

MODELADO DE UN SISTEMA DE ADMINISTRACIÓN DE DOSIS

FERNANDEZ ZAGHINI GUILLERMINA

guiferna@alu.itba.edu.ar

GARCIA CRISTIAN

cgarcia@alu.itba.edu.ar

MILDINER ALEJANDRO JAVIER

amildine@alu.itba.edu.ar

(Instituto Tecnológico de Buenos Aires ITBA)

RESUMEN. Se simula y analiza un sistema controlado de administración de dosis. Mediante distintas retroalimentaciones de la salida se controla la concentración de una sustancia en sangre durante cierto período de tiempo.

1. INTRODUCCIÓN

Se estudia la dinámica de la cinética farmacológica utilizando un modelo de compartimentos. En dicho modelo, se considera que los órganos afectados por la droga están separados en compartimentos mediante paredes porosas que permiten el intercambio de materia. Se observa que el modelo es dinámico a tiempo continuo y variante en el tiempo. Para estudiar el efecto que produce este intercambio en el organismo durante un periodo de tiempo dado, se necesita evaluar la estabilidad del modelo a lazo cerrado. Se observa como varía la concentración de una droga tanto en sangre como en un órgano, con el objetivo de estabilizar cierta concentración de la droga en un determinado tiempo.

En la sección 2 se describe , y se evalúa el comportamiento de dicho modelo con distintas funciones de realimentación de salida. En la sección 3 se detallan las conclusiones obtenidas de la simulación.

2. MODELO

En esta sección se presenta el modelo de compartimentos analizado a lo largo del artículo. Si bien la caracterización del modelo permanece invariante, el comportamiento varía de acuerdo con la retroalimentación que se utilice, lo que hace interesante su estudio. Este modelo reduce el complejo proceso de transporte en el organismo a la descripción de flujos entre compartimentos. Se supone que la concentración de la droga es constante en cada compartimento. Por lo tanto, la tasa de flujo en un compartimento es proporcional a la diferencia de concentraciones entre los compartimentos que realizan el intercambio. Se considera un modelo de dos compartimentos (ver figura 1). Si se denomina a V_1 y V_2 como los volúmenes en cada compartimento, la tasa de flujo de droga esta dada por:

$$(1) \quad V_1 \frac{dc_1}{dt} = q_{12}(c_2 - c_1) - q_0 c_1 + c_0 u$$

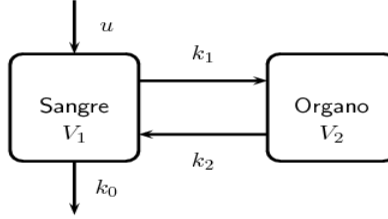


FIGURA 1. Modelo de 2 compartimentos

$$(2) \quad V_1 \frac{dc_2}{dt} = q_{21}(c_1 - c_2)$$

donde c_1 y c_2 son las concentración de cada compartimento q_0 , q_{12} y q_{21} son tasas de difusión, las que dependen de las características del intercambio y en general $q_{12} = q_{21}$. La entrada u , representa la dosis aplicada y es la entrada al sistema. Tomando como $k_1 = q_{12}/V_1$, $k_2 = q_{21}/V_2$, $k_0 = q_0/V_1$ y $b_0 = c_0/V_1$, resulta:

$$(3) \quad \frac{dc_1}{dt} = -(k_1 + k_0)c_1 + k_1c_2 + b_0u$$

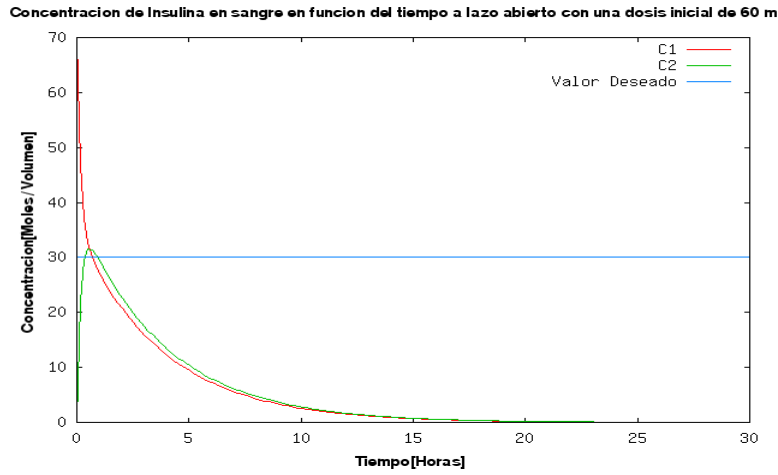
$$(4) \quad \frac{dc_2}{dt} = k_2c_1 - k_2c_2$$

