

Le Compresse di Matematica per le Scienze della Farmacia

Lezioni 4-5

versione 6 ottobre 2026

Università degli Studi di Trieste

Alessandro Soranzo

Ricercatore universitario

Settore Scientifico Disciplinare:

MATH-03/A - Analisi matematica

Gruppo Scientifico Disciplinare:

01/MATH-03 - Analisi matematica, probabilità e statistica matematica

Contents

4	La Logica con l'Insiemistica	3
4.1	Nozioni di insieme, elementi e appartenenza ¹⁰	4
4.2	Esempio: comorbidità ¹³	5
4.3	Esempio: proprietà farmacologiche ¹⁷	7
4.4	Uguaglianza; insieme vuoto; inclusione ²⁰	8
4.5	Gli insiemi numerici ²⁴	9
4.6	Cardinalità, insiemi finiti e infiniti ²⁷	9
4.7	Estensioni. ³¹	10
4.8	Insieme delle parti ³⁴	10
4.9	Operazioni insiemistiche e logiche a confronto ³⁸	12
4.10	Partizione di un insieme ⁴¹	14
4.11	Nota sull'insiemistica ⁴⁴	16
4.12	Predicati e insieme di verità ⁴⁸	17
4.13	Quantificatori ⁵¹	18
4.14	Esempi sui quantificatori e controesempio. ⁵⁵	18
4.15	Regole di negazione ⁵⁸	20
4.16	Esempi di negazione ⁶²	20
4.17	Logica in Matematica e in Farmacia ⁶⁵	22
4.18	Il triste caso del monossido di diidrogeno ⁶⁹	22
4.19	Prodotto cartesiano ⁷²	26
4.20	Note sul prodotto cartesiano. ⁷⁶	27
4.21	ESERCIZI SULLA LEZIONE 4 ⁷⁹	29
4.21.1	Esercizio risolto a – Insieme di elementi chimici	29
4.21.2	Esercizio risolto b – Chimica combinatoria	29
4.21.3	Esercizio risolto c – Schedine	30
5	Calcolo Combinatorio	31
5.1	Introduzione ²²	31
5.2	Elencazione con conteggio ²⁶	32
5.3	Cardinalità dell'unione ²⁹	33
5.4	Fattoriale ³³	35
5.5	Permutazioni – col fattoriale ³⁶	36
5.6	Il coefficiente binomiale – con 3 fattoriali ⁴⁰	37
5.7	Combinazioni semplici – l'ordine non conta ⁴³	38
5.8	Disposizioni semplici – l'ordine conta ⁴⁷	39
5.9	Complementi – Calcolo e Probabilità Combinatori	41
5.10	Complementi – Triangolo di Tartaglia e potenze	42
5.11	Complementi – Costante di Lieb	43
5.12	Complementi – Calcolo Combinatorio e chimica	43

4 La Logica con l'Insiemistica

L'insiemistica dà una concettualizzazione univoca⁽¹⁾ per rappresentare un'infinità di situazioni della realtà, e permette una modellizzazione in grado di rendere chiare relazioni fra enti vari – persone, malattie, farmaci, soldi, di tutto – che sarebbero semplicemente *invisibili* nell'elencazione brutta di, poniamo, 60milioni di casi.

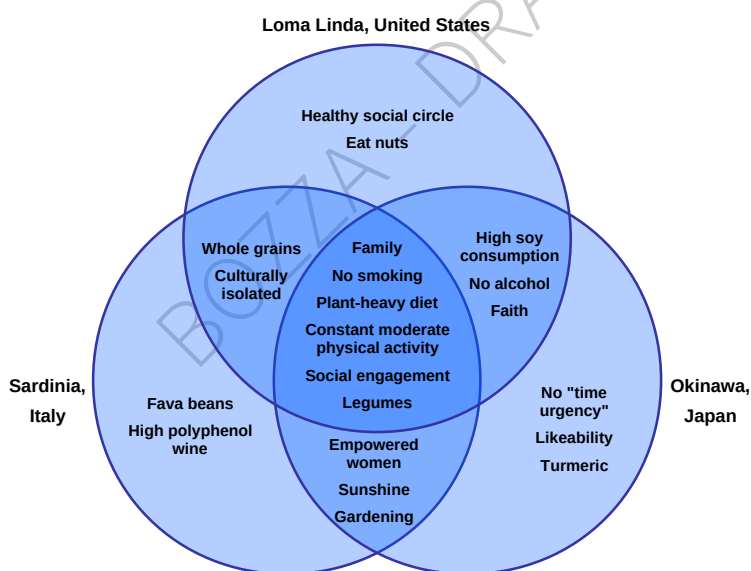


Figure 1: Abitudini in 3 zone del mondo con aspettativa di vita ritenuta molto elevata. Ci sono in tutto 21 elementi, che sono le abitudini considerate. By The RedBurn, https://commons.wikimedia.org/wiki/File:3_blue_zones_venn_diagram.svg

¹Salvo le attualmente purtroppo numerose ambiguità notazionali, ma questa è altra questione, ora di minor importanza.

Il filo conduttore: la signora Rossi

In questa Lezione ritroveremo più volte⁽²⁾ la signora Rossi, 78 anni, ipertesa, diabetica, con il colesterolo alto e una pregressa ulcera peptica, che entra in farmacia. La sua terapia è l'insieme

$$T := \{\text{ramipril, amlodipina, simvastatina, metformina,} \\ \text{acido acetilsalicilico, pantoprazolo, paracetamolo}\}$$

con $\#T = 7$ (ramipril e amlodipina per la pressione, simvastatina per il colesterolo, metformina per il diabete, acido acetilsalicilico a basso dosaggio come antiaggregante, pantoprazolo come gastroprotettore, paracetamolo al bisogno contro i dolori).

Ogni volta che introdurremo un concetto insiemistico, ci chiederemo a che cosa serve al banco della farmacia, davanti alla signora Rossi.

4.1 Nozioni di insieme, elementi e appartenenza¹⁰

In questa trattazione elementare, la nozione di *insieme* è supposta nota, ovvero è data come *concetto primitivo*. Possiamo dire che un insieme è, in qualche modo, una *raccolta* di elementi, o *classe* (di elementi). Ma anche la nozione di *elemento* è supposta nota, ovvero è data come *concetto primitivo*, e anche la nozione di *appartenenza* di un elemento ad un insieme.

Agli insiemi *di solito* si dà nome una lettera latina maiuscola, come A e X , ma per alcuni insiemi si usano grafie particolari, per esempio l'insieme dei numeri naturali viene denotato con $\mathbb{N}$. L'*appartenenza* (concetto primitivo) di un elemento ad un insieme si indica col simbolo $\in$, per esempio con $3 \in \mathbb{N}$, e la sua negazione con $\notin$: $-3 \notin \mathbb{N}$. Anche, scriveremo equivalentemente prima $\mathbb{N}$ e poi 3 , col simbolo $\in$ scritto specularmente, e similmente per $\notin$.

Come *variabili* atte a rappresentare un elemento indeterminato di un insieme, *di solito* si usano lettere latine minuscole: a , x ...

²Caso inventato a scopo didattico: la terapia è plausibile, ma non costituisce in alcun modo un'indicazione terapeutica.

È ovvio che un insieme si può considerare assegnato se è univocamente *chiaro*⁽³⁾ se un elemento vi appartiene o no, per esempio le persone *simpatiche* non costituiscono un insieme. Quelle *sane*, o *povere*, o *diabetiche*, o *ipertese*, sì, se si suppone che da qualche parte siano stati ben definiti quegli attributi.

Un insieme può essere determinato *per elencazione* (*principio di estensione*) elencandone gli elementi fra parentesi graffe, per esempio $\{3, 5, 8\}$, eventualmente con puntini di sospensione per indicare elementi non trascritti ma che si suppone il lettore possa capire quali sono, per esempio $\{0, 1, 2, 3, \dots\}$, l'insieme $\mathbb{N}$ dei *numeri naturali*.

Tipici insiemi sono i *singoletti*, come $\{x\}$, $\{\text{diabete}\}$, $\{0\}$, eccetera, con un solo elemento.

Gli insiemi si possono anche rappresentare (*principio di astrazione*) con la *proprietà caratteristica*, cioè *caratterizzante*, degli elementi, per esempio $\{x \in \mathbb{N} | x \text{ pari}\}$, che magari talvolta scriveremo solo $\{\text{pari}\}$, che però potrebbe lasciarci nel dubbio, se non è chiaro dal contesto, che si intendesse $\{x \in \mathbb{Z} | x \text{ pari}\}$, comprendendo per esempio -8 . Il simbolo $|$ si legge "tale che" e altre volte si scrive : o t.c..

Naturalmente gli insiemi poi possono rappresentarsi graficamente con ovali racchiudenti i loro elementi (*diagrammi di Eulero-Venn*).

Alcuni Autori distinguono i diagrammi di Eulero da quelli di Venn: si vedano le figure 1 e 8 nell'articolo⁽⁴⁾ scientifico

Applying Euler Diagrams and Venn Diagrams to Concept Modeling

Invece in questo testo entrambe le rappresentazioni verranno considerate di Eulero-Venn.

