

UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALFENAS  
Departamento de Física

Lucas Marques Fagundes Silva

Modelagem farmacocinética da biodistribuição de nanopartículas  
magnéticas via equações diferenciais ordinárias

Alfenas  
2019

Lucas Marques Fagundes Silva

Modelagem farmacocinética da biodistribuição de  
nanopartículas magnéticas via equações diferenciais ordinárias

**Trabalho de Conclusão de Curso sub-  
metido à Universidade Federal de Al-  
fenas, como requisito necessário para  
obtenção do grau de Licenciatura em  
Física**

Alfenas, dezembro de 2019

# Resumo

O presente trabalho trata-se de um estudo teórico—quantitativo de um modelo farmacocinético de equações diferenciais ordinárias aplicado à bio distribuição de nanopartículas magnéticas no coração e no fígado. A modelagem a ser investigada foi baseada em resultados de experimentos *in vivo* de administração intravenosa de nanopartículas magnéticas e seu trânsito nas cavidades torácica e abdominal de ratos. Quanto à modelagem, interligações entre os compartimentos da rota de trânsito da nanopartícula magnética são representadas matematicamente por meio de taxas de transferência, sendo o modelo matemático dado por um sistema não-linear de equações diferenciais ordinárias no tempo. Para o estudo e análise do sistema desse sistema foi utilizado método de Runge-Kutta de Ordem 4, um método de resolução numérica de equações diferenciais ordinárias. Obtivemos o comportamento das NPMs em cada um dos compartimentos, modelamos o sistema para duas injeções, analisamos valores para o qual o método utilizado se mostrou instável.

**Palavras-chave:** Modelagem Farmacocinética, Equações Diferenciais Ordinárias, Nanopartículas Magnéticas.



# Lista de ilustrações

|  |    |
|--|----|
| Figura 1 – Circulação sanguínea coração, estomago, figado . . . . .  | 11 |
| Figura 2 – Lóbulos Hepáticos . . . . .   | 12 |
| Figura 3 – Representação do sinusoide hepático e as Células de Kuppfer . . . . .   | 13 |
| Figura 4 – Concentração de NPMs nos compartimento fígado e coração em função do tempo . . . . .                              | 16 |
| Figura 5 – Concentração de NPMs nos compartimento fígado e coração para um tempo muito longo . . . . .                       | 17 |
| Figura 6 – Concentração de NPMs nos compartimento fígado e coração com duas funções de injeções em função do tempo . . . . . | 17 |
| Figura 7 – Concentração de NPMs em função do tempo para valores de amplitude = 0.03 . . . . .                                | 18 |
| Figura 8 – Código de implementação computacional utilizando Matlab. . . . .  | 26 |



# Sumário

|            |  |           |
|------------|--|-----------|
| <b>1</b>   | <b>INTRODUÇÃO</b> . . . . .  | <b>9</b>  |
| <b>1.1</b> | <b>Objetivos</b> . . . . .   | <b>9</b>  |
| <b>2</b>   | <b><i>REVISÃO DA LITERATURA</i></b> . . . . .  | <b>10</b> |
| <b>2.1</b> | <b>Nanopartículas Magnéticas</b> . . . . .   | <b>10</b> |
| <b>2.2</b> | <b>Farmacocinética</b> . . . . .   | <b>10</b> |
| <b>2.3</b> | <b>Sinusoide Hepático e Células de Kupffer</b> . . . . .                                   | <b>11</b> |
| <b>2.4</b> | <b>Modelagem farmacocinética da biodistribuição de nanopartículas magnéticas</b> . . . . . | <b>13</b> |
| <b>3</b>   | <b>METODOLOGIA</b> . . . . .   | <b>15</b> |
| <b>4</b>   | <b>RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> . . . . .  | <b>16</b> |
| <b>5</b>   | <b>CONCLUSÃO</b> . . . . .   | <b>19</b> |
|            | <b>REFERÊNCIAS</b> . . . . .   | <b>20</b> |
|            | <b>APÊNDICES</b>   | <b>21</b> |
|            | <b>APÊNDICE A – MÉTODO NÚMERO DE RUNGGE-KUTTA DE ORDEM 4</b> . . . . .                     | <b>22</b> |
|            | <b>APÊNDICE B – AS REAÇÕES ENZIMÁTICAS</b> . . . . .                                       | <b>24</b> |
|            | <b>ANEXOS</b>  | <b>25</b> |
|            | <b>ANEXO A – CÓDIGOS DA IMPLEMENTAÇÃO COMPUTAÇÃO EM MATLAB</b> . . . . .                   | <b>26</b> |





# 1 Introdução

As nanopartículas magnéticas são pequenos objetos que estão na faixa de grandeza dos nanômetros ( $10^{-9}m$ ) e possuem propriedades magnéticas que possibilitam a manipulação dos seus movimentos. Associado ao seu pequeno tamanho quando comparado com as estruturas biológicas com uma célula, vírus, proteína ou de um gene [Pankhurst et al. 2003], as nanopartículas são extremamente utilizadas e funcionais no mecanismo biológico, desempenhando diversas funções em várias áreas de estudo.

O uso de nanopartículas magnéticas (NPMs) tem tido uso destacado e crescente no campo de nanotecnologia, principalmente nas últimas décadas. Em biomedicina, tem sido utilizadas como agentes em terapias hipertérmicas e para distribuição de fármacos [Pankhurst et al. 2003]. Com relação ao seu potencial em nanomedicina, o entendimento completo da biodistribuição e da farmacocinética de NPMs é ainda está em fase iniciais de estudos [Yoo et al. 2011].

