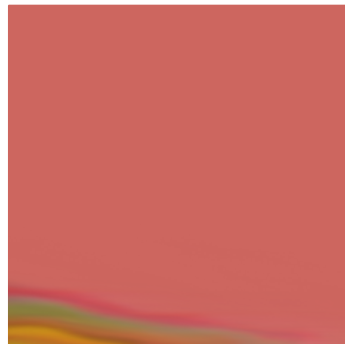
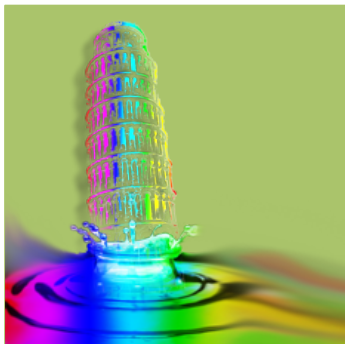
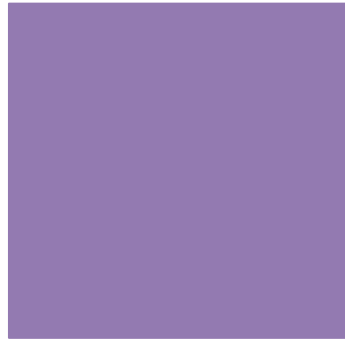




CENTRO E. PIAGGIO

Bioengineering and Robotics Research Center



Modelli compartimentali e farmacocinetica

carmelo.demaria@centropiaggio.unipi.it

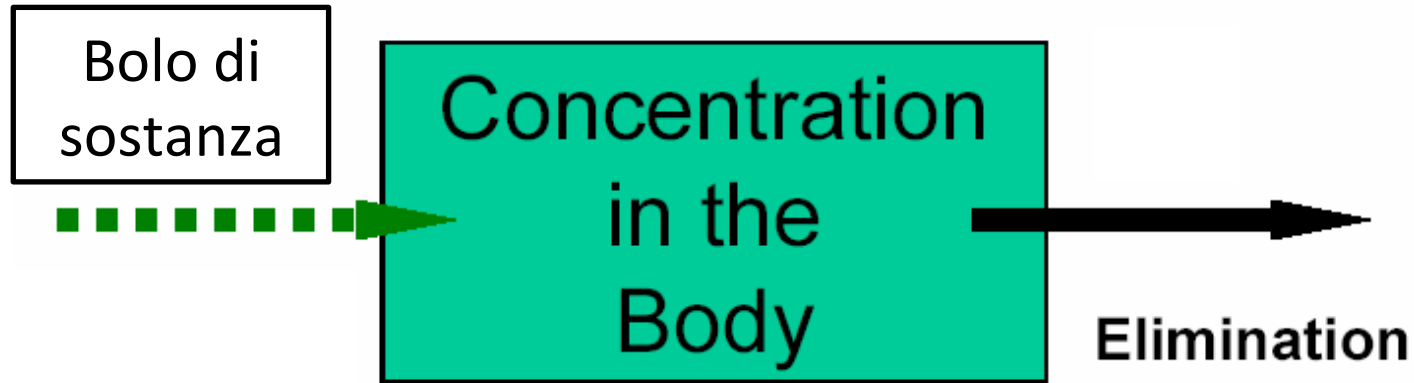
MODELLI NON-COMPARTIMENTALI

+ Approccio non compartimentale

- Nessuna assunzione circa la distribuzione della sostanza all'interno del corpo
- Conoscenza descrittiva
- Scarsa correlazione rispetto alle specifiche funzioni di un organo
- La mancanza di assunzioni a priori consente di minimizzare gli eventuali bias dovute alla modellazione



+ Esperimento



+ Approccio non compartimentale

- Dati noti:
 - Dose
- Osservare:
 - C_{\max} (concentrazione massima) e T_{\max} (istante a cui si verifica la concentrazione massima)
- Calcolare:
 - AUC e AUMC
 - Clearance (CL)
 - Emivita $T_{1/2}$, Fractional Removal rate (k)
 - Volume di distribuzione

+ **Modelli non compartimentali**

Sinonimi:

- Mean Residence Time approach
- Statistical Moment Approach
- Non-compartmental analysis



