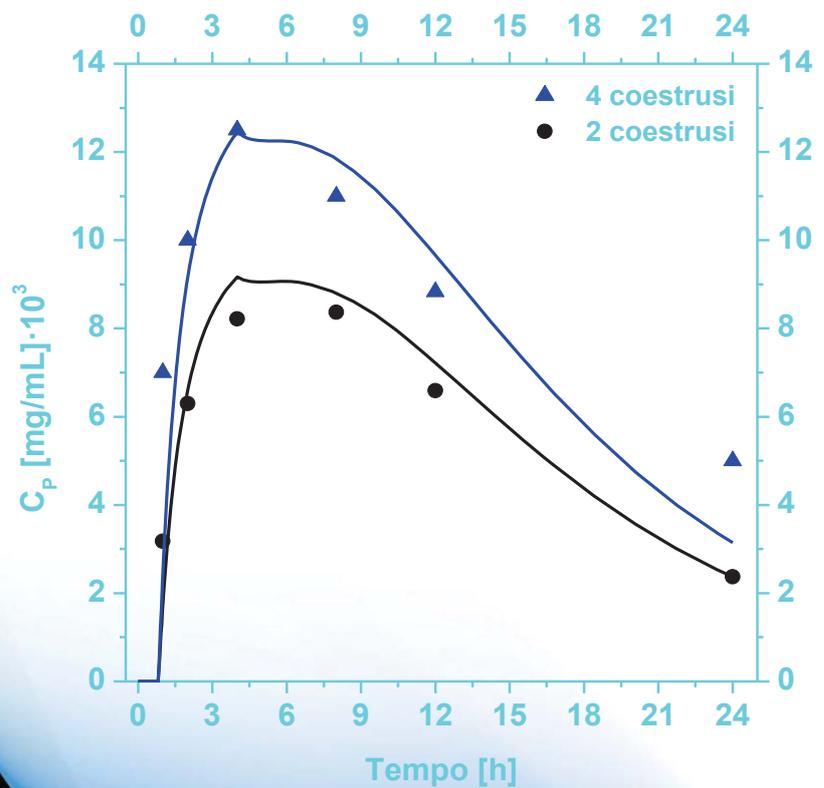


# Analisi ed implementazione su Matlab di un modello farmacocinetico basato sulla fisiologia







UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI SALERNO

**Facoltà di Ingegneria**

Corso di Laurea in Ingegneria Chimica

**Analisi e implementazione su Matlab  
di un modello farmacocinetico  
basato sulla fisiologia**

Tesi in

**Principi di Ingegneria Chimica**

Relatori:

Ch.mo Prof. Ing. Giuseppe Titomanlio

Prof. Gaetano Lamberti

Correlatore:

Sara Cascone

Candidato:

Michele Gallucci

matricola 0612200118

**Anno Accademico 2011/2012**



*Ai miei nonni*

Questo testo è stato stampato in proprio, in Times New Roman  
La data prevista per la discussione della tesi è il 21/02/13  
Fisciano, 19/02/2013

# Sommario

<b>Sommario .....</b>	<b>I</b>
<b>Indice delle figure .....</b>	<b>V</b>
<b>Indice delle tabelle .....</b>	<b>VII</b>
<b>Introduzione.....</b>	<b>1</b>
1.1 Farmacologia _____	2
1.1.1. Vie di somministrazione	2
1.1.2 Farmacocinetica	4
1.2 Processi fisiologici (ADME) _____	5
1.2.1 Assorbimento	5
1.2.2 Distribuzione	6
1.2.3 Metabolismo	7
1.2.4 Escrezione	8
1.3 Modelli farmacocinetici _____	9
1.4 Parametri farmacocinetici _____	10
1.5 Variabilità interindividuale _____	12
1.5.1 Età	12
1.5.2 Peso	13
1.5.3 Genere	13
1.6 Stato dell'arte _____	14
1.6.1 Modelli compartimentali	14

1.6.2 Modello fisiologico	16
1.6.3 Influenza parametri interindividuali.	18
1.7 Obiettivi _____	19
<b>Modellazione.....</b>	<b>21</b>
2.1 Modelli compartimentali _____	22
2.1.1 Modello mono-compartimentale	22
2.1.2 Modello bi-compartimentale	23
2.3 Modello basato sulla fisiologia _____	25
2.4 Definizione modello basato sulla fisiologia in dipendenza dai parametri interindividuali _____	32
<b>Risultati e discussione .....</b>	<b>39</b>
3.1 Modelli compartimentali _____	40
3.1.1 Modello mono-compartimentale	40
3.1.2 Modello bicompartimentale	42
3.2 Modello basato sulla fisiologia _____	45
3.2.1 Dati sperimentali	45
3.2.2 Simulazioni modello	46
3.3 Modello basato sulla fisiologia in dipendenza dai parametri interindividuali _____	51
3.3.1 Dati sperimentali	51
3.3.2 Simulazioni modello	54
<b>Conclusioni .....</b>	<b>69</b>
4.1 Conclusioni _____	70
<b>Programmi risolutivi .....</b>	<b>73</b>
Appendice 1 _____	74
Programma risolutivo modello monocompartimentale	74
Appendice 2 _____	75
Programma risolutivo modello bicompartimentale	75
Appendice 3 _____	77

