

Indirizzi: LI02, EA02 – SCIENTIFICO; LI03 - SCIENTIFICO - OPZIONE SCIENZE APPLICATE

## CALENDARIO BOREALE 2 – AMERICHE 2015

### PROBLEMA 1

Stai seguendo un corso, nell'ambito dell'orientamento universitario, per la preparazione agli studi di Medicina. Il docente introduce la lezione dicendo che un medico ben preparato deve disporre di conoscenze, anche matematiche, che permettano di costruire modelli ed interpretare i dati che definiscono lo stato di salute e la situazione clinica dei pazienti. Al tuo gruppo di lavoro viene assegnato il compito di preparare una lezione sul tema: "come varia nel tempo la concentrazione di un farmaco nel sangue?".

Se il farmaco viene somministrato per via endovenosa, si ipotizza per semplicità che la concentrazione del farmaco nel sangue raggiunga subito il valore massimo e che immediatamente inizi a diminuire, in modo proporzionale alla concentrazione stessa; nel caso che il docente ti ha chiesto di discutere, per ogni ora che passa la concentrazione diminuisce di  $1/7$  del valore che aveva nell'ora precedente.

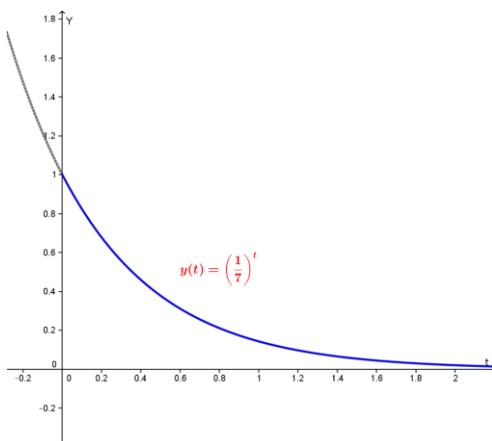
1)

Individua la funzione  $y(t)$  che presenta l'andamento richiesto, ipotizzando una concentrazione iniziale  $y(0) = 1 \frac{\mu\text{g}}{\text{ml}}$  (microgrammi a millilitro) e rappresentala graficamente in un piano cartesiano avente in ascisse il tempo  $t$  espresso in ore e in ordinate la concentrazione espressa in  $\frac{\mu\text{g}}{\text{ml}}$ .

Per  $t=0$  risulta  $y(0)=1$ ; per  $t=1$  risulta  $y(1)=(1/7)y(0)=1/7$ ;  
 per  $t=2$  risulta  $y(2)=1/7(y(1))=1/7(1/7)=1/49$

In generale quindi:  $y(t) = \left(\frac{1}{7}\right)^t$

Si tratta di una funzione esponenziale di base  $1/7$ , il cui grafico è il seguente:



Se invece la somministrazione avviene per via intramuscolare, il farmaco viene dapprima iniettato nel muscolo e progressivamente passa nel sangue. Si ipotizza pertanto che la sua concentrazione nel sangue aumenti per un certo tempo, raggiunga un massimo e poi inizi a diminuire con un andamento simile a quello riscontrato nel caso della somministrazione per via endovenosa.

2)

Scegli tra le seguenti funzioni quella che ritieni più adatta per rappresentare l'andamento descritto per il caso della somministrazione per via intramuscolare, giustificando la tua scelta:

$$y(t) = 1 - \frac{(t-4)^2}{16}$$

$$y(t) = \text{sen}(3t) \cdot e^{-t}$$

$$y(t) = -t^3 + 3t^2 + t$$

$$y(t) = \frac{7}{2} \left( e^{-\frac{t}{7}} - e^{-\frac{t}{5}} \right)$$

Siccome per  $t$  che tende all'infinito la concentrazione tende a zero (come si deduce dall'andamento della concentrazione relativa al caso della somministrazione per via endovenosa), si escludono le funzioni 1 e 3 (che tendono a meno infinito per  $t$  che tende a più infinito).