4.2 Esempio: comorbidità¹³

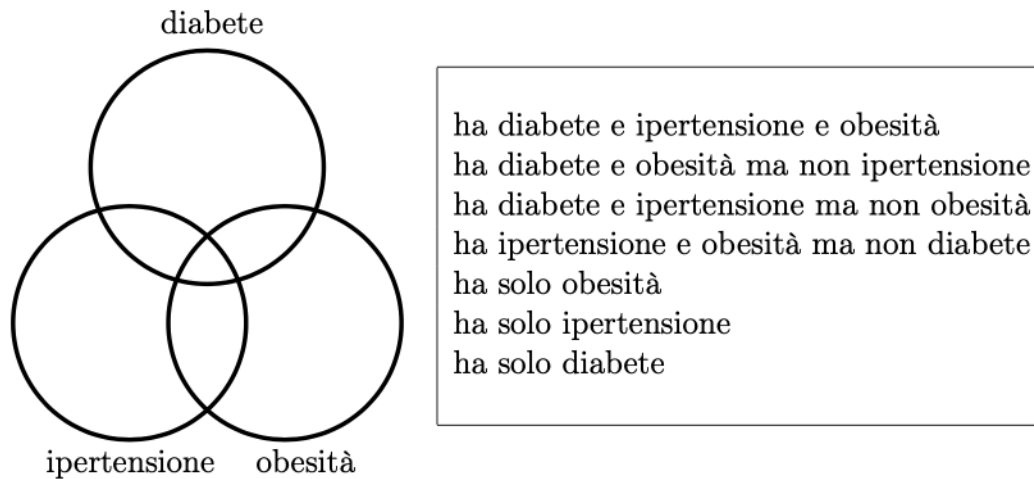
ESERCIZIO _{μ} * Rappresentare coi diagrammi di Eulero-Venn la situazione che si forma considerando le 3 patologie diabete, ipertensione e obesità, e poi si elenchino i 7 casi possibili di malattia, singola o multipla, che si evidenziano nel diagramma,

³La questione della menzionata *chiarezza* non è banale, ma qui non la approfondiremo; si noti comunque che, per esempio, i divisori di $1+2024$ ²⁰²⁵ costituiscono un insieme, nonostante possa essere improbo stabilire se qualche determinato numero vi appartenga.

⁴Lyalin D., Bus Rules J. 2020 Feb;21(2):c021. PMID: 35440915; PMCID: PMC9014965.

a partire dal caso peggiore, "ha diabete e ipertensione e obesità", e finendo con "ha solo diabete".

SVOLGIMENTO



Per le 7 diverse categorie di pazienti potrebbero essere previste terapie diverse.

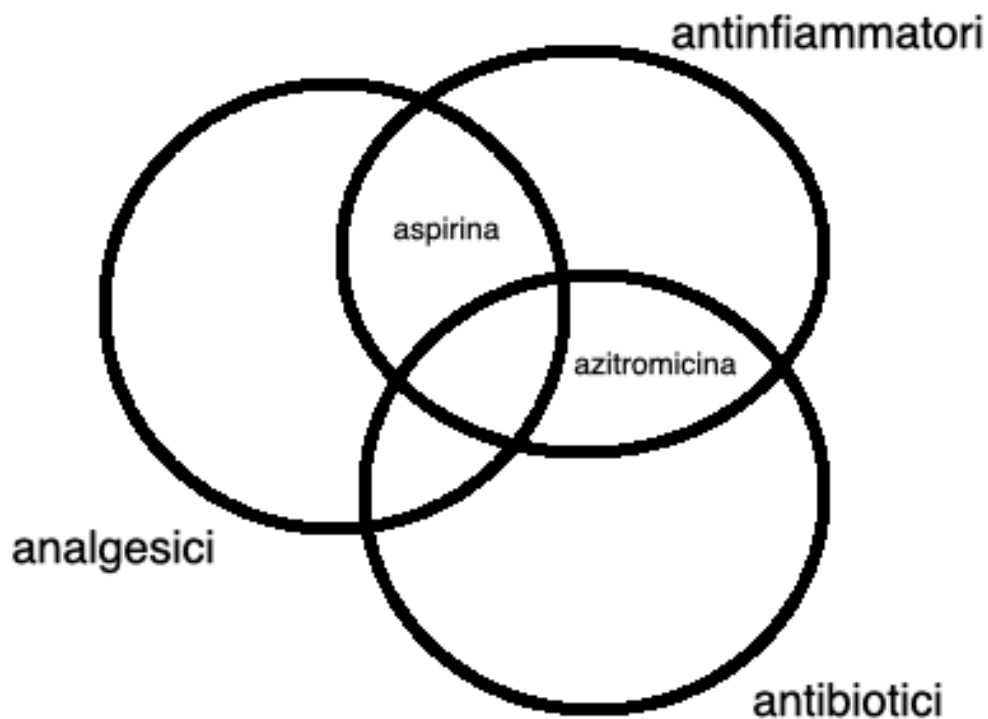
4.3 Esempio: proprietà farmacologiche¹⁷

Proprio come sopra, si possono considerare 3 cerchi, ciascuno corrispondente a una di queste proprietà farmacologiche dei vari principi attivi:

antibiotici, antinfiammatori, analgesici.

Ma alcuni sottoinsiemi sono vuoti: non esistono antibiotici specificamente classificati come analgesici.

Arricchisca il Lettore il sottostante diagramma di Eulero-Venn con altri principi attivi.



L'azitromicina è un antibiotico che possiede anche proprietà antinfiammatorie (pur non essendo classificata fra i farmaci antinfiammatori): si noti come l'appartenenza a un insieme dipende da come l'insieme è definito.

4.4 Uguaglianza; insieme vuoto; inclusione²⁰

Due insiemi si dicono uguali se hanno gli stessi elementi. Anche se hanno diverse definizioni, per esempio

$$\begin{aligned} X &:= \{\text{divisori di } 6\} = \{1, 2, 3, 6\} = \\ &= Y := \{\text{numeri di 3 lettere in italiano}\} \end{aligned}$$

Esiste un unico insieme privo di elementi, l'*insieme vuoto*, denotato a stampa $\emptyset$ o, scrivendo a mano, qualcosa come ϕ .

Se ogni elemento di X appartiene a Y si dice che X è *contenuto* in Y :

$$X \subseteq Y \quad (\text{equivalente a } Y \supseteq X, \text{ contiene})$$

Esempi.

$$\{\text{titolari tessera fedeltà farmacia}\} \subseteq \{\text{aventi diritto allo sconto}\}$$

$$\{\text{invalidi}\} \subseteq \{\text{aventi diritto allo sconto}\} \subseteq \{\text{umanità}\}$$

(Si faccia attenzione che ci possono essere invalidi titolari di tessera fedeltà).

La classificazione ATC: una catena di inclusioni

Tutti i farmaci sono classificati secondo il sistema ATC (*Anatomico Terapeutico Chimico*) dell'OMS, che il farmacista trova ovunque, anche nei gestionali di farmacia. Il codice della simvastatina è C10AA01, e si legge così:

C	Sistema cardiovascolare
C10	Sostanze modificatrici dei lipidi
C10A	Sostanze modificatrici dei lipidi, non associate
C10AA	Inibitori della HMG-CoA reduttasi (statine)
C10AA01	simvastatina

Pensando ogni livello come l'insieme delle sostanze che vi appartengono, si ha una *catena di inclusioni*:

$$\text{simvastatina} \in \text{C10AA} \subsetneq \text{C10A} \subsetneq \text{C10} \subsetneq \text{C}$$

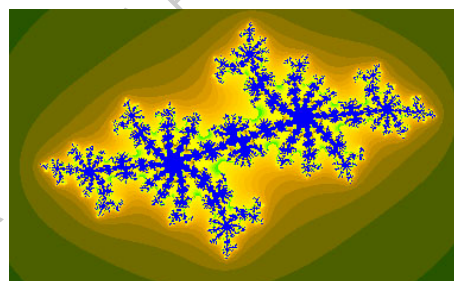
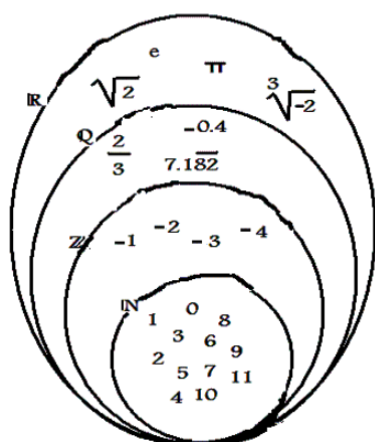
Si noti la differenza fra $\in$ (la simvastatina è un *elemento* delle statine) e $\subsetneq$ (le statine sono un *sottoinsieme* delle sostanze modificatrici dei lipidi). Scrivere $\text{simvastatina} \subseteq \text{C10AA}$ sarebbe un errore; corretto sarebbe invece $\{\text{simvastatina}\} \subseteq \text{C10AA}$.

4.5 Gli insiemi numerici²⁴

È

$$\mathbb{N} \subsetneq \mathbb{Z} \subsetneq \mathbb{Q} \subsetneq \mathbb{R}$$

e ovviamente $\subsetneq$ indica l'inclusione che esclude l'uguaglianza: per esempio $\mathbb{Q}$ è *contenuto propriamente* in $\mathbb{R}$.



Un *soprainsieme* proprio di $\mathbb{R}$ è l'insieme $\mathbb{C}$ dei *numeri complessi*, dei quali non ci occuperemo: $\mathbb{C} \not\subset \mathbb{R}$. In $\mathbb{C}$ si formano facilmente “grafici” di spettacolare bellezza, i *frattali*, come l'[Insieme di Julia](#) in figura.

4.6 Cardinalità, insiemi finiti e infiniti²⁷

In questa trattazione elementare la *cardinalità* di un insieme finito è il numero dei suoi elementi.

La cardinalità è indicata con $\#E$ (e da altri con $\text{card}E$ o $|E|$).

