recomendada. Dadas las restricciones del consumo, la manera en la que más se consume el medicamento es tomando 2 tabletas cada 6 horas, que resultan en una dosis diaria de $2 \times 24/6 = 8$ tabletas diarias. Note que, tomando una tableta cada 4 horas (que es lo máximo permitido si se quisiera consumir dolex cada 4 horas), no se llega a las 8 tabletas diarias máximas permitidas. Por ello, únicamente tomamos en cuenta el primer caso. Entonces, para este caso,

$$C_0 = \frac{2 \times 500 \text{ mg}}{70 \text{ Kg}} = \frac{100}{7} \text{ mg/Kg} \approx 14,2857 \text{ mg/Kg}.$$

Tomando de nuevo $T = 6$ y $\beta = 0,231$, y suponiendo que la recomendación de la dosis máxima es tal que un consumidor con una enfermedad crónica llegue (pero no atraviase) el umbral de la concentración máxima, estimemos cómo se comporta la concentración del medicamento en el individuo siguiendo esta recomendación. Como podrá notar, dadas nuestras suposiciones, simplemente los datos de las concentraciones se duplicarán, dado que únicamente variamos la concentración inicial al multiplicarla por dos. Los datos se presentan en los cuadros y gráfica 2.

Número de toma n	$C_{n,0}$ (mg/Kg)	$C_{n,f}$ (mg/Kg)
1	14,286	3,571
2	17,857	4,464
3	18,750	4,688
4	18,973	4,743
5	19,029	4,757
6	19,043	4,761
∞	19,048	4,762

Cuadro 2: Tabla para las concentraciones inicial y final para cada dosis de dolex en una persona de 70 Kg y vida media del fármaco de 3 h, que toma dos tabletas cada 6 horas (dosis máxima).

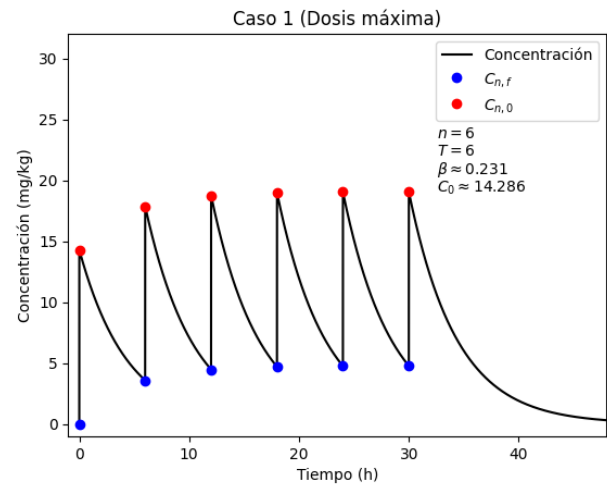


Figura 2: Concentración del medicamento en la sangre a lo largo de 48 horas en el **caso 1** (dosis máxima).

Por lo tanto, concluimos que, bajo los supuestos mencionados anteriormente, la concentración máxima permitida para esta persona es de $C_{max} = 19,048 \text{ mg/Kg}$, que es a lo que tendría un consumidor con una enfermedad crónica. Sin embargo, reconocemos que es altamente probable que las recomendaciones de fábrica sean cautelosas, y en realidad las concentraciones que acabamos de calcular sean más extremas.

Caso 2:

Ahora analizaremos qué sucede cuando se le suministra este medicamento a un niño de 25 kg, cuyo organismo hace que la vida media del medicamento sea de 4 horas. Supondremos que el niño toma media tableta cada 6 horas (dosis mínima recomendada). Así,

$$\beta = \frac{1}{4} \ln(2).$$

Además, $T = 6$, y

$$C_0 = \frac{250 \text{ mg}}{25 \text{ Kg}} = 10 \text{ mg/Kg}.$$

Los datos correspondientes a las concentraciones para las primeras dosis de este medicamento de presentan en los cuadro y gráfica 6.

Número de toma n	$C_{n,0}$ (mg/Kg)	$C_{n,f}$ (mg/Kg)
1	10	2,5
2	13,536	4,786
3	14,786	5,227
4	15,227	5,384
5	15,384	5,439
6	15,439	5,458
∞	15,469	5,469

Cuadro 3: Tabla para las concentraciones inicial y final para cada dosis de dolex en un un niño de 25 Kg y vida media del fármaco de 4 h, que toma media tableta cada 6 horas (dosis mínima).