La seconda funzione, per la presenza del fattore  $\text{sen}(3t)$ , oscilla fino a più infinito; essendo  $\text{sen}(3t)$  compreso tra  $-1$  e  $+1$ , la funzione  $y(t) = \text{sen}(3t) \cdot e^{-t}$  è compresa tra le due funzioni  $-e^{-t}$  e  $+e^{-t}$ , quindi non è vero che ad un certo punto, raggiunto il massimo, la concentrazione inizi a diminuire.

La funzione che è più adatta per rappresentare l'andamento descritto è pertanto la quarta:

$$y(t) = \frac{7}{2} \left( e^{-\frac{t}{7}} - e^{-\frac{t}{5}} \right)$$

3)

Traccia il grafico della funzione scelta in un piano cartesiano avente in ascisse il tempo  $t$  espresso in ore e in ordinate la concentrazione  $y$  espressa in  $\frac{\mu\text{g}}{\text{ml}}$  e descrivi le sue caratteristiche principali, in rapporto al grafico della funzione relativa alla somministrazione per via endovenosa.

Studiamo la funzione  $y(t) = \frac{7}{2} \left( e^{-\frac{t}{7}} - e^{-\frac{t}{5}} \right)$  per  $0 \leq t < +\infty$

**Dominio:**  $0 \leq t < +\infty$

**Intersezioni con gli assi:**

Se  $t=0$ :  $y=0$

Se  $y=0$ :

$$\frac{7}{2} \left( e^{-\frac{t}{7}} - e^{-\frac{t}{5}} \right) = 0 \Rightarrow e^{-\frac{t}{7}} = e^{-\frac{t}{5}} \Rightarrow t = 0$$

**Segno della funzione:**

La funzione è positiva se:

$$\frac{7}{2} \left( e^{-\frac{t}{7}} - e^{-\frac{t}{5}} \right) > 0 \Rightarrow e^{-\frac{t}{7}} > e^{-\frac{t}{5}} \Rightarrow -\frac{t}{7} > -\frac{t}{5} \Rightarrow 5t < 7t \Rightarrow t > 0$$

Quindi la funzione si annulla per  $t=0$  ed è sempre positiva per  $t>0$ .

**Limiti:**

Come già notato nel punto precedente, se  $t$  tende a più infinito la funzione tende a zero (più esattamente a  $0^+$ ):  $y=0$  è un asintoto orizzontale per  $t$  che tende a più infinito.

**Derivata prima:**

$$y' = \frac{7}{2} \left( -\frac{1}{7} e^{-\frac{t}{7}} + \frac{1}{5} e^{-\frac{t}{5}} \right) = \frac{1}{10} \left( -5e^{-\frac{t}{7}} + 7e^{-\frac{t}{5}} \right) \geq 0 \quad \text{se} \quad -5e^{-\frac{t}{7}} + 7e^{-\frac{t}{5}} \geq 0;$$

$$7e^{-\frac{t}{5}} \geq 5e^{-\frac{t}{7}}; \quad e^{-\frac{t}{5}} \cdot e^{\frac{t}{7}} \geq \frac{5}{7}; \quad e^{\frac{t}{7}-\frac{t}{5}} \geq \frac{5}{7}; \quad e^{-\frac{2}{35}t} \geq \frac{5}{7}; \quad -\frac{2}{35}t \geq \ln\left(\frac{5}{7}\right);$$

$$t \leq -\frac{35}{2} \cdot \ln\left(\frac{5}{7}\right); \quad t \leq \frac{35}{2} \cdot \ln\left(\frac{7}{5}\right) \cong 5.89$$

La funzione è quindi crescente per  $0 < t < \frac{35}{2} \cdot \ln\left(\frac{7}{5}\right) \cong 5.89$  e decrescente per

$t > \frac{35}{2} \cdot \ln\left(\frac{7}{5}\right) \cong 5.89$  : ha quindi un massimo relativo (che è anche assoluto) per

