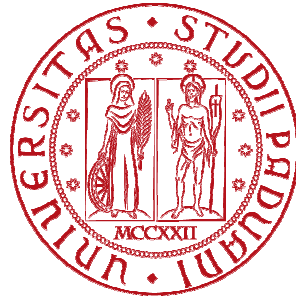


UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA
DIPARTIMENTO DI INGEGNERIA DELL'INFORMAZIONE
CORSO DI LAUREA TRIENNALE IN INGEGNERIA DELL'INFORMAZIONE



MODELLI COMPARTIMENTALI IN FARMACOCINETICA

Laureanda:
Angela Fontan

Relatore:
Prof.ssa Gianna Maria Toffolo

Anno accademico 2012-2013

Indice

1. Basi fisiologiche della farmacocinetica

1.1 Assorbimento, distribuzione ed eliminazione.....	pag.6
ADME come schema a blocchi.....	pag.7
Passaggio attraverso le membrane.....	pag.8
Flusso sanguigno.....	pag.9
Assorbimento.....	pag.9
Distribuzione.....	pag.11
Eliminazione.....	pag.14
1.2 Dose intravenosa.....	pag.15
Fase di distribuzione.....	pag.16
Fase di eliminazione.....	pag.16
1.3 Volume del campo accessibile.....	pag.18
1.4 Il Principio di Fick.....	pag.18
1.5 Gli organi descritti da funzioni di trasferimento.....	pag.19
Organo non eliminante.....	pag.19
Organo eliminante.....	pag.20
1.6 L'apparato circolatorio sanguigno.....	pag.21

2. Modello a due compartimenti

2.1 Variabili del modello	pag.23
2.2 Equazioni del modello.....	pag.24
2.3 Forma matriciale.....	pag.27
2.4 Stabilità del modello.....	pag.28
2.5 Soluzione.....	pag.29

3. Identificabilità a priori

3.1 Caso generale.....	pag.34
3.2 Caso 1: $k_{pe} = 0$	pag.37
3.3 Caso 2: $k_{ce} = 0$	pag.38

4. Esempio.....

pag.39

Bibliografia.....

pag.44

Premessa

I processi che subisce un farmaco all'interno di un organismo sono assorbimento, distribuzione, metabolismo ed escrezione.

Per poter implementare un modello matematico efficace che rifletta la corretta cinetica di questi meccanismi occorre uno studio preliminare sulla fisiologia e sul destino del farmaco all'interno dell'organismo.

In questo lavoro viene dapprima presentata una trattazione generale della cinetica di un farmaco, alla luce dei meccanismi fisiologici alla base di tale processo.

Le osservazioni e i risultati ottenuti sono poi utilizzati per ricavare un modello a due compartimenti per la farmacocinetica per il quale vengono illustrati i parametri fondamentali e le relazioni esistenti tra di essi.

Viene successivamente studiata l'identificabilità a priori di tale modello, prendendone in considerazione anche i casi particolari.


Infine, viene presentato un esempio che illustra l'utilizzo pratico del modello.

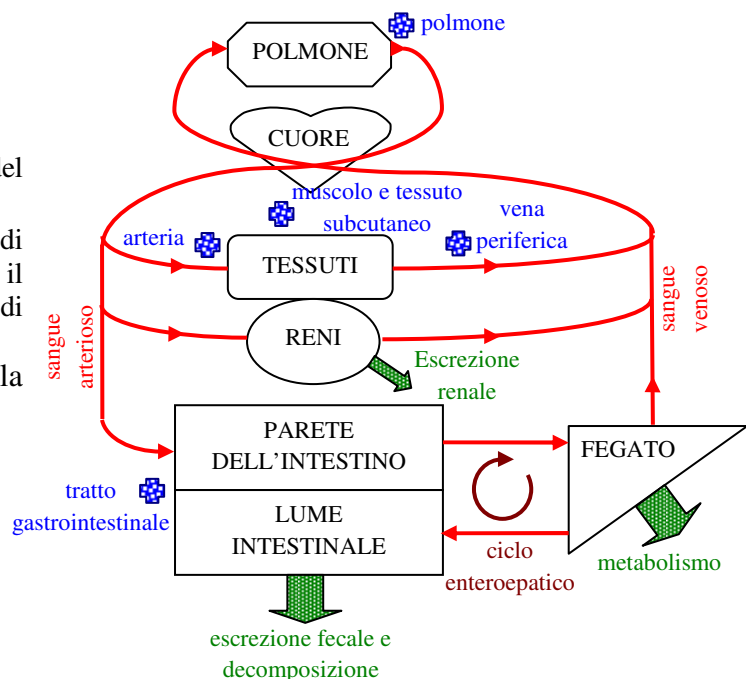
1. Basi fisiologiche della farmacocinetica

Per ottenere una somministrazione ottimale di un farmaco è di fondamentale importanza conoscere non solo i meccanismi con cui questo farmaco sarà assorbito, distribuito ed eliminato dal corpo ma anche la cinetica di questi processi; la farmacocinetica è la branca della farmacologia preposta a questo studio.

I processi che descrivono il corso del farmaco nell'organismo sono l'assorbimento, la distribuzione, il metabolismo e l'eliminazione (ADME, dai termini inglesi Absorption Distribution Metabolism Elimination).

Di solito non viene misurata direttamente la concentrazione del farmaco nell'organismo ma le misure vengono effettuate sul sangue o sul plasma; infatti il sangue trasporta il farmaco direttamente dal sito di somministrazione fino agli organi, sia quelli in cui il farmaco successivamente agisce sia quelli in cui il farmaco viene poi eliminato, vedere ad esempio il percorso seguito da un farmaco generico illustrato in Fig.1.

Fig.1: Rappresentazione schematica del percorso di un farmaco nell'organismo. Le frecce verdi rappresentano i percorsi di eliminazione dall'organismo mentre il simbolo  rappresenta un possibile sito di somministrazione del farmaco. Le linee rosse  rappresentano la circolazione sanguigna.



I meccanismi e i siti di somministrazione di un farmaco sono vari; infatti un farmaco può essere somministrato direttamente nei vasi sanguigni, ovvero in modo intravascolare, oppure non attraverso essi, ossia in modo extravascolare (è questo il caso di un farmaco assunto oralmente, o attraverso la pelle, o attraverso le vie respiratorie ai polmoni, ecc). Se somministrato per via extravascolare il farmaco deve essere assorbito, per poter raggiungere il sangue.

Attraverso la circolazione, il farmaco viene distribuito ai vari organi e il modo in cui questo avviene dipende da quanto bene ogni organo è irrorato di sangue, dalla sua grandezza, da come è vincolato il farmaco nel il sangue, dai tessuti e dalla permeabilità delle loro membrane.

Infine il farmaco può essere eliminato e i due tessuti di eliminazione principali sono i reni e il fegato.

1.1 Assorbimento, distribuzione ed eliminazione

L'*assorbimento* è il processo con il quale i farmaci si spostano dal sito di somministrazione al plasma; si parla di assorbimento solo se il farmaco viene assunto per via extravascolare.

Vi sono vari siti di misura della concentrazione del farmaco presente nel sangue o nel plasma; per rilevare se è stato assorbito o meno in un sito bisogna tener conto inoltre dei meccanismi e dei siti di eliminazione.

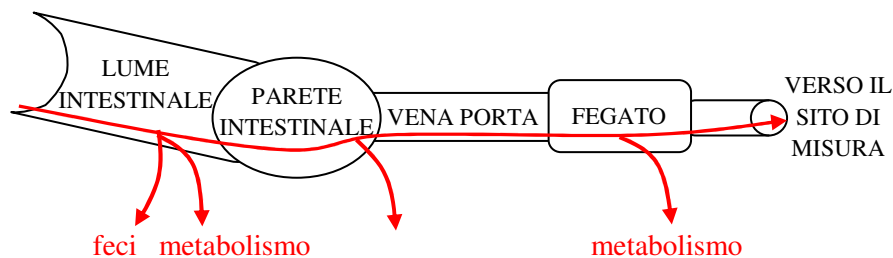


Fig.2: Quando un farmaco viene somministrato, nel processo di assorbimento, incontra parecchie barriere e siti di perdita. Infatti ci sono molti fattori che ostacolano questo meccanismo quali ad esempio l'incompleto scioglimento (se la dose somministrata è solida), la bassa permeabilità intestinale, il metabolismo, l'eliminazione del farmaco nel suo primo passaggio nel fegato.

Infatti, come si vede in Fig.1 e in Fig.2, sono diversi i siti in cui ci può essere perdita di farmaco quindi la rilevazione di farmaco assorbito dipende dalla misura in cui viene eliminato nei siti di escrezione e, ovviamente, dalla posizione dal sito di misura e di eliminazione; ovvero la perdita nei siti precedenti a quello di misura (come ad esempio nei tessuti gastrointestinali o nel fegato) contribuisce ad una diminuzione nell'assorbimento sistemico.

Si può quindi dire che esiste un limite all'assorbimento di un farmaco costituito dall'eliminazione dello stesso prima del sito di misura; il cosiddetto 'effetto del primo passaggio' è la perdita dovuta al primo transito del farmaco attraverso i siti di eliminazione durante l'assorbimento.

Si parla invece di *disposizione* per indicare tutti i processi che avvengono successivamente all'assorbimento di un farmaco, ovvero la distribuzione e l'eliminazione: infatti, una volta

assorbito, il farmaco è trasportato attraverso il sangue delle arterie a tutti i tessuti, inclusi gli organi di eliminazione.

Per *distribuzione* si intende il processo di trasferimento reversibile di un farmaco da e per il sito di misura (sangue o plasma).

Il percorso seguito può essere diverso, ad esempio si può parlare di circolo enteroepatico (Fig.1) se il farmaco espulso in bile, successivamente immagazzinato e poi rilasciato dalla cistifellea, transita nel piccolo intestino (o intestino tenue) e viene riassorbito nella circolazione. Se tutto il farmaco è riassorbito allora la secrezione biliare non è una via per l'escrezione quindi la circolazione descritta è una componente della distribuzione.

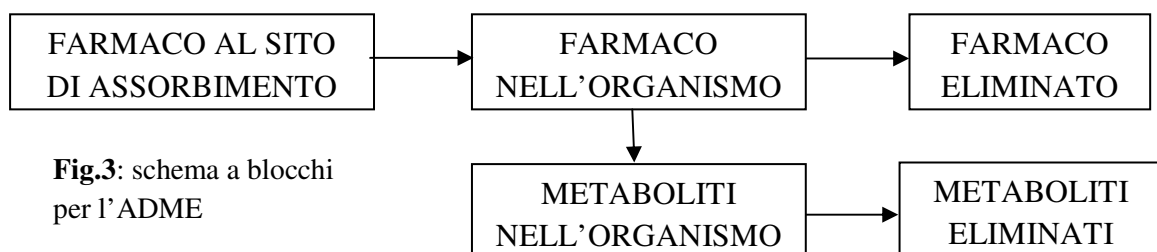
Per *eliminazione* invece si intende la perdita irreversibile di farmaco dal sito di misura (a differenza della distribuzione).

Si ripartisce in due processi: l'*escrezione*, ovvero la perdita irreversibile di farmaco inalterato chimicamente e il *metabolismo*, cioè la conversione da una specie chimica ad un'altra.

ADME come schema a blocchi

Si può vedere la presenza di un farmaco all'interno dell'organismo, descritta in termini di ADME (assorbimento, distribuzione, escrezione e metabolismo), attraverso uno schema a blocchi.

I vari blocchi si distinguono in due categorie: la prima è quella che comprende il trasporto, il sito di somministrazione, il corpo, le escrezioni, la seconda invece il metabolismo (separato poiché implica la conversione chimica quindi differisce chimicamente dal farmaco) e i metaboliti (sostanze che, dopo aver subito il processo di trasformazione, sono rese più facilmente assorbibili o eliminabili) nel corpo e negli escrementi.



Il modello che si ottiene (Fig.3), nel quale i blocchi rappresentano diversi siti e diverse specie chimiche, si basa sulla quantità di farmaco e di metaboliti; la quantità totale nel corpo è determinata da misure nel sangue o nel plasma.

Considerazioni sul bilancio di massa permettono la formulazione delle seguenti equazioni:

$$\sum \text{quantità molari di farmaco nei compartimenti (di trasporto o chimici)} = \text{Dose}$$

$$\sum \text{tassi di scambio del farmaco nei compartimenti} = 0$$

Ovvero:

$$\left\{ \begin{array}{l} \text{Dose} = \begin{array}{l} \text{quantità di} \\ \text{farmaco nel sito} \\ \text{di assorbimento} \end{array} + \begin{array}{l} \text{quantità di} \\ \text{farmaco} \\ \text{nel corpo} \end{array} + \begin{array}{l} \text{quantità di} \\ \text{farmaco} \\ \text{eliminato} \end{array} + \begin{array}{l} \text{quantità di} \\ \text{metaboliti} \\ \text{nel corpo} \end{array} + \begin{array}{l} \text{quantità di} \\ \text{metaboliti} \\ \text{eliminati} \end{array} \\ \text{tasso di scambio di} \\ \text{farmaco nel corpo} = \begin{array}{l} \text{tasso di} \\ \text{assorbimento} \end{array} - \begin{array}{l} \text{tasso di} \\ \text{eliminazione} \end{array} \end{array} \right.$$

Passaggio attraverso le membrane

L'insieme di processi che vanno sotto il nome di ADME richiedono un meccanismo di trasferimento attraverso le membrane che viene detto trasporto di farmaco.

Questo viene visto come un passaggio attraverso una serie di membrane e spazi sovrapposti, operanti come una macroscopica membrana funzionale, che impediscono il trasporto del farmaco e possono limitare la velocità di tutto il processo.

