

Relatório

Fármaco-Cinética

Trabalho realizado por

Margarida Vieira, up201907907

Tiago Marques, up201704733

no âmbito da Unidade Curricular

Métodos Numéricos

Introdução

Um fármaco entra no organismo por administração oral, intracutânea, intravenosa ou por inalação. Após a administração este é distribuído aos órgãos e tecidos através do plasma sanguíneo. A concentração da substância no plasma deve ser suficientemente grande para produzir uma resposta do organismo, mas ao mesmo tempo não deve ultrapassar níveis que gerem toxicidade. Como não é clinicamente possível medir a concentração da substância nos órgãos e tecidos usa-se a concentração plasmática considerando que esta tem uma relação linear com a concentração do fármaco no local de ação.

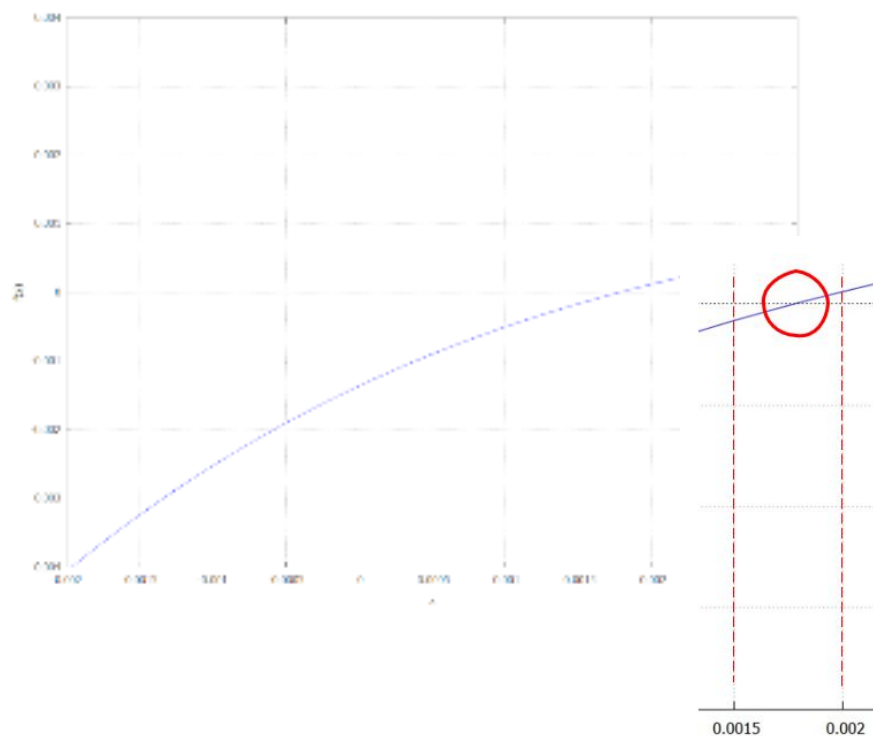
Para a realização deste trabalho foi-nos proposta a modelagem numérica do comportamento temporal da concentração do fármaco Mylmet, administrado para o controlo da diabetes, no plasma sanguíneo, usando o modelo bicompartimental descrito no enunciado.

1. Encontrar Ka

Em primeiro lugar, para que fosse possível proceder à modelagem da função de administração e do comportamento temporal da concentração do fármaco no plasma sanguíneo, tivemos que efetuar o cálculo do valor de K_a , constante cinética de absorção, recorrendo, para tal, à equação não linear abaixo.

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

Começamos por traçar o gráfico respetivo à equação acima.



A observação do gráfico permitiu-nos concluir que o valor de K_a , raíz da equação, se encontrava grosseiramente algures no intervalo entre 0.0015 e 0.0020.