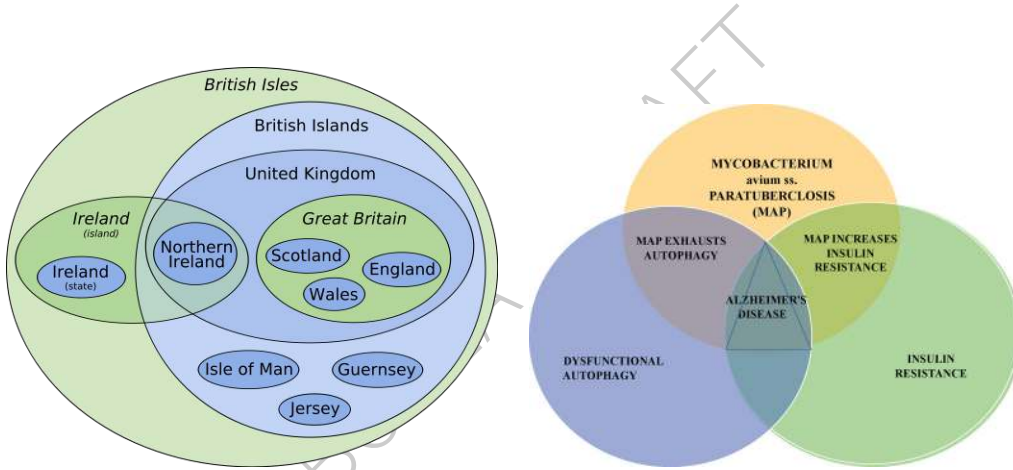
Per esempio $\#\{a, b, c\} = 3$.

Supponiamo noti i concetti di insieme finito e insieme infinito.

4.7 Estensioni.³¹

Il seguente diagramma geografico è molto chiaro ed esplicativo (in azzurro determinazioni giuridiche, in verde determinazioni geografiche) ma non corrisponde esattamente alle definizioni che abbiamo dato: United Kingdom ha sia i 2 elementi Great Britain e Northern Ireland, che i 4 elementi England, Wales, Scotland, Northern Ireland.

Anche il diagramma di argomento medico è alquanto chiaro ma non corrisponde esattamente alle definizioni che abbiamo dato.



Da: Front Immunol. 2021; 12: 714179

By: Coad Thomas Dow

4.8 Insieme delle parti³⁴

L'insieme delle parti $\mathcal{P}(A)$ di un insieme A è l'insieme di tutti i sottoinsiemi di A . (Compresi ovviamente l'insieme vuoto e A stesso). In simboli

$$\mathcal{P}(A) := \{X : X \subseteq A\}.$$

L'insieme delle parti di A si chiama anche *insieme potenza* di A .

Trattazione elementare valida per i soli insiemi finiti.

Per esempio se $A := \{a, b, c\}$ allora

$$\mathcal{P}(A) = \{\emptyset, \{a\}, \{b\}, \{c\}, \{a, b\}, \{a, c\}, \{b, c\}, \{a, b, c\}\}.$$

Se un insieme ha n elementi allora (teorema) il suo insieme delle parti ha 2^n elementi. Cioè, usando il simbolo $\#$ della **cardinalità**, qua nel significato semplice di *numero di elementi*,

$$\#\mathcal{P}(A) = 2^{\#A}.$$

Nell'esempio $\mathcal{P}(A)$ ha 8 elementi, cioè 2^3 , perché A ha 3 elementi. È possibile una trattazione ad un livello superiore, valida per tutti gli insiemi, finiti e infiniti.

ESERCIZIO _{μ} Supponiamo che ad un farmacista, cui normalmente arrivano un centinaio di persone al giorno, una volta ne arrivino un migliaio, lamentando svariati sintomi fra una mezza dozzina di sintomi. Volendo individuare l'insieme di sintomi più caratteristico della nuova situazione, per affrontarla validamente, si propone di elencare tutti i possibili sottoinsiemi di sintomi, da 2 sintomi fino a 6 sintomi. Quanti elementi avrà questa lista di liste di sintomi?

SVOLGIMENTO⁽⁵⁾

I sottoinsiemi dell'insieme di 6 sintomi sono (insieme delle parti) 2^6 ma dobbiamo escludere i 6 insiemi costituiti da 1 solo sintomo e 1 insieme costituito da 0 sintomi (l'insieme vuoto) e allora in tutto

$$2^6 - 6 - 1 =$$

(che naturalmente significa $(2^6 - 6) - 1$: cioè in assenza di parentesi facciamo le operazioni nell'ordine in cui sono scritte, non faremo certo prima $6 - 1$, che produrrebbe un errore, bensì prima $(2^6 - 6)$)

57

⁵Ecco per completezza alcuni elementi della lista con 57 liste di sintomi, denotati con $S_1, \dots, S_6$:

$S_1 S_2 \leftarrow 1^{\wedge}$ lista

$S_1 S_3$

...

$S_1 S_6$

$S_2 S_3$

$S_2 S_4$

...

$S_5 S_6$

$S_1 S_2 S_3$

$S_1 S_2 S_4$

...

$S_1 S_2 S_3 S_4 S_5 S_6 \leftarrow 57^{\wedge}$ lista.

4.9 Operazioni insiemistiche e logiche a confronto³⁸

Si veda

<https://www.shutterstock.com/it/image-vector/sets-theory-basic-operations>

Consideriamo gli insiemi come sottoinsiemi di un *insieme universo*, in generale chiamato U ma non necessariamente:

per esempio $\mathbb{N}$, oppure $\mathbb{R}$,
oppure {clienti della nostra farmacia}
oppure {residenti in Italia}.

Insieme complementare di 1 insieme:

$A^C := \{x \in U | x \notin A\}$ cioè $\neg(x \in A)$. Denotato anche A' , $\sim A$, $\overline{A}$.

Insieme intersezione di 2 insiemi:

$A \cap B := \{x \in U | x \in A \wedge x \in B\}$

Insieme unione di 2 insiemi:

$A \cup B := \{x \in U | x \in A \vee x \in B\}$

Insieme differenza simmetrica di 2 insiemi:

$A \Delta B := \{x \in U | x \in A \text{ aut } x \in B\}$

Si hanno allora queste 4 corrispondenze⁽⁶⁾ fra insiemistica e logica:

C $\neg$
 $\cap$ $\wedge$
 $\cup$ $\vee$
 Δ *aut*

⁶Valgono queste ulteriori corrispondenze fra simboli insiemistici e logici:

2 *involuzioni*:

$(A^C)^C = A$

$\neg(\neg p) = p$

4 *proprietà distributive* (corrispondentisi a coppie)

$A \cup (B \cap C) = (A \cup B) \cap (A \cup C)$

$p \vee (q \wedge r) = (p \vee q) \wedge (p \vee r)$

$A \cap (B \cup C) = (A \cap B) \cup (A \cap C)$

$p \wedge (q \vee r) = (p \wedge q) \vee (p \wedge r)$

2 proprietà associative, 2 Leggi di De Morgan, che il lettore interessato troverà facilmente, eccetera.

Si definisce poi l'*insieme differenza* di 2 insiemi:

$$A \setminus B := \{x \in U \mid x \in A \wedge x \notin B\}$$

Due insiemi si dicono *disgiunti* se hanno intersezione vuota.

Per esempio

$\{\text{italiani sani}\}$ e $\{\text{italiani diabetici}\}$

$\{\text{colesterolo} \leq 200\}$ e $\{\text{colesterolo} > 200\}$ (sottinteso, "persone con", e l'unità di misura è pure sottintesa, e anche l'insieme universo, che potrebbe essere quello degli italiani, degli europei, degli esseri umani... dipende dal contesto considerato).

Lo spettro degli antibiotici: unione, intersezione, differenza

Per ogni antibiotico consideriamo l'insieme Cop dei batteri che *copre*, cioè contro cui è efficace. Un esempio reale è un'inclusione propria:

$$\text{Cop}(\text{amoxicillina}) \subsetneq \text{Cop}(\text{amoxicillina} + \text{acido clavulanico})$$

perché l'acido clavulanico protegge l'amoxicillina dalle beta-lattamasi, enzimi con cui molti batteri la distruggono. L'insieme differenza

$$\text{Cop}(\text{amoxicillina} + \text{acido clavulanico}) \setminus \text{Cop}(\text{amoxicillina})$$

contiene appunto ceppi produttori di beta-lattamasi, per esempio molti ceppi di *Haemophilus influenzae* e di *Moraxella catarrhalis*.

ESERCIZIO (con batteri ipotetici $B_1, \dots, B_6$). Sia $\text{Cop}(A) = \{B_1, B_2, B_3, B_4\}$ e $\text{Cop}(B) = \{B_3, B_4, B_5\}$. Una terapia con entrambi gli antibiotici

- copre $\text{Cop}(A) \cup \text{Cop}(B) = \{B_1, B_2, B_3, B_4, B_5\}$;
- è *ridondante* su $\text{Cop}(A) \cap \text{Cop}(B) = \{B_3, B_4\}$;
- grazie a B aggiunge solo $\text{Cop}(B) \setminus \text{Cop}(A) = \{B_5\}$;
- lascia scoperto B_6 , cioè $(\text{Cop}(A) \cup \text{Cop}(B))^C = \{B_6\}$ nell'universo $U = \{B_1, \dots, B_6\}$.

Si verifichi poi che $5 = 4 + 3 - 2$, come vedremo nella [cardinalità dell'unione](#).