Ci sono diversi meccanismi di passaggio dei farmaci attraverso le membrane:

- La maggior parte passa attraverso le membrane per *diffusione*, un processo passivo che dipende dal gradiente di concentrazione; il movimento avviene dalla zona a elevata concentrazione a quella a concentrazione minore.

Il trasporto di farmaco continua finché non viene raggiunto l'equilibrio, condizione per la quale la concentrazione è equivalente da entrambi i lati della membrana; il passaggio di farmaco tra le regioni continua comunque all'equilibrio ma il flusso netto totale è nullo.

- È presente anche un altro processo passivo, detto *diffusione facilitata*, che avviene sempre per gradiente di concentrazione ma sono presenti delle proteine di canale o carrier che aiutano il passaggio di sostanze attraverso la membrana.

Questo avviene perché le membrane non sono barriere inerti e nello svolgimento della loro funzione, ovvero il mantenimento dell'ambiente cellulare interno, possono escludere (o eliminare) alcune sostanze o, come in questo caso, selezionare quelle ritenute vitali che magari, essendo polari, non riuscirebbero a passare (o passerebbero in modo troppo lento) attraversando la membrana.

Flusso sanguigno

É utile sapere che ruolo gioca il flusso sanguigno nello studio del movimento del farmaco nell'organismo non solo perchè è proprio il sangue a trasportare e rimuovere sostanze ma anche perchè l'irrorazione della sede di somministrazione influisce sull'assorbimento del farmaco.

Per capire il movimento del farmaco attraverso le membrane occorre fare delle considerazioni sulla perfusione, ovvero la distribuzione di sangue al tessuto; come si vede in Fig.4 a), se la membrana non offre resistenza la fase che avviene più lentamente è la perfusione e non la permeabilità mentre, vedi Fig.3 b), se la resistenza della membrana aumenta è la permeabilità, che riguarda il trasporto attraverso la membrana, la fase più lenta e il movimento del farmaco attraverso la membrana è lento e insensibile a cambiamenti nella perfusione.

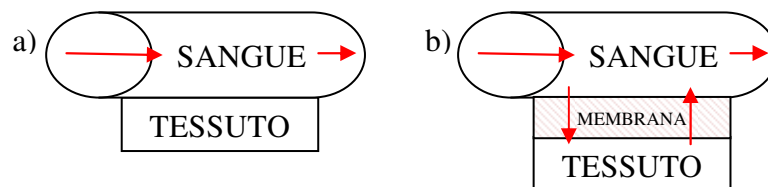


Fig.4: nello schema a) la membrana non offre resistenza e il farmaco nel sangue che lascia il tessuto è in equilibrio virtuale con quello nel tessuto (quindi sangue e tessuto possono essere visti come un solo compartimento). Nello schema b) la membrana offre resistenza, l'equilibrio non viene raggiunto nel tempo in cui il sangue lascia il tessuto (sangue e tessuto non possono essere visti come un unico compartimento).

Quindi, come la resistenza della membrana al farmaco aumenta (in seguito ad esempio a passaggi attraverso membrane più spesse o dense), si passa da un processo in cui è la perfusione a limitare la velocità ad un processo in cui è la permeabilità il fattore che frena lo svolgimento.

Assorbimento

Come già anticipato, l'assorbimento è il processo con il quale i farmaci inalterati si spostano dal sito di somministrazione al plasma (o al sangue) dove in pratica avviene la misura.

Vi sono due vie: quella intravascolare, in cui l'assorbimento viene considerato pari a zero e conta solo la dose somministrata, e quella extravascolare, in cui se i farmaci hanno lo scopo

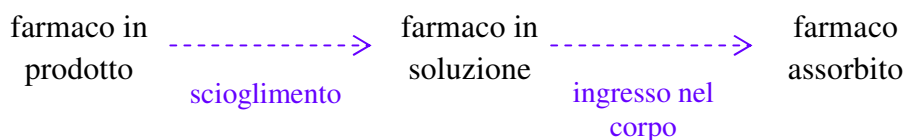
di agire in modo sistemico l'analisi del loro assorbimento all'interno dell'organismo risulta essere fondamentale.

Se si considera un farmaco somministrato extravascolarmente, si nota che perdite o ritardi durante l'assorbimento contribuiscono alla variabilità nella risposta del farmaco; infatti il movimento del farmaco dal sito di applicazione al sistema circolatorio influenza il tempo di inizio, l'intensità e la durata dell'effetto.

Il passaggio del farmaco attraverso le membrane che separano il sito di assorbimento dal sangue è un prerequisito per avere assorbimento e per fare ciò il farmaco deve essere in soluzione.

Tuttavia, poiché molti farmaci sono solidi, bisogna far passare particelle solide attraverso le membrane. In questo caso il farmaco deve essere sciolto per essere assorbito; ci sono quindi due tipi di assorbimento:

- L'assorbimento da *forme di dosaggio solide* si configura come un processo a due passi:



Se il processo più veloce è quello di scioglimento la maggior parte del farmaco è dissolta prima che ne venga assorbita una quantità significativa, ovvero è la permeabilità (piuttosto che lo scioglimento) che limita l'assorbimento.

La situazione più frequente è quella in cui lo scioglimento avviene più lentamente; l'assorbimento però non può procedere più velocemente di quanto il farmaco si sciogla quindi è un processo in cui lo scioglimento limita l'assorbimento.

- Assorbimento da *soluzione*: tiene conto di due tipi di assorbimento, quello gastrointestinale e quello da siti intramuscolari e sottocutanei.

1) Nel primo processo l'assorbimento dei composti è più veloce nell'intestino tenue che nello stomaco quindi l'analisi dello svuotamento gastrico è fondamentale per il controllo della velocità di assorbimento del farmaco.

Solitamente il cibo rallenta lo svuotamento gastrico per cui viene consigliato di prendere farmaci a stomaco vuoto se si desidera un inizio rapido dell'effetto; lo stomaco può essere visto come un organo di deposito da cui percentuali di farmaco sono espulse (tramite peristalsi) verso i siti di assorbimento dell'intestino tenue.

L'assorbimento può non essere completo perchè il farmaco deve passare il lume gastrointestinale, attraversare la parete dell'intestino e il fegato prima di entrare nel sistema di circolazione generale.

Se i farmaci sono permeabili l'assorbimento è rapido e di solito completo dentro l'intestino tenue; l'assorbimento di farmaci meno permeabili (di solito polari) avviene sempre prevalentemente nell'intestino tenue ma è improbabile che sia completo entro un limitato periodo.

Di solito comunque il basso intestino è il sito di assorbimento predominante.

- 2) Nel secondo processo l'assorbimento è limitato della perfusione (aumenti nel flusso sanguigno lo accelerano). Questa dipendenza dipende dalla natura della barriera tra il sito di iniezione (fluido interstiziale) e il sangue, infatti essa offre una bassa resistenza al movimento del farmaco nel sangue.

Distribuzione

La distribuzione è il processo che include i trasporti reversibili di un farmaco da una sede ad un'altra all'interno del corpo; è possibile ricavare molti dati sul meccanismo di distribuzione nell'organismo da osservazioni sul sangue o sul plasma.

La diffusione di un farmaco attraverso il sangue e i tessuti avviene a diverse velocità e proporzioni; è un processo influenzato da diversi fattori (quali ad esempio il trasporto del farmaco ai tessuti attraverso il sangue e la predisposizione ad attraversare le loro membrane, il vincolo tra il farmaco e il sangue o i tessuti, ecc).

Anche in questo caso, come per l'assorbimento, si possono fare delle considerazioni sulla perfusione, ossia la distribuzione di sangue al tessuto, e sulla permeabilità, ovvero la caratterizzazione del trasporto attraverso la membrana, e su come questi due fattori influenzino la distribuzione del farmaco nell'organismo.

La *perfusione* costituisce un limite (alla velocità di processo) se le membrane dei tessuti non ostacolano la distribuzione, ovvero tessuti meglio irrorati assorbono un farmaco più rapidamente; quindi sussiste una relazione diretta tra il tasso di perfusione dei tessuti e il tempo richiesto per distribuire un farmaco al tessuto.



Fig.5: il farmaco in ingresso al tessuto ha una concentrazione arteriosa C_A e flusso pari a $Q \cdot C_A$ dove Q è il flusso sanguigno; il farmaco che lascia il tessuto ha concentrazione venosa C_V e flusso pari a $Q \cdot C_V$.

La concentrazione di farmaco nel tessuto C_T aumenta quando il tasso d'ingresso è maggiore del tasso di uscita del sangue venoso; la quantità nel tessuto è data dal prodotto $V_T \cdot C_T$ dove V_T è il volume del tessuto.

La figura mostra un tessuto irrorato di sangue in cui la distribuzione è limitata dalla perfusione e non è presente eliminazione.

Come si vede in Fig.5, senza un'effettiva resistenza al movimento nel tessuto, il sangue e il tessuto possono essere visti come un unico compartimento (concentrazione nel sangue venoso C_V in equilibrio con quella nel tessuto C_T). In ogni istante vale la relazione:

$$\text{Quantità di farmaco nel tessuto} = V_T \cdot K_p \cdot C_V$$

$$\text{dove } K_p = \text{costante di distribuzione} = \frac{C_T}{C_V}$$

È utile definire inoltre un altro parametro che misura quanto velocemente il farmaco lascia il tessuto se la concentrazione arteriosa si riduce improvvisamente a zero

$$k_T = \text{tasso di uscita frazionale} = \frac{\text{flusso di uscita}}{\text{quantità nel tessuto}} = \frac{Q \cdot C_V}{V_T \cdot K_p \cdot C_V} = \frac{Q/V_T}{K_p}$$

Infine è opportuno definire (come per l'eliminazione) il tempo di dimezzamento come:

$$t_{1/2} = \frac{\ln 2}{k_T} = \frac{0.693}{k_T}$$

Quindi i farmaci lasciano più lentamente tessuti che hanno elevata K_p e che sono poco perfusi.

Se la concentrazione arteriosa viene mantenuta costante nel tempo ma la concentrazione tessutale aumenta, il tasso di assorbimento tessutale diminuisce, finché non viene raggiunto l'equilibrio e si ottengono le relazioni:

$$C_V = C_A \text{ e } C_T = K_p \cdot C_A$$

Dunque il tempo di processo aumenta se la perfusione è minore (minor irroramento) e se aumenta la partizionamento del farmaco nel tessuto (ovvero la concentrazione di farmaco nel tessuto).

Per quanto riguarda invece la *permeabilità*, essa costituisce un limite (alla velocità di processo) per farmaci polari che si diffondono attraverso membrane lipoidali unite saldamente.

La concentrazione nel plasma raggiunta dopo che la distribuzione è completa è il risultato della dose somministrata e della portata (o il grado) di distribuzione, definita da un volume apparente di distribuzione V dove:

$$V = \frac{A}{C} = \frac{\text{quantità di farmaco nell'organismo all'equilibrio}}{\text{concentrazione del plasma (con il farmaco)}}$$

Se il volume del plasma è V_p , questa relazione è utile a stimare la frazione di farmaco che si trova nel plasma, che quindi è data da:

$$\text{frazione di farmaco nel plasma} = \frac{\text{quantità nel plasma}}{\text{quantità nel corpo}} = \frac{V_p \cdot C}{V \cdot C} = \frac{V_p}{V}$$

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

e si nota che più V aumenta e minore è la frazione di farmaco nel plasma.

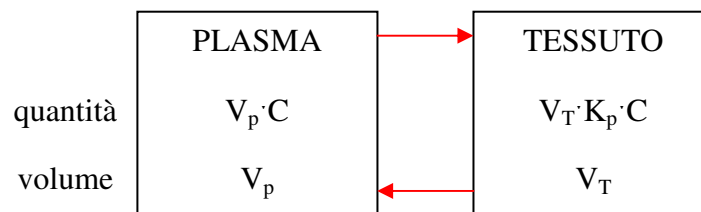


Fig.6: modello a due compartimenti in cui il farmaco nell'organismo è distribuito tra il compartimento che rappresenta il plasma e quello che rappresenta un tessuto.

Dalle relazioni

$$A = V_p \cdot C + V_T \cdot K_p \cdot C = (V_p + V_T \cdot K_p) \cdot C$$

$$A = V \cdot C$$

Si ottiene

$$V = V_p + V_T \cdot K_p$$

dove $V_T \cdot K_p$ è il volume apparente del tessuto visto dalla misura del farmaco nel plasma

È utile considerare un modello come quello in Fig.5 e poi estenderlo al caso più generale. Infatti se si espande il modello per tutti i tessuti nel corpo, il volume di distribuzione di un farmaco è la somma del volume del plasma più la somma dei volumi apparenti di distribuzione di ogni tessuto.

$$V = V_p + \sum_{\substack{\text{tessuti} \\ \text{nel corpo}}} V_{\text{apparente di distribuzione del tessuto}}$$

Eliminazione

L'eliminazione di un farmaco, come già anticipato, avviene tramite l'*escrezione* (attraverso la bile, la respirazione, i reni,..) e il *metabolismo*.

I prodotti del metabolismo sono vari: la trasformazione chimica fornisce infatti sia un meccanismo per liberare il corpo da composti indesiderati ed estranei che per generare prodotti attivi.

Le vie metaboliche di un farmaco sono classificate in base alle alterazioni chimiche e le più comuni sono l'ossidazione, la riduzione, l'idrolisi e la coniugazione; i metaboliti possono poi subire un ulteriore metabolismo.

Di norma il principale, se non unico, sito di metabolismo è il fegato, tuttavia a volte un farmaco viene metabolizzato anche in altri tessuti come i reni, la pelle, i polmoni, il sangue e la parete gastrointestinale.

Quando si parla di eliminazione inoltre è di fondamentale importanza introdurre il concetto di *clearance* (CL), parametro necessario per la valutazione del meccanismo di rimozione.