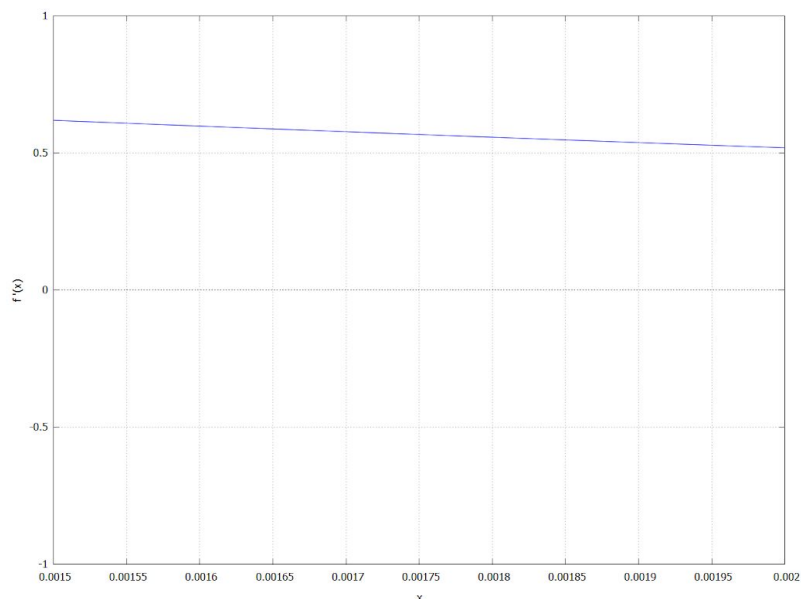
Após uma análise dos métodos ao nosso dispor, optamos por recorrer ao método de Newton.

Definindo como critério de paragem o critério absoluto com uma precisão de 10^{-10} , este método necessitou apenas de quatro iterações, em comparação com os métodos da Bisseção e da Corda, que alcançaram o resultado apenas ao fim de 23 e 13 iterações, respetivamente.

Tendo já em vista o intervalo onde se encontrava a raiz a ser calculada, o mais intuitivo seria, de facto, recorrer a um dos métodos intervalares à disposição - Bisseção ou Corda - os quais, para além da sua maior simplicidade algorítmica, não requeriam sequer o cálculo da função derivada. No entanto, e não obstante as limitações bem conhecidas do método de Newton, este revelou-se bastante eficaz, uma vez que já se possuía um conhecimento prévio da estrutura local da função, bem como da sua derivada naquele intervalo.

No entanto, para se poder recorrer, de facto, a este método, havia que verificar mais uma condição - a não nulidade da derivada da função no intervalo à volta da raiz.

Nesse sentido, procedemos à traçagem do gráfico da mesma e constatamos que o critério era verificado.



Obtivemos um resultado para o K_a de $0.0017833 \text{ min}^{-1}$, que foi de encontro ao valor já calculado com o software wxMaxima - ver ficheiros *Ka_exact_solution.wxmx* e *Ka_non_linear_eq.wxmx*.

2. Definir função de administração $D(t)$

Tal como nos foi informado no enunciado, a toma periódica de comprimidos resulta numa função em dente de serra.

Assim, a dose administrada, 1000mg, vai aumentando ao longo do tempo, até um valor máximo, em t_{\max} , que corresponde ao instante, após a administração, em que ocorre a concentração plasmática máxima.

Para o cálculo da dose nesse instante, $D(t_{\max})$, partimos do conhecimento de que o integral $D(t)$ no intervalo correspondente a uma toma do comprimido - 720 min - teria que corresponder à própria dose, o que pode ser traduzido numericamente pela equação abaixo.

$$\int_0^{720} D(t) = 1000$$

O resultado do integral acima corresponde à área por baixo da curva do gráfico $D(t)$, no intervalo de integração - $[0, 150]$ (min) - e, portanto, para obter o valor de $D(t_{\max})$, e sabendo que a curva da função teria aproximadamente a forma de um triângulo (dente de serra), bastou calcular a equação abaixo em ordem a esta incógnita.

$$\frac{720 \cdot D(t_{\max})}{2} = 1000$$

Após procedermos aos cálculos, obtivemos um valor para D_{\max} , $D(t_{\max})$, de 2.77777778mg.

