

Modelli di Sistemi Biologici a.a. 2020/21

Paolo Magni

Esercitazione 1 - Simulazione di modelli compartimentali lineari

Dati i seguenti modelli compartimentali, simulare (con MATLAB) l'andamento delle quantità nei vari compartimenti e delle concentrazioni misurabili nei compartimenti accessibili in risposta ad un bolo. Disegnare l'andamento temporale delle varie variabili. Disegnare inoltre l'andamento delle concentrazioni nei compartimenti accessibili usando una scala logaritmica sull'asse delle ordinate in modo da evidenziare la presenza di eventuali diverse costanti di tempo.

1. **Modello monocompartimentale.** Si consideri il modello compartimentale in figura 1.

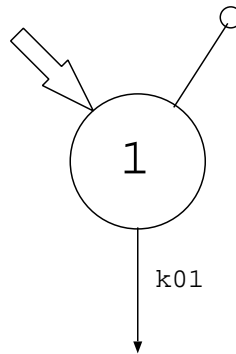


Figura 1: Modello monocompartimentale

I parametri del modello assumono i seguenti valori: $V_1 = 5$ litri, $k_{01} = 1.2 \text{ ore}^{-1}$. La dose di farmaco somministrata per indovena è un bolo di 500 mg.

Dopo aver simulato gli andamenti provare a rispondere ispezionando i grafici ai seguenti quesiti e confrontare la risposta data con i valori teorici attesi.

- (a) In quanto tempo viene sostanzialmente eliminato il farmaco? A quale parametro del modello è collegato tale tempo?
- (b) Qual è l'emivita (tempo in cui la quantità raggiunge il 50% del valore iniziale)? A che parametro del modello è collegata?
- (c) Qual è il valore iniziale di concentrazione e la concentrazione massima misurabile? A quali parametri del modello sono legati tali valori?
- (d) Valutare l'area sotto la curva di concentrazione detta comunemente AUC (consiglio usare l'istruzione trapz). A quali parametri del modello è legato tale valore?
- (e) Valutare il tempo medio di residenza con un approccio non compartimentale.
- (f) Calcolare la clearance totale.
- (g) Variare il valore dei parametri (uno alla volta) e verificare l'impatto sulle grandezze calcolate.

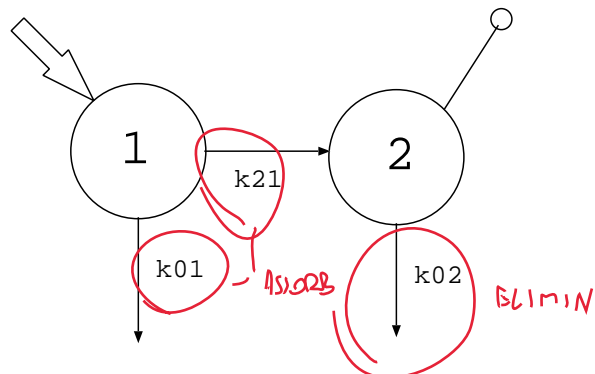


Figura 2: Modello monocompartmentale con assorbimento

2. **Modello a un compartimento con assorbimento.** Si consideri il modello compartimentale in figura 2.

I parametri del modello assumono i seguenti valori: $V_2 = 5$ litri, $k_{01} = 1.2 \text{ ore}^{-1}$, $k_{02} = 1.2 \text{ ore}^{-1}$, $k_{21} = 2.2 \text{ ore}^{-1}$. La dose di farmaco somministrata per via orale è un bolo di 500 mg.

Dopo aver simulato gli andamenti provare a rispondere ai seguenti quesiti, verificando anche cosa è cambiato rispetto al modello precedente.

- In quanto tempo viene sostanzialmente eliminato il farmaco? A quali parametri del modello è collegato tale tempo?
 - Qual è il valore iniziale di concentrazione e la concentrazione massima misurabile? A quali parametri del modello sono legati tali valori?
 - Valutare l'area sotto la curva di concentrazione del compartimento 2.
 - Quale frazione di farmaco passa dal compartimento 1 al compartimento 2? A quali parametri del modello è legato tale valore?
 - Provare a variare il valore di k_{01} (es. provare con una scala di 10 valori compresi tra $k_{01}/100$ e $100k_{01}$), lasciando fissi i valori di tutti gli altri parametri, cosa cambia?
 - Valutare la biodisponibilità attraverso un approccio non compartimentale.
 - Valutare la costante di assorbimento apparente con un approccio non compartimentale.
3. **Modello compartimentale a due compartimenti (caso di studio C-peptide).** Si consideri il modello compartimentale in figura 3.