Quando cogitada a utilização de NPMs em uma determinada aplicação, primeiramente é preciso ser feito todo um planejamento do tipo de regiões em que essa partícula será depositada (devido a grande diversidade celular e de ambiente de um organismo), e a ela atribuir uma funcionalidade.

## 1.1 Objetivos

Conforme exposto, no presente trabalho tivemos como objetivo modelar a biodistribuição de nanopartículas no coração e no fígado de ratos por meio de um sistema de equações diferenciais ordinárias (EDOs) no tempo, e analisar seu comportamento. Além disso buscamos nos aprofundar no estudo de adimensionalização de quantidades físicas e modelos, métodos de solução numérica de sistema de EDOs e análise da estabilidade do método, com vista de aplicá-las ao estudo do modelo farmacocinético de por meio de um sistema de equações. Tivemos como pretensão adicional contribuir para o desenvolvimento da pesquisa na área de modelagem farmacocinética de biodistribuição de NPMs no sistema coração-fígado, inclusive no sentido de determinar e analisar suas limitações.

## 2 Revisão da Literatura

### 2.1 Nanopartículas Magnéticas

As nanopartículas magnéticas são pequenos objetos que estão na faixa de grandeza de 1 a 100 nanômetros as quais podem ser utilizadas para as mais diversas finalidades, ainda mais quando com dimensões de uma célula (10 – 100)  $\mu\text{m}$ , um vírus (20 - 450 nm), uma proteína (5 – 50 nm) ou de um gene (2 nm de largura e 10 – 100 nm de comprimento) [Pankhurst et al. 2003]. As NPM cujo comportamento foi estudado nesse trabalho eram compostas por  $\text{FeO}_2$ , em razão destas partículas apresentarem um comportamento magnético, dado um campo magnético externo como por exemplo de um ímã, é possível manipular e conduzir os movimentos dessas partículas no organismo em que ela está inserida. Esse campo magnético pode ser também um campo alternado, que mude seu sentido de um lado para o outro repetidamente, isso faz com o alinhamento magnético da NPM também se altere, ocasionando uma rotação, gerando um aumento de temperatura e, tendo em vista que as são células bastante sensível à alteração de temperatura é possível matar uma célula somente utilizando essas NPMs, isso é conhecido como terapia hipertermia. [Bazukis L.C. Branquinho 2013]

Nesse sentido, as NPM aplicadas a sistemas biológicos, devem possuir uma estrutura uma estrutura superficial responsável por dois propósitos: camuflar esta nanopartícula para que ela não seja reconhecida como um corpo invasor e dar funcionalidade a esta nanopartícula. Em específico, as NPMs estudadas no presente trabalho desempenham uma funcionalidade de distribuição de fármaco.

### 2.2 Farmacocinética

Para entendermos como as NPM se comportam uma vez inseridas no organismo de uma cobaia, precisamos analisar suas propriedades farmacocinéticas, estudando o caminho do fármaco no corpo, ou seja seu metabolismo. Este fenômeno segue algumas etapas: a primeira é a *absorção* que se inicia com a aplicação ou tomada do medicamento na corrente sanguínea, seguindo pela *biotransformação* onde a medicação é transformada em um composto aquoso para garantir a excreção dos resíduos da medicação que acontece no fígado. A *biodisponibilidade* é a porção da medicação que chega à circulação sanguínea, e por fim a excreção, que é a velocidade com que os resíduos da medicação são liberados do organismo. [Storpirtis Maria Nela Gai 2011]

A concentração das NPMs variando no tempo nos compartimentos que representam

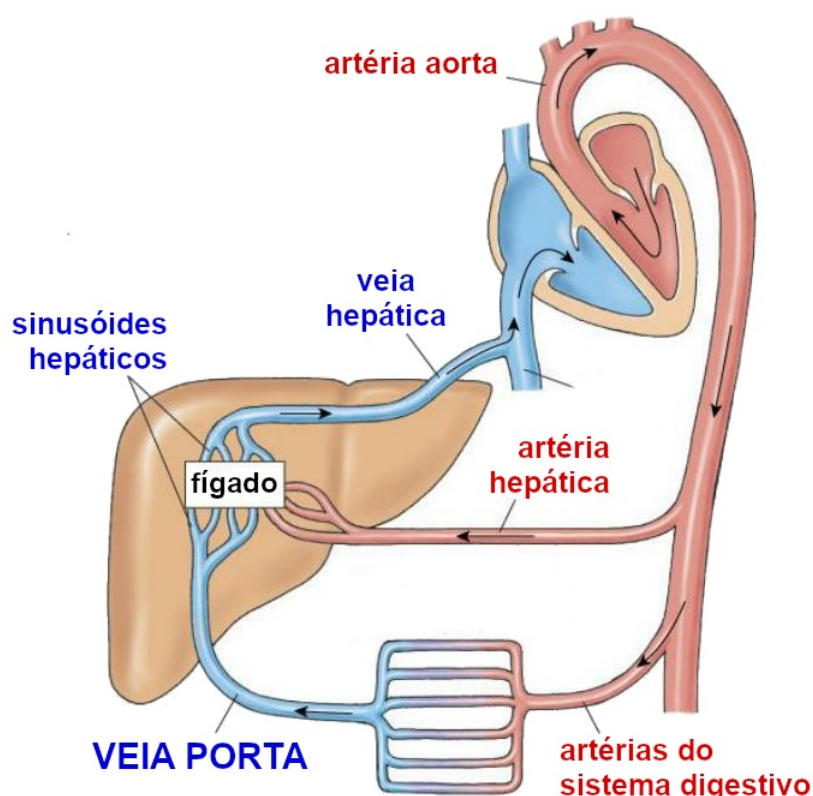
um órgão ou tecido, podem ser expressas em termo de equações diferenciais ordinárias (EDOs). Interligações entre órgãos da rota de trânsito da NPM são descritas através de acoplamentos entre compartimentos [Murray 2002] [Macheras e Iliadis 2016]. Valores de taxas de transferência de fármaco, ou NPMs, são modeladas por parâmetros que idealmente devem então ser estimados ou ajustados a partir de dados experimentais.