Considerando, para uma melhor interpretação das fórmulas que se seguirão,

- período de uma dosagem = 12h = 720min
- $t_{\max} = 1.5\text{h} = 150\text{min}$
- $D_{\max} = 2.77777778\text{mg}$

Assim, definimos $D(t)$ tal que,

- se $\text{mod}(t, 720) \leq 150$,

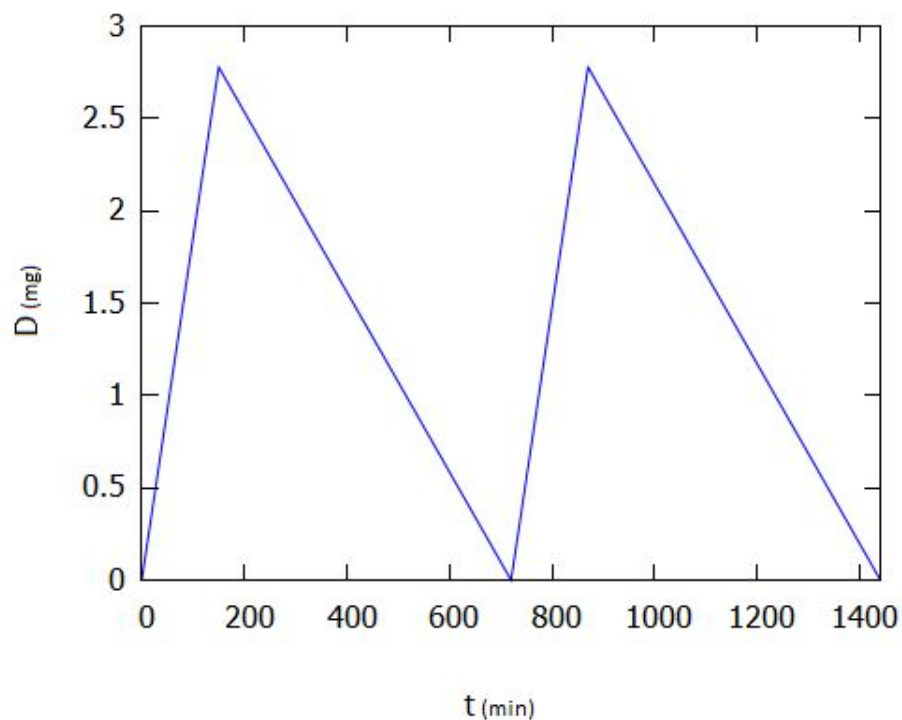
$$\frac{2.77777778}{150} \cdot \text{mod}(t, 720)$$