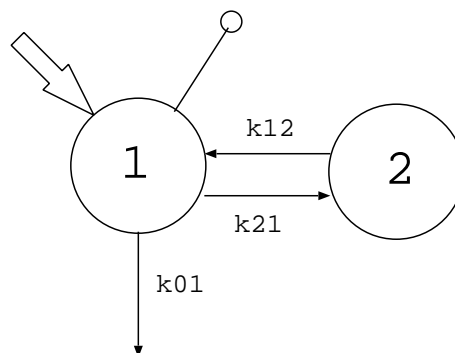


Figura 3: Modello a due compartimenti

I parametri del modello assumono i seguenti valori: $V_1 = 3.29$ litri, $k_{01} = 6.54e - 2 \text{ min}^{-1}$, $k_{12} = 5.68e - 2 \text{ min}^{-1}$, $k_{21} = 7.16e - 2 \text{ min}^{-1}$. Il bolo di C-peptide sintetico somministrato è pari a 49650 pmol.

Dopo aver simulato gli andamenti provare a rispondere ai seguenti quesiti.

- In quanto tempo viene sostanzialmente eliminato il C-peptide somministrato? A quali parametri del modello è collegato tale tempo?
 - Qual è il valore iniziale di concentrazione e la concentrazione massima misurabile? A quali parametri del modello sono legati tali valori?
 - Valutare l'area sotto la curva di concentrazione misurata nel compartimento 1. A quali parametri del modello è legato tale valore?
 - Calcolare la clearance.
 - Provare a variare il valore di k_{21} (es. provare con una scala di 10 valori compresi tra $k_{21}/100$ e $100k_{21}$), lasciando fissi i valori di tutti gli altri parametri, cosa cambia?
4. **Modello compartimentale a tre compartimenti.** Si consideri il modello compartimentale in figura 4.

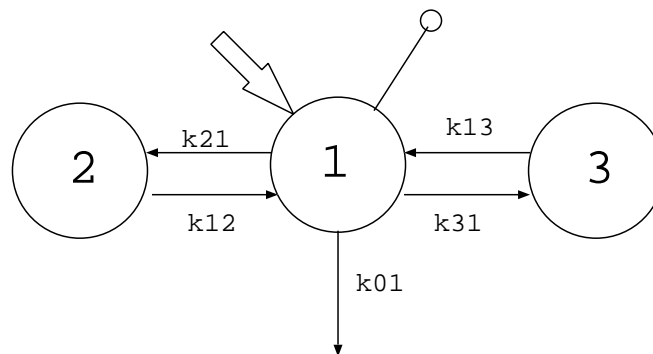


Figura 4: Modello a tre compartimenti

I parametri del modello assumono i seguenti valori: $V_1 = 5$ litri, $k_{21} = 2.22 \text{ ore}^{-1}$, $k_{12} = 0.859 \text{ ore}^{-1}$, $k_{31} = 0.031 \text{ ore}^{-1}$, $k_{13} = 0.008 \text{ ore}^{-1}$, $k_{01} = 1.2 \text{ ore}^{-1}$. La dose di farmaco somministrata è un bolo di 500 mg.

- Valutare il volume di distribuzione, la clearance e il tempo medio di residenza.
5. **Modello monocompartimentale: dosi ripetute.** Si consideri nuovamente il modello compartimentale in figura 1 già considerato al punto 1. Si ipotizzi ora che il farmaco venga somministrato con una serie di boli (es. 12) distanziati gli uni dagli altri da un tempo tau (es. 6 ore). Provare a cambiare l'intervallo di tempo tra due somministrazioni (es. 6, 3, 1, 0.5, 0.2, ore) e il numero di somministrazioni mantenendo costante la durata del trattamento (3 giorni).

Dopo aver simulato gli andamenti provare a rispondere ai seguenti quesiti (confrontare le risposte con quelle date al punto 1).

- Da quali parametri dipende la velocità di eliminazione del farmaco?
- Ipotizzando un numero infinito di somministrazioni, esiste un livello (medio) di regime? Qual è il tempo necessario affinché il sistema arrivi a regime?
- Volendo raggiungere nel modo più rapido possibile un livello plasmatico medio di 50 mg/l con una variazione del $\pm 10\%$, volendo mantenere inoltre quei livelli di concentrazione per 7 giorni, quale schema di somministrazione proporresti (boli ripetuti con eventuale dose di attacco nel primo periodo)?

- (d) Se la somministrazione avvenisse per via orale, come potresti risolvere il problema al punto precedente usando il modello compartimentale di figura 2?