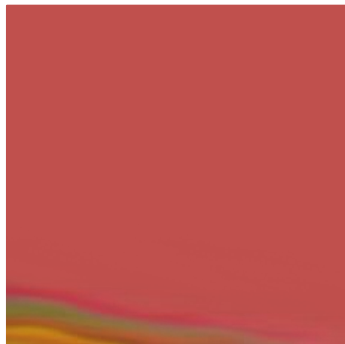
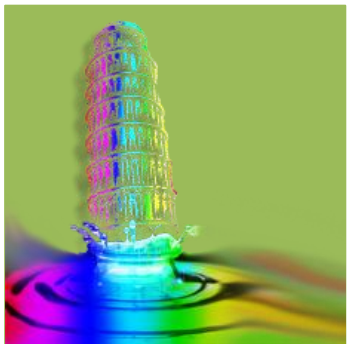
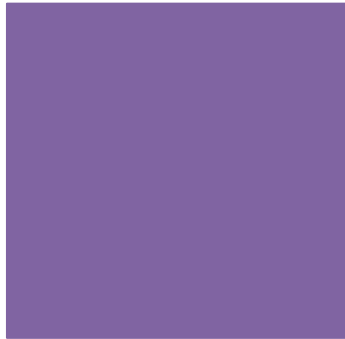




CENTRO E. PIAGGIO
Bioengineering and Robotics Research Center



Modelli compartimentali e farmacocinetica

carmelo.demaria@centropiaggio.unipi.it

+ Domanda



<http://goo.gl/forms/I87Yy6kdDS>

+ Obiettivi

- Apprendere le tecniche matematiche per l'analisi della cinetica dei traccianti utilizzati per lo studio di sistemi endocrino-metabolici e del metabolismo d'organo





Una disciplina ha tanto più la dignità della scienza quanto più fa uso dello strumento matematico

Galileo Galilei

Per parlare di matematica applicata alla biologia non basta introdurre dei metodi quantitativi nella descrizione dei fenomeni, occorre anche trovare delle connessioni e dei legami di tipo matematico, ovvero formulare dei modelli che abbiano carattere predittivo e servano a risolvere problemi specifici.

+ Esempio

- Modelli che descrivono il metabolismo del glucosio, il metabolismo dei lipidi e l'azione dell'insulina che influenza sia il metabolismo del glucosio che quello dei lipidi.
- Farmacocinetica



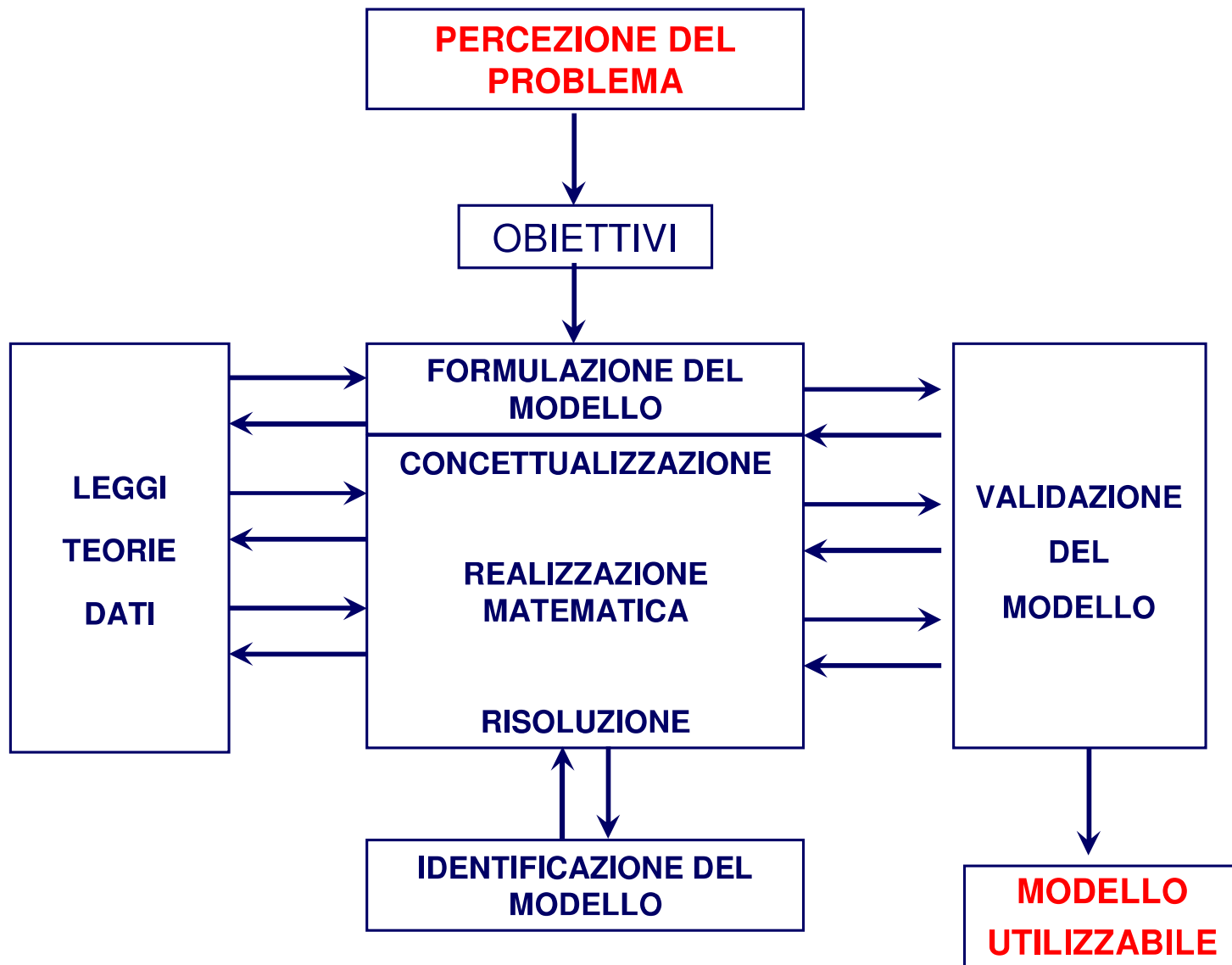
+ Farmacocinetica

- La farmacocinetica studia quantitativamente l'assorbimento, la distribuzione, il metabolismo e l'eliminazione dei farmaci.
- I farmaci vengono assorbiti, distribuiti, metabolizzati ed eliminati dall'organismo al quale vengono somministrati
- Le velocità di assorbimento, distribuzione, metabolismo ed eliminazione sono determinanti per gli effetti di un farmaco.
- Un **insieme di equazioni differenziali** può descrivere i tempi e i modi in cui un farmaco viene assorbito, metabolizzato ed eliminato dall'organismo.

+ **Costruzione di un modello matematico**

- Gli elementi da tener presente per costruire un modello valido possono essere in prima istanza suddivisi in:
 - Obiettivi
 - Ruolo delle conoscenze teoriche ed empiriche
 - Struttura topologica ed analitica del modello
 - Formulazione
 - Identificazione
 - Validazione





+ Identificazione del modello 1/2

- Con il termine identificazione ci si riferisce ai procedimenti con i quali si determina sia la **struttura** del modello matematico, sia il **valore dei parametri** che in esso figurano, in modo da ottenere la corrispondenza tra il comportamento del modello ed un adeguato complesso di dati sperimentali.

+ Identificazione del modello 2/2



Le principali fasi del processo di identificazione sono:

- **determinazione della struttura del modello**, in base alle conoscenze a priori sulle leggi fisico-chimiche che regolano i fenomeni studiati o in base all'esigenza di far corrispondere le soluzioni delle equazioni ai dati sperimentali, anche senza attribuire un particolare significato fisico;
- **progetto ed esecuzione dell'esperimento**, quindi applicazione di "ingressi" e la misura delle "uscite", cercando un compromesso opportuno tra significatività dell'esperimento ai fini dell'identificazione e i vincoli di natura etica e pratica (in particolare, un'identificazione a priori che l'esperimento sia o no in grado di fornire i valori incogniti dai dati sperimentali, e se eventualmente la stima sia unica);
- **stima dei parametri**, utilizzando algoritmi idonei e valutando la bontà della stima eseguita (accuratezza dei risultati) nel quadro del problema detto di identificazione a posteriori;
- **messa a punto e ottimizzazione dell'esperimento progettato.**

+ Validazione del modello

- È la serie di prove con cui si testa la validità del modello.
- Il concetto di validità è molto ampio e richiede un criterio di valutazione. Ma tale criterio, molte volte rischia di essere soggettivo, soprattutto nei metri di misura. In linea generale:
 - Criteri interni, basati sulle caratteristiche interne del modello:
 - Coerenza, in base alla quale non si devono presentare contraddizioni logiche, matematiche o fisiche.
 - Validità algoritmica, relativa all'esigenza che le equazioni siano risolvibili in modo efficace e diano risultati con la precisione voluta.
 - Criteri esterni, legati agli scopi, alle teorie e ai dati sperimentali:
 - *Validità empirica*, relativa alla corrispondenza del comportamento tra sistema e modello
 - *Validità teorica*, relativa alla coerenza tra le ipotesi implicite e quelle accettate.
 - *Validità pragmatica*, riferita all'efficacia del modello di raggiungere gli obiettivi. Resta comunque complesso definire una misura oggettiva di tale efficacia.
 - *Validità euristica*, relativa alla capacità del modello di fornire suggerimenti per l'interpretazione dei fenomeni, per la verifica delle ipotesi e l'individuazione di nuovi temi di ricerca.



