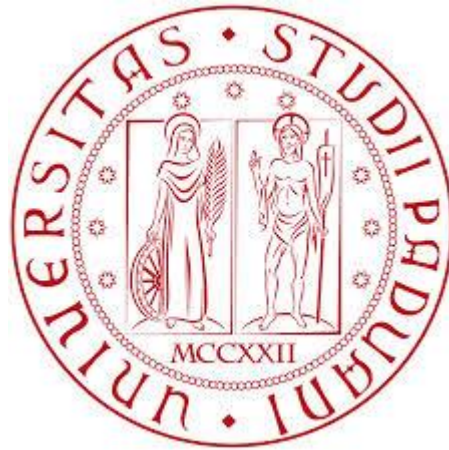


Università degli studi di Padova
Dipartimento di ingegneria dell'Informazione
Corso di laurea triennale in ingegneria dell'Informazione



Modelli di farmacocinetica per il progetto del regime terapeutico ottimo

Laureando: Francesco Donazzan

Relatore: Gianna Maria Toffolo

Anno accademico 2013-2014

Indice

1 Alcuni elementi di farmacocinetica.....	5
1.1 Dose intravenosa.....	7
1.2.1 Distribuzione.....	8
1.2.2 Eliminazione.....	9
2. Importanza del regime terapeutico.....	10
2.1 Risposta terapeutica.....	10
2.2 intervallo di efficacia.....	11
3. Modello a due compartimenti per lo studio del regime terapeutico ottimo.....	12
3.1 Definizione del modello.....	12
3.2 Modello a due compartimenti.....	13
3.3 Modello in forma matriciale.....	14
3.4 Soluzione del sistema in presenza di un ingresso.....	16
3.4.a Dose impulsiva.....	16
3.4.b Infusione costante.....	19
3.4.c Infusione primed.....	21
3.4.d Dose impulsiva ripetuta.....	23
4. Un caso di studio: cinetica di lidocaina.....	25

Introduzione

Per poter costruire un modello matematico efficace che ci permetta di studiare la risposta dell'organismo ad un certo farmaco, e che ci dia la possibilità di ottenere dei parametri per ottimizzare i trattamenti terapeutici, è dapprima necessario uno studio sulla fisiologia e sul destino del farmaco all'interno dell'organismo.

In questo lavoro viene quindi dapprima presentata una trattazione generale della modellistica della cinetica di un farmaco all'interno dell'organismo alla luce dei meccanismi fisiologici alla base di tale processi.

Si considererà il caso di somministrazioni endovenose e ci si concentrerà su un modello a due compartimenti in grado di rappresentare i processi di distribuzione ed eliminazione del farmaco.

Analizzeremo in particolare la risposta di tale sistema a diversi regimi terapeutici, cercando di trovare quello ottimo, in grado cioè di stabilire in tempi brevi una concentrazione in grado di realizzare la funzione terapeutica.

Si mostrerà infine la validità dei risultati ottenuti attraverso un caso di studio.

1 Alcuni elementi di farmacocinetica

Per studiare il regime di somministrazione ottimo di un farmaco è necessario prima di tutto conoscere i meccanismi che regolano sua presenza nell' organismo.

La branca della farmacologia che studia la cinetica di questi processi è chiamata farmacocinetica.

I principali processi fisiologici coinvolti sono rappresentati in Fig.1.

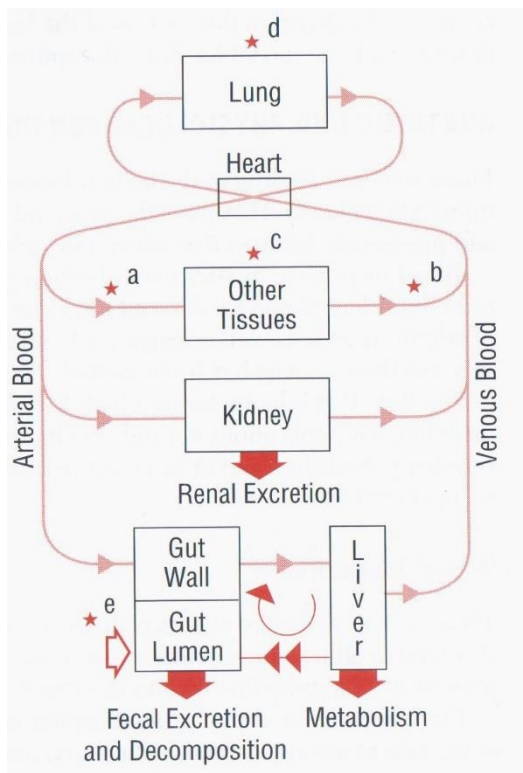


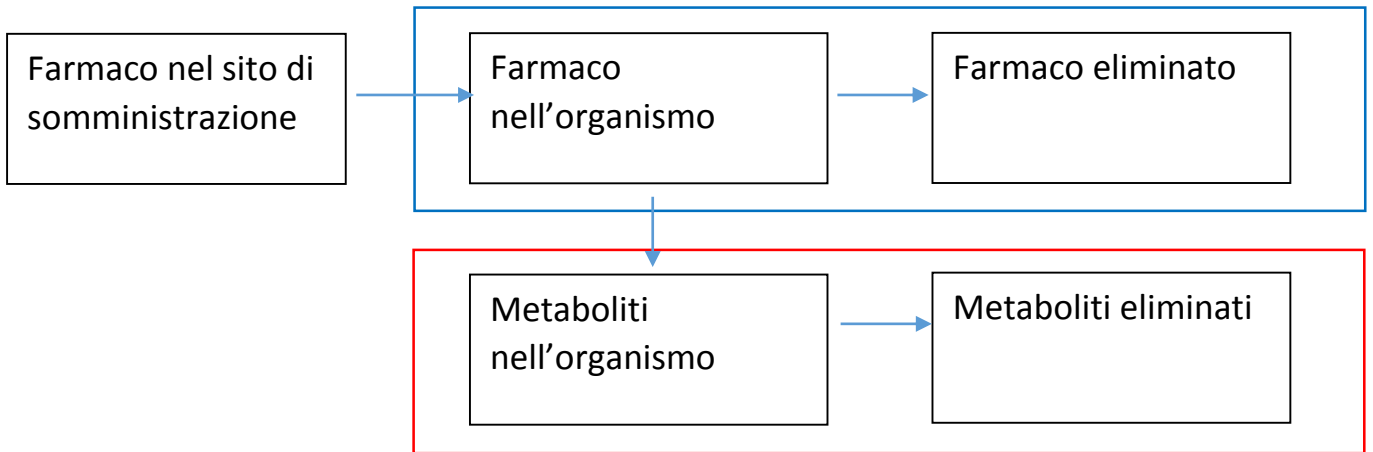
Fig.1: Una volta assorbito da uno dei diversi siti di somministrazione il farmaco viene distribuito dalla circolazione sanguigna e raggiunge i vari organi, dove esercita la sua azione e dove viene eliminato.

La somministrazione di un farmaco può avvenire per due vie: intravascolare (nei vasi sanguigni) o extravascolare (per via orale, vie respiratorie, assorbimento cutaneo). Per le somministrazioni intravascolari non è presente nessun processo di assorbimento, poiché il farmaco è immesso direttamente nel flusso sanguigno e da esso raggiunge gli organi. Per le somministrazioni extravascolari, invece, bisogna tenere in considerazione anche di questo processo, grazie al quale il farmaco raggiunge la circolazione. Esistono inoltre altri metodi di somministrazione che permettono di isolare la presenza del farmaco in una specifica zona dell'organismo, permettendo terapie più mirate.

Nel seguito, ci limiteremo al caso di dosi intravenose, non sarà quindi necessario considerare i processi che governano la fase di assorbimento del farmaco.

Dovremmo studiare invece le 2 fasi successive al processo di assorbimento, ovvero la distribuzione e l'eliminazione del farmaco.

Fig.2: Lo schema a blocchi seguente rappresenta in modo generale il destino del farmaco nei vari organi. I processi di assorbimento, eliminazione e metabolici sono indicati dalle frecce.



