

Farmaco-Cinética



Métodos Numéricos 2020/2021

Grupo 26

Francisco Borralho	up201806242@fe.up.pt
Francisco Cerqueira	up201905337@fe.up.pt
Madalena Wu	up201906798@fe.up.pt

Índice

Descrição do Problema	3
Descrição do Enunciado	3
Dados do Problema	3
Descrição da Solução	4
Metodologias	4
Métodos Numéricos	4
Função de Administração	5
Código	7
Estrutura	7
data.py	7
numerical_methods.py	7
project.py	7
Resultados	8
Conclusão	10

Descrição do Problema

A. Descrição do Enunciado

O problema consiste em modelar numericamente o comportamento temporal da concentração de um fármaco no plasma sanguíneo usando modelos farmacocinéticos, que permitem estudar, simular e fazer previsões da resposta do organismo a diferentes dosagens e formas de administração de fármacos.

B. Dados do Problema

Foi nos atribuído o fármaco Diclofenac, indicando como dose diária 150 mg , com um tratamento de duração de três dias, administrando uma ampola a cada 12 horas. O volume aparente do plasma (V_{ap}) é de 3250 ml , a constante cinética de eliminação total (K_{et}) é de $\frac{0.17325}{60} = 0.0028875\text{ min}^{-1}$ e o instante de ocorrência da concentração máxima de droga no sangue (t_{max}) é aos 240 min .

Descrição da Solução

A. Metodologias

Em primeiro lugar, encontramos o K_a , através da equação não linear:

$$K_a \times e^{-K_a \times t_{max}} - K_{et} \times e^{-K_{et} \times t_{max}} = 0$$

Em seguida, arbitramos a função de administração $D(t)$, tendo em consideração as instruções do enunciado.

Finalmente, traçamos os gráficos recorrendo à resolução do sistema de equações diferenciais de 1ª ordem:

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

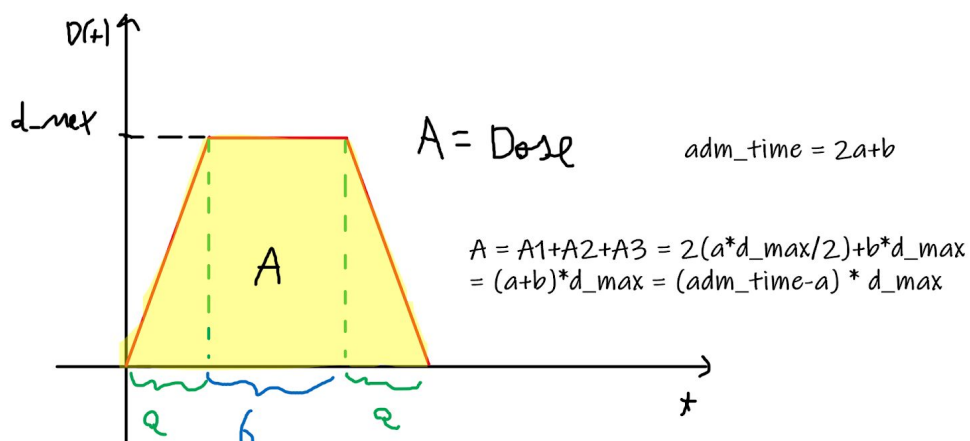
B. Métodos Numéricos

Para determinar o K_a , experimentamos vários métodos, tais como o método da bissecção, da corda, de Newton e de Picard-Peano, escolhendo o de Newton por acharmos ser mais preciso. O mesmo foi feito para determinar a massa e a concentração, esta última obtida pelo quociente entre a massa e o volume aparente, sendo que os métodos utilizados foram o método de Euler e Runge-Kutta de segunda e quarta ordem, sendo selecionado este último. No entanto, não foram observadas quaisquer desvantagens em utilizar os outros métodos, dada a precisão escolhida.

Função de Administração

Após uma pesquisa sobre como são administradas as ampolas do fármaco em questão, chegamos à conclusão de que são administradas por via intravenosa. Consequentemente, a função de administração terá a forma de um pedestal estreito, sendo feita num tempo muito curto, com amplitude elevada e com início e fim muito bruscos, aproximando-se a um impulso.

Como a massa do fármaco que tem de ser administrada em cada dose é igual ao quociente entre a dose diária e o número de doses injetadas por dia, i.e. $\frac{150}{2} = 75 \text{ mg}$, a área total (integral) da função escolhida terá de ser igual a este valor, visto que a função tem como unidades mg min^{-1} .



Deste modo, consoante apresentado na figura, a seguinte relação terá sempre de se verificar:

$$\text{Dose} = (\text{tempo de administração} - \text{tempo até atingir o pico}) \times \text{dose máxima}$$

Assim, o nosso código permite que esta função seja modelada necessitando apenas de dois parâmetros: o tempo de administração e o tempo até atingir o pico.

