PROBLEMA. 1 –Americhe

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 $y(0) = 1\ \mu g/\ ml$ (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 $\frac{\mu g}{ml}$.**

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:

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

$$y(t) = \sin 3t\, e^{-t}$$

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

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

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 $\mu g\ /ml$ e descrivi le sue caratteristiche principali, in rapporto al grafico della funzione relativa alla somministrazione per via endovenosa**.

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?**

Soluzione

1. La funzione $y(t)$, che rappresenta *la concentrazione del farmaco nel sangue* al tempo t,quando è somministrato per via endovenosa, ha un andamento esponenziale,in quanto l'incremento Δy relativo ad certo intervallo Δt è proporzionale al valore attuale y, ovvero il rapporto $\frac{\Delta y}{y}$ è costante se riferito a intervalli di tempo di uguale ampiezza.

I valori di y possono essere calcolati mediante il seguente algoritmo iterativo che deriva dall'informazione $\frac{\Delta y}{y} = -\frac{1}{7}$ **per ogni intervallo di tempo** $\Delta t = 1\, ora$

$$y_0 = y(0) = y_0$$
$$y_1 = y(\Delta t) = y_0 - \frac{1}{7}y_0 = y_0\left(1 - \frac{1}{7}\right)$$
$$y_2 = y(2\Delta t) = y(1) - \frac{1}{7}y(1) = y(1)\left(1 - \frac{1}{7}\right) = y_0\left(1 - \frac{1}{7}\right)^2$$

$$y(t) = y_0\left(1 - \frac{1}{7}\right)^{\frac{t}{\Delta t}} = y_0\left(\frac{6}{7}\right)^{\frac{t}{\Delta t}}$$

Se il tempo è misurato in ore , l'intervallo Δt è unitario e possiamo scrivere

$$y(t) = y_0\left(\frac{6}{7}\right)^t \quad \text{con } t \in N \quad t \geq 0$$

La scelta della base $\frac{6}{7}$ della funzione esponenziale è collegata alla scelta dell'intervallo $\Delta t = 1\, ora$, intervallo entro cui è osservata la variazione della grandezza y.

Sappiamo che , studiando il fenomeno in termini di variabile continua, ovvero come variazione istantanea, la base <<naturale>> della funzione esponenziale è il numero di Nepero e la funzione assume la forma

$$y(t) = y_0 e^{\lambda t} \quad \text{con } t \in R \quad t \geq 0$$

Il parametro λ, che ha le dimensioni di t^{-1}, è il tasso di variazione istantaneo , ovvero

$$\lambda = \lim_{\Delta t \to 0} \frac{\Delta y}{y \Delta t}$$

che è diverso Il tasso di variazione relativo all'intervallo di tempo unitario il cui valore è noto ed è uguale a $-\frac{1}{7}$

Per determinare il valore di λ possiamo procedere al calcolo del limite

$$\lambda = \lim_{\Delta t \to 0} \frac{\Delta y}{y \Delta t} = \lim_{\Delta t \to 0} \frac{y_0\left(\frac{6}{7}\right)^{t+\Delta t} - y_0\left(\frac{6}{7}\right)^t}{y_0\left(\frac{6}{7}\right)^t \Delta t} = \lim_{\Delta t \to 0} \frac{\left(\frac{6}{7}\right)^{\Delta t} - 1}{\Delta t} = \ln\frac{6}{7} \cong -0{,}15 \quad h^{-1}$$

Più semplicemente, interpretando la funzione in base "e"come interpolatrice della funzione ad andamento discreto,si può determinare λ con un cambiamento di base della funzione esponenziale

$$\left(\frac{6}{7}\right)^t = e^{\lambda t} \to t \ln\frac{6}{7} = \lambda t \to \lambda = \ln\frac{6}{7} = \ln\left(1 - \frac{1}{7}\right)$$

Soluzione di Adriana Lanza

La funzione che rappresenta l'andamento istantaneo , con t variabile reale, può essere espressa pertanto come esponenziale in base "e" nella forma, essendo $y_0 = 1$,

$$y(t) = e^{\left(\ln\frac{6}{7}\right)t} \quad t \in R \quad t \geq 0$$

OSSERVAZIONE 1.