I riquadri di Fig.2 rappresentano compartimenti che sono divisi in due classi: la prima (colorata in blu) è quella che riguarda il trasferimento e l'eliminazione del farmaco, mentre la seconda (colorata in rosso) rappresenta processi chimici e metabolici. Questi processi consistono in trasformazioni chimiche delle sostanze somministrate, e verranno tralasciati nella nostra trattazione. La figura seguente (Fig.3) mostra come il farmaco si distribuisca nei diversi spazi dello schema al passare del tempo

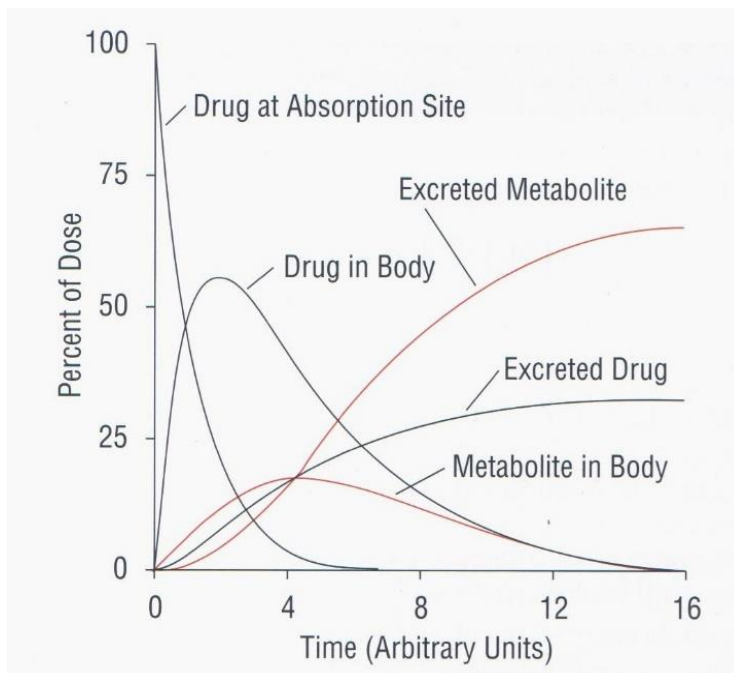


Fig.3: Distribuzione di un farmaco al passare del tempo nei diversi compartimenti. La quantità in ciascun compartimento è espressa come percentuale della dose somministrata. Si suppone che tutta la dose venga assorbita.

1.1 Dose intravenosa

Le somministrazioni intravascolari possono essere di due tipi: intravenose e intra-arteriali. Noi ci limiteremo a studiare il caso delle somministrazioni endovena, dato che essa è la metodologia usata nella maggior parte dei casi.

Il grafico seguente descrive l'andamento della concentrazione nel sangue di un farmaco (teofillina) a seguito dell'iniezione di una dose impulsiva per via endovenosa.

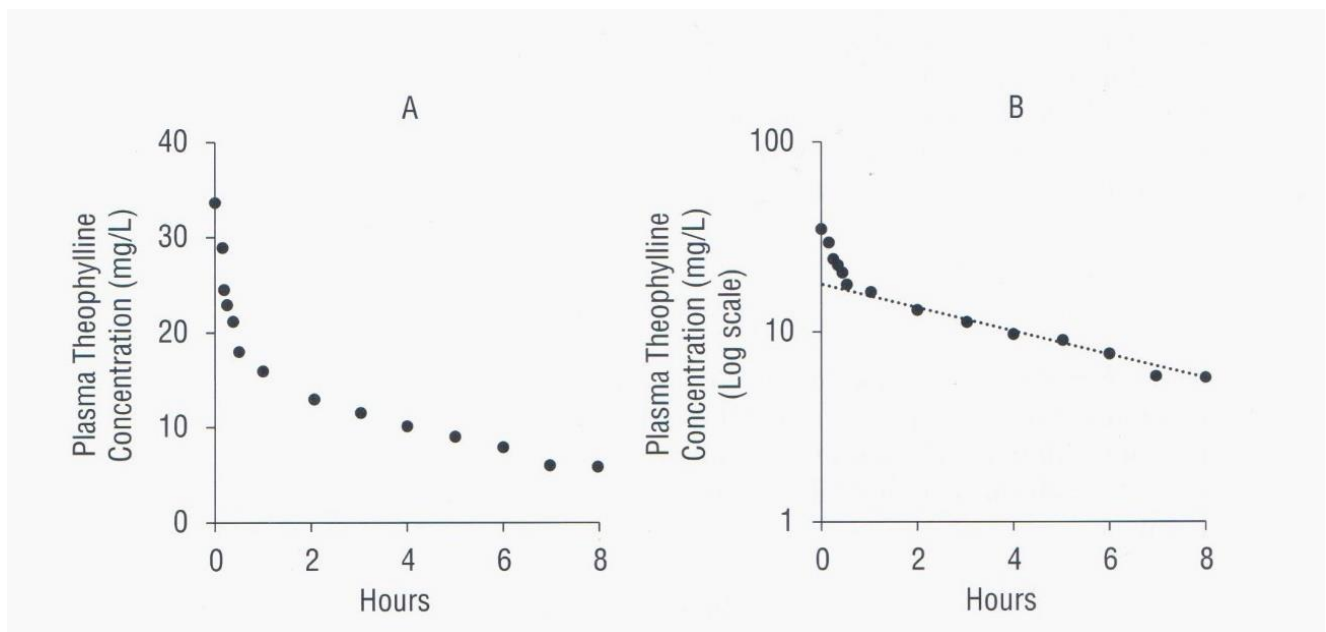


Fig.4: I grafici rappresentano l'andamento della concentrazione nel plasma di un farmaco in funzione del tempo dopo una dose impulsiva. Il grafico B è in scala semilogaritmica.

Si possono distinguere due diverse fasi della curva: una prima fase, subito dopo l'iniezione con un andamento decrescente molto rapido, che per il farmaco considerato dura circa un'ora. Nel tempo seguente invece, la concentrazione ha una discesa molto più lenta. Queste due fasi sono chiamate di distribuzione e di eliminazione.

1.2.1 Distribuzione

La fase di *distribuzione* è così chiamata poiché è appunto legata alla distribuzione nel plasma e nei tessuti del farmaco e determina la brusca diminuzione iniziale della concentrazione del farmaco. Sebbene una parte di dose possa essere eliminata anche durante questa fase si può considerare come trascurabile rispetto alla quantità che resta nell'organismo e viene distribuita.

Ciò che limita la diffusione del farmaco da sangue a tessuti è la *permeabilità* di questi ultimi. La concentrazione che viene raggiunta al termine del processo di diffusione è data dal rapporto tra la dose somministrata, e il volume totale su cui esse si è appunto diffusa. Questo volume è chiamato *volume apparente di distribuzione*, e la seguente relazione può essere scritta.

$$V = \frac{A}{C} = \frac{\text{quantità di farmaco nell'organismo}}{\text{concentrazione del farmaco nel plasma}}$$

Se conosciamo ad esempio il volume del plasma V_p possiamo scrivere la relazione

$$\text{frazione di farmaco nel sangue} = \frac{V_p}{V}$$

Ed equivalentemente

$$\text{frazione di farmaco non nel sangue} = \frac{V - V_p}{V}$$

Il processo di distribuzione tra plasma e tessuti può essere rappresentato dallo schema seguente:

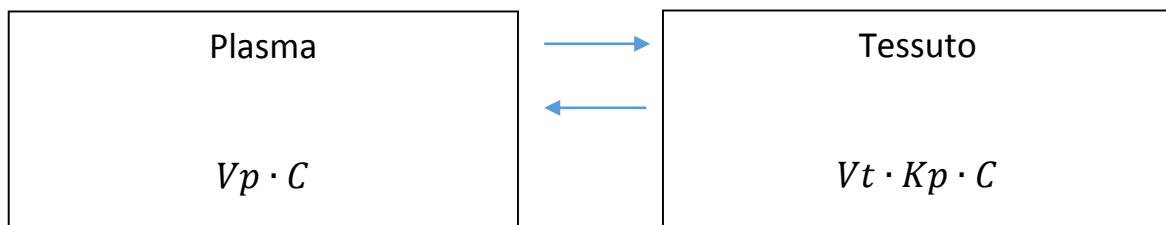


Fig.5: modello a due compartimenti rappresentante il processo di distribuzione del farmaco tra i tessuti e il plasma.

$$\text{Ho che } A = V_p \cdot C + V_t \cdot K_p \cdot C$$

1.2.2 Eliminazione

La fase di *eliminazione* che determina il secondo declino della concentrazione è molto più lunga rispetto alla prima fase. I fattori che determinano questo secondo declino sono principalmente il tasso di eliminazione (o half-life della droga) e il volume di distribuzione nel plasma. Il declino della concentrazione durante la fase di eliminazione può essere descritto dalla seguente equazione:

$$C = C(0) \cdot e^{-Kt}$$

Che moltiplicata per V ad entrambi i membri da:

$$A = Dose \cdot e^{-Kt}$$

Un andamento di questo tipo nel processo di eliminazione con un solo esponenziale si dice appunto mono-esponenziale.