La clearance è il fattore di proporzionalità tra il tasso di eliminazione di un farmaco e la concentrazione di plasma (con farmaco), ed è definita dalla relazione:

$$\text{tasso di eliminazione} = CL \cdot C$$

Se si considera la perdita attraverso un organo di eliminazione (supposto in equilibrio), la sola ragione di differenza tra la concentrazione venosa (C_V) e arteriosa (C_A) è l'eliminazione (considerazione ragionevole per i reni e il fegato, perché sono tra gli organi più altamente perfusi e quindi tra quelli che si riequilibrano più velocemente); valgono le relazioni:

$$\text{tasso di ingresso} = Q \cdot C_A$$

$$\text{tasso di uscita} = Q \cdot C_V$$

$$\text{tasso di estrazione} = Q \cdot (C_A - C_V)$$

Ora, se il tasso di estrazione è legato a quello di ingresso, viene derivato un parametro detto *rapporto di estrazione* E, compreso tra 0 (se non c'è eliminazione) e 1 (se non fuoriesce farmaco dall'organo), definito da

$$E = \frac{\text{tasso di estrazione}}{\text{tasso di ingresso}} = \frac{C_A - C_V}{C_A}$$

Se inoltre il tasso di estrazione del farmaco è collegato alla concentrazione del sangue in ingresso allora si trova il valore della clearance tramite la formula precedente:

$$CL = \frac{Q \cdot (C_A - C_V)}{C_A}$$

Siccome infine è la concentrazione del sangue ad essere misurata, ciò che si ottiene è la clearance del sangue $CL_b = QE$; questo parametro in definitiva può essere considerato come il volume di sangue dal quale tutto il farmaco sembra essere rimosso per unità di tempo.

Come si può dedurre, il valore della clearance dipende dal fluido di riferimento; per esempio è importante sapere se le sue misure sono eseguite sul farmaco nel plasma o nel sangue.

Per passare da CL_{plasma} a CL_{sangue} si usa la seguente relazione:

$$CL_{\text{plasma}} \cdot C_{\text{plasma}} = CL_{\text{sangue}} \cdot C_{\text{sangue}}$$

La clearance totale è la somma di tutte le clearance di ogni singolo organo di eliminazione.

Box 1: Clearance epatica (esempio)

Come già accennato è il fegato l'organo con la maggior capacità metabolica; la misura quantitativa mirata alla stima della sua abilità di eliminare un farmaco è la clearance epatica. La rimozione di farmaco dal fegato viene considerata in termini di conservazione della massa ovvero $CL_{\text{sangue epatico}} = Q_H \cdot E_H$ (la lettera H indica la parola 'epatico').

Se E_H (frazione di estrazione epatica) è un valore elevato il fegato è in grado di rimuovere tutto il farmaco in ingresso nonostante i legami del farmaco con il sangue (o il plasma) e, poiché il tasso di eliminazione dipende dalla concentrazione totale di farmaco nel sangue, minori sono i legami presenti meglio il farmaco viene rimosso.

Se invece E_H è un valore basso, la clearance dipende da questi legami perché solo il farmaco libero sciolto penetra le membrane ed è disponibile per l'eliminazione.

Quindi se C_L è la concentrazione di farmaco non vincolato nel plasma che lascia il fegato, CL_L è la clearance basata sulla concentrazione 'libera' e f_L è la frazione di farmaco non vincolato nel plasma, allora:

$$\text{tasso di eliminazione} = CL_L \cdot C_L$$

$$CL_H = CL_L \cdot f_L$$

1.2 Dose intravenosa

Le vie di somministrazione intravascolari sono due, endovenosa ed intra-arteriosa, ed è importante distinguerle e scegliere quella corretta per la somministrazione perché modalità diverse influenzano in modi diversi il processo farmacocinetico.

Di solito la via di somministrazione intra-arteriosa non viene usata (a parte alcuni casi specifici in cui si desidera ottenere elevate concentrazioni di farmaco in uno specifico organo o tessuto), e viene scelta come via principale quella di somministrazione endovenosa. Se l'iniezione viene eseguita in maniera rapida si possono ottenere velocemente elevate concentrazioni di farmaco nel sangue, mentre se viene effettuata ad un tasso controllato può essere mantenuta una concentrazione costante.

I grafici in Fig.7 rappresentano un tipico andamento temporale della concentrazione nel plasma di un farmaco generico.

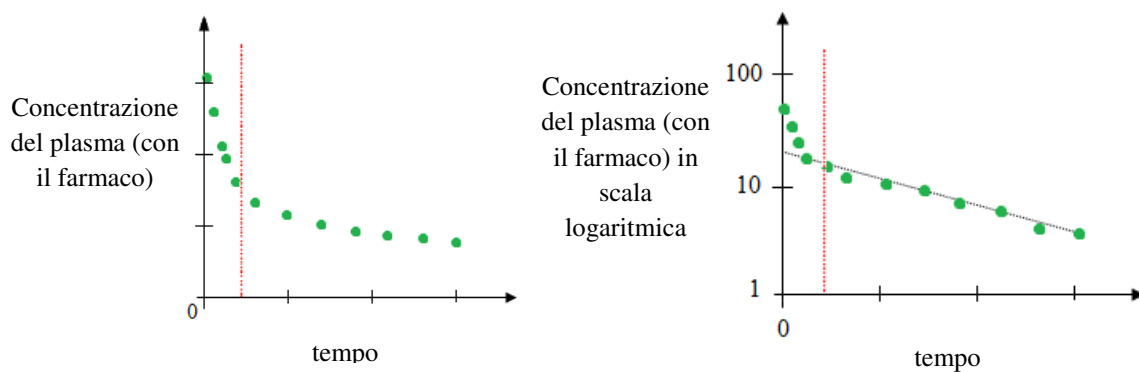


Fig.7: Andamento della concentrazione nel plasma di un farmaco in funzione del tempo. Dopo una prima fase, detta di distribuzione, in cui la concentrazione diminuisce molto rapidamente, nella seconda fase, detta di eliminazione, il calo avviene molto più lentamente. Inoltre (vedi grafico a destra) si nota che nella seconda fase il declino della concentrazione espressa in scala logaritmica avviene linearmente con il tempo.

Fase di distribuzione

La distribuzione determina il primo rapido declino nella concentrazione del plasma (vedi Fig.7, prima della linea rossa tratteggiata)

I cambiamenti nel tempo della concentrazione di solito riflettono soprattutto movimenti, più che perdite, del farmaco dentro il corpo; infatti la frazione di dose somministrata persa durante questa fase è bassa.

Fase di eliminazione

L'eliminazione determina il secondo declino (più lento) della concentrazione del plasma (vedi Fig.7, dopo la linea rossa tratteggiata); questa fase è caratterizzata da due parametri:

- il *periodo di dimezzamento di eliminazione* ($t_{1/2}$): tempo impiegato dalla concentrazione del plasma per dimezzarsi.

- il *volume apparente di distribuzione* (V): volume nel quale il farmaco si distribuisce nel corpo all'equilibrio e vale

$$V = \frac{A}{C} = \frac{\text{quantità di farmaco nell'organismo}}{\text{concentrazione di farmaco nel plasma}} = \frac{\text{volume del plasma (alla concentrazione del farmaco)}}{\text{richiesto per tenere conto di tutto il farmaco nel corpo}}$$

V è utile per stimare o la concentrazione del plasma se viene somministrata una quantità nota di farmaco all'organismo o la dose necessaria per ottenere una certa concentrazione di plasma.

Prerequisito per il calcolo di V è l'equilibrio di distribuzione tra il farmaco nei tessuti e quello nel plasma.

Come si deduce anche dai grafici in Fig.7, la concentrazione del plasma durante la fase di eliminazione è proporzionale al tempo tramite l'equazione:

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

dove k è il coefficiente angolare della retta (ottenuta in fase di eliminazione) nel secondo grafico di Fig.7

Moltiplicando il tutto per il volume apparente V si ottiene:

$$A = \text{Dose} \cdot e^{-kt}$$

Si trova allora facilmente il tempo di dimezzamento tramite i seguenti passaggi:

$$\frac{C}{C(0)} = 0.5 = e^{-kt} \quad \text{quindi} \quad t_{1/2} = \frac{\ln 2}{k} = \frac{0.693}{k}$$

Si può inoltre calcolare la clearance totale (CL), ovvero il parametro che collega la concentrazione al tasso di eliminazione del farmaco:

$$\text{tasso di eliminazione} = CL \cdot \text{concentrazione}$$

$$\text{quindi, poichè } k = \frac{\text{tasso di eliminazione}}{\text{quantità di farmaco nel corpo}}, \text{ allora}$$

$$CL = \frac{k \cdot V \cdot C}{C} = k \cdot V = \frac{0.693V}{t^{1/2}}$$

Dai grafici in Fig.7, conoscendo la clearance, si può ricavare la seguente relazione:

$$\text{Dose} = CL \cdot \text{AUC}$$

dove AUC è l'area totale sotto la curva della concentrazione sul tempo

Viene infine definita la quantità eliminata di farmaco in un tempo infinitesimo come:

$$\text{quantità eliminata di farmaco in } dt = (CL \cdot C)dt$$

1.3 Volume del campo accessibile

Come già premesso, la misura della distribuzione del farmaco è descritta in termini di volume che viene definito come la costante di proporzionalità tra la quantità di farmaco nel corpo e la sua concentrazione nel plasma:

$$M(t) = V \cdot C(t)$$

E, sapendo che D è la dose somministrata, quindi $M(0) = D$, vale:

$$V_c = \frac{D}{C(0)} = \text{volume del compartimento centrale (detto anche campo accessibile)}$$

1.4 Il Principio di Fick

“In un particolare punto del sistema circolatorio deve uscire quanto è entrato meno ciò che è stato eliminato o immagazzinato più ciò che è stato aggiunto.” (vedi figura)

L’osservazione, che descrive il principio di Fick, riguarda i flussi e serve per caratterizzare gli organi allo scopo di comprendere ciò che accade al farmaco all’interno dell’organismo.

Per la successiva analisi inoltre è necessario considerare le due leggi seguenti (che hanno validità in ogni punto del sistema circolatorio):

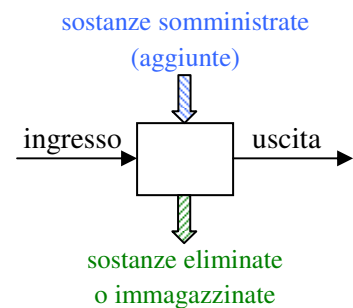
- *Conservazione del volume*: la somma del flusso di sangue entrante deve essere uguale alla somma dei flussi di sangue uscenti
- *Conservazione della massa*: la quantità di farmaco uscente deve essere uguale a quella che è entrata, meno quella che è stata persa (eliminata o immagazzinata nell’organo), più quella che è stata aggiunta dall’esterno (sommministrata).

Detto quindi Q il flusso di sangue, M la quantità di farmaco, C la concentrazione, valgono le relazioni:

$$Q_{in} = Q_{out} + Q_{loss} \text{ dove}$$

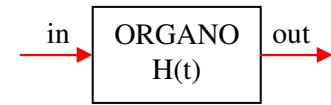
- Q_{in} è il flusso d’ingresso totale (comprese sia le sostanze d’ingresso sia quelle somministrare)
- Q_{out} è il flusso d’uscita
- Q_{loss} è il flusso ‘di perdita’ (comprensivo delle sostanze eliminate o immagazzinate)

$$M_{in} = M_{out} + M_{loss} \text{ sapendo che } M = Q \cdot C$$



1.5 Gli organi descritti da funzioni di trasferimento

Per semplicità si considera un organo irrorato da un unico vaso sanguigno entrante ed un unico vaso sanguigno uscente e in cui non ci sia eliminazione o immagazzinamento di farmaco; dalle relazioni del paragrafo 1.5 con Q flusso di sangue e C concentrazione, si osserva innanzitutto che $Q_{in} = Q_{out} = Q$.



Ipotizzando di essere nella situazione di un sistema lineare, si definisce una funzione di trasferimento $H(t)$ che lega la concentrazione del flusso entrante a quella del flusso uscente:

$$C_{out} = H * C_{in}$$

$H(t)$ rappresenta allora la frazione di farmaco che entra nell'organo al tempo nullo ed esce al tempo t ; allora:

$$\text{frazione di farmaco totale (nell'organo)} = \int_0^{\infty} H(t) dt = F$$

È utile all'analisi suddividere gli organi in due gruppi, quelli '*eliminanti*' (il sistema comprende un flusso di eliminazione) e quelli '*non eliminanti*'; occorre però prima definire un ulteriore parametro E , detto *rapporto di estrazione (dell'organo)*, per il quale vale la relazione:

$$\begin{cases} F = 1 & , \text{ se non c'è eliminazione dall'organo} \\ F = 1 - E & , \text{ altrimenti} \end{cases}$$

Organo non eliminante

La quantità di farmaco nell'organo M_T è data dal prodotto della sua concentrazione C_T per volume dell'organo V_T ovvero $M_T = V_T \cdot C_T$ e, considerando l'organo come un sistema lineare, vale la relazione

$$QC_{out}(t) = QC_{in}(t) - M_T'(t)$$

Utile all'analisi è il parametro K_p , detto *coefficiente di partizione del tessuto*, definito come

$$K_p = \frac{C_T}{C_{out}}, \text{ che inserito nell'equazione porta alla formulazione seguente:}$$

$$Q \frac{C_T}{K_p} = QC_{in}(t) - V_T C_T'(t) \text{ ovvero } V_T C_T'(t) = Q \left(C_{in} - \frac{C_T}{K_p} \right)$$

Se si considera la condizione iniziale $C_T(0) = 0$, ovvero di non avere farmaco inizialmente nel tessuto, e si tiene C_{in} costante, la soluzione dell'equazione è:

$$C_T(t) = C_{in}K_p \left(1 - e^{-\frac{tQ}{V_T K_p}} \right)$$

ovvero la concentrazione di farmaco nel tessuto tende al valore $C_{in}K_p$ e la velocità con cui questo avviene è dato da un parametro, detto *costante di tessuto*, definito come:

$$k_T = \frac{Q}{V_T K_p}$$

$$\text{allora } M_T(t) = V_T C_{in} K_p \left(1 - e^{-\frac{tQ}{V_T K_p}} \right)$$

Organo eliminante

La quantità di farmaco nell'organo M_T è data ancora dal prodotto della sua concentrazione C_T per volume dell'organo V_T ossia $M_T = V_T \cdot C_T$; in questo caso però deve essere considerato un ulteriore fattore per ricavare l'equazione differenziale che descrive il sistema, ovvero la quantità di farmaco eliminata per unità di tempo definita come segue:

$$\text{quantità di farmaco eliminata per unità di tempo} = CL_{int} C_L$$

dove CL_{int} è la clearance intrinseca del tessuto (richiama la capacità del tessuto di liberare un farmaco privo di vincoli nel flusso sanguigno o nel plasma) e C_L è la concentrazione locale di farmaco libero; posso definire inoltre $C_{T,L}$, concentrazione di farmaco libero nel tessuto, come il prodotto tra f_L e C_{out} , perché è in equilibrio con la concentrazione libera (nel vaso) uscente.

