

Solução Numérica de Equações Diferenciais de Ordem Fracionária aplicadas em Modelo de Compartimentos

Maysa Costa de Castro, Fernando Luiz Pio dos Santos *

31 de outubro de 2012

Resumo

O propósito deste trabalho foi o estudo de modelagem matemática e resolução numérica utilizando modelos de compartimentos. Realizou-se medidas de concentração de substâncias em um dado sistema físico fazendo uso de equações diferenciais de ordem fracionária. Os resultados numéricos foram obtidos através da implementação das equações modelo considerando um sistema de dois compartimentos. Uma comparação entre as soluções numérica e analítica foi efetuada. Evidenciou-se o decaimento da concentração da substância ao longo do tempo em ambos compartimentos.

Palavras Chave: Equações diferenciais de ordem fracionária, distribuição da concentração, solução analítica.

1 Introdução

Na literatura pode-se encontrar várias definições alternativas sobre derivadas de ordem fracional. Conforme em [9], serão consideradas as definições de Caputo e de Grünwald-Letnikov. Pela definição de Caputo para derivadas de ordem fracionárias, tem-se:

$${}_a D_t^\alpha f(t) = \frac{1}{\Gamma(n-\alpha)} \int_a^t \frac{f^n(\tau)}{(t-\tau)^{(\alpha-n+1)}} d\tau \quad (1.0.1)$$

sendo $n-1 < \alpha < n$ a ordem fracionária. Pela definição de Grünwald-Letnikov, tem-se que:

$${}_a D_t^\alpha f(t) = \lim_{h \rightarrow 0} \frac{1}{h^\alpha} \sum_{j=0}^{[k]} (-1)^j \binom{\alpha}{j} f(t-jh) \quad (1.0.2)$$

em que $[k]$ é a parte inteira de $k = \frac{t-a}{h}$, com a e t sendo os limites reais do operador ${}_a D_t^\alpha$; h é o passo-no-tempo; A seguinte expressão para o cálculo do coeficiente

*Email: maysadecastro@yahoo.com.br , flpio@ibb.unesp.br

binomial $c_j^\alpha = (-1)^j \binom{\alpha}{j}$, $j = 0, 1, \dots$, pode ser utilizada:

$$c_j^\alpha = \left(1 - \frac{1 + \alpha}{j}\right) c_{j-1}^{(\alpha)}, \quad (1.0.3)$$

assumindo $c_0^\alpha = 1$. A solução geral numérica da equação diferencial fracionária ${}_a D_t^\alpha = f(y(t), t)$ é dada por:

$$y(t_k) = f(y(t_k), t_k) h^\alpha - \sum_{j=1}^k c_j^\alpha y(t_{k-j}), \quad k = 1, \dots \quad (1.0.4)$$

Na próxima seção é descrita a modelagem para a obtenção dos resultados numéricos da distribuição da concentração em um sistema de compartimentos.

2 Metodologia

O esquema do modelo de dois compartimentos [4, 9, 7, 10] utilizado neste trabalho é ilustrado na Figura (1).

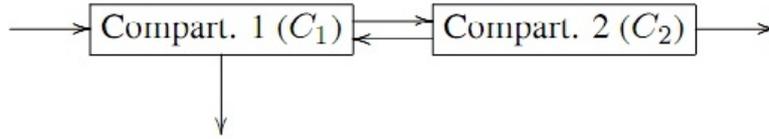


Figura 1: Modelo de dois compartimentos.

Pelo método de solução geral descrito pela Equação (1.0.4), obtém-se o seguinte modelo numérico para o sistema de compartimentos anterior, Figura (1):

$$q_1(t_k) = (-K_{21}q_1(t_{k-1}))h^{\alpha_1} + \sum_{j=v}^k c_j^{\alpha_1} q_1(t_{k-j}) \quad (2.0.5)$$

$$q_2(t_k) = (K_{21}q_1(t_k) - K_{02}q_2(t_{k-1}))h^{\alpha_2} + \sum_{j=v}^k c_j^{\alpha_2} q_2(t_{k-j}) \quad (2.0.6)$$

onde K_{21} e K_{02} são as taxas de transferências do compartimento 1 para o 2 e de 2 para o exterior, respectivamente; $\alpha_1 = \alpha_2 = \alpha$ é a ordem fracionária.