Può essere facilmente calcolato il tempo di dimezzamento della quantità di farmaco:

$$\frac{C}{C(0)} = 0.5 = e^{-Kt}$$
$$tempo\ di\ dimezzamento = \frac{\ln 2}{k} = \frac{0.693}{k}$$

Possiamo infine calcolare la clearance del sistema, ovvero il tasso di eliminazione del farmaco in funzione della concentrazione di quest' ultimo.

$$K = \frac{rate\ di\ eliminazione}{quantità\ nell'organismo}$$

$$CL = K \cdot V = \frac{0.369 \cdot V}{tempo\ di\ dimezzamento}$$

Dai grafici precedenti si può inoltre ricavare la seguente relazione:

$$Dose = CL \cdot AUC$$

Dove AUC consiste dell' area sottesa dalla curva della concentrazione nel tempo (fig.3).

2. Importanza del regime terapeutico

In questo capitolo sono discussi gli aspetti fondamentali che influenzano la risposta ai farmaci e il raggiungimento dell'equilibrio terapeutico in un certo paziente.

2.1 Risposta terapeutica

La risposta terapeutica è la conseguenza di un qualsiasi trattamento medico, i cui risultati sono considerati desiderati e benefici. Il parallelo della risposta terapeutica è costituito dagli effetti collaterali. Sebbene questi due fenomeni possano sembrare incorrelati sono entrambi conseguenze, o meglio risposte, ai cambiamenti fisiologici introdotti dal trattamento medico.

La risposta terapeutica, al contrario di quello che si può pensare, considera le conseguenze di qualsiasi tipo di trattamento, come ad esempio trattamenti farmacologici, operazioni chirurgiche, fisioterapie, psicoterapie, etc..

In seguito sarà considerata la somministrazione di medicinali, poiché è il caso che meglio si adatta alla trattazione teorica.

Gli effetti della maggior parte delle sostanze utilizzate in farmacologia infatti, variano in correlazione alla concentrazione nel plasma. Più precisamente, gli effetti sono proporzionali alla contrazione della sostanza nel plasma. La figura seguente mostra la dipendenza degli effetti dalla concentrazione di farmaco nel plasma.

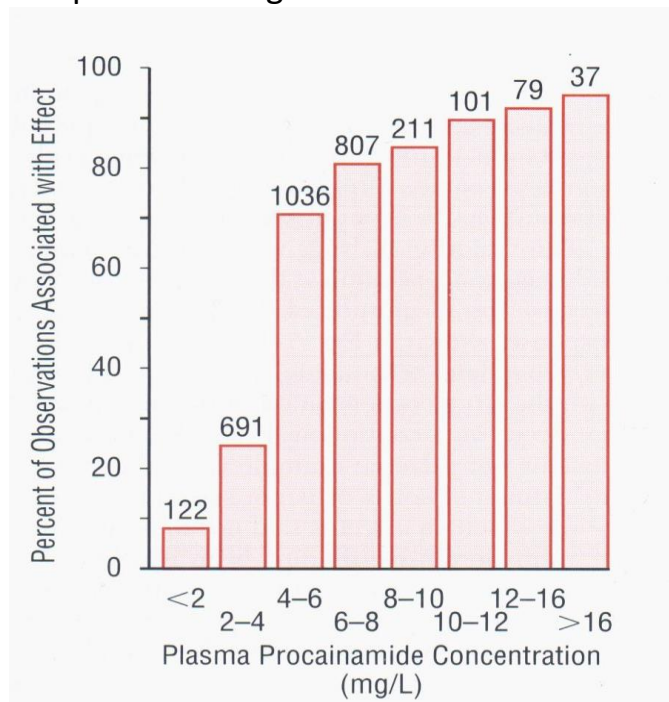


Fig.6: l'efficacia del trattamento è espressa dalla percentuale di osservazioni associate ad un effetto terapeutico. I numeri sopra le barre si riferiscono al numero di misurazioni fatte nei rispettivi intervalli di concentrazione

2.2 intervallo di efficacia / range terapeutico

L'intervallo di efficacia di una sostanza è il range di concentrazioni che possono effettivamente curare il paziente. Questo range è soggettivo e può variare significativamente da paziente a paziente, ed ovviamente da sostanza a sostanza. La conoscenza della concentrazione terapeutica di un paziente, ovvero quella concentrazione che porta gli effetti desiderati, permette un più immediato effetto terapeutico, tuttavia, più questo intervallo è limitato e più difficile è rispettare le condizioni. La figura seguente rappresenta l'incidenza o efficacia di un certo farmaco al variare della sua concentrazione nel plasma.

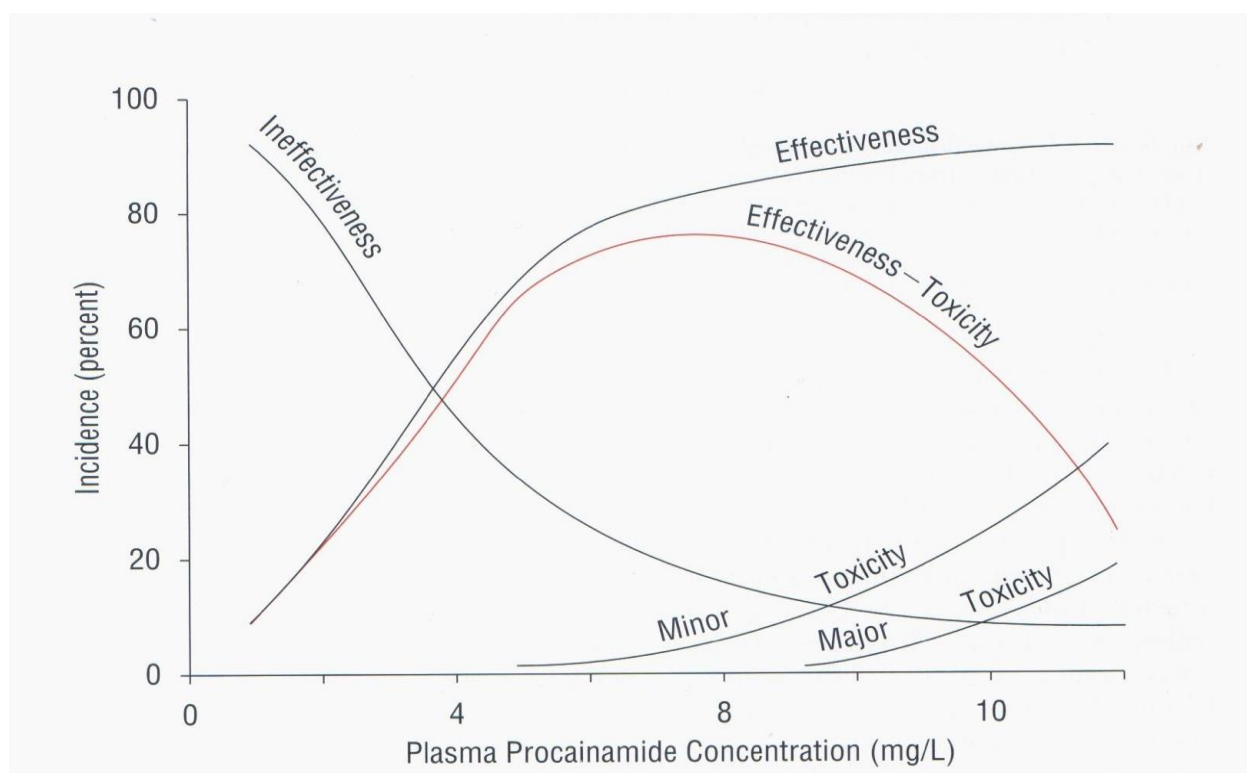


Fig.7: rappresentazione della frequenza di terapie efficaci, non efficaci o tossiche al variare della concentrazione di procainamide per il trattamento di aritmie.

3. Modello a due compartimenti per lo studio del regime terapeutico ottimo

3.1 Definizione del modello

Formuliamo ora un modello compartimentale che possa rappresentare i processi dei farmaci all'interno dell'organismo.

Le variabili fondamentali del processo sono:

$M_i(t)$: la quantità di farmaco presente all'interno del compartimento i ;

$a_i(t)$: flusso di ingresso dall'esterno nel compartimento i ;

$e_i(t)$: flusso di eliminazione del farmaco dal compartimento;

$C(t)$: la concentrazione del farmaco nel compartimento.

