

## Farmacocinética do Inderal

### Métodos Numéricos

2020/21



André Pereira, [up201905650@fe.up.pt](mailto:up201905650@fe.up.pt)

Lucas Santos, [up201904517@fe.up.pt](mailto:up201904517@fe.up.pt)

Mónica Pereira, [up201905753@fe.up.pt](mailto:up201905753@fe.up.pt)

## Índice

|  |   |
|--|---|
| • Medicamento.....   | 3 |
| • Desenvolvimento do trabalho .....  | 4 |
| Cálculo do $K_a$ .....   | 4 |
| Função de administração.....   | 5 |
| Modelo Bicompartimental.....   | 5 |
| • Consequências das funções de administração .....                           | 7 |
| • Consequências dos métodos numéricos utilizados e da sua parametragem ..... | 7 |
| • Qualidade dos resultados .....   | 8 |
| • Eficiência computacional da implementação.....                             | 8 |

- **Medicamento**

| <b>Inderal</b>  |                                 |
|---|---------------------------------|
| K <sub>et</sub> constante cinética de eliminação total      | 0.154 h <sup>-1</sup>           |
| T <sub>max</sub> instante da concentração plasmática máxima | 1,5 h                           |
| Dose Diária   | 120 mg                          |
| Toma  | 1 comprimido 40mg, 8 em 8 horas |
| Duração do tratamento                                       | 1 ano                           |
| V <sub>ap</sub> Volume aparente de plasma                   | 3250 ml                         |

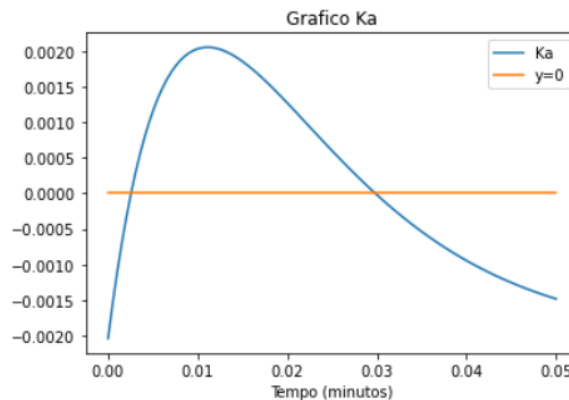
- **Desenvolvimento do trabalho**

### **Cálculo do Ka**

Inicialmente é necessário calcular as raízes da função, usando os métodos da corda, bisseção e newton.

$$K_a e^{-K_a t_{max}} - K_e e^{-K_e t_{max}} = 0$$

Para tal substituímos na função acima os parâmetros para os quais temos valores. Obtendo assim o seguinte gráfico.



Verificamos que é possível encontrar 2 valores para a raiz, portanto optamos pelo valor que é diferente de  $K_e$ , pois se fossem iguais, qualquer quantidade de fármaco administrada era de imediato eliminada. É relevante ressaltar que os valores obtidos são idênticos para todos os métodos. (Valores iniciados por "bad" são iguais ao  $K_e$ , em minutos)

```
Newton Ka = (0.029815949024186553, 4)
Bad Newton Ka = (0.002566589326539282, 3)
Rope Ka= (0.02974642318444524, 0.029815950099342015, 4)
Bad Rope Ka= (0, 0.0025667662726175924, 8)
bissection Ka = (0.029815673828124997, 0.02981613159179687, 16)
Bad Bissection Ka = (0.0025665283203125, 0.0025666809082031247, 16)
```

#### Parâmetros usadas:

Newton -> 0.04

Bad Newton -> 0

Rope -> [0.01,0.04]

Bad Rope -> [0,0.01]

Bissection -> [0.01,0.04]

Bad Bissection -> [0,0.01]