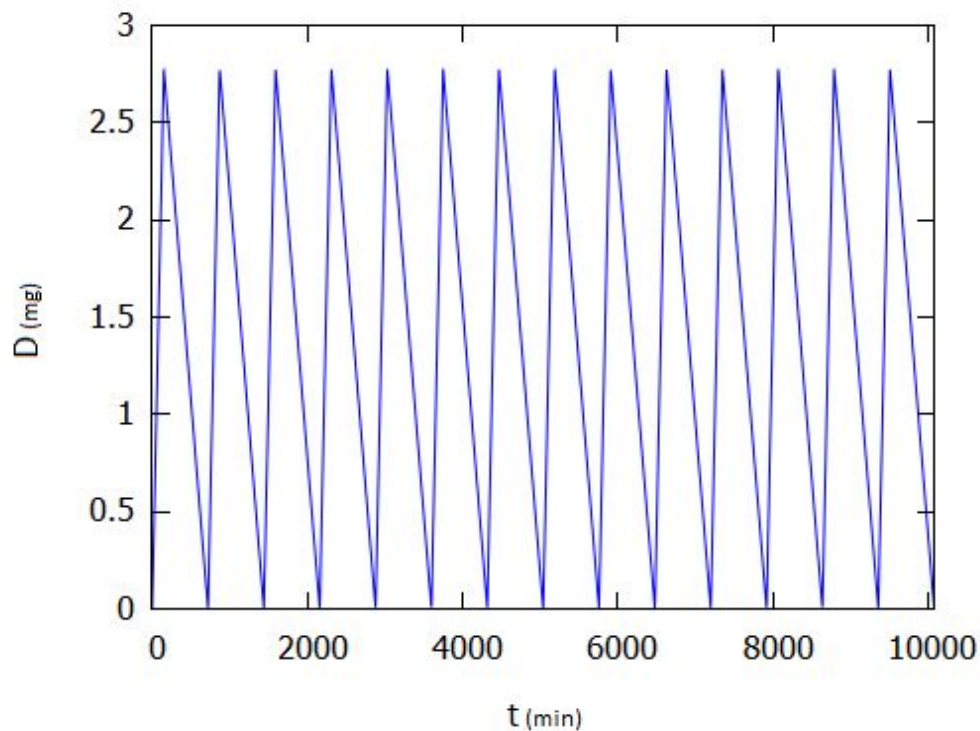
- se $\text{mod}(t, 720) > 150$,

$$-\frac{2.77777778}{720 - 150} \cdot \text{mod}(t, 720) + \left(2.77777778 - \left(-\frac{2.77777778}{720 - 150} \right) \cdot 150 \right)$$

Nas fórmulas que definem, por ramos, $D(t)$, o módulo aplicado ao tempo deve-se ao facto da função ser periódica de 12h em 12h.

Os gráficos abaixo revelam a curva da função de administração, $D(t)$, para intervalos de tratamento correspondentes a um dia e uma semana, respetivamente e, tal como seria de esperar, descrevem aproximadamente a forma de dente de serra.





Como é possível constatar, cada “dente” tem 1000 unidades de área, correspondentes à massa de um comprimido - 1000mg. A toma é efetuada, periodicamente, de 12 em 12 horas, ou seja, duas vezes por dia, todos os dias, durante o tratamento, que corresponde a 8 meses.

3. Modelar o comportamento temporal da concentração do fármaco no plasma sanguíneo

Concluídas as duas primeiras etapas descritas acima, o passo a seguir consistiu em resolver um sistema de duas EDOs, como é mostrado no enunciado e na figura abaixo.

$$\begin{aligned}\frac{d}{dt}(m_i) &= D(t) - K_a m_i \\ \frac{d}{dt}(m_p) &= K_a m_i - K_{el} m_p\end{aligned}$$

