Lezione 10 (20/11/2014)

Esercizi svolti a lezione

Esercizio 15.1. Dopo aver iniettato nel plasma una dose $m_0 = 1$ mg di un determinato farmaco, si osservano le seguenti concentrazioni misurate in mg/ml ad intervalli regolari di 60 minuti:

$$1.63 \times 10^{-4}$$
 1.31×10^{-4} 1.02×10^{-4} 0.80×10^{-4} .

Attraverso il fit di questi dati determinare il volume V del plasma e la costante k di clearance.

Stiamo usando il modello matematico del singolo compartimento avendo somministrato un unico bolo. Dunque si ha che $m_0>0$ e I(t)=0. Di conseguenza l'equazione delle concentrazioni è data da

$$c(t) = \frac{m(t)}{V} = \frac{m_0 e^{-kt}}{V}.$$

Questa è una curva esponenziale ma con esponente lineare, ci aspettiamo quindi un andamento lineare se prendiamo una scala semi logaritmica del tipo $(t_i, \ln c_i)$. A quel punto è possibile calcolare la retta di regressione di quei punti e stimare i parametri k e V del plasma. Con le proprietà dei logaritmi si ha che

$$\ln c_i = \ln m_0 - \ln V - kt_i \implies y_i = \ln c_i, \ x_i = t_i, \ m = -k, \ q = \ln m_0 - \ln V.$$

Allora si ha che $X = \{0, 60, 120, 180\}, Y = \{-8.7217603, -8.9403132, -9.190537, -9.433483\},$

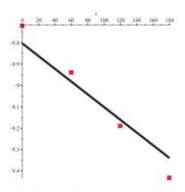


Figure 15.1: Il grafico dei due set di dati X e Y e della retta di regressione.

quindi $XY = \{0., -536.4187941, -1102.864529, -1698.027106\}$. Si calcola agevolmente che

 $\mathbb{E}(X) = 90$, $Var(X) = \mathbb{E}((X - \mathbb{E}(X))^2) = 6000$, $\mathbb{E}(Y) = -9.071523$ e $\mathbb{E}(XY) = -834.327607$. Ricordando ora che

$$m = \frac{\mathbb{E}(XY) - \mathbb{E}(X)\mathbb{E}(Y)}{V(X)}, \qquad q = \mathbb{E}(Y) - m\mathbb{E}(X).$$

si ha che m=-0.00298174398750001 e q=-8.803166856125. Il grafico dei punti (X,Y) e della relativa retta di regressione sono riportati in Figura 15.1. A questo punto calcolando la retta di regressione in 0 si ha ln V=q=-8.80316685 da cui V=6655.2870075 mm³ e da m=-k si trova k=0.0029817439875.

Esercizio 15.2. Un farmaco viene iniettato per infusione al tasso I=0.1 mg/minuto. le prime misure di concentrazione (mg/ml) eseguite ogni 10 minuti forniscono

$$0.19\times 10^{-4} \qquad \qquad 0.36\times 10^{-4} \qquad \qquad 0.52\times 10^{-4} \qquad \qquad 0.66\times 10^{-4}.$$

dopo 120 minuti la concentrazione si attesta sul valore di 2×10^{-4} mg/ml. Attraverso il fit di questi dati determinare il volume V del plasma e la costante k di clearance.

In questo caso siamo nella situazione di infusione costante di un farmaco, l'equazione delle concentrazioni si scrive quindi

$$c(t) = \frac{I}{k \cdot V} (1 - e^{-kt})$$

che per tempi sufficientemente grandi si stabilizza a $kV=I/c^{\star}$ dove c^{\star} indica la concentrazione stabilizzata. Si può sostituire la quantità incognita $kV=I/c^{\star}$ nella formula per la concentrazione e ottenere

$$c(t) \approx c^{\star}(1-e^{-kt}) \implies \frac{c^{\star}-c(t)}{c^{\star}} \approx e^{-kt}.$$

Possiamo allora ricavare i dati che stanno approssimativamente su una retta di regressione ponendo $z(t) = -\ln(c^* - c(t))$ con $c(t^*) = c(120) = c^* = 2 \times 10^{-4}$. Si ha che gli elementi per il fit degli z_i sono rispettivamente

$$T = \{0, 10, 20, 30\}$$
 $Z = \{.-8.61, -8.71, -8.81, -8.91\}$

mentre il prodotto dei due insiemi T e Z è

$$TZ = \{ 0, -87.1, -176.2, -267.3 \}.$$

Si calcolano anche i seguenti valori, $\mathbb{E}(T)=15$, $\mathbb{E}(Z)=-8.75$ $\mathbb{E}(TZ)=-132.65$ Var(T)=166.6666666667. I coefficienti della retta di regressione sono dunque dati da m=-0.0075346938525 e $q=\mathbb{E}(F)$ -mE(t)=-8.8 . La retta di regressione calcolata per t=1 dà il seguente valore di k=0.0075346938525, infine dalla formula della concentrazione per un tempo grande, $V=I/(kc^*)=66359.6968620166$.