+ Ricapitolando

- $MRT = AUMC / AUC$
- $Clearance = Dose / AUC$
- $V_{ss} = Cl \times MRT = \frac{Dose \times AUMC}{AUC^2}$

MODELLI COMPARTIMENTALI

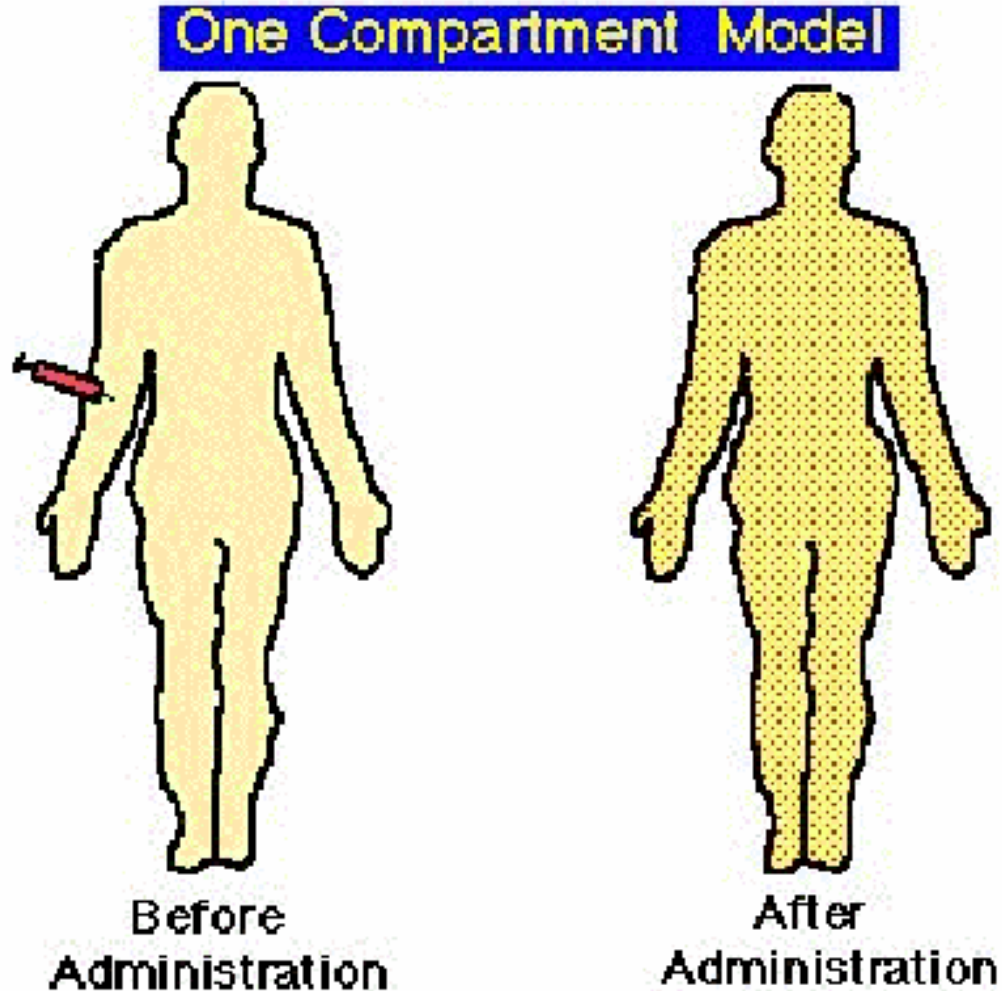
+ Modelli compartimentali

- I modelli compartimentali traggono il loro nome dalla scomposizione del sistema in varie parti (compartimenti).
- Per compartimento si intende un insieme di materia che per l'organismo si comporta in maniera **omogenea** (sia dal punto di vista della distribuzione che del comportamento cinetico all'interno del compartimento).
- L'approccio prevede l'impiego di n variabili funzioni del tempo e legate da equazioni differenziali ordinarie.
- Tali equazioni vengono scritte a partire da un unico concetto base: il rispetto della **conservazione della massa**.