---

Sommario e indici.	Pag. III
Programma risolutivo modello fisiologico	77
Appendice 4	81
<b>Bibliografia.....</b>	<b>91</b>

---



## Indice delle figure

Figura 1. Illustrazione delle possibili vie di somministrazione .....	4
Figura 2. Rappresentazione di una curva concentrazione-tempo riguardante la somministrazione orale, con indicazione dei principali parametri farmacocinetici .....	12
Figura 3. Rappresentazione modello mono-compartmentale. ....	15
Figura 4. Rappresentazione modello bi-compartmentale .....	16
Figura 5. Rappresentazione del corpo nel modello basato sulla fisiologia .....	17
Figura 6. Struttura chimica inulina [8] .....	40
Figura 7. Profilo di concentrazione calcolato con i parametri iniziali .....	40
Figura 8. Profilo di concentrazione farmacologica nel tempo dopo l'ottimizzazione .....	41
Figura 9. Profili di concentrazione nel compartimento centrale nel tempo (a sinistra) e concentrazione nel compartimento periferico nel tempo (a destra) valutati con i parametri iniziali [2] .....	42
Figura 10. Profilo di concentrazione farmacologica nel compartimento centrale, nel tempo dopo l'ottimizzazione (modello a due compartimenti) .....	43
Figura 11. Profilo di concentrazione farmacologica nel compartimento periferico nel tempo dopo l'ottimizzazione (modello a due compartimenti) .....	43
Figura 12. Struttura chimica della teofillina .....	45
Figura 13. Profili di concentrazione plasmatiche nel tempo per le due somministrazioni valutate con i parametri iniziali [3]. ....	47
Figura 14. Profili di concentrazione plasmatica nel tempo di teofillina per le due somministrazioni ottenute tramite il fitting dei dati sperimentali. ....	48
Figura 15. Profilo di concentrazione di teofillina nel tempo nel compartimento "tissue". ....	49
Figura 16. Profilo di concentrazione di teofillina nel tempo nel fegato. ....	49
Figura 17. Quantità di massa di teofillina nel lume gastrointestinale. ....	50

Figura 18. Profilo di concentrazione di teofillina nel sistema circolatorio gastro intestinale.....	50
Figura 19. Struttura chimica del R-Verapamil e S-Verapamil.....	52
Figura 20. Strutta chimica del Norverapamil.....	52
Figura 21. Profili delle concentrazioni plasmatiche medie in vivo. ▲ donne giovani, ● donne anziane, Δ maschi giovani, ○ maschi anziani [12]......	53
Figura 22. Rilascio di Verapamil in vitro [13].....	54
Figura 23. (a <sub>1</sub> -a <sub>2</sub> ) Concentrazione plasmatica R-Verapamil per maschi giovani prima e dopo l'ottimizzazione. (b <sub>1</sub> -b <sub>2</sub> ) Concentrazione plasmatica R-Norverapamil per maschi giovani prima e dopo l'ottimizzazione. ....	55
Figura 24. (a <sub>1</sub> -a <sub>2</sub> ) Concentrazione plasmatica R-Verapamil per maschi anziani prima e dopo l'ottimizzazione. (b <sub>1</sub> -b <sub>2</sub> ) Concentrazione plasmatica R-Norverapamil per maschi anziani prima e dopo l'ottimizzazione.....	56
Figura 25. (a <sub>1</sub> -a <sub>2</sub> ) Concentrazione plasmatica R-Verapamil per donne giovani prima e dopo l'ottimizzazione. (b <sub>1</sub> -b <sub>2</sub> ) Concentrazione plasmatica R-Norverapamil per donne giovani prima e dopo l'ottimizzazione.....	57
Figura 26. (a <sub>1</sub> -a <sub>2</sub> ) Concentrazione plasmatica R-Verapamil per donne anziane prima e dopo l'ottimizzazione. (b <sub>1</sub> -b <sub>2</sub> ) Concentrazione plasmatica R-Norverapamil per donne anziane prima e dopo l'ottimizzazione. ....	58
Figura 27. Valore dell'SSE all'aumentare delle iterazioni. ....	61
Figura 28. (a <sub>1</sub> -a <sub>2</sub> ) Concentrazione plasmatica S-Verapamil per maschi giovani prima e dopo l'ottimizzazione. (b <sub>1</sub> -b <sub>2</sub> ) Concentrazione plasmatica S-Norverapamil per maschi giovani prima e dopo l'ottimizzazione. ....	62
Figura 29. (a <sub>1</sub> -a <sub>2</sub> ) Concentrazione plasmatica S-Verapamil per maschi anziani prima e dopo l'ottimizzazione. (b <sub>1</sub> -b <sub>2</sub> ) Concentrazione plasmatica S-Norverapamil per maschi anziani prima e dopo l'ottimizzazione.....	63
Figura 30. (a <sub>1</sub> -a <sub>2</sub> ) Concentrazione plasmatica S-Verapamil per donne giovani prima e dopo l'ottimizzazione. (b <sub>1</sub> -b <sub>2</sub> ) Concentrazione plasmatica S-Norverapamil per donne giovani prima e dopo l'ottimizzazione.....	64
Figura 31. (a <sub>1</sub> -a <sub>2</sub> ) Concentrazione plasmatica S-Verapamil per donne anziane prima e dopo l'ottimizzazione. (b <sub>1</sub> -b <sub>2</sub> ) Concentrazione plasmatica S-Norverapamil per donne anziane prima e dopo l'ottimizzazione. ....	65
Figura 32. Valori dell'SSE all'aumentare delle iterazioni. ....	68