In particolare si ottiene per il dato compartimento i il seguente bilancio di massa

$$\frac{dM(t)}{dt} = \dot{M}(t) = a(t) - e(t)$$

E la seguente equazione di misura

$$C(t) = \frac{M(t)}{V}$$

3.2 Modello a due compartimenti

Rappresenteremo ora il sistema con un modello a due compartimenti. Chiameremo tali compartimenti M_c ed M_p ovvero compartimento centrale e compartimento periferico. Il compartimento centrale è quello nel quale la dose è somministrata e dal quale essa si distribuisce. Il compartimento periferico non ha invece ingressi dal mondo esterno ma è collegato al primo.

Per i due compartimenti possiamo definire inizialmente le seguenti relazioni di bilancio di massa:

$$\dot{M}_c(t) = [\text{flusso dallo spazio periferico al centrale}] - [\text{flusso dallo spazio centrale allo spazio periferico}] - [\text{flusso verso l'esterno dallo spazio centrale}] + [\text{ingresso}]$$

$$\dot{M}_p(t) = [\text{flusso dallo spazio centrale allo spazio periferico}] - [\text{flusso dallo spazio periferico allo spazio centrale}] - [\text{flusso verso l'esterno dallo spazio periferico}]$$

Possiamo quindi sotto l'ipotesi di linearità definire tali flussi, che dipendono dalla quantità di farmaco nel compartimento come:

$$[\text{flusso dallo spazio secondario al centrale}] : K_{pc} \cdot M_p(t)$$

$$[\text{flusso dallo spazio centrale al secondario}] : K_{cp} \cdot M_c(t)$$

$$[\text{flusso verso l'esterno dallo spazio centrale}] : K_{ce} \cdot M_c(t)$$

$$[\text{flusso verso l'esterno dallo spazio secondario}] : K_{pe} \cdot M_p(t)$$

Lo schema seguente rappresenta il sistema compartimentale:

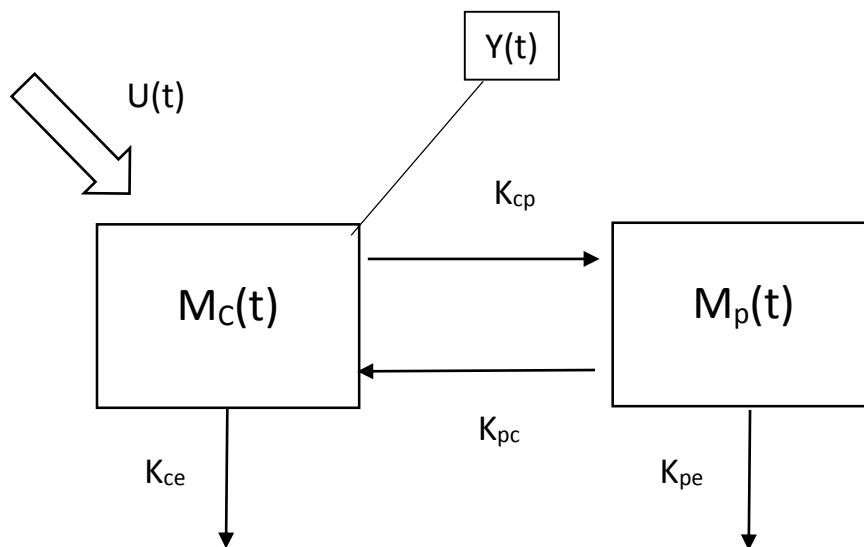


Fig.8: Schema rappresentante il sistema compartimentale

che equivale al sistema di equazioni:

$$\begin{cases} \dot{M}_c(t) = k_{pc} \cdot M_p(t) - K_{cp} \cdot M_c(t) - k_{ce} \cdot M_c(t) + u(t) \\ \dot{M}_p(t) = K_{cp} \cdot M_c(t) - K_{pc} \cdot M_p(t) - k_{pe} \cdot M_p(t) \\ y(t) = \frac{M_c(t)}{V_c} \end{cases}$$

Dove la funzione che studieremo è $y(t)$, ovvero la concentrazione di farmaco nel compartimento primario.

Generalmente un modello di questo tipo a due compartimenti è sufficiente per descrivere i processi che ci interessano, ma è bene sapere che per alcuni fenomeni può essere richiesta una descrizione più dettagliata con ad esempio più di due compartimenti. Lo stesso compartimento centrale dovrebbe essere in realtà composto di più sub-compartimenti, ognuno rappresentante organi e tessuti che diffondono ed eliminano il farmaco. Nella maggior parte dei casi inoltre, il compartimento secondario è considerato non eliminante, anche se noi continueremo a considerare il fattore K_{pe} .

3.3 Modello in forma matriciale

Riscrivendo il sistema in forma matriciale si ottiene:

$$\begin{cases} \dot{M}(t) = KM(t) + Gu(t) \\ Y(t) = HM(t) + Ju(t) \end{cases}$$

Dove:

$$\begin{aligned} \dot{M}(t) &= \begin{bmatrix} \dot{M}_c(t) \\ \dot{M}_p(t) \end{bmatrix}, & M(t) &= \begin{bmatrix} M_c(t) \\ M_p(t) \end{bmatrix}, \\ K(t) &= \begin{bmatrix} -(K_{cp} + K_{ce}) & K_{pc} \\ K_{cp} & -(K_{pe} + K_{pc}) \end{bmatrix}, & G(t) &= \begin{bmatrix} 1 \\ 0 \end{bmatrix} \\ Y(t) &= \begin{bmatrix} 1 \\ \frac{1}{V_c} \\ 0 \end{bmatrix}, & J(t) &= \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \end{bmatrix} \end{aligned}$$

Possiamo affermare che la matrice K descrive un sistema compartimentale, infatti gli elementi sulla diagonale sono non positivi, gli elementi fuori dalla diagonale sono non negativi ed infine le somme sulle colonne sono non positive.

Calcoliamo a questo punto gli autovalori della matrice K e studiamo la stabilità del sistema.

Calcolo gli autovalori di K:

$$\det K = \det \begin{bmatrix} -(K_{cp} + K_{ce}) & K_{pc} \\ K_{cp} & -(K_{pe} + K_{pc}) \end{bmatrix}$$

$$\det K = \lambda^2 + \lambda(K_{pe} + K_{pc} + K_{cp} + K_{ce}) + (K_{pe}K_{pc} + K_{pe}K_{ce} + K_{pc}K_{ce})$$

$$\lambda_{1,2} = \frac{1}{2} [-(K_{pe} + K_{pc} + K_{cp} + K_{ce}) \pm \sqrt{(K_{pe} + K_{pc} + K_{cp} + K_{ce})^2 - 4(K_{pe}K_{pc} + K_{pe}K_{ce} + K_{pc}K_{ce})}]$$

$$\lambda_{1,2} = \frac{1}{2} [-(K_{pe} + K_{pc} + K_{cp} + K_{ce}) \pm \sqrt{(K_{pe} + K_{pc} + K_{cp} + K_{ce})^2 + 4(K_{pc}K_{ce})}]$$

Quindi:

$$\lambda_1 = \frac{1}{2} [-(K_{pe} + K_{pc} + K_{cp} + K_{ce}) + \sqrt{(K_{pe} + K_{pc} - K_{cp} - K_{ce})^2 + 4(K_{pc}K_{ce})}]$$

$$\lambda_2 = \frac{1}{2} [-(K_{pe} + K_{pc} + K_{cp} + K_{ce}) - \sqrt{(K_{pe} + K_{pc} - K_{cp} - K_{ce})^2 + 4(K_{pc}K_{ce})}]$$

Scrivendo:

$$\alpha = -\frac{1}{2} [(K_{pe} + K_{pc} + K_{cp} + K_{ce})]$$

$$\beta = \frac{1}{2} \sqrt{(K_{pe} + K_{pc} + K_{cp} + K_{ce})^2 + 4(K_{pc}K_{ce})}$$

Possiamo riscrivere gli autovalori come

$$\lambda_2 = \alpha - \beta; \lambda_1 = \alpha + \beta$$

Si ha quindi

$$\lambda_1 > \lambda_2; \quad \lambda_1, \lambda_2 < 0$$

Gli autovalori sono entrambi a parte reale negativa quindi il sistema è asintoticamente stabile come previsto in quanto l'asintotica stabilità è proprietà di tutti i sistemi compartimentali.