$t = \frac{35}{2} \cdot \ln\left(\frac{7}{5}\right) \cong 5.89$  ore (in termini medici questo tempo è detto **TEMPO DI PICCO**); la

concentrazione (massima) raggiunta in tale istante è:

$$\text{concentrazione massima} = y\left(\frac{35}{2} \cdot \ln\left(\frac{7}{5}\right)\right) \cong y(5.89) = \frac{7}{2} \left( e^{-\frac{5.89}{7}} - e^{-\frac{5.89}{5}} \right) \cong 0.43 \frac{\mu\text{g}}{\text{ml}}$$

(in termini medici questa concentrazione è detta **CONCENTRAZIONE DI PICCO**)

### Derivata seconda:

$$y'' = D \left[ \frac{1}{10} \left( -5e^{-\frac{t}{7}} + 7e^{-\frac{t}{5}} \right) \right] = \frac{1}{10} \left( \frac{5}{7} e^{-\frac{t}{7}} - \frac{7}{5} e^{-\frac{t}{5}} \right) = \frac{1}{350} \left( 25e^{-\frac{t}{7}} - 49e^{-\frac{t}{5}} \right) \geq 0 \text{ se :}$$

$$25e^{-\frac{t}{7}} - 49e^{-\frac{t}{5}} \geq 0 ; 25e^{-\frac{t}{7}} \geq 49e^{-\frac{t}{5}} ; e^{-\frac{t}{7} + \frac{t}{5}} \geq \frac{49}{25} ; e^{\frac{2}{35}t} \geq \frac{49}{25} ; \frac{2}{35}t \geq \ln \left( \frac{49}{25} \right) ;$$

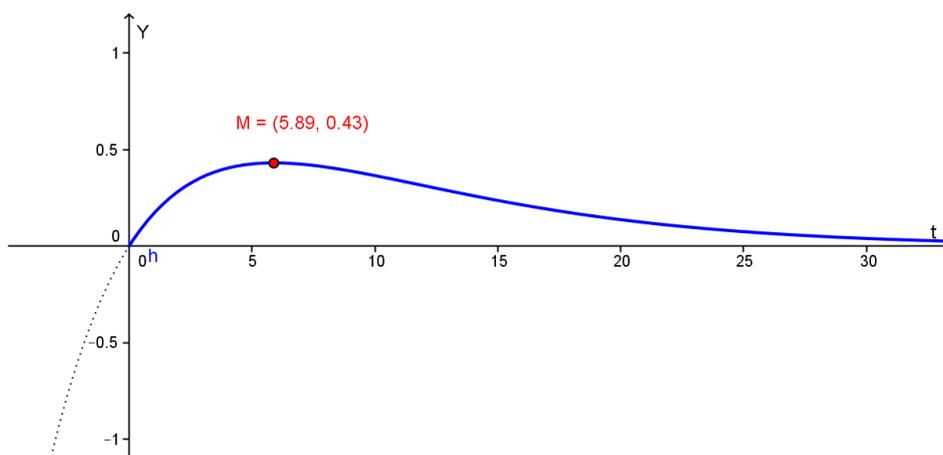
$t \geq \frac{35}{2} \cdot \ln \left( \frac{49}{25} \right) \cong 11.78$ : il grafico quindi volge la concavità verso l'alto se

$t > \frac{35}{2} \cdot \ln \left( \frac{49}{25} \right) \cong 11.78$  e verso il basso se  $0 \leq t < \frac{35}{2} \cdot \ln \left( \frac{49}{25} \right) \cong 11.78$