Si lo que se mide como salida es la concentración c_2 , entonces la descripción en variables de estado se obtiene haciendo $x = (c_1 c_2)^T$

$$(5) \quad \frac{dx}{dt} = \begin{pmatrix} -(k_1 + k_0) & k_1 \\ k_2 & -k_2 \end{pmatrix} x + \begin{pmatrix} b_0 \\ 0 \end{pmatrix} u$$

$$(6) \quad y = \begin{pmatrix} 0 & 1 \end{pmatrix} x$$

A partir de las ecuaciones 5 y 6, se analiza el sistema mediante dos tipos de retroalimentación, que se describen a continuación. Como una primera aproximación se considera el sistema a lazo abierto con el objetivo de evaluar el comportamiento sin retroalimentación. Dicho comportamiento se exhibe en el gráfico (ver figura 2). Se observa que inicialmente la curva de concentración de la sustancia en el órgano crece mientras que la concentración en sangre decrece. Este comportamiento se atribuye a la absorción de la sustancia por parte del órgano. Aproximadamente a las 0.6 horas, ambas concentraciones alcanzan el mismo nivel. Para luego disminuir hasta la concentración cero con el mismo comportamiento.


 FIGURA 2. Concentración en el órgano para distintos valores de K

2.1. RETROALIMENTACIÓN DE LA SALIDA. Se analiza la estabilidad del sistema por medio del cálculo de sus autovalores.

$$(7) \quad \frac{dx}{dt} = \begin{pmatrix} -(k_1 + k_0) & k_1 \\ k_2 & -k_2 \end{pmatrix} x + \begin{pmatrix} b_0 \\ 0 \end{pmatrix} u$$

$$(8) \quad |\lambda I - A| = \left| \begin{pmatrix} \lambda & 0 \\ 0 & \lambda \end{pmatrix} - \begin{pmatrix} -(k_1 + k_0) & k_1 \\ k_2 & -k_2 \end{pmatrix} \right|$$

$$(9) \quad \lambda^2 + 6\lambda + 1,5 = 0$$

$$(10) \quad \lambda_1 = -0,26, \lambda_2 = -5,73$$

Se obtienen dos autovalores negativos (ver ecuación 10), por lo que se concluye que el sistema es estable. Sabiendo que $k_0 = 0,5$ mol/h, $k_1 = 2,5$ mol/h, $k_2 = 3$ mol/h y $b_0 = 1,5$ mol/h, se retroalimenta el sistema con $u(t) = K(r(t) - y(t))$, siendo $r(t)$ la concentración deseada de 30 mol.

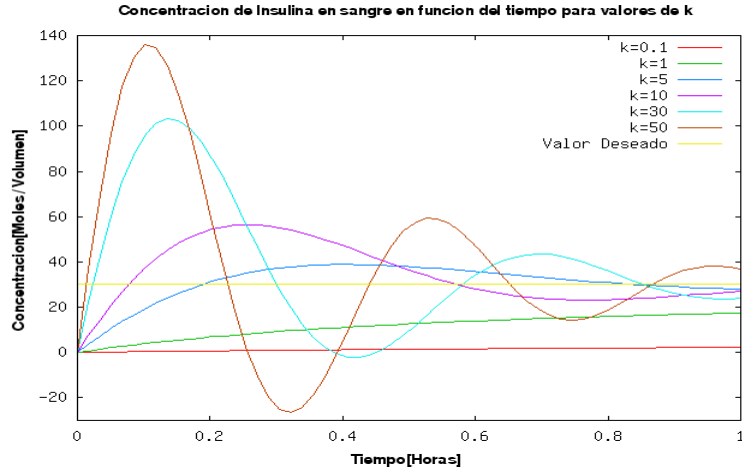
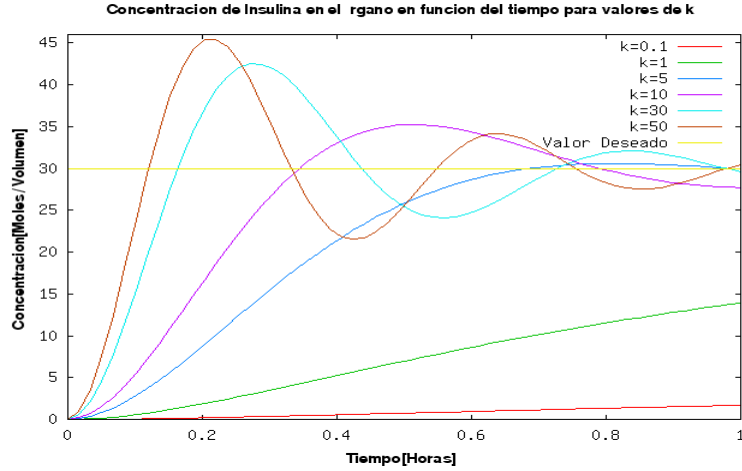
$$(11) \quad \dot{x}(t) = Ax + bu$$

$$(12) \quad \dot{x}(t) = Ax + b(K(r(t) - y(t)))$$

$$(13) \quad \dot{x}(t) = Ax + b(30K - Kx_2)$$

$$(14) \quad \begin{pmatrix} \dot{x}_1 \\ \dot{x}_2 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -(k_1 + k_0) & k_1 \\ k_2 & -k_2 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} x_1 \\ x_2 \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} 1,5 \\ 0 \end{pmatrix} (30K - Kx_2)$$

A partir de ello se estima el valor de K , de manera experimental.