O algoritmo para o cálculo da concentração de uma substância ao longo do tempo em 1 e 2 segue os passos:

- **Passo 1:** Entrada dos parâmetros α , K_{21} , K_{02} e d mg/L; Prescrição das condições iniciais $d_1 = 100$ mg/L (dose inicial), $K_{01} = K_{12} = 0$, $q_1(t_0) = d_1$ e $q_2(t_0) = 0$;
- **Passo 2:** Cálculo dos coeficientes binomiais pela Equação (1.0.3);

- **Passo 3:** Cálculos de $q_1(t_k)$ e $q_2(t_k)$ utilizando as Equações (2.0.5) e (2.0.6); Finalmente,
- **Passo 4:** Obteção das concentrações C_1 e C_2 :

$$C_1 = q_1/v \quad (2.0.7)$$

$$C_2 = q_2/v \quad (2.0.8)$$

sendo $v = d_1/d$ o volume dos compartimentos.

3 Resultados

Os resultados numéricos foram obtidos implementando-se o algoritmo descrito na seção anterior no programa MatLab. A Tabela 1 mostra os parâmetros utilizados para os testes numéricos.

Tabela 1: Parâmetros.

Teste	α	K_{21}	K_{02}	$d(\text{mg/L})$
1	0.93	2.89	2.74	30.17
2	0.60	0.90	1.68	35.00
3	1.00	0.34	0.37	4.00

Os gráficos abaixo mostram as concentrações nos compartimentos utilizando os parâmetros da Tabela 1

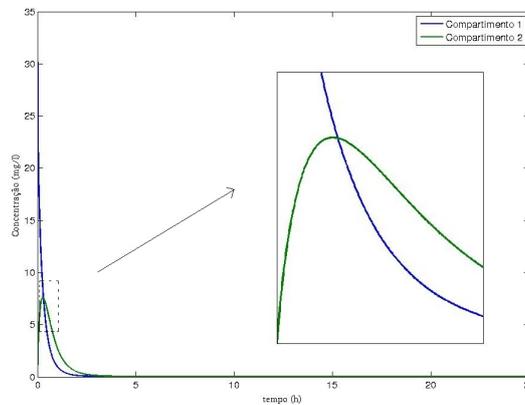


Figura 2: Teste 1: Decaimento da concentração nos compartimentos 1 e 2.

O Teste 1 evidencia o decaimento da concentração da substância em ambos os compartimentos ao longo do tempo, conforme pode ser visto na Figura (2). Essa substância é transferida de 1 para 2 com taxa K_{21} . Observa-se níveis de concentração distintos em cada compartimento, sendo mais elevada em 1, onde a dose inicial injetada. Além disso, é possível notar o comportamento de decaimento exponencial. A análise no compartimento 2 dos demais Testes, 2 e 3, também mostra este aspecto da solução, Figuras (3) e (4).

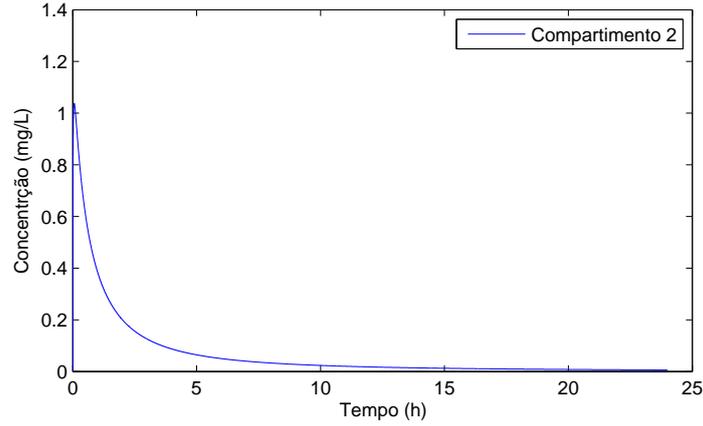


Figura 3: Teste 2: Decaimento da concentração no compartimento 2; $\alpha = 0.60$.

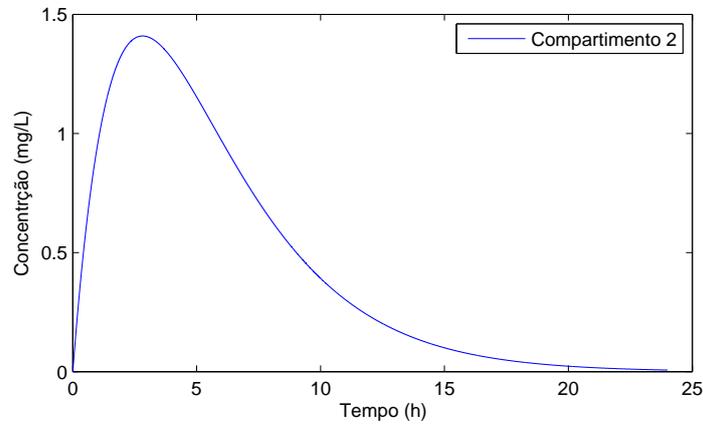


Figura 4: Teste 3: Decaimento da concentração no compartimento 2; $\alpha = 1.00$.