4.10 Partizione di un insieme⁴¹

Si definisce *partizione* di un insieme una sua suddivisione in sottoinsiemi disgiunti (non vuoti, ovvio). Quella soprascritta dei sani e dei diabetici non dà certo una partizione dell'insieme $\{\textit{italiani}\}$ (sono disgiunti, ma restano fuori i malati non diabetici), ma quella secondo colesterolemia sì, come pure

ma quella secondo colesterolemia sì, come pure

$\{\{\textit{sani}\}, \{\textit{malati}\}\}$

$\{\{\textit{poveri}\}, \{\textit{benestanti}\}, \{\textit{ricchi}\}\}$

$\{\{\textit{bambini}\}, \{\textit{adolescenti}\}, \{\textit{adulti}\}, \{\textit{anziani}\}\}$

(al solito, supposti ben definiti i termini) tutte di evidente interesse epidemiologico.

ATC: partizione dei codici, ma non delle sostanze

Al primo livello il sistema ATC ha 14 gruppi anatomici (A, B, C, D, G, H, J, L, M, N, P, R, S, V) e ogni *codice* appartiene a uno e un solo gruppo: i 14 gruppi sono una *partizione* dell'insieme dei codici.

Non sono però una partizione dell'insieme delle *sostanze*, perché una stessa sostanza può avere più codici. L'acido acetilsalicilico della signora Rossi è B01AC06 come antiaggregante (gruppo B, sangue) ma anche N02BA01 come analgesico (gruppo N, sistema nervoso): appartiene a 2 gruppi, che quindi, come insiemi di sostanze, non sono disgiunti.

Esercizio di logica: quale condizione della definizione di partizione viene a mancare?

Intersezione vuota: si può dispensare?

Sia P l'insieme delle condizioni della paziente e, per ogni farmaco f , sia K_f l'insieme delle sue controindicazioni (come da foglietto illustrativo). La domanda del farmacista diventa una domanda insiemistica:

$$P \cap K_f = \emptyset ?$$

Per la signora Rossi, semplificando,⁽⁷⁾

$$P = \{\text{ipertensione, diabete tipo 2, ipercolesterolemia, ulcera peptica}\}$$

⁷I foglietti illustrativi distinguono fra *controindicazioni* (non usare) e *avvertenze e pre-*

Chiede qualcosa per il mal di schiena.

- Ibuprofene: fra le controindicazioni dei FANS c'è l'ulcera peptica, quindi $P \cap K_{\text{ibuprofene}} = \{\text{ulcera peptica}\} \neq \emptyset$: **no**.
- Paracetamolo: le controindicazioni sono, in sostanza,

$$K_{\text{paracetamolo}} = \{\text{ipersensibilità, grave insufficienza epatica}\}$$

quindi $P \cap K_{\text{paracetamolo}} = \emptyset$: **sì**.

Non a caso il paracetamolo è già nella sua terapia T .

La stessa logica vale per gli *eccipienti*: se I è l'insieme delle intolleranze del cliente (lattosio, glutine, certi coloranti...) ed E_f l'insieme degli eccipienti del prodotto f , il segnale d'allarme è $I \cap E_f \neq \emptyset$.

Intersezione non vuota: le interazioni del CYP3A4

Molti farmaci sono metabolizzati nel fegato dall'enzima CYP3A4. Consideriamo 3 insiemi (elenchi molto parziali):⁽⁸⁾

S = substrati del CYP3A4

$S \supseteq \{\text{simvastatina, atorvastatina, amlodipina, ciclosporina}\}$

I = inibitori del CYP3A4

$I \supseteq \{\text{claritromicina, itraconazolo, ritonavir, succo di pompelmo}\}$

N = induttori del CYP3A4

$N \supseteq \{\text{rifampicina, carbamazepina, iperico}\}$

Un inibitore rallenta lo smaltimento dei substrati, che si accumulano; un induttore lo accelera, e i substrati perdono efficacia.

La signora Rossi torna con una ricetta di **claritromicina** per una bronchite. Si ha

$$T \cap S = \{\text{simvastatina, amlodipina}\} \neq \emptyset \quad \text{e} \quad \text{claritromicina} \in I$$

e allora c'è un rischio di interazione: la simvastatina con la claritromicina è controindicata (rischio di danno muscolare, fino alla rhabdomiolisi), e anche l'effetto dell'amlodipina può risultare potenziato. Il farmacista lo segnala al medico.

cauzioni (usare con cautela, sentire il medico); qui consideriamo solo le prime, e in forma molto semplificata.

⁸Elenchi semplificati a scopo didattico; fanno fede il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto e le banche dati delle interazioni.

Il medico potrebbe allora scegliere l'**azitromicina**, che è anch'essa un macrolide ma inibisce il CYP3A4 in misura trascurabile. In termini insiemistici

$$\text{azitromicina} \in \{\text{macrolidi}\} \setminus I.$$

Si noti anche che succo di pompelmo e iperico (un prodotto erboristico, venduto senza ricetta) sono elementi di I e di N pur non essendo farmaci da prescrizione: l'insieme universo giusto non è «i farmaci», ma «tutto ciò che il paziente assume».

4.11 Nota sull'insiemistica⁴⁴

L'insiemistica – che trattiamo al livello minimo per gli scopi della Farmacia – è materia sottile, che raggiunge vertici di inverosimile complessità. Già da lungo tempo sono emersi problemi che a tutt'oggi sono studiati intensamente:

*Il barbiere del villaggio, colui che rade coloro
che non si radono da sé, si rade da sé?*

Suggerimento: si evitino insiemi che contengono se stessi come elemento:

$$\alpha \in \alpha$$

4.12 Predicati e insieme di verità⁴⁸

Versione breve.

Un predicato è una sorta di proposizione ma con una o più variabili, le quali potranno essere denotate con qualunque lettera e in particolare $x, y, z, \dots$, come per esempio:
 $q(x) := "x \text{ è iperteso}"$.

L'*insieme di verità* di un predicato è il sottoinsieme del dominio in cui il predicato è vero.

Un predicato è una sorta di proposizione ma con una o più variabili, le quali potranno essere denotate con qualunque lettera e in particolare $x, y, z, \dots$, come per esempio

$q(z) := "z \text{ è sano}"$ (si supponga definito il concetto)

$p(z) := "z \text{ è una retta obliqua del piano cartesiano}"$

$r(z) := "z \text{ ha diritto allo sconto del } 10\%"$

che di per sè non sono nè vere nè false, dipende da z . Per esempio

$q(\text{Asdrubala})$ è vera (speriamo per lei, è un caso ipotetico)

$p(\text{asse } x)$ è falsa

$p(\text{bisettrice del I e III quadrante})$ è vera

(9)

L'*insieme di verità* di un predicato è il sottoinsieme del dominio in cui il predicato è vero.⁽¹⁰⁾

⁹Ecco altri predicati, col loro dominio:

$x \in \mathbb{N}$, $p_1(x) := "x \text{ è un numero pari}"$ ($p_1(-8)$ non ha senso)

$x \in \mathbb{Z}$, $p_2(x) := "x \text{ è un numero pari}"$ ($p_2(-8)$ è vera)

$x \in \mathbb{Z}$, $p_3(x) := "x^2 = 2"$

$x \in \mathbb{R}^+$, $p_4(x) := "x^2 = 2"$ ($\mathbb{R}^+$ è l'insieme dei reali positivi)

$x \in \mathbb{R}$, $p_5(x) := "x^2 = 2"$

$x \in \{\text{residenti in Italia}\}$, $q_1(x) := "x \text{ è sano}"$ (si supponga definito)

$x \in \{\text{residenti in Italia}\}$, $q_2(x) := "x \text{ è diabetico}"$ (come sopra)

$x, y \in \mathbb{Z}$ $t_1(x, y) := "x \text{ divide } y"$

$x, y \in \{\text{residenti in Italia}\}$ $t_2(x, y) := "x \text{ e } y \text{ sono coniugi}"$

¹⁰Insiemi di verità relativi alla nota precedente:

insieme di verità di p_3 : $\emptyset$

insieme di verità di p_4 : $\{\sqrt{2}\}$

insieme di verità di p_5 : $\{-\sqrt{2}, \sqrt{2}\}$

4.13 Quantificatori⁵¹

Esistono questi 2 *quantificatori*, dal significato ovvio:

quantificatore *per ogni*, $\forall$

quantificatore *esiste*, $\exists$

Riprendendo la $q(z)$ dell'esser sano, di cui sopra, certamente

$$(\exists t \in \{\text{esseri umani}\})q(t)$$

cioè esiste (almeno) un sano.

Riprendendo la $r(z)$ del diritto allo sconto, di cui sopra, potrebbe darsi il caso che

$$(\forall x \in \{\text{invalidi}\})r(x)$$

cioè che ogni invalido abbia diritto allo sconto del 10%.

Naturalmente si possono considerare esempi matematici.⁽¹¹⁾

Indicheremo con $\exists!$ l'espressione "esiste un unico"

4.14 Esempi sui quantificatori e controesempio.⁵⁵

Versione breve.

Il *controesempio* è un esempio che dimostra falsità.

È molto usato nelle dimostrazioni matematiche.

Esempio:

Proposizione falsa:

Ogni quadrilatero equilatero è equiangolo.

Dimostrazione della falsità:

Si considera il controesempio del rombo non quadrato,

¹¹Qua si fa riferimento ai predicati definiti in una nota precedente.

Esempio 1:

" $(\exists x \in \mathbb{R}) p_5(x)$ " (cioè " $(\exists x \in \mathbb{R}) x^2 = 2$ ") è proposizione vera

Esempio 2:

" $(\forall x \in \mathbb{R}) p_5(x)$ " (cioè " $(\forall x \in \mathbb{R}) x^2 = 2$ ") è proposizione falsa

Esempio 3:

" $(\exists x \in \mathbb{Z}) t_1(x, y)$ " (cioè " $(\exists x \in \mathbb{Z}) x$ divide y ") è predicato in y
(fra l'altro sempre vero, cioè vero $\forall y \in \mathbb{Z}$)

Esempio 4:

" $(\forall x \in \mathbb{Z}) t_1(x, y)$ " (cioè " $(\forall x \in \mathbb{Z}) x$ divide y ") è predicato in y
(fra l'altro è falso $\forall y \neq 0$)

il quale è un quadrilatero equilatero non equiangolo.

