



**UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA**



**DIPARTIMENTO
DI INGEGNERIA
DELL'INFORMAZIONE**

DIPARTIMENTO DI INGEGNERIA DELL'INFORMAZIONE

CORSO DI LAUREA IN INGEGNERIA BIOMEDICA

“MODELLI COMPARTIMENTALI PER LA FARMACOCINETICA”

Relatore: Prof. / Dott FERRANTE AUGUSTO

Laureando/a: CAPPELLETTO NICOLÒ

ANNO ACCADEMICO 2023 – 2024

Data di laurea 26.09.2024

Indice

1	Premessa	4
2	Concetti base della farmacocinetica	5
2.1	Attraversamento delle membrane	5
2.2	Parametri farmacocinetici	7
2.2.1	Clearance, Emivita ($t_{1/2}$) e Concentrazione di Stato Stazionario (C_{ss})	7
2.2.2	Dose da carico (LD) e dose di mantenimento (MD)	8
2.2.3	Area sotto la curva concentrazione plasmatica-tempo (AUC)	9
3	ADME	9
3.1	Assorbimento	9
3.2	Distribuzione	10
3.3	Eliminazione	12
3.3.1	Metabolismo	12
3.3.2	Escrezione	13
4	Introduzione alla modellizzazione	14
4.1	Principio di Fick	14
4.2	Funzione di trasferimento per un organo	15
4.3	Organo non eliminante	15
4.4	Organo eliminante	16
4.5	Interconnessione tra organi	17
4.5.1	Organi in parallelo	17
4.5.2	Organi in serie	18
4.6	Modellizzazione apparato circolatorio	19
5	Modelli a due ed a tre compartimenti	20
5.1	Spazio centrale e spazio periferico	20
5.2	Modello bicompartimentale	21
5.2.1	Equazione di stato ed equazione dinamica	23
5.2.2	Stabilità del sistema	24
5.2.3	Soluzione del sistema	25
5.2.4	Funzione di trasferimento	27
5.2.5	Stima dei parametri del modello	28

5.3	Modello tricompartimentale	31
6	Esempi	33
6.1	Esempio modello bicompartimentale	33
6.2	Esempio modello tricompartimentale	35
7	Conclusioni	38
8	Bibliografia	39
9	Sitografia	39

1 Premessa

Il farmaco, una volta in circolo nell'organismo, subisce diversi processi tra cui l'assorbimento, la distribuzione e l'eliminazione.

La branca della scienza che si dedica allo studio di questi fenomeni è denominata farmacocinetica.

In questo lavoro vengono trattati in modo generale i processi fisiologici alla base della cinetica di un farmaco; le osservazioni ed i risultati vengono successivamente utilizzati per ricavare dei modelli a più compartimenti dei quali vengono illustrati i parametri fondamentali e le relazioni tra essi.

Infine, vengono presentati due esempi che dimostrano l'utilizzo pratico del modello.

2 Concetti base della farmacocinetica

La farmacocinetica è una branca della farmacologia che descrive come si diffonde il farmaco all'interno dell'organismo, dal momento dell'assunzione fino alla sua eliminazione.

I processi a cui un farmaco, una volta entrato all'interno del corpo, viene sottoposto si distinguono in: assorbimento, distribuzione, metabolismo ed eliminazione (anche conosciuti come ADME). Lo studio di questi processi risulta fondamentale per stabilire quale dose di farmaco debba essere somministrata al paziente, in modo tale da ottenere il massimo effetto benefico e minimizzare i possibili danni. La risposta ad un farmaco è molto spesso circa proporzionale alla concentrazione di quest'ultimo nel sito d'azione. Bisogna quindi somministrarne una quantità tale da ottenere le risposte attese, evitando tuttavia concentrazioni troppo elevate che potrebbero risultare dannose.

Solitamente non viene misurata la concentrazione del farmaco nell'intero organismo, bensì quella presente nel sangue o nel plasma. Il sangue infatti, rappresenta il mezzo di trasporto del medicinale, dal sito di somministrazione verso gli organi.

Un farmaco può essere somministrato con diverse modalità: per via intravascolare (direttamente nei vasi sanguigni), oppure per via extravascolare (via orale, attraverso la pelle o i polmoni ecc.). Qualora la sostanza venga assunta per via extravascolare, essa dovrà essere assorbita prima di poter entrare nel torrente circolatorio. Una volta entrato nel sangue, il medicinale verrà distribuito ai diversi organi, infine verrà eliminato dal fegato o dai polmoni.

2.1 Attraversamento delle membrane

I farmaci per circolare nel corpo devono attraversare diverse membrane cellulari e per entrare nel sistema circolatorio, devono oltrepassare le membrane che separano il sangue dal sito di somministrazione. Inoltre una volta in circolo, devono attraversare il rivestimento dei vasi sino al raggiungimento del sito d'azione. Le membrane cellulari sono composte da un doppio strato di fosfolipidi formati da una testa polare idrofila e da una coda apolare idrofoba. Sulla superficie della membrana si possono trovare anche delle molecole proteiche che svolgono il ruolo di 'carriers'. Esistono diverse modalità che permettono ai farmaci di attraversare la membrana:

- **Pori e canali:** le molecole oltrepassano le membrane per mezzo di pori e canali situati sulla superficie di quest'ultime. Essi, avendo dimensioni molto ridotte, consentono il passaggio di piccole molecole (ioni ecc.).
- **Diffusione:** è un processo passivo (non energivoro) che dipende dal gradiente di concentrazione. Le sostanze migrano da una zona di maggiore ad una di minore concentrazione. Sono diversi i fattori che possono influenzare il processo di diffusione, tra questi ricordiamo: il grado di liposolubilità delle molecole, la loro dimensione ed il loro stato di ionizzazione. Più una molecola è liposolubile, più facilità avrà nell'attraversare la membrana fosfolipidica. La maggior parte dei farmaci è formata da acidi e basi deboli che in ambiente acquoso, possono essere sia in forma ionizzata che in forma non ionizzata. La prima, con la sua bassa liposolubilità, non riesce a diffondere nella membrana; la seconda essendo molto liposolubile si diffonde facilmente. La percentuale della forma non ionizzata presente è determinata dal pH dell'ambiente circostante e dal pK_a (costante di dissociazione) del farmaco.
- **Diffusione facilitata:** è un meccanismo di trasporto che sfrutta la presenza di proteine sulla membrana; esse si legano reversibilmente al farmaco e ne permettono il trasferimento da una parte all'altra della membrana. Questo processo non è energivoro e segue il gradiente di concentrazione. Infine il trasporto mediante carriers è saturabile ed è specifico per molecole con determinate configurazioni.
- **Trasporto attivo:** questo processo, a differenza del precedente, è energivoro e può avvenire contro gradiente di concentrazione. Anch'esso è selettivo e viene mediato da carriers.

Un esempio di proteina trasportatrice è la P-Glicoproteina, essa trasferisce al di fuori delle cellule una grande varietà di farmaci ed è presente in molti organi come fegato, reni ed intestino. Nel fegato la P-Glicoproteina è in grado di trasportare i farmaci nella bile per eliminarli, mentre nei reni li sposta nell'urina attraverso la quale verranno espulsi.

2.2 Parametri farmacocinetici

2.2.1 Clearance, Emivita ($t_{1/2}$) e Concentrazione di Stato Stazionario (C_{ss})

La clearance plasmatica di un farmaco, indicata con CL , rappresenta il volume di plasma depurato dal farmaco nell'unità di tempo. Le sue unità di misura sono quelle tipiche di un flusso ($\frac{ml}{min}$). La clearance totale è la risultante dell'eliminazione del farmaco operata dagli organi emuntori (reni e fegato) e vie accessorie come la respirazione. In alcuni casi, come in quello dei farmaci idrosolubili che vengono eliminati dai reni senza subire modifiche, la clearance viene detta renale (CL_R). I farmaci lipofili invece devono subire una metabolizzazione e trasformazione in sostanze maggiormente idrofile prima di essere eliminati. Questo processo avviene nel fegato quindi per molti medicinali la clearance è principalmente epatica (CL_h).

I massimi valori di clearance corrispondono, per il fegato e per i reni, ai rispettivi flussi plasmatici. In condizioni fisiologiche il valore della CL_R deve essere minore o uguale al valore del flusso plasmatico renale ($650\frac{ml}{min}$), mentre quella epatica potrà essere, al massimo, pari al valore del flusso plasmatico epatico ($1500\frac{ml}{min}$). Attraverso la clearance possiamo ricavare la formula che descrive la variazione della quantità di farmaco $M(t)$, con somministrazione endovenosa in una zona avente concentrazione $C(t)$, come segue:

$$M'(t) = -CL(t)C(t), M(0) = D.$$

L'emivita o tempo di dimezzamento di un farmaco è il tempo necessario affinché la sua concentrazione plasmatica si dimezzi e può essere ricavato dalla seguente formula:

$$t_{1/2} = \frac{0.693 \cdot V_d}{CL}.$$

Pertanto; il tempo di dimezzamento di un medicinale aumenta all'aumentare del suo volume di distribuzione V_d e al diminuire della sua clearance CL . L'emivita è il parametro fondamentale per stabilire la frequenza di somministrazione giornaliera. Per tempi di dimezzamento molto brevi sarà necessaria una somministrazione frequente, al contrario, farmaci con emivita elevati possono essere somministrati anche una sola volta al giorno o anche a giorni alterni.

La quantità di farmaco persa in un'emivita dipende solamente dalla dose di farmaco presente nell'organismo: più elevata è la quantità di farmaco, maggiore è la quantità persa.

Dopo una singola somministrazione, il tempo necessario affinché un medici-

nale si possa considerare completamente eliminato è pari a 4-5 emivite. Nel caso di somministrazioni ripetute la concentrazione plasmatica di farmaco aumenta fino al raggiungimento di uno stato stazionario oltre al quale rimane costante.

In questa condizione si ha un equilibrio tra le dosi somministrate e la quantità di medicinale eliminata dagli organi emuntori.

La C_{ss} sarà costante solamente in caso di somministrazione endovenosa continua, in quanto, in questo caso, la quantità di farmaco eliminata dagli organi emuntori verrà sostituita in tempo reale. In qualsiasi altra circostanza la C_{ss} non sarà costante ma subirà delle fluttuazioni tra un minimo ed un massimo in funzione del tempo trascorso dall'ultima somministrazione.

La concentrazione di stato stazionario coincide con le concentrazioni efficaci che devono essere raggiunte e mantenute durante la terapia con un determinato medicinale e verrà raggiunta dopo un periodo di tempo pari a 4-5 emivite.

