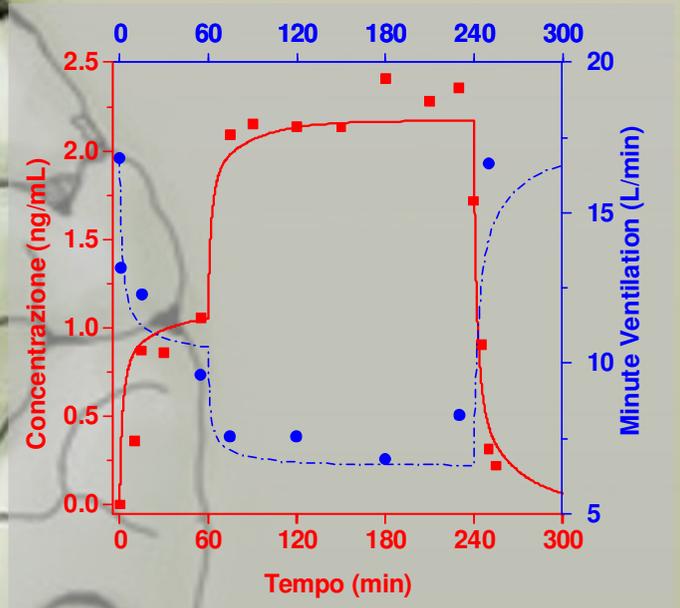


# Modellazione della farmacocinetica e della farmacodinamica del Remifentanyl

Modellazione della farmacocinetica e della farmacodinamica del Remifentanyl

Elio Maria Adinolfi



Elio Maria Adinolfi



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI SALERNO

**Facoltà di Ingegneria**  
**Dipartimento di Ingegneria Industriale**  
Corso di Laurea in Ingegneria Chimica

# **Modellazione della farmacocinetica e della farmacodinamica del Remifentanil**

Tesi in  
**Principi di Ingegneria Chimica**

Relatore:

Prof. Ing. Gaetano Lamberti

Candidato:

Elio Maria Adinolfi

matricola 0622200178

Correlatrice:

Ing. Sara Cascone

**Anno Accademico 2014/2015**



*Ai miei genitori.*

Questo testo è stato stampato in proprio, in Times New Roman  
La data prevista per la discussione della tesi è il 12/11/2015  
Fisciano, 04/11/2015

# Sommario

<b>Sommario.....</b>	<b>I</b>
<b>Indice delle figure.....</b>	<b>III</b>
<b>Indice delle tabelle.....</b>	<b>VII</b>
<b>Abstract .....</b>	<b>IX</b>
<b>Introduzione .....</b>	<b>1</b>
1.1 Farmacologia e processi ADME.....	2
1.1.1 Farmacocinetica e farmacodinamica	2
1.1.2 La Clearance	4
1.2 Remifentanil.....	5
1.2.1 Farmacocinetica del Remifentanil	6
1.2.2 Farmacodinamica del Remifentanil	10
1.3 Modelli farmacocinetici.....	11
1.3.1 Approccio modellistico	11
1.3.2 Modello tricompartimentale	12
1.3.3 Modelli basati sulla fisiologia, modello mPBPK	14
1.4 Medicina interindividuale.....	17
1.5 Obiettivi.....	19
<b>Parte sperimentale.....</b>	<b>21</b>
2.1 Dati sperimentali.....	22
2.1.1 Dati sperimentali della somministrazione tramite infusione.	22

---

2.1.2 Dati sperimentali di somministrazione tramite bolo.	33
2.1.3 Dati sperimentali per la Minute Ventilation	35
<b>Modellazione .....</b>	<b>37</b>
3.1 Implementazione del modello tricompartmentale _____	38
3.2 Implementazione modello mPBPK _____	42
3.3 Implementazione modello PBPK con cinetica di degradazione enzimatica _____	46
3.4 Implementazione parametri fisiologici individuali _____	48
3.5 Implementazione della farmacodinamica _____	49
3.5.1 Implementazione Minute Ventilation	49
3.5.2 Implementazione dell'elettroencefalogramma	50
<b>Risultati e discussione.....</b>	<b>53</b>
4.1 Risultati modello tricompartmentale _____	54
4.2 Risultati mPBPK _____	58
4.3 Risultati PBPK con cinetica di degradazione epatica _____	66
4.4 Risultati delle simulazione della Farmacodinamica _____	74
4.4.1 Risultati della simulazione delle Minute Ventilation	74
4.4.2 Risultati della simulazione di un EEG	75
<b>Conclusioni.....</b>	<b>77</b>
5.1 Conclusioni _____	78
<b>Codice modello PBPK .....</b>	<b>81</b>
<b>Bibliografia .....</b>	<b>101</b>