L'equazione differenziale che allora descrive il sistema è

$$V_T C_T'(t) = Q[C_{in}(t) - C_{out}(t)] - CL_{int} C_{out} f_L$$

o, ponendo $C_T = C_{out} K_p$, è:

$$V_T K_p C_{out}'(t) + C_{out}(t)(Q + CL_{int} f_L) = Q C_{in}(t)$$

Se la clearance è costante come pure C_{in} , in regime stazionario si ottiene l'equazione di bilanciamento:

$$C_{out}(Q + CL_{int} f_L) = Q C_{in}$$

Da cui si ricava il rapporto di estrazione dell'organo come

$$E = \frac{C_{in} - C_{out}}{C_{in}} = \frac{f_L CL_{int}}{Q + f_L CL_{int}}$$

Viene allora definita la clearance dell'organo $CL_{organo} = Q \cdot E = \frac{Q f_L CL_{int}}{Q + f_L CL_{int}}$

Riscrivendo l'equazione che descrive il sistema in funzione di E, ovvero

$$V_T K_p C_{out}' + Q \cdot \frac{1}{1-E} \cdot C_{out} = Q C_{in}$$

La cui funzione di trasferimento è definita da

$$H(t) = k_T e^{-\frac{k_T t}{1-E}}$$

Funzione degli organi eliminanti è di mantenere l'ambiente interno costante attraverso l'eliminazione di prodotti metabolici di scarto e di sostanze assorbite in eccesso (al bisogno corporeo). I maggiori organi eliminanti sono i reni e il fegato.

1.6 L'apparato circolatorio sanguigno

Per l'analisi e la trattazione matematica dei processi che subisce un farmaco all'interno dell'organismo occorre fare una premessa introduttiva sul modello fisiologico.

Come già anticipato, la via più comune di somministrazione di un farmaco, quella che verrà poi presa in considerazione per lo studio del modello a due compartimenti, è la via intravascolare (e in particolare endovenosa).

È quindi fondamentale conoscere l'apparato circolatorio sanguigno e come questo connette i vari organi per poter poi costruire il modello (matematico) fisiologico.

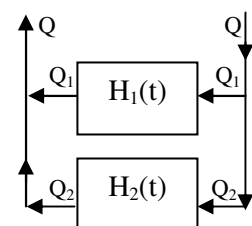
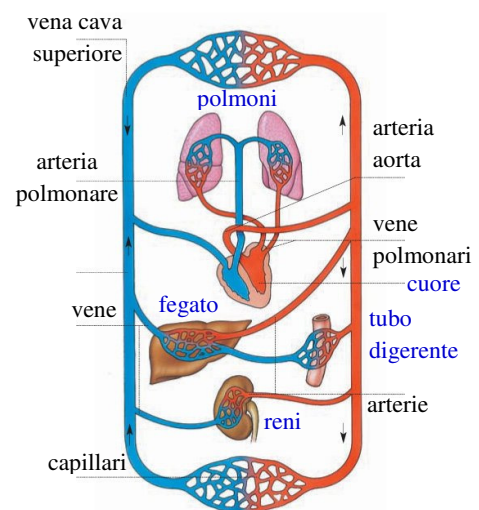
Esso è formato da vari tessuti tra cui il cuore e i vasi sanguigni suddivisi nelle arterie che portano il sangue dal cuore a tutto il corpo, nelle vene che trasportano il sangue ricco di anidride carbonica ai polmoni e le sostanze di rifiuto a fegato e reni e nei capillari che permettono lo scambio tra sangue e tessuti.

Ora, per capire come connettere i vari organi e tessuti e creare il modello di circolazione, considero due casi: organi in parallelo e organi in serie.

- *Organi in parallelo:* per determinare la funzione di trasferimento totale $H(t)$ bisogna impostare le equazioni

$$Q = Q_1 + Q_2$$

$$Q C_{out}(t) = Q_1 C_1(t) + Q_2 C_2(t) = Q_1 (H_1 * C_{in})(t) + Q_2 (H_2 * C_{in})(t)$$



Quindi

$$H(t) = \frac{Q_1}{Q} H_1(t) + \frac{Q_2}{Q} H_2(t)$$

Per cui la frazione totale di farmaco nel sistema è

$$F = \int_0^{\infty} H(t) dt = \frac{Q_1}{Q} F_1 + \frac{Q_2}{Q} F_2 = \frac{Q_1}{Q} (1-E_1) + \frac{Q_2}{Q} (1-E_2)$$

dove E_i è il rapporto di estrazione dell'organo i .

- *Organi in serie:* per determinare la funzione di trasferimento totale $H(t)$ bisogna impostare le equazioni

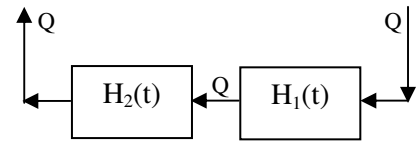
$$Q = Q_1 = Q_2$$

$$C_1(t) = (H_1 * C_{in})(t) = C_{in,2}(t)$$

$$C_{out}(t) = C_2(t) = (H_2 * C_{in,2})(t) = (H_2 * H_1 * C_{in})(t)$$

Quindi

$$H(t) = (H_1 * H_2)(t)$$



Il sistema circolatorio si può suddividere in due parti: la prima consiste nelle vene, nei polmoni e nelle arterie mentre la seconda comprende gli altri organi (la maggior parte in parallelo, collegano arterie e vene).

- Gli organi della prima classe vengono considerati in serie per cui

$$H_I(t) = (H_{vene} * H_{polmoni} * H_{arterie})(t)$$

- Nella seconda classe, considerando l'intestino e il fegato come un unico organo, tutti gli organi sono in parallelo per cui

$$H_{II}(t) = \sum_k \frac{Q_k}{Q} H_k(t)$$

La funzione di trasferimento totale, che descrive la circolazione (di primo passaggio) per una molecola di farmaco è allora:

$$H(t) = (H_I * H_{II})(t)$$

E vale la proprietà:

$$QC_{in} = H * (QC_{in})$$

2. Modello a due compartimenti

2.1 Variabili del modello

Come già anticipato l'obiettivo è quello di formulare, a partire dalle considerazioni fatte nel capitolo precedente, un modello compartimentale che descriva i processi subiti dal farmaco nell'organismo.

Variabili fondamentali sono:

- $M(t)$: quantità di farmaco presente nel sistema all'istante t ;
- $a(t)$: tasso con il quale il farmaco entra nel sistema all'istante t , comprende flussi in ingresso e aggiunti o assorbiti, $a(t) = a_{in}(t) + a_{ass}(t)$;
- $e(t)$: tasso con il quale il farmaco viene eliminato dal sistema all'istante t , comprende flussi in uscita e eliminati (questi ultimi descritti dalla clearance), $e(t) = e_{out}(t) + e_{elim}(t)$;
- $C(t)$: concentrazione di farmaco in qualche scomparto ematico all'istante t ;

L'equazione che si ricava dal principio di bilancio di massa (vedi par.1.4 'Principio di Fick') è:

$$\frac{d[M(t)]}{dt} = M'(t) = a(t) - e(t)$$

Si considera, per semplicità e perché è la via più comune, una dose impulsiva di farmaco D somministrata per via endovenosa quindi $a_{ass}(t)$ risulta essere nullo e la quantità di farmaco (nel sito di somministrazione) all'istante iniziale è proprio D . L'equazione si riscrive allora come:

$$M'(t) = a_{in}(t) - e(t), M(0) = D$$

Introducendo i volumi dei compartimenti si può esprimere il tutto anche in termini di concentrazione, grazie alla relazione $M(t) = V \cdot C(t)$.

2.2 Equazioni del modello

Il primo compartimento, M_c , è detto anche compartimento centrale perché il farmaco è somministrato in e distribuito da esso; è infatti lo spazio sul quale una dose di bolo si distribuisce immediatamente. Il suo volume è V_c e la quantità di farmaco presente in questo compartimento all'istante t è $M_c(t)$; vale allora la relazione $M_c(t) = C_c(t)V_c$ con $C_c(t)$ concentrazione all'istante t .

Il secondo compartimento, M_p , è detto anche compartimento periferico (o secondario), dove il farmaco si distribuisce in un secondo momento e più lentamente. Il suo volume è V_p e la quantità di farmaco presente al suo interno all'istante t è $M_p(t)$; vale la relazione $M_p(t) = C_p(t)V_p$ con $C_p(t)$ concentrazione all'istante t .

Ipotizzando che siano presenti scambi di molecole di farmaco tra i compartimenti, dalle condizioni sul bilancio di massa è possibile giungere a due equazioni:

$$M_c'(t) = (\text{flusso dallo spazio secondario al centrale}) - (\text{flusso dallo spazio centrale al secondario}) - (\text{flusso di eliminazione dallo spazio centrale})$$

$$M_p'(t) = (\text{flusso dallo spazio centrale al periferico}) - (\text{flusso dallo spazio periferico al centrale}) - (\text{flusso di eliminazione dallo spazio periferico})$$

dove

- (flusso dallo spazio centrale al periferico) = $CL_d C_c(t)$; CL_d è un parametro detto clearance di distribuzione
- (flusso dallo spazio periferico al centrale) = $BC_p(t)$;
- (flusso di eliminazione dallo spazio centrale) = $CL_c C_c(t)$; CL_c è un parametro detto clearance di eliminazione centrale
- (flusso di eliminazione dallo spazio periferico) = $EC_p(t)$;

nell'analisi si considereranno tutti i termini, eccetto $C_c(t)$ e $C_p(t)$, costanti nel tempo.

Le due equazioni possono essere allora riscritte nel modo seguente:

$$V_c C_c'(t) = BC_p(t) - CL_d C_c(t) - CL_c C_c(t) = BC_p(t) - C(L_d + L_c)C_c(t) \quad , \quad C_c(0) = D/V_c$$

$$V_p C_p'(t) = CL_d C_c(t) - BC_p(t) - EC_p(t) = CL_d C_c(t) - (B + E)C_p(t) \quad , \quad C_p(0) = 0$$

Considerando i termini in funzione della quantità di farmaco nei due compartimenti si ottiene infine il sistema:

$$\begin{cases} M_c'(t) = k_{pc} M_p(t) - (k_{cp} + k_{ce})M_c(t) \\ M_p'(t) = k_{cp} M_c(t) - (k_{pc} + k_{pe})M_p(t) \end{cases} \quad , \quad \begin{cases} M_c(0) = D \\ M_p(0) = 0 \end{cases}$$

dove le costanti di trasferimento (tra i compartimenti e di eliminazione dagli stessi) sono:

$$k_{pc} = \frac{B}{V_p}, \quad k_{cp} = \frac{CL_d}{V_c}, \quad k_{ce} = \frac{CL_c}{V_c}, \quad k_{pe} = \frac{E}{V_p}$$

Dalle equazioni si può dedurre che la variazione (temporale) della quantità di farmaco vale:

$$\begin{aligned} M'(t) &= M_c'(t) + M_p'(t) = k_{pc}M_p(t) - k_{cp}M_c(t) - k_{ce}M_c(t) + k_{cp}M_c(t) - k_{pc}M_p(t) - k_{pe}M_p(t) \\ &= -k_{ce}M_c(t) - k_{pe}M_p(t) = CL_c C(t) - k_{pe}M_p(t) \end{aligned}$$

Ricordando che vale la seguente relazione:

$$(*) M'(t) = -CL(t) \cdot C(t)$$

Si può dedurre la funzione clearance come:

$$CL(t) = CL_c + k_{pe} \frac{M_p(t)}{C(t)}$$

Per trovare il suo valore medio, supponendo che tutto il farmaco venga alla fine eliminato, ovvero che $M(\infty) = 0$, bisogna considerare l'equazione che si ricava da (*):

$$D = \int_0^{\infty} CL(t)C(t)dt \quad \text{per cui}$$

$$CL_{\text{media}} = \frac{D}{\int_0^{\infty} C(t)dt} = \frac{DV_c}{\int_0^{\infty} M_c(t)dt} = V_c \left(k_{ce} + \frac{k_{cp}k_{pe}}{k_{pc} + k_{pe}} \right)$$

Solo se $k_{pe} = 0$, ovvero se non c'è eliminazione dal compartimento periferico, la funzione clearance è costante e vale $V_c k_{ce}$.