Struttura analitica del modello



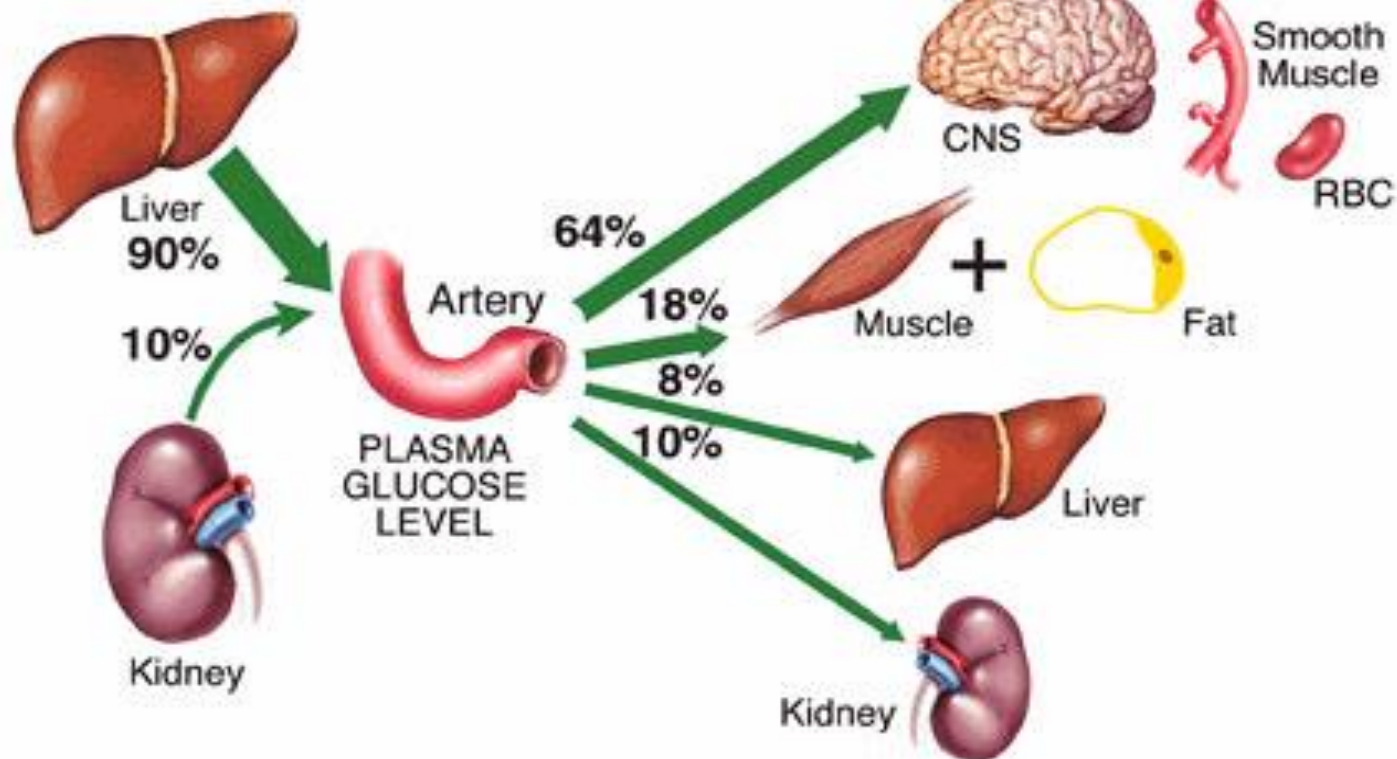
- **Modelli deterministici**, in cui le variabili di stato ed i parametri sono variabili deterministiche.
- **Modelli stocastici**, in cui le variabili di stato ed i parametri sono variabili aleatorie o processi stocastici.
- **Modelli stocastici/deterministici**, in cui le variabili di stato appartengono alla prima classe e i parametri all'altra, o viceversa.
- **Modelli lineari e non**, in cui le relazioni tra le variabili sono lineari o meno.
- **Modelli a parametri concentrati**, in cui si concentrano le cause e gli effetti in compartimenti e si costruiscono le relazioni tra le variabili di tali compartimenti.
- **Modelli a parametri distribuiti**, in cui cause ed effetti non possono essere compartimentalizzati.

+ Modello del metabolismo del glucosio a digiuno

GLUCOSE HOMEOSTASIS AFTER AN 18 HOUR FAST

GLUCOSE PRODUCTION

GLUCOSE UTILIZATION



+ Modello del metabolismo del glucosio a digiuno

- Poiché spesso il sito d'interesse non è accessibile, si effettua un prelievo di sangue (arterioso o venoso) e, tramite modelli matematici, si stimano i parametri d'interesse.
 - Produzione di glucosio (input)
 - Utilizzo di glucosio



+ Modello del metabolismo del glucosio a digiuno

- Dal prelievo di sangue a digiuno misuriamo la concentrazione del glucosio $[G]$.
- $[G]$ è funzione sia della produzione (input) che dell'utilizzazione (output).
- Se sia l'input che l'output aumentano, $[G]$ rimane costante. Quindi la sola conoscenza di $[G]$ non ci permette di conoscere indipendentemente input e output e abbiamo bisogno di una sostanza che "tracci" il glucosio senza perturbarne lo stato stazionario.



TRACCIANTI

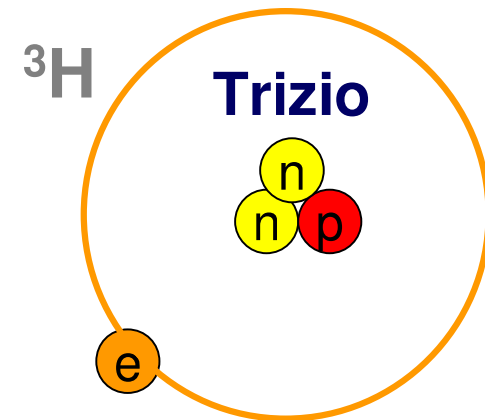
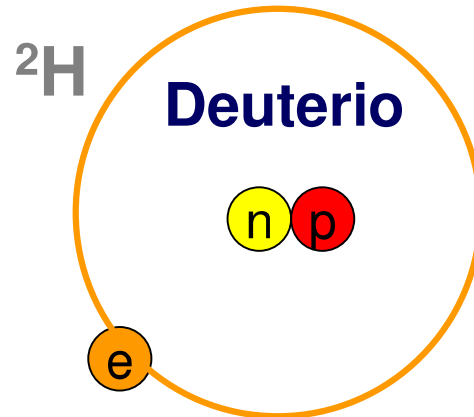
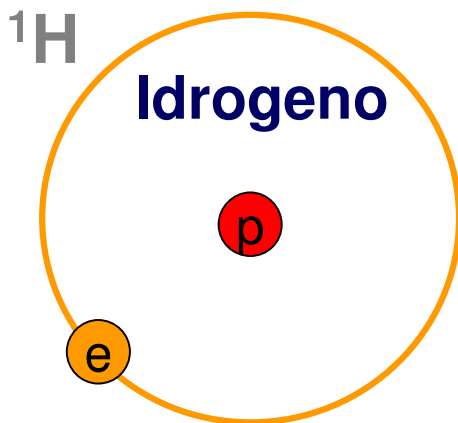
+ Tracciante

- È una sostanza marcata con un isotopo con le stesse caratteristiche chimico-fisiche ma diversa massa:
 1. si comporta come la sostanza che vogliamo studiare (sost. tracciata)
 2. possiamo misurare separatamente il tracciante dalla sost. tracciata



+ Isotopi

- Gli isotopi (lett. nello stesso luogo) sono atomi dello stesso elemento chimico, e quindi con lo stesso numero atomico (cioè numero di protoni), ma con differente numero di massa, e quindi massa atomica.



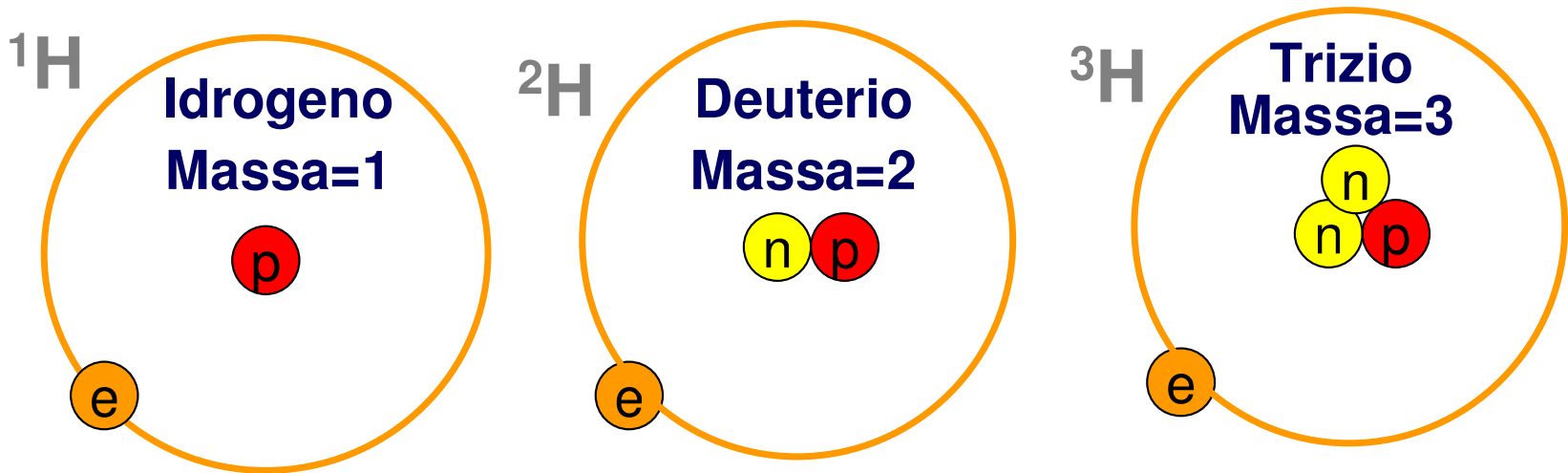
+ Isotopi

- La differenza delle masse è dovuta a un diverso numero di neutroni presenti nel nucleo dell'atomo.
- Se 2 nuclei contengono lo stesso numero di protoni, ma un numero differente di neutroni, i due nuclei avranno lo stesso comportamento chimico (con delle minime differenze nei tempi di reazione e nell'energia di legame), ma avranno comportamenti fisici differenti, essendo uno più pesante dell'altro.