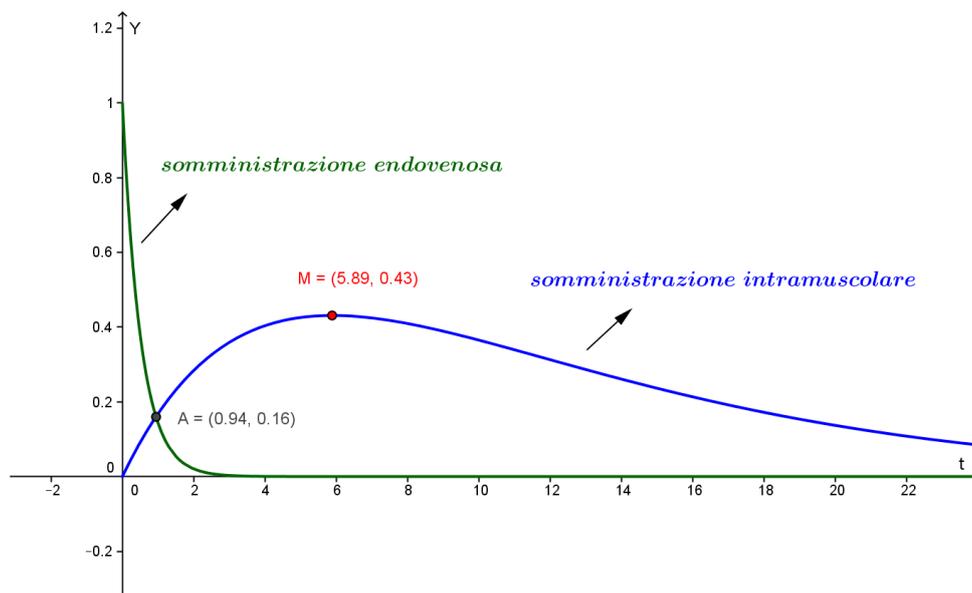
Ha un **flesso** se  $t = \frac{35}{2} \cdot \ln \left( \frac{49}{25} \right) \cong 11.78$ ; la concentrazione per tale valore del tempo è:

$$y \left( \frac{35}{2} \cdot \ln \left( \frac{49}{25} \right) \right) \cong y(11.78) = \frac{7}{2} \left( e^{-\frac{11.78}{7}} - e^{-\frac{11.78}{5}} \right) \cong 0.32 \frac{\mu\text{g}}{\text{ml}}$$

Il grafico della funzione (sommministrazione intramuscolare) è il seguente:



Mettiamo a confronto il grafico relativo al caso della somministrazione per via intramuscolare con quello relativo al caso della somministrazione per via endovenosa:



Confrontando i due grafici notiamo che nel caso della somministrazione endovenosa la concentrazione del farmaco nel sangue, ipotizzando che raggiunga subito il valore massimo, diminuisce rapidamente, raggiungendo, dopo tre ore, una concentrazione molto bassa, pari a  $\left(\frac{1}{7}\right)^3 \cong 0.003 \frac{\mu g}{ml}$ . Nel caso della somministrazione intramuscolare, come detto nella premessa, il farmaco viene dapprima iniettato nel muscolo e progressivamente passa nel sangue, pertanto si può ipotizzare che la sua concentrazione nel sangue aumenti per un certo tempo e, in particolare, con la legge in esame, raggiunge il massimo dopo circa 5.89 ore, massimo che è uguale a circa  $0.43 \frac{\mu g}{ml}$ ; dopo aver raggiunto tale massimo la concentrazione diminuisce, ma più lentamente rispetto al caso della somministrazione endovenosa; per esempio dopo circa 11.78 ore (tempo relativo al flesso della curva), si ha una concentrazione pari a circa  $0.32 \frac{\mu g}{ml}$ ; dopo lo stesso tempo, nel caso della somministrazione endovenosa, la concentrazione è praticamente nulla:  $\left(\frac{1}{7}\right)^{11.78} \cong 1.1 \cdot 10^{-10} \frac{\mu g}{ml}$ .

Osserviamo che le due concentrazioni sono uguali dopo un tempo  $t$  corrispondente al punto di incontro dei due grafici, pari a circa 0.94 ore; la concentrazione comune è pari a circa  $0.16 \frac{\mu g}{ml}$ .