2.2.2 Dose da carico (LD) e dose di mantenimento (MD)

La LD consiste in una dose maggiore rispetto a quella che si somministra usualmente durante una terapia. Essa ha lo scopo di riempire velocemente il volume di distribuzione occupato dal farmaco in modo tale da ottenere rapidamente delle concentrazioni terapeutiche efficaci nel sito d'azione.

La LD può essere ottenuta dalla seguente formula ed è necessaria, per avere un effetto immediato, nel caso di farmaci a tempo di dimezzamento elevato:

$$LD = V_d \cdot C_{voluta}$$

Dove C_{voluta} rappresenta la concentrazione che si vuole raggiungere rapidamente.

La MD invece indica la dose necessaria per mantenere le concentrazioni ottenute in precedenza grazie alla LD . Per medicinali a emivita breve solitamente la LD e la MD coincidono, per quelli a tempi di dimezzamento elevato invece viene prima fornita una dose di carico per raggiungere le concentrazioni efficaci e successivamente si procede con la somministrazione della dose di mantenimento. Quest'ultima serve sostanzialmente a sostituire la quantità di farmaco eliminata attraverso gli organi emuntori nell'intervallo di tempo, e dipende esclusivamente dalla clearance secondo la formula:

$$MD = AUC \cdot CL,$$

dove AUC rappresenta l'area sotto la curva concentrazione plasmatica-tempo.

2.2.3 Area sotto la curva concentrazione plasmatica-tempo (AUC)

Rappresenta quantitativamente l'esposizione plasmatica ad un farmaco. L' AUC risulta dall'equilibrio tra la dose somministrata e la Clearance in uscita. Se il farmaco viene somministrato per via endovenosa, l'area sotto la curva concentrazione plasmatica-tempo viene espressa dalla formula $AUC_{ev} = \frac{\text{dose}}{CL}$; qualora il farmaco venisse assunto oralmente si dovrebbe tener conto anche della biodisponibilità orale (F_{os}) e quindi la formula per esprime l' AUC sarebbe:

$$AUC_{os} = \frac{\text{dose} \cdot F_{os}}{CL} .$$

L'area sotto la curva concentrazione plasmatica-tempo rappresenta la quantità di farmaco presente all'interno durante l'intervallo di tempo considerato. Tuttavia non costituisce un parametro "qualitativo" in quanto non fornisce informazioni su come sia presente il farmaco nell'organismo in funzione del tempo. Due medicinali, anche se con la stessa AUC , possono avere modalità di esposizione differenti e ciò è causato da un comportamento farmacologico diverso (figure geometriche diverse possono avere la stessa area).

3 ADME

3.1 Assorbimento

L'assorbimento di un farmaco consiste nel suo passaggio dal sito di somministrazione al sistema circolatorio dove avviene la misura. Esso influisce sulla biodisponibilità, ovvero sulla quantità di farmaco somministrato che raggiunge la circolazione sanguigna. Comprendere come un farmaco venga assorbito risulta fondamentale per capirne l'intensità degli effetti.

Esistono diversi fattori che possono influenzare l'assorbimento tra cui:

- Le **proprietà chimiche e fisiche del farmaco**: farmaci liposolubili vengono assorbiti più rapidamente rispetto a quelli idrosolubili poiché i primi riescono ad attraversare velocemente le membrane che li separano dal sangue. Un'altra proprietà dei medicinali che ne influenza l'assorbimento, è il ritmo di dissoluzione. Prima di poter essere assorbito il farmaco deve essere disciolto. Maggiore è la velocità di dissoluzione, più veloce sarà il processo di assorbimento.
- Le **caratteristiche dell'individuo** (dimensioni e morfologia della superficie assorbente, perfusione dell'area assorbente): maggiore sarà l'a-

rea della superficie assorbente, più sarà veloce il processo di assorbimento. Per questa ragione la maggior parte dei farmaci somministrati oralmente verranno assorbiti dall'intestino tenue; quest'ultimo è caratterizzato da microvilli che ne aumentano la superficie.

I medicinali vengono assorbiti più facilmente in zone dove la perfusione è elevata, qui il sangue contenente il farmaco verrà sostituito rapidamente da sangue privo di esso, creando un gradiente di concentrazione tra l'esterno e l'interno, facilitando l'assorbimento del farmaco.

Anche la differenza di pH tra il plasma e il sito di somministrazione influenza l'assorbimento, quest'ultimo aumenta quando la differenza è tale da far assumere alle molecole di farmaco una forma ionizzata nel plasma.

- La **via di somministrazione**: in una somministrazione endovenosa (IV) l'assorbimento è istantaneo e completo poiché tutta la dose di farmaco entra direttamente nel sangue.

Se la somministrazione è di tipo intramuscolare (IM), la parete capillare rappresenta un ostacolo per l'assorbimento, tuttavia quest'ultima è caratterizzata dalla presenza di grandi spazi tra le cellule che la compongono. Essi permettono ai farmaci di entrare nel sangue con gradevole facilità. La velocità di assorbimento in questo caso dipende dall'idrosolubilità dei diversi medicinali e dal flusso sanguigno nel sito di iniezione. Se i farmaci vengono somministrati oralmente, il loro assorbimento avviene nello stomaco o nell'intestino ed esistono due barriere: la parete capillare e le cellule epiteliali del tratto gastrointestinale. La prima non rappresenta, come già citato, un ostacolo significativo per l'assorbimento, che viene invece impedito dalla seconda. Le cellule epiteliali non sono separate da spazi ma sono ben aderenti tra loro ed i farmaci devono quindi attraversarle. La P-glicoproteina pompa alcuni medicinali fuori dall'epitelio verso il lume intestinale. L'assorbimento di farmaci assunti oralmente dipende soprattutto dalla solubilità e stabilità del medicinale, dalla presenza di cibo nello stomaco, dal pH gastrico ed intestinale ed infine dal tempo di svuotamento gastrico.

3.2 Distribuzione

Con il termine distribuzione si fa riferimento ai movimenti del farmaco da e verso il sangue, tra i vari tessuti del corpo, e alle percentuali di esso nei

diversi tessuti.

La distribuzione viene influenzata dal flusso sanguigno nei diversi tessuti e anche dalla capacità di un farmaco di uscire dal sistema vascolare e rientrarvi.

I farmaci vengono trasportati ai diversi organi attraverso il sangue, e il loro ritmo di rilascio dipende dalla perfusione dei vari tessuti. Se la distribuzione avvenisse in un modello semplificato, come quello mono-compartimentale, i medicinali si ripartirebbero in maniera uniforme e istantanea in tutte le zone del corpo. Tuttavia essi si distribuiscono prima nelle aree del corpo più irrorate dal sangue e successivamente anche in quelle dove l'apporto di sangue è inferiore, fino al raggiungimento di una distribuzione uniforme come in un modello bi-compartimentale.

I farmaci, per poter essere rilasciati nei tessuti, devono essere in grado d'uscire dal letto vascolare. La capacità di lasciare il sistema vascolare è importante per capire i comportamenti dei diversi medicinali e per sottoporre questi a metabolismo ed escrezione. Essi abbandonano il sistema circolatorio dai letti dei capillari; quest'ultimi non rappresentano una barriera significativa alla fuoriuscita di medicinali in quanto sono caratterizzati da pori che impediscono il passaggio solamente a molecole di grosse dimensioni.

Le cellule che formano i capillari del sistema nervoso centrale sono unite da giunzioni serrate, queste sono molto strette da non consentire il passaggio alle molecole della sostanza. Si parla quindi di barriera emato-encefalica (BEE). La BEE protegge il cervello da possibili sostanze nocive e consente il passaggio solamente a farmaci liposolubili o dotati di un meccanismo di trasporto. La distribuzione dipende infine dal legame tra il farmaco e le proteine del corpo. Infatti la relazione reversibile che i farmaci possono instaurare con le proteine plasmatiche, in particolare con l'albumina, li rende non diffusibili impedendone e limitandone l'uscita dal sistema circolatorio, l'azione e l'eliminazione. Il farmaco legato è inattivo mentre quello libero è attivo. Le concentrazioni di uno e dell'altro sono in equilibrio poiché una diminuzione di farmaco libero nel sangue, causata dall'eliminazione, provoca la dissociazione del complesso farmaco-proteina dando origine ad una nuova quantità di farmaco libero.

Il volume apparente di distribuzione rappresenta un valore fittizio che coincide con il volume occupato dal farmaco all'interno del corpo qualora avesse, in tutte le diverse regioni, la stessa concentrazione che è presente nel plasma al tempo iniziale in seguito ad una somministrazione endovenosa. Questo volume (indicato con V_d) è definito dalla formula:

$V_d = \frac{D}{C_{p0}}$, dove D è la dose e C_{p0} è la concentrazione nel plasma all'istante iniziale.

I medicinali idrosolubili rimangono confinati principalmente nella porzione extracellulare, ed hanno V_d simile a quello del liquido extracellulare (14 litri). Quelli liposolubili invece, si distribuiscono in tutti i distretti corporei e possono accumularsi in alcuni organi e/o tessuti. Essi hanno V_d elevato e questo valore serve a capire dove sia stato compartimentalizzato il farmaco ed in quale entità sia stato accumulato nei tessuti.

3.3 Eliminazione

L'ultimo processo che un farmaco subisce, dopo essere stato assorbito e distribuito nel corpo, è l'eliminazione. Quest'ultima è composta da due fasi: il metabolismo e l'escrezione.

3.3.1 Metabolismo

Il metabolismo coincide con l'alterazione enzimatica della struttura del farmaco ed avviene principalmente nel fegato. Prima di poter essere espulsi, i farmaci vengono metabolizzati subendo delle trasformazioni che li rendono maggiormente polari (idrofilo) e quindi più facilmente eliminabili. I farmaci idrosolubili vengono eliminati in forma immodificata, senza subire alterazioni.

La maggior parte del metabolismo epatico è catalizzato da sistemi enzimatici come il sistema P450 il cui nome deriva dal citocromo che ne rappresenta la componente principale.

Solitamente il metabolismo avviene in due fasi diverse. Le reazioni di *fase I*, danno origine ad un gruppo funzionale nuovo o modificato. Esse possono distinguersi in: ossidazione, riduzione ed idrolisi. A differenza di quelle di *fase II*, queste non sono reazioni di sintesi. Le reazioni di *fase II* prevedono la coniugazione con una sostanza endogena (gruppo solfato, glucuronico ecc.) ed i loro prodotti sono più polari rispetto alla sostanza di partenza e quindi eliminabili con più facilità attraverso urine o bile.

Il metabolismo dei farmaci può avere diversi effetti:

- Accelerare l'escrezione renale: il rene è l'organo che provvede all'escrezione della maggior parte dei farmaci, ma non riesce ad eliminare quelli liposolubili. Il metabolismo trasforma i farmaci liposolubili in sostanze maggiormente polari (meno liposolubili), e ne facilita l'escrezione.