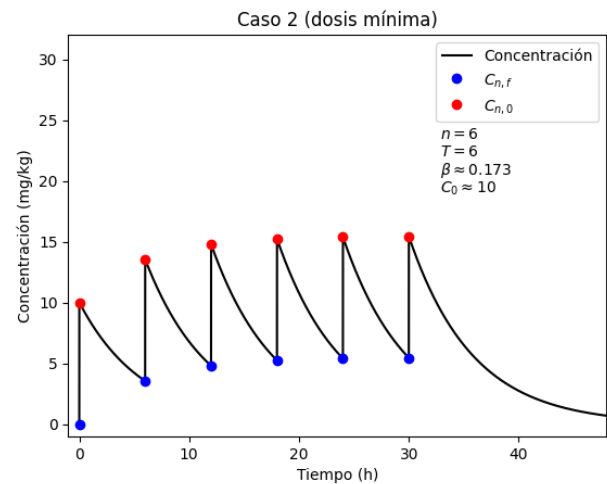


Figura 3: Concentración del medicamento en la sangre a lo largo de 48 horas para el **caso 2** (dosis mínima).

Por ende, la dosis mínima efectiva para este niño se estima en $C_{min} = 2,50 \text{ mg/Kg}$. Ahora estimemos la concentración máxima permitida para el niño, suponiendo que toma la dosis máxima permitida para niños es de 500 g cada 4 horas. Si el niño consume el medicamento con esta frecuencia, se obtienen los datos que se presentan en los cuadro y figura 4.

Número de toma n	$C_{n,0}$ (mg/Kg)	$C_{n,f}$ (mg/Kg)
1	20	10
2	30	15
3	35	17,5
4	37,5	18,75
5	38,75	19,375
6	39,375	19,6875
∞	40	20

Cuadro 4: Tabla para las concentraciones inicial y final para cada dosis de dolex en un niño de 25 Kg y vida media del fármaco de 4 h, que toma una tableta cada 4 horas (dosis máxima).

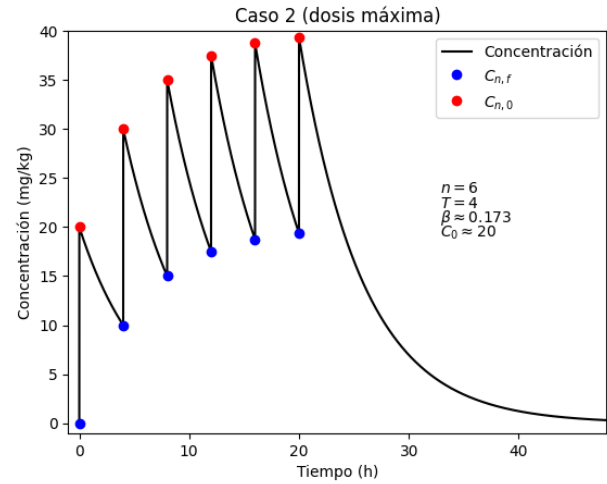


Figura 4: Concentración del medicamento en la sangre a lo largo de 48 horas para el caso 2 (dosis mínima).

e)-f) ¿Cuál es la concentración mínima efectiva (CME) para fines terapéuticos? ¿y la concentración máxima permitida o concentración mínima tóxica (CMT) ?

Generalizando lo que acabamos de encontrar en los anteriores dos ejemplos, partamos en dos casos nuestro análisis.

- **Si es un adulto:** Sea p el peso del adulto (en Kg) y h la vida media del fármaco (en horas) en su organismo. Entonces, la concentración mínima que alcanza al tomar la dosis mínima recomendada (1 pastilla cada 6 horas i.e. $C_0 = 500/p$, $T = 6$ y $\beta = 1/h \ln(2)$) es

$$C_{min} = C_{1,f} = C_0 e^{-\beta T} = \frac{500}{p} e^{-1/h \ln(2) \times 6} = \frac{500}{p} (2)^{-6/h}.$$

Adicionalmente, la cantidad máxima permitida sería la equivalente a la inicial asintótica que tiene una persona con una enfermedad crónica consumiendo la dosis máxima permitida (2 pastillas cada 6 horas i.e. $C_0 = 1000/p$, $T = 6$ y $\beta = 1/h \ln(2)$).

$$C_{max} = C_{\infty,0} = \frac{C_0 e^{\beta T}}{e^{\beta T} - 1} = \frac{\frac{1000}{p} \times e^{1/h \ln(2) \times 6}}{e^{1/h \ln(2) \times 6} - 1} = \frac{1000}{p} \left(\frac{2^{6/h}}{2^{6/h} - 1} \right).$$

- **Si es un niño:** Sea p el peso del niño (en Kg) y h la vida media del fármaco (en horas) en su organismo. Entonces, la concentración mínima recomendada (media pastilla cada 6 horas i.e. $C = 250/p$, $T = 6$ y $\beta = 1/h \ln(2)$) es

$$C_{min} = C_{1,f} = C_0 e^{-\beta T} = \frac{250}{p} e^{-1/h \ln(2) \times 6} = \frac{250}{p} (2)^{-6/h}.$$

Adicionalmente, la cantidad máxima permitida sería la equivalente a la inicial asintótica que tiene un niño con una enfermedad crónica consumiendo la dosis máxima permitida (1 pastillas cada 4 horas i.e. $C_0 = 500/p$, $T = 4$ y $\beta = 1/h \ln(2)$) es

$$C_{max} = C_{\infty,0} = \frac{C_0 e^{\beta T}}{e^{\beta T} - 1} = \frac{\frac{500}{p} \times e^{1/h \ln(2) \times 4}}{e^{1/h \ln(2) \times 4} - 1} = \frac{500}{p} \left(\frac{2^{4/h}}{2^{4/h} - 1} \right).$$

