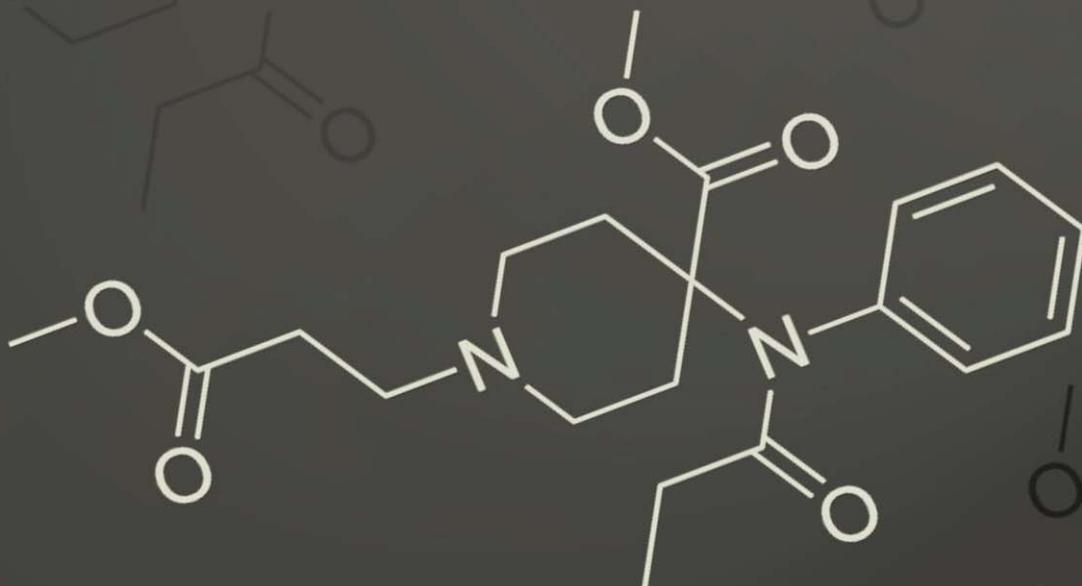


Modelli compartimentali e fisiologici nella descrizione della farmacocinetica del remifentanil



Modelli compartimentali e fisiologici nella descrizione della farmacocinetica del remifentanil

Pasquale Gargiulo

Pasquale Gargiulo



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI SALERNO

Facoltà di Ingegneria

Corso di Laurea in Ingegneria Chimica

**Modelli compartimentali e fisiologici nella descrizione
della farmacocinetica del Remifentanil**

Tesi in

Principi di Ingegneria Chimica

Relatori:

Prof. Ing. Gaetano Lamberti

Prof. Ornella Piazza

Correlatori:

Ing. Sara Cascone

Candidato:

Pasquale Gargiulo

matricola 0612200093

Anno Accademico 2011/2012

*A mamma, papà,
Giampiero e Antonietta*

'Post fata resurgo'

Questo testo è stato stampato in proprio, in Times New Roman

La data prevista per la discussione della tesi è il 21/02/2013

Fisciano, 14/02/2013

Sommario

Sommario	I
Indice delle figure	III
Indice delle tabelle	V
Introduzione.....	1
1.1 Farmacologia _____	2
1.1.1 Farmacodinamica	3
1.1.2 Farmacocinetica	3
1.2 Processi fisiologici _____	4
1.2.1 Assorbimento	4
1.2.2 Distribuzione	5
1.2.3 Metabolismo	6
1.2.4 Escrezione	7
1.3 Parametri farmacocinetici _____	8
1.4 Modelli compartimentali _____	10
1.4.1 Modello monocompartimentale	11
1.4.2 Modello bicompartimentale	12
1.5 Stato dell'arte _____	16
1.5.1 Studio di Cherly L. Westmoreland et al.[5]	16
1.5.2 Studio di Talmage D. Egan et al. [6]	17
1.6 Obiettivo della tesi _____	17
Materiali e metodi	19