Dessa forma, o primeiro passo foi formular e estabelecer o modelo matemático de trabalho, foi baseando-se no modelo cinético enzimático, descrito no apêndice B [van Rossum et al. 1977], o qual foi adaptado para NPMs em trânsito entre o coração e o fígado.

## 2.3 Sinusoide Hepático e Células de Kupffer

A circulação sanguínea do fígado advém de duas entradas: a artéria hepática e veia porta, como descrito na figura 1.

Figura 1 – Circulação sanguínea coração, estomago, fígado



Fonte: Hepcentro - Histologia Hepática <sup>1</sup>

O sangue sai do coração pela artéria aorta, quando ela atravessa o diafragma, se torna aorta abdominal, onde surge uma ramificação que levará sangue ao fígado, chamada de artéria hepática. No prolongamento de artéria aorta se encontraram as artérias do

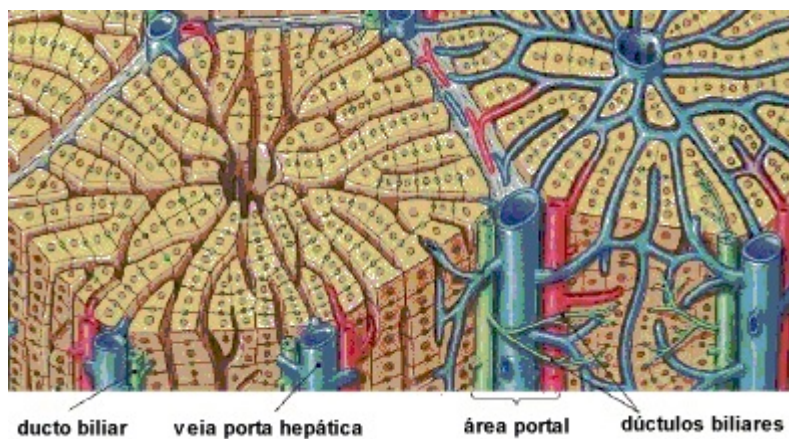
<sup>1</sup> Disponível em: <http://www.hepcentro.com.br/histologia.htm>; Acesso Nov. 2019

sistema digestivo (artérias mesentéricas), onde dão suplemento vascular para os intestinos. Tudo que for absorvido pelos intestinos, principalmente proveniente da alimentação será conduzido para veia porta hepática, onde é filtradas pelo fígado [Abrahamsohn publisher = Guanabara Koogan].

A artéria hepática é responsável por somente 20% da circulação sanguínea do fígado, os outros 80% entram no fígado pela veia porta. A artéria hepática transporta o oxigênio para as células hepáticas sobreviverem, a veia porta permite a passagem de nutrientes. A condução do sangue do fígado para a veia cava inferior do coração se dá pela veia hepática.

A figura 2 mostra como é a estrutura microestrutural do fígado.

Figura 2 – Lóbulos Hepáticos



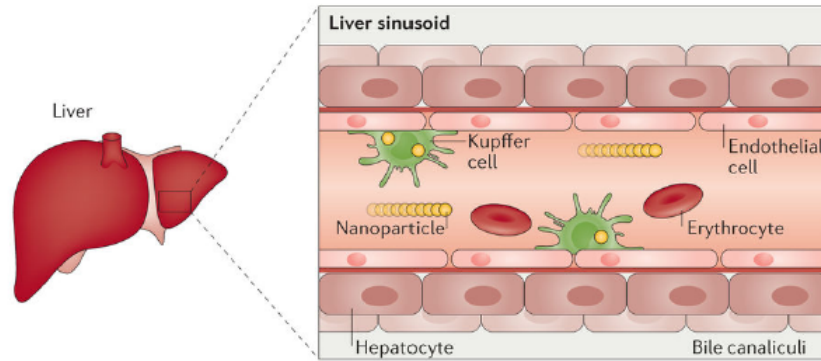
Fonte: Hepcentro - Histologia Hepática <sup>2</sup>

A maior parte das células que compõem o fígado, cerca de 70% delas, são chamadas de hepatócitos. O conjunto desses hepatócitos forma uma estrutura hexagonal, chamada de lóbulo hepático. Em cada vértice desses lóbulos é possível encontrar uma artéria, uma veia, e um canal biliar, essa região é conhecida como espaço porta e é por meio dele que entrará o sangue nos lóbulos e no centro é encontrada a veia centro lobular. Então a circulação do sangue ocorre do espaço porta para a veia centro lobular, assim todo o metabolismo do fígado ocorrerá dentro dos lóbulos.

Os vasos sanguíneos ou capilares que se localizam entre essas regiões são chamados de *sinusoides hepáticos*. No interior dos sinusoides se localizam as células chamadas *Células de Kupffer*, como mostra a figura 3. Essas células são do tipo de macrófagos, que possuem característica fagocitária e fazem parte do sistema imunológico. A maior concentração desse tipo celular no corpo está localizada no fígado devido às *Células de Kupffer*, elas vão desempenhar um papel de filtrar as substâncias tóxicas provenientes da alimentação principalmente, mas também da artéria hepática que podem carregar toxinas.