Osserviamo che **le derivate prime delle due funzioni indicano la velocità di variazione della concentrazione del farmaco nel sangue**; abbiamo nei due casi:

**somministrazione endovenosa:**  $v = \frac{d}{dt} \left(\frac{1}{7}\right)^t = \left(\frac{1}{7}\right)^t \cdot \ln\left(\frac{1}{7}\right) = -\ln(7) \cdot \left(\frac{1}{7}\right)^t < 0$  per ogni  $t$ , vuol dire che la concentrazione diminuisce sempre; infatti si è ipotizzato che raggiunga pressoché istantaneamente la massima concentrazione.

**somministrazione intramuscolare:**  $v = \frac{d}{dt} \left(\frac{7}{2} \left(e^{-\frac{t}{7}} - e^{-\frac{t}{5}}\right)\right) = \frac{1}{10} \left(-5e^{-\frac{t}{7}} + 7e^{-\frac{t}{5}}\right)$ , che, come già visto nello studio della funzione, è positiva per  $0 < t < \frac{35}{2} \cdot \ln\left(\frac{7}{5}\right) \cong 5.89$  e negativa per  $t > \frac{35}{2} \cdot \ln\left(\frac{7}{5}\right) \cong 5.89$ : vuol dire che la concentrazione aumenta fino a circa 5.89 ore, raggiunge il massimo e poi diminuisce.

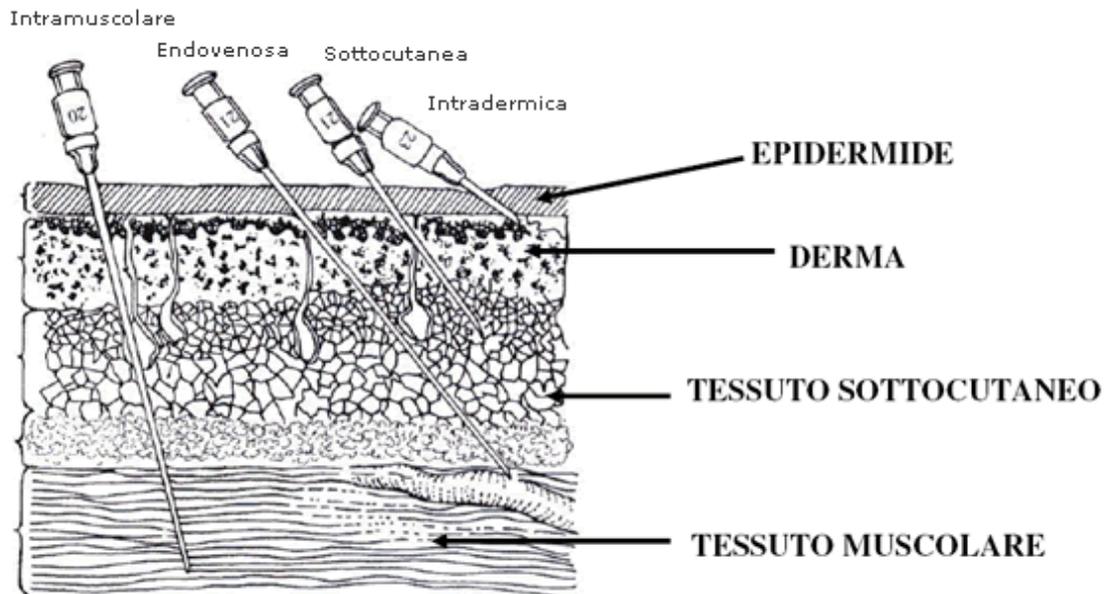
Osserviamo poi che **le derivate seconde delle due funzioni indicano se aumenta o diminuisce la velocità di variazione della concentrazione del farmaco nel sangue** (come dire l'accelerazione); abbiamo nei due casi:

**somministrazione endovenosa:**  $a = \frac{dv}{dt} = \frac{d}{dt} \left(\left(\frac{1}{7}\right)^t \cdot \ln\left(\frac{1}{7}\right)\right) = \left(\frac{1}{7}\right)^t \cdot \ln^2\left(\frac{1}{7}\right) > 0$  per ogni  $t$ , vuol dire che la velocità di variazione della concentrazione del farmaco nel sangue cresce sempre: in realtà, essendo la velocità sempre negativa, in valore assoluto la velocità di variazione diminuisce.