Abbiamo allora il teorema vero:

Per ogni quadrilatero, equilatero $\nRightarrow$ equiangolo;
da intendersi: fra i quadrilateri, equilatero $\nRightarrow$ equiangolo.

Per ogni triangolo, equilatero implica equiangolo: teorema vero.

Per ogni triangolo, equiangolo implica equilatero: teorema vero.

Per ogni quadrilatero, equilatero implica equiangolo: proposizione falsa.

Non dimostreremo i 2 teoremi veri; sono poco utili in Farmacia, e la dimostrazione è addirittura inutile. Ma impariamo la logica.

Dimostriamo invece la falsità con un controesempio: consideriamo un rombo non quadrato, ed esso è proprio un quadrilatero equilatero (ma) non equiangolo.

Il controesempio è un esempio che dimostra falsità. È molto usato nelle dimostrazioni matematiche.

Esempio.

Proposizione falsa: ogni quadrilatero equilatero è equiangolo. Dimostrazione della falsità: si considera il controesempio del rombo non quadrato, il quale è un quadrilatero equilatero non equiangolo.

Abbiamo allora il teorema vero:

Per ogni quadrilatero, equilatero $\nRightarrow$ equiangolo.

Col simbolo *non implica* scriviamo un teorema vero:

Per ogni quadrilatero, equilatero $\nRightarrow$ equiangolo.

Esempio in Medicina, anzi in effetti in Statistica Medica:

the scientific story of COVID-19 conflicts with the widespread view of science as a source of certainties. For the general public, if something is described by an equation, it is exact. Epidemiological modelling is a dramatic counter-example. <https://www.nature.com/articles/s42254-020-0188-2.pdf>

(Le affermazioni matematiche sono *assolutamente vere per l'eternità*, ma i modelli matematici – che sono equazioni – descrivono una realtà loro propria che solo

parzialmente la realtà segue; l'implicazione
"il futuro dell'epidemia è descritto da una formula $\Rightarrow$ sarà così"
 è stata rivelata falsa dal controesempio dell'epidemia del 2020.)

4.15 Regole di negazione⁵⁸

La negazione di

"(tutti) i paperopolesi sono onesti"

non è

"(tutti) i paperopolesi sono disonesti", no, affatto!

bensi

"esiste (almeno) un paperopolese disonesto".

Cioè, in simboli e più in generale,

$$\neg((\forall x \in E)p(x)) = (\exists x \in E)\neg p(x)$$

e vale anche l'altra negazione

$$\neg((\exists x \in E)p(x)) = (\forall x \in E)\neg p(x)$$

4.16 Esempi di negazione⁰²

Facciamo 2 negazioni usando il linguaggio naturale, scrivendo "malato" invece di "non sano" e similmente poi per le malattie "incurabili".

La negazione di

tutti gli italiani sono sani

è

esiste almeno un italiano non sano;

diciamo pure:

esiste qualche italiano malato.

La negazione di

per ogni malattia esiste una cura

è

esiste almeno una malattia tale che non esiste la cura (diciamo pure, incurabile).

Quantificatori, negazioni e farmacovigilanza

Una frase tipica di una scheda informativa:

«Nello studio non è stato osservato alcun effetto collaterale grave.»

In simboli, con E l'insieme dei pazienti *dello studio* e $g(x) := \ll x \text{ ha avuto un effetto collaterale grave} \gg$,

$$\neg(\exists x \in E) g(x) \quad \text{cioè} \quad (\forall x \in E) \neg g(x).$$

Ma attenzione all'insieme: la frase riguarda E , non l'insieme di *tutti* i pazienti che assumeranno il farmaco. E basta **un solo** paziente con un effetto grave, cioè un controesempio, per rendere falsa la stessa frase riferita a tutti.

Per questo esiste la *farmacovigilanza*: gli effetti rari emergono solo dopo la commercializzazione, quando l'insieme dei pazienti diventa enorme. Una regola pratica di Statistica Medica (*regola del 3*) dice che se su n pazienti non si è osservato alcun evento, la frequenza vera dell'evento potrebbe comunque arrivare, con confidenza del 95%, fino a circa $\frac{3}{n}$. Per esempio uno studio su 3000 pazienti senza eventi gravi è compatibile con un evento grave ogni 1000 pazienti trattati.

Le leggi di De Morgan sul foglietto illustrativo

Le *leggi di De Morgan* sono, in insiemistica e in logica,

$$\begin{aligned} (A \cup B)^C &= A^C \cap B^C & \neg(p \vee q) &= \neg p \wedge \neg q \\ (A \cap B)^C &= A^C \cup B^C & \neg(p \wedge q) &= \neg p \vee \neg q \end{aligned}$$

Una frase tipica di foglietto illustrativo:

Non usare se è allergico alle penicilline o alle cefalosporine.

Con $A = \{\text{allergici alle penicilline}\}$, $B = \{\text{allergici alle cefalosporine}\}$, il farmaco è vietato in $A \cup B$, quindi è utilizzabile in

$$(A \cup B)^C = A^C \cap B^C$$

cioè solo da chi **non** è allergico alle penicilline e **non** è allergico alle cefalosporine. Non basta non essere allergici a una delle due.

Viceversa, se un farmaco fosse sconsigliato a chi è *anziano* e in terapia con anti-coagulanti, cioè in $A \cap B$, sarebbe utilizzabile in $(A \cap B)^C = A^C \cup B^C$: da chi non è anziano *oppure* non prende anticoagulanti. Qui basta una delle due.

4.17 Logica in Matematica e in Farmacia⁰⁵

Una trattazione completa delle attuali conoscenze di Logica riempirebbe parecchi corsi universitari.

È una branca della Scienza che è studiata fin dall'antichità. Il sillogismo, in particolare, è un tipo di ragionamento dimostrativo che fu teorizzato per la prima volta da Aristotele; ecco un esempio:

(premessa maggiore) Tutti gli uomini sono mortali

(premessa minore) Tutti i greci sono uomini

(conclusione) Tutti i greci sono mortali.

Il sillogismo fu molto approfondito nel medioevo, ammettendo 256 tipi di sillogismi, di cui 4 privilegiati, detti Barbara, Celarent, Darii, Ferio.

Fin dall'antichità sono emersi paradossi logici vari, molto problematici. Nel '900 Gödel ha dimostrato una cosa per certi versi drammatica: ipersemplificatamente, che esistono⁽¹²⁾ cose vere non dimostrabili. ☺

La trattazione della Logica che si è potuta fare al livello di questo testo elementare vorrebbe insegnarci

a ragionare bene

oppure in subordine almeno

a non ragionare male. (Meglio tacere piuttosto).

4.18 Il triste caso del monossido di diidrogeno⁰⁹

Più del 90% delle più di mille persone morte a Milano nel dicembre 2015 era entrata in contatto con quantità significative di monossido di diidrogeno nelle 24 ore precedenti la morte, ma **questa affermazione vera non implica alcuna indicazione di pericolosità**

¹²Più precisamente: in ogni teoria coerente e assiomatizzabile che contenga l'aritmetica esistono enunciati veri ma non dimostrabili in quella teoria

del monossido di diidrogeno.

Che infatti nessuno bandisce.⁽¹³⁾

Diffidare dai "ragionamenti a parole".

Non è logica ma pseudo-scienza.

La Scienza moderna, che è sperimentale, inizia idealmente con gli esperimenti di Galileo Galilei.

È proprio questa esigenza di razionalità che genera l'attuale spinta verso la "Medicina Basata sulle Evidenze", cioè in pratica sulla Statistica Medica.

(Però, come spesso, ogni 10 passi avanti che l'umanità fa, ne fa 9 indietro, e alla fine il progresso è molto minore delle aspettative; nel caso della medicina basata sulle evidenze si potrebbe scrivere un libro intero, ma diciamo molto sinteticamente che è sì molto bello appoggiarsi a statistiche, ma il tutto finisce per funzionare male se ci si attacca a 1 solo parametro per valutare la performance di un atto medico; se statisticamente l'iperglicemico migliora nel 90% dei casi in 1 anno, ma nel 20% dei casi muore in 10 anni, il vantaggio diventa dubbio).

L'esempio seguente è farmaceutico.

L'evitamento medicale di malattie mortali

Molti credono che evitare farmacologicamente e/o chirurgicamente una malattia che causa morte riduca la mortalità.

E dove sta scritto? È uno pseudoragionamento a parole.

Che effettivamente quella terapia riduca la mortalità andrà dimostrato scientificamente, per esempio con uno **studio prospettico randomizzato in doppio cieco**.

¹³Ci mancherebbe proprio: è l'acqua.

Non con il predetto pseudo-ragionamento, ritenuto logico, che evitare una malattia che causa morte riduca la mortalità.

Fra i vari esempi possibili si consideri il seguente.

Il trial CAST: curare l'aritmia, aumentare la mortalità

Dopo un infarto del miocardio molti pazienti presentano extrasistoli ventricolari, e si sapeva che chi ne ha di più ha un rischio maggiore di morte improvvisa. Il “ragionamento a parole” era allora ovvio:

“sopprimiamo farmacologicamente le extrasistoli $\Rightarrow$ ridurremo le morti improvvise”.

I farmaci antiaritmici **encainide** e **flecainide** sopprimevano effettivamente le extrasistoli, molto bene, ed erano ampiamente prescritti.