+ I compartimenti

- I compartimenti sono volumi ideali, non necessariamente volumi reali, nei quali la sostanza (e il tracciante o il farmaco) entra, si distribuisce, esce.
- Un compartimento può essere un insieme di tessuti differenti che possiedono **un'affinità per il farmaco e una perfusione sanguigna molto simile**.
- Il **numero** di compartimenti si stabilisce in base alla differenza più o meno elevata che c'è tra una **costante di velocità** e l'altra. Il modello cinetico che ricorre più spesso e il più semplice è il modello mono- compartimentale aperto.

+ Modello mono compartimentale



+ Modello mono compartimentale

Assunzioni:

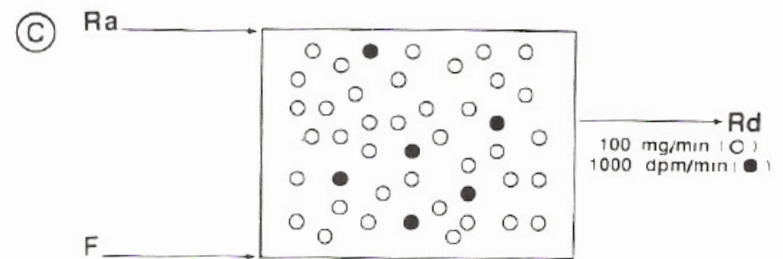
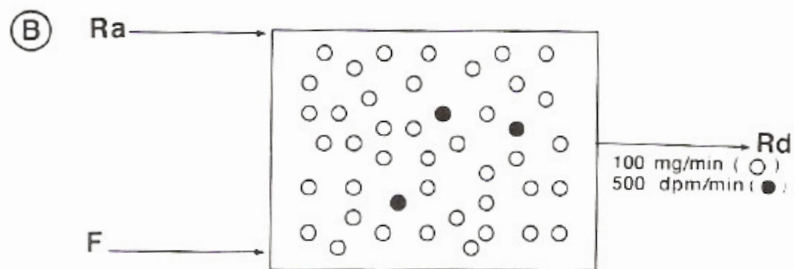
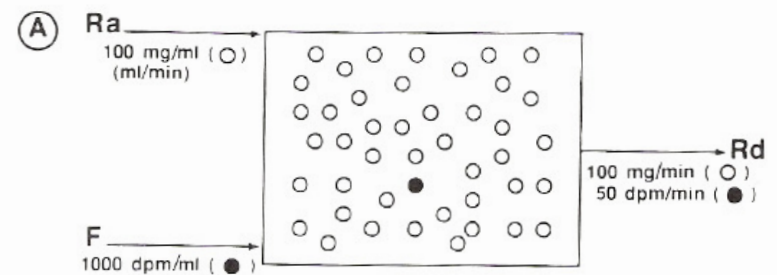
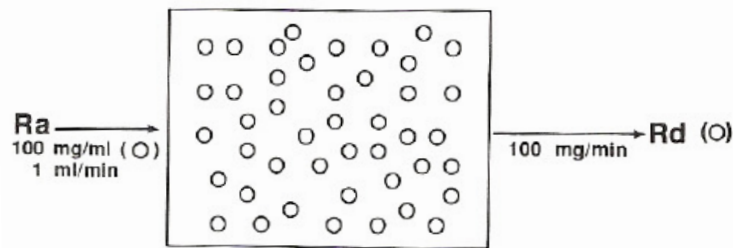
- Il corpo costituisce un unico processo
- Miscelamento istantaneo
 - Il tracciante (farmaco) si miscela istantaneamente nel sangue o nel plasma
 - Un compartimento
 - Il tracciante (farmaco) che si trova nel sangue (plasma) è in equilibrio rapido con il tracciante (farmaco) che si trova nei tessuti extravascolari.
- Modello lineare
 - L'eliminazione del farmaco segue una cinetica del primo ordine

+ Modello monocompartimentale

- Calcolare la cinetica di un substrato significa determinare la velocità di comparsa (*rate of appearance*, **Ra**) di un substrato e, perlomeno nello stato stazionario, la velocità di scomparsa dello stesso (*rate of disappearance*, **Rd**).
- Possono inoltre essere derivati altri parametri come l'emivita, il tempo medio di residenza e la clearance.