3.4 Soluzione del sistema in presenza di un ingresso

3.4.a Dose impulsiva

Analizziamo ora la reazione del sistema ad una dose impulsiva di farmaco

Rappresentiamo l'ingresso impulsivo come una condizione iniziale del sistema ovvero: $M(0) = \begin{bmatrix} D \\ 0 \end{bmatrix}$, e poniamo $u(t) = 0$.

Possiamo quindi calcolare la soluzione attraverso le trasformate di Laplace. Si ottiene per un sistema non autonomo a tempo continuo:

$$Y(s) = H(sI - K)^{-1}M(0) + H(sI - K)^{-1}GU(s)$$

Che nel caso di ingresso impulsivo, poiché $U(s) = 0$ diviene:

$$Y(s) = H(sI - K)^{-1}M(0)$$
$$Y(s) = \begin{bmatrix} 1 & 0 \\ V_c & 0 \end{bmatrix} (sI - K)^{-1} \begin{bmatrix} D \\ 0 \end{bmatrix}$$

Calcolo inversa di $(sI - K)$

$$\det(sI - K) = s^2 + s(K_{pc} + K_{cp} + K_{ce} + K_{pe}) + K_{cp}K_{pe} + K_{ce}K_{pe} + K_{ce}K_{pc}$$

$$\text{adj}(sI - K) = \begin{bmatrix} s + (K_{cp} + K_{ce}) & -K_{cp} \\ -K_{pc} & s + (K_{pe} + K_{pc}) \end{bmatrix}$$

$$(sI - K)^{-1} = \frac{\text{adj}(sI - K)}{\det(sI - K)}$$

Otengo quindi:

$$Y(s) = \frac{\frac{D}{V_c}(s + K_{cp} + K_{ce})}{s^2 + s(K_{pc} + K_{cp} + K_{ce} + K_{pe}) + K_{cp}K_{pe} + K_{ce}K_{pe} + K_{ce}K_{pc}}$$

E sfruttando gli autovalori del sistema calcolati in precedenza:

$$Y(s) = \frac{D(s + K_{cp} + K_{ce})}{V_c(s - \lambda_1)(s - \lambda_2)} = \frac{D(\lambda_1 + K_{cp} + K_{ce})}{V_c(s - \lambda_1)(\lambda_1 - \lambda_2)} - \frac{D(\lambda_2 + K_{cp} + K_{ce})}{V_c(s - \lambda_1)(\lambda_1 - \lambda_2)}$$

Che antitrasformato dà il seguente risultato:

$$y(t) = \frac{Mc(t)}{V_c} = \frac{D}{V_c(\lambda_1 - \lambda_2)} [(\lambda_1 + K_{pc} + K_{ce})e^{\lambda_2 t} - (\lambda_2 + K_{cp} + K_{ce})e^{\lambda_1 t}]$$

La concentrazione di farmaco nel plasma in qualsiasi istante temporale può essere allora descritta da due esponenziali, uno con costante λ_1 e uno con costante λ_2 .

L'equazione può essere quindi riscritta come:

$$y(t) = C_2 e^{\lambda_2 t} + C_1 e^{\lambda_1 t}$$

Dove i parametri C_1 e C_2 rappresentano i coefficienti dei due esponenziali.
All'istante iniziale la concentrazione è ovviamente:

$$C_1 + C_2 = \frac{D}{V_c}$$

E quindi il volume iniziale di distribuzione

$$V_c = \frac{D}{C_1 + C_2}$$

Come già spiegato in precedenza, i due modi esponenziali sono dovuti uno al processo di distribuzione del farmaco, mentre l'altro al processo di eliminazione di quest'ultimo. In particolare, l'esponenziale più lento λ_1 è associato al processo di eliminazione, e l'esponenziale più veloce λ_2 al processo di diffusione.

La fase in cui agisce λ_1 è anche detta fase terminale.

In figura è rappresentato l'andamento della concentrazione di una infusione impulsiva di aspirina di 650 mg con costanti $C_1=67\text{mg/L}$, $C_2=33\text{mg/L}$, $\lambda_1=0.23 \text{ min}^{-1}$, $\lambda_2=0.05 \text{ min}^{-1}$.

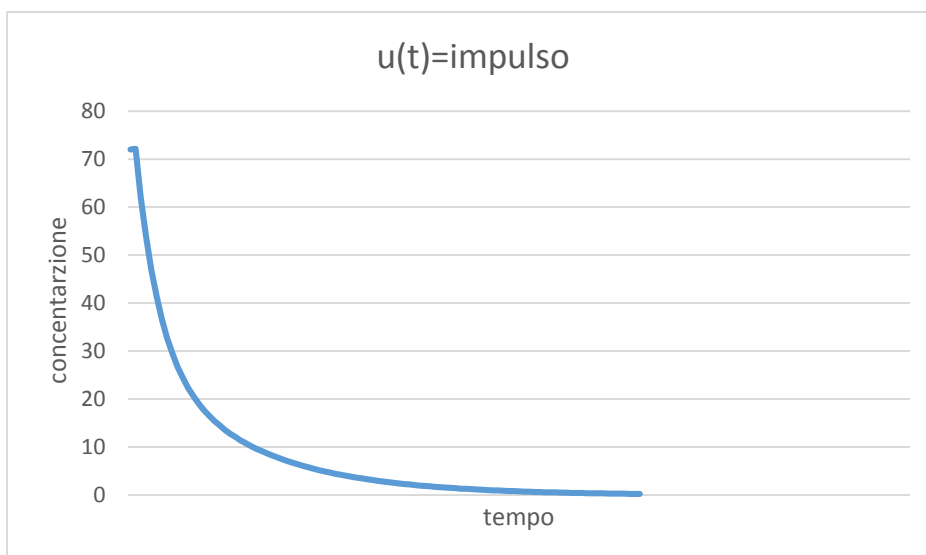


Fig.9: Risposta del sistema ad una dose di bolus. i parametri utilizzati sono $C_1=67\text{mg/L}$, $C_2=33\text{mg/L}$, $\lambda_1=0.23 \text{ min}^{-1}$, $\lambda_2=0.05 \text{ min}^{-1}$.

3.4.b Infusione costante

In questo caso poniamo le condizioni iniziali a zero e otteniamo $M(0) = \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \end{bmatrix}$, mentre $u(t) = INF$ e come già anticipato $G(t) = \begin{bmatrix} 1 \\ 0 \end{bmatrix}$.

Si ottiene il sistema

$$Y(s) = H(sI - K)^{-1}M(0) + H(sI - K)^{-1}GU(s)$$

$$Y(s) = H(sI - K)^{-1}GU(s)$$

$$Y(s) = \begin{bmatrix} \frac{1}{Vc} & 0 \end{bmatrix} (sI - K)^{-1} \begin{bmatrix} 1 \\ 0 \end{bmatrix} U(s)$$

Dove $U(s) = \frac{INF}{s}$ per la funzione costante.

Si ottiene quindi

$$Y(s) = \frac{\frac{INF}{V} (s + Kcp + Kce) \frac{1}{s}}{s^2 + s(Kpc + Kcp + Kce + Kpe) + KcpKpe + KceKpe + KceKpc}$$

Dove per lo sviluppo si è utilizzata la matrice $(sI - K)^{-1}$ calcolata in precedenza.

$$Y(s) = \frac{\frac{INF}{Vc} (s + Kcp + Kce)}{(s - \lambda_1)(s - \lambda_2)} \cdot \frac{1}{s}$$

$$Y(s) = \left[\frac{INF(\lambda_2 + Kcp + Kce)}{Vc(s - \lambda_1)(\lambda_1 - \lambda_2)} + \frac{INF(\lambda_1 + Kcp + Kce)}{Vc(s - \lambda_1)(\lambda_1 - \lambda_2)} \right] \cdot \frac{1}{s}$$

$$Y(s) = \frac{INF(\lambda_2 + Kcp + Kce)}{Vc(\lambda_1 - \lambda_2)} \cdot \frac{1}{s(s - \lambda_1)} + \frac{INF(\lambda_1 + Kcp + Kce)}{Vc(\lambda_1 - \lambda_2)} \cdot \frac{1}{s(s - \lambda_1)}$$

$$Y(s) = \frac{INF(\lambda_2 + K_{cp} + K_{ce})}{V_c(\lambda_1 - \lambda_2)} \left\{ \left[\frac{1}{-\lambda_1 s} + \frac{1}{\lambda_1(s - \lambda_1)} \right] + \left[\frac{1}{-\lambda_2 s} + \frac{1}{\lambda_2(s - \lambda_2)} \right] \right\}$$

Che antitrasformato pone:

$$y(t) = \frac{Mc(t)}{V_c} = \frac{INF}{V_c(\lambda_1 - \lambda_2)} [(\lambda_1 + K_{pc} + K_{ce}) \left(-\frac{1}{\lambda_2} + \frac{1}{\lambda_2} e^{\lambda_2 t} \right) +$$

$$-(\lambda_2 + K_{cp} + K_{ce}) \left(-\frac{1}{\lambda_1} + \frac{1}{\lambda_1} e^{\lambda_1 t} \right)]$$

In questo caso semplificando l'equazione introducendo dei nuovi parametri si ottiene:

$$y(t) = C_{des} [f_1(1 - e^{\lambda_1 t}) + f_2(1 - e^{\lambda_2 t})]$$

Si hanno ora due modi esponenziali che tendono ad un valore di plateau. Come nel caso precedente il modo λ_1 è il più lento mentre λ_2 il più veloce.

