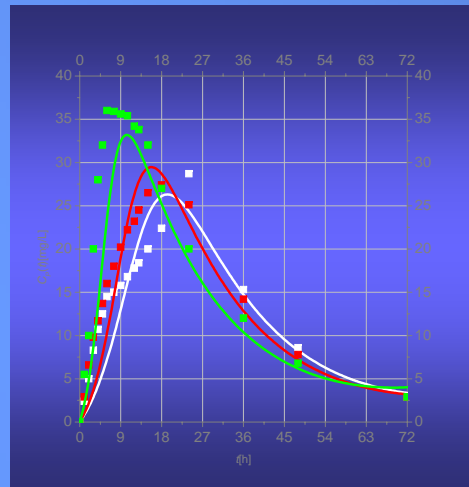
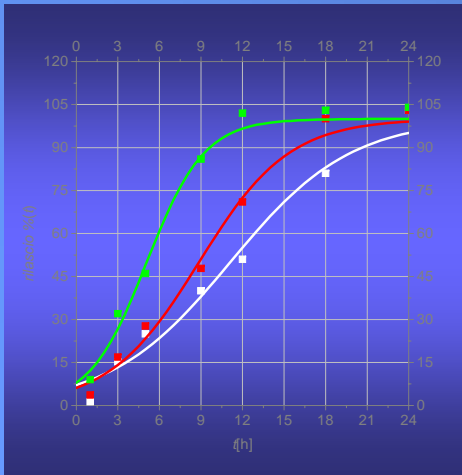




Approcci modellistici nella farmacocinetica

STATO DELL'ARTE E MODELLI COMPARTIMENTALI



Michela Di Muria



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI SALERNO

Facoltà di Ingegneria

Corso di Laurea in Ingegneria Chimica

Approcci modellistici nella farmacocinetica
STATO DELL'ARTE E MODELLI COMPARTIMENTALI

Tesi in
Principi di Ingegneria Chimica

Relatori:

Prof. Ing. Giuseppe Titomanlio

Ing. Gaetano Lamberti

Candidato:

Michela Di Muria

matricola 464/208

Anno Accademico 2005/2006

Ai miei cari

Questo testo è stato stampato in proprio, in Times New Roman
La data prevista per la discussione della tesi è il 31/10/2006
Fisciano, 16/10/2006

Sommario

Sommario I

Indice delle figure III

Introduzione..... 1

1.1 Farmacologia _____	2
1.1.1 Farmacocinetica	2
1.1.2 Farmacodinamica	2
1.2 Processi di ADME _____	2
1.2.1 Assorbimento	3
1.2.2 Distribuzione	9
1.2.3 Metabolismo	12
1.2.4 Escrezione	14
1.3 Parametri farmacocinetici _____	18

Modellazione 21

2.1 Obiettivi e definizioni dei modelli farmacocinetici _____	22
2.1.1 Obiettivi	22
2.1.2 Modelli farmacocinetici	22
2.2 Modelli compartimentali _____	22
2.2.1 Modelli ad un compartimento	23
2.2.2 Modelli a due compartimenti	36

Risultati e discussioni.....	51
3.1 Relazioni tra rilascio <i>in vitro</i> , $f(t)$, ed <i>in vivo</i> , $C_p(t)$ _____	52
3.1.1 Modalità di simulazione	52
3.1.2 Simulazioni con il modello monocompartimentale innovativo	52
3.1.3 Simulazioni con il modello bicompartimentale innovativo	62
3.2 Cinetica di rilascio <i>in vitro</i> da coestrusi e concentrazione plasmatica <i>in vivo</i> di teofillina _____	71
3.2.1 Modalità di applicazione	71
3.2.2 Risultati dell'applicazione del modello monocompartimentale innovativo	72
3.2.3 Risultati dell'applicazione del modello bicompartimentale innovativo	74
3.3 Rilascio di divalproex da diverse forme farmaceutiche : tuning del modello e previsioni _____	75
3.3.1 Modalità	75
3.3.2 Risultati	75
 Conclusioni e sviluppi futuri.....	 81
 Notazione	 85
 Bibliografia	 87