2.1 Remifentanil _____	20
2.2 Dati sperimentali _____	21
2.2.1 Cinetiche conseguenti alle somministrazioni tramite boli	21
2.2.2 Cinetiche conseguenti alle somministrazioni tramite infusioni	23
Modellazione.....	25
3.1 Definizione del modello tricompartmentale _____	26
3.1.1 Infusione endovenosa costante	26
3.1.2 Implementazione del modello tricompartmentale in Matlab R2010b27	
3.2 Definizione del modello fisiologico _____	30
3.2.1 Implementazione del modello fisiologico in Matlab R2010b	35
Risultati e discussione.....	39
4.1 Modello tricompartmentale _____	40
4.2 Risultati del modello fisiologico _____	44
4.3 Confronto e discussione tra il modello a tre compartimenti e fisiologico. _____	49
Conclusioni	53
5.1 Conclusioni _____	54
Programmi risolutivi	55
Appendice _____	56
Programma risolutivo modello tricompartmentale	56
Programma risolutivo modello fisiologico	59
Bibliografia	63

Indice delle figure

Figura 1. Rappresentazione di una curva concentrazione-tempo relativa alla somministrazione orale, con indicazione dei principali parametri farmacocinetici....	9
Figura 2. Rappresentazione del corpo in un modello a un compartimento.....	11
Figura 3. Rappresentazione del corpo in un modello a due compartimenti.....	13
Figura 4. Rappresentazione della molecola Remifentanil e dei suoi due metaboliti.....	20
Figura 5. Grafico delle concentrazioni di Remifentanil contro il tempo eseguito da Westmoreland [5].	21
Figura 6. Grafico della concentrazione (in ng/ml) di Remifentanil contro il tempo costruito con i dati ricavati da Egan [6].	23
Figura 7. Rappresentazione schematica del modello a tre compartimenti.....	26
Figura 8. Rappresentazione del corpo tramite il modello basato sulla fisiologia con introduzione del farmaco tramite bolo.	31
Figura 9. a_1 - a_2) concentrazione plasmatica nell'esperimento 5 prima e dopo l'ottimizzazione; b_1 - b_2) concentrazione plasmatica nell'esperimento 6 prima e dopo l'ottimizzazione; c_1 - c_2) concentrazione plasmatica esperimento 7 prima e dopo l'ottimizzazione.	40
Figura 10. a_1 - a_2) concentrazione plasmatica esperimento 1 prima e dopo l'ottimizzazione; b_1 - b_2) concentrazione plasmatica esperimento 2 prima e dopo l'ottimizzazione.	41
Figura 11. a_1 - a_2) concentrazione plasmatica esperimento 3 prima e dopo l'ottimizzazione; b_1 - b_2) concentrazione plasmatica esperimento 4 prima e dopo l'ottimizzazione.	42
Figura 12. a_1 - a_2) esperimento 5 prima e dopo l'ottimizzazione; b_1 - b_2) esperimento 6 prima e dopo l'ottimizzazione.	44
Figura 13.; a_1 - a_2) esperimento 7 prima e dopo l'ottimizzazione.....	45
Figura 14. a_1 - a_2) concentrazione plasmatica esperimento 1 prima e dopo l'ottimizzazione.	45

Figura 15. a ₁ -a ₂)concentrazione plasmatica esperimento 2 prima e dopo l'ottimizzazione; b ₁ -b ₂) concentrazione plasmatica esperimento 3 prima e dopo l'ottimizzazione; c ₁ -c ₂)concentrazione plasmatica esperimento 4 prima e dopo l'ottimizzazione.	46
Figura 16. Grafico rappresentante i valori della funzione obiettivo contro le iterazioni svolte dalla routine di ottimizzazione.	49
Figura 17. Grafico delle concentrazioni normalizzate degli esperimenti di Egan [6].	50
Figura 18. Andamento delle concentrazioni normalizzate calcolate dal modello fisiologico, degli esperimenti di Egan [6].....	51