FIGURA 3. Concentración en sangre para distintos valores de K FIGURA 4. Concentración en el órgano para distintos valores de K

Se concluye que la curva que mejor ajusta a los valores deseados (ver figuras 3 y 4) se da con valores de K entre $[6, 9]$.

2.2. RETROALIMENTACIÓN DE VARIABLES DE ESTADO. Se analiza la estabilidad del sistema por medio del cálculo de autovalores.

$$(15) \quad \dot{x} = Ax + bu(t)$$

$$(16) \quad u(t) = r(t) - k'_1 x_1(t) - k'_2 x_2(t)$$

Se escribe la ecuación característica del sistema y se determinan los valores de λ_1 y λ_2 . Dichos valores deben tener parte real negativa para que el sistema sea

estable. Los valores de λ se determinaron de manera experimental, considerando valores complejos que amortiguen las oscilaciones en un tiempo cercano al tiempo esperado y estabilicen en la concentración deseada.

$$(17) \quad (\lambda - \lambda_1)(\lambda - \lambda_2) = 0$$

$$(18) \quad \lambda^2 - (\lambda_1 + \lambda_2)\lambda + \lambda_1\lambda_2 = 0$$

$$(19) \quad 6 + 1,5k'_1 = -(\lambda_1 + \lambda_2)$$

$$(20) \quad 4,5(k'_1 + k'_2) + 1,5 = \lambda_1\lambda_2$$

$$(21) \quad \lambda_1 = \frac{-1}{\frac{10}{3}} + \frac{2\pi}{3}i$$

$$(22) \quad \lambda_2 = \frac{-1}{\frac{10}{3}} + \frac{-2\pi}{3}i$$

$$(23) \quad k'_1 = \frac{-(\lambda_1 + \lambda_2) - 6}{1,5}$$

$$(24) \quad k'_2 = \frac{(\lambda_1\lambda_2 - 1,5 - 4,5k'_1)}{4,5}$$

Se determinan los valores de k'_1 y k'_2 , generando la estabilidad del sistema. De esta manera se logra evitar las oscilaciones en la concentración c_2 .

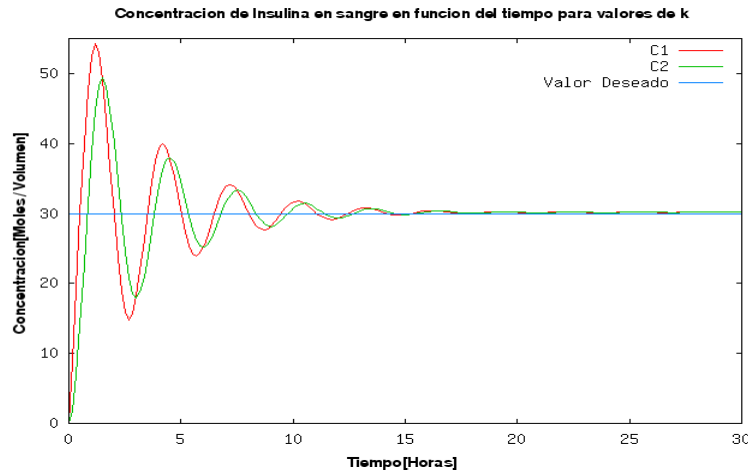


FIGURA 5. Concentración de insulina respecto del valor deseado

3. CONCLUSIONES

En el caso de la retroalimentación basada en la salida, se observa que para mayores valores de K se llega a la concentración deseada con mayor velocidad, pero sufriendo oscilaciones. Las oscilaciones son no deseables, pues significa que la sustancia va de un compartimiento hacia el otro y luego retorna al original. Para valores de K menores a 5,0 el sistema no oscila pero no alcanza el valor deseado de 30 mol/h en el tiempo especificado (0,3 horas).

Retroalimentando en variables de estado, el sistema no estabiliza en el tiempo deseado ya que la entrada del modelo se ve desfavorecida al considerar ambos compartimentos. Por ello, haciendo un paralelismo con el primer tipo de retroalimentación expuesta, se concluye que el valor de la concentración esperada, en este caso, representa la distribución uniforme en cada compartimento y no en el total. En este caso, el sistema tarda en estabilizar 15 horas mientras que el primero lo logra en 0,3 horas.