



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI SALERNO

Facoltà di Ingegneria

Corso di Laurea in Ingegneria Chimica

**Analisi parametrica
di un modello farmacocinetico
basato sulla fisiologia del corpo umano**

Tesi in

Principi di Ingegneria Chimica

Relatori:

Prof. Ing. Giuseppe Titomanlio

Prof. Ing. Gaetano Lamberti

Correlatore:

Ing. Sara Cascone

Candidato:

Fabio Paolucci

matricola 0610200287

Anno Accademico 2010/2011

Sommario

Sommario	I
Indice delle figure	III
Indice delle tabelle	V
Introduzione.....	1
1.1 Parametri farmacocinetici.....	2
1.1.2 Volume apparente di distribuzione	3
1.1.3 Clearance	4
1.1.4 Emivita	5
1.2 Stato dell'arte	5
1.2.1 Modelli farmacocinetici	5
1.2.2 Modello Di Muria et al.	7
1.2.3 Parametri del modello	11
1.3 Obiettivi	12
Farmacocinetica del Diclofenac	15
2.1 Farmacocinetica del Diclofenac	16
2.1.1 Principio attivo: Diclofenac	16
2.1.2 Dati in vivo	17
2.1.3 Dati in vitro	18
2.2 Simulazione con il modello	21
2.2.1 Stima dei parametri del modello	21
2.2.2 Simulazione con il modello	23

Farmacocinetica del Verapamil.....	25
3.1 Farmacocinetica del Verapamil _____	26
3.1.1 Principio attivo	26
3.1.2 Dati in vivo	27
3.1.3 Dati in vitro	29
3.2 Simulazione con il modello _____	29
3.2.1 Fitting dei dati in vivo	33
3.2.2 Parametri del modello	42
Conclusioni	47
Bibliografia	51

Indice delle figure

Figura 1. Rappresentazione di una curva concentrazione-tempo con indicazione dei parametri farmacocinetici [1]	3
Figura 2. Schematizzazione del corpo per il modello PBPK [2].	7
Figura 3. Struttura chimica del Diclofenac.	16
Figura 4. Valori medi delle concentrazioni plasmatiche	18
Figura 5. Profilo di pH gastrointestinale in vitro seguendo la procedura convenzionale	19
Figura 6. pH gastrointestinale simulato in vitro [6]	20
Figura 7. Confronto tra rilascio convenzionale e modificato[6]	21
Figura 8. Fitting dei dati in vivo	22
Figura 9. Concentrazioni plasmatiche simulate	24
Figura 10. Struttura chimica del R-Verapamil e S-Verapamil	26
Figura 11. Struttura chimica del Norverapamil	27
Figura 12. Profili delle concentrazioni plasmatiche medie in vivo. ▲ donne giovani, ● donne anziane, Δ maschi giovani, ○ maschi anziani [9].	28
Figura 13. Rilascio di Verapamil in vitro	29
Figura 14. Concentrazioni plasmatiche di S-Verapamil (sinistra) e S-Norverapamil (destra) per le donne anziane.	34
Figura 15. Concentrazioni plasmatiche di S-Verapamil (sinistra) e S-Norverapamil (destra) per le maschi anziani.....	35
Figura 16. Concentrazioni plasmatiche di S-Verapamil (sinistra) e S-Norverapamil (destra)per le donne giovani.....	35
Figura 17. Concentrazioni plasmatiche di S-Verapamil (sinistra) e S-Norverapamil (destra) per i maschi giovani.	36
Figura 18. Concentrazioni plasmatiche di R-Verapamil (sinistra) e R-Norverapamil (destra) per le donne anziane.	36