+ Isotopi

- Possono essere sia stabili che radioattivi.



+ Breve richiamo

Atomic number (Z) = number of protons in nucleus

Mass number (A) = number of protons + number of neutrons
= atomic number (Z) + number of neutrons



+ Isotopi radioattivi

- La radioattività è causata dal rilascio spontaneo di particelle e/o energia elettromagnetica dal nucleo di un atomo.
- La radioattività risiede nei NUCLEI INSTABILI.
- Nucleo decade con EMISSIONE DI RADIAZIONI.
- I traccianti radioattivi si caratterizzano per sviluppare un processo di decadimento con disintegrazione e produzione di nuovi elementi.
- Nel corso della disintegrazione vengono emesse radiazioni, la cui misura permette di seguire lo svolgersi dei processi in atto.
- La radioattività è misurata in: disintegrazioni/tempo.
- L'unità standard sono i bequerel (Bq), corrispondente ad 1 decadimento per secondo
- Un'altra unità di misura è il curie (Ci), equivalente a 3.7×10^{10} disint./sec.



+ Proprietà dei radioisotopi

- Tipo di emissione
- Emivita
- Energia di emissione



+ Tipi di emissione

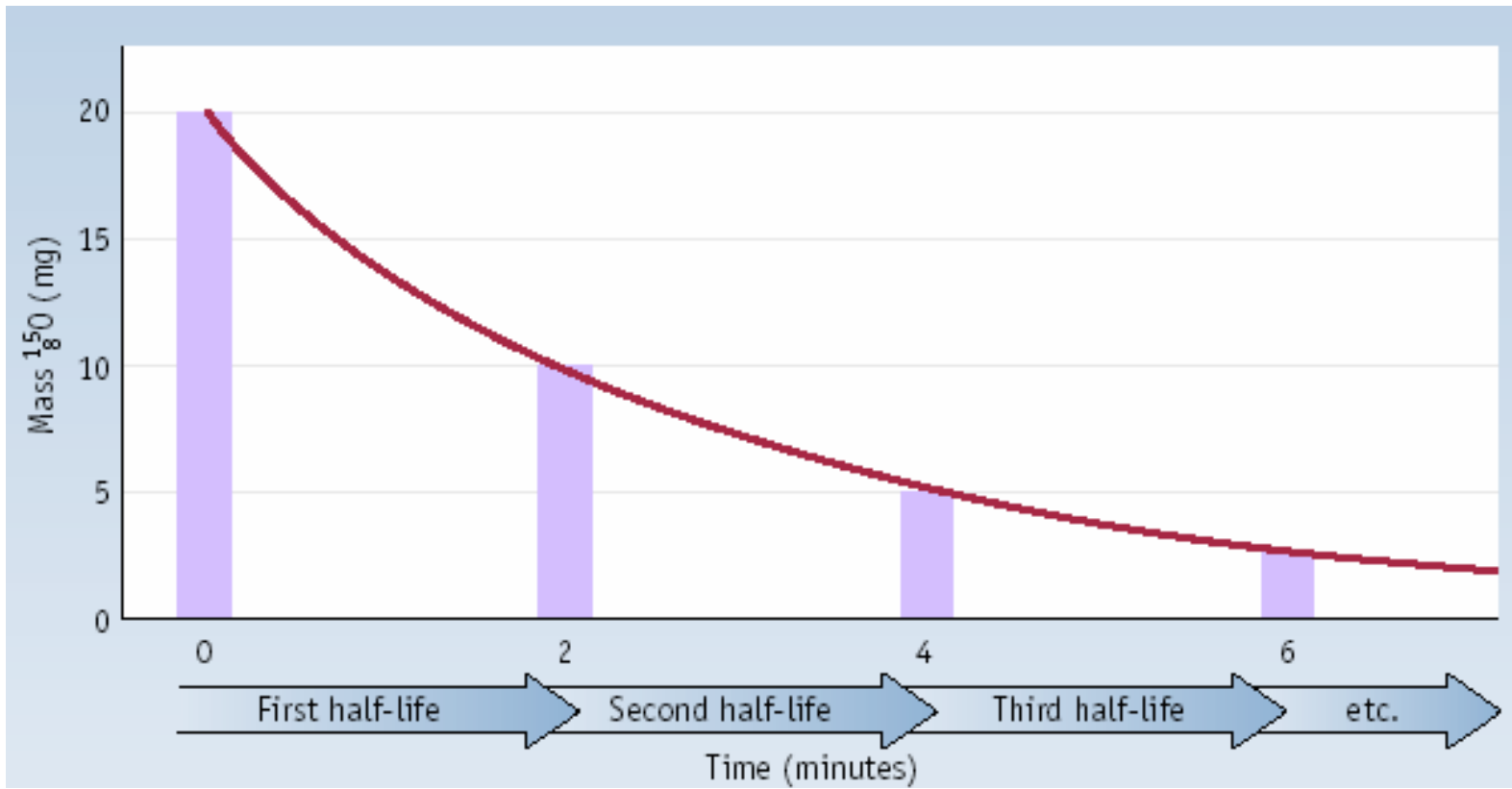
- Particelle α : nuclei di elio (isotopi pesanti; $Z > 82$)
- Particelle β : negatroni (elettroni) o positroni
- Raggi γ : radiazioni elettromagnetiche derivate da riarrangiamenti nucleari



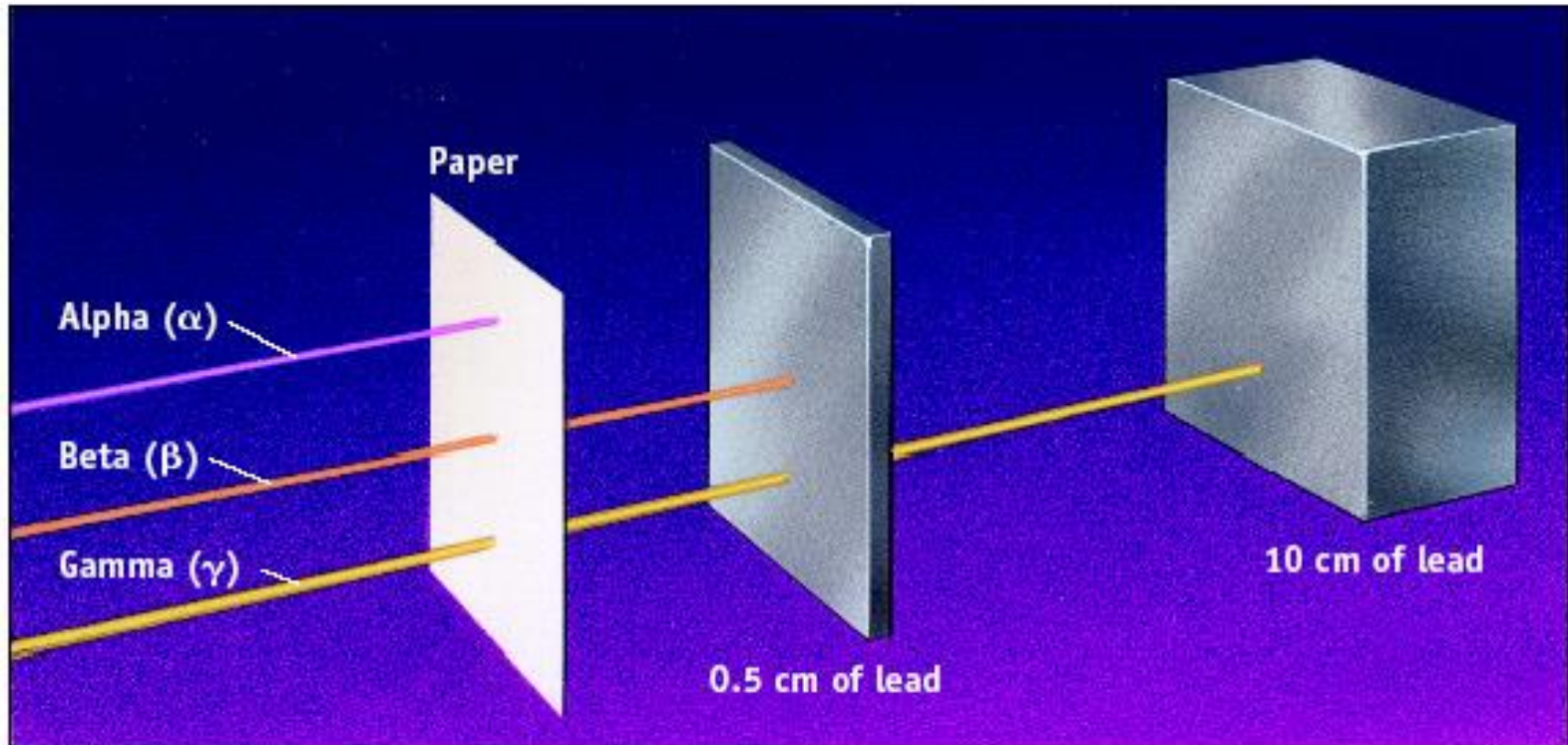
+ Velocità del decadimento radioattivo

- Il decadimento segue una cinetica di I ordine:
 - $-dN(t)/dt = \lambda N$
 - $\lambda =$ costante di decadimento
- Integrando:
 - $\ln N(t)/N_0 = -\lambda t$
- In pratica la velocità di decadimento è espressa come emi-vita o tempo di dimezzamento $t_{1/2}$, cioè il tempo necessario perché l'attività decada del 50 %:
 - $\ln 0.5 = -\lambda t_{1/2}$
 - $2.3 \log_{10} 2 = \lambda t_{1/2}$
 - $t_{1/2} = 0.693/\lambda$