Com o intuito de se verificar o correto comportamento da solução encontrada pelo modelo de equação de ordem fracionária, comparou-se com a solução analítica obtida modelando-se o sistema de compartimento pela seguinte equação matricial:

$$\mathbf{C}'(t) - \mathbf{K}\mathbf{C}(t) = 0 \tag{3.0.9}$$

sendo $\mathbf{C}(t)$ a concentração no tempo t ; \mathbf{K} a taxa de transferência. Com a solução apresentada abaixo:

$$\mathbf{C}(t) = \mathbf{C}_0 e^{\mathbf{K}t} \tag{3.0.10}$$

sendo $\mathbf{C}(t) = \begin{pmatrix} C_1 \\ C_2 \end{pmatrix}$, $\mathbf{C}_0 = \begin{pmatrix} C \\ 0 \end{pmatrix}$ e $\mathbf{K} = \begin{pmatrix} -k_{21} & 0 \\ k_{21} & -k_{20} \end{pmatrix}$. Com $-k_{21}$ e $-k_{20}$ são os autovalores de \mathbf{K} .

Com isso podemos dizer que

$$\mathbf{K} = H \begin{pmatrix} e^{-k_{21}t} & 0 \\ 0 & e^{-k_{20}t} \end{pmatrix} H^{-1} \tag{3.0.11}$$

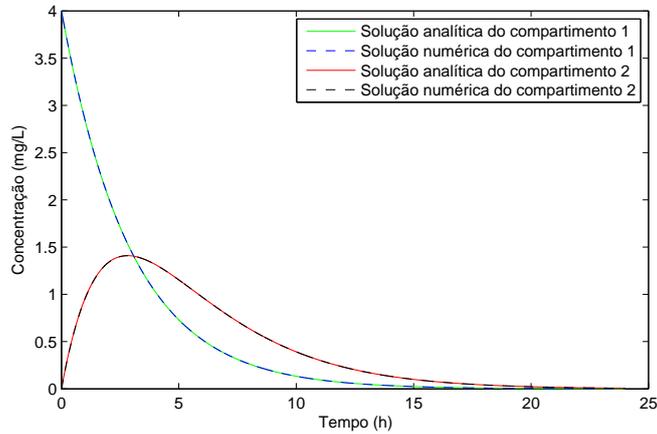
onde $H = \begin{pmatrix} -k_{21} - k_{20} & 0 \\ -k_{21} & -k_{21} \end{pmatrix}$ e sua inversível é dada por $H^{-1} = \begin{pmatrix} \frac{1}{k_{21} - k_{20}} & 0 \\ -\frac{1}{k_{21} - k_{20}} & -\frac{1}{k_{21}} \end{pmatrix}$

Obtendo-se assim a solução analítica geral, dada pelo sistema de equações abaixo:

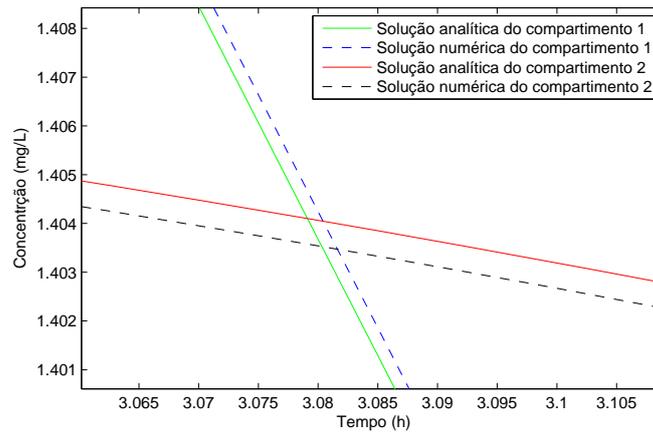
$$\begin{cases} C_1 = C_0 e^{-K_{21}t} \\ C_2 = \frac{K_{21}C_0}{K_{21}-K_{02}} [e^{-K_{02}t} - e^{-K_{21}t}] \end{cases}$$

sendo C_0 a dose, K_{21} a taxa de transferência de 1 para 2; K_{02} a taxa de transferência de 2 para o exterior.