- Attivazione dei profarmaci: sono composti inattivi alla somministrazione e si attivano una volta entrati nell'organismo. I metaboliti attivi che ne derivano producono gli effetti terapeutici desiderati.

Il ritmo di metabolizzazione dei farmaci può essere influenzato da molteplici fattori quali: l'età, lo stato nutritivo dell'individuo, la competizione tra farmaci e soprattutto l'effetto di primo passaggio.

Con il termine *effetto di primo passaggio* si fa riferimento ad una rapida inattivazione di alcuni medicinali assunti oralmente. Essi vengono assorbiti nel tratto gastrointestinale e condotti al fegato attraverso la vena porta. Qualora il fegato abbia una capacità molto elevata di metabolizzare un medicinale, il farmaco verrebbe completamente inattivato al suo primo passaggio all'interno di esso. In questo modo non potrebbe esserci alcun effetto terapeutico. Per ovviare a questa complicazione, un farmaco che va incontro ad un rapido metabolismo epatico, viene spesso somministrato per via parentale.

3.3.2 Escrezione

L'escrezione di un farmaco consiste nella sua rimozione dall'organismo e può avvenire attraverso i reni, nell'urine, oppure attraverso la bile, nelle feci.

L'escrezione urinaria è suddivisibile in tre meccanismi diversi: la filtrazione glomerulare, il riassorbimento passivo tubulare e la secrezione attiva.

L'escrezione inizia con la filtrazione glomerulare. Quando il sangue arriva al glomerulo, il farmaco assieme a liquido e piccole molecole, passa attraverso i pori della parete capillare. Le dimensioni di questi varchi non permettono il passaggio di grandi molecole come l'albumina e dei medicinali ad esse legate che rimangono quindi all'interno del sangue. Lo spostamento dei farmaci dal sangue all'urina tubulare è detto filtrazione.

Il secondo meccanismo è quello del riassorbimento passivo tubulare, esso avviene a livello del tubulo distale. In questa zona la concentrazione di farmaci nel sangue è minore di quella all'interno del tubulo, si crea quindi un gradiente che forza i farmaci a far ritorno, dal tubulo renale, al sangue. I farmaci liposolubili attraversano le membrane e migrano nel sangue, quelli non liposolubili rimangono nell'urina e vengono escreti.

L'ultimo meccanismo è la secrezione tubulare attiva, i tubuli renali sono infatti dotati di pompe che servono a trasferire le sostanze da eliminare dal sangue all'urina. In queste strutture renali vi è presente anche la P-glicoproteina, in grado di spostare diversi farmaci nelle urine per poi essere espulsi.

L'escrezione renale può essere influenzata dalla ionizzazione dipendente da pH e dall'età.

Esistono anche alcune vie extra-renali di escrezioni dei farmaci, tra queste ricordiamo la bile, i polmoni (per eliminare gli anestetici inalati), la cute ed il latte materno.

La bile è secreta dal fegato, entra nel tratto intestinale dove viene in parte riassorbita ed in parte espulsa attraverso le feci. I farmaci arrivano nell'intestino con la bile e possono andare incontro a riassorbimento ritornando nel sangue. Questo meccanismo viene chiamato ricircolazione enteroepatica. La parte di farmaco non riassorbita nell'intestino viene eliminata attraverso le feci.

Infine un'altra modalità attraverso la quale i farmaci possono essere escreti è il latte materno. I medicinali che passano più facilmente nel latte materno sono quelli liposolubili mentre quelli legati a proteine e quelli polari non vengono espulsi attraverso questa modalità.

4 Introduzione alla modellizzazione

4.1 Principio di Fick

In fisiologia il principio di Fick, dal nome del fisiologo Adolf Fick, descrive come le sostanze si diffondono all'interno di un corpo. Possiamo riassumere questa legge come segue: "in un punto del sistema circolatorio, in uscita avremo la differenza tra ciò che è entrato (a cui va sommato ciò che è stato aggiunto) e ciò che è stato eliminato o immagazzinato".

Il principio di Fick è basato sullo studio dei flussi e serve per capire ciò che accade ad un farmaco all'interno del corpo. In qualsiasi punto del sistema circolatorio valgono due leggi di conservazione:

- La **conservazione del volume**: il valore del flusso di sangue entrante deve essere uguale alla somma di quelli uscenti
- La **conservazione di massa**: la massa di farmaco in uscita equivale a quella in ingresso meno quella persa, eliminata o immagazzinata all'interno dell'organo, più qualsiasi nuova quantità aggiunta dall'esterno.

Indicando con Q il flusso sanguigno, con M la massa di farmaco, e con C la concentrazione, otteniamo:

$$Q_{ingresso} = Q_{uscita} + Q_{perdita}$$

Dove:

- $Q_{ingresso}$ è il flusso totale entrante (formato dai contributi sia delle sostanze in ingresso che di quelle somministrate)
- Q_{uscita} è il flusso in uscita
- $Q_{perdita}$ è il flusso comprendente i contributi delle sostanze eliminate e di quelle immagazzinate

Infine

$$M_{ingresso} = M_{uscita} + M_{perdita}, \text{ notando che } Q = M \cdot C$$

4.2 Funzione di trasferimento per un organo

Si consideri un organo al quale sono collegati solamente due vasi sanguigni, uno in entrata ed uno in uscita, e nel quale non avvengano assorbimento o eliminazione di farmaci (in queste condizioni $Q_{ingresso} = Q_{uscita} = Q$).

Indicando con $C_{ingresso}$ e C_{uscita} rispettivamente le concentrazioni di farmaco nel vaso in ingresso ed in quello d'uscita, e assumendo che il sistema sia lineare, possiamo ricavare la seguente relazione: $C_{uscita} = h * C_{ingresso}$.

La funzione $h(t)$ rappresenta la frazione di farmaco entrata nell'organo al tempo nullo ed uscita da esso al tempo t . Integrando la funzione $h(t)$ nel tempo, si ottiene la frazione totale di farmaco (F_{tot}) transitata attraverso l'organo.

Per organi non eliminanti, F_{tot} vale 1, per organi eliminanti vale invece $1 - E$. Il parametro E indica il rapporto di estrazione, ed è dato dal rapporto tra il tasso di eliminazione e quello di presentazione ($E = \frac{C_{ingresso} - C_{uscita}}{C_{ingresso}}$).

$h(t)$ viene detta risposta impulsiva del tessuto, il suo tempo medio di transito ($MTT(h)$) è invece definito da: $MTT(h) = \frac{E(h)}{F_{tot}} = \frac{\int_0^{\infty} t h(t) dt}{\int_0^{\infty} h(t) dt}$.

La funzione h può essere ricavata misurando C_{uscita} e $C_{ingresso}$ e deconvolvendo l'equazione che li lega.

La funzione di trasferimento del tessuto ($H(s)$) si trova applicando la trasformata di Laplace alla risposta impulsiva.

4.3 Organo non eliminante

Si supponga che l'organo non contenga barriere al farmaco e che questo venga distribuito con una concentrazione C_T su un volume V_T , la quantità di farma-

co (M_T) contenuta all'interno dell'organo in questione è data da $M_T = C_T \cdot V_T$. Considerando l'organo come un sistema lineare, otteniamo:

$$Q C_{uscita} = Q C_{ingresso} - M_T'$$

Sostituendo nell'equazione precedente a C_{uscita} il rapporto tra la concentrazione C_T ed il coefficiente di ripartizione del tessuto (K_p), si ricava l'equazione:

$$V_T C_T' = Q \left(C_{ingresso} - \frac{C_T}{K_p} \right)$$

Se inizialmente il farmaco non è presente all'interno dell'organo ($C_T(0) = 0$), e la concentrazione in ingresso è costante, si ottiene: $C_T(t) = C_{ingresso} K_p \left(1 - e^{-\frac{tQ}{V_T K_p}} \right)$.

Asintoticamente la concentrazione si avvicina a $C_{ingresso} K_p$ con una velocità che dipende dal parametro K_T , definito costante di velocità tissutale, e determinato da $K_T = \frac{Q}{V_T \cdot K_p}$. K_T dipende sia dal coefficiente K_p , specifico del farmaco, che dal rapporto $\frac{Q}{V_T}$, specifico dell'organo.

4.4 Organo eliminante

Questi organi servono ad eliminare sia gli scarti metabolici che le sostanze ingerite in eccesso dall'organismo mantenendo l'ambiente interno costante. Per far ciò il nostro corpo utilizza soprattutto il fegato ed i reni.

Come per un organo non eliminante, anche in questo caso la quantità di farmaco è data dal prodotto tra la sua concentrazione ed il volume dell'organo. Tuttavia, per determinare il modello che descrive un organo eliminatore, bisogna tener conto anche della quantità di farmaco eliminata da esso nell'unità di tempo. Questo valore si ottiene dal prodotto $CL_{intrinseca} \cdot C_{locale}$.

$CL_{intrinseca}$ rappresenta la clearance intrinseca del tessuto, ovvero, la capacità di un particolare tessuto di eliminare il farmaco quando quest'ultimo non ha vincoli nel flusso sanguigno o problemi di legame nel plasma. Per C_{locale} s'intende invece la concentrazione locale di farmaco libero.

L'equazione differenziale che descrive il sistema è la seguente:

$$V_T C_T' = Q (C_{ingresso} - C_{uscita}) - CL_{intrinseca} f_u C_{uscita}$$

In essa è possibile sostituire $f_u C_{uscita}$, ossia la concentrazione di farmaco libero nel vaso di uscita, con $C_{(lib,T)}$ che rappresenta invece la concentrazione di farmaco libero nel tessuto poiché questi due valori sono in equilibrio tra loro.

Inoltre, ipotizzando di avere una clearance intrinseca costante e di applicare un'infusione continua nel vaso di ingresso ($C_{ingresso}$ costante), in stato stazionario si ottiene la seguente equazione di bilanciamento:

$QC_{uscita} = QC_{ingresso} - CL_{intrinseca}f_uC_{uscita}$ dalla quale si ricava il rapporto di estrazione come:

$$E = \frac{C_{ingresso} - C_{uscita}}{C_{ingresso}} = \frac{f_u CL_{intrinseca}}{Q + f_u CL_{intrinseca}}.$$

È possibile calcolare la clearance ematica dell'organo come segue:

$$CL_{organo} = Q \cdot E = \frac{Q f_u CL_{intrinseca}}{Q + f_u CL_{intrinseca}}.$$

Si distinguono due diverse classi di sostanze: quelle ad alta estrazione (E approssimativamente uguale a 1) e quelle a bassa estrazione (E quasi nullo). Nel primo caso la clearance dell'organo è proporzionale al flusso sanguigno Q mentre nel secondo è indipendente da esso.