<sup>2</sup> Disponível em: <http://www.hepcentro.com.br/histologia.htm>; Acesso Nov. 2019

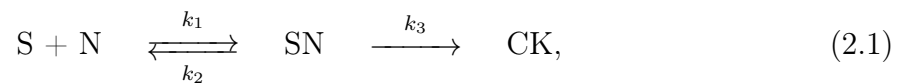
Figura 3 – Representação do sinusoide hepático e as Células de Kupffer



Fonte: Nature Reviews Materials - *Analysis of Nanoparticle Delivery to Tumors*, 2016

## 2.4 Modelagem farmacocinética da biodistribuição de nanopartículas magnéticas

O modelo farmacocinético de estudo foi baseado na proposta apresentada na referência [van Rossum et al. 1977], porém não da ideia de reações enzima-substrato, senão que no contexto fisiológico da interação da NPM com sinusoide hepático [Tsoi et al. 2016]. Essencialmente, para constituição dos compartimentos do modelo matemático são considerados o coração (1) e o fígado, esse último subdividido em sinusoide hepático (2) e células de Kupffer (3). Entre os compartimentos que representam o coração e o sinusoide hepático há troca bidirecional de NPMs, enquanto que as células de Kupffer do fígado as absorvem irreversivelmente. Em termos de “reações químicas” temos



em que N refere-se às NPMs livres, S ao sinusoide hepático, SN às NPMs retidas no sinusoide hepático, CK às NPMs especificamente sequestradas pelas células de Kupffer e  $k_i$  ( $i = 1, 2, 3$ ) às taxas de transferência de NPMs entre os comportamentos.

Assim sendo temos o seguinte sistema de EDOs [van Rossum et al. 1977, Macheras e Iliadis 2016, Murray 2002]

$$\begin{cases} \frac{dQ_N}{dt} = -k_1 Q_N (Q_{TS} - Q_{SN}) + k_2 Q_{SN}, & (2.2) \\ \frac{dQ_{SN}}{dt} = k_1 Q_N (Q_{TS} - Q_{SN}) - (k_2 + k_3) Q_{SN}, & (2.3) \\ \frac{dQ_{CK}}{dt} = k_3 Q_{SN}, & (2.4) \end{cases}$$

em que  $Q_{\text{TS}}$  denota a quantidade total (constante) de células do sinusóide hepático ligadas e não ligadas à NPM:

$$Q_{\text{N}}(t) + Q_{\text{SN}}(t) = Q_{\text{TS}}. \quad (2.5)$$

Para modelar uma infusão intravenosa em *bolus* da NPM (*i.e.*, em um curto intervalo de tempo) adiciona-se um termo tempo-dependente do lado direito da equação (2.2), denotado por  $q = q(t)$ , o qual representa uma infusão súbita não-nula apenas em um pequeno intervalo de tempo. Não obstante, a quantidade acumulada de NPM administrada até um tempo  $t'$  é dada por

$$D = \int_0^{t'} q(t) dt. \quad (2.6)$$

Com a adição do termo “forçante”  $q = q(t)$ , o sistema (2.2)-(2.4) torna-se

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dQ_{\text{N}}}{dt} = -k_1 Q_{\text{N}} (Q_{\text{TS}} - Q_{\text{SN}}) + k_2 Q_{\text{SN}} + q(t), \\ \frac{dQ_{\text{SN}}}{dt} = k_1 Q_{\text{N}} (Q_{\text{TS}} - Q_{\text{SN}}) - (k_2 + k_3) Q_{\text{SN}}, \\ \frac{dQ_{\text{CK}}}{dt} = k_3 Q_{\text{SN}}. \end{array} \right. \quad (2.7)$$

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dQ_{\text{SN}}}{dt} = k_1 Q_{\text{N}} (Q_{\text{TS}} - Q_{\text{SN}}) - (k_2 + k_3) Q_{\text{SN}}, \\ \frac{dQ_{\text{CK}}}{dt} = k_3 Q_{\text{SN}}. \end{array} \right. \quad (2.8)$$

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dQ_{\text{CK}}}{dt} = k_3 Q_{\text{SN}}. \end{array} \right. \quad (2.9)$$

No estado estacionário do sistema, quando  $Q_{\text{N}}$ ,  $Q_{\text{SN}}$  e  $Q_{\text{CK}}$  não variam mais no tempo, as derivadas temporais de  $Q_{\text{N}}$ ,  $Q_{\text{SN}}$  e  $Q_{\text{CK}}$  são todas iguais a zero. Como o número de infusões a ser considerado é sempre finito, então  $q(t)$  é identicamente nulo a partir de um certo valor de  $t$ ; de fato, a partir da última infusão.

### 3 Metodologia

Para a análise dos sistemas de equações diferenciais, (2.7), (2.8) e (2.9), utilizamos método-número Runge-Kutta de Quarta Ordem, descrito no Apêndice 1 [Boyce e DiPrima 2006]. Para a implementação desse método numérico utilizamos o software Matlab, o código da implementação pode ser visualizado no Anexo 1. Para esta etapa utilizamos os parâmetros de taxas de transferência de NPMs ( $k_1, k_2, k_3$ ) na ordem da grandeza descritos pela referência [Soares et al. 2019].

$$k_1 = 1$$

$$k_2 = 0.1$$

$$k_3 = 0.001.$$

Como o termo  $Q_{ts}$  (quantidade total de células do sinusóide hepático ligadas e não ligadas à NPM) é constante, foi normalizado em 1. Com os dados obtidos conseguimos as quantidades de NPMs ( $Q_n, Q_{ck}, Q_n$ ) em cada compartimento em função do tempo. Para esta etapa as condições iniciais foram  $Q_n(0) = 0, Q_{sn}(0) = 0, Q_{ck}(0) = 0$ , único termo de entrada de NPMs advinha da função de injeção  $q(t)$  inserida na equação (2.7) representada pelo compartimento do coração.