Análisis de sensibilidad. Como se vio en los dos ejemplos, los parámetros iniciales influyen significativamente en los resultados obtenidos. Cuantifiquemos esta variación calculando la sensibilidad de las concentraciones mínima efectiva y máxima permitida en adultos cuando cambian los parámetros p (peso del individuo) y h (vida media del medicamento). Calculamos la sensibilidad respecto a estos dos parámetros dado que fue lo que realmente varió experimentalmente en nuestros ejemplos. No se calcula la sensibilidad respecto a C_0 y β porque creemos que estos dos parámetros en la práctica se derivan de los dos parámetros anteriormente mencionados.

Considere primero la dosis mínima efectiva para adultos

$$C_{min}(p, h) = \frac{500}{p} (2)^{-6/h}.$$

Entonces, $\frac{\partial C_{min}}{\partial p} = -\frac{500}{p^2} 2^{-6/h}$, y por ende

$$S(C_{min}, p) = \frac{p}{C_{min}} \frac{\partial C_{min}}{\partial p} = \frac{p}{\frac{500}{p} (2)^{-6/h}} \left(-\frac{500}{p^2} 2^{-6/h} \right) = -1.$$

Es decir, si el peso aumenta en un 1%, la concentración mínima disminuirá en un 1%. Por otro lado, $\frac{\partial C_0}{\partial h} = \frac{500}{p} (2^{-6/h}) \ln(2) (6/h^2)$. Así,

$$S(C_{min}, h) = \frac{h}{C_{min}} \frac{\partial C_{min}}{\partial h} = \frac{h}{\frac{500}{p} (2)^{-6/h}} \frac{\frac{500}{p} \cdot (2)^{-6/h} \ln(2) \cdot 6}{h^2} = \frac{6 \cdot \ln(2)}{h}.$$

Teniendo en cuenta que $1 \leq h \leq 4$, esta es una sensibilidad bastante considerable. Por ejemplo, para $h = 2$,

$$S(C_{min}, h)|_{h=2} = \frac{6 \cdot \ln(2)}{2} = 3 \ln(2) \approx 2,079.$$

Es decir, si h aumenta en un 1%, la concentración mínima aumenta aproximadamente en un 2,079%. En el caso donde hay menor sensibilidad debe tenerse $h = 4$, y

$$S(C_{min}, h)|_{h=4} = \frac{6 \cdot \ln(2)}{4} = \frac{3}{2} \ln(2) \approx 1,039.$$

Calculemos ahora la sensibilidad de la concentración inicial asintótica, que es la misma concentración máxima permitida,

$$C_{max} = C_{\infty,0} = \frac{1000}{p} \left(\frac{2^{6/h}}{2^{6/h} - 1} \right).$$

De manera similar al anterior análisis, la sensibilidad de esta concentración máxima con respecto a p es

$$S(C_{max}, p) = \frac{p}{C_{max}} \frac{\partial C_{max}}{\partial p} = \frac{p}{\frac{1000}{p} \left(\frac{2^{6/h}}{2^{6/h} - 1} \right)} \left(\frac{-1000}{p^2} \frac{2^{6/h}}{2^{6/h} - 1} \right) = -1.$$

Por otro lado, usando Wolfram Mathematica, obtenemos que

$$\frac{\partial C_{max}}{\partial h} = \frac{6000(2^{6/h}) \ln(2)}{(2^{6/h} - 1)h^2 p} \left(\frac{2^{6/h}}{2^{6/h} - 1} - 1 \right).$$

Por consiguiente,

$$S(C_{max}, h) = \frac{h}{C_{max}} \frac{\partial C_{max}}{\partial h} = \frac{h}{\frac{1000}{p} \left(\frac{2^{6/h}}{2^{6/h} - 1} \right)} \left(\frac{6000(2^{6/h}) \ln(2)}{(2^{6/h} - 1)h^2 p} \right) \left(\frac{2^{6/h}}{2^{6/h} - 1} - 1 \right) = \frac{6 \cdot \ln(2)}{h} \left(\frac{2^{6/h}}{2^{6/h} - 1} - 1 \right).$$

Por ejemplo, para $h = 2$, tenemos

$$S(C_{max}, h)|_{h=2} = \frac{6 \cdot \ln(2)}{2} \left(\frac{2^{6/2}}{2^{6/2} - 1} - 1 \right) \approx 0,297.$$

Y para $h = 4$, tenemos

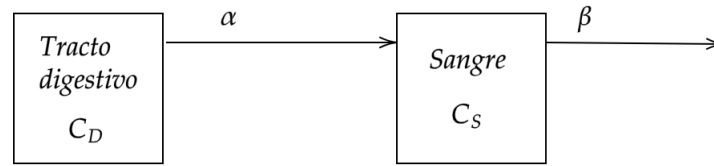
$$S(C_{max}, h)|_{h=4} = \frac{6 \cdot \ln(2)}{4} \left(\frac{2^{6/4}}{2^{6/4} - 1} - 1 \right) \approx 0,569.$$

Es decir, esta concentración no es tan sensible respecto a h como la anterior.