Generalizzando il risultato precedente, se indichiamo con z il tasso di variazione relativo al Δt unitario, il tasso di variazione istantaneo è $\lambda = \ln(1+z)$

Se z è abbastanza piccolo si osserva che $\ln(1+z) \approx z$

Considerata infatti la funzione $y = f(x) = \ln x$ *e il punto* $P(1; f(1))$ *ovvero* $P(1:0)$, *e un incremento z della variabile x, il termine* $\ln(1+z)$ *rappresenta l'incremento Δy della variabile y , mentre z è uguale al differenziale* $dy = f'(1) * z = \frac{1}{1}z$

Sappiamo che l'approssimazione lineare dell'incremento di una funzione , a partire da un valore iniziale x_0 ,con il corrispondente differenziale è valido solo in un opportuno intorno di x_0 .

Nel nostro caso $\lambda = \ln\frac{6}{7} \cong -0{,}15 \quad z = -\frac{1}{7} \cong -0{,}14$

Se si approssima il tasso di variazione istantaneo λ con il tasso λ di variazione unitario z l'espressione della funzione esponenziale in base e diventa

$$\boldsymbol{y(t) = e^{-\frac{t}{7}}}$$

OSSERVAZIONE 2.

*Noto il valore del tasso di variazione istantaneo la funzione y(t) si può determinare risolvendo il seguente **problema di Cauchy***

$$\begin{cases} y'(t) = \lambda y \\ y(0) = 1 \end{cases}$$

L'equazione differenziale è a variabili separabili

$$\frac{dy}{y} = \lambda\, dt \rightarrow \int \frac{dy}{y} = \lambda \int dt \quad \rightarrow \ln|y| = \lambda t + c$$

Ovvero

$$\ln|y| = \lambda t + c \rightarrow |y| = Ce^{\lambda x} \quad \textit{avendo posto } C = e^c$$