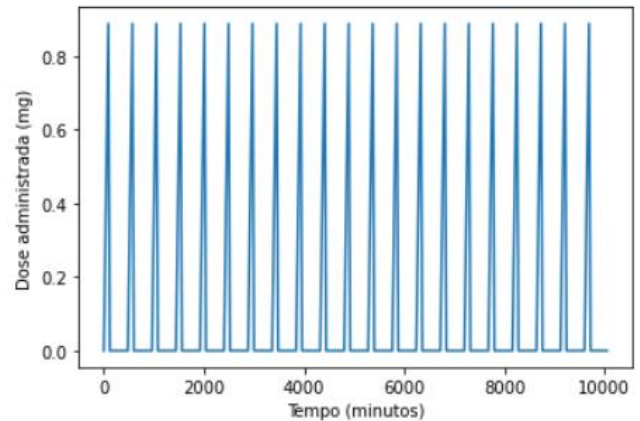
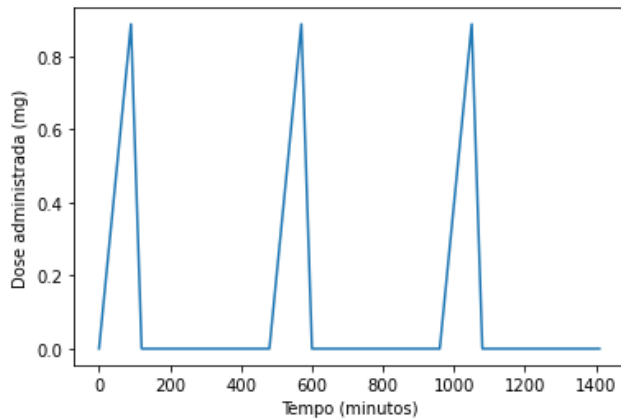
O último número de cada valor corresponde ao número de iterações realizadas para cada método.

Após a análise dos valores obtidos concluímos que o método de Newton e da Corda são os que mais rápido convergem, portanto mais eficientes.

## Função de administração

Após calculado o  $K_a$ , definimos a nossa função de administração. Como o método de toma é oral, através de comprimidos, a função deve apresentar uma forma serrilhada.

Obtemos, portanto, os seguintes gráficos da função de administração, para 3 tomas (1 dia) e 21 tomas (7 dias).

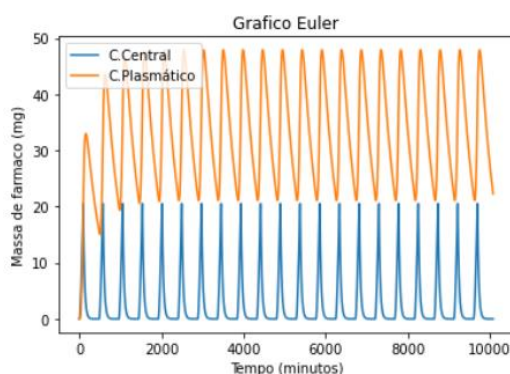


## Modelo Bicompartimental

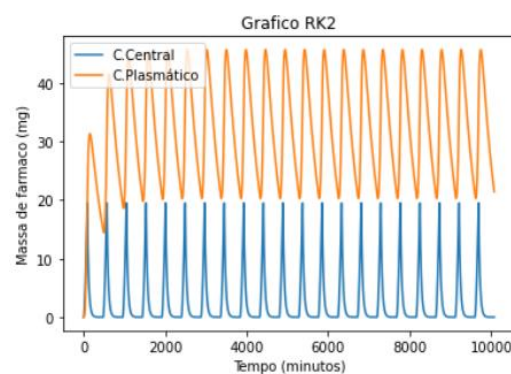
$$\begin{cases} \frac{dm_i}{dt} = D(t) - K_a M_i \\ \frac{dm_p}{dt} = K_a M_i - K_{et} m_p \end{cases}$$

Para obter informação útil foi necessário transformar o sistema de equações diferenciais em expressões recorrentes, de maneira a ser possível aplicar os métodos de Euler, Runge-Kutta de Segunda Ordem e Runge-Kutta de Quarta Ordem.