Indice delle figure

Figura 1. Illustrazione delle possibili vie di somministrazione farmacologiche.....	3
Figura 2. Rappresentazione di una membrana cellulare	7
Figura 3. Struttura del nefrone.....	15
Figura 4. Schematizzazione della struttura del nefrone	17
Figura 5. Rappresentazione di una curva concentrazione-tempo relativa alla somministrazione orale, con indicazione dei principali parametri farmacocinetici..	18
Figura 6. Rappresentazione del corpo nel modello ad un compartimento.....	23
Figura 7. Profilo di concentrazione farmacologica nel tempo per iniezione endovenosa (modello ad un compartimento e dati sperimentali)	25
Figura 8. Profilo di concentrazione farmacologica nel tempo per infusione endovenosa costante (modello ad un compartimento e dati sperimentali)	27
Figura 9. Profilo di concentrazione farmacologica nel tempo per assunzione orale (modello tradizionale ad un compartimento e dati sperimentali)	30
Figura 10 Profilo di massa di farmaco da assorbire, nel tempo, dopo assunzione orale (modello tradizionale ad un compartimento).....	33
Figura 11. Profilo di rilascio di un farmaco nel tempo	35
Figura 12. Profilo di massa di farmaco da assorbire, nel tempo, dopo assunzione orale mediante un comune sistema di rilascio (modello innovativo ad un compartimento)	35
Figura 13. Profilo di concentrazione farmacologica nel tempo, dopo assunzione orale mediante un comune sistema di rilascio (modello innovativo ad un compartimento e dati sperimentali)	36
Figura 14. Rappresentazione del corpo nel modello a due compartimenti	37
Figura 15. Profilo di concentrazione farmacologica nel compartimento centrale, nel tempo, per iniezione endovenosa (modello a due compartimenti e dati sperimentali).....	40
Figura 16. Profilo di concentrazione farmacologica nel compartimento, periferico, nel tempo, per iniezione endovenosa (modello a due compartimenti)....	41
Figura 17 Profilo di concentrazione farmacologica nel compartimento centrale, nel tempo, per infusione endovenosa costante (modello a due compartimenti e dati sperimentali).....	43
Figura 18. Profilo di concentrazione farmacologica nel compartimento periferico, nel tempo, per iniezione endovenosa (modello a due compartimenti)....	43
Figura 19. Profilo di massa di farmaco da assorbire, nel tempo, dopo assunzione orale (modello tradizionale a due compartimenti).....	46

Figura 20. Profilo di concentrazione farmacologica nel compartimento centrale, nel tempo, per assunzione orale (modello tradizionale a due compartimenti e dati sperimentali)	46
Figura 21. Profilo di concentrazione farmacologica nel compartimento periferico, nel tempo per assunzione orale (modello tradizionale a due compartimenti).....	47
Figura 22. Profilo di massa di farmaco da assorbire, nel tempo, dopo assunzione orale (modello innovativo a due compartimenti).....	48
Figura 23. Profilo di concentrazione farmacologica nel compartimento centrale, nel tempo, per assunzione orale (modello innovativo a due compartimenti e dati sperimentali)	49
Figura 24. Profilo di concentrazione farmacologica nel compartimento periferico, nel tempo, per assunzione orale (modello innovativo a due compartimenti).....	49
Figura 25. Profili plausibili di rilascio da una forma farmaceutica solida <i>in vitro</i>	53
Figura 26. Profili di concentrazione plasmatica di farmaco, nel tempo, conseguenti all'applicazione dei profili di rilascio plausibili nel modello monocompartimentale	54
Figura 27. Profilo ipotetico di rilascio controllato di un farmaco, nel tempo (1)	55
Figura 28. Profilo di massa di farmaco da assorbire, nel tempo, dopo assunzione orale mediante un sistema ideale a rilascio controllato (modello innovativo monocompartimentale) (1)	57
Figura 29. Profilo di concentrazione farmacologica, nel tempo, dopo assunzione orale mediante un sistema ideale a rilascio controllato (modello innovativo monocompartimentale) (1)	57
Figura 30. Profilo ipotetico di rilascio controllato di un farmaco, nel tempo (2)	58
Figura 31. Profilo di massa di farmaco da assorbire, nel tempo, dopo assunzione orale mediante un sistema ideale a rilascio controllato (modello innovativo monocompartimentale) (2)	59
Figura 32. Profilo di concentrazione farmacologica, nel tempo, dopo assunzione orale mediante un sistema ideale a rilascio controllato (modello innovativo monocompartimentale) (2)	60
Figura 33. Profili ipotetici di rilascio controllato di un farmaco, nel tempo.....	61
Figura 34. Profili di concentrazione farmacologica, nel tempo, dopo assunzione orale mediante sistemi ideali a rilascio controllato (modello innovativo monocompartimentale)	61
Figura 35. Profili plausibili di rilascio da una forma farmaceutica solida <i>in vitro</i>	63
Figura 36. Profili di concentrazione plasmatica di farmaco, nel tempo, conseguenti all'applicazione dei profili di rilascio plausibili nel modello bicompartimentale	64
Figura 37. Profilo ipotetico di rilascio controllato di un farmaco, nel tempo (1)	65
Figura 38. Profilo di massa di farmaco da assorbire, nel tempo, dopo assunzione orale mediante un sistema ideale a rilascio controllato (modello innovativo bicompartimentale) (1)	66
Figura 39. Profilo di concentrazione farmacologica nel compartimento centrale, nel tempo, dopo assunzione orale mediante un sistema ideale a rilascio controllato (modello innovativo bicompartimentale) (1).....	66