La costante C può essere determinata imponendo la condizione iniziale

$$y(0) = C = |y_0|$$

Poiché inoltre deve essere $\frac{y(t)}{y_0} = e^{\lambda t} > 0$

la soluzione del problema di Cauchy è $\boldsymbol{y(t) = e^{\lambda t}}$

Nella figura seguente sono rappresentate le due funzioni

$$y(t) = e^{\left(\ln\frac{6}{7}\right)t}$$

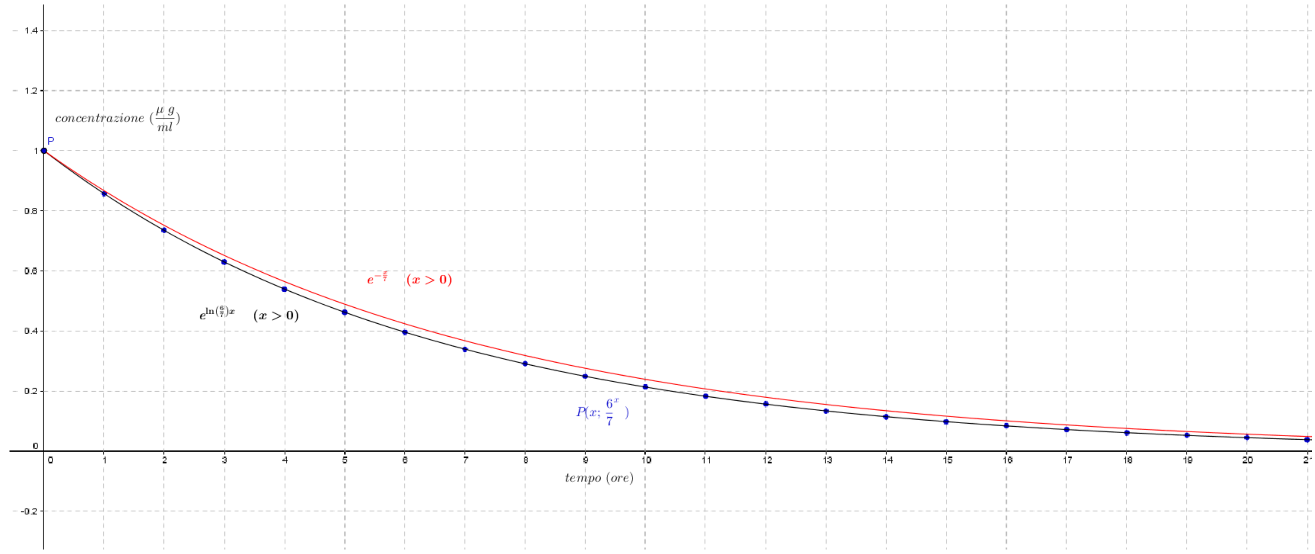
$$y(t) = e^{-\frac{t}{7}}$$

Sul grafico della prima è riportata la sequenza dei punti della successione

$$\left(\frac{6}{7}\right)^t$$

che rappresentano i valori di y distanziati da un intervallo di tempo di 1 ora

Soluzione di Adriana Lanza



2. Dopo un tempo sufficientemente lungo l'andamento delle due funzioni deve essere simile, quindi anche la seconda funzione deve ammettere un asintoto orizzontale per $t \to +\infty$.

Vanno scartate subito , quindi, le due funzioni polinomiali.

Anche la seconda funzione

$$y(t) = \sin 3t\, e^{-t}$$

non si dimostra adatta a rappresentare il fenomeno descritto, essendo una funzione oscillante, anche se l'ampiezza delle oscillazioni tende esponenzialmente a 0

La scelta cade, per esclusione , sulla quarta funzione, di cui $y(t) = \mathrm{f(t)} = \frac{7}{2}\left(\mathrm{e}^{-\frac{t}{7}} - \mathrm{e}^{-\frac{t}{5}}\right)$

Verifica dimensionale:

Scriviamo la funzione nella forma generalizzata

$$y(t) = \mathrm{A}\left(\mathrm{e}^{-\frac{t}{a}} - \mathrm{e}^{-\frac{t}{b}}\right)$$

la quantità che compare tra parentesi, somma algebrica di due esponenziali, deve essere adimensionale, pertanto

- la costante A ha le dimensioni di una concentrazione Massa/Volume
- le costanti a e b hanno le dimensioni di *un tempo*

Studio dell'andamento di $\mathbf{f(t)}$ per $\boldsymbol{t \geq 0}$

La funzione è continua e derivabile in R

Studio di f(t) alla frontiera del dominio

$$y(0) = 0$$

$$\lim_{t\to+\infty}\frac{7}{2}\left(\mathrm{e}^{-\frac{t}{7}}-\mathrm{e}^{-\frac{t}{5}}\right)=0-0=0$$

Segno di f(t)

$$\left(\mathrm{e}^{-\frac{t}{7}}-\mathrm{e}^{-\frac{t}{5}}\right)>0\rightarrow\ \ \mathrm{e}^{-\frac{t}{7}}>\mathrm{e}^{-\frac{t}{5}}\rightarrow$$

$$\mathrm{e}^{-\frac{t}{7}}\cdot\mathrm{e}^{+\frac{t}{5}}>1\rightarrow\mathrm{e}^{\frac{2t}{35}}>1\rightarrow\frac{2t}{35}>0\rightarrow t>0$$

La funzione assume valori positivi per $\forall t>0$

Monotonia

$$f'(t)=-\frac{1}{2}\mathrm{e}^{-\frac{t}{7}}+\frac{7}{10}\mathrm{e}^{-\frac{t}{5}}\geq 0\rightarrow\quad+\frac{7}{10}\mathrm{e}^{-\frac{t}{5}}\geq\ \frac{1}{2}\mathrm{e}^{-\frac{t}{7}}\quad\rightarrow\frac{7}{5}\ \mathrm{e}^{-\frac{t}{5}}\cdot\mathrm{e}^{+\frac{t}{7}}\geq 1\rightarrow$$

$$e^{-\frac{2}{35}t}\geq\frac{5}{7}\rightarrow\ -\frac{2}{35}t\geq\ln\frac{5}{7}\rightarrow\ \ t\leq-\frac{35}{2}\ln\frac{5}{7}=\frac{35}{2}\ln\frac{7}{5}\cong 5{,}89$$