**somministrazione intramuscolare:**  $a = \frac{dv}{dt} = \frac{d}{dt} \left(\frac{1}{10} \left(-5e^{-\frac{t}{7}} + 7e^{-\frac{t}{5}}\right)\right) = \frac{1}{350} \left(25e^{-\frac{t}{7}} - 49e^{-\frac{t}{5}}\right) > 0$  per  $t \geq \frac{35}{2} \cdot \ln\left(\frac{49}{25}\right) \cong 11.78$ : vuol dire che la velocità di

variazione della concentrazione del farmaco nel sangue diminuisce fino a circa 11.78 ore ed aumenta dopo tale tempo (notiamo che nel punto di flesso, che si ha per  $t=11.78$ , la velocità raggiunge il minimo).

Nella figura seguente sono rappresentati i vari metodi di somministrazione di un farmaco, tra cui, come nei nostri casi di studio, quello per via endovenosa e quello per via intramuscolare.



Per evitare danni agli organi nei quali il farmaco si accumula è necessario tenere sotto controllo la concentrazione del farmaco nel sangue. Supponendo che in un organo il farmaco si accumuli con una velocità  $v$ , espressa in  $\frac{\mu g}{ml \cdot h}$  (microgrammi a millilitro all'ora), proporzionale alla sua concentrazione nel sangue:

$$v(t) = k \cdot y(t)$$

**4)**

Determina la quantità totale di farmaco accumulata nell'organo nel caso della somministrazione endovenosa e di quella intramuscolare studiate in precedenza. In quale delle due l'accumulo sarà maggiore?

Detta  $q(t)$  la quantità di farmaco assorbita nell'organo, espressa in  $\frac{\mu g}{ml}$ , dalla legge della velocità fornita si ottiene:

$$v(t) = \frac{dq(t)}{dt} = k \cdot y(t), \quad \text{da cui: } dq = k \cdot y(t) dt, \quad k \text{ ha per dimensioni } \frac{1}{h}$$

La quantità  $q$  di farmaco accumulato nell'organo si ottiene integrando la precedente equazione differenziale tra 0 e più infinito:

$$q - q_0 = \int_0^{+\infty} k \cdot y(t) dt = k \cdot \int_0^{+\infty} y(t) dt \quad (\text{con } q_0 = q(0) = 0 \text{ in entrambi i casi})$$

Analizziamo i due casi in esame:

- **Somministrazione endovenosa:**

$$\begin{aligned} q &= k \cdot \int_0^{+\infty} \left(\frac{1}{7}\right)^t dt = k \cdot \lim_{b \rightarrow +\infty} \int_0^b \left(\frac{1}{7}\right)^t dt = k \cdot \lim_{b \rightarrow +\infty} \frac{1}{\ln\left(\frac{1}{7}\right)} \cdot \left[\left(\frac{1}{7}\right)^t\right]_0^b = \\ &= k \cdot \left(-\frac{1}{\ln(7)}\right) \cdot \lim_{b \rightarrow +\infty} \left[\left(\frac{1}{7}\right)^b - 1\right] = \\ &= k \cdot \left(-\frac{1}{\ln(7)}\right) \cdot [0 - 1] = \frac{k}{\ln(7)} \cong (0.514 \cdot k) \frac{\mu g}{ml} \cdot h \quad (\text{microgrammi al millilitro}) \end{aligned}$$

Ciò vuol dire che vengono accumulati nell'organo  $(0.514 \cdot k)$  microgrammi di farmaco, teoricamente in un tempo infinito, praticamente dopo poche ore; per esempio dopo 2 ore, ponendo  $b=2$  nel calcolo precedente, si ottiene circa il 98 %:

$$\frac{k}{\ln\left(\frac{1}{7}\right)} \cdot \left[\left(\frac{1}{7}\right)^t\right]_0^2 = \frac{k}{\ln\left(\frac{1}{7}\right)} \cdot \left[\left(\frac{1}{7}\right)^2 - 1\right] \cong (0.503 \cdot k) \frac{\mu g}{ml} \cdot h \quad (\text{microgrammi al millilitro})$$