Modelo 2.

Una deficiencia del modelo es la suposición de un aumento instantáneo de la concentración cada vez que se administra un fármaco. Un fármaco, como el acetaminofen, que se toma por vía oral requiere un tiempo finito difundir en el torrente sanguíneo; por lo tanto, la suposición no es realista para dicho fármaco. Plantee un modelo considerando dos compartimentos que corresponden al tracto gastrointestinal y otro al torrente sanguíneo. Resuelva de nuevo las preguntas anteriores. Compare los resultados de los dos modelos.

Primero planteemos el modelo por medio de dos compartimentos:



Donde:

- α : Tasa de eliminación del medicamento del tracto digestivo por unidad de tiempo.
- β : Tasa de eliminación del medicamento de la sangre por unidad de tiempo
- C_D : Concentración del medicamento en el tracto digestivo
- C_S : Concentración del medicamento en la sangre

Al igual que en el modelo anterior, supondremos que el cambio en la concentración es proporcional a la concentración en ese instante de tiempo, así nos queda el modelo:

$$\begin{cases} \frac{dC_D}{dt} = -\alpha C_D \\ \frac{dC_S}{dt} = \alpha C_D - \beta C_S \end{cases} \quad (5)$$

La primera ecuación ya la habíamos solucionado en el anterior ítem, y sabemos que su solución esta dada por:

$$C_D(t) = C_0 e^{-\alpha t} \quad (6)$$

Donde C_0 es la concentración inicial, es decir la concentración apenas se ingiere el medicamento. Reemplazando en la segunda ecuación diferencial nos queda que:

$$\frac{dC_S}{dt} = \alpha C_0 e^{-\alpha t} - \beta C_S \quad (7)$$

o equivalentemente

$$\dot{C}_S + \beta C_S = \alpha C_0 e^{-\alpha t} \quad (8)$$

Esta es una ecuación lineal no homogénea con coeficientes constantes, luego se puede resolver por factor integrante en este caso el factor integrante es $u(t) = e^{\beta t}$, de donde la solución a nuestra ecuación sería:

$$\begin{aligned} C_S(t) &= e^{-\beta t} \int e^{\beta t'} \alpha C_0 e^{-\alpha t'} dt' + C e^{-\beta t} \\ &= \frac{e^{-\beta t}}{\beta - \alpha} \alpha C_0 e^{(\beta - \alpha)t} + C e^{-\beta t} \\ &= \frac{\alpha C_0}{\beta - \alpha} e^{-\alpha t} + C e^{-\beta t} \end{aligned}$$

Como $C_S(0) = 0$, llegamos a que $C = \frac{-\alpha C_0}{\beta - \alpha}$, así nos queda el modelo:

$$C_S(t) = \frac{\alpha C_0}{\beta - \alpha} [e^{-\alpha t} - e^{-\beta t}] \quad (9)$$

Esta ya es una ecuación conocida en farmacología, y es llamada la función de Bateman para un medicamento administrado por vía extravasala en una cinética monocompartimental (es decir para cuando se toma un medicamento no inyectado, y solo estamos considerando a la sangre como un compartimento y no estamos considerando sistemas periféricos a ella [1]).

a) ¿Cuál es la vida media del fármaco?

Dada la definición en la primera sección de este trabajo, encontremos cual es es la concentración máxima en sangre del fármaco, y luego encontremos cuando se alcanza la mitad de esta concentración. Para ello primero derivemos:

$$C'(t) = \frac{\alpha C_0}{\beta - \alpha} [-\alpha e^{-\alpha t} + \beta e^{-\beta t}] \quad (10)$$

Igualando a 0 y despejando t_{max} encontramos que, el tiempo en donde se alcanza la concentración máxima es $t_{max} = \frac{\ln(\frac{\beta}{\alpha})}{\beta - \alpha}$, y por ende

$$C_{max} = \frac{\alpha C_0}{\beta - \alpha} \left[\left(\frac{\beta}{\alpha} \right)^{-\frac{\alpha}{\beta - \alpha}} - \left(\frac{\beta}{\alpha} \right)^{-\frac{\beta}{\beta - \alpha}} \right] \quad (11)$$

y por ende la vida media sería el tiempo T_m (mayor a t_{max}), tal que

$$\frac{C_{max}}{2} = \frac{\alpha C_0}{\beta - \alpha} [e^{-\alpha T_m} - e^{-\beta T_m}] \quad (12)$$

Esta ecuación se puede resolver numéricamente para T .

b) ¿Cuál es la concentración después de n tomas espaciadas T unidades de tiempo?