A análise do sistema foi realizado utilizando os parâmetros do Teste 3 (ordem fracionária $\alpha = 1$), mostrando que as curvas da solução analítica, dada pela Equação (3), e da solução numérica, obtida por (2.0.7), encontram-se bastante próximas, como mostra a Figura (5) (a). Esta proximidade entre as soluções analítica e numérica pode ser verificada pelo refinamento do intervalo das soluções, conforme ilustra a Figura (5) (b). O erro relativo entre as soluções para um subintervalo de tempo foi calculado e mostrou-se pequeno. Os resultados deste cálculo podem ser visualizados na Tabela 2 para o compartimento 1 e na Tabela 3 para o compartimento 2.



(a)



(b)

Figura 5: Teste 3: (a) Comparação e (b) Erro entre as solução numérica e analítica para ambos os compartimentos; $\alpha = 1.00$.

Tabela 2: Teste 3: Comparação entre as soluções numérica e analítica da concentração no compartimento 1.

Tempo	Analítica	Numérica	Erro relativo(%)
3.073	1.407	1.408	0.07
3.075	1.406	1.407	0.07
3.083	1.402	1.403	0.07
3,085	1.401	1.402	0.07

Tabela 3: Comparação entre as soluções numérica e analítica da concentração no compartimento 2.

Tempo	Analítica	Numérica	Erro relativo
3.063	1.405	1.404	0.07
3.083	1.404	1.403	0.07
3.105	1.403	1.402	0.07

4 Conclusão

Nos testes realizados observou-se níveis de concentração distintos em cada compartimento, mais elevada no primeiro, onde a dose inicial é injetada. Além disso, o decaimento das concentrações no intervalo apresentam um comportamento exponencial. A solução analítica para o caso em que a ordem da equação é inteira foi calculada e comparada com a respectiva solução numérica. O intuito foi de verificar o correto comportamento do decaimento exponencial da concentração nos compartimentos. As curvas mostraram-se bem próximas. O erro relativo entre as soluções para este caso foi calculado e mostrou-se pequeno. Concluí-se, portanto, que as equações de ordem fracionária aplicadas no modelo de dois compartimentos foi capaz de evidenciar corretamente o compartimento da distribuição da concentração ao longo do tempo.

Referências

- [1] BAILEY M. J., SHAFER L. S., A simple analytical solution to the three-compartment pharmacokinetic model suitable fo computer-controlled infusion pumps, IEEE Transactions on biomedical engineering 38,(1991) 522-525.
- [2] BOYCE, W.E. - DIPRIMA R.C.- Elementary differential equations, John Wiley, New York, 1969.
- [3] CAMARGO F. R.,- Cálculo fracionário e aplicações. Tese de doutorado. Universidade Estadual de Campinas, Campinas(2009).
- [4] COBELLI C., FREZZA M., TIRIBELLI C., Modeling Identification and Parameter Estimation of Bilirubin Kinetics in normal, Hemolytic and Gilbert's

- States. Computers and Biomedical Research 8,(1975) 522-537.
- [5] FIGUEIREDO D. G.- Equações diferenciais aplicadas (3edição), Rio de Janeiro: IMPA, 2007.
- [6] HOLMES H. M., Introduction to NUmerical Methods in Differential Equations- Springer: 2007.
- [7] KIBBY R. M., The matrix representation pharmacokinetic models, J. theor Biol 77,(1979) 333-348.
- [8] LAWRENCE X. Y., GORDON L. A., A compartmental absorption and transit model for estimating oral drug absorption. Elsevier Internation Journal of Pharmaceutics 186,(1999) 1119-125.
- [9] PETRÁS I., MAGIN R. L., Simulation of drugs uptake in a two compartmental fractional model for a biological system.Elsevier Commun Nonlinear Sci Numer Simulat 16,(2011) 4588-4595.
- [10] SAVIC M. R., JONKER M. D., KERBUSCH T., KARLSSON O. M.,- Implementation of a transit compartment model for describing drug absorption in pharmacokinetic studies, J. Pharmacokinet Phamacodyn (2007)34:711-716.
- [11] UPTON N. R., The two-compartment recirculatory pharmacokinetic model - an introduction to recirculatory pharmacokinetic concepts, British Journal of Anaesthesia 92(4),(2004) 475-484.