Ulteriore parametro utile per la caratterizzazione del farmaco all'interno dell'organismo è il tempo medio di permanenza, in inglese *mean residence time* ovvero MRT; esso descrive il tempo medio speso del medicinale nel corpo.

Se si considera il rapporto $\frac{M(t)}{D}$ come la funzione sopravvivenza di distribuzione di una variabile T che rappresenta il tempo speso dal farmaco nell'organismo, allora vale la relazione:

$$\text{Probabilità[tempo speso dal farmaco nel corpo sia } T > t] = P[T > t] = \frac{M(t)}{D} \quad \text{ovvero}$$

$$\text{Probabilità[tempo speso dal farmaco nel corpo sia } T \leq t] = 1 - P[T > t] = 1 - \frac{M(t)}{D}$$

Allora la funzione densità di probabilità che caratterizza il tempo speso dal medicinale nell'organismo (T) è:

$$\text{Probabilità}[T = t] = p_T(t) = \frac{d}{dt} \left(1 - \frac{M(t)}{D} \right) = -\frac{M'(t)}{D}$$

Il valore medio del tempo speso nel corpo dal farmaco è:

$$\begin{aligned} \text{MRT} &= \int_0^{\infty} -\frac{M'(t)}{D} t dt = \left[-\frac{M(t)}{D} t \right]_{t=0}^{t=\infty} + \int_0^{\infty} \frac{M(t)}{D} dt = \int_0^{\infty} \frac{M(t)}{D} dt = \left(\int_0^{\infty} M_c(t) dt + \int_0^{\infty} M_p(t) dt \right) \frac{1}{D} \\ &= \left[\frac{k_{pc} + k_{pe}}{(k_{pc} + k_{pe})k_{ce} + k_{cp}k_{pe}} D + \frac{k_{cp}}{(k_{pc} + k_{pe})k_{ce} + k_{cp}k_{pe}} D \right] \frac{1}{D} = \\ &= \left[\frac{k_{pc} + k_{pe}}{(k_{pc} + k_{pe})k_{ce} + k_{cp}k_{pe}} D + \frac{k_{cp}}{(k_{pc} + k_{pe})k_{ce} + k_{cp}k_{pe}} D \right] \frac{1}{D} = \\ &= \frac{k_{pc} + k_{pe} + k_{cp}}{(k_{pc} + k_{pe})k_{ce} + k_{cp}k_{pe}} \end{aligned}$$

Box 2: calcolo esplicito del valore medio della clearance CL_{media}

Si consideri il sistema composto dalle due equazioni:

$$M_c'(t) = k_{pc} M_p(t) - (k_{cp} + k_{ce}) M_c(t) \quad , \quad M_c(0) = D$$

$$M_p'(t) = k_{cp} M_c(t) - (k_{pc} + k_{pe}) M_p(t) \quad , \quad M_p(0) = 0$$

Applicando la funzione integrale $\left(\int_0^{\infty} \dots dt \right)$ si ottiene:

$$\int_0^{\infty} M_c'(t) dt = k_{pc} \int_0^{\infty} M_p(t) dt - (k_{cp} + k_{ce}) \int_0^{\infty} M_c(t) dt$$

$$\int_0^{\infty} M_p'(t) dt = - (k_{pc} + k_{pe}) \int_0^{\infty} M_p(t) dt + k_{cp} \int_0^{\infty} M_c(t) dt$$

$$\text{dove } \int_0^{\infty} M_c'(t) dt = M_c(t) \Big|_{t=0}^{t=\infty} = 0 - M_c(0) = -D; \quad \int_0^{\infty} M_p'(t) dt = M_p(t) \Big|_{t=0}^{t=\infty} = 0 - 0 = 0$$

Allora il sistema è riscrivibile come:

$$0 = - (k_{pc} + k_{pe}) \int_0^{\infty} M_p(t) dt + k_{cp} \int_0^{\infty} M_c(t) dt$$

$$-D = k_{pc} \int_0^{\infty} M_p(t) dt - (k_{cp} + k_{ce}) \int_0^{\infty} M_c(t) dt$$

Sostituendo $\int_0^{\infty} M_p(t)dt = \frac{k_{cp}}{k_{pc} + k_{pe}} \int_0^{\infty} M_c(t)dt$ nella seconda equazione si trova:

$$D = (k_{cp} + k_{ce}) \int_0^{\infty} M_c(t)dt - \frac{k_{cp}}{k_{pc} + k_{pe}} \int_0^{\infty} M_c(t)dt \text{ per cui}$$

$$\int_0^{\infty} M_c(t)dt = \frac{k_{pc} + k_{pe}}{(k_{pc} + k_{pe})k_{ce} + k_{cp}k_{pe}} D, \int_0^{\infty} M_p(t)dt = \frac{k_{cp}}{(k_{pc} + k_{pe})k_{ce} + k_{cp}k_{pe}} D$$

Allora il valore medio della clearance è:

$$CL_{media} = \frac{DV_c}{\int_0^{\infty} M_c(t)dt} = \frac{DV_c}{\frac{k_{pc} + k_{pe}}{(k_{pc} + k_{pe})k_{ce} + k_{cp}k_{pe}} D} = V_c \left(k_{ce} + \frac{k_{cp}k_{pe}}{k_{pc} + k_{pe}} \right)$$

2.3 Forma matriciale

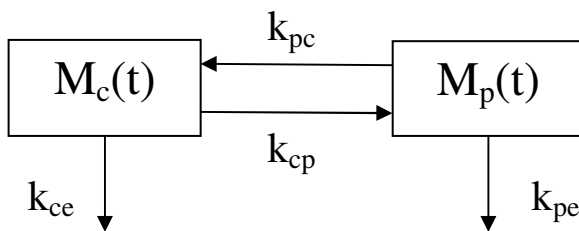


Fig.8: sistema compartimentale descritto dalla matrice **K**

Il sistema in Fig.8 è riscrivibile in forma matriciale come:

$$\mathbf{M}'(t) = \mathbf{K} \cdot \mathbf{M}(t)$$

dove

$$\mathbf{M}'(t) = \begin{bmatrix} M_c'(t) \\ M_p'(t) \end{bmatrix}, \mathbf{M}(t) = \begin{bmatrix} M_c(t) \\ M_p(t) \end{bmatrix}, \mathbf{K} = \begin{bmatrix} -(k_{cp} + k_{ce}) & k_{pc} \\ k_{cp} & -(k_{pe} + k_{pc}) \end{bmatrix}$$

$$\begin{bmatrix} M_c'(t) \\ M_p'(t) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -(k_{cp} + k_{ce}) & k_{pc} \\ k_{cp} & -(k_{pe} + k_{pc}) \end{bmatrix} \begin{bmatrix} M_c(t) \\ M_p(t) \end{bmatrix}$$

La matrice **K** descrive un sistema compartimentale perché

- gli elementi sulla diagonale sono non positivi mentre quelli che non sono sulla diagonale sono non negativi;
- le somme sulle colonne sono negative;

Occorre calcolare gli autovalori della matrice \mathbf{K} .

$$\begin{aligned} \text{determinante}[\lambda \mathbf{I} - \mathbf{K}] &= \text{determinante} \begin{bmatrix} \lambda + (k_{cp} + k_{ce}) & -k_{pc} \\ -k_{cp} & \lambda + (k_{pe} + k_{pc}) \end{bmatrix} \\ &= \lambda^2 + \lambda(k_{pe} + k_{pc} + k_{cp} + k_{ce}) + k_{pe}k_{cp} + k_{pe}k_{ce} + k_{pc}k_{ce} \end{aligned}$$

Quindi i due autovalori sono:

$$\begin{aligned} \lambda_{1,2} &= \frac{1}{2} \left[-(k_{pe} + k_{pc} + k_{cp} + k_{ce}) \pm \sqrt{(k_{pe} + k_{pc} + k_{cp} + k_{ce})^2 - 4(k_{pe}k_{cp} + k_{pe}k_{ce} + k_{pc}k_{ce})} \right] = \\ &= \frac{1}{2} \left[-(k_{pe} + k_{pc} + k_{cp} + k_{ce}) \pm \sqrt{k_{pe}^2 + k_{pc}^2 + k_{cp}^2 + k_{ce}^2 + 2k_{pe}k_{pc} + 2k_{pc}k_{cp} + 2k_{cp}k_{ce} - 2k_{pe}k_{cp} - 2k_{pe}k_{ce} - 2k_{pc}k_{ce}} \right] \\ &= \frac{1}{2} \left[-(k_{pe} + k_{pc} + k_{cp} + k_{ce}) \pm \sqrt{(k_{pe} + k_{pc} - k_{cp} - k_{ce})^2 + 4k_{pc}k_{cp}} \right] \end{aligned}$$

Per cui si trova:

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

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

Se si scrive:

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

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

Allora:

$$\alpha - \beta = \lambda_2 < \lambda_1 = \alpha + \beta < 0$$

\mathbf{K} è definita negativa perché i due autovalori sono a parte reale negativa.

2.4 Stabilità del modello

Il sistema compartimentale non è chiuso (le colonne della matrice \mathbf{K} non hanno somma nulla) e non esistono sottosistemi chiusi.

$\lambda=0$ non è un autovalore, infatti i due autovalori λ_1 e λ_2 sono strettamente negativi; \mathbf{K} è definita negativa e asintoticamente stabile, per cui $\mathbf{M}(t) = \exp(\mathbf{K}t)\mathbf{M}(0)$ tende asintoticamente all'unico punto di equilibrio $\mathbf{Meq} = \mathbf{0}$; il sistema è asintoticamente stabile.

2.5 Soluzione

La soluzione dell'equazione (in forma matriciale) $\mathbf{M}'(t) = \mathbf{K} \cdot \mathbf{M}(t)$ è

$$\mathbf{M}(t)_{\text{sol}} = \begin{bmatrix} M_c(t) \\ M_p(t) \end{bmatrix} = \exp(\mathbf{K}t) \cdot \mathbf{M}(0)$$

dove

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

Il problema principale è calcolare $\exp(\mathbf{K}t)$; questo è possibile in alcuni passaggi, sfruttando una caratteristica della matrice \mathbf{K} .

La matrice \mathbf{K} è diagonalizzabile ovvero è possibile trovare una matrice $\mathbf{T}_{2 \times 2}$ invertibile tale che:

$$\mathbf{T}^{-1} \mathbf{K} \mathbf{T} = \begin{bmatrix} \lambda_1 & 0 \\ 0 & \lambda_2 \end{bmatrix} = \mathbf{K}_J = \text{forma di Jordan della matrice } \mathbf{K}$$

Da questa relazione segue che $\mathbf{K} = \mathbf{T} \mathbf{K}_J \mathbf{T}^{-1}$.

Allora è possibile calcolare $\exp(\mathbf{K}t)$ come somma di una serie nel modo seguente:

$$\begin{aligned} \exp(\mathbf{K}t) &= \mathbf{I}_2 + \mathbf{K}t + (\mathbf{K}t)^2/2! + (\mathbf{K}t)^3/3! + \dots + (\mathbf{K}t)^i/i! + \dots = \\ &= \mathbf{I}_2 + (\mathbf{T} \mathbf{K}_J \mathbf{T}^{-1})t + (\mathbf{T} \mathbf{K}_J \mathbf{T}^{-1})(\mathbf{T} \mathbf{K}_J \mathbf{T}^{-1})t^2/2! + (\mathbf{T} \mathbf{K}_J \mathbf{T}^{-1})(\mathbf{T} \mathbf{K}_J \mathbf{T}^{-1})(\mathbf{T} \mathbf{K}_J \mathbf{T}^{-1})t^3/3! + \dots = \\ &= \mathbf{I}_2 + (\mathbf{T} \mathbf{K}_J \mathbf{T}^{-1})t + (\mathbf{T} \mathbf{K}_J^2 \mathbf{T}^{-1})t^2/2! + (\mathbf{T} \mathbf{K}_J^3 \mathbf{T}^{-1})t^3/3! + \dots = \\ &= \mathbf{T}(\mathbf{I}_2 + \mathbf{K}_J t + \mathbf{K}_J^2 t^2/2! + \mathbf{K}_J^3 t^3/3! + \dots) \mathbf{T}^{-1} = \mathbf{T} \exp(\mathbf{K}_J t) \mathbf{T}^{-1} = \mathbf{T} \begin{bmatrix} e^{\lambda_1 t} & 0 \\ 0 & e^{\lambda_2 t} \end{bmatrix} \mathbf{T}^{-1} \end{aligned}$$

$\exp(\mathbf{K}t)$ converge a zero perché tutti gli autovalori di \mathbf{K} hanno parte reale strettamente negativa.