+ Emivita



+ Capacità di penetrazione



+ Radioisotopi in medicina

- ^{24}Na , $t_{1/2} = 14.8$ hr, β emitter, blood-flow tracer
- ^{131}I , $t_{1/2} = 14.8$ hr, β emitter, thyroid gland activity
- ^{123}I , $t_{1/2} = 13.3$ hr, γ -ray emitter, brain imaging
- ^{18}F , $t_{1/2} = 1.8$ hr, β^+ emitter, positron emission tomography
- $^{99\text{m}}\text{Tc}$, $t_{1/2} = 6$ hr, γ -ray emitter, imaging agent



Reazioni Chimiche vs Nucleari



Reazioni Chimiche	Reazioni Nucleari
Gli atomi sono riarrangiati attraverso la rottura e la formazione di legami chimici	Gli elementi (o gli isotopi di uno stesso elemento) vengono convertiti uno nell'altro
Solamente gli elettroni negli orbitali atomici o molecolari sono coinvolti nella formazione o nella rottura dei legami	Protoni, neutroni, elettroni ed altre particelle elementari possono essere coinvolti
Le reazioni sono accompagnate dall'assorbimento o dal rilascio di una piccola quantità di energia	Le reazioni sono accompagnati dall'assorbimento o dal rilascio di una grande quantità di energia
La velocità di reazione sono influenzate da temperatura, pressione, concentrazione e catalisi	La velocità di reazione è normalmente non influenzata da temperatura, pressione e catalisi

+ Isotopi maggiormente utilizzati nella ricerca biologica

Common Stable	Rare stable	Radioactive
^1H	^2H (0.02%)	^3H
^{12}C	^{13}C (1.1%)	^{14}C
^{14}N	^{15}N (0.37%)	*
^{16}O	^{18}O (0.04%)	*



Isotopi stabili vs radioattivi



Isotopi stabili	Isotopi radioattivi
Sicuri, non tossici	Radiazioni ionizzanti
Possono essere utilizzati in neonati, bambini e donne in gravidanza	Non possono essere utilizzati in tutta la popolazione
Diversi traccianti possono essere utilizzati contemporaneamente in studi ripetuti	Limitazioni nel numero di traccianti e in studi ripetuti
Il costo di alcuni traccianti è davvero elevato	Non esistono isotopi a lunga vita per O e N
È necessaria una grande quantità di tracciante (elevato rumore di fondo)	Non ci sono problemi di rumore di fondo, è necessaria una piccola quantità di tracciante
Attrezzature costose, personale tecnico qualificato	Attrezzature semplici e poco costose

+ Tracciante

- È una molecola in cui uno o più atomi sono stati sostituiti (“marcati”) con isotopi e che si comporta come la sostanza che vogliamo studiare (sost. tracciata).
- Nel caso che il tracciante si comporti sensibilmente diversamente dalle molecole che sostituisce (una massa diversa può influire su velocità di diffusione e di reazione chimica) si parla di effetto di frazionamento dell’isotopo.

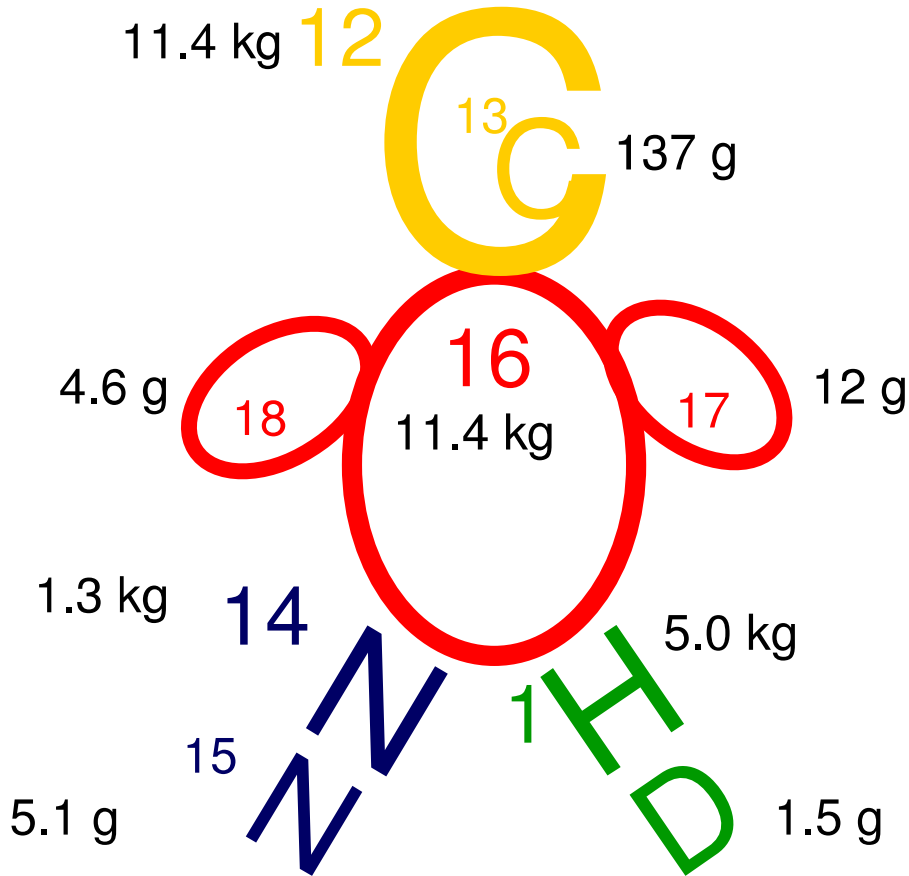


+ Tracciante

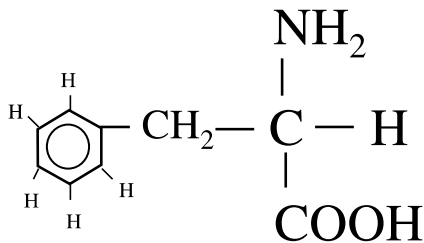
- Da notare che le sostanze comunemente elaborate dai sistemi biologici sono in molti casi ognuna già una mistura di isotopi, anche se uno di essi è presente in quantità percentuale molto maggiore.
- Nell'uso dei traccianti non si fa quindi altro che aumentare la percentuale di uno degli altri isotopi, così da permettere una più facile analisi dei processi in gioco. Oppure si introduce del tutto un nuovo isotopo.



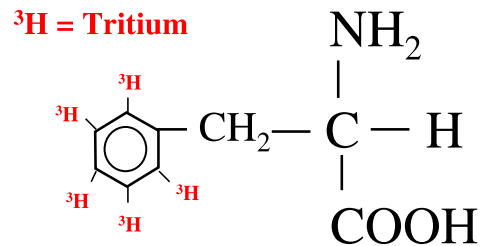
+ Isotopi stabili nel corpo umano



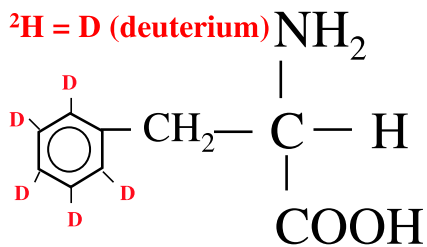
+ Esempi traccianti



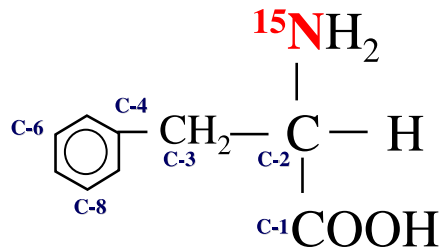
L-Phenylalanine



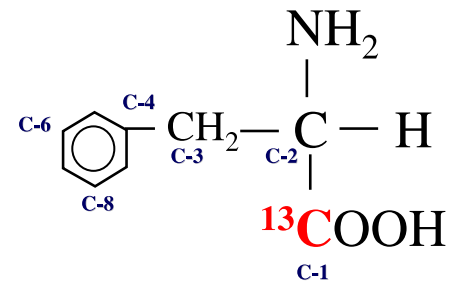
L-[ring-³H₅]Phenylalanine



L-[ring-²H₅]Phenylalanine



L-[2-¹⁵N]Phenylalanine



L-[1-¹³C]Phenylalanine

+ Come misurare i traccianti (1/4)

- Contatori di radioattività:
 - Per ionizzazione (contatore Geiger-Muller),
 - Per eccitazione (scintillatori - gamma counter, beta counter)
- Spettrometro di massa: massa delle molecole o degli atomi all'interno delle molecole dopo combustione o conversione in gas (CO_2 , N_2 , H_2)

+ Come misurare i traccianti (2/4)

Traccianti radioattivi

- I traccianti radioattivi si caratterizzano per sviluppare un processo di decadimento con disintegrazione e produzione di nuovi elementi.
- Nel corso della disintegrazione vengono emesse radiazioni, la cui misura permette di seguire lo svolgersi dei processi in atto.
- Unità di misura nella pratica: unità di conto/tempo (fornisce la quantità di radiazione effettivamente rilevata).
- A pari condizioni di emissione, il valore in unita di conto è minore (al massimo uguale) rispetto quello teorico.
- Per effetto della geometria del sistema ricevitore ed altre sostanze presenti, la radiazione rilevabile è minore di quella teorica.