Figura 40. Profilo di concentrazione farmacologica nel compartimento periferico, nel tempo, dopo assunzione orale mediante un sistema ideale a rilascio controllato (modello innovativo bicompartimentale) (1).....	67
Figura 41. Profilo ipotetico di rilascio controllato di un farmaco, nel tempo (2)	68
Figura 42. Profilo di massa di farmaco da assorbire, nel tempo, dopo assunzione orale mediante un sistema ideale a rilascio controllato (modello innovativo bicompartimentale) (2)	68
Figura 43. Profilo di concentrazione farmacologica nel compartimento centrale, nel tempo, dopo assunzione orale mediante un sistema ideale a rilascio controllato (modello innovativo bicompartimentale) (2).....	69
Figura 44. Profilo di concentrazione farmacologica nel compartimento periferico, nel tempo, dopo assunzione orale mediante un sistema ideale a rilascio controllato (modello innovativo bicompartimentale) (2)	69
Figura 45. Profili ipotetici di rilascio da un sistema controllato, nel tempo	70
Figura 46. Profili di concentrazione farmacologica nel compartimento centrale, nel tempo, dopo assunzione orale mediante sistemi ideali a rilascio controllato (modello innovativo bicompartimentale)	70
Figura 47. Profili di concentrazione farmacologica nel compartimento periferico, nel tempo, dopo assunzione orale mediante sistemi ideali a rilascio controllato (modello innovativo bicompartimentale)	71
Figura 48. Dati sperimentali e <i>best fitting</i> del rilascio <i>in vitro</i> da una matrice di teofillina	72
Figura 49. Dati sperimentali e <i>best fitting</i> della concentrazione plasmatica di teofillina (modello monocompartimentale)	73
Figura 50. Dati sperimentali e <i>best fitting</i> della concentrazione plasmatica di teofillina (modello bicompartimentale).....	74
Figura 51. Dati sperimentali e <i>best fitting</i> della formulazione di divalproex sodium a rilascio lento.....	76
Figura 52. Dati sperimentali e <i>best fitting</i> della formulazione di divalproex sodium a rilascio mediamente rapido	76
Figura 53. Dati sperimentali e <i>best fitting</i> della formulazione di divalproex sodium a rilascio rapido.....	77
Figura 54. Dati sperimentali e <i>best fitting</i> della concentrazione plasmatica di divalproex sodium, nella formulazione a rilascio mediamente rapido (modello monocompartimentale).....	78
Figura 55. Dati sperimentali e profilo di concentrazione plasmatica di divalproex sodium, nella formulazione a rilascio lento (modello monocompartimentale).....	79
Figura 56. Dati sperimentali e profilo di concentrazione plasmatica di divalproex sodium, nella formulazione a rilascio rapido (modello monocompartimentale).....	79