Continuando ad assumere la clearance intrinseca costante, possiamo esprimere l'equazione che descrive il sistema in termini di rapporto d'estrazione come segue:

$$V_T K_p C'_{uscita} = Q \left(C_{ingresso} - \frac{C_{uscita}}{1-E} \right).$$

Questo sistema è risolto dalla risposta impulsiva h :

$$C_{uscita} = h * C_{ingresso}.$$

4.5 Interconnessione tra organi

4.5.1 Organi in parallelo

In questa condizione il flusso totale (Q) è dato dalla somma tra i flussi dei due organi $Q = Q_1 + Q_2$. Indicando con h_i la risposta impulsiva dell'organo i, in questa situazione si ha:

$$QC_{uscita} = Q_1 C_1(t) + Q_2 C_2(t) = Q_1 (h_1 * C_{ingresso})(t) + Q_2 (h_2 * C_{ingresso})(t),$$

da cui si ricava la risposta impulsiva ($h(t)$) per la coppia di organi:

$$h(t) = \frac{Q_1}{Q} h_1(t) + \frac{Q_2}{Q} h_2(t).$$

Integrando questa funzione nel tempo si ottiene la frazione di farmaco libero espressa in termini di rapporto di estrazione come segue:

$$F_{tot} = \frac{Q_1}{Q} (1 - E_1) + \frac{Q_2}{Q} (1 - E_2).$$

La funzione di trasferimento totale H può essere ricavata applicando la trasformata di Laplace alla risposta impulsiva $h(t)$

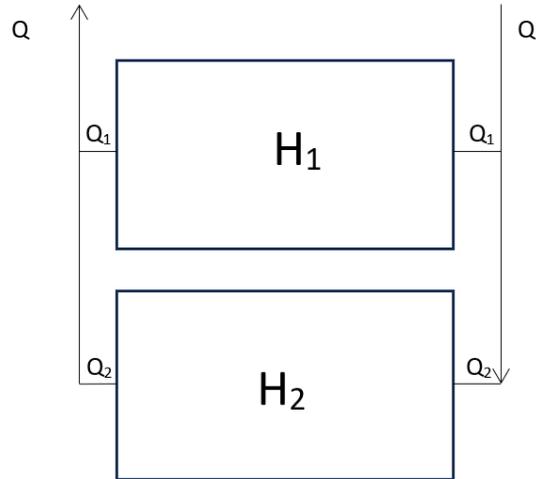


Figura 1: Organi in parallelo

4.5.2 Organi in serie

Il flusso sanguigno è lo stesso su ciascun organo quindi $Q = Q_1 = Q_2$. In questo caso il flusso in uscita dal primo organo corrisponde anche al flusso in entrata del secondo organo, perciò:

$$C_{uscita,1}(t) = (h_1 * C_{ingresso})(t) = C_{ingresso,2} \text{ e } C_{uscita}(t) = (h_2 * C_{ingresso,2})(t) = (h_1 * h_2 * C_{ingresso})(t).$$

Quindi $h(t) = (h_1 * h_2)(t)$. Pertanto; la funzione di trasferimento totale H si ricava facendo la trasformata di Laplace della funzione $h(t)$ ed è uguale al prodotto: $H = H_1 \cdot H_2$



Figura 2: Organi in serie

4.6 Modellizzazione apparato circolatorio

La modalità di somministrazione considerata nell'analisi del modello bicompartimentale svolta nelle pagine seguenti è quella endovenosa (intravascolare). Capire come sia strutturato l'apparato sanguigno e come questo metta in comunicazione tra loro i diversi organi è indispensabile per poter costruire il modello matematico fisiologico. Questo apparato è formato dal cuore e dai vasi e quest'ultimi si dividono in vene ed arterie. Le prime trasportano il sangue ricco di anidride carbonica ai polmoni e le sostanze di scarto verso gli organi eliminatori, le seconde invece portano il sangue ricco di ossigeno ai diversi organi del corpo.

Per capire il funzionamento del sistema circolatorio si provvede a dividerlo in due parti:

- La prima parte è formata da: vene, arterie e polmoni. Essi sono posti in serie, pertanto la funzione risposta impulsiva della prima parte è data dalla formula:

$$h_I(t) = (h_{vene} * h_{polmoni} * h_{arterie})(t).$$

La funzione di trasferimento si ricava quindi dal prodotto:

$$H_I = H_{vene} \cdot H_{polmoni} \cdot H_{arterie}.$$

- La seconda parte è formata da: cervello, reni, pelle, muscoli, grasso, fegato e tratto intestinale (quest'ultimi due vengono considerati come un unico organo). Queste sei componenti sono connesse in parallelo tra loro e collegano le vene alle arterie. La risposta impulsiva per la seconda parte risulta essere:

$$h_{II}(t) = \sum_i \frac{Q_i}{Q_c} h_i(t).$$

La funzione di trasferimento H_{II} si ricava applicando la trasformata di Laplace alla funzione h_{II} .

La risposta impulsiva dell'intero modello è: $h(t) = h_I(t) * h_{II}(t)$, essa descrive la circolazione a passaggio singolo di una molecola di farmaco e gode della proprietà $Q_c C_a = h * (Q_c C_a)$,

C_a è la concentrazione nel sangue arterioso mentre Q_c è la gittata cardiaca. La funzione di trasferimento del modello è data dal prodotto: $H = H_I \cdot H_{II}$

5 Modelli a due ed a tre compartimenti

5.1 Spazio centrale e spazio periferico

Con il termine “compartimento centrale” si indica la porzione di corpo che contiene lo spazio di campionamento e rappresenta la zona nella quale una dose, con somministrazione endovenosa, si distribuisce istantaneamente. Il volume di questo spazio viene indicato con V_c , mentre la sua concentrazione con $C_c(t)$.

Il compartimento periferico rappresenta le zone del corpo, non appartenenti allo spazio centrale, ove il farmaco è presente. Quest'ultimo lascia lentamente il compartimento centrale per raggiungere quello periferico. Il volume di quest'ultimo e la sua concentrazione vengono indicati rispettivamente con V_p e C_p .

La quantità totale di farmaco contenuta all'interno dell'organismo all'istante t , detta $M(t)$, è data dalla somma tra la quantità contenuta nello spazio centrale ($M_c(t)$) e quella nello spazio periferico ($M_p(t)$). La prima si ottiene dalla formula $M_c(t) = V_c C_c(t)$, la seconda invece attraverso il prodotto $M_p(t) = V_p C_p(t)$.

Ipotizzando che le molecole del farmaco si scambino tra un compartimento e l'altro, attraverso il bilancio di massa, si ricavano le seguenti espressioni:

$$M'_c(t) = (\text{flusso dallo spazio periferico a quello centrale}) + \\ - (\text{flusso dallo spazio centrale a quello periferico}) + \\ - (\text{flusso di eliminazione dallo spazio centrale})$$

$$M'_p(t) = (\text{flusso dallo spazio centrale a quello periferico}) + \\ - (\text{flusso dallo spazio periferico allo spazio centrale}) +$$

– (flusso di eliminazione dallo spazio periferico)

- Il flusso dallo spazio centrale a quello periferico è pari a $CL_{distr}C_c(t)$; CL_{distr} è un parametro detto clearance distribuzionale
- Il flusso di eliminazione dallo spazio centrale è dato da $CL_{centr}C_c(t)$; CL_{centr} è detta clearance centrale di eliminazione
- Il flusso dallo spazio periferico a quello centrale è rappresentato da $BC_p(t)$
- Il flusso di eliminazione dallo spazio periferico è indicato da $EC_p(t)$

5.2 Modello bicompartimentale

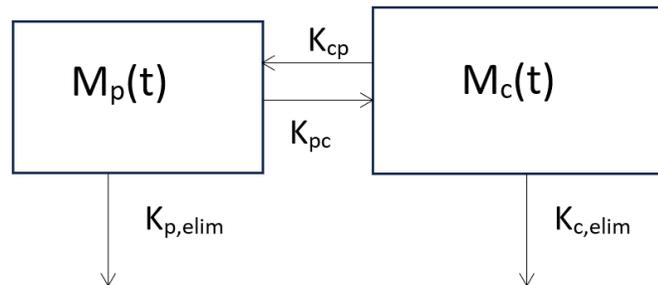


Figura 3: modello bicompartimentale

Questo modello è costituito da due compartimenti distinti: quello centrale e quello periferico.

Nel modello bicompartimentale si presuppone che lo spazio periferico sia omogeneo e che il farmaco sia uniformemente distribuito in esso in modo tale da poter considerare costanti i coefficienti di scambio e quelli di eliminazione dei due tessuti.

Le due equazioni che descrivono le derivate di M_c e M_p nel tempo, possono essere riscritte come segue:

$$V_c C'_c(t) = BC_p - CL_{distr}C_c(t) - CL_{centr}C_c(t), C_c(0) = \frac{D}{V_c}$$

$$V_p C_p'(t) = CL_{distr} C_c(t) - BC_p - EC_p(t), C_p(0) = 0$$

Tuttavia, nei modelli compartimentali, si è soliti riformulare queste ultime in funzione delle quantità di farmaco $M_c(t)$ e $M_p(t)$ ottenendo quindi il sistema seguente:

$$\begin{cases} M_c'(t) = k_{pc} M_p(t) - (k_{cp} + k_{c,elim}) M_c(t), & M_c(0) = D \\ M_p'(t) = k_{cp} M_c(t) - (k_{pc} + k_{p,elim}) M_p(t), & M_p(0) = 0 \end{cases}$$

Dove $k_{cp} = \frac{CL_d}{V_c}$, $k_{pc} = \frac{B}{V_p}$ sono i coefficienti di trasferimento da un compartimento all'altro, mentre $k_{c,elim} = \frac{CL_c}{V_c}$ e $k_{p,elim} = \frac{E}{V_p}$ rappresentano quelli di eliminazione rispettivamente dal compartimento centrale e da quello periferico.

Per trovare la variazione della quantità di farmaco totale nel corpo vengono sommate le variazioni delle quantità nello spazio periferico ed in quello centrale, ottenendo così:

$$M'(t) = M_c'(t) + M_p'(t) = -k_{cp} M_c(t) - (k_{p,elim}) M_p(t).$$

Da qui, ricordando che $M'(t) = -CL(t)C(t)$, si ricava la clearance come:

$$CL(t) = CL_{centr} + k_{p,elim} \frac{M_p(t)}{C_c(t)}.$$

La clearance risulta quindi costante solo nel caso in cui non ci sia eliminazione periferica.