Figura 19. Concentrazioni plasmatiche di R-Verapamil (sinistra) e R-Norverapamil (destra) per i maschi anziani.	37
Figura 20. Concentrazioni plasmatiche di R-Verapamil (sinistra) e R-Norverapamil (destra) per le donne giovani.	37
Figura 21. Concentrazioni plasmatiche di R-Verapamil (sinistra) e R-Norverapamil (destra) per i maschi giovani.	37
Figura 22. Clearance epatica del Verapamil e del Norverapamil per tutti i gruppi di volontari.	42
Figura 23. Costante cinetica di assorbimento nell'intestino crasso di Verapamil e Norverapamil per tutti i gruppi di volontari.	43
Figura 24. Costante cinetica di assorbimento nell'intestino tenue di Verapamil e Norverapamil per tutti i gruppi di volontari.	43
Figura 25. Costante cinetica di eliminazione nell'intestino crasso di Verapamil e Norverapamil per tutti i gruppi di volontari.	44
Figura 26. Costante cinetica di eliminazione nell'intestino tenue di Verapamil e Norverapamil per tutti i gruppi di volontari.	44
Figura 27. Costante cinetica di eliminazione plasmatica di Verapamil e Norverapamil per tutti i gruppi di volontari.	45
Figura 28. Volume plasmatico per l'isomero R (sinistra) ed S (destra) per tutti i gruppi di volontari.	45

Indice delle tabelle

Tabella 1. Proprietà chimico-fisico del Diclofenac [3].....	17
Tabella 2. Parametri stimati dalla letteratura [2]	22
Tabella 3. Parametri stimati con il modello.....	23
Tabella 4. Nuovi parametri del modello	32
Tabella 5. Parametri della cinetica di Michaelis-Menten	33
Tabella 6. Concentrazioni plasmatiche [ng/mL] per le condizioni iniziali.	34
Tabella 7. Parametri farmacocinetici per le donne anziane	38
Tabella 8. Parametri farmacocinetici per i maschi anziani	39
Tabella 9. Parametri farmacocinetici per le donne giovani	40
Tabella 10. Parametri farmacocinetici per i maschi giovani.....	41

Bibliografia

1. Di Muria M., *Approcci modellistici nella farmacocinetica*, Tesi di Laurea in Ingegneria Chimica, Università degli Studi di Salerno, (2006).
2. Di Muria M., Lamberti G., Titomanlio G., Physiologically based pharmacokinetics: a simple, all purpose model, *Industrial and Engineering Chemistry Research*, 49 (6), pp 2969–2978 (2010).
3. www.medicamenta.com
4. Willis J.V., Kendall M.J., Flinn R. M., Tornhill D.P., Welling P.G., The pharmacokinetic of Diclofenac Sodium following intravenous and oral administration, *European Journal of Clinical Pharmacology*, 16, 405-1410 (1979).
5. Marteau P., Flourie B., Pochart P., Chastang C., Desjeux J., Effect of microbial lactase (EC 3.2. 1.23) activity in yoghurt on intestinal absorption of lactose: an in vivo study in lactase-deficient humans, *British Journal of Nutrition*, 64, 71-79 (1990).
6. Cascone S., De Santis F., Lamberti G., Titomanlio G., The influence of dissolution conditions on the drug ADME phenomena, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 418(1) 130-141 (2011).
7. Nishihata T., Keigami M., Kamada A., Clinical investigation of sodium diclofenac sustained-release suppositories, *International Journal of Pharmaceutics*, 42, 251-256 (1988).
8. 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).
9. 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).
10. Kim C., *Asymmetrically Coated Table*, Patent Application Publication, Pub. No.: US2007/0009599 A1, (2007).
11. Von Richter O., Burk O., Fromm M. F., Klaus P., Cytochrome P4503A4 and P-glycoprotein expression in human small intestinal enterocytes and

hepatocytes: a comparative analysis in paired tissue specimens, Istitute of Clinical Pharmacology, 112, D-70376, (2003).

La prima persona che ringrazio sentitamente è il Prof. Gaetano Lamberti che mi ha sapientemente guidato nel lavoro di tesi mostrandosi sempre disponibile a rimuovere ogni dubbio durante la stesura di questo lavoro.

Un grazie particolare all' Ing. Sara Cascone per avermi aiutato nei momenti difficili della ricerca e per la piena disponibilità concessami.

Ringrazio tutta la mia famiglia che mi ha sostenuto durante l'intero percorso di studio e per la fiducia che hanno sempre riposto in me.

Un ringraziamento speciale a Francesca che mi ha motivato, supportato e spesso sopportato durante questa esperienza accademica mostrandosi disponibile ad ascoltarmi e a comprendere ogni mio stato d'animo.

Infine ringrazio tutti i mie amici "di sempre" e tutti i compagni d'avventura accademica che hanno reso piacevoli questi anni di studio.