---

## Indice delle figure

Figura 1. a) Esempio qualitativo di evoluzione temporale della concentrazione plasmatica a seguito di un'assunzione orale o endovenosa. b) Profili di concentrazione plasmatica convenzionale e a rilascio controllato, limiti della finestra terapeutica.....	3
Figura 2. Illustrazione della molecola del Remifentanil. ....	5
Figura 3. Concentrazione plasmatica di Remifentanil con velocità di infusione tarate sulla TMB vs LBM per un paziente magro ed uno obeso [2]. ....	6
Figura 4. Evoluzione temporale della concentrazione sanguigna di Remifentanil somministrato in 10 pazienti tramite infusione. Egan et al. (1993) [3]. ....	7
Figura 5. Dati sperimentali normalizzati della somministrazione di Remifentanil tramite infusione, Egan et al. (1993) [3]. ....	8
Figura 6. Evoluzione temporale della concentrazione sanguigna di Remifentanil somministrato tramite infusione in quattro pazienti, Westmoreland (1993) [4]. ....	8
Figura 7. Evoluzione temporale della concentrazione di Remifentanil somministrato tramite bolo per quattro pazienti. Westmoreland et al. (1993), bolo [4]. ....	9
Figura 8. Dershwitz (1996) Dati sperimentali concentrazione Remifentanil e dati sperimentali di Minute Ventilation [6].....	10
Figura 9. Curve di modello della percentuale di variazione di un EEG (ottenute con modello sigmoideale) per due pazienti sottoposti a infusione in 4 step. Minto et al. [7]. ....	11
Figura 10. Schematizzazione del modello tricompartmentale [9].....	13
Figura 11. Modello PBPK (physiologically based pharmacokinetic model) [11]. ...	15
Figura 12. Confronto fra curve di modello e dati sperimentali di concentrazione sanguigna [4] prima e dopo ottimizzazione del modello tricompartmentale per somministrazione tramite infusione, paziente 1. ....	55
Figura 13. Confronto fra curve di modello e dati sperimentali di concentrazione sanguigna [4] prima e dopo ottimizzazione del modello tricompartmentale per somministrazione tramite infusione, paziente 2. ....	55

---

---

Figura 14. Confronto fra curve di modello e dati sperimentali di concentrazione sanguigna [4] prima e dopo ottimizzazione del modello tricompartmentale per somministrazione tramite infusione, paziente 3. ....	56
Figura 15. Confronto fra curve di modello e dati sperimentali di concentrazione sanguigna [4] prima e dopo ottimizzazione del modello tricompartmentale per somministrazione tramite infusione, paziente 4. ....	56
Figura 16. Confronto fra curve di modello e dati sperimentali di concentrazione sanguigna [4] prima e dopo ottimizzazione del modello tricompartmentale, per somministrazione tramite bolo, pazienti 1 e 2.....	57
Figura 17. Confronto fra curve di modello e dati sperimentali di concentrazione sanguigna [4] prima e dopo ottimizzazione del modello tricompartmentale, per somministrazione tramite bolo, pazienti 3 e 4.....	57
Figura 18. Andamento della funzione SSE durante l' ottimizzazione per modello tricompartmentale. ....	58
Figura 19. Confronto fra punti sperimentali [3] e curve di modello ottenute prima e dopo l'ottimizzazione per il modello mPBPK per il paziente 1. ....	59
Figura 20. Confronto fra punti sperimentali [3] e curve di modello ottenute prima e dopo l'ottimizzazione per il modello mPBPK per il paziente 2. ....	60
Figura 21. Confronto fra punti sperimentali [3] e curve di modello ottenute prima e dopo l'ottimizzazione per il modello mPBPK per il paziente 3. ....	60
Figura 22. Confronto ottenute punti sperimentali [3] e curve di modello ottenute prima e dopo l'ottimizzazione per il modello mPBPK per il paziente 4. ....	61
Figura 23. Confronto fra punti sperimentali [3] e curve di modello ottenute prima e dopo l'ottimizzazione per il modello mPBPK per il paziente 5. ....	61
Figura 24. Confronto fra punti sperimentali [3] e curve di modello ottenute prima e dopo l'ottimizzazione per il modello mPBPK per il paziente 6. ....	62
Figura 25. Confronto fra punti sperimentali [3] e curve di modello ottenute prima e dopo l'ottimizzazione per il modello mPBPK per il paziente 7. ....	62
Figura 26. Confronto fra punti sperimentali [3] e curve di modello ottenute prima e dopo l'ottimizzazione per il modello mPBPK per il paziente 8. ....	63
Figura 27. Confronto fra punti sperimentali [3] e curve di modello ottenute prima e dopo l'ottimizzazione per il modello mPBPK per il paziente 9. ....	63
Figura 28. Confronto fra punti sperimentali [3] e curve di modello ottenute prima e dopo l'ottimizzazione per il modello mPBPK per il paziente 10.....	64
Figura 29. Andamento della SSE con l'indice di iterazione per modello mPBPK. ...	64
Figura 30. Risultati della simulazione della somministrazione tramite bolo per pazienti 1-2 ottenuti con il modello mPBPK rapportati ai dati sperimentali [4]. ....	65
Figura 31. Risultati della simulazione della somministrazione tramite bolo per pazienti 3-4 ottenuti con il modello mPBPK rapportati ai dati sperimentali [4]. ....	65