- **Somministrazione intramuscolare:**

$$\begin{aligned} q &= k \cdot \int_0^{+\infty} \frac{7}{2} \left(e^{-\frac{t}{7}} - e^{-\frac{t}{5}}\right) dt = \frac{7}{2} k \cdot \lim_{b \rightarrow +\infty} \int_0^b \left(e^{-\frac{t}{7}} - e^{-\frac{t}{5}}\right) dt = \frac{7}{2} k \cdot \lim_{b \rightarrow +\infty} \left[-7e^{-\frac{t}{7}} + 5e^{-\frac{t}{5}}\right]_0^b \\ &= \frac{7}{2} k \cdot \lim_{b \rightarrow +\infty} \left[-7e^{-\frac{b}{7}} + 5e^{-\frac{b}{5}} - (-7 + 5)\right] = \frac{7}{2} k \cdot [-0 + 0 + 2] = \\ &= (7 \cdot k) \frac{\mu g}{ml} \cdot h \quad (\text{microgrammi al millilitro}) \end{aligned}$$

Ciò vuol dire che vengono accumulati nell'organo  $(7 \cdot k)$  microgrammi al millilitro di farmaco, teoricamente in un tempo infinito, praticamente dopo 10 ore si ha:

$$\frac{7}{2} k \cdot \left[-7e^{-\frac{t}{7}} + 5e^{-\frac{t}{5}}\right]_0^{10} = \frac{7}{2} k \cdot \left(-7e^{-\frac{10}{7}} + 5e^{-\frac{10}{5}} + 2\right) \cong (3.5 \cdot k) \frac{\mu g}{ml} \cdot h \quad (\text{microgrammi al millilitro}), \text{ la metà del totale;}$$

dopo 24 ore abbiamo:

$$\frac{7}{2}k \cdot \left[ -7e^{-\frac{t}{7}} + 5e^{-\frac{t}{5}} \right]_0^{24} = \frac{7}{2}k \cdot \left( -7e^{-\frac{24}{7}} + 5e^{-\frac{24}{5}} + 2 \right) \cong (6.3 \cdot k) \frac{\mu g}{ml} \cdot h \text{ (microgrammi al millilitro), il 90 \% del totale;}$$

dopo 48 ore abbiamo:

$$\frac{7}{2}k \cdot \left[ -7e^{-\frac{t}{7}} + 5e^{-\frac{t}{5}} \right]_0^{48} = \frac{7}{2}k \cdot \left( -7e^{-\frac{48}{7}} + 5e^{-\frac{48}{5}} + 2 \right) \cong (6.98 \cdot k) \frac{\mu g}{ml} \cdot h \text{ (microgrammi al millilitro), quasi il 100 \% del totale.}$$

Calcoliamo la quantità di farmaco accumulata dopo 2ore, per fare un confronto con il caso della somministrazione per via endovenosa):

$$\frac{7}{2}k \cdot \left[ -7e^{-\frac{t}{7}} + 5e^{-\frac{t}{5}} \right]_0^2 = \frac{7}{2}k \cdot \left( -7e^{-\frac{2}{7}} + 5e^{-\frac{2}{5}} + 2 \right) \cong (0.32 \cdot k) \frac{\mu g}{ml} \cdot h \text{ (microgrammi al millilitro), pari a circa il 4.6 \% del totale; ricordiamo che nel caso della somministrazione endovenosa dopo 2 ore si aveva circa il 98 \% del totale. Questo vuol dire, come già osservato, che l'accumulo di farmaco nel caso della somministrazione endovenosa è molto più rapido.}$$

### In conclusione:

La quantità di farmaco accumulata nell'organo nel caso della somministrazione intramuscolare è di gran lunga maggiore di quella accumulata nel caso della somministrazione endovenosa.

Con la collaborazione di Angela Santamaria e Stefano Scoleri