Para modelar esta função de injeção foi utilizado a Distribuição de Cauchy, representada como

$$f(t, x) = \frac{\lambda}{(t - t_0)^2 + (1/2x)^2}, \quad (3.1)$$

onde  $\lambda$  representa a amplitude da função,  $t_0$  o tempo do máximo de injeção e  $x$  determina a largura à meia altura da função de injeção. Calculamos a quantidade de NPMs total acumulada  $D$  de acordo com a equação (2.6).

Foi modelado um sistema no qual foi posta duas funções de injeções em tempos distintos, com mesma amplitude e largura, foi calculado a quantidade de NPMs acumulada  $D$  para este caso.

## 4 Resultados e Discussão

A figura 4 mostra as concentrações de NPMs nos compartimentos em função do tempo:  $Q_n$ ,  $Q_{sn}$  e  $Q_{ck}$ . A entrada de nanopartículas é fornecida, totalmente, pela função de injeção aplicada em um de tempo de 0 a 2 segundos, correspondente a uma amplitude de 0,01 e uma largura de 0.5 de acordo com a equação (3.1), onde a amplitude é adimensionais e a largura está em segundos para acompanhar as taxas de variação. A quantidade de NPMs acumulada corresponde a  $D = 0,007464$ .

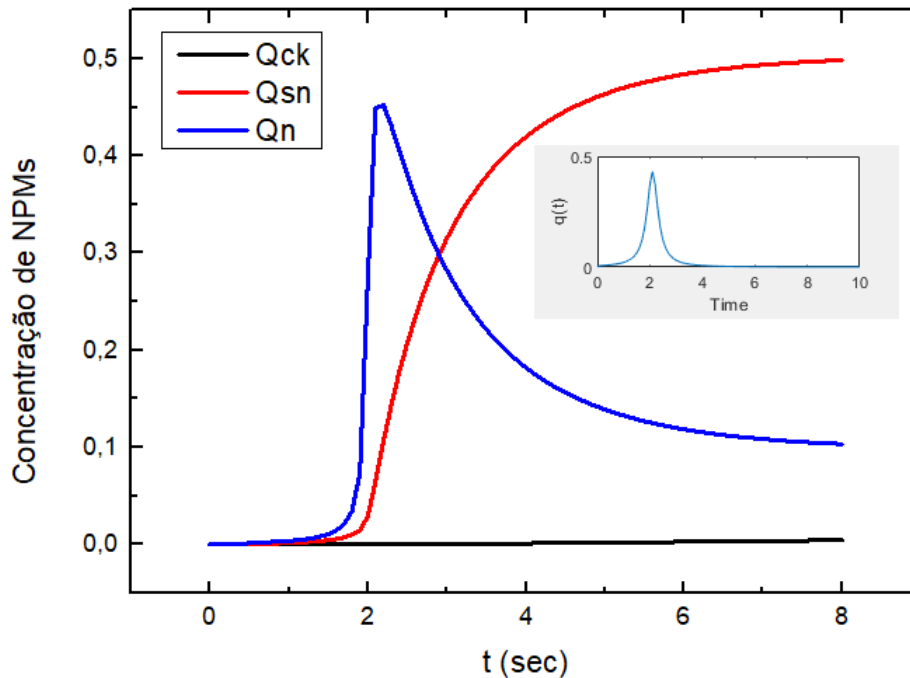


Figura 4 – Concentração de NPMs nos compartimento fígado e coração em função do tempo

A partir de 2 segundos, quando toda quantidade de NPMs foi inserida, observa uma queda no compartimento do coração  $Q_n$  e um aumento proporcional no sinusoide hepático  $Q_{sn}$ , seguido de um aumento bem leve das NPMs capturadas pelas *Células de Kupffer*  $Q_{ck}$ . O aumento pouco acentuado está relacionado com processos de biotransformação. Este processo ocorre nessa etapa devido às características fagocitárias das *Células de Kupffer*, na equação (2.9) a absorção está representada pela velocidade de transferência  $k_3$ , cerca de três ordem de grandeza a menos do que  $k_1$ .

Para tempos muito longos as NPMs tendem a ser acumular de forma irreversível



nas Células de Kupffer, portanto para tempos muito longo, será o único termo não nulo, como pode ser observado na figura 5.