	0	$\frac{35}{2}\ln\frac{7}{5}$	
$f'(t)$	+++++++++		-------------------
f(t)	↗		↘

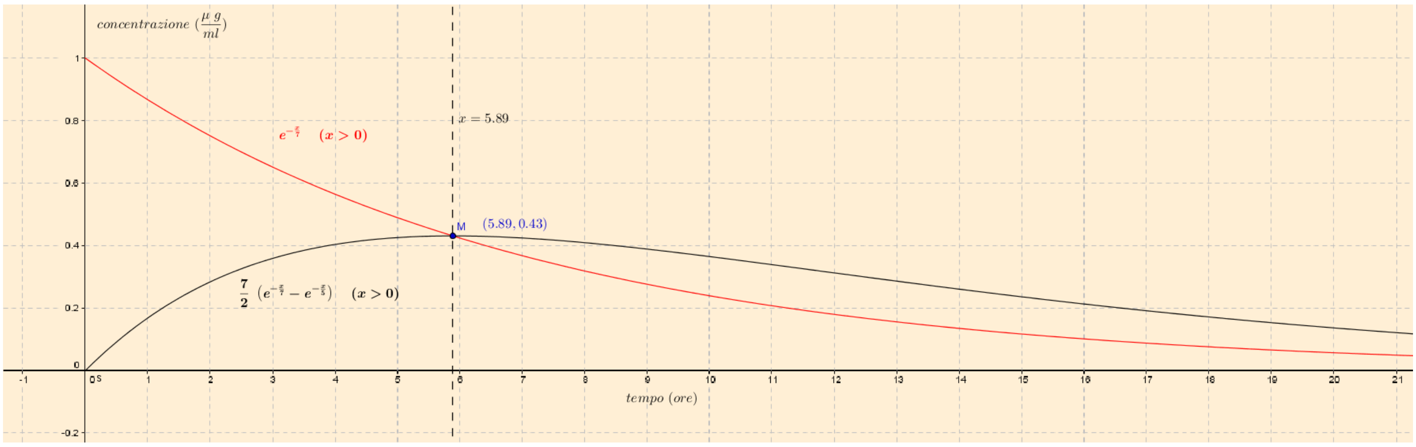
Massimo : $f\left(\frac{35}{2}\ln\frac{7}{5}\right)\cong 0{,}43$

La funzione f(t) ha un andamento coerente con quello descritto:

la concentrazione a*umenta per un certo tempo, raggiunge un massimo e poi inizia a diminuire tendendo asintoticamente a 0*

3.Confronto dei due grafici

Il confronto è più semplice se la prima funzione è approssimata al valore $y(t)=e^{-\frac{t}{7}}$, in cui il tasso di variazione istantaneo coincide con quello unitario



Risolviamo la disequazione

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

$$\frac{5}{2}e^{-\frac{t}{7}} \ge \frac{7}{2}e^{-\frac{t}{5}} \rightarrow \qquad \frac{5}{7}e^{-\frac{t}{7}}e^{+\frac{t}{5}} \ge 1 \rightarrow$$

$$\frac{5}{7}e^{\frac{2t}{35}} \ge 1 \rightarrow e^{\frac{2t}{35}} \ge \frac{7}{5} \rightarrow \frac{2}{35}t \ge \ln\frac{7}{5} \rightarrow$$

$$t \ge \frac{35}{2}\ln\frac{7}{5} \cong 5,89\,h \cong 5^h\,53^m$$

La concentrazione del farmaco iniettato per via endovenosa raggiunge istantaneamente il valore massimo di 1 $\mu g/\,ml$, poi diminuisce tendendo asintoticamente a 0.

La concentrazione del farmaco iniettato per via intramuscolare , nulla all'istante t=0, cresce e raggiunge dopo circa 5 ore e 53 minuti il valore massimo di 0,43 $\mu g/\,ml$, valore uguale a quello raggiunto , nello stesso tempo, dal farmaco somministrato per via endovenosa.