O seguinte excerto de código demonstra os cálculos efetuados:

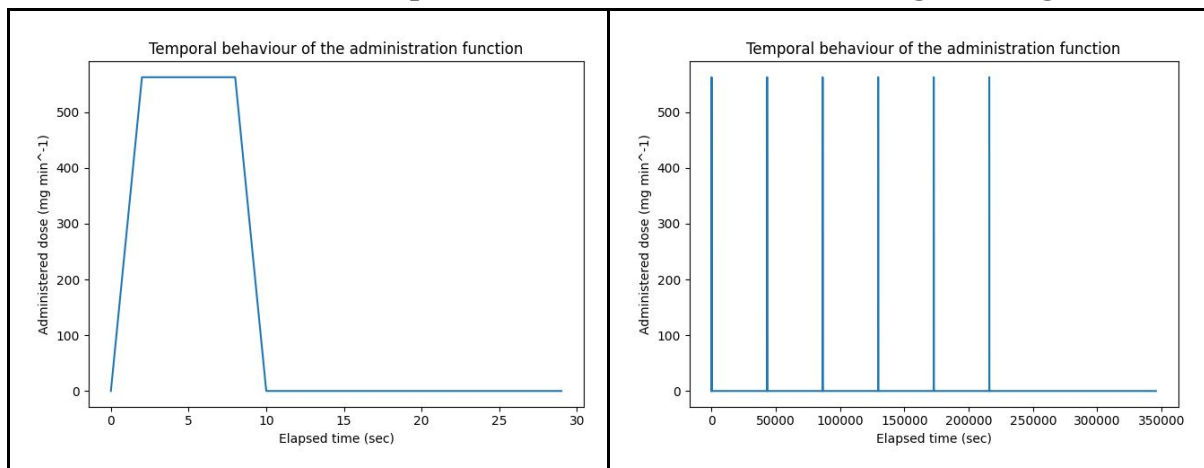
```
administration_duration = 10 / 60 # minutes it takes to administer an ampoule (min)
reach_duration = 2 / 60 # minutes it takes for the administration function to reach its
peak (min)
daily_dose = 150 # daily dose ingested (mg)
intake_interval = days_to_minutes(0.5) # time interval between dose consumption (min)
doses_per_day = days_to_minutes(1) / intake_interval # number of doses taken in a day
(doses/day)
peak_duration = administration_duration - 2 * reach_duration # amount of time the
administration function is on its peak (min)
max_dose = daily_dose / doses_per_day / (administration_duration - reach_duration) #
administered dose when the peak is reached (mg)

# Administration Function
def D(t):
    if t >= treatment_duration:
        return 0

    t = t % intake_interval # Modulate time
    if t < reach_duration:
        return t * max_dose / reach_duration
    elif t < reach_duration + peak_duration:
        return max_dose
    elif t < administration_duration:
        return (administration_duration - t) * max_dose / reach_duration
    else:
        return 0
```

A função começa por verificar se o tempo já excedeu a duração do tratamento. De seguida, modula o tempo, assegurando que está a trabalhar com valores do intervalo $[0;720[\text{ min}$, e verifica em qual das parametrizações se encontra.

Os valores usados acima permitiram a construção dos seguintes gráficos:



Nota: Nestas imagens, as unidades encontram-se exclusivamente em segundos no eixo horizontal, de modo a facilitar a visualização das mesmas.

Código

Estrutura

O projeto está dividido em três ficheiros, para que a leitura e a organização do código fiquem mais facilitadas. O primeiro ficheiro contém os dados, o segundo contém a implementação dos métodos numéricos e o terceiro conjuga os dois primeiros. O projeto demora algum tempo a ser executado dada a precisão utilizada e a quantidade de operações que são feitas.

A. `data.py`

Contém os dados fornecidos, dados abstratos, a equação não-linear e respetiva derivada, duas funções necessárias para o método de Picard-Peano, as equações diferenciais e a função de administração.

B. `numerical_methods.py`

Contém as funções com métodos da Bisseção, Corda, Newton, Picard-Peano, Euler e Runge-Kutta de segunda e quarta ordem.

C. `project.py`

É neste ficheiro que os dois ficheiros acima se conjugam, formando os gráficos da massa e a da concentração, que são apresentados a partir de um gráfico, usando a biblioteca "matplotlib". Este ficheiro pode ser facilmente alterado pelo utilizador para experimentar diferentes métodos no cálculo do K_a e pontos gerados para traçar os gráficos.