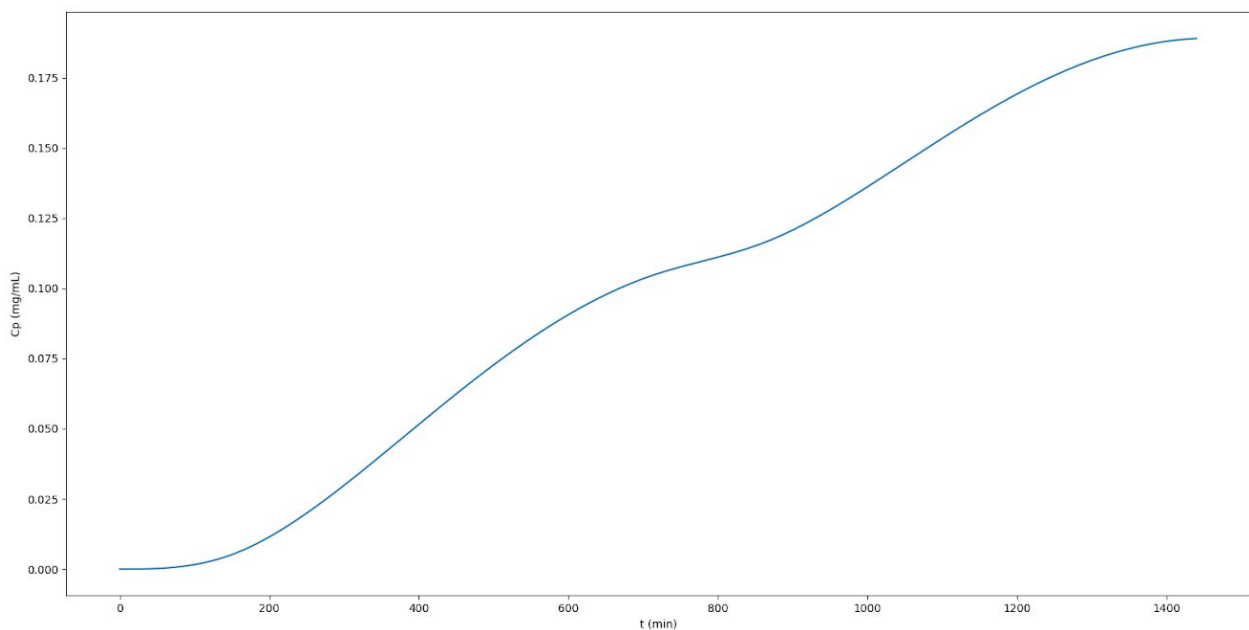
Uma vez que o enunciado especificava a modelagem numérica do comportamento temporal da concentração do fármaco no plasma sanguíneo e partindo do conhecimento de que uma concentração é dada pelo quociente entre massa e volume, chegamos a uma outra equação.

$$\frac{d}{dt}(C_p) = \frac{d}{dt}(m_p) \cdot \frac{1}{V_a}$$

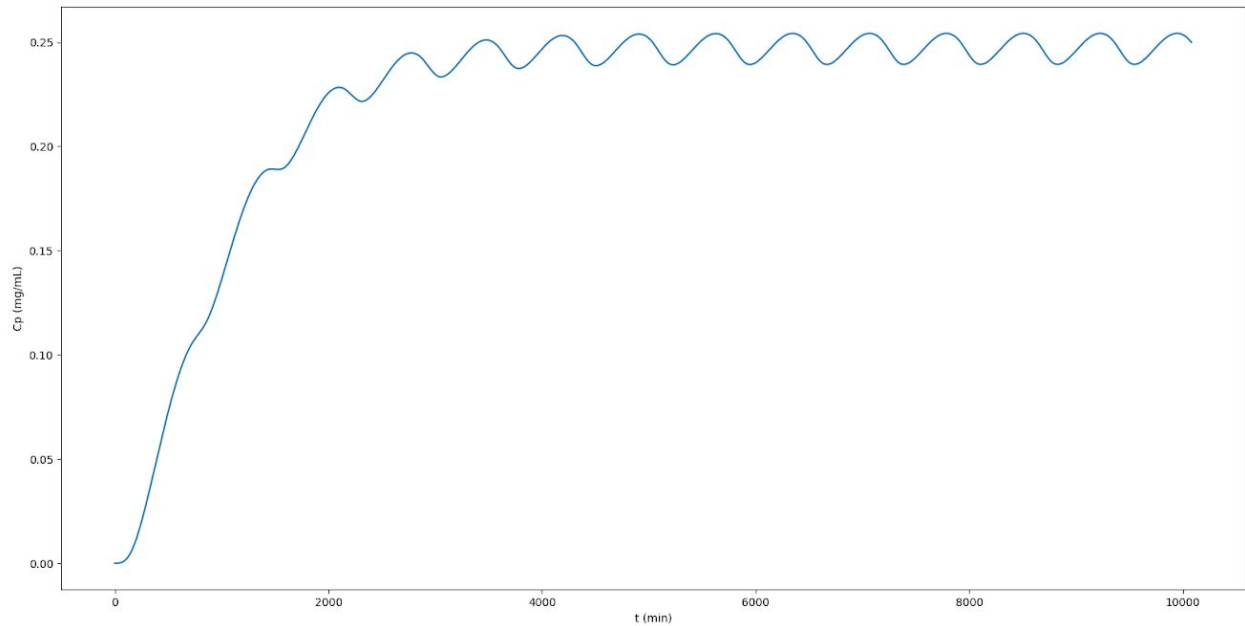
Para resolver o sistema optamos pelo método de Runge-Kutta 4, por ser um método expedito ao nível da programação, nomeadamente porque não exige técnicas separadas para o arranque - ver ficheiro *project_code.py*.