+ Come misurare i traccianti (3/4)

Traccianti radioattivi

- **Attività specifica:**
 - $\text{radioattività}/(\text{massa}) = \text{unità di conto}/(\text{massa tempo})$
- **Quantità tracciante:** quantità minima di tracciante da immettere, che permette:
 - di studiare 1 o più compartimenti.
 - di essere piccola abbastanza da creare il minimo disturbo al sistema (in particolare per le radiazioni emesse).
- Nella pratica si opera con quantità inferiori al 1%.

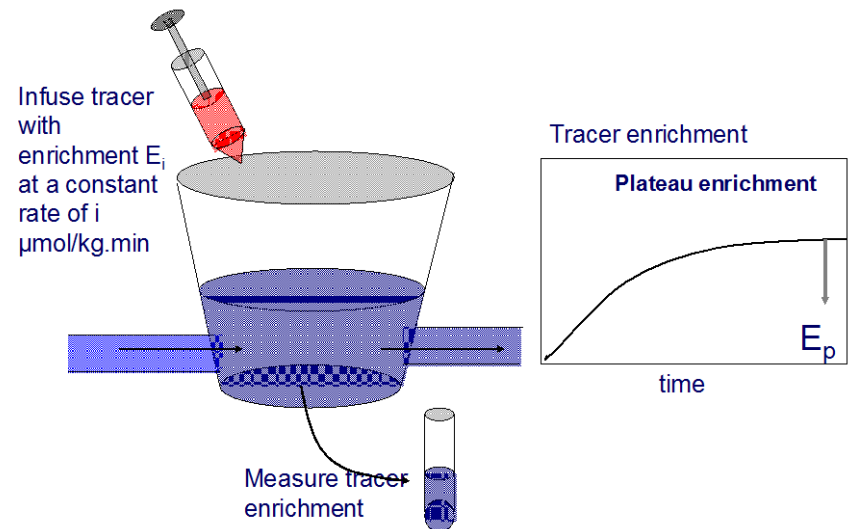
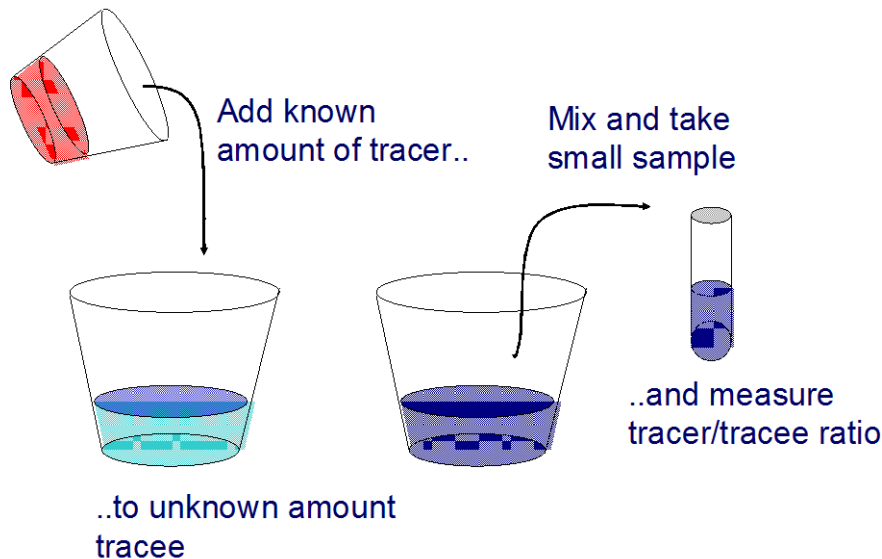
+ Come misurare i traccianti (4/4)

Traccianti stabili

- Non emettono radiazioni, per cui sono rilevati in base a misure legate alla differenza di massa con analoghi isotopi più comuni.
- Unità di misura:
 - molecole marcate/ totale molecole d'interesse presenti (altre unità di misura sono comunque usate).
 - Attività specifica: molecole marcate/ totale molecole d'interesse presenti/massa (altre unità di misura coincidono direttamente con a.s.)
- Essendo il metodo di misura meno sensibile di quello usato per i traccianti radioattivi, è necessario impiegare una maggiore quantità di tracciante, per altro permessa dalla minore pericolosità.

+ Utilizzo di isotopi in studi del metabolismo umano

- Principio di diluizione del tracciante
 - Modelli statici
 - Modelli dinamici



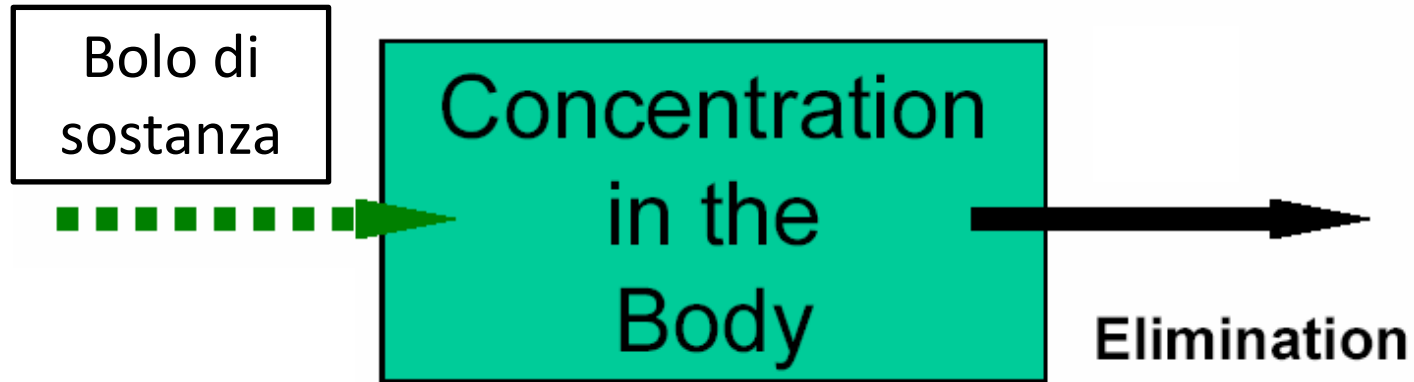
MODELLI NON-COMPARTIMENTALI

+ 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

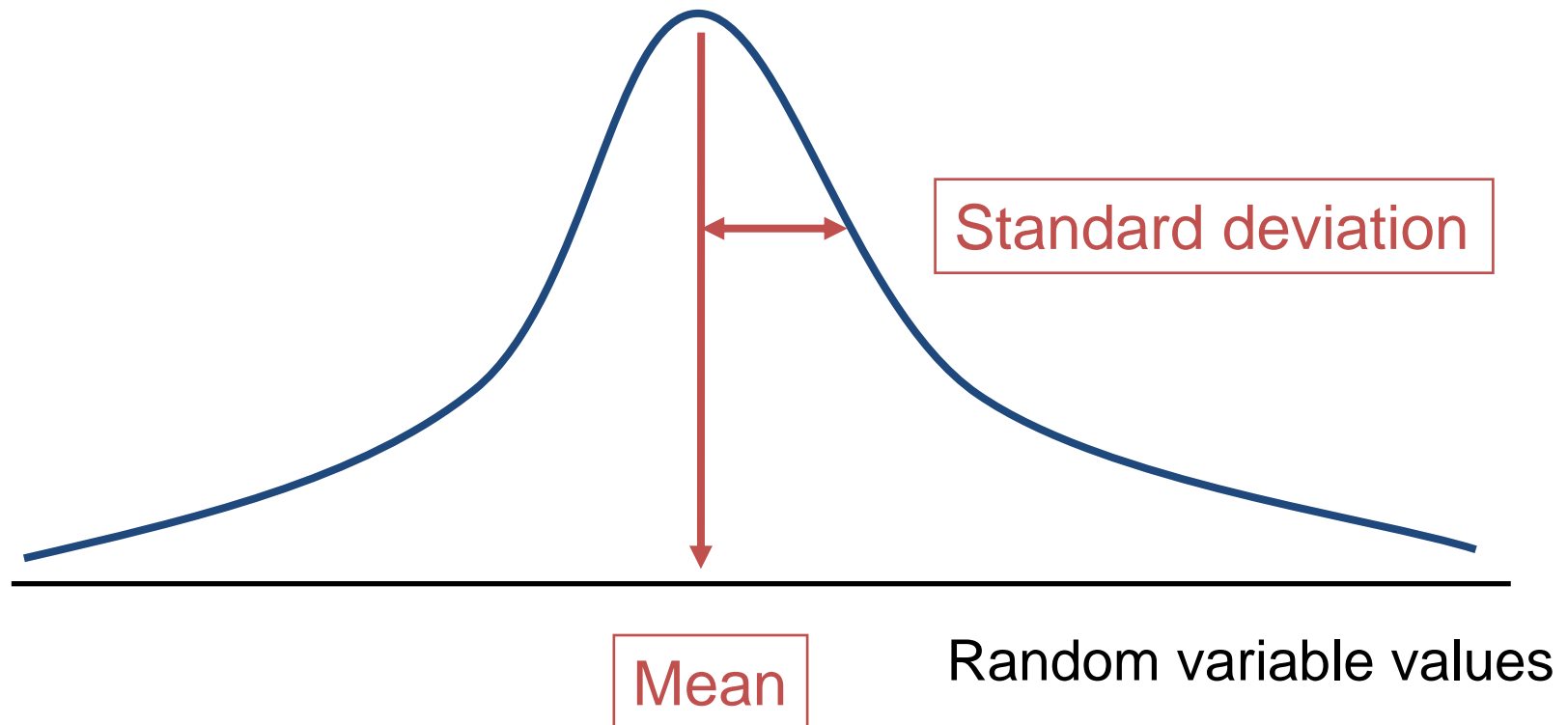
Sinonimi:

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



+ Statistical Moments

- Describe the distribution of a random variable :
 - location, dispersion, shape ...