Per trovare la matrice \mathbf{T} si devono prima trovare i due autovettori \mathbf{v}_1 e \mathbf{v}_2 relativi rispettivamente per gli autovalori λ_1 e λ_2 della matrice \mathbf{K} .

$$\mathbf{v}_1 = \begin{bmatrix} \frac{k_{pc}}{k_{cp} + k_{ce} + \lambda_1} \\ 1 \end{bmatrix}^T, \quad \mathbf{v}_2 = \begin{bmatrix} \frac{k_{pc}}{k_{cp} + k_{ce} + \lambda_2} \\ 1 \end{bmatrix}^T$$

Box 3: calcolo esplicito dell'autovalore \mathbf{v} di \mathbf{K} per un generico autovalore λ

λ è autovalore di \mathbf{K} se esiste un'ennupla non nulla \mathbf{v} (detta autovettore) tale che: $(\mathbf{K} - \lambda \mathbf{I}_2)\mathbf{v} = \mathbf{0}$. Quindi, scrivendo il vettore \mathbf{v} come $\mathbf{v} = [x \ y]^T$ dove x e y non tutte nulle, l'equazione precedente può essere riformulata come segue:

$$\mathbf{0} = \left(\begin{bmatrix} -(k_{cp} + k_{ce}) & k_{pc} \\ k_{cp} & -(k_{pe} + k_{pc}) \end{bmatrix} - \lambda \begin{bmatrix} 1 & 0 \\ 0 & 1 \end{bmatrix} \right) \begin{bmatrix} x \\ y \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -k_{cp} - k_{ce} - \lambda & k_{pc} \\ k_{cp} & -k_{pe} - k_{pc} - \lambda \end{bmatrix} \begin{bmatrix} x \\ y \end{bmatrix} =$$

$$= \begin{bmatrix} -x(k_{cp} + k_{ce} + \lambda) + y(k_{pc}) \\ x(k_{cp}) - y(k_{pe} + k_{pc} + \lambda) \end{bmatrix}$$

Il sistema in due equazioni risulta essere:

$$\begin{cases} -x(k_{cp} + k_{ce} + \lambda) + y(k_{pc}) = 0 \\ x(k_{cp}) - y(k_{pe} + k_{pc} + \lambda) = 0 \end{cases}$$

$$\begin{cases} x = \frac{k_{pc}}{k_{cp} + k_{ce} + \lambda} y \\ \left[\frac{k_{pc}k_{cp}}{k_{cp} + k_{ce} + \lambda} - (k_{pe} + k_{pc} + \lambda) \right] y = 0 \end{cases}$$

La seconda equazione è sempre verificata per $y \neq 0$ e sia con $\lambda = \lambda_1$ che con $\lambda = \lambda_2$ infatti.

$$\frac{k_{pc}k_{cp}}{k_{cp} + k_{ce} + \lambda} - (k_{pe} + k_{pc} + \lambda) =$$

$$= \frac{k_{pc}k_{cp} - k_{pe}k_{cp} - k_{pe}k_{ce} - k_{pc}\lambda - k_{pc}k_{cp} - k_{pe}k_{ce} - k_{pc}\lambda - \lambda k_{cp} - \lambda k_{ce} - \lambda^2}{k_{cp} + k_{ce} + \lambda} =$$

$$= -\frac{\lambda^2 + \lambda(k_{pe} + k_{pc} + k_{cp} + k_{ce}) + k_{pe}k_{cp} + k_{pe}k_{ce} + k_{pc}k_{ce}}{k_{cp} + k_{ce} + \lambda} = 0$$

sempre perché $\lambda = \lambda_1$ e $\lambda = \lambda_2$ sono i due valori che risolvono l'equazione.

Allora un autovettore \mathbf{v} di \mathbf{K} per l'autovalore generico λ è $\mathbf{v} = \begin{bmatrix} \frac{k_{pc}}{k_{cp} + k_{ce} + \lambda} \\ 1 \end{bmatrix}^T$

Si costruisce infine la matrice \mathbf{T} sapendo che le sue colonne sono gli autovettori della matrice \mathbf{K} rispettivamente per gli autovalori λ_1 e λ_2 .

$$\mathbf{T} = \begin{bmatrix} \frac{k_{pc}}{\lambda_1 + k_{cp} + k_{ce}} & \frac{k_{pc}}{\lambda_2 + k_{cp} + k_{ce}} \\ 1 & 1 \end{bmatrix}$$

$$\text{determinante}[\mathbf{T}] = \frac{(\lambda_1 - \lambda_2)}{k_{cp}} = \det_{\mathbf{T}}$$

Box 4: calcolo esplicito del determinante della matrice \mathbf{T}

$$\begin{aligned} \text{determinante}[\mathbf{T}] &= \frac{k_{pc}}{\lambda_1 + k_{cp} + k_{ce}} - \frac{k_{pc}}{\lambda_2 + k_{cp} + k_{ce}} = \frac{k_{pc}(\lambda_2 + k_{cp} + k_{ce} - \lambda_1 - k_{cp} - k_{ce})}{(\lambda_1 + k_{cp} + k_{ce})(\lambda_2 + k_{cp} + k_{ce})} = \\ &= \frac{k_{pc}(\lambda_2 - \lambda_1)}{(\lambda_1 + k_{cp} + k_{ce})(\lambda_2 + k_{cp} + k_{ce})} = \frac{k_{pc}(\lambda_2 - \lambda_1)}{-k_{cp}k_{pc}} = \frac{(\lambda_2 - \lambda_1)}{-k_{cp}} \end{aligned}$$

dove è stato fatto a parte il calcolo:

$$(\lambda_1 + k_{cp} + k_{ce})(\lambda_2 + k_{cp} + k_{ce}) =$$

$$= \lambda_1 \lambda_2 + (\lambda_1 + \lambda_2)(k_{cp} + k_{ce}) + k_{cp}^2 + k_{ce}^2 + 2k_{cp}k_{ce} =$$

$$= \alpha^2 - \beta^2 + 2\alpha(k_{cp} + k_{ce}) + k_{cp}^2 + k_{ce}^2 + 2k_{cp}k_{ce} =$$

$$= \frac{1}{4} \left[(k_{pe} + k_{pc} + k_{cp} + k_{ce})^2 - (k_{pe} + k_{pc} - k_{cp} - k_{ce})^2 - 4k_{pc}k_{cp} \right] +$$

$$- (k_{pe} + k_{pc} + k_{cp} + k_{ce})(k_{cp} + k_{ce}) + k_{cp}^2 + k_{ce}^2 + 2k_{cp}k_{ce}$$

$$= \frac{1}{4} \left[\begin{aligned} &k_{pe}^2 + k_{pc}^2 + k_{cp}^2 + k_{ce}^2 + 2k_{pe}k_{pc} + 2k_{pc}k_{cp} + 2k_{cp}k_{ce} \\ &+ 2k_{pe}k_{cp} + 2k_{pe}k_{ce} + 2k_{pc}k_{ce} - k_{pe}^2 - k_{pc}^2 - k_{cp}^2 - k_{ce}^2 - 2k_{pe}k_{pc} - 2k_{pc}k_{cp} - 2k_{cp}k_{ce} \\ &+ 2k_{pe}k_{cp} + 2k_{pe}k_{ce} + 2k_{pc}k_{ce} \end{aligned} \right] +$$

$$- k_{pe}k_{cp} - k_{pe}k_{ce} - k_{pc}k_{cp} - k_{pc}k_{ce} - k_{cp}^2 - k_{ce}^2 - 2k_{cp}k_{ce} + k_{cp}^2 + k_{ce}^2 + 2k_{cp}k_{ce}$$

$$= k_{pe}k_{cp} + k_{pe}k_{ce} + k_{pc}k_{ce} - k_{pe}k_{cp} - k_{pe}k_{ce} - k_{pc}k_{cp} - k_{pc}k_{ce} = -k_{pc}k_{cp}$$

Per trovare l'inversa della matrice \mathbf{T} (che esiste in quanto il determinante della matrice \mathbf{T} è non nullo) bisogna trovarne la matrice aggiunta e dividere per $\det_{\mathbf{T}}$:

$$\mathbf{T}^{-1} = \text{adj}(\mathbf{T})/\det_{\mathbf{T}} = \begin{bmatrix} 1 & -\frac{k_{pc}}{\lambda_2 + k_{cp} + k_{ce}} \\ -1 & \frac{k_{pc}}{\lambda_1 + k_{cp} + k_{ce}} \end{bmatrix} / \det_{\mathbf{T}}$$

Infine è possibile calcolare la soluzione dell'equazione $\mathbf{M}'(\mathbf{t}) = \mathbf{K} \cdot \mathbf{M}(\mathbf{t})$:

$$\mathbf{M}(\mathbf{t})_{\text{sol}} = \exp(\mathbf{Kt}) \cdot \mathbf{M}(\mathbf{0}) = \mathbf{T} \cdot \exp(\mathbf{K_Jt}) \cdot \mathbf{T}^{-1} \cdot \mathbf{M}(\mathbf{0}) =$$

$$\begin{aligned}
 &= \frac{\begin{bmatrix} \frac{k_{pc}}{\lambda_1 + k_{cp} + k_{ce}} & \frac{k_{pc}}{\lambda_2 + k_{cp} + k_{ce}} \\ 1 & 1 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} e^{\lambda_1 t} & 0 \\ 0 & e^{\lambda_2 t} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} 1 & -\frac{k_{pc}}{\lambda_2 + k_{cp} + k_{ce}} \\ -1 & \frac{k_{pc}}{\lambda_1 + k_{cp} + k_{ce}} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} D \\ 0 \end{bmatrix}}{\det_T} = \\
 &= \frac{\begin{bmatrix} \frac{k_{pc}}{\lambda_1 + k_{cp} + k_{ce}} e^{\lambda_1 t} & \frac{k_{pc}}{\lambda_2 + k_{cp} + k_{ce}} e^{\lambda_2 t} \\ e^{\lambda_1 t} & e^{\lambda_2 t} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} D \\ -D \end{bmatrix}}{\det_T} = \\
 &= \frac{D}{\det_T} \begin{bmatrix} \frac{k_{pc}}{\lambda_1 + k_{cp} + k_{ce}} e^{\lambda_1 t} - \frac{k_{pc}}{\lambda_2 + k_{cp} + k_{ce}} e^{\lambda_2 t} \\ e^{\lambda_1 t} - e^{\lambda_2 t} \end{bmatrix} = \\
 &= \frac{D}{\det_T} \begin{bmatrix} \frac{k_{pc} e^{\lambda_1 t} (\lambda_2 + k_{cp} + k_{ce}) - k_{pc} e^{\lambda_2 t} (\lambda_1 + k_{cp} + k_{ce})}{(\lambda_1 + k_{cp} + k_{ce})(\lambda_2 + k_{cp} + k_{ce})} \\ e^{\lambda_1 t} - e^{\lambda_2 t} \end{bmatrix} = \\
 &= \frac{D}{\det_T} \begin{bmatrix} \frac{k_{pc} e^{\lambda_1 t} (\lambda_2 + k_{cp} + k_{ce}) - k_{pc} e^{\lambda_2 t} (\lambda_1 + k_{cp} + k_{ce})}{-k_{pc} k_{cp}} \\ e^{\lambda_1 t} - e^{\lambda_2 t} \end{bmatrix} = \\
 &= \frac{Dk_{cp}}{(\lambda_1 - \lambda_2)} \begin{bmatrix} \frac{e^{\lambda_1 t} (\lambda_2 + k_{cp} + k_{ce}) - e^{\lambda_2 t} (\lambda_1 + k_{cp} + k_{ce})}{-k_{cp}} \\ e^{\lambda_1 t} - e^{\lambda_2 t} \end{bmatrix}.
 \end{aligned}$$

Allora in particolare le due soluzioni sono:

$$M_c(\mathbf{t}) = \frac{Dk_{cp}}{(\lambda_1 - \lambda_2)} \cdot \frac{e^{\lambda_1 t} (\lambda_2 + k_{cp} + k_{ce}) - e^{\lambda_2 t} (\lambda_1 + k_{cp} + k_{ce})}{-k_{cp}} =$$

$$= \frac{D}{(\lambda_1 - \lambda_2)} \cdot [e^{\lambda_2 t} (\lambda_1 + k_{cp} + k_{ce}) - e^{\lambda_1 t} (\lambda_2 + k_{cp} + k_{ce})]$$

$$M_p(\mathbf{t}) = \frac{Dk_{cp}}{(\lambda_1 - \lambda_2)} \cdot (e^{\lambda_1 t} - e^{\lambda_2 t})$$

3. Identificabilità a priori

Considerato il modello a due compartimenti discusso in precedenza, l'obiettivo di questo capitolo è stabilire se esso sia identificabile a priori, ovvero se sia possibile definirne i parametri incogniti. Il fatto che alcuni parametri siano sconosciuti costituisce un problema ricorrente nello sviluppo dei modelli matematici: ci si domanda quindi se sia possibile stimarli indirettamente osservando l'uscita del sistema a diversi ingressi.

In generale un modello ingresso-uscita lineare viene descritto da un sistema lineare del tipo:

$$\begin{cases} \mathbf{x}'(\mathbf{t}) = \mathbf{K}(\mathbf{p})\mathbf{x}(\mathbf{t}) + \mathbf{G}(\mathbf{p})\mathbf{u}(\mathbf{t}) \\ \mathbf{y}(\mathbf{t}) = \mathbf{H}(\mathbf{p})\mathbf{x}(\mathbf{t}) + \mathbf{J}(\mathbf{p})\mathbf{u}(\mathbf{t}) \end{cases}$$

dove

- la variabile \mathbf{p} rappresenta i parametri non noti
- $\mathbf{x}(\mathbf{t})$ è il vettore ($n \times 1$) delle n variabili di stato, $\mathbf{x}'(\mathbf{t})$ è il vettore delle derivate fatte rispetto al tempo delle variabili di stato;
- $\mathbf{u}(\mathbf{t})$ è il vettore ($m \times 1$) degli m ingressi nel sistema;
- $\mathbf{y}(\mathbf{t})$ è il vettore ($p \times 1$) delle p uscite dal sistema: rappresenta in questo caso le misurazioni effettuate;
- $\mathbf{K}(\mathbf{p})$ è una matrice quadrata $n \times n$, $\mathbf{G}(\mathbf{p})$ è una matrice $n \times m$, $\mathbf{H}(\mathbf{p})$ è una matrice $p \times n$, $\mathbf{J}(\mathbf{p})$ è una matrice $p \times m$;

Per studiare l'identificabilità a priori di tale modello si utilizza il metodo della funzione di trasferimento: si definiscono per prima cosa le trasformate di Laplace di ingresso e uscita come $Y(s) = \mathcal{L}[y(t)]$ e $U(s) = \mathcal{L}[u(t)]$.