---

---

Figura 32. Confronto dati sperimentali [3] e curve ottenute con il modello PBPK con cinetica di eliminazione epatica, prima e dopo l'ottimizzazione, per il paziente 1.....	67
Figura 33. Confronto dati sperimentali [3] e curve ottenute con il modello PBPK con cinetica di eliminazione epatica, prima e dopo l'ottimizzazione, per il paziente 2.....	67
Figura 34. Confronto dati sperimentali [3] e curve ottenute con il modello PBPK con cinetica di eliminazione epatica, prima e dopo l'ottimizzazione, per il paziente 3.....	68
Figura 35. Confronto dati sperimentali [3] e curve ottenute con il modello PBPK con cinetica di eliminazione epatica, prima e dopo l'ottimizzazione, per il paziente 4.....	68
Figura 36. Confronto dati sperimentali [3] e curve ottenute con il modello PBPK con cinetica di eliminazione epatica, prima e dopo l'ottimizzazione, per il paziente 5.....	69
Figura 37. Confronto dati sperimentali [3] e curve ottenute con il modello PBPK con cinetica di eliminazione epatica, prima e dopo l'ottimizzazione, per il paziente 6.....	69
Figura 38. Confronto dati sperimentali [3] e curve ottenute con il modello PBPK con cinetica di eliminazione epatica, prima e dopo l'ottimizzazione, per il paziente 7.....	70
Figura 39. Confronto dati sperimentali [3] e curve ottenute con il modello PBPK con cinetica di eliminazione epatica, prima e dopo l'ottimizzazione, per il paziente 8.....	70
Figura 40. Confronto dati sperimentali [3] e curve ottenute con il modello PBPK con cinetica di eliminazione epatica, prima e dopo l'ottimizzazione, per il paziente 9.....	71
Figura 41. Confronto dati sperimentali [3] e curve ottenute con il modello PBPK con cinetica di eliminazione epatica, prima e dopo l'ottimizzazione, per il paziente 10.....	71
Figura 42 Risultati della simulazione della somministrazione tramite bolo per pazienti 1-2 ottenuti con il modello PBPK rapportati ai dati sperimentali [4].....	72
Figura 43 Risultati della simulazione della somministrazione tramite bolo per pazienti 3-4 ottenuti con il modello PBPK rapportati ai dati sperimentali [4].....	72
Figura 44. Andamento della SSE con l'indice di iterazione per il modello PBPK con cinetica di degradazione epatica.....	73
Figura 45. Confronto fra le curve di modello del tricompartmentale, mPBK e PBPK e dati sperimentali [4] per somministrazione tramite infusione relativa al paziente 4.....	73
Figura 46. Confronto fra curve di modello e dati sperimentali [7] per la farmacocinetica del Remifentanil (a sinistra) per la farmacodinamica (a destra). ....	74

---

Figura 47. Simulazione della variazione percentuale di un EEG a seguito di un'infusione in 4 step di Remifentanil. .... 75