Conoscendo la clearance si può calcolare il suo valore medio dividendo la dose somministrata per l'integrale della concentrazione nel tempo ottenendo:

$$CL_{media} = V_c \left(k_{c,elim} + \frac{k_{cp} k_{p,elim}}{k_{pc} + k_{p,elim}} \right).$$

Un ulteriore parametro che permetta di capire l'evoluzione del farmaco, all'interno del corpo, è il suo tempo di residenza medio (MRT). Esso descrive il tempo trascorso mediamente dal medicinale nell'organismo prima di essere eliminato. L'MRT si calcola integrando nel tempo l'opposto del rapporto tra la variazione della quantità di farmaco e la dose somministrata.

$$MRT = \frac{k_{cp} + k_{p,elim} + k_{pc}}{k_{c,elim} (k_{pc} + k_{p,elim}) + k_{cp} k_{p,elim}}.$$

Infine, conoscendo l' MRT ed il valore medio della clearance, si può calcolare il volume di stato stazionario

$$V_{ss} = CL_{media}MRT = V_c \left(1 + \frac{k_{cp}}{k_{pc} + k_{p,elim}} \right)$$

5.2.1 Equazione di stato ed equazione dinamica

Lo stato del sistema è costituito da due componenti, chiamate M_p e M_c , che rappresentano le quantità di farmaco presenti rispettivamente nel compartimento periferico ed in quello centrale. Lo stato del sistema può quindi essere scritto in forma vettoriale come: $M(t) = \begin{bmatrix} M_c(t) \\ M_p(t) \end{bmatrix}$.

Utilizzando il sistema di due equazioni differenziali già citate precedentemente, si ricava l'equazione dinamica:

$$M'(t) = \begin{bmatrix} M'_c(t) \\ M'_p(t) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -(k_{cp} + k_{c,elim}) & k_{pc} \\ k_{cp} & -(k_{pc} + k_{p,elim}) \end{bmatrix} \begin{bmatrix} M_c(t) \\ M_p(t) \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} 1 \\ 0 \end{bmatrix} u(t).$$

$u(t)$ rappresenta l'ingresso ovvero la quantità di farmaco che entra nel compartimento centrale nel tempo. Se il medicinale viene somministrato in modo continuo (ad esempio tramite flebo), possiamo considerare come segnale in ingresso un gradino. Se la somministrazione invece avviene istantaneamente, il segnale in ingresso può essere modellato con un treno di impulsi centrati negli istanti delle iniezioni.

Ciò che viene misurato in uscita è il valore della concentrazione di farmaco nel compartimento centrale, perciò si può scrivere l'equazione d'uscita del sistema come: $C_c(t) = \frac{M_c(t)}{V_c} = \begin{bmatrix} \frac{1}{V_c} & 0 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} M_c(t) \\ M_p(t) \end{bmatrix}$.

Successivamente la matrice $\begin{bmatrix} -(k_{cp} + k_{c,elim}) & k_{pc} \\ k_{cp} & -(k_{pc} + k_{p,elim}) \end{bmatrix}$ verrà indicata con la lettera maiuscola A e rappresenta la matrice di stato; invece i vettori $\begin{bmatrix} 1 \\ 0 \end{bmatrix}$ e $\begin{bmatrix} \frac{1}{V_c} & 0 \end{bmatrix}$ verranno chiamati rispettivamente "b" e "c".

5.2.2 Stabilità del sistema

Per verificare se il sistema sia stabile o meno bisogna calcolare gli autovalori della matrice A . Per far ciò si calcola innanzitutto il polinomio caratteristico nel seguente modo:

$$\pi_A = \det(\lambda I - A) = \det \left(\begin{bmatrix} \lambda + (k_{cp} + k_{c,elim}) & -k_{pc} \\ -k_{cp} & \lambda + (k_{pc} + k_{p,elim}) \end{bmatrix} \right)$$

Gli autovalori corrispondono alle soluzioni dell'equazione $\pi_A = 0$. Quindi:

$$\begin{aligned} \det \left(\begin{bmatrix} \lambda + (k_{cp} + k_{c,elim}) & -k_{pc} \\ -k_{cp} & \lambda + (k_{pc} + k_{p,elim}) \end{bmatrix} \right) &= \\ = \lambda^2 + (k_{cp} + k_{c,elim} + k_{pc} + k_{p,elim}) \lambda + k_{cp}k_{pc} + k_{cp}k_{p,elim} + k_{c,elim}k_{pc} + k_{c,elim}k_{p,elim} - k_{cp}k_{pc} &= \\ = \lambda^2 + (k_{cp} + k_{c,elim} + k_{pc} + k_{p,elim}) \lambda + k_{cp}k_{p,elim} + k_{c,elim}k_{pc} + k_{c,elim}k_{p,elim} &= 0 \end{aligned}$$

Notiamo che gli zeri di questo polinomio hanno tutti parte reale non positiva. Inoltre se $k_{c,elim}$ e $k_{p,elim}$ sono entrambi diversi da zero, allora gli autovalori hanno parte reale strettamente negativa, in questo caso il sistema è asintoticamente stabile (e quindi anche semplicemente e BIBO stabile). Infine si può dimostrare che tutti i modelli bicompartimentali siano quantomeno semplicemente stabili. Nel caso in cui:

- ci sia almeno un compartimento con coefficiente di eliminazione non nullo
- da ciascun compartimento con coefficiente di eliminazione nullo, il farmaco fluisce verso un compartimento con coefficiente di eliminazione non nullo

il sistema è asintoticamente stabile. Gli autovalori sono:

$$\begin{aligned} \lambda_{1,2} &= \frac{1}{2} [-(k_{cp} + k_{c,elim} + k_{pc} + k_{p,elim}) + \\ &\pm \sqrt{(k_{cp} + k_{c,elim} + k_{pc} + k_{p,elim})^2 - 4(k_{cp}k_{p,elim} + k_{c,elim}k_{pc} + k_{c,elim}k_{p,elim})}] \end{aligned}$$

$$\lambda_{1,2} = \frac{1}{2} \left[-(k_{cp} + k_{c,elim} + k_{pc} + k_{p,elim}) \pm \sqrt{(-k_{cp} - k_{c,elim} + k_{pc} + k_{p,elim})^2 + 4k_{cp}k_{pc}} \right]$$

5.2.3 Soluzione del sistema

Per risolvere l'espressione:

$$M'(t) = \begin{bmatrix} M'_c(t) \\ M'_p(t) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -(k_{cp} + k_{c,elim}) & k_{pc} \\ k_{cp} & -(k_{pc} + k_{p,elim}) \end{bmatrix} \begin{bmatrix} M_c(t) \\ M_p(t) \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} 1 \\ 0 \end{bmatrix} u(t),$$

e quindi trovare l'evoluzione dello stato del sistema, è necessario utilizzare la teoria delle equazioni differenziali.

L'evoluzione dello stato è data dalla somma tra l'evoluzione libera e quella forzata, pertanto:

$$M(t) = M_{libera}(t) + M_{forzata}(t).$$

L'evoluzione libera si trova nel seguente modo:

$$M_{libera}(t) = \begin{bmatrix} M_c(t) \\ M_p(t) \end{bmatrix} = e^{At} M(0)$$

dove $M(0)$ rappresenta lo stato iniziale del sistema, ovvero

$$M(0) = \begin{bmatrix} M_c(0) \\ M_p(0) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} D \\ 0 \end{bmatrix}.$$

Se la matrice A è diagonalizzabile, l'esponenziale e^{At} si ottiene attraverso la formula: $e^{At} = T e^{Dt} T^{-1}$.

Dove D è una matrice diagonale i cui elementi diversi da zero sono gli autovalori di A e T è invece una matrice avente per colonne gli autovettori di A .

Questi ultimi rappresentano i vettori v tali che $Av = \lambda v$:

$$\begin{bmatrix} -(k_{cp} + k_{c,elim}) & k_{pc} \\ k_{cp} & -(k_{pc} + k_{p,elim}) \end{bmatrix} v_1 = \frac{1}{2} v_1 [-(k_{cp} + k_{c,elim} + k_{pc} + k_{p,elim}) + \sqrt{(-k_{cp} - k_{c,elim} + k_{pc} + k_{p,elim})^2 + 4k_{cp}k_{pc}}]$$

$$\begin{bmatrix} -(k_{cp} + k_{c,elim}) & k_{pc} \\ k_{cp} & -(k_{pc} + k_{p,elim}) \end{bmatrix} v_2 = \frac{1}{2} v_2 [-(k_{cp} + k_{c,elim} + k_{pc} + k_{p,elim}) - \sqrt{(-k_{cp} - k_{c,elim} + k_{pc} + k_{p,elim})^2 + 4k_{cp}k_{pc}}]$$

Risolvendo queste due equazioni, si ottengono rispettivamente $v_1 = \begin{bmatrix} \frac{k_{pc}}{k_{cp} + k_{c,elim} + \lambda_1} \\ 1 \end{bmatrix}$

$$e v_2 = \begin{bmatrix} \frac{k_{pc}}{k_{cp} + k_{c,elim} + \lambda_2} \\ 1 \end{bmatrix}.$$

La matrice T sarà quindi:

$$T = \begin{bmatrix} v_1 & v_2 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \frac{k_{pc}}{k_{cp}+k_{c,elim}+\lambda_1} & \frac{k_{pc}}{k_{cp}+k_{c,elim}+\lambda_2} \\ 1 & 1 \end{bmatrix}$$

Per poter trovare l'inversa di questa matrice è necessario calcolare prima il determinante di T :

$$\begin{aligned} \det(T) &= \frac{k_{pc}}{k_{cp}+k_{c,elim}+\lambda_1} - \frac{k_{pc}}{k_{cp}+k_{c,elim}+\lambda_2} = \frac{k_{pc}(k_{cp}+k_{c,elim}+\lambda_2) - k_{pc}(k_{cp}+k_{c,elim}+\lambda_1)}{(k_{cp}+k_{c,elim}+\lambda_1)(k_{cp}+k_{c,elim}+\lambda_2)} = \\ &= \frac{k_{pc}k_{cp} + k_{pc}k_{c,elim} + k_{pc}\lambda_2 - k_{pc}k_{cp} - k_{pc}k_{c,elim} - k_{pc}\lambda_1}{k_{cp}^2 + k_{cp}k_{c,elim} + \lambda_2k_{cp} + k_{cp}k_{c,elim} + k_{c,elim}^2 + \lambda_2k_{c,elim} + \lambda_1k_{cp} + \lambda_1k_{c,elim} + \lambda_1\lambda_2} = \\ &= \frac{k_{pc}(\lambda_2 - \lambda_1)}{k_{cp}^2 + k_{cp}k_{c,elim} + \lambda_2k_{cp} + k_{cp}k_{c,elim} + k_{c,elim}^2 + \lambda_2k_{c,elim} + \lambda_1k_{cp} + \lambda_1k_{c,elim} + \lambda_1\lambda_2}. \end{aligned}$$