Temos que  $Q_t = Q_n + Q_{sn} + Q_{ck}$

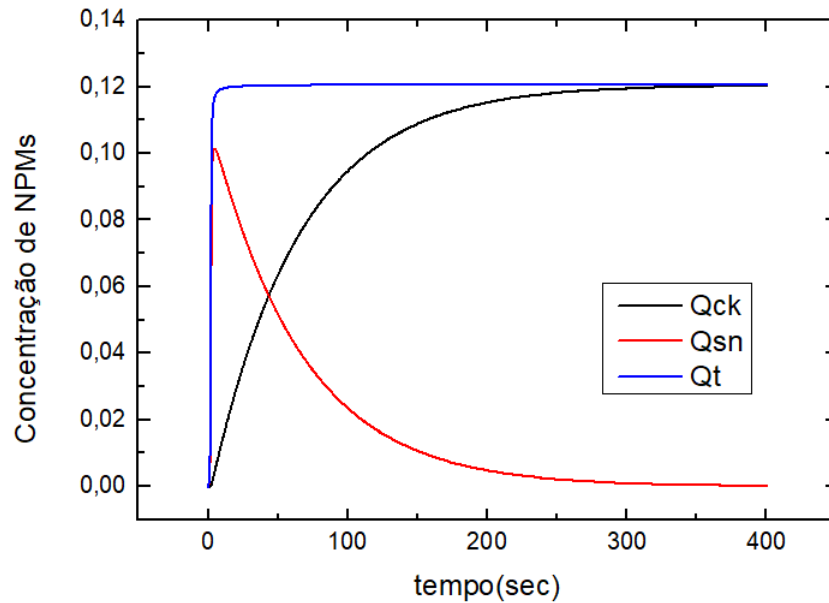


Figura 5 – Concentração de NPMs nos compartimento fígado e coração para um tempo muito longo

Foi modelado uma solução com a implementação duas funções injeções, a primeira com tempo do máximo em  $t_0 = 2$  e a segunda em  $t_1 = 4$ . Para este caso  $D = 0,01506$ .

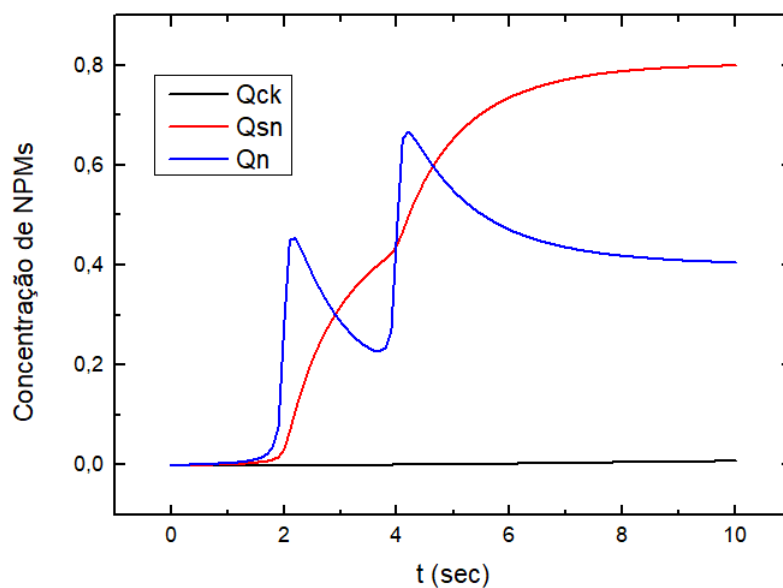


Figura 6 – Concentração de NPMs nos compartimento fígado e coração com duas funções de injeções em função do tempo

Avaliamos a estabilidade do método aplicado, encontramos que, para valores de amplitude maiores e iguais a 0,030 as concentrações de NPMs em  $Q_n$  e  $Q_{sn}$ , a partir de um certo instante começam a oscilar, e comparamos com valores próximos, como pode ser observado na figura 7. A quantidade de NPMs acumulada corresponde, respectivamente,  $D_1 = 0,023$  e  $D_2 = 0,0201$ .

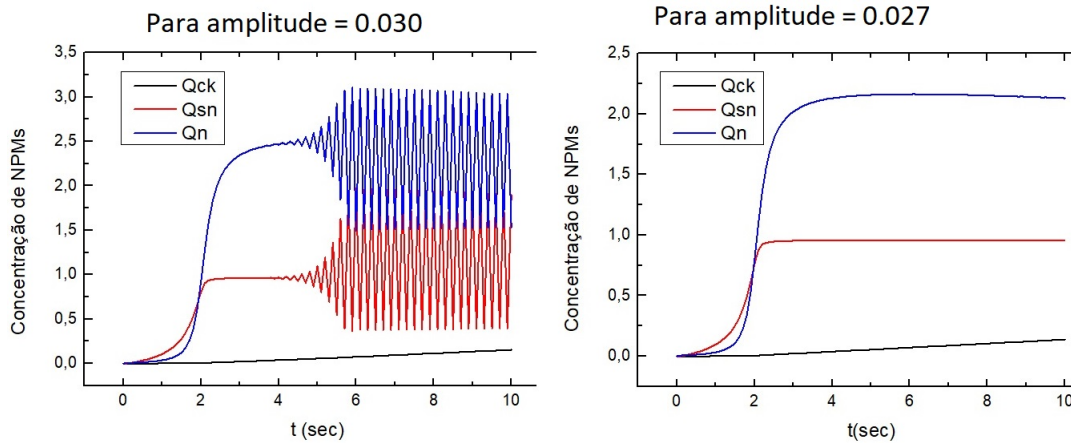


Figura 7 – Concentração de NPMs em função do tempo para valores de amplitude = 0.03

Este sistema de EDOs demonstrou uma característica denominada *stiffness* (rigidez), indicando que as soluções dos sistema de EDOs variam em diferentes ordem de grandeza, a ideia principal é que a equação inclua alguns termos que podem levar a variações rápida na solução, como a amplitude da equação 3.1. Apesar de não existir uma definição precisa para classificar uma EDOs como *stiff*, [Fontana 2018] apresenta algumas tipos de problema que essas equações compartilham em comum :

- Normalmente existem termos que levam à uma rápida variação na solução
- Problemas rígidos possuem uma variedade de escalas de tempo associadas, ou seja, em determinados pontos a solução varia muito mais rapidamente que em outras
- Métodos explícitos só são estáveis para a resolução de EDO's rígidas se o passo de tempo utilizado for muito pequeno

O método de Runge-Kutta é um método explícito e este tipo de método geralmente não são adequados para a solução de equações *stiff*. Como mostrado por [Lesinhevski 2014], para este tipo de equações métodos implícitos fornecem aproximações melhores.