Resultados obtidos para 1 semana de toma (7 dias):



(Passo de integração = 3.5 minutos)



(Passo de integração = 7 minutos)

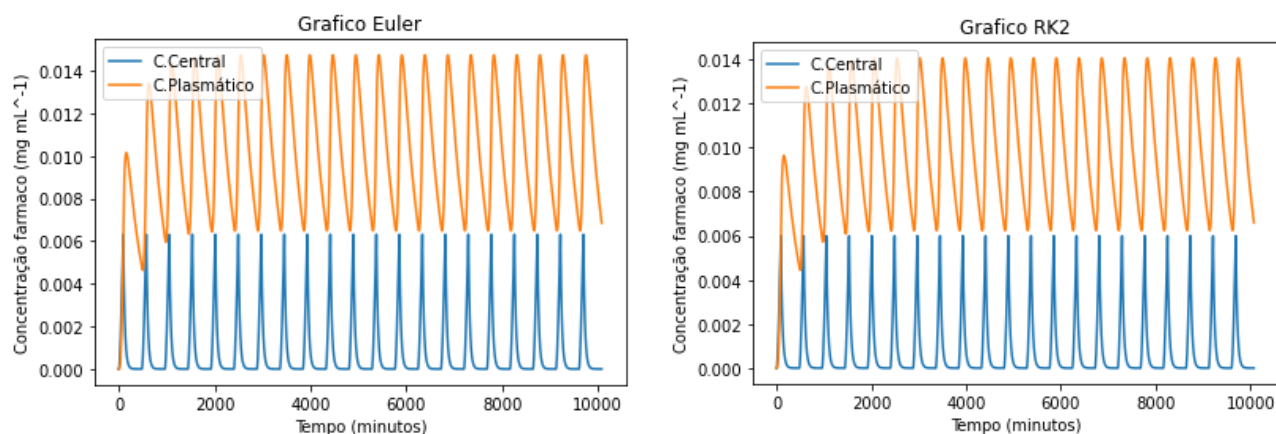
Os passos de integração foram escolhidos com base no quociente de convergência.

É importante referir que o gráfico de RK4 não se encontra apresentado pois, apesar de reduzirmos o passo de integração inúmeras vezes (até o ponto de o programa em python3 demorar cerca de 2 minutos a calcular toda a informação) nunca foi obtido um  $Q_c$  admissível (16). Portanto, ignoramos todos os dados correspondentes.

Após a análise gráfica calculamos os  $Q_c$  e erros correspondentes, obtendo os seguintes resultados para os passos de integração acima referidos:

```
Qc Euler = (1.7536602550789222, 2.0081029784120017)
Erro Euler = (1.862823339098316e-05, -0.2481595045486884)
Qc y RK2 = (4.380407895977118, 4.050869638820652)
Erro RK2 = (-6.999034456271306e-07, 0.0015722345042720558)
```

Início do gráfico da concentração do fármaco ( $\text{mg mL}^{-1}$ ) em função do tempo (minutos):



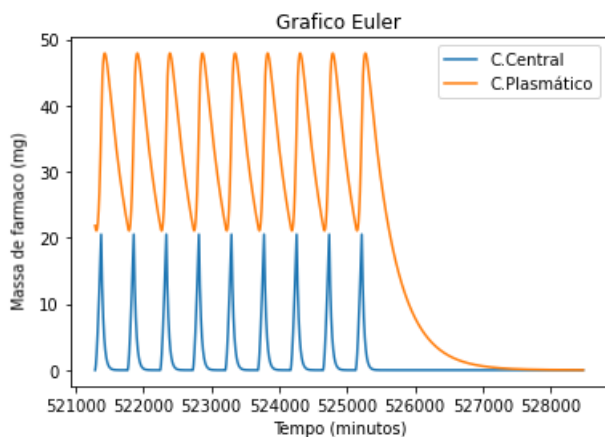
É de se notar que os gráficos de massa e concentração são bastante iguais no que toca á parte visual.