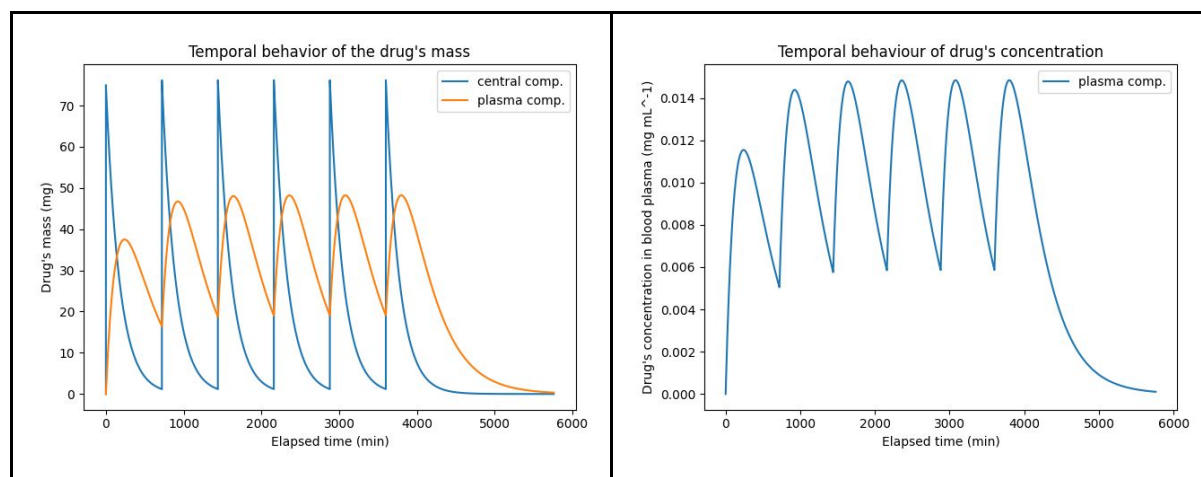
Resultados

Foi utilizada uma precisão alta, de valor 10^{-19} , e o passo (h) utilizado foi de 0.004166 (um quarto de segundo) para os resultados se aproximarem do valor real e, conseqüentemente, para uma maior qualidade destes.

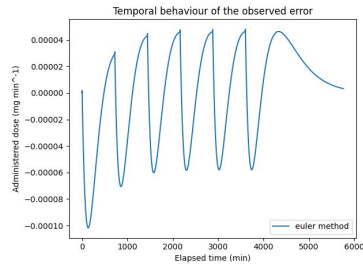
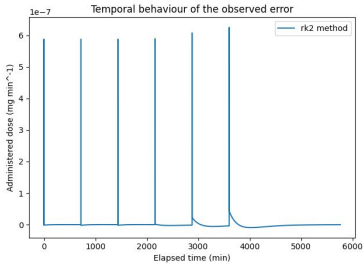
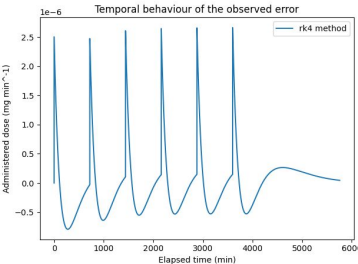
A equação não linear usada para determinar o K_a tem duas soluções, uma delas correspondente ao valor de K_{et} ($0.0028875 \text{ min}^{-1}$) e a outra aproximadamente $0.005777201 \text{ min}^{-1}$. Ao utilizarmos os vários métodos para obter os resultados, não foi observada uma diferença significativa.

Tabela de Resultados do K_a				
Método	Bisseção	Corda	Newton	Picard-Peano
Valores Iniciais	[0.003;0.006]	[0.003;0.006]	0.005	0.005
Nº Iterações	53	14	7	105
Resultado	0.00577720090271			
Nota: Para determinar os intervalos / valores iniciais, recorreremos à visualização do gráfico no Maxima e estimamos os valores a ser escolhidos. Todos os critérios de convergência foram previamente verificados.				

Dada a precisão utilizada, qualquer um dos métodos usados para resolver equações diferenciais geraram os seguintes gráficos:



Apesar da aparente semelhança, é possível notar alguma diferença no que diz respeito ao erro estimado:

Tabela do Erro Estimado			
Método	Euler	RK2	RK4
Gráfico			
Erro Máximo	4.81235229692345e-05	6.248658728225109e-07	2.6626002918324805e-06
Erro Médio	-2.3059032917897455e-07	-9.766581612480448e-10	-3.5885741384115646e-09

Como se pode verificar, o erro computacional é insignificante, dado o objetivo do projeto.

Para terminar, é importante destacar um fenómeno obtido no gráfico da concentração do fármaco, sendo este o facto desta nunca ultrapassar um valor conhecido como concentração farmacológica máxima.

Conclusão

Para concluir, a qualidade dos resultados foi consideravelmente boa, visto que os métodos usados não tiveram grande diferença, dada a precisão utilizada. Deste modo, não será necessário aumentar o número de passos, em termos de eficiência computacional.

Ao fazer os gráficos das massas e das concentrações em função do tempo, verificámos que o comportamento e modelo da função de administração é devesas importante na sua construção, assim como a constante K_a calculada. No entanto, em termos de valores arbitrados para definir a duração de administração e o tempo que demora a atingir o pico, não notamos que alterasse significativamente o comportamento da mesma.

Assim, resta-nos afirmar que cumprimos todos os objetivos que nos foram propostos, sendo que este trabalho foi muito importante para o nosso conhecimento e aprofundamento dos temas abordados em métodos numéricos, conseguindo perceber melhor os conceitos.