## 5 Conclusão

Modelamos a bio distribuição de NPMs no coração e no fígado, analisamos o seu comportamento em cada um desses compartimentos, calculamos a quantidade total de NPMs acumulada, tanto para o caso de aplicação de uma função injeção quanto para duas, trabalhamos com algumas grandezas adimensionais, como esperado de um trabalho com viés teórico qualitativo. Implementação o método Runge-Kutta de 4 Ordem computacionalmente e analisamos a estabilidade do método em questão, obtemos algumas regiões na qual é instável, além do uso neste trabalho estudo, ficará como uma importante ferramenta para o meio científico-acadêmico. O modelo de estudo desse trabalho se comportou de forma semelhante com dados experimentais com pesquisas atuais na área [Soares et al. 2019], mostrando uma solidez no resultado obtido.

# Referências

ABRAHAMSOHN PUBLISHER = Guanabara Koogan, y. . . a. . B. e. . n. P. *Histologia*. [S.l.: s.n.]. Citado na página 12.

BAZUKIS L.C. BRANQUINHO, L. C. M. d. A. E. E. R. M. A. Chain formation and aging process in biocompatible polydisperse ferrofluids: Experimental investigation and monte carlo simulations. *Adv. Colloid Interface Sci.*, IEEE, v. 191-192, n. 5, p. 1–21, 2013. Citado na página 10.

BOYCE, W. E.; DIPRIMA, R. C. *Equações diferenciais elementares e problemas de contorno*. Rio de Janeiro: LTC, 2006. Citado 2 vezes nas páginas 15 e 22.

FONTANA Éliton. *Métodos Numéricos em Engenharia Química*. 1. ed. Paraná: UFPR, 2018. Citado na página 18.

LESINHOVSKI, L. L. N. W. C. Solução de equações diferenciais rígidas. *A Proceeding Series of the Brazilian Society of Applied and Computational Mathematics*, CMAC-Sul, v. 2, n. 1, p. 1–4, 2014. Citado na página 18.

MACHERAS, P.; ILIADIS, A. *Modeling in Biopharmaceutics, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics: Homogeneous and Heterogeneous Approaches*. 2. ed. New York: Springer-Verlag, 2016. v. 30. (Interdisciplinary Applied Mathematics, v. 30). Citado 2 vezes nas páginas 11 e 13.

MURRAY, J. D. *Mathematical Biology: I: An Introduction*. 3. ed. New York: Springer-Verlag, 2002. v. 17. (Interdisciplinary Applied Mathematics, v. 17). Citado 2 vezes nas páginas 11 e 13.

PANKHURST, Q. A. et al. Applications of magnetic nanoparticles in biomedicine. *Journal of Physics D: Applied Physics*, v. 36, n. 13, p. R167, 2003. Citado 2 vezes nas páginas 9 e 10.

Soares, G. A. et al. Multichannel ac biosusceptometry system to map biodistribution and assess the pharmacokinetic profile of magnetic nanoparticles by imaging. *IEEE Transactions on NanoBioscience*, v. 18, n. 3, p. 456–462, July 2019. Citado 2 vezes nas páginas 15 e 19.

STORPIRTIS MARIA NELA GAI, D. R. d. C. J. E. G. S. *Farmacocinética Básica e Aplicada*. 2nd. ed. Brasil: Gen, 2011. Citado na página 10.

TSOI, K. M. et al. Mechanism of hard-nanomaterial clearance by the liver. *Nature Materials*, v. 15, p. 1212, 2016. Citado na página 13.

van ROSSUM, J. M. et al. Handbook of experimental pharmacology: Kinetics of drug action. In: \_\_\_\_\_. Berlin: Springer-Verlag, 1977. cap. Pharmacokinetics of Biotransformation. Citado 2 vezes nas páginas 11 e 13.

YOO, D. et al. Theranostic magnetic nanoparticles. *Accounts of Chemical Research*, v. 44, n. 10, p. 863–874, 2011. Citado na página 9.

# Apêndices

# APÊNDICE A – Método Número de Rungge-Kutta de Ordem 4

Método clássica de Runge-Kutta de quarta ordem é um método número de resolução de equações diferenciais, ele é suficientemente preciso para tratar muitos problemas de maneira eficiente [Boyce e DiPrima 2006]. Considerando o seguinte sistema:

$$\begin{cases} \frac{dx_1}{dt} = f_1(t, x_1, x_2, \dots, x_n) \\ \frac{dx_2}{dt} = f_2(t, x_1, x_2, \dots, x_n) \\ \dots \\ \frac{dx_n}{dt} = f_n(t, x_1, x_2, \dots, x_n) \end{cases} \quad (\text{A.1})$$

Dada as condições iniciais:

$$x(t_0) = x_0, y(t_0) = y_0 \quad (\text{A.2})$$

Onde

$$y_{n+1} = y_n + h \frac{k_{n1} + 2k_{n2} + 2k_{n3} + k_{n4}}{6} \quad (\text{A.3})$$

$$x_{n+1} = x_n + h \frac{m_{n1} + 2m_{n2} + 2m_{n3} + m_{n4}}{6} \quad (\text{A.4})$$