3.4.c Infusione primed

Associamo ora all'infusione costante una dose impulsiva all'istante zero..

Grazie alla linearità del sistema possiamo combinare i risultati precedentemente ottenuti.

$$Y(s) = \begin{bmatrix} \frac{1}{V_c} & 0 \end{bmatrix} (sI - K)^{-1} \begin{bmatrix} D \\ 0 \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} \frac{1}{V_c} & 0 \end{bmatrix} (sI - K)^{-1} \begin{bmatrix} 1 \\ 0 \end{bmatrix} U(s)$$

$$y(t) = \frac{D}{V_c(\lambda_1 - \lambda_2)} [(\lambda_1 + K_{pc} + K_{ce})e^{\lambda_2 t} - (\lambda_2 + K_{cp} + K_{ce})e^{\lambda_1 t}] \\ + \frac{I}{V_c(\lambda_1 - \lambda_2)} [(\lambda_1 + K_{pc} + K_{ce}) \left(-\frac{1}{\lambda_2} + \frac{1}{\lambda_2} e^{\lambda_2 t} \right) + \\ -(\lambda_2 + K_{cp} + K_{ce}) \left(-\frac{1}{\lambda_1} + \frac{1}{\lambda_1} e^{\lambda_1 t} \right)]$$

Ammettendo ora che la concentrazione di farmaco a regime desiderata sia C_{des} calcoliamo i valori dell'infusione costante INF e dell'impulso D, che permettono di eliminare l'esponentiale più lento ($e^{\lambda_1 t}$) dall'equazione e quindi di ottimizzare il tempo di raggiungimento del plateau.

Da $y(\infty) = C_{des}$ otteniamo l'equazione:

$$y(\infty) = \frac{I}{V_c(\lambda_1 - \lambda_2)} \left[(\lambda_1 + K_{pc} + K_{ce}) \left(-\frac{1}{\lambda_2} \right) - (\lambda_2 + K_{cp} + K_{ce}) \left(-\frac{1}{\lambda_1} \right) \right] \\ = C_{des}$$

Quindi:

$$INF = \frac{C_{des} \cdot V_c(\lambda_1 - \lambda_2)}{\left[(\lambda_1 + K_{pc} + K_{ce}) \left(-\frac{1}{\lambda_2} \right) - (\lambda_2 + K_{cp} + K_{ce}) \left(-\frac{1}{\lambda_1} \right) \right]}$$

Sostituendo il valore di INF trovato nella equazione di $y(t)$ si ottiene:

$$y(t) = \frac{D}{Vc(\lambda_1 - \lambda_2)} [(\lambda_1 + K_{pc} + K_{ce})e^{\lambda_2 t} - (\lambda_2 + K_{cp} + K_{ce})e^{\lambda_1 t}] + \frac{[(\lambda_1 + K_{pc} + K_{ce})\left(-\frac{1}{\lambda_2} + \frac{1}{\lambda_2}e^{\lambda_2 t}\right) - (\lambda_2 + K_{cp} + K_{ce})\left(-\frac{1}{\lambda_1} + \frac{1}{\lambda_1}e^{\lambda_1 t}\right)]}{\left[(\lambda_1 + K_{pc} + K_{ce})\left(-\frac{1}{\lambda_2}\right) - (\lambda_2 + K_{cp} + K_{ce})\left(-\frac{1}{\lambda_1}\right)\right]} C_{des}$$

Possiamo ora trovare un valore di D tale che il fattore esponenziale più lento, ovvero $e^{\lambda_1 t}$ ($|\lambda_1| < |\lambda_2|$), venga eliminato dall'equazione, ottimizzando così il tempo di raggiungimento del plateau.

Si ottiene:

$$y(t) = \frac{D}{Vc(\lambda_1 - \lambda_2)} [-(\lambda_2 + K_{cp} + K_{ce})e^{\lambda_1 t}] + \frac{-(\lambda_2 + K_{cp} + K_{ce})\left(\frac{1}{\lambda_1}e^{\lambda_1 t}\right)}{\left[(\lambda_1 + K_{pc} + K_{ce})\left(-\frac{1}{\lambda_2}\right) - (\lambda_2 + K_{cp} + K_{ce})\left(-\frac{1}{\lambda_1}\right)\right]} C_{des} = 0$$

Quando:

$$D = \frac{-Vc(\lambda_1 - \lambda_2) \cdot C_{des} \cdot \frac{1}{\lambda_1}}{\left[(\lambda_1 + K_{pc} + K_{ce})\left(-\frac{1}{\lambda_2}\right) - (\lambda_2 + K_{cp} + K_{ce})\left(-\frac{1}{\lambda_1}\right)\right]} = -\frac{INF}{\lambda_1}$$

Abbiamo quindi trovato un valore dell'ingresso costante, e uno per l'ingresso impulsivo, tali da assicurare il raggiungimento del plateau e tali da eliminare il fattore con l'esponenziale più lento.

3.4.d Dose impulsiva ripetuta

Anche in questo caso sfruttiamo la linearità del sistema e i risultati precedentemente ottenuti per studiare il comportamento del sistema.

Assumendo dato il tempo tra un dosaggio e un altro τ , e ammesso che sia mantenuto costante, otteniamo che la concentrazione di farmaco rimanente nel sistema alla fine di un intervallo di dosaggio è (utilizzando le formule ottenute per l'ingresso impulsivo):

- Per il primo intervallo

$$C1 = y(\tau) = \frac{D}{Vc(\lambda_1 - \lambda_2)} [(\lambda_1 + K_{pc} + K_{ce})e^{\lambda_2\tau} - (\lambda_2 + K_{cp} + K_{ce})e^{\lambda_1\tau}]$$

- Per il secondo intervallo

$$C2 = y(2\tau) + y(\tau)$$

dove $y(2\tau)$ è il contributo dovuto alla prima dose mentre $y(\tau)$ quello dovuto alla seconda

- Per il terzo intervallo

$$C2 = y(3\tau) + y(2\tau) + y(\tau)$$

E così via. Possiamo quindi scrivere:

$$C_{max}(n) = (y(\tau) + y(2\tau) + y(3\tau) + y(4\tau) \dots y((n-1) \cdot \tau))$$

Intendendo con $C_{max}(n)$ la concentrazione massima di farmaco dopo l' n-esima infusione.

$$Cn(n \cdot \tau + \Delta t) = C_{max} \cdot y(\Delta t)$$

Intendendo con $Cn(n \cdot \tau + \Delta t)$ la concentrazione del farmaco al tempo $(n \cdot \tau + \Delta t)$ ovvero Δt secondi dopo la n-esima infusione.

Al crescere del numero delle dosi n , il valore di $y(n \cdot \tau)$ tende a zero. Il massimo e il minimo valore di concentrazione del farmaco all' interno di un intervallo si stabilizzano e la quantità di farmaco persa durante un intervallo è equivalente a quella guadagnata grazie alla dose impulsiva. Si può dire quindi che il farmaco ha raggiunto il plateau.

Una risoluzione rigorosa del problema è difficile e richiede un'analisi matematica attenta e profonda del problema, che va oltre gli scopi di questo lavoro. Possiamo invece farci un'idea dell'andamento della concentrazione in questo caso attraverso un'analisi numerica. Il grafico di Fig.9 rappresenta l'andamento della concentrazione con 11 dosi di aspirina distanziate di 8 ore l'una dall'altra. Si può notare, dopo la nona somministrazione, una stabilizzazione del valore massimo e minimo di concentrazione. Si può dire di aver raggiunto un plateau.