Il loro rapporto rappresenta la funzione di trasferimento da $u(t)$ a $y(t)$: $H(s) = \frac{Y(s)}{U(s)}$.

Essa può sempre essere scritta come un rapporto di polinomi del tipo:

$$H(s) = \frac{b_N s^N + b_{N-1} s^{N-1} + \dots + b_1 s^1 + b_0}{a_M s^M + a_{M-1} s^{M-1} + \dots + a_1 s^1 + a_0} = H(s, a_k, b_k) \text{ i cui coefficienti } a_k \text{ e } b_k \text{ sono funzioni dei}$$

parametri \mathbf{p} del modello.

Il ragionamento che sta alla base del metodo consiste nel pensare $U(s)$ e $Y(s)$ note, in quanto la prima scelta appositamente per l'analisi e la seconda determinata dalla misura effettuata, di conseguenza anche $H(s)$ risulta essere nota e i suoi parametri vengono definiti come *parametri osservabili*.

Applicando la trasformata di Laplace al sistema precedente rappresentante il modello si ottiene una formulazione della funzione di trasferimento dipendente dai parametri non noti p , ovvero $H(s,p) = H(s,a_k,b_k)$.

Tramite questa uguaglianza possono essere ricavate delle relazioni che pongono i parametri incogniti p in funzione dei coefficienti a_k e b_k ; si possono distinguere tre casi:

- 1) i parametri p sono univocamente identificabili ovvero la soluzione è unica: il modello viene detto *univocamente identificabile*.
- 2) i parametri p sono non univocamente identificabili ovvero si hanno soluzioni finite: il modello viene detto *non univocamente identificabile*.
- 3) i parametri p sono non identificabili ovvero si trovano infinite soluzioni: il modello è *non identificabile*. In questo caso possibili rimedi sono quelli di introdurre misure aggiuntive o di ridurre il numero di compartimenti o di parametri incogniti.

3.1 Caso generale

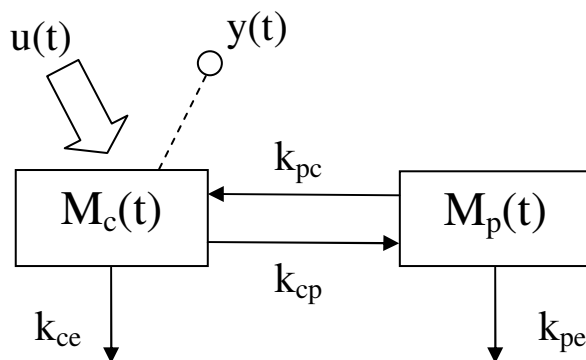


Fig.9: sistema compartimentale descritto dalla matrice \mathbf{K} dove:

$u(t)$ ingresso

$$y(t) = C(t) = \frac{M_c(t)}{V_c} \text{ misura}$$

Il modello compartimentale in Fig.9 viene descritto dalle seguenti equazioni:

$$\begin{cases} \begin{bmatrix} M_c'(t) \\ M_p'(t) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -(k_{cp} + k_{ce}) & k_{pc} \\ k_{cp} & -(k_{pe} + k_{pc}) \end{bmatrix} \begin{bmatrix} M_c(t) \\ M_p(t) \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} 1 \\ 0 \end{bmatrix} u(t) \\ y(t) = C(t) = \frac{M_c(t)}{V_c} = \begin{bmatrix} \frac{1}{V_c} & 0 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} M_c(t) \\ M_p(t) \end{bmatrix} \end{cases}$$

Il sistema può essere riscritto come:

$$\begin{cases} \mathbf{M}'(t) = \mathbf{K} \cdot \mathbf{M}(t) + \mathbf{G}u(t) \\ y(t) = \mathbf{H} \cdot \mathbf{M}(t) \end{cases}$$

Per calcolare la funzione di trasferimento è necessario applicare la trasformata di Laplace ad entrambe le equazioni del sistema; si ottengono le seguenti espressioni:

$$(1) \quad sM_c(s) + (k_{cp} + k_{ce}) M_c(s) = k_{pc}M_p(s) + U(s)$$

$$(2) \quad sM_p(s) + (k_{pe} + k_{pc}) M_p(s) = k_{cp}M_c(s)$$

$$(3) \quad Y(s) = \frac{M_c(s)}{V_c} = H(s) \cdot U(s)$$

Dall'equazione (2) è possibile ricavare $M_p(s)$ in funzione di $M_c(s)$:

$$M_p(s) = \frac{k_{cp}}{s + k_{pe} + k_{pc}} M_c(s)$$

Questo risultato viene successivamente inserito nell'equazione (1) per ottenere $M_c(s)$ come:

$$\left(s + k_{cp} + k_{ce} - \frac{k_{pc}k_{cp}}{s + k_{pe} + k_{pc}} \right) M_c(s) = U(s)$$

$$M_c(s) = \frac{s + k_{pe} + k_{pc}}{s^2 + (k_{ce} + k_{cp} + k_{pe} + k_{pc})s + k_{pe}k_{ce} + k_{pe}k_{cp} + k_{pc}k_{ce}} U(s)$$

Dall'equazione (3) infine è possibile ricavare la *funzione di trasferimento* $H(s)$ come:

$$H(s) = \frac{Y(s)}{U(s)} = \frac{M_c(s)}{V_c U(s)} = \frac{(s + k_{pe} + k_{pc})/V_c}{s^2 + (k_{ce} + k_{cp} + k_{pe} + k_{pc})s + k_{pe}k_{ce} + k_{pe}k_{cp} + k_{pc}k_{ce}}$$

Viene sempre rappresentata come un rapporto di polinomi, in questo caso:

$$H(s) = \frac{b_1s + b_0}{s^2 + a_1s + a_0}$$

I coefficienti a_i e b_i sono funzioni dei parametri del modello $p = [k_{cp} \quad k_{ce} \quad k_{pc} \quad k_{pe} \quad V_c]$:

$$(*) \quad b_1 = \frac{1}{V_c}, \quad b_0 = \frac{k_{pe} + k_{pc}}{V_c}, \quad a_1 = k_{pe} + k_{pc} + k_{cp} + k_{ce}, \quad a_0 = k_{pe}k_{ce} + k_{pe}k_{cp} + k_{pc}k_{ce}$$

Per capire se il modello è identificabile a priori è necessario controllare se le espressioni (*) sono risolvibili nelle incognite k_{ij} e V_c : poiché il numero di incognite è maggiore del numero di equazioni (o vincoli), in questo caso numero incognite = 5 > 4 = numero di vincoli, il sistema ha infinite soluzioni. Infatti:

$$V_c = \frac{1}{b_1}$$

$$b_0 = b_1 (k_{pe} + k_{pc}) \rightarrow k_{pc} = \frac{b_0}{b_1} - k_{pe}$$

$$a_1 = k_{pe} + k_{pc} + k_{cp} + k_{ce} \rightarrow k_{cp} = a_1 - \frac{b_0}{b_1} - k_{ce}$$

$$a_0 = k_{pe}k_{ce} + k_{pe} \left(a_1 - \frac{b_0}{b_1} - k_{ce} \right) + k_{ce} \left(\frac{b_0}{b_1} - k_{pe} \right) \rightarrow -k_{pe}k_{ce} + k_{pe} \left(a_1 - \frac{b_0}{b_1} \right) + k_{ce} \frac{b_0}{b_1} = a_0$$

Per cui V_c è univocamente identificabile mentre tutti i parametri k_{ij} sono non identificabili: il modello è perciò *non identificabile*.

Nei paragrafi successivi vengono presi in considerazione casi in cui uno dei parametri non noti del modello è nullo: in questo modo, riducendo il numero di incognite, è possibile rimediare alla non identificabilità a priori.

Box.4: calcolo della risposta impulsiva del sistema

La funzione di trasferimento del sistema è:

$$H(s) = \frac{(s + k_{pe} + k_{pc})/V_c}{s^2 + (k_{ce} + k_{cp} + k_{pe} + k_{pc})s + k_{pe}k_{ce} + k_{pe}k_{cp} + k_{pc}k_{ce}} = \frac{s - (\lambda_1 + \lambda_2) - (k_{cp} + k_{ce})}{V_c [s^2 - (\lambda_1 + \lambda_2)s + \lambda_1\lambda_2]} =$$

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

Essa rappresenta la trasformata di Laplace della risposta impulsiva del sistema $h(t)$ ovvero $H(s) = \mathcal{L}[h(t)]$; è possibile quindi calcolare la risposta impulsiva del sistema e il risultato ottenuto è:

$$h(t) = \frac{\lambda_1 + k_{cp} + k_{ce}}{V_c (\lambda_1 - \lambda_2)} e^{\lambda_2 t} - \frac{\lambda_2 + k_{cp} + k_{ce}}{V_c (\lambda_1 - \lambda_2)} e^{\lambda_1 t} = \frac{1}{V_c (\lambda_1 - \lambda_2)} [(\lambda_1 + k_{cp} + k_{ce}) e^{\lambda_2 t} - (\lambda_2 + k_{cp} + k_{ce}) e^{\lambda_1 t}]$$

Vale la relazione: $y(t) = (h*u)(t)$

3.2 Caso 1: $k_{pe} = 0$

Se non è presente eliminazione dal compartimento periferico il sistema che descrive il modello a due compartimenti in Fig.10 è il seguente:

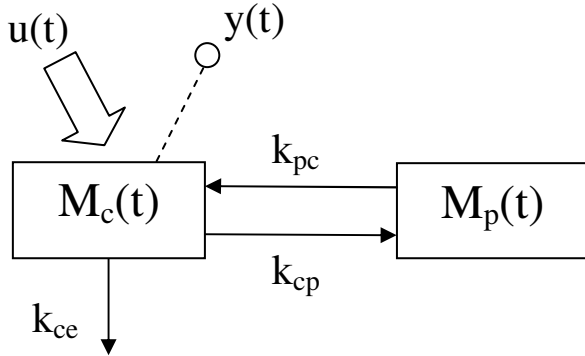


Fig.10: sistema compartimentale descritto dalla matrice \mathbf{K} dove:

$u(t)$ ingresso

$$y(t) = C(t) = \frac{M_c(t)}{V_c} \text{ misura}$$

$$\begin{cases} \begin{bmatrix} M_c'(t) \\ M_p'(t) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -(k_{cp} + k_{ce}) & k_{pc} \\ k_{cp} & -k_{pc} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} M_c(t) \\ M_p(t) \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} 1 \\ 0 \end{bmatrix} u(t) \\ y(t) = C(t) = \frac{M_c(t)}{V_c} = \begin{bmatrix} \frac{1}{V_c} & 0 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} M_c(t) \\ M_p(t) \end{bmatrix} \end{cases}$$

Per verificare l'identificabilità a priori del modello è sufficiente riscrivere le equazioni trovate nel paragrafo precedente e porre in ognuna $k_{pe} = 0$; risultano quindi essere:

$$H(s) = \frac{(s + k_{pc})/V_c}{s^2 + (k_{ce} + k_{cp} + k_{pc})s + k_{pc}k_{ce}} = \frac{b_1s + b_0}{s^2 + a_1s + a_0}$$

I coefficienti a_i e b_i sono funzioni dei parametri del modello $p = [k_{cp} \quad k_{ce} \quad k_{pc} \quad V_c]$:

$$(*_1) \quad b_1 = \frac{1}{V_c}, \quad b_0 = \frac{k_{pc}}{V_c}, \quad a_1 = k_{pc} + k_{cp} + k_{ce}, \quad a_0 = k_{pc}k_{ce}$$

Il modello è identificabile a priori infatti le espressioni $(*_1)$ sono risolvibili nelle incognite k_{ij} e V_c (c'è un'unica soluzione, parametri identificabili): il numero di incognite è uguale al numero di vincoli, in questo caso numero incognite = 4 = numero di vincoli.

$$V_c = \frac{1}{b_1}$$

$$b_0 = b_1 k_{pc} \rightarrow k_{pc} = \frac{b_0}{b_1}$$

$$a_0 = \frac{b_0}{b_1} k_{ce} \rightarrow k_{ce} = \frac{b_1}{b_0} a_0$$

$$a_1 = k_{pc} + k_{cp} + k_{ce} \rightarrow k_{cp} = a_1 - \frac{b_0}{b_1} - \frac{b_1}{b_0} a_0$$

3.3 Caso 2: $k_{ce} = 0$

Se non è presente eliminazione dal compartimento centrale il sistema che descrive il modello a due compartimenti in Fig.11 è il seguente:

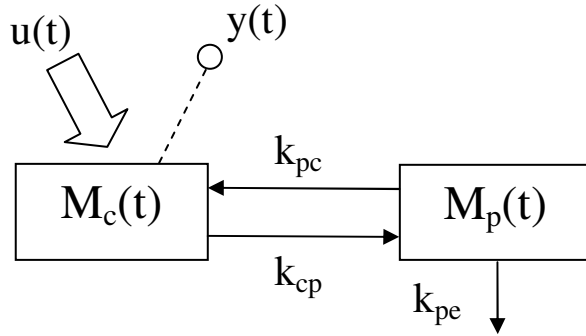


Fig.11: sistema compartimentale descritto dalla matrice \mathbf{K} dove:
 $u(t)$ ingresso

$$y(t) = C(t) = \frac{M_c(t)}{V_c} \text{ misura}$$

$$\begin{cases} \begin{bmatrix} M_c'(t) \\ M_p'(t) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -(k_{cp} + k_{ce}) & k_{pc} \\ k_{cp} & -(k_{pe} + k_{pc}) \end{bmatrix} \begin{bmatrix} M_c(t) \\ M_p(t) \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} 1 \\ 0 \end{bmatrix} u(t) \\ y(t) = C(t) = \frac{M_c(t)}{V_c} = \begin{bmatrix} \frac{1}{V_c} & 0 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} M_c(t) \\ M_p(t) \end{bmatrix} \end{cases}$$