Onde  $k_{n1}, k_{n2}, k_{n3}$  e  $k_{n4}$ ,  $m_{n1}, m_{n2}, m_{n3}$  e  $m_{n4}$  são as constantes no qual desejamos determinar, e o  $h$  é a diferença entre dois pontos em um gráfico. As constantes são determinadas pela seguintes expressões:

$$k_{n1} = f(t_n, y_n) \quad (\text{A.5})$$

$$k_{n2} = f\left(t_n + \frac{1}{2}h, y_n + hk_{n1}\right) \quad (\text{A.6})$$

$$k_{n3} = f\left(t_n + \frac{1}{2}h, y_n + hk_{n2}\right) \quad (\text{A.7})$$

$$k_{n4} = f(t_n + h, y_n + k_{n1}) \quad (\text{A.8})$$

$$m_{n1} = f(t_n, x_n) \quad (\text{A.9})$$

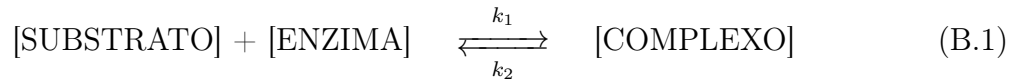
$$m_{n2} = f\left(t_n + \frac{1}{2}h, m_n + hm_{n1}\right) \quad (\text{A.10})$$

$$m_{n3} = f\left(t_n + \frac{1}{2}h, x_n + hm_{n2}\right) \quad (\text{A.11})$$

$$m_{n4} = f\left(t_n + h, x_n + m_{n1}\right) \quad (\text{A.12})$$

# APÊNDICE B – As reações enzimáticas

A base matemática para as reações enzimáticas vem dos trabalhos feitos por Michaelis e Mentem em 1913. Eles propuseram uma situação no qual um substrato reage com uma enzima para formar um complexo, uma molécula de enzima combinado com uma molécula de substrato para formar uma molécula de complexo. O complexo também pode desassociar da molécula de enzima e substrato e produzir um produto e reciclar a enzima. Esquemáticamente temos :



Nesta formulação  $k_1$  é a taxa de transformação de enzima-substrato,  $k_2$  é a taxa de transformação da reação inversa, e  $k_3$  é a taxa de transformação para a criação do produto.

Temos  $s(t)$ ,  $e(t)$ ,  $c(t)$  e  $w(t)$  que representa as quantidades das reações (B.1) e (B.2) e  $s_0$  e  $e_0$  é a quantidade inicial de substrato e enzima, respectivamente. Em termos de equações diferenciais temos :

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{ds(t)}{dt} = -k_1 s(t) (e_0 - c(t)) + k_2 c(t), \end{array} \right. \quad (\text{B.3})$$

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dc(t)}{dt} = k_1 s(t) (e_0 - c(t)) - (k_2 + k_3) c(t), \end{array} \right. \quad (\text{B.4})$$

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dw(t)}{dt} = k_3 c(t), \end{array} \right. \quad (\text{B.5})$$



# Anexos

# ANEXO A – Códigos da Implementação Computação em Matlab

```
for i = 1:(N-1)
    K1 = j( t(i) , Qck(i) , Qsn(i) , Qn(i));
    L1 = f( t(i) , Qck(i) , Qsn(i) , Qn(i));
    M1 = g( t(i) , Qck(i) , Qsn(i) , Qn(i) + qt(t(i)) );

    K2 = j(t(i) + 1/2*h, Qck(i)+1/2*K1*h , Qsn(i)+1/2*L1*h , Qn(i)+1/2*M1*h);
    L2 = f(t(i) + 1/2*h, Qck(i)+1/2*K1*h , Qsn(i)+1/2*L1*h , Qn(i)+1/2*M1*h);
    M2 = g(t(i) + 1/2*h, Qck(i)+1/2*K1*h , Qsn(i)+1/2*L1*h , Qn(i)+1/2*M1*h) + qt(t(i)+ 1/2*h) ;

    K3 = j(t(i) + 1/2*h, Qck(i) + 1/2*K2*h , Qsn(i) + 1/2*L2*h , Qn(i) + 1/2*M2*h);
    L3 = f(t(i) + 1/2*h, Qck(i) + 1/2*K2*h , Qsn(i) + 1/2*L2*h , Qn(i) + 1/2*M2*h);
    M3 = g(t(i) + 1/2*h, Qck(i) + 1/2*K2*h , Qsn(i) + 1/2*L2*h , Qn(i) + 1/2*M2*h) + qt(t(i)+ 1/2*h);

    K4 = j( t(i)+h , Qck(i)+K3*h , Qsn(i)+L3*h, Qn(i)+M3*h);
    L4 = f( t(i)+h , Qck(i)+K3*h , Qsn(i)+L3*h, Qn(i)+M3*h);
    M4 = g( t(i)+h , Qck(i)+K3*h , Qsn(i)+L3*h, Qn(i)+M3*h) + qt(t(i)+h) ;

    Qck(i+1) = Qck(i)+1/6*h*(K1+2*K2+2*K3+K4);
    Qsn(i+1) = Qsn(i)+1/6*h*(L1+2*L2+2*L3+L4);
    Qn(i+1) = Qn(i)+1/6*h*(M1+2*M2+2*M3+M4);

    q(i+1) = qt( t(i) );
end
```

Figura 8 – Código de implementação computacional utilizando Matlab.