Sostituendo all'interno dell'espressione al denominatore gli autovalori ricavati in precedenza, si procede alla semplificazione fino ad ottenere:

$$\begin{aligned} k_{cp}^2 + k_{cp}k_{c,elim} + \lambda_2k_{cp} + k_{cp}k_{c,elim} + k_{c,elim}^2 + \lambda_2k_{c,elim} + \lambda_1k_{cp} + \lambda_1k_{c,elim} + \lambda_1\lambda_2 = \\ k_{p,elim}k_{cp} + k_{p,elim}k_{c,elim} + k_{pc}k_{c,elim} - k_{p,elim}k_{cp} - k_{p,elim}k_{c,elim} - k_{c,elim}k_{pc} - k_{pc}k_{cp} = \\ = -k_{pc}k_{cp} \end{aligned}$$

Perciò:

$$\det(T) = \frac{k_{pc}(\lambda_2 - \lambda_1)}{-k_{pc}k_{cp}} = -\frac{(\lambda_2 - \lambda_1)}{k_{cp}}.$$

Conoscendo il determinante, si può ricavare la matrice inversa come:

$$T' = -\frac{k_{cp}}{(\lambda_2 - \lambda_1)} \begin{bmatrix} 1 & -\frac{k_{pc}}{k_{cp}+k_{c,elim}+\lambda_2} \\ -1 & \frac{k_{pc}}{k_{cp}+k_{c,elim}+\lambda_1} \end{bmatrix}.$$

L'evoluzione libera sarà quindi:

$$\begin{aligned} M_{libera}(t) &= e^{At}M(0) = Te^{Dt}T^{-1}M(0) = \\ &= -\frac{k_{cp}}{(\lambda_2 - \lambda_1)} \begin{bmatrix} \frac{k_{pc}}{k_{cp}+k_{c,elim}+\lambda_1} & \frac{k_{pc}}{k_{cp}+k_{c,elim}+\lambda_2} \\ 1 & 1 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} e^{\lambda_1 t} & 0 \\ 0 & e^{\lambda_2 t} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} 1 & -\frac{k_{pc}}{k_{cp}+k_{c,elim}+\lambda_2} \\ -1 & \frac{k_{pc}}{k_{cp}+k_{c,elim}+\lambda_1} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} D \\ 0 \end{bmatrix} = \\ &= -\frac{Dk_{cp}}{(\lambda_2 - \lambda_1)} \begin{bmatrix} \frac{k_{pc}e^{\lambda_1 t}}{k_{cp}+k_{c,elim}+\lambda_1} - \frac{k_{pc}e^{\lambda_2 t}}{k_{cp}+k_{c,elim}+\lambda_2} \\ e^{\lambda_1 t} - e^{\lambda_2 t} \end{bmatrix} = \\ &= -\frac{Dk_{cp}}{(\lambda_2 - \lambda_1)} \begin{bmatrix} \frac{e^{\lambda_1 t}(k_{cp}+k_{c,elim}+\lambda_2) - e^{\lambda_2 t}(k_{cp}+k_{c,elim}+\lambda_1)}{e^{\lambda_1 t} - e^{\lambda_2 t}} \\ -k_{cp} \end{bmatrix}. \end{aligned}$$

Considerando come segnale d'ingresso un impulso, l'evoluzione forzata si tro-

va con la formula:

$$\begin{aligned}
M_{\text{forzata}}(t) &= be^{At} = \\
&= -\frac{k_{cp}}{(\lambda_2 - \lambda_1)} \begin{bmatrix} \frac{k_{pc}}{k_{cp} + k_{c,elim} + \lambda_1} & \frac{k_{pc}}{k_{cp} + k_{c,elim} + \lambda_2} \\ 1 & 1 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} e^{\lambda_1 t} & 0 \\ 0 & e^{\lambda_2 t} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} 1 & -\frac{k_{pc}}{k_{cp} + k_{c,elim} + \lambda_2} \\ -1 & \frac{k_{pc}}{k_{cp} + k_{c,elim} + \lambda_1} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} 1 \\ 0 \end{bmatrix} = \\
&= -\frac{k_{cp}}{(\lambda_2 - \lambda_1)} \begin{bmatrix} \frac{k_{pc}e^{\lambda_1 t}}{k_{cp} + k_{c,elim} + \lambda_1} & -\frac{k_{pc}e^{\lambda_2 t}}{k_{cp} + k_{c,elim} + \lambda_2} \\ e^{\lambda_1 t} & -e^{\lambda_2 t} \end{bmatrix} = \\
&= -\frac{k_{cp}}{(\lambda_2 - \lambda_1)} \begin{bmatrix} \frac{e^{\lambda_1 t}(k_{cp} + k_{c,elim} + \lambda_2) - e^{\lambda_2 t}(k_{cp} + k_{c,elim} + \lambda_1)}{-k_{pc}} \\ e^{\lambda_1 t} - e^{\lambda_2 t} \end{bmatrix}
\end{aligned}$$

Pertanto l'evoluzione dello stato del sistema è:

$$\begin{aligned}
M(t) &= M_{\text{libera}}(t) + M_{\text{forzata}}(t) = \\
&= -\frac{(D+1)k_{cp}}{(\lambda_2 - \lambda_1)} \begin{bmatrix} \frac{e^{\lambda_1 t}(k_{cp} + k_{c,elim} + \lambda_2) - e^{\lambda_2 t}(k_{cp} + k_{c,elim} + \lambda_1)}{-k_{pc}} \\ e^{\lambda_1 t} - e^{\lambda_2 t} \end{bmatrix}
\end{aligned}$$

5.2.4 Funzione di trasferimento

La funzione di trasferimento, chiamata $H(s)$, viene calcolata attraverso la formula

$$H(s) = c(sI - A)^{-1}b$$

Dove $(sI - A)^{-1}$ risulta uguale a:

$$\begin{aligned}
(sI - A)^{-1} &= \begin{bmatrix} s + (k_{cp} + k_{c,elim}) & -k_{pc} \\ -k_{cp} & s + (k_{pc} + k_{p,elim}) \end{bmatrix}^{-1} = \\
&= \frac{1}{(s + k_{cp} + k_{c,elim})(s + k_{pc} + k_{p,elim}) - k_{pc}k_{cp}} \begin{bmatrix} s + (k_{pc} + k_{p,elim}) & k_{pc} \\ k_{cp} & s + (k_{cp} + k_{c,elim}) \end{bmatrix}
\end{aligned}$$

Perciò:

$$\begin{aligned}
H(s) &= \frac{1}{(s + k_{cp} + k_{c,elim})(s + k_{pc} + k_{p,elim}) - k_{pc}k_{cp}} \begin{bmatrix} \frac{1}{V_c} & 0 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} s + (k_{pc} + k_{p,elim}) & k_{pc} \\ k_{cp} & s + (k_{cp} + k_{c,elim}) \end{bmatrix} \\
&\begin{bmatrix} 1 \\ 0 \end{bmatrix} =
\end{aligned}$$

$$= \frac{\frac{s}{V_c} + \frac{k_{pc} + k_{p,elim}}{V_c}}{s^2 + (k_{pc} + k_{p,elim} + k_{cp} + k_{c,elim})s + k_{cp}k_{p,elim} + k_{p,elim}k_{c,elim} + k_{pc}k_{c,elim}}$$

5.2.5 Stima dei parametri del modello

I parametri che descrivono il modello non sono noti, ma si calcolano osservando il cambiamento dell'uscita del sistema al variare degli ingressi. Per comprendere se sia possibile identificare tali parametri viene utilizzata la funzione di trasferimento $H(s)$, essa rappresenta il legame tra la trasformata di Laplace dell'uscita ($Y(s)$) e quella dell'ingresso ($U(s)$), infatti $Y(s) = H(s)U(s)$. Pertanto, essendo note $U(s)$ e $Y(s)$, anche $H(s)$ lo sarà.

La funzione di trasferimento può essere riscritta, come rapporto di polinomi, nella forma: $H(s) = \frac{n_1s + n_0}{s^2 + d_1s + d_0}$. I coefficienti n_0, n_1, d_1 e d_0 vengono chiamati *parametri osservabili* e possono essere espressi in funzione dei parametri incogniti del sistema ($k_{cp}, k_{pc}, k_{c,elim}$ e $k_{p,elim}$), in quanto:

$$H(s, \text{parametri osservabili}) = H(s, \text{parametri incogniti}).$$

Prendendo in considerazione la funzione di trasferimento precedentemente descritta, possiamo ricavare le seguenti relazioni:

$$n_1 = \frac{1}{V_c}, \quad n_0 = \frac{k_{pc} + k_{p,elim}}{V_c}, \quad d_1 = k_{pc} + k_{p,elim} + k_{cp} + k_{c,elim}, \quad d_0 = k_{cp}k_{p,elim} + k_{p,elim}k_{c,elim} + k_{pc}k_{c,elim}.$$

Per capire se il modello sia identificabile a priori bisogna comprendere se sia possibile risolvere queste equazioni nelle incognite $k_{pc}, k_{p,elim}, k_{cp}, k_{c,elim}$ e V_c . In questo caso il numero di equazioni è minore di quello delle incognite e quindi il sistema ammette infinite soluzioni e di conseguenza il modello non è identificabile a priori. Per renderlo tale bisogna diminuire il numero delle incognite. È possibile fare ciò ipotizzando ad esempio che un coefficiente di eliminazione sia nullo.

Di seguito sono riportati due esempi, il primo con coefficiente di eliminazione del compartimento periferico nullo, il secondo rappresenta invece una situazione dove non si ha eliminazione dal compartimento centrale.