Para la primera toma ya tenemos el modelo, el cual está dado por la ecuación (5), ahora para la segunda toma tenemos que sumar la concentración en sangre para el primer medicamento y para el segundo medicamento, quedándonos que para $T \leq t \leq 2T$

$$C_{2S}(t) = \frac{\alpha C_0}{\beta - \alpha} [e^{-\alpha(t-T)} - e^{-\beta(t-T)}] + \frac{\alpha C_0}{\beta - \alpha} [e^{-\alpha t} - e^{-\beta t}] \quad (13)$$

El primer término corresponde a la concentración en sangre de la segunda toma del fármaco y el primero a la primera toma del fármaco, en general para $(k-1)T \leq t \leq T$, tenemos:

$$\begin{aligned} C_{kS}(t) &= \frac{\alpha C_0}{\beta - \alpha} [e^{-\alpha(t-(k-1)T)} - e^{-\beta(t-(k-1)T)}] + C_{(k-1)S} \\ &= \frac{\alpha C_0}{\beta - \alpha} \left[\sum_{j=0}^{k-1} e^{-\alpha(t-jT)} - \sum_{j=0}^{k-1} e^{-\beta(t-jT)} \right] \\ &= \frac{\alpha C_0}{\beta - \alpha} \left[e^{-\alpha t} \left[\frac{1 - e^{k\alpha T}}{1 - e^{\alpha T}} \right] - e^{-\beta t} \left[\frac{1 - e^{k\beta T}}{1 - e^{\beta T}} \right] \right] \end{aligned}$$

Así el modelo que da la concentración en sangre para n tomas del medicamento espaciadas T unidades de tiempo es:

$$C_S(t) = \begin{cases} \frac{\alpha C_0}{\beta - \alpha} [e^{-\alpha t} - e^{-\beta t}] & 0 \leq t \leq T \\ \frac{\alpha C_0}{\beta - \alpha} \left[e^{-\alpha t} \left[\frac{1 - e^{2\alpha T}}{1 - e^{\alpha T}} \right] - e^{-\beta t} \left[\frac{1 - e^{2\beta T}}{1 - e^{\beta T}} \right] \right] & T \leq t \leq 2T \\ \vdots \\ \frac{\alpha C_0}{\beta - \alpha} \left[e^{-\alpha t} \left[\frac{1 - e^{n\alpha T}}{1 - e^{\alpha T}} \right] - e^{-\beta t} \left[\frac{1 - e^{n\beta T}}{1 - e^{\beta T}} \right] \right] & (n-1)T \leq t \leq nT \end{cases} \quad (14)$$

c) ¿Cuál es la concentración para un número grande de tomas?

Veremos cómo se comporta la curva de concentración para la toma n -ésima cuando n es lo suficientemente grande. Al interesarnos únicamente en este comportamiento, realizamos una traslación de cada curva de la dosis n -ésima al intervalo $[0, T)$, y calcularemos el límite puntual de estas funciones. Es decir, consideramos la familia de funciones $\{f_n(t)\}_{n \geq 1}$, con $f_n : [0, T) \rightarrow \mathbb{R}$ definida como:

$$f_n(t) = \frac{\alpha C_0}{\beta - \alpha} \left[e^{-\alpha(t+(n-1)T)} \left[\frac{1 - e^{n\alpha T}}{1 - e^{\alpha T}} \right] - e^{-\beta(t+(n-1)T)} \left[\frac{1 - e^{n\beta T}}{1 - e^{\beta T}} \right] \right].$$

Ahora cuando hagamos tender $n \rightarrow \infty$, tenemos que:

$$\begin{aligned}
\lim_{n \rightarrow \infty} f_n(t) &= \lim_{n \rightarrow \infty} \frac{\alpha C_0}{\beta - \alpha} \left[e^{-\alpha(t+(n-1)T)} \left[\frac{1 - e^{n\alpha T}}{1 - e^{\alpha T}} \right] - e^{-\beta(t+(n-1)T)} \left[\frac{1 - e^{n\beta T}}{1 - e^{\beta T}} \right] \right] \\
&= \lim_{n \rightarrow \infty} \frac{\alpha C_0}{\beta - \alpha} \left[e^{-\alpha t + \alpha n T} \left[\frac{e^{-\alpha n T} - 1}{1 - e^{\alpha T}} \right] - e^{-\beta t + \beta n T} \left[\frac{e^{-\beta n T} - 1}{1 - e^{\beta T}} \right] \right] \\
&= \frac{\alpha C_0}{\beta - \alpha} \left[e^{\alpha(T-t)} \left[\frac{-1}{1 - e^{\alpha T}} \right] - e^{\beta(T-t)} \left[\frac{-1}{1 - e^{\beta T}} \right] \right] \\
&= \frac{\alpha C_0}{\beta - \alpha} \left[\frac{e^{\beta(T-t)}}{1 - e^{\beta T}} - \frac{e^{\alpha(T-t)}}{1 - e^{\alpha T}} \right]
\end{aligned}$$