Indice delle tabelle

Tabella 1. Caratteristiche degli esperimenti.	22
Tabella 2. Tabella dei dati sperimentali raccolti durante l'esperimento in vivo di Westmoreland. [5]	22
Tabella 3. Caratteristiche degli esperimenti di Egan [6].	23
Tabella 4. Tabella dei dati sperimentali raccolti in vivo durante l'esperimento di Egan [6].	24
Tabella 5. In questa tabella si riportano i parametri usati nel modello compartimentali e i rispettivi trasposti nel codice MatlabR 2010b.	29
Tabella 6. Funzioni del modello basato sulla fisiologia	33
Tabella 7. Parametri modello fisiologico.....	34
Tabella 8. Parametri del modello fisiologico e i loro corrispettivi usati nel codice implementato in Matlab	36
Tabella 9. Tabella riportante i valori ottimizzati dei parametri.	43
Tabella 10. Valori della funzione obiettivo prima e dopo l'ottimizzazione.	43
Tabella 11. Tabella raffigurante i valori dei parametri prima e dopo l'ottimizzazione.	47
Tabella 12. Valori della funzioni della SSE prima e dopo l'ottimizzazione.....	48

Bibliografia

1. Grass G.M., Sinko P.J., Physiologically-based pharmacokinetic simulation modelling, *Advanced Drug Delivery Reviews***54** 433-451 (2002).
2. Agoram B., Woltosz W. S., Bolger M. B., Predicting the impact of physiological and biochemical processes on oral drug bioavailability, *Advanced Drug Delivery Reviews***50** S41-S67 (2001).
3. [Van de Waterbeemd H., Gifford E., ADMET *in-silico* modelling: towards the prediction paradise?, *Nature Reviews Drug Discovery***2** 192-204 (2003)]
<http://www.nature.com/nrd/journal/v2/n3/abs/nrd1032.html>
4. [Lezioni di Farmacologia generale, Dott. Giustino Orlando, Università di Chieti e Pescara]
[http://farmacia.unich.it/farmacologia/didattica/farmacognosia/diapositive 1-127.pdf](http://farmacia.unich.it/farmacologia/didattica/farmacognosia/diapositive%201-127.pdf)
5. Cheryl L. Westmoreland et al., [Pharmacokinetics of Remifentanil (GI87084B) and its major metabolite (GI90291) in patients undergoing elective inpatient surgery] 893-903 (1993)
6. Talmage D. Egan et al., [The pharmacokinetics of the new short-acting opioid Remifentanil (GI87084B) in Healthy adult male volunteers] 881-892 (1993)
7. Amorosa M., *Principi di tecnica farmaceutica*, Libreria Universitaria L. Tinarelli Bologna (1998).
8. Martinez M. N., Amidon G. L., A mechanistic approach to understanding the factors affecting drug absorption: a review of fundamentals, *Journal of Clinical Pharmacology***42** 620-631 (2002).
9. [Gastroplus™ User Manual]
<http://www.simulation-plus.com>
10. Fournier R., Basic transport phenomena in biomedical engineering, Taylor & Francis (1999).
11. Birkett D.J., Elementi essenziali di farmacocinetica (Edizione italiana a cura di Marco Cosentino), Piccin (2006).

Le prime due persone che vorrei ringraziare è il prof. Gaetano Lamberti e l'ing. Sara Cascone che mi hanno guidato con pazienza nella stesura di tutto il lavoro. Ringrazio Andrea che mi ha sempre ascoltato e compreso nei momenti più importanti. Vorrei ringraziare anche Francesco e Giovanni che mi hanno dato un concreto supporto nel momento del bisogno. Ringrazio Pa, Pier, Gaetano, Serena, Luca e tutti i miei amici che ho incontrato lungo tutto il mio percorso universitario, che lo hanno reso meno impervio...ringrazio Michele per il mese intenso passato insieme. Ringrazio zio Marco e zia Imma. Ringrazio Stefano Giancarlo e Fausto per tutto il supporto che mi hanno dato. In ultimo, ma non per importanza, vorrei ringraziare la mia famiglia che ha sempre creduto in me, anche quando avevo smesso di farlo io...