+ Modello monocompartimentale

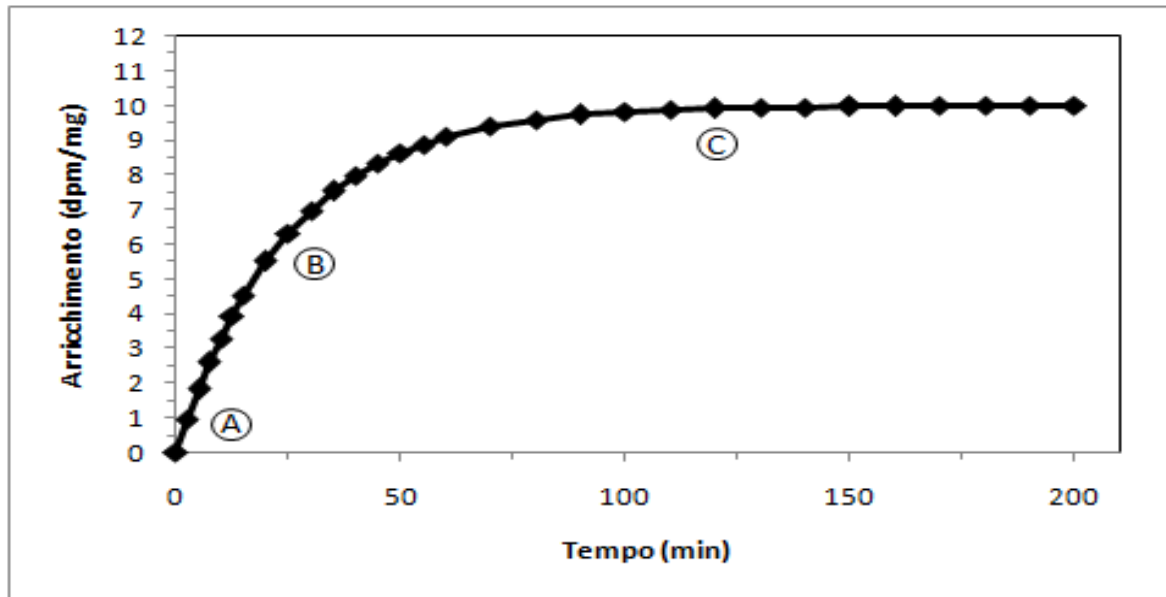
- Andamento del tracciante durante un esperimento di infusione continua



