

# Dinámica de una sustancia en el organismo

Lucila Stancato, *I.T.B.A*, Damian Modernell, *I.T.B.A*, Juan Brasca, *I.T.B.A*, Conrado Negro, *I.T.B.A*

**Resumen**—Simulamos un sistema de administración de dosis de una droga en sangre. Variando parámetros del modelo, buscamos experimentalmente mediante reiteradas simulaciones, lograr establecer una política adecuada que controle la concentración de la sustancia en la sangre. Analizamos la estabilidad del modelo.

**Palabras clave**—Cinética farmacológica, Modelo de dos compartimentos, realimentación

## 1 INTRODUCCIÓN

La farmacocinética, es la rama de la farmacología, que estudia la dinámica que describe cómo una droga se distribuye en el organismo, y los procesos a los que el fármaco es sometido a través de su paso por el mismo.

Nosotros modelamos la dinámica de una sustancia mediante un modelo de dos compartimentos, donde uno cumple el rol de la sangre en el organismo, y el otro representa un órgano cualquiera del cuerpo. En el modelo, consideramos que los compartimentos poseen paredes porosas que permiten el intercambio de materia, y así simulamos la transferencia de la droga desde la sangre hacia el órgano y viceversa.

Tras una serie de simulaciones logramos establecer los parámetros más adecuados para lograr la estabilidad en la concentración de la droga en un determinado tiempo.

## 2 MODELO DE COMPARTIMENTOS

El modelo de compartimentos que utilizamos lo mostramos en la figura 1. Estimamos tres tasas de difusión  $q_0$ ,  $q_{12}$  y  $q_{21}$  que dependen de las características del intercambio de sustancia.  $u$  es la dosis aplicada y representa la entrada del sistema.

La dosis de flujo de sustancia está dada por las ecuaciones diferenciales (1) y (2) donde  $c_1$  es la concentración de la sustancia en sangre y  $c_2$  representa la concentración de la sustancia en el órgano.

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

$$V_2 \frac{dc_2}{dt} = q_{21}(c_1 - c_2) \quad (2)$$

Llamando  $k_0 = \frac{q_0}{V_1}$ ,  $k_1 = \frac{q_{12}}{V_1}$ ,  $k_2 = \frac{q_{21}}{V_2}$  y  $b_0 = \frac{c_0}{V_1}$  obtenemos las ecuaciones (3) y (4).

$$\frac{dc_1}{dt} = -(k_1 + k_0) c_1 + k_2 c_2 + b_0 u \quad (3)$$

$$\frac{dc_2}{dt} = k_1 c_1 - k_2 c_2 \quad (4)$$

Expresamos el sistema de ecuaciones diferenciales de (3) y (4) como un sistema lineal  $\dot{x} = Ax + bu$  expresado en

Figura 1.  $V_1$  representa el volumen de sangre.  $V_2$  representa el volumen del órgano.  $k_0 = \frac{q_0}{V_1}$ ,  $k_1 = \frac{q_{12}}{V_1}$ ,  $k_2 = \frac{q_{21}}{V_2}$

Figura 2.  $x(t)$  es la concentración de la sustancia en sangre.  $y(t)$  es la concentración de la sustancia en el órgano. Vemos que ambas concentraciones tienden a cero

(5).  $x = (c_1, c_2)$ .

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

Lo que medimos como salida del sistema es la concentración en el órgano ( $c_2$ ).  $u$  es la realimentación que controla el sistema, que modelamos como  $u(t) = K(r(t) - y(t))$ .  $r(t)$  es la concentración deseada. En nuestras simulaciones,  $r(t) = 30$  mol.

## 3 ESTABILIDAD DEL MODELO

Para analizar la estabilidad del modelo propuesto, calculamos los autovalores asociados a la matriz del sistema ( $A$ ) obteniendo la ecuación (6).

$$|\lambda Id - A| = \begin{vmatrix} \lambda + k_0 + k_1 & -k_1 \\ -k_2 & \lambda + k_2 \end{vmatrix} \quad (6)$$

Calculando el módulo obtenemos la ecuación (7), e igualamos a cero para determinar los autovalores

$$\lambda^2 + (k_0 + k_1 + k_2)\lambda + k_0 k_2 = 0 \quad (7)$$

que resultan ser  $\lambda_1 = -0.261387212$  y  $\lambda_2 = -5.738612788$ . Al obtener autovalores negativos, determinamos teóricamente que el modelo del sistema es estable. Hicimos una simulación del modelo a lazo abierto (sin realimentación) con una entrada inicial de 30 mol y corroboramos que el modelo del sistema es estable como observamos en la figura 2.