- Ipotizzando che non ci sia eliminazione nel compartimento periferico, ovvero che $k_{p,elim}$ sia nullo, il sistema diventa:

$$\left\{ \begin{array}{l} \begin{bmatrix} M'_c(t) \\ M'_p(t) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -(k_{cp} + k_{c,elim}) & k_{pc} \\ k_{cp} & -k_{pc} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} M_c(t) \\ M_p(t) \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} 1 \\ 0 \end{bmatrix} u(t) \\ y = C_c(t) = \frac{M_c(t)}{V_c} = \begin{bmatrix} \frac{1}{V_c} & 0 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} M_c(t) \\ M_p(t) \end{bmatrix} \end{array} \right. .$$

Per verificare che questo modello sia identificabile a priori è sufficiente utilizzare le relazioni precedentemente elencate eliminando da ciascuna il coefficiente $k_{p,elim}$. La funzione di trasferimento $H(s)$ risulta quindi:

$$H(s) = \frac{\frac{s}{V_c} + \frac{k_{pc}}{V_c}}{s^2 + (k_{pc} + k_{cp} + k_{c,elim})s + k_{pc}k_{c,elim}} = \frac{n_1s + n_0}{s^2 + d_1s + d_0}.$$

Perciò i coefficienti n_0, n_1, d_1 e d_0 saranno determinati dalle espressioni:

$$n_1 = \frac{1}{V_c}, \quad n_0 = \frac{k_{pc}}{V_c}, \quad d_1 = k_{pc} + k_{cp} + k_{c,elim}, \quad d_0 = k_{pc}k_{c,elim}.$$

Essendo il numero delle incognite ($k_{pc}, k_{p,elim}, k_{cp}, k_{c,elim}$ e V_c) uguale al numero di equazioni disponibili, esiste un'unica soluzione alle espressioni riportate nella riga precedente e quindi i parametri incogniti sono identificabili univocamente attraverso quelli osservabili.

L'unica soluzione possibile è:

$$\begin{aligned} V_c &= \frac{1}{n_1} \\ n_0 &= \frac{k_{pc}}{V_c} = k_{pc}n_1 \rightarrow k_{pc} = \frac{n_0}{n_1} \\ d_0 &= k_{pc}k_{c,elim} = \frac{n_0}{n_1}k_{c,elim} \rightarrow k_{c,elim} = \frac{n_1d_0}{n_0} \\ d_1 &= k_{pc} + k_{cp} + k_{c,elim} \rightarrow k_{cp} = d_1 - \frac{n_0}{n_1} - \frac{n_1d_0}{n_0} \end{aligned}$$

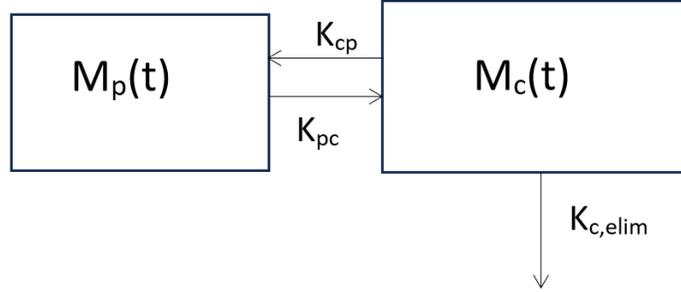


Figura 4: Modello bicompartimentale con eliminazione centrale

- Ipotizzando che non ci sia eliminazione dal compartimento centrale, ovvero che $k_{c,elim}$ sia nullo, il sistema che descrive il modello bicompartimentale sarà:

$$\left\{ \begin{array}{l} \begin{bmatrix} M'_c(t) \\ M'_p(t) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -k_{cp} & k_{pc} \\ k_{cp} & -(k_{pc} + k_{p,elim}) \end{bmatrix} \begin{bmatrix} M_c(t) \\ M_p(t) \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} 1 \\ 0 \end{bmatrix} u(t) \\ \\ y = C_c(t) = \frac{M_c(t)}{V_c} = \begin{bmatrix} \frac{1}{V_c} & 0 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} M_c(t) \\ M_p(t) \end{bmatrix} \end{array} \right.$$

La cui funzione di riferimento è:

$$H(s) = \frac{\frac{s}{V_c} + \frac{k_{pc} + k_{p,elim}}{V_c}}{s^2 + (k_{pc} + k_{p,elim} + k_{cp})s + k_{cp}k_{p,elim}} = \frac{n_1 s + n_0}{s^2 + d_1 s + d_0}.$$

In questo caso i coefficienti n_0, n_1, d_1 e d_0 saranno determinati dalle espressioni:

$$n_1 = \frac{1}{V_c}, \quad n_0 = \frac{k_{pc} + k_{p,elim}}{V_c}, \quad d_1 = k_{pc} + k_{p,elim} + k_{cp}, \quad d_0 = k_{cp}k_{p,elim}.$$

Anche in questa situazione il numero di incognite è uguale a quello di equazioni disponibili, quindi il modello è identificabile a priori. Infatti i parametri incogniti sono univocamente determinabili a partire da quelli osservabili. L'unica soluzione possibile è:

$$V_c = \frac{1}{n_1}$$

$$d_1 = k_{pc} + k_{p,\text{elim}} + k_{cp} \rightarrow k_{cp} = d_1 - \frac{n_0}{n_1}$$

$$d_0 = k_{cp}k_{p,\text{elim}} \rightarrow k_{p,\text{elim}} = d_0 \left(\frac{n_1}{n_1d_1 - n_0} \right)$$

$$n_0 = \frac{k_{pc} + k_{p,\text{elim}}}{V_c} \rightarrow k_{pc} = \frac{n_0}{n_1} - d_0 \left(\frac{n_1}{n_1d_1 - n_0} \right)$$

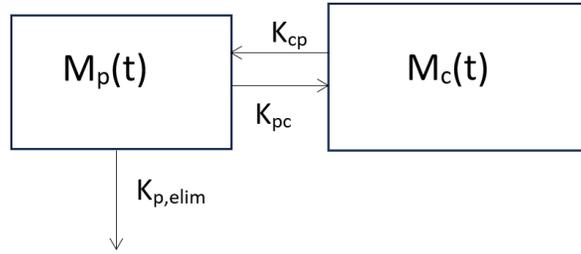


Figura 5: Modello bicompartimentale con eliminazione periferica

5.3 Modello tricompartimentale

A volte il modello bicompartimentale, introdotto precedentemente, non è sufficiente per descrivere come si distribuisce il farmaco all'interno del corpo. Ciò accade ad esempio con i medicinali che si distribuiscono in diversi tessuti a differenti velocità. Per descrivere meglio questi processi, viene aggiunto un ulteriore compartimento ed il modello diventa quindi tricompartimentale.

Il passaggio del farmaco da uno spazio all'altro può essere descritto dal sistema:

$$\begin{cases} M'_c(t) = k_{p_1c}M_{p_1}(t) + k_{p_2c}M_{p_2}(t) - (k_{cp_1} + k_{cp_2})M_c(t) - k_{c,\text{elim}}M_c(t) \\ M'_{p_1}(t) = k_{cp_1}M_c(t) + k_{p_2p_1}M_{p_2}(t) - (k_{p_1c} + k_{p_1p_2})M_{p_1}(t) - k_{p_1,\text{elim}}M_{p_1}(t) \\ M'_{p_2}(t) = k_{cp_2}M_c(t) + k_{p_1p_2}M_{p_1}(t) - (k_{p_2c} + k_{p_2p_1})M_{p_2}(t) - k_{p_2,\text{elim}}M_{p_2}(t) \end{cases}$$

Con $M_c(0) = D$ e $M_{p_1}(0) = M_{p_2}(0) = 0$.

Dove M_c, M_{p_1} e M_{p_2} rappresentano rispettivamente il compartimento centrale, il primo ed il secondo compartimento periferico.

Risolvendo questo sistema, qualora la matrice di stato sia diagonalizzabile (come negli esempi discussi successivamente), si otterrebbe una funzione tri-esponenziale che descrive la concentrazione del farmaco nel compartimento centrale, essa può essere scritta come:

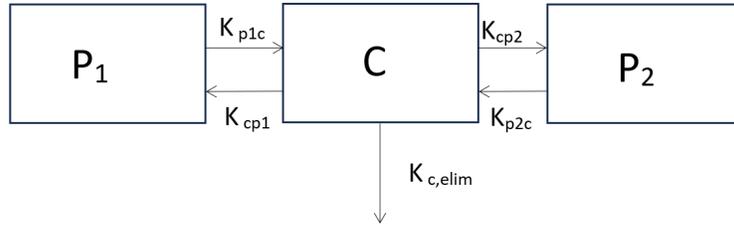
$$C(t) = A_c e^{-\lambda_c t} + A_{p_1} e^{-\lambda_{p_1} t} + A_{p_2} e^{-\lambda_{p_2} t}.$$

Utilizzando la sola espressione della $C(t)$ non possiamo ricostruire il sistema, e quindi determinarne i coefficienti di scambio tra i diversi compartimenti. L'equazione della concentrazione è formata da sei parametri. Uno di questi può essere ricavato dalla relazione $A_c + A_{p_1} + A_{p_2} = \frac{D}{V_c}$. Rimangono così solamente cinque parametri per poter trovare i nove coefficienti di scambio tra i diversi compartimenti del modello. I cinque parametri permettono di ricavare solamente cinque coefficienti differenti, risulta quindi necessario diminuire il numero di quest'ultimi. Per fare ciò si può specificare dove avviene l'eliminazione, ottenendo così l'eliminazione di due coefficienti. Rimangono quindi da calcolare sette parametri del sistema, due dei quali sono in eccesso. Esistono due possibili tipologie di modelli che si differenziano tra loro in base a come sono collegati i diversi compartimenti: quello mamillare e quello catenario.

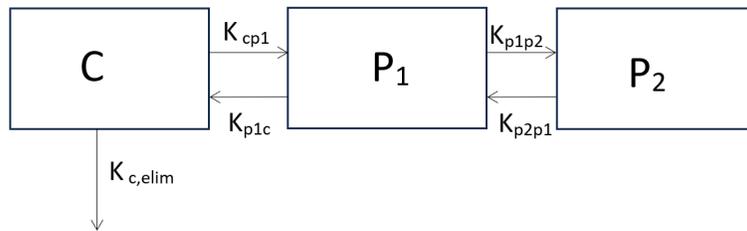
Nel primo caso i compartimenti periferici comunicano solamente con quello centrale e non tra di loro, concludendo che $k_{p_1 p_2} = k_{p_2 p_1} = 0$.

Nel modello catenario i due compartimenti periferici sono posti in serie quindi il secondo compartimento periferico comunica solamente con il primo e non con quello centrale, perciò $k_{c p_2} = k_{p_2 c} = 0$.

Il numero di coefficienti incogniti rimasti è cinque, essi possono essere determinati a partire dai parametri noti che compongono l'equazione di $C(t)$.



(a) Modello mamillare



(b) Modello catenario

Figura 6: confronto tra modelli a tre compartimenti

6 Esempi

6.1 Esempio modello bicompartimentale

Ipotizzando di somministrare una dose di 10 mg di farmaco per via endovenosa ed in maniera istantanea, si può considerare l'ingresso come un impulso. Quindi $u(t) = D\delta(t)$.