+ Statistical Moment Approach

- Interpretazione statistica della “dispersione” di un farmaco all’interno del corpo
 - Vengono prese in considerazione le singole “particelle”: si assume che si muovano in modo indipendente attraverso gli spazi cinetici secondo una probabilità di trasferimento fissa
 - Il tempo trascorso all’interno del sistema è considerato come una variabile casuale
 - I momenti statistici vengono utilizzati per descrivere la distribuzione di questa variabile casuale, e più in generale il comportamento delle particelle di farmaco nel sistema

+ Statistical moment approach

- n-order statistical moment

$$\int_0^{\infty} t^n \times C(t) \times dt$$

- zero-order
:

$$\int_0^{\infty} t^0 \times C(t) \times dt = \int_0^{\infty} C(t) \times dt = AUC$$

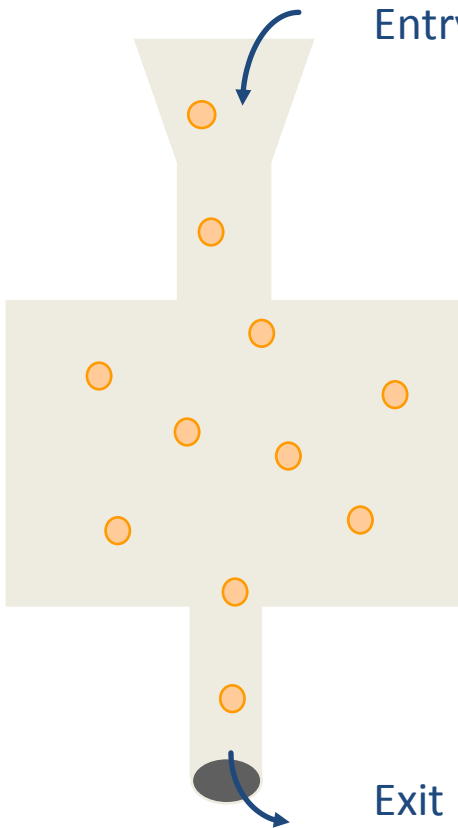
- one-order
:

$$\int_0^{\infty} t \times C(t) \times dt = AUMC$$

Tempo medio di permanenza

THE MEAN RESIDENCE TIME

+ Mean Residence Time



Entry : time = 0, N molecules

- Evaluation of the time each molecule of a dose stays in the system: $t_1, t_2, t_3 \dots t_N$
- MRT = mean of the different times

$$\text{MRT} = \frac{t_1 + t_2 + t_3 + \dots + t_N}{N}$$

Exit : times t_1, t_2, \dots, t_N

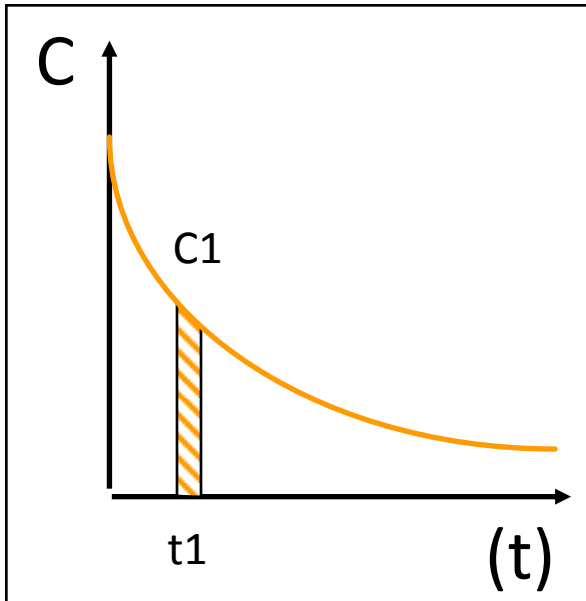
+ Mean Residence Time

- Assunzione: la curva di concentrazione plasmatica fornisce informazioni sul tempo trascorso dalle molecole di farmaco nel corpo
- Esiste una sola via di eliminazione dal plasma (esempio: escrezione, metabolismo)
- Cinetica di eliminazione di tipo lineare



+ Mean Residence Time

- N molecules administered in the system at $t=0$
- The molecules eliminated at t_1 have a residence time in the system equal to t_1

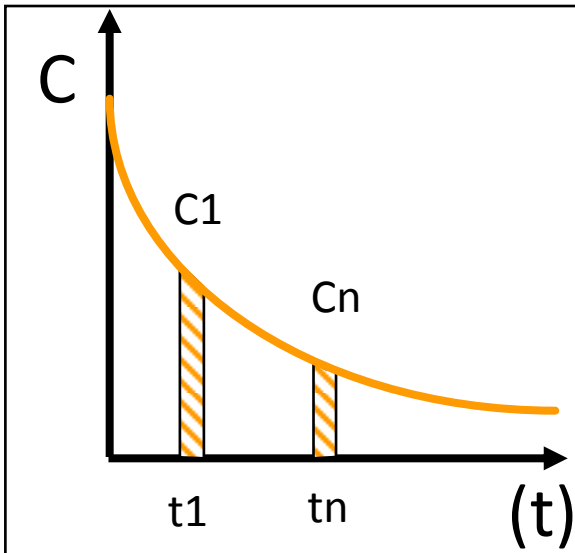


Consequence of linearity

- AUC_{tot} is proportional to N
- Number n_1 of molecules eliminated at $t_1 + \Delta t$ is proportional to $AUC_{\Delta t}$:

$$n_1 = \frac{AUC_{\Delta t}}{AUC_{tot}} \times N = \frac{C(t_1) \times \Delta t}{AUC_{tot}} \times N$$

+ Mean Residence Time



Cumulated residence times of molecules eliminated during Δt at :

$$t_1 : t_1 \times \frac{C(1) \times \Delta t}{AUC_{TOT}} \times N \quad n_1$$

$$t_n : t_n \times \frac{C(n) \times \Delta t}{AUC_{TOT}} \times N$$

$$MRT = \left[t_1 \times \frac{C_1 \times \Delta t \times N}{AUC_{TOT}} + \dots + t_n \times \frac{C_n \times \Delta t \times N}{AUC_{TOT}} \right] / N$$

+ Mean Residence Time

$$\text{MRT} = \left[t_1 \times \frac{C_1 \times \Delta t \times N}{\text{AUCTOT}} + \dots + t_n \times \frac{C_n \times \Delta t \times N}{\text{AUCTOT}} \right] / N$$

$$\text{MRT} = \left[t_1 \times C_1 \times \Delta t + \dots + t_n \times C_n \times \Delta t \right] / \text{AUCTOT}$$

$$\text{MRT} = \frac{\sum t_i \times C_i \times \Delta t}{\text{AUCTOT}} = \frac{\sum t C(t) \Delta t}{\sum C(t) \Delta t} = \frac{\text{AUMC}}{\text{AUC}}$$



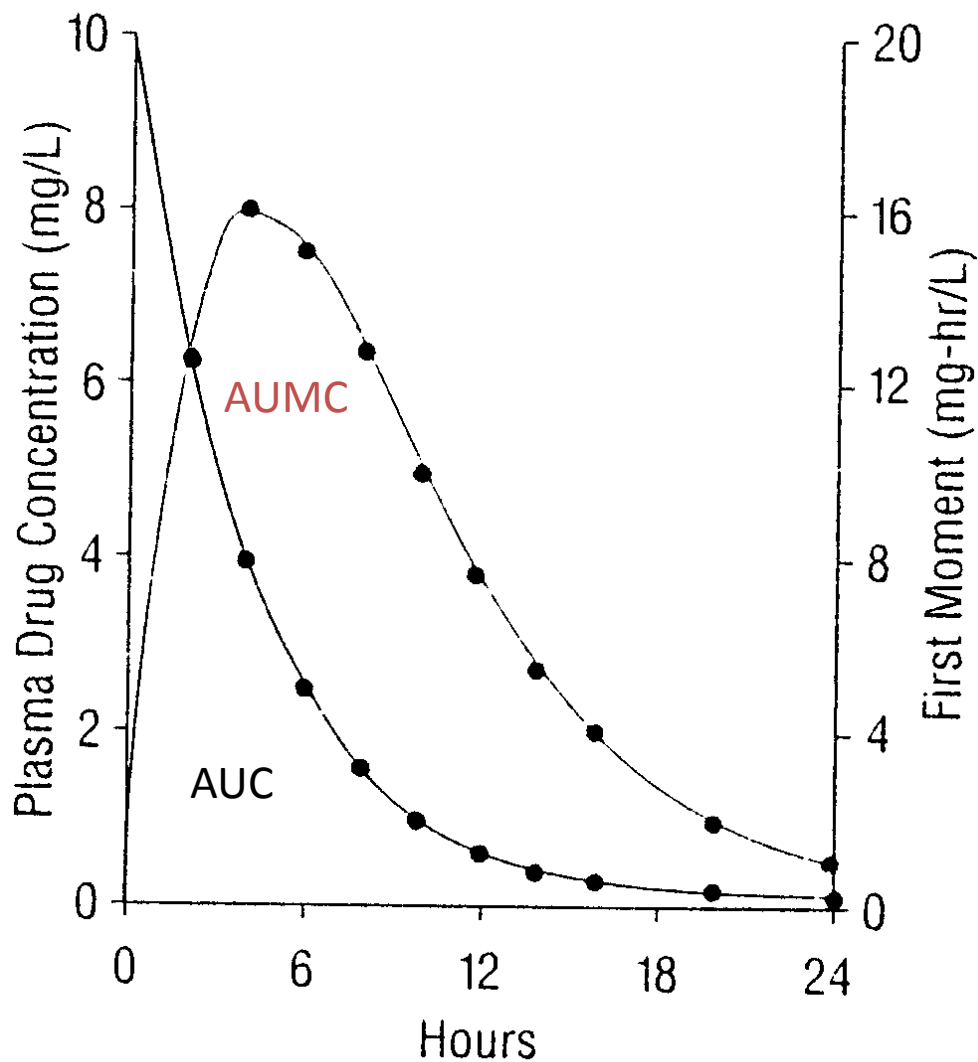
N

+ Mean Residence Time

$$MRT = \frac{AUMC}{AUC}$$

$$AUC = \int_0^{\infty} C(t) \times dt$$

$$AUMC = \int_0^{\infty} t \times C(t) \times dt$$



- AUC = Area Under the zero-order moment Curve
- AUMC = Area Under the first-order Moment Curve