Figura 3. Observamos varias concentraciones de la sustancia en sangre para distintos valores de  $K$ , Buscamos la que más rápidamente se estabiliza en 30 mol

Figura 4. Observamos varias concentraciones de la sustancia en el órgano para distintos valores de  $K$ , Buscamos la que más rápidamente se estabiliza en 30 mol

## 4 SIMULACIONES

En nuestro modelo proponemos una concentración deseada  $r(t)$  de 30 mol. Por lo tanto la función de realimentación que nos queda la vemos en la ecuación (8).

$$u(t) = K30 - Kc_2 \quad (8)$$

Nos propusimos determinar el rango de valores de  $K$  tal que la concentración deseada se alcance en 0.3 horas. Para ello realizamos reiteradas simulaciones del modelo variando el valor de  $K$ . Determinamos experimentalmente que el rango más adecuado de  $K$  para que la concentración se estabilice en 0.3 horas es [6,8] como observamos en la figura 3 y en la figura 4.

Para

## 5 REALIMENTACIÓN EN VARIABLES DE ESTADO

Realimentamos el modelo nuevamente, pero esta vez utilizamos variables de estado, quedando la función de realimentación  $u(t) = r(t) - \beta_1 c_1 - \beta_2 c_2$ . Determinamos  $\beta_1$  y  $\beta_2$  de manera tal que la concentración de la sustancia se estabilice sin oscilaciones.

Para determinar  $\beta_1$  y  $\beta_2$ , elegimos que los autovalores del modelo a lazo cerrado  $\dot{x}(t) = (A - bk^T)x(t) - br(t)$  sean negativos y reales. Donde  $A$  y  $b$  corresponden al modelo a lazo abierto,  $k^T = (\beta_1, \beta_2)$  y  $r(t)$  es el nivel de concentración que deseamos. Al mismo tiempo dichos autovalores deben cumplir que  $\frac{1}{\lambda_{1,2}} \leq 0.3$  para que la solución exponencial se estabilice en 0.3 horas.

A partir del modelo a lazo cerrado, obtenemos el polinomio característico:  $0 = \lambda^2 + \lambda(1.5\beta_1 + 6) + (4.5\beta_1 + 4.5\beta_2)$ .

Los autovalores que elegimos los vemos en (9).

$$\lambda_1 = -2.49 \quad \lambda_2 = -1.8 \quad (9)$$

Además sabemos que  $\lambda^2 - (\lambda_1 + \lambda_2)\lambda + \lambda_1\lambda_2$ . Con los autovalores de (9) determinamos los valores de  $\beta_1$  y  $\beta_2$  que observamos en (10).

$$\beta_1 = -1.14 \quad \beta_2 = 2.136 \quad (10)$$

En la figura 5 vemos el nivel de concentración en sangre de la sustancia en función del tiempo, para la realimentación con ganancias  $\beta_1$  y  $\beta_2$ .

Figura 5. Observamos que la concentración de droga en sangre se estabiliza en un nivel de 30 mol cerca de las 2 horas de la aplicación de la droga.

## 6 CONCLUSIÓN

Mediante los resultados que obtenemos en las simulaciones realizadas, podemos determinar valores de la constante  $K$  que hagan estable al modelo en un tiempo determinado. Dicho de otra manera, logramos construir un controlador para una aplicación de una droga en sangre. También observamos que el modelo de compartimentos se comporta adecuadamente, y muestra las oscilaciones que existen entre un órgano y la sangre durante la transferencia de sustancias.

Con los autovalores que elegimos, el sistema no oscila y se estabiliza en un tiempo mayor al que esperamos.

## BIBLIOGRAFÍA

[1] PONER ALGOOO