tempo

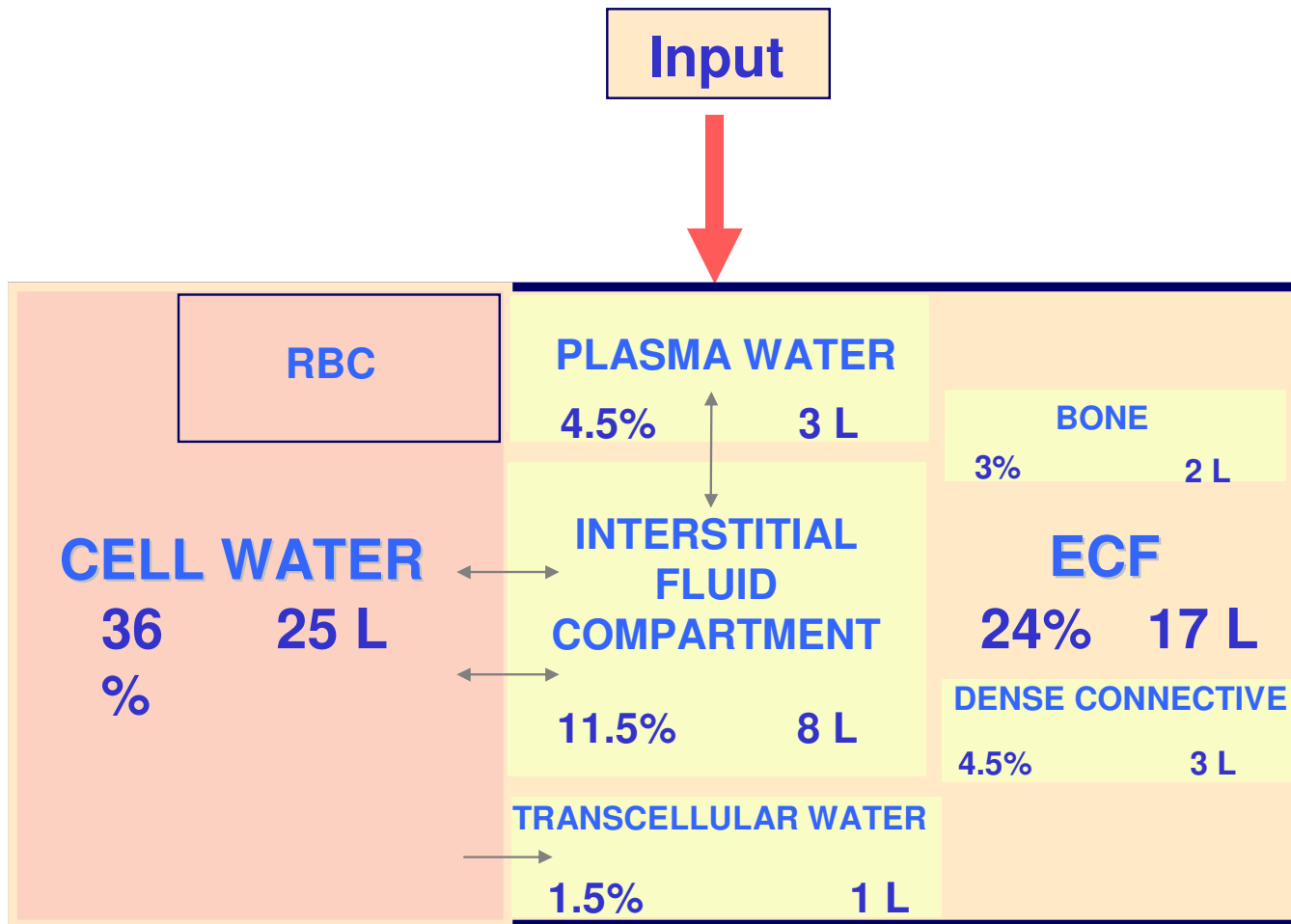
+ Modello monocompartimentale

- Andamento del tracciante durante un esperimento di infusione continua

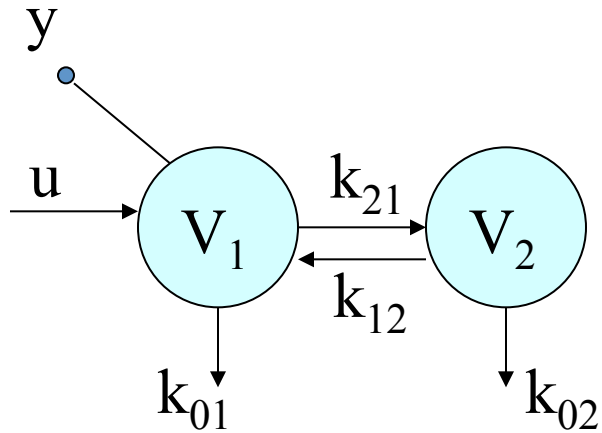


Vedi dispense per gli esperimenti di infusione continua, bolo, e primed constant infusion

+ Distribuzione dell'acqua



+ Modello a due compartimenti



$$\left\{ \begin{array}{l} \dot{q}_1 = -(k_{01} + k_{21}) \cdot q_1 + k_{12} \cdot q_2 + u_1 \\ \dot{q}_2 = -(k_{12} + k_{02}) \cdot q_2 + k_{21} \cdot q_1 \\ y_1(t) = \frac{q_1}{V_1} \end{array} \right.$$

$k_{12}, k_{21}, k_{01}, k_{02}, V_1$ incognite (V_2 non compare nelle equazioni)

$$\text{For } u(t) = \delta(t), \quad y(t) = A_1 e^{\lambda_1 t} + A_2 e^{\lambda_2 t}$$

+ Funzione di trasferimento

- Nel dominio del tempo la relazione ingresso-uscita è data da:

$$y(t) = \int_0^t h(t - \tau)u(\tau)d\tau$$

- Usando le trasformate di Laplace, la relazione ingresso-uscita è data da:

$$Y(s) = H(s) \cdot U(s)$$