- **Consequências das funções de administração**

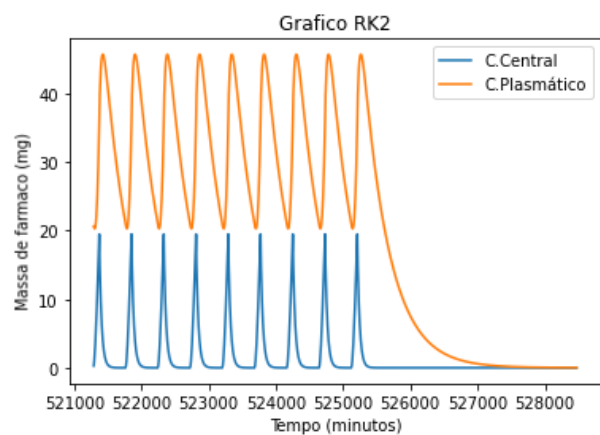
Após a análise de vários gráficos, com diferentes funções de administração, é possível concluir que, para diferentes funções de administração, diferentes gráficos para a massa de fármaco presente nos compartimentos podem ser visualizados, sendo assim alterados os máximos e mínimos locais da função final.

Concluimos também que, como a função de administração é periódica, só se veem alterações no gráfico das concentrações no início e no final, pois este, a partir de um certo ponto, começa a estabilizar, tornando-se também periódico.

Abaixo está apresentada a parte final (após 1 ano) dos gráficos de Euler e RK2, respetivamente.



Passo de integração = 3.5 minutos



Passo de integração = 7 minutos

- **Consequências dos métodos numéricos utilizados e da sua parametragem**

O método Runge-Kutta de Quarta Ordem não permite obter resultados válidos, pois o quociente de convergência é substancialmente diferente de 16 ( $2^4$ ).

Os restantes métodos podem trazer algumas imprecisões, mas como o Qc e o erro estão de acordo com os valores desejados (a partir de um passo de 3.5 minutos e de 7 minutos, para os métodos de Euler e Runge-Kutta 2, respetivamente), as consequências provenientes serão mínimas.

É também importante referir que o critério de paragem usado na maioria dos métodos foi o critério de precisão absoluta. Utilizando para valor de  $\epsilon$  sempre o mesmo valor. O que permite, uma vez mais, reduzir o erro que se poderia observar.

$$|x_1 - x_2| \leq \epsilon$$

- **Qualidade dos resultados**

No geral, os resultados obtidos são bastante bons, pois, para os métodos válidos, foram obtidos valores gráficos semelhantes.

Os valores obtidos nos métodos de controlo de erro, foram apropriados, Qc de 2 para Euler e Qc de 4 para o método de RK2. No que toca ao erro cometido, este é bastante reduzido já que nos nossos cálculos usamos valores nas casas das centenas ou mais. Contudo o método de RK2 apresenta um erro menor, sendo possível considerá-lo mais preciso.

```
Qc Euler = (1.7536602550789222, 2.0081029784120017)
Erro Euler = (1.862823339098316e-05, -0.2481595045486884)
Qc y RK2 = (4.380407895977118, 4.050869638820652)
Erro RK2 = (-6.999034456271306e-07, 0.0015722345042720558)
```

- **Eficiência computacional da implementação**

É de se denotar que, para o mesmo passo de integração, o método de Euler apresenta uma maior eficiência comparando com o método de RK2, pois, apesar de serem realizadas o mesmo número de iterações, a quantidade de cálculos do método de Euler é menor. No entanto, é possível concluir que o método de RK2 é mais eficiente, pois, continuando com um Qc admissível, o método de RK2 aceita um passo de integração maior, o que se reflete em menos iterações.

- RK2 com passo de 7.5 (minutos) realiza, em 7 dias, 576 iterações)
- Euler com passo de 3.75 (minutos) realiza, em 7 dias, 1152 iterações)