---

---

## Indice delle tabelle

Tabella 1. Dati sperimentali della somministrazione tramite infusione per il paziente 1 [3].....	22
Tabella 2. Dati sperimentali della somministrazione tramite infusione per il paziente 2 [3].....	23
Tabella 3. Dati sperimentali della somministrazione tramite infusione per il paziente 3 [3].....	24
Tabella 4. Dati sperimentali della somministrazione tramite infusione per il paziente 4 [3].....	24
Tabella 5. Dati sperimentali della somministrazione tramite infusione per il paziente 5 [3].....	25
Tabella 6. Dati sperimentali della somministrazione tramite infusione per il paziente 6 [3].....	26
Tabella 7. Dati sperimentali della somministrazione tramite infusione per il paziente 7 [3].....	27
Tabella 8. Dati sperimentali della somministrazione tramite infusione per il paziente 8 [3].....	28
Tabella 9. Dati sperimentali della somministrazione tramite infusione per il paziente 9 [3].....	29
Tabella 10. Dati sperimentali della somministrazione tramite infusione per il paziente 10 [3].....	30
Tabella 11. Dati individuali dei 10 pazienti sottoposti a infusione [3].....	31
Tabella 12. Dati sperimentali di evoluzione temporale di concentrazione sanguigna di Remifentanil somministrato tramite infusione, Westmoreland et al. [4].	32
Tabella 13. Dati individuali dei pazienti sottoposti ad infusione. Westmoreland et al. [4].	33
Tabella 14. Evoluzioni temporali della concentrazione sanguigna di Remifentanil somministrato in 4 pazienti tramite bolo, Westmoreland [4].	34
Tabella 15. Dati individuali pazienti sottoposti a somministrazione tramite bolo [4].	34

---

Tabella 16. Dati sperimentali di evoluzione temporale della concentrazione sanguigna di Remifentanil per la Minute Ventilation e valori della Minute Ventilation[7].	35
Tabella 17. Definizione del vettore dei parametri per il modello tricompartimentale con riferimento alle equazioni del paragrafo 1.3.2.	39
Tabella 18. Definizione del vettore dei parametri gradi di libertà e individuali del modello mPBPK con riferimento alle equazioni del paragrafo 1.3.3.	45
Tabella 19. Definizione del vettore dei parametri gradi di libertà del modello PBPK con cinetica di eliminazione con riferimento alle equazioni del paragrafo 1.3.3.	47
Tabella 20. Valore dei parametri fisiologici di portata della vena porta, dell'arteria epatica, della vena epatica e di portata di sangue ai reni per i pazienti sottoposti a somministrazione tramite bolo utilizzati nel modello PBPK.	48
Tabella 21 Parametri MV	50
Tabella 22. Valori dei parametri per il calcolo della frequenza delle onde cerebrali di un elettroencefalogramma al variare della concentrazione sanguigna di Remifentanil [13].	51
Tabella 23. Confronto fra i valori dei parametri, prima e dopo l'ottimizzazione, per il modello tricompartimentale.	54
Tabella 24. Definizione del vettore dei parametri del modello mPBPK, valori iniziali e valori ottimizzati.	59
Tabella 25. Nomenclatura del vettore dei parametri con valori iniziali e ottimizzati per modello PBPK con cinetica enzimatica con riferimento alle equazioni del paragrafo 1.3.3.	66

---

# Abstract

In anesthesiology the most relevant features to be considered are both the time necessary for the organism to metabolize a drug and the consequences of the drug assumption on the body's normal functioning.

Specifically, the physical characteristics of each patient affect its response to a given dose. Therefore the correlation between the physical parameters and the response of the organism determine the right dose to administer. Such dose has to be high enough for therapeutic aims and low enough not to be toxic.

Hence, this work aims to simulate an intravenous administration, the organism's processes involved in drug metabolism, and the overall effects on the body. Thus, both tricompartimental and physiologically based models have been developed. Remifentanil, a frequently used synthetic opioid, is the anesthetic whose matabolism has been described.

In the first part of this document Absorption, Distribution, Metabolism, and Elimination processes (also known as ADME processes) have been introduced. Consequently, the structure and properties of Remifentanil have been discussed. Experimental data, regarding Remifentanil's pharmacokinetics and pharmacodynamics, have been presented.

Experimental data of drug concentration profiles are available. They are relative two different types of administration: the first one, slow and constant for a given period of time, is known as infusion, and the second one, instantaneous, is called bolus.