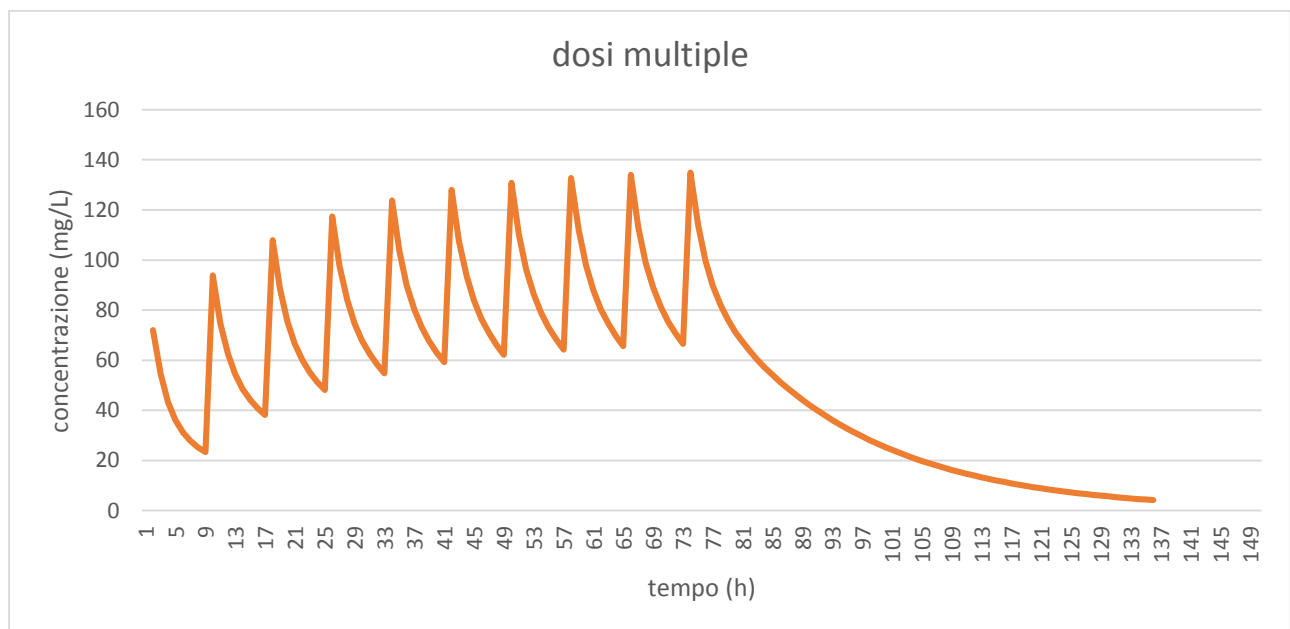
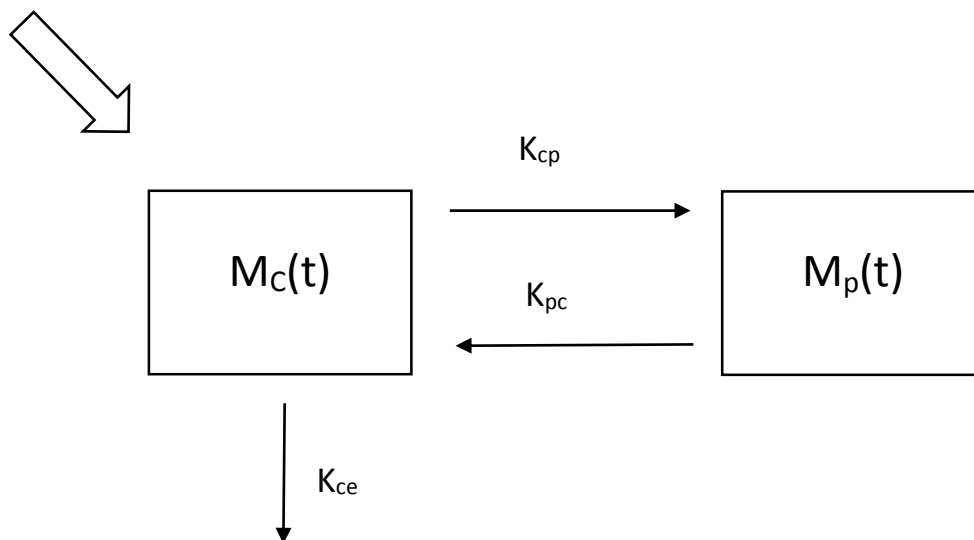


Fig.10: Risposta del sistema ad una serie di bolus distanziati di 8 ore, I parametri utilizzati sono $C_1=67\text{mg/L}$, $C_2=33\text{mg/L}$, $\lambda_1=0.23 \text{ min}^{-1}$ $\lambda_2=0.05 \text{ min}^{-1}$ per l'aspirina.

4. Un caso di studio: cinetica di lidocaina

Supponiamo quindi di avere un sistema a due compartimenti come quello definito in precedenza, ma assumiamo il parametro $K_{pe} = 0$, che come spiegato in precedenza è buona rappresentazione di quello che accade nella realtà.



Utilizziamo i valori ottenuti dall'analisi della cinetica per il farmaco lidocaina utilizzato per il trattamento delle aritmie ventricolari e come anestetico locale [Aliment Pharmacol Ther 1999, 13: 67-75].

$$V_c = 26 \text{ L (per un soggetto di 70 kg)}$$

$$K_{pc} = 0.153 \text{ h}^{-1}$$

$$K_{ce} = 0.048 \text{ h}^{-1}$$

$$K_{cp} = 0.053 \text{ h}^{-1}$$

Dai cui si ricavano i due autovalori:

$$\lambda_1 = -0.075 \text{ h}^{-1}, \quad \lambda_2 = -0.433 \text{ h}^{-1}$$

Assumiamo inoltre di voler mantenere una concentrazione di farmaco nel plasma pari a 10 mg/L.

4.1 Infusione costante

Studiamo un ingresso costante che ci permetta di raggiungere a plateau una concentrazione di 10 mg/L

$$y(t) = \frac{INF}{Vc(\lambda_1 - \lambda_2)} [(\lambda_1 + K_{pc} + K_{ce}) \left(-\frac{1}{\lambda_2} + \frac{1}{\lambda_2} e^{\lambda_2 t} \right) +$$

$$-(\lambda_2 + K_{cp} + K_{ce}) \left(-\frac{1}{\lambda_1} + \frac{1}{\lambda_1} e^{\lambda_1 t} \right)]$$

$$y(t) = \frac{INF}{9.3} [(0.12)(2.30 - 2.30 \cdot e^{-0.433t}) - (-0.33)(13.33 - 13.33 \cdot e^{-0.075t})]$$

Imponendo che $y(t)$ tende alla concentrazione desiderata per $t \rightarrow \infty$ si ottiene:

$$C_{des} = \frac{INF}{9.30} [(0.289) + (4.42)]$$

$$INF = \frac{9.3 \cdot C_{des}}{(0.289) + (4.42)}$$

$$INF = 19.76 \text{ mg/h}$$

Otteniamo quindi che per mantenere una concentrazione costante di 10 mg/L nel sangue la velocità di infusione costante deve essere pari a 19.76 mg/h.

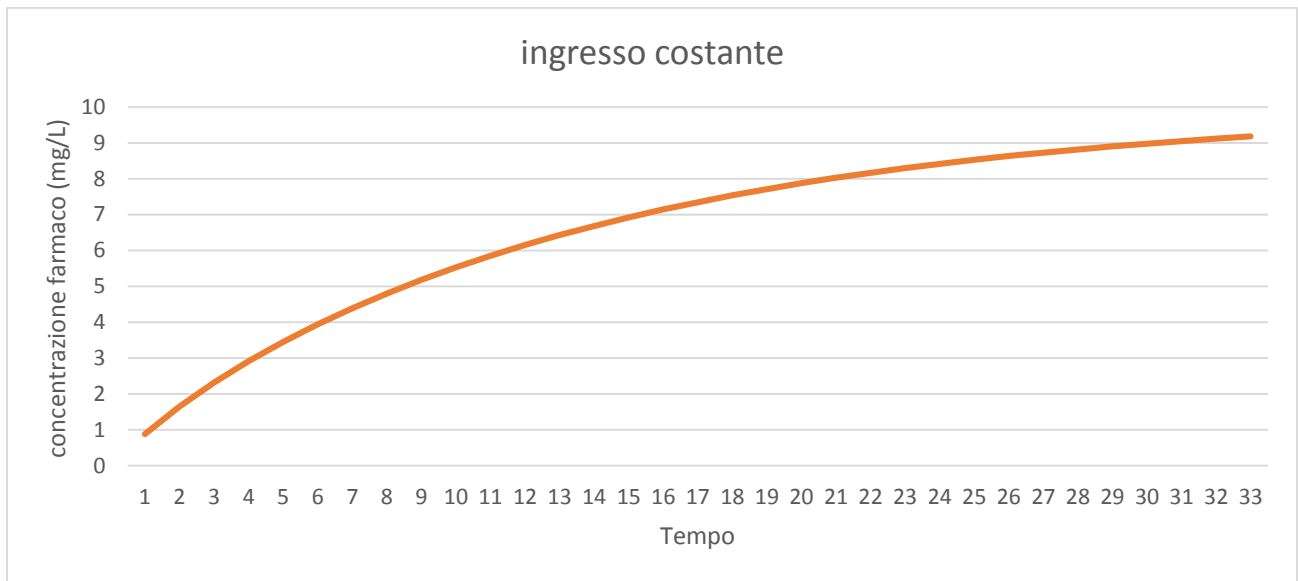


Fig.11: andamento della concentrazione in funzione del tempo per un ingresso costante.