Seguem abaixo os gráficos $C_p(t)$ para os intervalos de tempo correspondentes a um dia, uma semana e um mês, respetivamente.

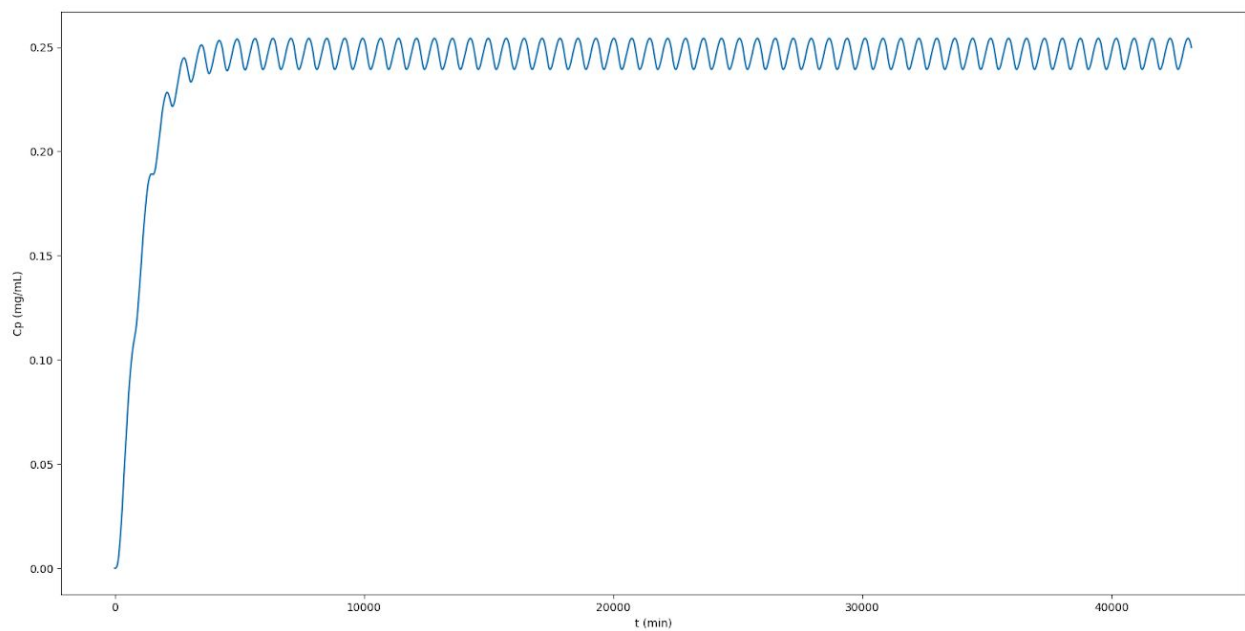
comportamento temporal da concentração de Mylmet no plasma sanguíneo durante 1 dia



comportamento temporal da concentração de Mylmet no plasma sanguíneo durante 1 semana



comportamento temporal da concentração de Mylmet no plasma sanguíneo durante 1 mês



Conclusão

A realização deste trabalho permitiu adquirir um conhecimento mais aprofundado dos diferentes métodos numéricos lecionados ao longo do semestre, nomeadamente as suas vantagens, desvantagens e aplicações no “mundo real”.