Effettuando una misurazione della concentrazione plasmatica si ottiene:

$$y(t) = C(t) = 0.38e^{-1.65t} + 0.18e^{-0.182t}.$$

Attraverso la concentrazione iniziale, ricavata sostituendo zero alla t nell'equazione di $y(t)$, si può ottenere il volume del compartimento centrale all'istante iniziale, infatti:

$$C(0) = 0.38 + 0.18 = 0.56 \frac{\text{mg}}{\text{L}}, \quad V_C = \frac{D}{C(0)} = 17.86L.$$

Sempre dall'equazione della concentrazione si possono ricavare gli autovalori della matrice A , essi sono infatti:

$$\lambda_1 = -0.182 \left[\frac{1}{h} \right] \text{ e } \lambda_2 = -1.65 \left[\frac{1}{h} \right].$$

La funzione $C(t)$ rappresenta la concentrazione plasmatica di farmaco misu-

rata nel compartimento centrale al tempo t , pertanto la quantità di farmaco in questo spazio si determina attraverso il prodotto:

$$M_c(t) = V_c C(t) = 17.86 * (0.38e^{-1.65t} + 0.18e^{-0.182t}) [mg]$$

È possibile ricavare la funzione di trasferimento come rapporto tra la trasformata di Laplace dell'uscita e quella dell'ingresso, pertanto, sapendo che $U(s) = D$ e che $Y(s) = \frac{0.38}{s+1.65} + \frac{0.18}{s+0.182} = \frac{(0.56s+0.36616)}{(s+1.65)(s+0.182)}$, la funzione di trasferimento sarà:

$$H(s) = \frac{Y(s)}{U(s)} = \frac{(0.56s+0.36616)}{D(s^2+1.832s+0.3003)}.$$

Riscrivendo questa equazione nella forma $H(s) = \frac{n_1s+n_0}{s^2+d_1s+d_0}$, si trovano i parametri: $n_1 = \frac{0.56}{D}$, $n_0 = \frac{0.36616}{D}$, $d_1 = 1.832$, $d_0 = 0.3003$. Da questi si possono ricavare le espressioni dei parametri incogniti del modello bicompartimentale ($k_{pc}, k_{p,elim}, k_{cp}, k_{c,elim}$ e V_c). Tuttavia un modello di questo tipo non è identificabile a priori poiché il numero di incognite è maggiore delle relazioni note. Per risolvere questo problema si può specificare dove avviene l'eliminazione.

- Se l'eliminazione avviene solamente nel compartimento centrale, il coefficiente $k_{p,elim}$ è nullo. Le altre incognite si trovano attraverso le relazioni:

$$k_{pc} = \frac{n_0}{n_1}, k_{c,elim} = \frac{n_1d_0}{n_0}, k_{cp} = d_1 - \frac{n_0}{n_1} - \frac{n_1d_0}{n_0},$$

quindi $V_c = 17.86L$, $k_{pc} = 0.65L/h$, $k_{c,elim} = 0.46L/h$, $k_{cp} = 0.72L/h$.

Tramite questi parametri può essere determinata la quantità di farmaco presente nel compartimento periferico al tempo t , come:

$$M_p(t) = -\frac{(D+1)k_{cp}}{(\lambda_2-\lambda_1)} (e^{\lambda_1t} - e^{\lambda_2t}) = \frac{7.909}{1.468} (e^{-0.182t} - e^{-1.65t}) [mg].$$

La funzione Clearance risulta:

$CL(t) = k_{c,elim}V_c + k_{p,elim} \frac{M_p(t)}{C(t)} = V_c \cdot k_{c,elim} = CL_{media} = 8.22 \frac{L}{h}$, non essendoci eliminazione periferica, questo valore coincide con la clearance media.

Infine il tempo medio di residenza del farmaco all'interno del corpo è:

$$MRT = \frac{k_{cp}+k_{p,elim}+k_{pc}}{k_{c,elim}(k_{pc}+k_{p,elim})+k_{cp}k_{p,elim}} = 4.16h.$$

- Se l'eliminazione avviene solamente nel compartimento periferico e non in quello centrale, ovvero $k_{c,elim} = 0$, si possono determinare i parametri grazie alle relazioni:

$$k_{cp} = d_1 - \frac{n_0}{n_1} = 1.18L/h, \quad k_{p,elim} = \frac{d_0 n_1}{d_1 n_1 - n_0} = 0.25L/h, \quad k_{pc} = 0.65 + -k_{p,elim} = 0.40L/h.$$

Essi permettono di ricavare la concentrazione di farmaco nel compartimento periferico ed il valore della clearance:

$$M_p(t) = -\frac{(D+1)k_{cp}}{(\lambda_2 - \lambda_1)} (e^{\lambda_1 t} - e^{\lambda_2 t}) = 8.84 (e^{-0.182t} - e^{-1.65t})$$

$$CL(t) = CL_{centr} + k_{p,elim} \frac{M_p(t)}{C_c(t)} = k_{c,elim} V_c + k_{p,elim} \frac{M_p(t)}{C_c(t)} =$$

$$= 0.25 \frac{8.84(e^{-0.102t} - e^{-1.65t})}{0.38e^{-1.65t} + 0.18e^{-0.112t}} = \frac{2.21(e^{-0.102t} - e^{-1.65t})}{0.38e^{-1.65t} + 0.18e^{-0.102t}}.$$

Il valore medio della CL ed il tempo di residenza medio del farmaco all'interno dell'organismo sono rispettivamente:

$$CL_{media} = V_c \frac{k_{cp} k_{p,elim}}{k_{pc} + k_{p,elim}} = 8.11 \frac{L}{h}$$

$$MRT = \frac{k_{cp} + k_{p,elim} + k_{pc}}{k_{c,elim} (k_{pc} + k_{p,elim}) + k_{cp} k_{p,elim}} = 6.2h$$

6.2 Esempio modello tricompartmentale

Si ipotizzi di somministrare per via endovenosa, 3 mg di un dato farmaco, ottenendo così una misura di concentrazione:

$C(t) = 64e^{-2.35t} + 6e^{-0.19t} + 30e^{-0.69t} \left[\frac{\mu g}{L} \right]$. Si può analizzare questa situazione attraverso un modello tri compartmentale, considerando l'ingresso come un impulso $u(t) = D\delta(t)$.

Dall'equazione $C(t)$ si possono ricavare il volume del compartimento centrale e gli autovalori della matrice A , infatti:

$$C(0) = 64 + 6 + 30 = 100 \left[\frac{\mu g}{L} \right]$$

$$V_c = \frac{D}{C(0)} = \frac{3000}{100} = 30L$$

$$\lambda_1 = -0.19 \left[\frac{1}{h} \right], \quad \lambda_2 = -0.69 \left[\frac{1}{h} \right] \quad \text{e} \quad \lambda_3 = -2.35 \left[\frac{1}{h} \right].$$

Essendo il volume del compartimento centrale così elevato, è corretto pensare che all'interno di questo spazio ci siano anche i reni ed il fegato, e di conseguenza che il farmaco venga eliminato solamente da questo compartimento e non da quelli periferici. Pertanto $k_{p_1,elim} = k_{p_2,elim} = 0$.

Rimangono così sette coefficienti di scambio tra compartimenti da determinare, è necessario quindi ottenerne altri due per mezzo dello studio del modello. Quest'ultimo può essere rappresentato da due differenti schemi, dovuti alla simmetria dei due spazi periferici: il modello mamillare e quello catenario. Indipendentemente da quello scelto, il numero di coefficienti incogniti diminuirà. Infatti, optando per quello mamillare $k_{p_1p_2} = k_{p_2p_1} = 0$, invece scegliendo il modello catenario $k_{cp_2} = k_{p_2c} = 0$.

A questo punto è possibile determinare, per ciascuno dei due modelli, i coefficienti ancora incogniti. La tabella seguente contiene tutti i coefficienti ricavati sia utilizzando il modello mamillare sia quello catenario.

Model	$k_{c,elim}$	k_{cp_1}	k_{cp_2}	k_{p_1c}	$k_{p_1p_2}$	k_{p_2c}	$k_{p_2p_1}$
Catenario:	0.9776	0.7448	0	0.9569	0.2213	0	0.3293
Mamillare:	0.9776	0.5228	0.2220	1.2569	0	0.2507	0

Si noti come alcuni valori siano uguali per i differenti modelli. Anche la clearance, ed il suo valore medio, sono uguali in entrambi i modelli:

$$CL(t) = k_{c,elim} V_c + k_{p,elim} \frac{M_p(t)}{C_c(t)} = k_{c,elim} V_c = 29.3 \frac{L}{h} = CL_{media} .$$

Il modello mamillare e quello catenario contengono la stessa quantità di farmaco nello spazio periferico, tuttavia il modo in cui quest'ultima si distribuisce tra i due compartimenti periferici cambia a seconda del modello considerato.

Inoltre il volume di stato stazionario è determinato dalla seguente formula:

$$V_{ss} = V_c \left(1 + \frac{k_{p_2c}k_{cp_1} + k_{cp_2}k_{p_1c}}{k_{p_2c}k_{p_1c}} \right).$$

Sostituendo in essa i dati del modello mamillare presenti nella tabella, si ottiene:

$V_{ss} = V_c \left(1 + \frac{k_{p_2c}k_{cp_1} + k_{cp_2}k_{p_1c}}{k_{p_2c}k_{p_1c}} \right) = 69L$, infine conoscendo questo valore si può ricavare il tempo medio di residenza del farmaco all'interno del corpo attraverso il rapporto:

$$MRT = \frac{V_{ss}}{CL_{\text{media}}} = 2.35 \text{ h}$$

Questi parametri sono stati ricavati dalla curva di concentrazione e non sono gli unici possibili ma, possono esistere diversi insiemi di coefficienti che risolvono l'equazione di $C(t)$.

7 Conclusioni

In questo elaborato è stato determinato il legame tra il modello matematico multicompartimentale e quello fisiologico.

Grazie a quanto osservato nell'introduzione, relativamente ai processi che il farmaco subisce all'interno del corpo, e con lo studio del sistema circolatorio semplificato, è stato possibile ricavare i parametri significativi di diversi modelli compartimentali che rispettino quello fisiologico.

Questi dati sono tuttavia incogniti nei diversi modelli; è stata quindi studiata l'identificabilità a priori di tali modelli, analizzandone successivamente, due casi particolari: il primo in cui l'eliminazione si verifica solamente nel compartimento centrale, il secondo in cui essa avviene solamente nello spazio periferico. Solamente quest'ultime due situazioni sono identificabili a priori. Per concludere la trattazione sono stati analizzati due esempi, uno associato al modello bicompartimentale e l'altro a tre compartimenti

8 Bibliografia

- "Computational Pharmacokinetics", Anders Kallen, Chapman and Hall/CRC, 2007
- "Farmacocinetica, utilità nella pratica clinica quotidiana", Federico Pea, Seed, 2007

9 Sitografia

- www.dmsi.unich.it