Notazione

<i>Simbolo</i>	<i>Descrizione</i>	<i>Unità</i>
V_{APP}	Volume apparente di distribuzione	m^3
V_P	Volume reale di distribuzione relativo al compartimento centrale	m^3
V_T	Volume reale di distribuzione relativo al compartimento periferico	m^3
V	Volume reale di distribuzione totale	m^3
$A_{BODY}(t)$	Massa totale di farmaco disponibile all'assorbimento al tempo t	kg
$C_{BP}(t)$	Concentrazione di farmaco legato alle proteine nel compartimento centrale al tempo t	kg/m^3
$C_{BT}(t)$	Concentrazione di farmaco legato alle proteine dei tessuti nel compartimento periferico al tempo t	kg/m^3
x	Frazione di farmaco legato alle proteine nel compartimento centrale	-
y	Frazione di farmaco legato alle proteine nel compartimento periferico	-
$r_{METABOLIC}$	Velocità delle reazioni di biotrasformazione	$kg/(m^3 \cdot s)$
v_{MAX}	Velocità massima di biodegradazione	$kg/(m^3 \cdot s)$
k_M	Concentrazione di farmaco che rimane da biodegradare quando $r_{METABOLIC} = 0,5 \cdot r_{MAX}$	kg/m^3
k_{EL}	Costante cinetica di eliminazione del I ordine	1/s
CL_P	Portata di plasma purificato dal farmaco somministrato (clearance)	m^3/s
$t_{1/2}$	Tempo necessario al dimezzamento della concentrazione farmacologica rispetto al valore iniziale (emivita)	s
$C(t)$	Concentrazione farmacologica al tempo t	kg/m^3
C_0	Concentrazione farmacologica all'istante iniziale	kg/m^3
D	Dose farmacologica	kg
k_0	Portata costante di farmaco somministrato per infusione endovenosa	kg/s
C_{SS}	Concentrazione di farmaco a regime, dopo infusione endovenosa costante	kg/m^3

k_A	Costante cinetica di assorbimento	1/s
A_{BODY0}	Massa di farmaco disponibile all'assorbimento all'istante iniziale	kg
f	Frazione massima di dose farmacologica disponibile all'assorbimento	-
k_{TP}	Costante cinetica di trasporto dal compartimento periferico al compartimento centrale del I ordine	1/s
k_{PT}	Costante cinetica di trasporto dal compartimento centrale al compartimento periferico del I ordine	1/s
$C_P(t)$	Concentrazione di farmaco nel compartimento centrale al tempo t	kg/m ³
$C_T(t)$	Concentrazione di farmaco nel compartimento periferico al tempo t	kg/m ³
C_{P0}	Concentrazione di farmaco nel compartimento centrale all'istante iniziale	kg/m ³
C_{T0}	Concentrazione di farmaco nel compartimento periferico all'istante iniziale	kg/m ³
$f(t)$	Funzione di ritardo nel rilascio del principio attivo <i>in vitro</i>	kg

Bibliografia

1. Fournier R., Basic transport phenomena in biomedical engineering, Taylor & Francis (1999)
2. Amorosa M., Principi di tecnica farmaceutica, Libreria Universitaria, L. Tinarelli Bologna (1998)
3. [Lezioni di Farmacologia generale, Dott. Giustino Orlando, Università di Chieti e Pescara]
<http://farmacia.unich.it/farmacologia/didattica/farmacognosia/lucidi76-139.pdf>
4. [Drug delivery, (2003) a web-book available on]
http://www.chemeng.drexel.edu/web_books/
5. [Lezioni di farmacologia e tossicologia veterinaria, Prof. Simone Bertini, Università di Parma]
<http://www.unipr.it/arpa/facvet/dol/bertini/farmacocinetica.ppt>
6. [MDS-Italia]
<http://www.mds-italia.it/altre/manuale/sez22/2982734b.html>
7. Birkett D.J., Elementi essenziali di farmacocinetica, Piccin
8. Quintavalle U., Tesi di laurea in Chimica e Tecnologia Farmaceutica, Università di Trieste (2006)
9. Dutta S., Yihong Q., Samara E., Cao G., Granneman R., Once-a-day extended-release dosage forms of divalproex sodium III: development and validation of a level A *in vitro-in vivo* correlation (IVIVC), Journal of pharmaceutical sciences 94(9) 1949-956 (2005)

Ringrazio profondamente tutti i professori del Corso di Laurea in Ingegneria Chimica che hanno contribuito alla mia formazione, con particolare gratitudine per l'Ing. Gaetano Lamberti e il Prof. Giuseppe Titomanlio che mi hanno guidato nel presente lavoro di ricerca.