Per verificarlo scientificamente fu condotto il *Cardiac Arrhythmia Suppression Trial* (CAST), uno **studio prospettico randomizzato in doppio cieco contro placebo**, su pazienti post-infartuati nei quali il farmaco si era dimostrato efficace nel sopprimere l'aritmia.⁽¹⁴⁾

Risultato: lo studio fu **interrotto anticipatamente** nel 1989, perché nel gruppo trattato si moriva di più. Nell'analisi completa (1991), con un follow-up medio di circa 10 mesi:

	farmaco	placebo
pazienti	755	743
morti per tutte le cause	63	26
mortalità	$\approx 8.3\%$	$\approx 3.5\%$

cioè, rapportando le due mortalità, $\frac{8.3\%}{3.5\%} \approx 2.4$: nel gruppo trattato si moriva circa 2.4 volte di più.

¹⁴The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators, “Preliminary report: effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction.” *N Engl J Med* 1989; 321: 406–412.

Echt D.S. et al., “Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial.” *N Engl J Med* 1991; 324: 781–788.

La malattia veniva curata (le extrasistoli si riducevano drasticamente) e intanto la mortalità più che raddoppiava.

In termini logici: l'implicazione «il farmaco sopprime l'aritmia $\Rightarrow$ il farmaco riduce la mortalità» è stata dimostrata falsa da un controesempio, e il controesempio l'ha fornito proprio il gold standard della Medicina e della Farmacia, lo studio⁽¹⁵⁾ randomizzato in doppio cieco.

Ripetiamo: evitare medicalmente la malattia mortale non ha ridotto la mortalità. In quel caso l'aveva più che raddoppiata.

Diffidare dai “ragionamenti a parole”.

Non è logica ma pseudo-scienza.

Richiedere invece una dimostrazione razionale.

Per esempio nel caso di malattia prevenibile medicalmente almeno uno studio prospettico randomizzato in doppio cieco su ampio campione, che mostri se ridurre l'incidenza di una malattia eventualmente mortale prevenibile medicalmente riduca effettivamente la mortalità, e non riduca solo la mortalità per quella specifica malattia al prezzo di aumentare la mortalità per tutte le cause, *all causes mortality*. Com'era nell'esempio sopra riportato.

¹⁵Si noti anche la differenza fra un *endpoint surrogato* (il numero di extrasistoli all'ECG) e l'*endpoint clinico* che davvero interessa al paziente (restare vivo).



Figure 2: Pillola blu: vivi tranquillo il tuo lavoro di Medico con la mentalità medica antica non-statistica (curare le malattie senza aggiornarti sugli articoli scientifici che esaminano se la terapia allunga o abbrevia la vita, oltre a curare la malattia, che è il *minimo sindacale*).

Pillola rossa: mentalità della Statistica Medica, ti aggiorni sugli articoli scientifici sull'effettiva utilità di un farmaco, al di là della sola guarigione da una malattia, per esempio l'aritmia che causa morte, la cui cura con un certo farmaco *aumentava* (!) la mortalità *per tutte le cause*.

Si noti che non è compito del Medico e del Farmacista fare studi randomizzati prospettici, e neppure solo osservazionali. Loro potrebbero seguire gli articoli scientifici di statistica medica, ma pochissimi spiriti superiori lo fanno. Gli altri vengono informati dagli *informatori scientifici*, che gli dicono ogni bene del farmaco, sulla base magari di 1 solo articolo scientifico, scritto dai ricercatori della casa farmaceutica.

4.19 Prodotto cartesiano¹²

Si chiama *prodotto cartesiano* di 2 insiemi X e Y l'insieme denotato con $X \times Y$ delle *coppie ordinate*⁽¹⁶⁾ (x, y) con $x \in X$ e $y \in Y$. In simboli

$$X \times Y := \{(x, y) : x \in X \text{ et } y \in Y\}.$$

¹⁶Una definizione rigorosa di coppia ordinata (x, y) è $\{\{x\}, \{x, y\}\}$, ma in questa trattazione supponiamo di per sè chiaro il concetto.

L'insieme X può essere finito o infinito, e così pure Y .

Se X e Y sono finiti allora (teorema⁽¹⁷⁾, ovvio)

$$\#(X \times Y) = (\#X) \cdot (\#Y)$$

cioè la **cardinalità** del prodotto cartesiano di 2 insiemi è il prodotto delle cardinalità dei 2 insiemi. Per esempio

$$\{a, b, c\} \times \{\alpha, \beta\} = \{(a, \alpha), (a, \beta), (b, \alpha), (b, \beta), (c, \alpha), (c, \beta)\}$$

ha $2 \cdot 3 = 6$ elementi, che sono coppie ordinate.

Similmente si definisce il prodotto cartesiano di 3 insiemi, composto dalle terne ordinate, e di n insiemi, composto dalle n -uple; e si estende banalmente il soprascritto teorema sulle **cardinalità**.

4.20 Note sul prodotto cartesiano.¹⁶

Osservato che il prodotto cartesiano di 2 insiemi finiti A e B ha (ovviamente) cardinalità

$$\#(A \times B) = \#A \cdot \#B$$

e con 3 insiemi finiti

$$\#(A \times B \times C) = \#A \cdot \#B \cdot \#C \text{ e similmente con } n \text{ insiemi}$$

osserviamo che parallelamente, per così dire, se un'azione si può fare in n modi e una seconda azione si può fare in m modi, la sequenza delle 2 azioni si può fare in $n \cdot m$ modi. E la sequenza di 3 azioni in $n_1 \cdot n_2 \cdot n_3$ modi, eccetera.

ESERCIZIO_{μ2018}

* Calcolare quanti sono i diversi possibili 6-meri dei nucleotidi del RNA ovvero le sequenze ("parole") di 6 lettere dell'alfabeto

$$A, C, G, U$$

(di cui recentemente si è molto scritto riguardo la ricerca contro il cancro).

SVOLGIMENTO

Relativamente alla questione medica, e in futuro eventualmente farmaceutica, si può vedere sul sito governativo statunitense PubMed l'abstract dell'articolo scientifico [6mer seed toxicity in tumor suppressive microRNAs](#).

¹⁷Questo teorema è vero anche per insiemi infiniti ma allora la **cardinalità** risultante è infinita e non ha più il significato elementare qua considerato di *numero di elementi*.

Per fissare le idee (ma assolutamente non sarebbe necessario) scriviamo alcune delle sequenze/parole:

AAAAAA, AAAAAC, AAAAAG, AAAAAU,
 AAAACA, AAAACC, AAAACG, AAAACU,
 ...
 UUUUUA, UUUUUC, UUUUUG, UUUUUU.

Per calcolare il numero osserviamo che

la 1^a lettera può essere scelta in 4 modi

la 2^a lettera può essere scelta in 4 modi

...

la 6^a lettera può essere scelta in 4 modi

e allora la sequenza di 6 lettere può essere costituita in un numero di modi pari a

$$4^6 = 4 \cdot 4 \cdot 4 \cdot 4 \cdot 4 \cdot 4 =$$

4096

Oppure, si potrebbe anche dire che l'insieme delle sequenze/parole è in corrispondenza biunivoca con il prodotto cartesiano

$$\{A, C, G, U\} \times \dots (\text{in tutto 6 volte}) \dots \times \{A, C, G, U\}$$

e allora ha cardinalità

$$\left(\#\{A, C, G, U\} \right)^6$$

concludendo come prima.

Tutte le 4096 sequenze sono elencate in <https://www.6merdb.org/>

ESERCIZIO._μ Consideriamo una serie di cassette in una farmacia etichettati con un codice composto da una lettera (inglese) maiuscola o da una lettera seguita da una cifra (decimale). Quanti sono i possibili cassettei etichettabili?

SVOLGIMENTO

L'insieme dei codici di 2 caratteri è in corrispondenza biunivoca col prodotto cartesiano

$$\{A, B, \dots, Z\} \times \{0, \dots, 9\}$$

che ha $26 \cdot 10 = 260$ elementi. Considerando anche i 26 codici di un carattere (lettera maiuscola)

si hanno in tutto 286 possibili cassettei

4.21 ESERCIZI SULLA LEZIONE 4¹⁹

4.21.1 Esercizio risolto a – Insieme di elementi chimici

μ_{2021} * Quanti sottoinsiemi non vuoti ha l'insieme $\{\text{He, Ne, Ar, Kr, Xe, Rn, H}_2\text{O}\}$?

SVOLGIMENTO

L'insieme ha 7 elementi (ovviamente in senso matematico, non stiamo conteggiando gli 8 *elementi chimici*) e allora ha $2^7 = 128$ sottoinsiemi di cui 1 è l'insieme vuoto.

127

4.21.2 Esercizio risolto b – Chimica combinatoria

μ * Supponiamo in via del tutto ipotetica che una certa molecola possa completarsi in un punto con uno qualunque fra gli elementi con numero atomico da 58 a 71 (lantanoidi diversi dal lantanio) e in altro punto con uno qualunque fra i primi 5 di essi. (Senza voler qua fare Farmacologia, si pensi comunque ai *farmaci chelanti*). In quanti modi può completarsi la molecola? E se aggiungiamo l'ipotesi che in ogni caso non si completa con due atomi uguali?

SVOLGIMENTO

I lantanoidi diversi dal lantanio, con numeri atomici

$58, 59, \dots, 70, 71$

sono $71 - 57$ cioè 14.

La coppia ordinata di atomi atta a completare la molecola può costituirsi (prodotto cartesiano) in $14 \cdot 5 =$

a) 70 modi

Se aggiungiamo l'ipotesi che la molecola non può completarsi con due atomi uguali, dobbiamo escludere 5 casi, restandone $70 - 5$ cioè

b) 65 modi

4.21.3 Esercizio risolto c – Schedine

Quante sono le possibili schedine classiche, quelle di 13 risultati 1, 2 o X?