Per verificare l'identificabilità a priori del modello è sufficiente riscrivere le equazioni trovate nel paragrafo 3.1 e porre in ognuna $k_{ce} = 0$; risultano quindi essere:

$$H(s) = \frac{(s + k_{pe} + k_{pc})/V_c}{s^2 + (k_{cp} + k_{pe} + k_{pc})s + k_{pe}k_{cp}} = \frac{b_1s + b_0}{s^2 + a_1s + a_0}$$

I coefficienti a_i e b_i sono funzioni dei parametri del modello $p = [k_{cp} \quad k_{pc} \quad k_{pe} \quad V_c]::$

$$(*_2) \quad b_1 = \frac{1}{V_c}, \quad b_0 = \frac{k_{pe} + k_{pc}}{V_c}, \quad a_1 = k_{pe} + k_{pc} + k_{cp}, \quad a_0 = k_{pe}k_{cp}$$

Anche in questo caso il modello è identificabile a priori in quanto le espressioni $(*_2)$ sono risolvibili nelle incognite k_{ij} e V_c : il numero di incognite è uguale al numero di vincoli, in questo caso numero incognite = 4 = numero di vincoli. Infatti:

$$\begin{aligned} V_c &= \frac{1}{b_1} \\ a_1 &= k_{pe} + k_{pc} + k_{cp} + k_{ce} \rightarrow k_{cp} = a_1 - \frac{b_0}{b_1} \\ a_0 &= k_{pe} \left(a_1 - \frac{b_0}{b_1} \right) \rightarrow k_{pe} = a_0 \left(\frac{b_1}{b_1 a_1 - b_0} \right) \\ b_0 &= b_1 (k_{pe} + k_{pc}) \rightarrow k_{pc} = \frac{b_0}{b_1} - a_0 \left(\frac{b_1}{b_1 a_1 - b_0} \right) \end{aligned}$$

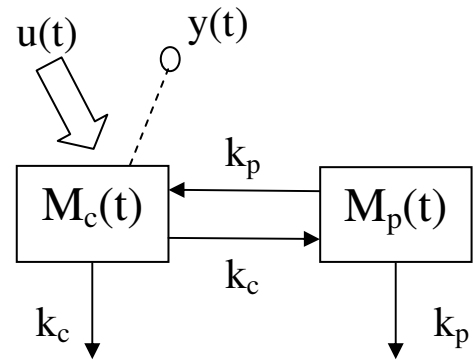
4. Esempio

Viene somministrata una dose per via endovenosa di farmaco, considerata matematicamente come un ingresso impulsivo:

$$u(t) = D\delta(t) \text{ dove } D = 10 \text{ mg.}$$

Viene effettuata una misura della concentrazione di farmaco nel plasma $y(t)$ secondo cui:

$$y(t) = C(t) = (0.38e^{-1.65t} + 0.18e^{-0.182t}) \text{ mg/L}$$



Si nota subito che $C(0) = (0.38+0.18)\text{mg/L} = 0.56 \text{ mg/L}$ per cui è possibile ricavare il volume

$$\text{del compartimento centrale come } V_c = \frac{D}{C(0)} = \frac{10}{0.56} \text{ L} = 17.86 \text{ L.}$$

Inoltre, è immediato stabilire i valori degli autovalori della matrice \mathbf{K} , in quanto:

$$\lambda_1 = -0.182 \text{ [1/h]}$$

$$\lambda_2 = -1.65 \text{ [1/h]}$$

La funzione $M_c(t)$, ovvero la quantità di farmaco nel compartimento centrale al tempo t , è data dall'espressione $M_c(t) = C(t)V_c = V_c(0.38e^{-1.65t} + 0.18e^{-0.182t}) \text{ mg}$.

La trasformata di Laplace della concentrazione $c(t) = y(t)$, misura effettuata, è:

$$C(s) = Y(s) = \frac{0.38}{s+1.65} + \frac{0.18}{s+0.182} = \frac{(0.56s + 0.36616)}{(s+1.65)(s+0.182)}$$

La funzione di trasferimento $H(s)$ risulta dall'equazione:

$$H(s) = \frac{Y(s)}{U(s)} = \frac{(0.56s + 0.36616)}{D(s+1.65)(s+0.182)} = \frac{(0.56s + 0.36616)}{D(s^2 + 1.832s + 0.3003)}$$

dove $U(s) = \mathcal{L}[u(t)] = \mathcal{L}[D\delta(t)] = D$.

Rappresentando la funzione di trasferimento tramite l'espressione $H(s) = \frac{b_1s + b_0}{s^2 + a_1s + a_0}$ i valori

dei coefficienti a_k e b_k sono:

$$b_0 = \frac{0.36616}{D} \text{ [1/(hL)]}, b_1 = \frac{0.56}{D} = \frac{C(0)}{D} = \frac{1}{V_c} \text{ [1/L]}, a_1 = 1.832 \text{ [1/h]}, a_0 = 0.3003 \text{ [1/h}^2\text{]}$$

È possibile ricavare le espressioni dei parametri incogniti del modello a due compartimenti, $p = [V_c \ k_{cp} \ k_{ce} \ k_{pc} \ k_{pe}]$, in funzione dei coefficienti noti della risposta di trasferimento considerando le formule del paragrafo 3.1:

$$V_c = \frac{1}{b_1} = 17.86 \text{ L}$$

$$k_{pc} = \frac{b_0}{b_1} - k_{pe} = \frac{0.36616}{0.56} - k_{pe} = 0.65 - k_{pe}$$

$$k_{cp} = a_1 - \frac{b_0}{b_1} - k_{ce} = 1.18 - k_{ce}$$

$$-k_{pe}k_{ce} + k_{pe} \left(a_1 - \frac{b_0}{b_1} \right) + k_{ce} \frac{b_0}{b_1} = a_0$$

Tuttavia, come già anticipato, un modello di questo tipo è non identificabile; si prendono allora in esame due casi, il primo in cui non è presente eliminazione dal compartimento periferico il secondo in cui non è presente eliminazione dal compartimento centrale.

Caso 1: $k_{pe} = 0$

I parametri del modello possono essere determinati, i risultati ottenuti sono:

$$V_c = 17.86 \text{ L}$$

$$k_{pc} = 0.65 \text{ 1/h}$$

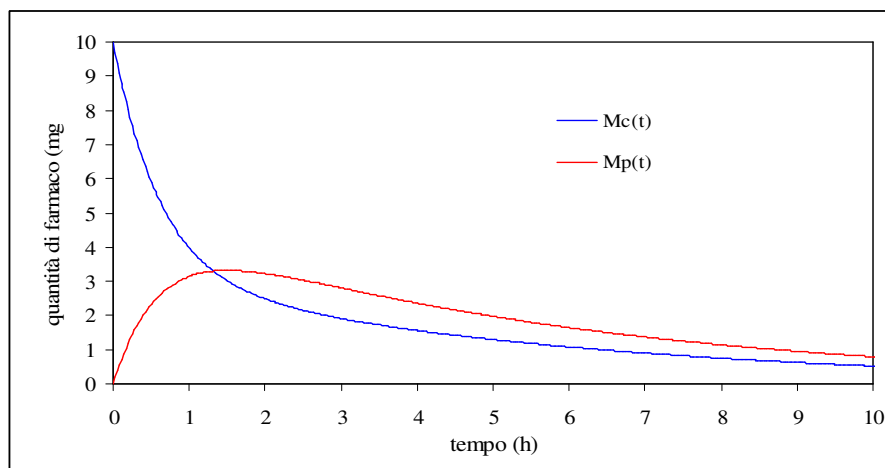
$$k_{ce} = a_0 \frac{b_1}{b_0} = 0.3003 \frac{0.56}{0.36616} = 0.46 \text{ 1/h}$$

$$k_{cp} = a_1 - \frac{b_0}{b_1} - k_{ce} = 1.18 - k_{ce} = 0.72 \text{ 1/h}$$

Da questi parametri è possibile ricavare la quantità di farmaco all'istante t nel compartimento periferico:

$$M_p(t) = \frac{Dk_{cp}}{(\lambda_1 - \lambda_2)} \cdot (e^{\lambda_1 t} - e^{\lambda_2 t}) = \frac{7.2}{1.468} \cdot (e^{-0.182t} - e^{-1.65t}) = 4.9 (e^{-0.182t} - e^{-1.65t}) \text{ [mg]}$$

Di seguito è riportato il grafico che rappresenta le funzioni quantità di farmaco nei compartimenti:



La funzione clearance è data da:

$$CL(t) = k_{ce} V_c + k_{pe} \frac{M_p(t)}{C(t)} = V_c k_{ce} = CL_{media} = 8.22 \text{ L/h}$$

$$CL_{media} = \frac{D}{\int_0^{\infty} C(t) dt} = \frac{DV_c}{\int_0^{\infty} M_c(t) dt} = V_c \left(k_{ce} + \frac{k_{cp} k_{pe}}{k_{pc} + k_{pe}} \right) = V_c k_{ce} = 8.22 \text{ L/h}$$

Infine il tempo medio speso dal farmaco nell'organismo è dato da:

$$MRT = \frac{k_{pc} + k_{cp}}{k_{pc} k_{ce}} = \frac{1.37}{0.299} \text{ h} = 4.58 \text{ h} \cong 4.6 \text{ h}$$

Caso 2: $k_{ce} = 0$

I parametri del modello possono essere determinati, i risultati ottenuti sono:

$$V_c = 17.86 \text{ L}$$

$$k_{cp} = a_1 - \frac{b_0}{b_1} = 1.18 \text{ 1/h}$$

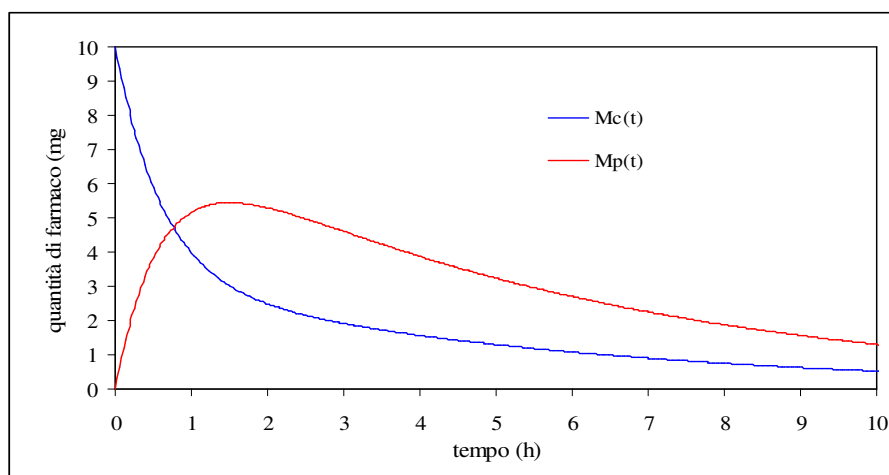
$$k_{pe} = \frac{a_0 b_1}{a_1 b_1 - b_0} = \frac{0.168}{0.66} = 0.25 \text{ 1/h}$$

$$k_{pc} = 0.65 - k_{pe} = 0.40 \text{ 1/h}$$

Da questi parametri è possibile ricavare la quantità di farmaco all'istante t nel compartimento periferico:

$$M_p(t) = \frac{Dk_{cp}}{(\lambda_1 - \lambda_2)} \cdot (e^{\lambda_1 t} - e^{\lambda_2 t}) = \frac{11.8}{1.468} \cdot (e^{-0.182t} - e^{-1.65t}) = 8.04 (e^{-0.182t} - e^{-1.65t}) \text{ [mg]}$$

Di seguito è riportato il grafico che rappresenta le funzioni quantità di farmaco nei compartimenti:



La funzione clearance è data da:

$$CL(t) = k_{ce} V_c + k_{pe} \frac{M_p(t)}{C(t)} = k_{pe} \frac{M_p(t)}{C(t)} = 2.01 \frac{(e^{-0.182t} - e^{-1.65t})}{(0.18e^{-0.182t} + 0.38e^{-1.65t})} \text{ L/h}$$

$$CL_{\text{media}} = \frac{D}{\int_0^{\infty} C(t) dt} = \frac{DV_c}{\int_0^{\infty} M_c(t) dt} = V_c \left(k_{ce} + \frac{k_{cp} k_{pe}}{k_{pc} + k_{pe}} \right) = V_c \frac{k_{cp} k_{pe}}{k_{pc} + k_{pe}} = 8.11 \text{ L/h}$$

Infine il tempo medio speso dal farmaco nell'organismo è maggiore rispetto al caso precedente ed è dato da:

$$MRT = \frac{k_{pc} + k_{pe} + k_{cp}}{k_{cp} k_{pe}} = \frac{1.83}{0.295} \text{ h} = 6.2 \text{ h}$$

Conclusioni

In seguito alle osservazioni fatte nella trattazione, si può affermare l'esistenza di un legame tra il modello fisiologico e il modello a compartimenti.

Infatti dall'analisi dei processi che descrivono il corso del farmaco nell'organismo (assorbimento, distribuzione, metabolismo e escrezione) e dell'apparato circolatorio sanguigno (semplificato) è stato possibile ricavare dei parametri significativi per la creazione di un modello compartimentale (studiato solo quello a due compartimenti) che riflette adeguatamente quello fisiologico.

Per risolvere il problema dei parametri incogniti, che si verifica nello studio del modello a due compartimenti proposto, è stata studiata l'identificabilità a priori di tale modello, prendendone in considerazione anche i casi particolari. Solo in questi ultimi infatti il modello risulta essere identificabile a priori.

Infine, è stato presentato un esempio che illustra l'utilizzo pratico del modello.

Bibliografia

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

Anders Källén: *Computational Pharmacokinetics*