Possiamo calcolare il tempo impiegato dal sistema a raggiungere il 90% della dose di plateau.

$$y(t) = \frac{INF}{9.3} [(0.12)(2.30 - 2.30 \cdot e^{-0.433t}) - (-0.33)(13.33 - 13.33 \cdot e^{-0.075t})]$$

$$= 0.9 \cdot C_{des}$$

$$t(90\%) = 30 \text{ h}$$

4.2 Infusione Primed

Dai risultati ottenuti in precedenza abbiamo che:

$$\begin{aligned}
 y(t) &= \frac{D}{Vc(\lambda_1 - \lambda_2)} [(\lambda_1 + K_{pc} + K_{ce})e^{\lambda_2 t} - (\lambda_2 + K_{cp} + K_{ce})e^{\lambda_1 t}] \\
 &+ \frac{[(\lambda_1 + K_{pc} + K_{ce})\left(-\frac{1}{\lambda_2} + \frac{1}{\lambda_2}e^{\lambda_2 t}\right) - (\lambda_2 + K_{cp} + K_{ce})\left(-\frac{1}{\lambda_1} + \frac{1}{\lambda_1}e^{\lambda_1 t}\right)]}{\left[(\lambda_1 + K_{pc} + K_{ce})\left(-\frac{1}{\lambda_2}\right) - (\lambda_2 + K_{cp} + K_{ce})\left(-\frac{1}{\lambda_1}\right)\right]} C_{des}
 \end{aligned}$$

Sostituendo il valore trovato dalla teoria per D:

$$D = \frac{-Vc(\lambda_1 - \lambda_2) \cdot C_{des} \cdot \frac{1}{\lambda_1}}{\left[(\lambda_1 + K_{pc} + K_{ce})\left(-\frac{1}{\lambda_2}\right) - (\lambda_2 + K_{cp} + K_{ce})\left(-\frac{1}{\lambda_1}\right)\right]}$$

$$D = -\frac{INF}{\lambda_1} = 263.46 \text{ mg}$$

in

$$\begin{aligned}
 y(t) &= C_{des} \cdot \frac{1}{\lambda_1} \cdot \frac{-[(\lambda_1 + K_{pc} + K_{ce})e^{\lambda_2 t}]}{\left[(\lambda_1 + K_{pc} + K_{ce})\left(-\frac{1}{\lambda_2}\right) - (\lambda_2 + K_{cp} + K_{ce})\left(-\frac{1}{\lambda_1}\right)\right]} \\
 &+ \frac{[(\lambda_1 + K_{pc} + K_{ce})\left(-\frac{1}{\lambda_2} + \frac{1}{\lambda_2}e^{\lambda_2 t}\right) - (\lambda_2 + K_{cp} + K_{ce})\left(-\frac{1}{\lambda_1}\right)]}{\left[(\lambda_1 + K_{pc} + K_{ce})\left(-\frac{1}{\lambda_2}\right) - (\lambda_2 + K_{cp} + K_{ce})\left(-\frac{1}{\lambda_1}\right)\right]} C_{des}
 \end{aligned}$$

Otteniamo:

$$y(t) = \frac{INF}{9.3} [(0.12)(2.30 - 2.30 \cdot e^{-0.433t}) + 4.42]$$

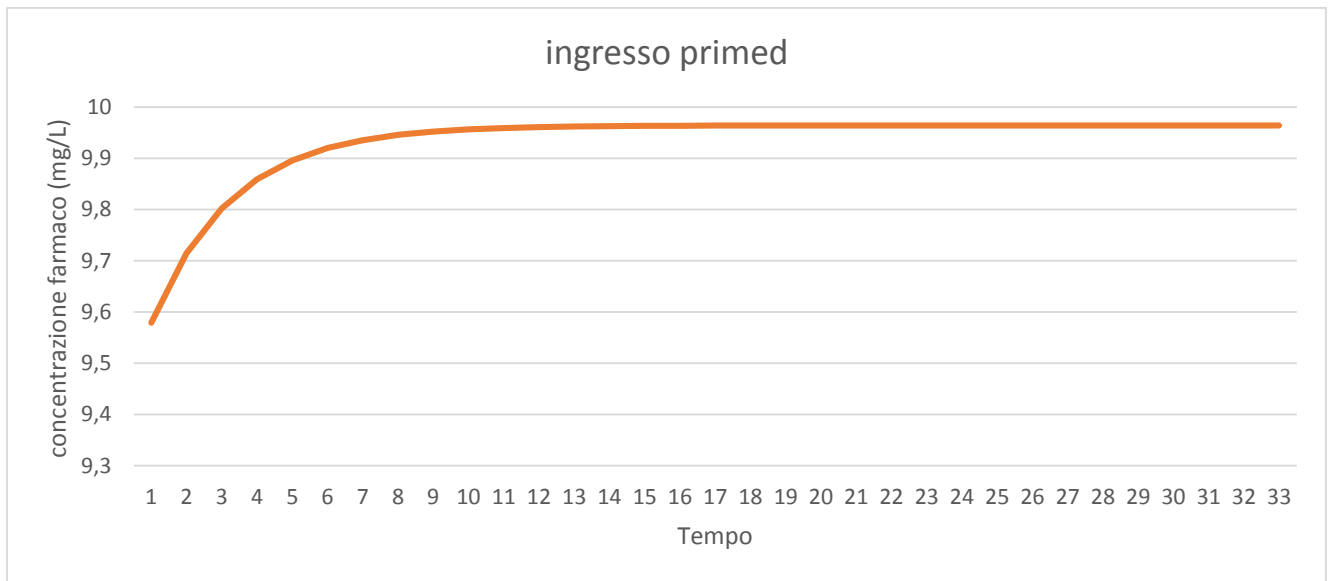


Fig.12: andamento della concentrazione in funzione del tempo per un ingresso costante più bolus.

Notiamo che con un ingresso di questo tipo la salita della concentrazione è molto più rapida, e il valore di plateau viene raggiunto molto più velocemente.

Infatti:

$$t(90\%) = 0 \text{ h}$$

Ovvero il 90% del plateau è già garantito dalla dose impulsiva iniziale.

Conclusioni

Attraverso lo studio dei processi biologici che governano la vita di un farmaco all'interno dell'organismo siamo riusciti a formulare un modello a due compartimenti che rappresentasse tali processi, e che rendesse possibile lo studio di diversi regimi terapeutici.

Ponendoci come obiettivo il raggiungimento di un valore di plateau abbiamo scoperto che combinando un ingresso di valore costante INF ed un impulso all'istante zero, si ottengono risultati migliori dal punto di vista temporale rispetto a semplici infusioni costanti. In particolare, nell'esempio con il farmaco lidocaina, i tempi sono stati ridotti da 30 h necessarie a raggiungere il valore di plateau nel caso di regime costante, ad una concentrazione accettabile già dalla prima ora per il caso di ingresso costante combinato ad una dose impulsiva.

In linea di principio è possibile raggiungere valori di plateau, e mantenere la concentrazione di farmaco abbastanza stabile all'interno di un intervallo, anche con dosi impulsive multiple.

Bibliografia

Malcom Rowland, Thomas N. Tozer: *Clinical Pharmacokinetics, Concepts and Applications*

Aliment Pharmacol Ther 1999, 13: 67-75