SVOLGIMENTO

L'1-esimo risultato può essere scelto in 3 modi: 1, 2 o X

il 2-esimo risultato può essere scelto in 3 modi: 1, 2 o X

...

il 13-esimo risultato può essere scelto in 3 modi: 1, 2 o X.

In tutto 3^{13} modi cioè

1 594 323.

5 Calcolo Combinatorio

5.1 Introduzione²²

Il Calcolo Combinatorio è costituito da metodi per determinare il numero di elementi di un insieme finito; ed elencarli, eventualmente.

In questa Lezione faremo dei modesti accenni alla Probabilità Combinatoria, basata in modo ovvio sul Calcolo Combinatorio.

Il Calcolo Combinatorio ricorre ampiamente nelle Scienze Applicate, e marginalmente nelle Scienze della Farmacia; ricorre nella Chimica, nelle questioni di elencazione e catalogazione e archiviazione dei prodotti e delle attività di una farmacia, e in altri modi.

Per esempio il Calcolo Combinatorio risponderà alla domanda: in quanti modi posso ordinare 4 prodotti su una brochure pubblicitaria? Sono 24 modi, possono essere elencati facilmente, e poi assoggettati a considerazioni sanitarie e/o di marketing, per sceglierne uno per la stampa finale.

Alcuni metodi del Calcolo Combinatorio li abbiamo già mostrati:

- prodotto cartesiano, con la formula: cardinalità = $n \times m$
- e insieme delle parti, con la formula: cardinalità = 2^n

Ora andiamo a mostrare altri metodi del Calcolo Combinatorio.

Precisamente considereremo:

- | | |
|-----------------------------|--|
| ◦ elencazione con conteggio | alquanto banale ma da eseguire con attenzione |
| ◦ cardinalità dell'unione | calcolata con la somma |
| ◦ permutazioni | conteggiate col fattoriale |
| ◦ combinazioni | conteggiate col coefficiente binomiale, con 3 fattoriali |
| ◦ disposizioni | conteggiate col quoziente di 2 fattoriali |

5.2 Elencazione con conteggio²⁶

L'elencazione con conteggio è adeguata quando è più semplice dell'applicazione di formule. Per esempio per determinare quanti sono i numeri primi minori di 25

2, 3, 5, 7, 11, 13, 17, 19, 23 → sono 9

o (col computer) di 10 000.

Esempio di elencazione con conteggio – Anagrammi dorati

ESERCIZIO_{μ2024} (R) * Dire quanti sono (a prescindere dal senso eventuale) gli anagrammi della parola *oro*, ovvero in quanti modi si può riordinare il dataset

o, r, o

3

(L'elencazione con conteggio risolve⁽¹⁸⁾ subito il problema, e qua lo applichiamo al dataset considerato:

r, o, o

o, r, o

o, o, r,

e si trova 3 – e similmente considerando gli anagrammi, a prescindere dal senso: *roo*, *oro*, *oor*).

¹⁸Errato è invece applicare la formula dell' $n!$, ora $3!$, del numero di permutazioni di un insieme di n elementi, perché qua abbiamo un dataset di 3 elementi ma non un insieme di 3 elementi; gli elementi sono 2 – o, r – e non c'entra nulla, a causa della ripetizione di un elemento; sarebbe anche possibile applicare una formula – *formula delle permutazioni con ripetizione* – per trovare il risultato 3, ma più complessa dell'elencazione con conteggio, e ben poco nota).

Un esempio applicato al Calcolo delle Probabilità. La probabilità che un numero primo minore di 25 scelto a caso sia dispari è

$$\frac{8}{9} \approx 0.889 = 88.9\%$$

perché $\#\{2, 3, 5, 7, 11, 13, 17, 19, 23\} = 9$ e solo il 2 non è dispari, restandone 8.

Questo sopra, triplice, è il modo in cui in questa trattazione elementare in generale esprimeremo la probabilità, ma si noti che il secondo (0.889), tipico della Matematica, è poco usato nella pratica della Farmacia. Anzi, si faccia attenzione a non confondere 0.889 con 0.889%, che è la centesima parte.

5.3 Cardinalità dell'unione²⁹

Per gli insiemi finiti, dei quali soli ora ci occupiamo, vale (teorema) questa (ovvia: si disegnino i diagrammi di Eulero-Venn) formula (che lega le cardinalità dell'unione e dell'intersezione):

$$\boxed{\#(A \cup B) = \#A + \#B - \#(A \cap B)} \quad (1)$$

In particolare se A e B sono disgiunti (l'intersezione ha 0 elementi) la cardinalità dell'unione è la somma della [cardinalità](#).

ESERCIZIO_{μ2018}

* Supponiamo che di 116 individui con anticorpo VIS_α oppure VIS_γ , 73 hanno l'anticorpo VIS_α , e 53 l'anticorpo VIS_γ . Quanti hanno entrambi gli anticorpi?

SVOLGIMENTO

Sappiamo che per gli insiemi finiti la numerosità ovvero cardinalità degli insiemi unione e intersezione vale

$$\#(A \cup B) = \#A + \#B - \#(A \cap B)$$

cioè equivalentemente vale

$$\#(A \cap B) = \#A + \#B - \#(A \cup B)$$

e ora con

$$A = \{\text{soggetti con VIS}_\alpha\}$$

$$B = \{\text{soggetti con VIS}_\gamma\}$$

si ha

numero di soggetti con entrambi gli anticorpi =

$$= \#(A \cap B) = \#A + \#B - \#(A \cup B) =$$

$$= 73 + 53 - 116 =$$

$$10$$

BOZZA - DRAFT

La scrittura $5!$ si legge *cinque fattoriale* e vale

che è 120:

$$5! = 120.$$

Similmente

$$100! = 1 \cdot 2 \cdot 3 \cdot 4 \cdot 5 \cdot \dots \cdot 98 \cdot 99 \cdot 100$$

che è un numerone⁽¹⁹⁾ gigantesco, e insomma:

per un numero n generico, intero positivo, si definisce

$$n! := 1 \cdot 2 \cdot \dots \cdot n$$

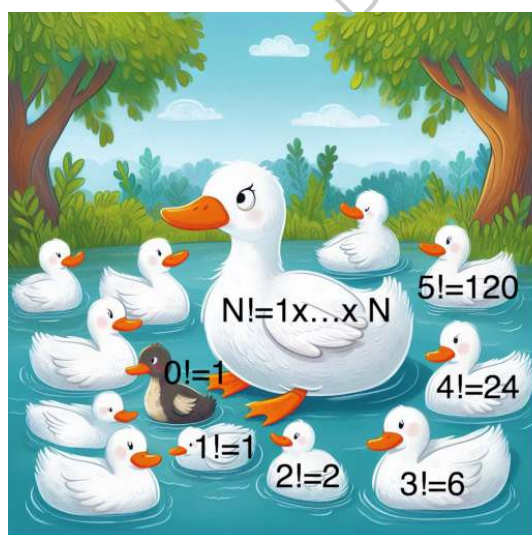
e per $n = 0$ si definisce

$$0! := 1$$

Compattamente:

$$n! := \begin{cases} 1 & \text{se } n = 0 \\ 1 \cdot 2 \cdot \dots \cdot n & \text{se } n > 0 \end{cases} \quad (2)$$

Il fattoriale ha un'amplissima ricorrenza nel calcolo combinatorio.



Il fattoriale di 0 è 1,
una sorta di brutto anatroccolo
isolato fra i fattoriali;
il fattoriale di ogni
 N intero > 0 è il
prodotto
dei numeri 1, 2...
fino a N .

Figure 3: Bing Image Creator, rielaborata con l’aggiunta di testo.

¹⁹Si ha: 100! = 93326215443944152681699238856266700490715968264381621468592963895217599993229915608941463976156518286253697920827223758251185210916864000000000000000000000.

5.5 Permutazioni – col fattoriale³⁶

Le lettere A, M, O, R, E, si possono riordinare in $5!$ ovvero 120 modi, ottenendosi le 120 permutazioni dell'insieme $\{A, M, O, R, E\}$.

Salvo che non teniamo conto dell'aver significato o no, le permutazioni corrispondono agli anagrammi delle parole con lettere tutte diverse; in pratica tutti i possibili ordinamenti delle lettere.

Più tecnicamente, i numeri $1, 2, \dots, n$ si possono riordinare ovvero permutare in $n!$ modi. Cioè:

Esistono $n!$ **permutazioni** (riordinamenti)
di un insieme di n elementi

(3)

Per esempio si possono allineare 5 prodotti farmaceutici su un scaffale in $5!$ cioè 120 ordini diversi.

E 4 prodotti possono essere pubblicizzati ciascuno su 1 di 4 pagine di una brochure in $4!$ cioè 24 ordini diversi.

Tutto ciò vale anche per l'insieme vuoto, che ha 0 elementi, e può venire ordinato in 1 solo modo, ovvero, in $0!$ modi.