---

## Bibliografia

1. Fournier R., Basic transport phenomena in biomedical engineering, Taylor & Francis (1999)
2. Di Muria M., Approcci modellistici nella farmacocinetica: stato dell'arte e modelli compartimentali, Tesi di Laurea in Ingegneria Chimica, Università degli studi di Salerno,(2006).
3. Di Muria M. Approcci modellistici nella farmacocinetica: modelli basati sulla fisiologia, Tesi di Laurea Specialistica in Ingegneria Chimica, Università degli studi di Salerno,(2008).
4. Jain R., Gerlowski L.E., Weissbrod J. M., Wang J., Pierson R. N., Kinetics of uptake, distribution and excretion of zinc in rats, *Annals of Biomedical Engineering* **9** 347-361 (1981).
5. Farmacologia clinica [www.msd-italia.net](http://www.msd-italia.net)
6. Paolucci F., Analisi parametrica di un modello farmacocinetico basato sulla fisiologia del corpo umano, Tesi di Laurea in Ingegneria Chimica, Università degli studi di Salerno (2011).
7. Quintavalle U., Voinovich D., Perissutti B., Serdoz F., Grassi G., Dal Col A., Grassi M., *Preparation of sustained release co-extrudates by hot-melt extrusion and mathematical modelling of in vitro/in vivo drug release profiles*, *European Journal of Pharmaceutical Sciences* **33** 282-293 (2008).
8. Inulina <http://it.wikipedia.org/wiki/Inulina>
9. Teofillina <http://it.wikipedia.org/wiki/Teofillina>
10. Von Richter, O., et al., *Cytochrome P450 3A4 and P-glycoprotein Expression in Human Small Intestinal Enterocytes and Hepatocytes: A Comparative Analysis in Paired Tissue Specimens* &ast. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 2004. **75**(3): p. 172-183.
11. V. Andersen et al., *Il volume del fegato correlato al peso corporeo e al genere*. *International journal of pharmaceutics*, 1999. **186**(2): p. 119-125.

- 
12. Gupta S. K., Atkinson L., Tu T., Longstreth J. A., Age and gender related changes in stereoselective pharmacokinetics and pharmacodynamics of verapamil and norverapamil, *British Journal Clinical Pharmacology*, 40, 325-331, (1995).
  13. Kim C., Asymmetrically Coated Table, Patent Application Publication, Pub. No.: US2007/0009599 A1, (2007).
-

*Con questa tesi si conclude ufficialmente il mio percorso universitario a Salerno: mi sembra dunque doveroso ringraziare tutti coloro che mi sono stati vicini in questi anni, e in particolar modo in questi ultimi mesi.*

*Ringrazio il Prof. Gaetano Lamberti che mi ha guidato con infinita pazienza nel lavoro di tesi, sostenendomi e incoraggiandomi nei momenti d'incertezza.*

*Un grazie speciale a Sara Cascone perché mi ha letteralmente sopportato aiutandomi nella stesura di questo lavoro di tesi.*

*Ringrazio tutta la mia famiglia che mi ha saputo infondere la fiducia e la forza necessaria per affrontare questo corso di studi.*

*Un ringraziamento particolare agli amici di sempre, Aurelio, Emanuele, Gimmy e Luca con i quali ho trascorso momenti indimenticabili e grazie anche a loro gli anni di studio sono stati più leggeri.*

*Ultimi ma non ultimi gli amici conosciuti durante gli anni universitari che hanno reso piacevoli questi anni di studio Andrea e Felice con i quali ho condiviso un'infinità di partite e serate, Simone e Daniele con i quali ho condiviso ore e ore di studio e 'non', Pasquale e Alfonso per le infinite ore passate insieme nel laboratorio e infine Elio e Gianluca compagni inseparabili di questi anni di Unisa dal giorno dei 'Punk Floyd' e di 'Professoressaaaa' all'ultima partita a Fifa.*