+ Metodi di calcolo

- Integrazione numerica
 - Metodo dei trapezi
- Fitting con equazioni poli-esponenziali
 - Parametri Y_i, k_i



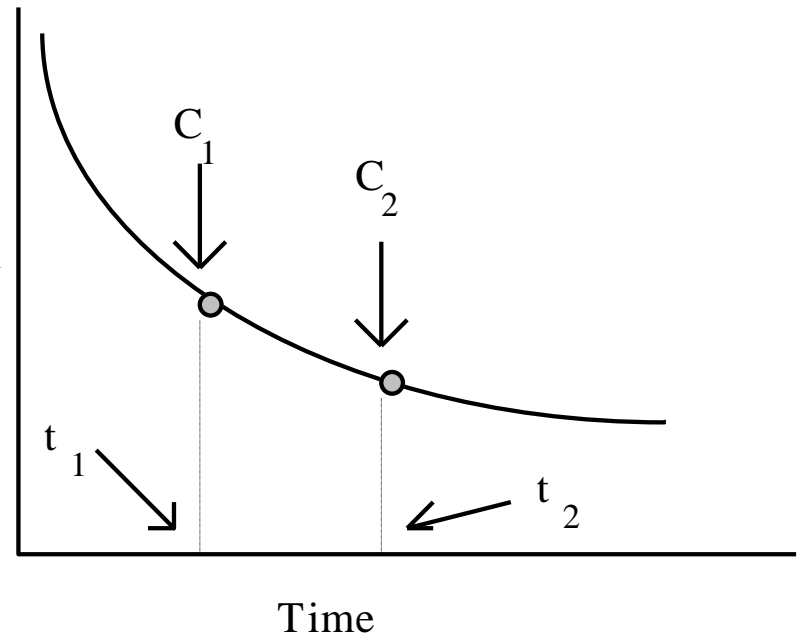
+ Metodi di calcolo

- Integrazione numerica
 - Metodo dei trapezi (lineare)

$$\text{AUC} \sum_i (t_i - t_{i-1}) \times \frac{(C_i + C_{i-1})}{2}$$

Concentration

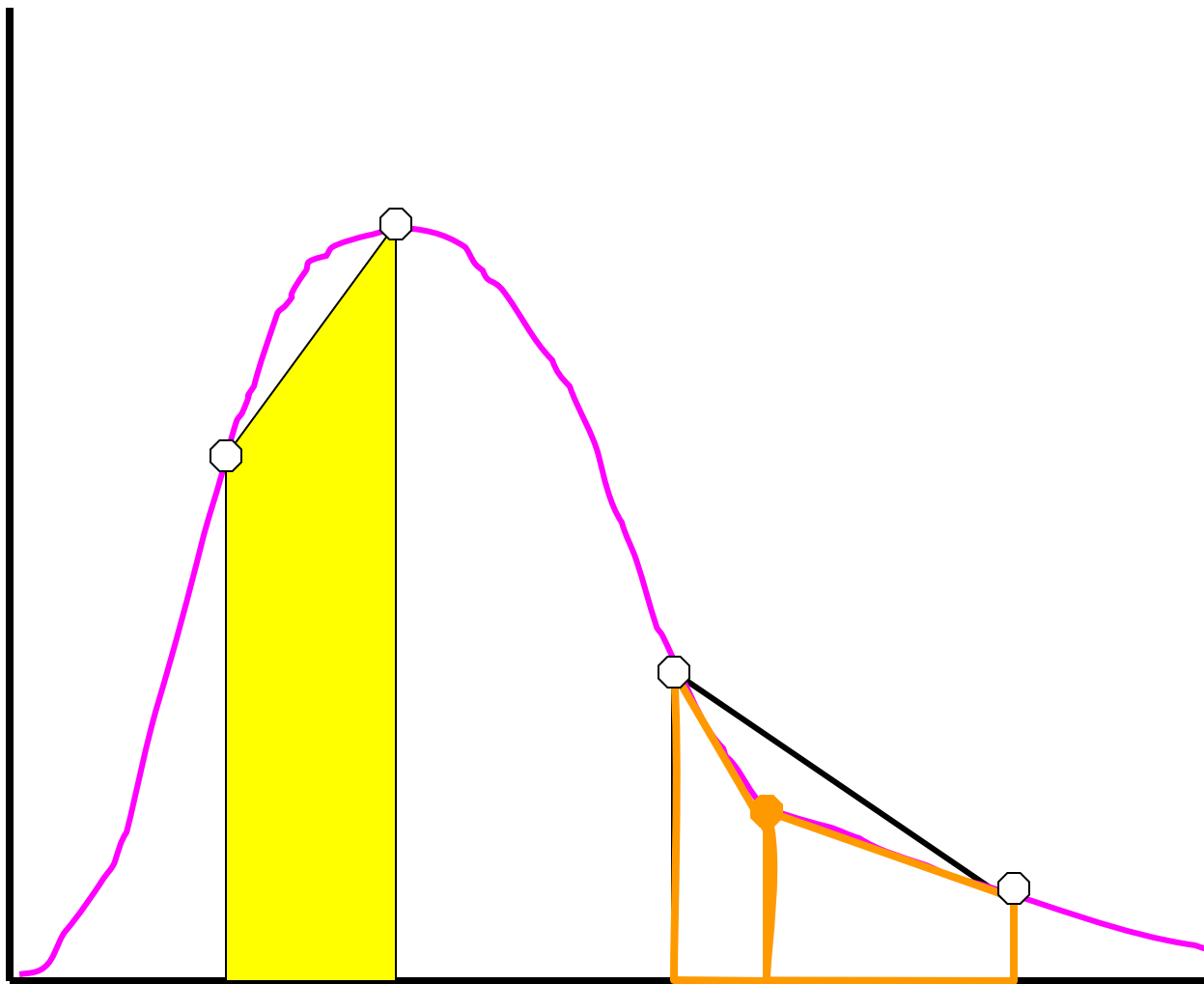
$$\text{AUMC} \sum_i (t_i - t_{i-1}) \times \frac{(t_i \times C_i + t_{i-1} \times C_{i-1})}{2}$$



+ Metodi di calcolo

- Integrazione numerica
 - Metodo dei trapezi (lineare)
 - Vantaggi:
 - semplicità (calcolabile a mano)
 - Svantaggi:
 - Assume una linea retta tra due dati adiacenti
 - Se la curva ha rapide variazioni, l'errore può essere grande
 - Sovrastima o sottostima, a seconda se la curva sia crescente o decrescente





+ Metodi di calcolo

AUC Determination

<u>Time (hr)</u>	<u>C (mg/L)</u>	<u>Area (mg.hr/L)</u>
0	2.55	-
1	2.00	2.275
3	1.13	3.13
5	0.70	1.83
7	0.43	1.13
10	0.20	0.945
18	0.025	<u>0.900</u>
		Total 10.21

AUMC Determination

<u>C x t (mg/L)(hr)</u>	<u>Area (mg.hr²/L)</u>
0	-
2.00	1.00
3.39	5.39
3.50	6.89
3.01	6.51
2.00	7.52
0.45	<u>9.80</u>
	37.11

+ Metodi di calcolo

- Cosa succede per tempi lunghi?
 - Estrapolazione ad infinito
 - Fitting dati con curve esponenziali



+ Modellazione tramite somma di esponenziali

$$C(t) = C_0 \cdot e^{-k \cdot t}$$

$$k > 0$$

$$\int_0^{\infty} C(t) dt = \int_0^{\infty} C_0 \cdot e^{-k \cdot t} dt$$

$$\left(-\frac{C_0}{k} \cdot e^{-k \cdot t} \right) \Big|_{t=\infty} - \left(-\frac{C_0}{k} \cdot e^{-k \cdot t} \right) \Big|_{t=0}$$

$$AUC = \frac{C_0}{k}$$

Generalizzazione per
curve a più esponenziali



+ Modellazione tramite somma di esponenziali

Area calculations by mathematical integration

$$C(t) = \sum_{i=1}^n Y_i \times e^{-k_i \times t}$$

For one compartment :

$$AUC = \sum_{i=1}^n \frac{Y_i}{k_i}$$

$$AUC = \frac{C_0}{k_1}$$



$$MRT = \frac{1}{k_1}$$

$$AUMC = \sum_{i=1}^n \frac{Y_i}{k_i^2}$$

$$AUMC = \frac{C_0}{k_1^2}$$

+ Modellazione tramite somma di esponenziali

$$C(t) = Y_1 \times e^{-k_1 \times t} + Y_2 \times e^{-k_2 \times t}$$

$$AUC = \sum \frac{Y_i}{k_i} \qquad AUC = \frac{Y_1}{k_1} + \frac{Y_2}{k_2}$$

$$AUMC = \sum \frac{Y_i}{k_i^2} \qquad AUMC = \frac{Y_1}{k_1^2} + \frac{Y_2}{k_2^2}$$