Entonces, el comportamiento de la concentración, representado sobre el intervalo $[0, T)$, después de un número grande de tomas es:

$$C_{\infty}(t) = \frac{\alpha C_0}{\beta - \alpha} \left[\frac{e^{\beta(T-t)}}{1 - e^{\beta T}} - \frac{e^{\alpha(T-t)}}{1 - e^{\alpha T}} \right]$$

Al igual que en el anterior modelo Reemplazando $t = T$ podemos estimar la concentración asintótica final y al reemplazar $t = 0$, podemos estimar la concentración asintótica inicial:

$$\begin{aligned}
C_{\infty,0} &= \frac{\alpha C_0}{\beta - \alpha} \left[\frac{e^{\beta T}}{1 - e^{\beta T}} - \frac{e^{\alpha T}}{1 - e^{\alpha T}} \right] \\
C_{\infty,f} &= \frac{\alpha C_0}{\beta - \alpha} \left[\frac{1}{1 - e^{\beta T}} - \frac{1}{1 - e^{\alpha T}} \right]
\end{aligned}$$

Además podemos calcular la concentración asintótica máxima, Para ello derivamos e igualamos a 0 la función $C_{\infty}(t)$, quedándonos que el valor de t , donde se alcanza el máximo es:

$$t_{\text{máx}} = \frac{1}{\beta - \alpha} \ln \left[\frac{\beta e^{T(\beta - \alpha)}}{\alpha} \left(\frac{1 - e^{\alpha T}}{1 - e^{\beta T}} \right) \right]$$

y por tanto la concentración asintótica máxima sería:

$$C_{\infty,\text{máx}} = \frac{\alpha C_0}{\beta - \alpha} \left[\frac{e^{\beta(T-t_{\text{máx}})}}{1 - e^{\beta T}} - \frac{e^{\alpha(T-t_{\text{máx}})}}{1 - e^{\alpha T}} \right]$$

d) ¿Cuál es la concentración para intervalos cortos entre dosis?

Para responder esta pregunta suponga que la persona ingiere n veces el mismo fármaco, veamos cual es la concentración máxima que se logra con esto, cuando $T \rightarrow 0$.

$$\lim_{T \rightarrow 0} C_{nS}(t) = \lim_{T \rightarrow 0} \frac{\alpha C_0}{\beta - \alpha} \left[e^{-\alpha t} \left[\frac{1 - e^{n\alpha T}}{1 - e^{\alpha T}} \right] - e^{-\beta t} \left[\frac{1 - e^{n\beta T}}{1 - e^{\beta T}} \right] \right]$$

Note que $\lim_{T \rightarrow 0} \frac{1 - e^{n\alpha T}}{1 - e^{\alpha T}} = \lim_{T \rightarrow 0} n e^{T(n\alpha - \alpha)} = n$, la penúltima igualdad se tiene utilizando l'hôpital, de esta forma cuando $T \rightarrow 0$ $C_{nS}(t)$, se comporta como la función.

$$C_{0S}(t) = \frac{\alpha C_0}{\beta - \alpha} [n e^{-\alpha t} - n e^{-\beta t}]$$

Halleemos el máximo de la anterior función, y este sera la concentración que se alcanza lograr cuando la persona se toma n fármacos al tiempo. Note que que derivando e igualando a 0 obtenemos el mismo t_{max} de la ecuación (11), y por tanto reemplazando en C_{0S} , obtenemos que la concentración máxima que se alcanza tomando n fármacos al tiempo es:

$$C_{0S}(t_{\text{max}}) = \frac{n\alpha C_0}{\beta - \alpha} \left[\left(\frac{\beta}{\alpha} \right)^{-\frac{\alpha}{\beta - \alpha}} - \left(\frac{\beta}{\alpha} \right)^{-\frac{\beta}{\beta - \alpha}} \right]$$

Que es justamente nC_{max} , donde C_{max} es la concentración máxima que se alcanza cuando se toma un solo farmaco (encontrado en la ecuación 11)

Caso 1 (continuación)

Tomando los mismos datos del caso 1 excepto el valor de β , es decir, la concentración inicial $C_0 = 7,1428 \text{ mg/Kg}$, el tiempo de vida media del medicamento $t_m = 3 \text{ h}$ y el intervalo entre cada consumo de una pastilla. Para hallar los valores de α y β usamos que el tiempo en promedio donde se alcanza la concentración máxima en una sola toma es de $t_{max} = 50 \text{ min}$ y además, también se utilizan las siguientes ecuaciones:

$$t_{max} = \frac{\ln\left(\frac{\beta}{\alpha}\right)}{\beta - \alpha}$$

$$C_{max} = \frac{\alpha C_0}{\beta - \alpha} \left[\left(\frac{\beta}{\alpha}\right)^{-\frac{\alpha}{\beta - \alpha}} - \left(\frac{\beta}{\alpha}\right)^{-\frac{\beta}{\beta - \alpha}} \right]$$