Dopo questo istante la concentrazione corrispondente alla somministrazione intramuscolare è maggiore di quella corrispondente alla somministrazione per via endovenosa.

4. La velocità con cui il farmaco si accumula nell'organo è $v(t) = k \cdot y(t)$ $\frac{\mu g}{ml \cdot h}$, *quindi la costante k ha le dimensioni di* t^{-1}, *essendo misurata in*

$$\frac{\mu g}{ml \cdot h} \cdot \frac{ml}{\mu g} = h^{-1}$$

La quantità di farmaco(riferita al volume di un ml) accumulata nell'organo durante l'intervallo di tempo $[0; T] = \int_0^T v(t)dt$.

La quantità totale , nel corso del processo , la cui durata si suppone infinita, durante il quale la concentrazione nel sangue si annulla, corrisponde al valore, se esiste finito, del limite

Soluzione di Adriana Lanza

$$\lim_{T\to+\infty}\int_0^T v(t)dt$$

Primo caso: somministrazione per via endovenosa

$$\lim_{T\to+\infty} ky_0\int_0^T e^{\lambda t}dt \ = \lim_{T\to+\infty} ky_0\left[\frac{1}{\lambda}e^{\lambda t}\right]_0^T = \lim_{T\to+\infty}\frac{k}{\lambda}y_0\left[e^{\lambda T}-1\right]=\lim_{T\to+\infty} -\frac{k}{\lambda}y_0\left[1-e^{\lambda T}\right]$$

essendo $\lambda < 0$ $\lim_{T\to+\infty}\left[e^{\lambda T}\right] = 0$.

Pertanto la quantità totale di farmaco accumulata nell'organo è uguale a $-\frac{k}{\lambda}y_0$

Verifica dimensionale:

poiché le costanti k e λ hanno le stesse dimensioni, il risultato ha le stesse dimensioni di y_0, cioè quelle della concentrazione Massa/volume

Secondo caso: somministrazione per via intramuscolare

$$\lim_{T\to+\infty} k\int_0^T \mathrm{A}\left(\mathrm{e}^{-\frac{\mathrm{t}}{\mathrm{a}}}-\mathrm{e}^{-\frac{\mathrm{t}}{\mathrm{b}}}\right)dt \ = \lim_{T\to+\infty} \mathrm{A}k\left[-a\mathrm{e}^{-\frac{\mathrm{t}}{\mathrm{a}}}+\mathrm{be}^{-\frac{\mathrm{t}}{\mathrm{b}}}\right]_0^T = \lim_{T\to+\infty}\mathrm{Ak}\left[-a\mathrm{e}^{-\frac{\mathrm{T}}{\mathrm{a}}}+\mathrm{be}^{-\frac{\mathrm{T}}{\mathrm{b}}}+a-b\right]$$

$$= \mathrm{Ak}[a-b]$$

la quantità totale di farmaco accumulata nell'organo è uguale a $\mathrm{Ak}[a-b]$

Verifica dimensionale

poiché le costanti a e b hanno le dimensioni di un tempo, mentre k ha le dimensioni dell'inverso si un tempo, il risultato ha le stesse dimensioni di A, cioè quelle della concentrazione Massa/volume

Confronto dei due risultati

Somministrazione via endovenosa:

$$y_0 = 1\ \frac{\mu g}{ml}$$

$$-\frac{1}{\lambda} = -\frac{1}{\ln\frac{6}{7}} \cong\ 6{,}49\ h$$

quantità accumulata= a $-\frac{k}{\lambda}y_0$ =6,49 k$\frac{\mu g}{ml}$

Se utilizziamo il modello approssimato

$$-\frac{1}{\lambda} = \ 7 \rightarrow \text{quantità accumulata} = 7\mathrm{k}\frac{\mu g}{ml}$$

Somministrazione via endovenosa:

$$A = \frac{7}{2}\frac{\mu g}{ml}$$

$$a =\ 7\ h$$

$$b =\ 5\ h$$

$$\text{quantità accumulata} = \mathrm{Ak}[a - b]$$

$$7\mathrm{k}\frac{\mu g}{ml}$$

Le due quantità sono circa uguali.