+ Estrapolazione ad infinito



$$AUC|_{t_{last}}^{\infty} = \int_{t_{last}}^{\infty} C(t) \times dt = \frac{C_{last}}{\lambda_z}$$

Assumes log-linear decline

$$AUMC|_{t_{last}}^{\infty} = \frac{C_{last}}{\lambda_z^2} + \frac{t_{last} \times C_{last}}{\lambda_z}$$

+ Clearance

- Collega la concentrazione con la velocità di eliminazione

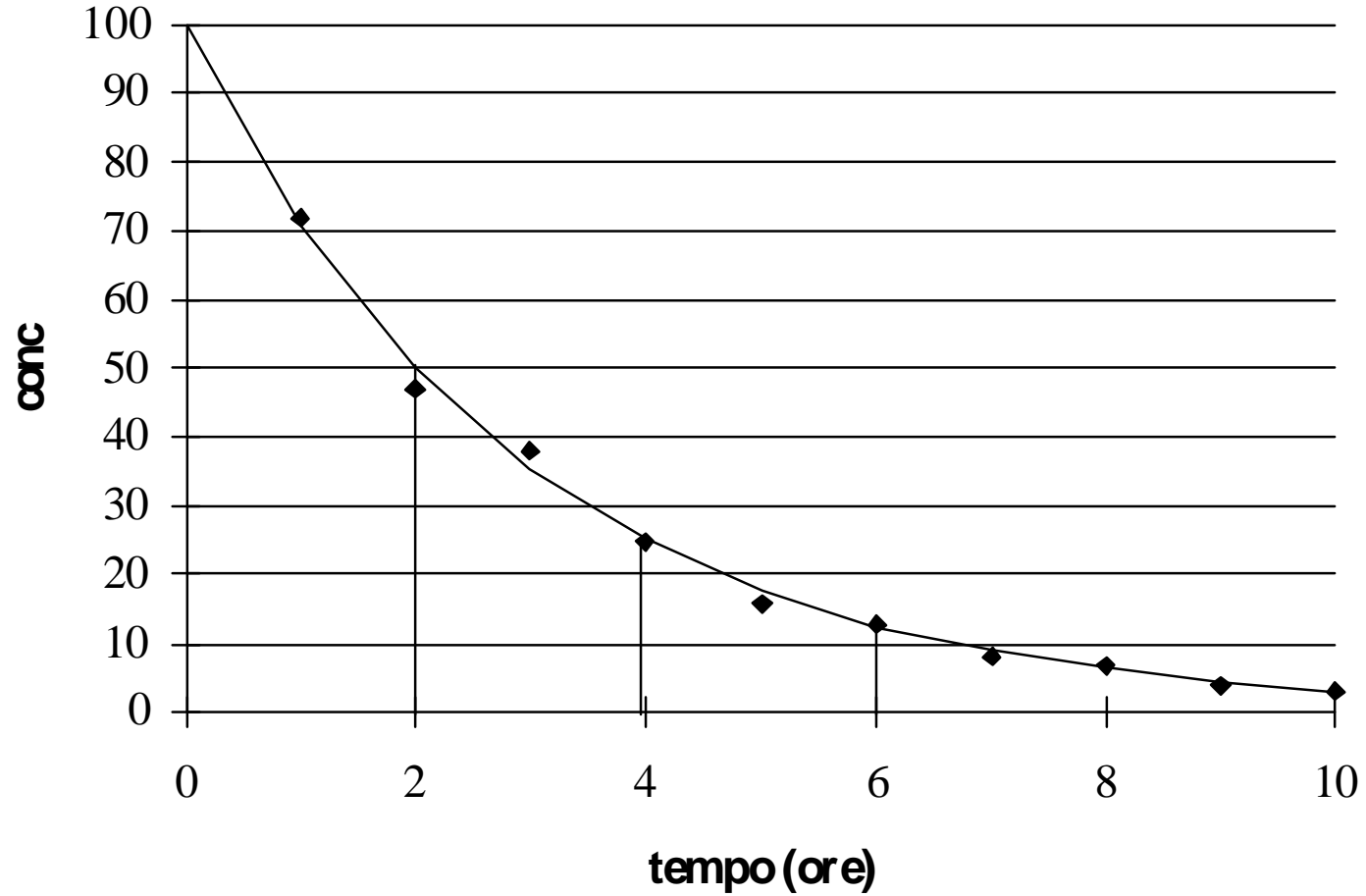
$$\begin{array}{ccccc} \text{Elimination rate (Rd)} & = & \text{Concentrat} & \times & \text{Clearance} \\ \text{mg}\backslash\text{min} & & \text{mg/ml} & & \text{ml/min} \end{array}$$

- L'unità di misura dell'elimination rate è massa per unità di tempo (mg/min)
- L'unità di misura della Clearance è volume per unità di tempo (ml/min)

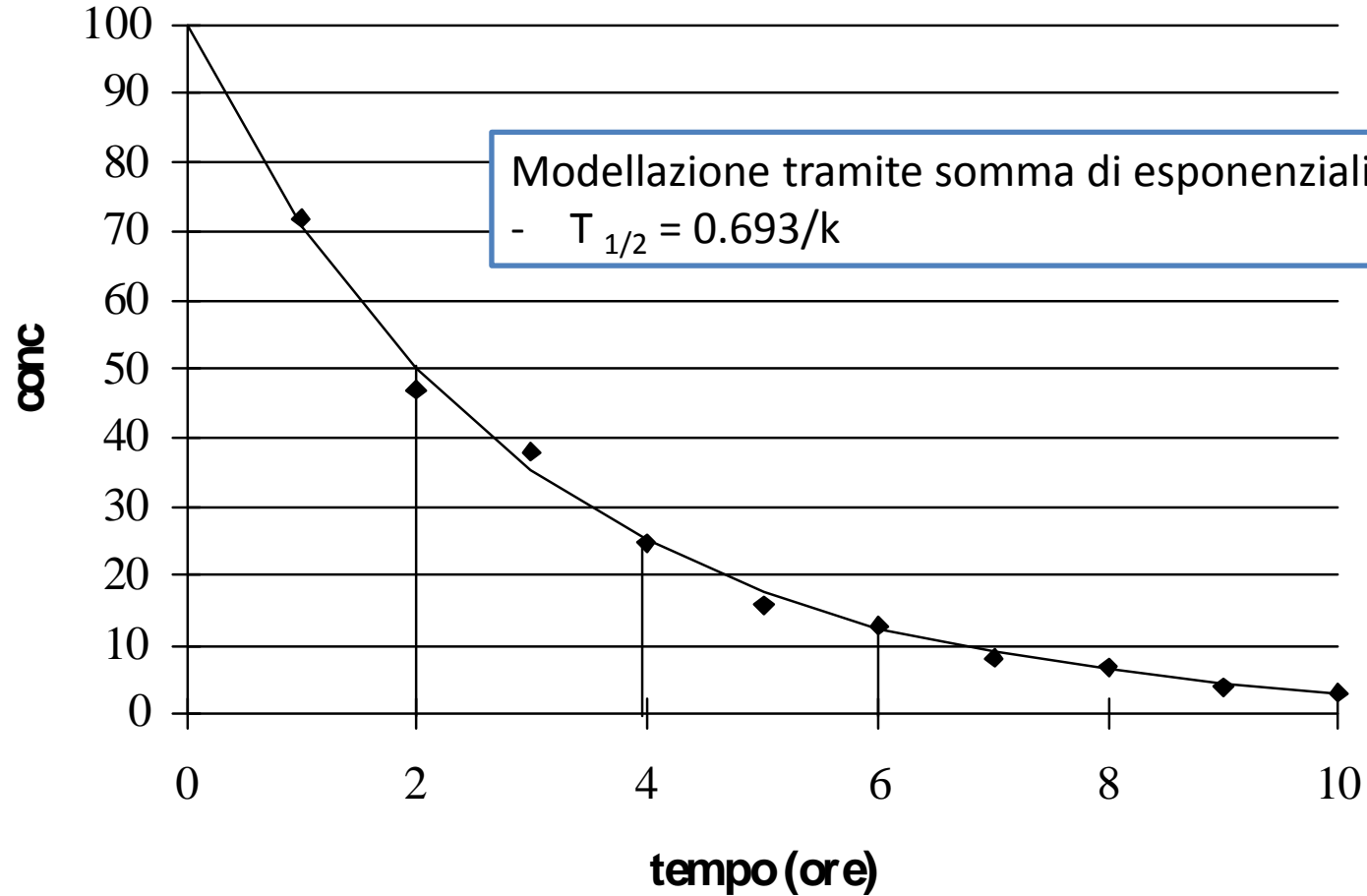
+ Clearance

- Volume dal quale il farmaco viene rimosso in una data unità di tempo (volume / tempo)
- E' una costante rispetto alla dose e al tempo
- Può essere calcolato da:
- Excretion rate (Rd) / Concentration
 - $(\text{mg}/\text{min}) / (\text{mg}/\text{ml}) = \text{ml}/\text{min}$
- Dose / AUC
 - $(\text{mg}) / (\text{mg}/\text{ml} * \text{min}) = \text{ml}/\text{min}$

+ Emivita (I)



+ Emivita (II)



+ Volume di distribuzione

- V_d lega la concentrazione della sostanza alla quantità di sostanza (A) (tracciante/farmaco) presente nel corpo
 - $A = C \times V_d$
- V_d una costante rispetto alla dose e al tempo
- $V_d = [\text{Dose} / (\text{AUC}_{0-\infty} * k)] = \text{CL} / k = \text{CL} * \text{MRT}$
- Se diamo un bolo, la concentrazione estrapolata al tempo 0: $C_0 = \text{Dose} / V_d$

+ Ricapitolando

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