$$\frac{C_{max}}{2} = \frac{\alpha C_0}{\beta - \alpha} [e^{-\alpha t_m} - e^{-\beta t_m}]$$

o equivalentemente,

$$t_{max} = \frac{\ln\left(\frac{\beta}{\alpha}\right)}{\beta - \alpha}$$

$$0 = [e^{-\alpha t_{max}} - e^{-\beta t_{max}}] - 2[e^{-\alpha t_m} - e^{-\beta t_m}]$$

con t_m y t_{max} valores conocidos. Resolviendo numéricamente (usando `fsolve` de la librería *Scipy*) obtenemos que $\alpha \approx 2,7165$ y $\beta \approx 0,3912$.

Número de toma n	$C_{n,f} \text{ (mg/Kg)}$	$C_{n,max} \text{ (mg/Kg)}$
1	0,797	5,152
2	0,874	5,735
3	0,881	5,791
4	0,882	5,796
5	0,882	5,797
∞	0,882	5,797

Cuadro 5: Tabla para las concentraciones inicial y máxima para cada dosis de dolex en un un adulto de 70 Kg y vida media del fármaco de 3 h , que toma una tableta cada 6 horas.

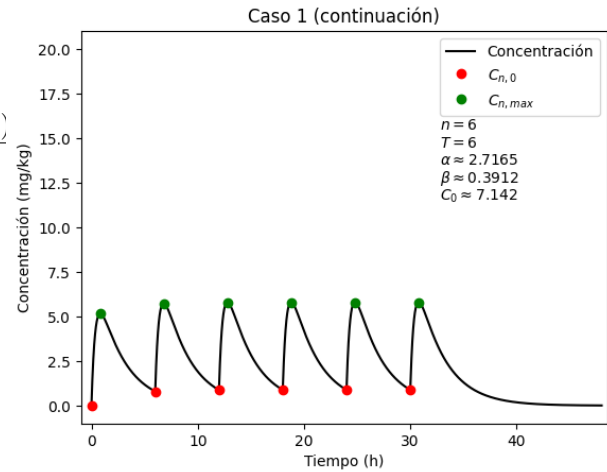


Figura 5: Concentración del medicamento en la sangre a lo largo de 48 horas para el **caso 1** usando el modelo con dos compartimentos.

Nótese que la concentración máxima que alcanza el medicamento en este individuo es de $C_{\infty,0} = 0,882 \text{ mg/Kg}$, que en comparación con el anterior modelo sufre un cambio aproximado del -68% .

Caso 2 (continaución)

Ahora analizaremos que sucede cuando se le suministra este medicamento a un niño de 25 kg . supondremos que el niño toma media tableta cada 6 horas. (dosis mínimos recomendada), de esta forma tendremos que los parámetros, que necesitaremos son $C_0 = 10 \text{ mg/Kg}$, $T = 6 \text{ h}$, $\alpha = 2,7165$ y $\beta = 0,3912$.

Número de toma n	$C_{n,f}$ (mg/Kg)	$C_{n,max}$ (mg/Kg)
1	1,1172	7,218
2	1,2241	8,031
3	1,2343	8,108
4	1,2350	8,117
5	1,2354	8,117
6	1,2354	8,117
∞	1,2354	8,117

Cuadro 6: Tabla para las concentraciones final y maxima para cada dosis de dolex en un un niño de 25 Kg y vida media del fármaco de 4 h, que toma media tableta cada 6 horas (dosis mínima).

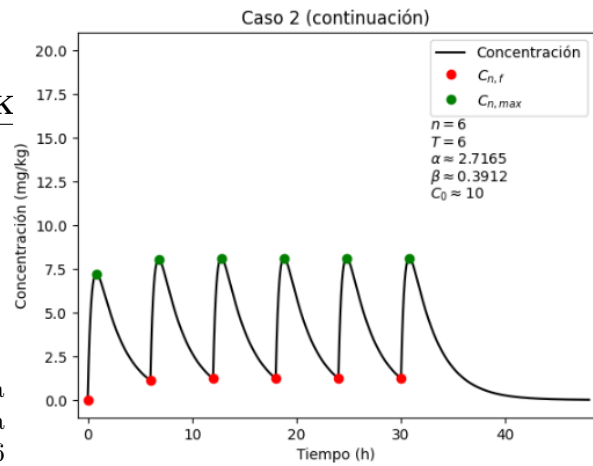


Figura 6: Concentración del medicamento en la sangre a lo largo de 48 horas para el caso 1 usando el modelo con dos compartimentos.

e)-f) ¿Cuál es la concentración mínima efectiva (CME) para fines terapéuticos? ¿y la concentración máxima permitida o concentración mínima tóxica (CMT) ?