The first model developed is a tricompartimental one. In this model, the human body is described as a system composed of plasma, high-perfused organs and poorly-perfused tissues. These three compartments interact with each other via mass transfer. This model has been optimised thus obtaining the best set of parameter values,

## Bibliografia

1. Laurence, L., et al., *Goodman and Gilman's manual of pharmacology and therapeutics*. 2008, McGraw Hill Publication, New Delhi.
2. Egan, T., et al., *Remifentanil pharmacokinetics in obese versus lean patients*. *Anesthesiology*, 1998. **89**(3): p. 562-573.
3. Egan, T.D., et al., *The pharmacokinetics of the new short-acting opioid remifentanil (GI87084B) in healthy adult male volunteers*. *Anesthesiology*, 1993. **79**(5): p. 881-892.
4. Westmoreland, C., et al., *Pharmacokinetics of remifentanil (GI87084B) and its major metabolite (GI90291) in patients undergoing elective inpatient surgery*. *Anesthesiology*, 1993. **79**(5): p. 893-903.
5. Della Porta, P., *Studio della cinetica di degradazione enzimatica del Remifentanil*, in *Dipartimento di Ingegneria Chimica*. 2013, Università degli studi di Salerno: Salerno. p. 78.
6. Dershwitz, M. and C.E. Rosow, *The pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil in volunteers with severe hepatic or renal dysfunction*. *Journal of clinical anesthesia*, 1996. **8**(3): p. S88-S90.
7. Minto, C.F., T.W. Schnider, and S.L. Shafer, *Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Remifentanil III. Model Application*. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 1997. **86**(1): p. 24-33.
8. Gerlowski, L.E. and R.K. Jain, *Physiologically based pharmacokinetic modeling: principles and applications*. *J. Pharm. Sci*, 1983. **72**.
9. Gargiulo, P., *Modelli compartimentali e fisiologici nella descrizione della farmacocinetica del Remifentanil*, in *Dipartimento di Ingegneria Industriale*. 2013, Università degli

- studi di Salerno, Laurea triennale in Ingegneria Chimica: Salerno. p. 76.
10. Di Muria, M., *Approcci Modellistici nella Farmacocinetica Modelli Basati sulla Fisiologia*, in *Dipartimento di Ingegneria Industriale*. 2008, Università degli studi di Salerno: Salerno. p. 128.
  11. Abbiati, R.A., et al., *Definition and validation of a patient-individualized physiologically-based pharmacokinetic model*. Computers & Chemical Engineering, 2015.
  12. Wang, Y., J. Moss, and R. Thisted, *Predictors of body surface area*. Journal of clinical anesthesia, 1992. **4**(1): p. 4-10.
  13. Minto, C.F., et al., *Influence of age and gender on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl. I. Model development*. Anesthesiology, 1997. **86**(1): p. 10-23.
-

*Un enorme ringraziamento ai miei genitori per i sacrifici compiuti, per non essersi mai risparmiati nel farli e per aver sempre fatto di tutto perché io potessi concentrarmi esclusivamente sullo studio rendendomi un privilegiato.*

*Ringrazio il professor Gaetano Lamberti per la guida e l'esempio di questi mesi; ringrazio l'ingegnere Sara Cascone per la disponibilità, la dedizione e la pazienza; un ringraziamento all'ingegnere Diego Caccavo per essere stato per me un esempio e uno stimolo a dare sempre un quid in più; ringrazio l'ingegnere Pietro Apicella per avermi fatto sentire parte di questo gruppo.*

*Un caloroso grazie a tutti i miei colleghi di università e di laboratorio con cui ho condiviso questi anni e quest'avventura.*

*Un enorme grazie a F.W.Nietzsche per avermi aperto gli occhi, ai Metallica per averli fatti brillare a J.R.R Tolkien per averli resi capace di vedere oltre le montagne.*

*Infine, ma non ultimi, vorrei ringraziare le persone senza le quali non avrei nessuna storia da raccontare e nessuna gioia nel cuore: Alessandro, Marco e Sergio i migliori fratelli e i migliori compagni, "Ogni spartano protegge l'uomo alla sua sinistra, dalla coscia al collo, con il suo scudo. Un solo punto debole, e la falange va in pezzi".*

*Grazie dal più profondo del cuore a Chiara perché come risponde Mario ne Il postino a Pablo Neruda: "Don Pablo mi sono innamorato!" "Ah non è grave c'è rimedio" "No, no! Che rimedio..io voglio essere malato!"*