Al igual que en el modelo 1, consideramos 2 casos, primero cuando la persona que ingiere es un adulto, y la segunda, cuando el que lo ingiere es un niño:

- **Si es adulto:** Sea p el peso del adulto (en Kg) y $t_m = 3h$ la vida media en su organismo. Supongamos que toma 1 pastilla de 500 mg (En este caso $C_0 = 500/p$, $\alpha = 2,7165$, $\beta = 0,3912$), luego por la información dada en la hoja de la tarea, tenemos que se alcanzan concentraciones terapéuticas, como mínimo en los primeros 30 minutos de haber consumido el medicamento, luego

$$C_{CMT} = \frac{2,7165 \times 500/p}{0,3912 - 2,7165} [e^{-2,7165 \times 0,5} - e^{-0,3912 \times 0,5}] \approx \frac{330,1615}{p} \text{ mg/Kg}$$

Luego si la persona pesa por ejemplo 70 kg, entonces la concentración mínima terapéutica que alcanza el fármaco en la sangre es de $\approx 4,716 \text{ mg/Kg}$ tomando 500 mg de este medicamento.

Ahora veamos la concentración máxima permitida o concentración mínima toxica, se considerara, esta cantidad como la equivalente a la asíntota máxima que tiene una persona, con una enfermedad crónica consumiendo la dosis máxima permitida, (2 pastillas cada 6 horas, i.e $C_0 = 1000/p$, $T = 6$, $\alpha = 2,7165$, $\beta = 0,3912$), en este caso por la fórmula que encontramos en el ítem c. tenemos:

$$t_{\max} = \frac{1}{\beta - \alpha} \ln \left[\frac{\beta e^{T(\beta - \alpha)}}{\alpha} \left(\frac{1 - e^{\alpha T}}{1 - e^{\beta T}} \right) \right] \approx 0,790159 \text{ h}$$

y por ende la concentración máxima permitida Sería:

$$C_{\infty, \max} = \frac{\alpha C_0}{\beta - \alpha} \left[\frac{e^{\beta(T - t_{\max})}}{1 - e^{\beta T}} - \frac{e^{\alpha(T - t_{\max})}}{1 - e^{\alpha T}} \right] \approx \frac{811,9327}{p} \text{ mg/Kg}$$

Luego si la persona pesa por ejemplo 70 kg, entonces la concentración máxima permitida que alcanza el fármaco en la sangre es de $\approx 11,59615 \text{ mg/Kg}$.

- **Si es niño:** Sea p el peso del niño (en Kg) y $t_m = 3h$ la vida media en su organismo. Supongamos que toma 1 pastilla de 250 mg (En este caso $C_0 = 250/p$, $\alpha = 2,7165$, $\beta = 0,3912$), al igual que en el caso anterior, supondremos que se alcanzan concentraciones terapéuticas, como mínimo en los primeros 30 minutos de haber consumido el medicamento, luego

$$C_{CMT} = \frac{2,7165 \times 250/p}{0,3912 - 2,7165} [e^{-2,7165 \times 0,5} - e^{-0,3912 \times 0,5}] \approx \frac{165,0807}{p} \text{ mg/Kg}$$

Luego si el niño pesa por ejemplo 32 kg, entonces la concentración mínima terapéutica que alcanza el farmaco en la sangre es de $\approx 5,1587 \text{ mg/Kg}$ tomando 250 mg de este medicamento.

Ahora veamos la concentración máxima permitida o concentración mínima toxica, se considerara, esta cantidad como la equivalente a la asintótica máxima que tiene una persona, con una enfermedad crónica consumiendo la dosis máxima permitida, (1 pastilla cada 4 horas, i.e $C_0 = 500/p$, $T = 4$, $\alpha = 2,7165$, $\beta = 0,3912$), en este caso por la fórmula que encontramos en el ítem c. tenemos:

$$t_{\text{máx}} = \frac{1}{\beta - \alpha} \ln \left[\frac{\beta e^{T(\beta - \alpha)}}{\alpha} \left(\frac{1 - e^{\alpha T}}{1 - e^{\beta T}} \right) \right] \approx 0,73249828 \text{ h}$$

y por ende la concentración máxima permitida Sería:

$$C_{\infty, \text{máx}} = \frac{\alpha C_0}{\beta - \alpha} \left[\frac{e^{\beta(T - t_{\text{máx}})}}{1 - e^{\beta T}} - \frac{e^{\alpha(T - t_{\text{máx}})}}{1 - e^{\alpha T}} \right] \approx \frac{474,69677}{p} \text{ mg/Kg}$$

Luego si el niño pesa por ejemplo 32 kg, entonces la concentración máxima permitida que alcanza el farmaco en la sangre es de $\approx 14,8342 \text{ mg/Kg}$.

Notemos que en este caso, el análisis de sensibilidad respecto a p es análogo al hecho en el modelo 1 (es una constante multiplicada por un $1/p$): luego si el peso aumenta en un 1 %, la concentración mínima disminuirá en un 1 % como se vio en el modelo 1.

Referencias.

- [1] La función de Bateman en farmacocinética, Miguel Andérez López, Real Academia de Ciencias. Zaragoza 2020.