5.6 Il coefficiente binomiale – con 3 fattoriali⁴⁰

Per 2 numeri naturali n , k , con k compreso fra 0 ed n inclusi, con 3 fattoriali si calcola⁽²⁰⁾ questo valore⁽²¹⁾ che si chiama coefficiente binomiale, e si legge *enne su kappa*:

$$\text{coefficiente binomiale: } \binom{n}{k} := \frac{n!}{k!(n-k)!} \quad (4)$$

Per esempio

$$\begin{aligned} \binom{10}{4} &:= \frac{10!}{4!(10-4)!} = \frac{10!}{4! \cdot 6!} = \\ &= \frac{1 \cdot 2 \cdot 3 \cdot 4 \cdot 5 \cdot 6 \cdot 7 \cdot 8 \cdot 9 \cdot 10}{1 \cdot 2 \cdot 3 \cdot 4 \cdot 1 \cdot 2 \cdot 3 \cdot 4 \cdot 5 \cdot 6} = \frac{7 \cdot 8 \cdot 9 \cdot 10}{1 \cdot 2 \cdot 3 \cdot 4} = 210 \end{aligned}$$

Nota.

Numeri enormi li lasceremo indicati, per esempio scriveremo $\binom{365}{23} = \frac{365!}{23!342!}$ senza procedere ulteriormente nel calcolo.

E similmente per

$$1 - \frac{365!}{365^{23} \cdot 342!}$$

che comunque, a conti fatti, vale circa 0.51 ovvero 51%, ed è la probabilità che fra 23 persone in un'aula ci siano almeno 2 compleanni⁽²²⁾ coincidenti (che è un complicato esempio di Calcolo Combinatorio), nell'ipotesi semplificata che non siano ammesse all'aula persone nate in anni bisestili e che le persone abbiano probabilità uniforme di avere il compleanno nei vari giorni.

²⁰Si può calcolare anche col [Triangolo di Tartaglia](#).

²¹Si noti che $\binom{n}{0} = 1$.

²²Tenendo conto della non perfetta uniformità delle nascite nell'anno, la probabilità dei compleanni coincidenti aumenta, tanto più quanto è non uniforme la distribuzione delle date di nascita. Se, al limite estremo, tutte le nascite dovessero avvenire nei primi 22 giorni di gennaio, la probabilità dei compleanni coincidenti è 1 ovvero 100%. Tutto ciò escludendo dalla considerazione le persone nate negli anni bisestili: se si considerano anche quelle la questione si complica molto e si ingarbuglia insieme alla non uniformità delle nascite nell'anno.

5.7 Combinazioni semplici – l'ordine non conta⁴³

4 elementi di un insieme di 10 elementi si possono scegliere, senza considerare l'ordine degli elementi scelti, in $\binom{10}{4}$ modi, che, come sopra calcolato, vale 210, e sono le $\binom{10}{4}$ *combinazioni (semplici)* di 10 elementi a 4 a 4. E naturalmente i numeri naturali 10 e 4 si possono variare a piacimento, ovviamente con $0 \leq k \leq n$.

Cioè

$$\text{esistono } \binom{n}{k} \text{ combinazioni (semplici) di } n \text{ elementi a } k \text{ a } k. \quad (5)$$

Per esempio fra 10 Studenti se ne possono scegliere 4 in $\binom{10}{4}$ cioè 210 modi, se non teniamo conto di un ordine fra i 4 scelti.

Più tecnicamente:

Dato un insieme E di $n > 0$ elementi (cioè non vuoto) e un numero naturale k tale che $0 \leq k \leq n$, i sottoinsiemi di E di k elementi si chiamano *combinazioni (semplici)* di n oggetti a k a k (per esempio a 4 a 4) e il numero di esse è $\binom{n}{k}$.

La politerapia: quante interazioni controllare?

La signora Rossi assume 7 farmaci. Le possibili interazioni *a due a due* da controllare sono le combinazioni di 7 elementi a 2 a 2:

$$\binom{7}{2} = \frac{7!}{2!5!} = \frac{6 \cdot 7}{2} = 21$$

e in generale $\binom{n}{2} = \frac{n(n-1)}{2}$, che cresce circa come $\frac{n^2}{2}$:

farmaci n	2	5	7	10	15
coppie $\binom{n}{2}$	1	10	21	45	105

Aggiungendo la claritromicina si passa da 21 a $\binom{8}{2} = 28$ coppie: 7 coppie nuove, una per ciascun farmaco già in terapia.

E se contassimo tutti i sottoinsiemi di almeno 2 farmaci (alcune interazioni coinvolgono 3 farmaci insieme), con l'**insieme delle parti** avremmo, esattamente come nell'esercizio dei sintomi,

$$2^7 - 7 - 1 = 120.$$

Ecco perché nell'anziano in politerapia il controllo delle interazioni non si fa a memoria ma con apposite banche dati informatiche.

5.8 Disposizioni semplici – l'ordine conta⁴⁷

3 elementi di un insieme di 101 elementi si possono scegliere, considerando anche l'ordine degli elementi scelti, in $\frac{101!}{(101-3)!}$ modi, e sono le *disposizioni (semplici)* di 101 elementi a 3 a 3. E naturalmente i numeri naturali 101 e 3 si possono variare a piacimento, ovviamente con $0 \leq k \leq n$.

Cioè

esistono $\frac{n!}{(n-k)!}$ **disposizioni** (semplici) di n elementi a k a k .

Per esempio i 3 posti sul podio per 101 partecipanti alla gara *Clinical Skills Event* possono essere occupati – e l'ordine conta ovvero i 3 posti sono distinguibili, primo, secondo e terzo – in $\frac{101!}{(101-3)!} = \frac{1 \cdot 2 \cdot \dots \cdot 98 \cdot 99 \cdot 100 \cdot 101}{1 \cdot 2 \cdot \dots \cdot 98} = 99 \cdot 100 \cdot 101$ cioè 999 900 modi, quasi un milione.

Più tecnicamente:

Dato un insieme E di $n > 0$ elementi (cioè non vuoto) e un numero naturale k tale che $0 \leq k \leq n$, i sottoinsiemi ordinati di E di k elementi si dicono *disposizioni (semplici)* di n oggetti a k a k (per esempio a 3 a 3), e il numero di esse è $\frac{n!}{(n-k)!}$.

Nota. Di questa Lezione ci si dovrebbe aspettare che lo studente conosca a memoria le formule *contemporaneamente* numerate e riquadrate, oltre a tutto l'inquadramento teorico della questione.

BOZZA - DRAFT

Complementi

5.9 Complementi – Calcolo e Probabilità Combinatori

La **probabilità combinatoria elementare** si basa su 2 cose:

- la concezione classica della probabilità, quella della probabilità come *casi favorevoli / casi possibili*;
- il **calcolo combinatorio**, costituito da metodi per determinare il numero di elementi di un insieme finito E , cioè la sua **cardinalità**, indicata con $\#E$ (e da altri con $\text{card}E$ o $|E|$); conteggiare gli elementi degli insiemi finiti adesso serve proprio per contare i casi favorevoli e i casi possibili di cui sopra.

In questa trattazione elementare, trattiamo il **calcolo combinatorio** – che di per sé sarebbe una matematica elementare – in 3 porzioni:

- una parte l'abbiamo già trattata nell'insiemistica: in particolare
 - **prodotto cartesiano**
 - **insieme delle parti**
- un'altra parte in questa lezione con accenni al Calcolo delle Probabilità:
 - **elencazione con conteggio**
 - **cardinalità dell'unione**
 - **permutazioni**
 - **combinazioni**
 - **disposizioni**
- una terza parte in una lezione molto successiva, nell'ambito del Calcolo delle Probabilità:
 - **dismutazioni**.

Per esempio col prodotto cartesiano, e l'elencazione con conteggio, si trova facilmente la probabilità che la somma dei punteggi di 2 dadi sia un numero primo:

$$p = \frac{\# \text{ casi favorevoli}}{\# \text{ casi possibili equiprobabili}} = \frac{15 \leftarrow \text{elencazione con conteggio}}{6 \times 6 \leftarrow \text{prodotto cartesiano}} = \frac{5}{12}$$

5.10 Complementi – Triangolo di Tartaglia e potenze

il *Triangolo di Tartaglia* (o di Pascal), è la scrittura

$$\begin{array}{ccccccc}
 & & & & 1 & & & & \\
 & & & & & & 1 & & \\
 & & & 1 & & 1 & & & \\
 & & 1 & & 2 & & 1 & & \\
 & 1 & & 3 & & 3 & & 1 & \\
 & & & & & & & & \dots\dots\dots
 \end{array}$$

variamente estesa con la Formula di Pascal

$$\binom{n}{k} = \binom{n-1}{k} + \binom{n-1}{k-1}$$

(e cioè ogni numero è la somma dei 2 soprastanti, a parte gli 1 ai margini) dove n è il numero di riga a partire dalla 0-esima e k è la posizione nella riga a partire dalla 0-esima.

Il Triangolo di Tartaglia consente il calcolo dei *coefficienti binomiali* $\binom{n}{k}$ mediante sole somme.

Ciò è utile sia nel problema delle [combinazioni semplici](#) che nella *potenza del binomio*

$$\begin{aligned}
 (a+b)^n &= \sum_{k=0}^n \binom{n}{k} a^k b^{n-k} \quad \text{ovvero} \\
 &= \binom{n}{0} a^n + \binom{n}{1} a^{n-1} b + \binom{n}{2} a^{n-2} b^2 + \binom{n}{3} a^{n-3} b^3 + \dots + \binom{n}{n} b^n
 \end{aligned}$$

(si noti che nella seconda formula gli a e b nel secondo membro sono scambiati fra loro rispetto alla prima formula, come se là fosse scritto $a^{n-k} b^k$, ma è equivalente). I vari coefficienti dei monomi si trovano semplicemente sulla n -esima riga del Triangolo di Tartaglia (intendendo come 1-esima quella con due 1). Per esempio nella riga 4 abbiamo 1, 4, 6, 4, 1, da cui $(a+b)^4 = a^4 + 4a^3b + 6a^2b^2 + 4ab^3 + b^4$.

5.11 Complementi – Costante di Lieb

Vediamo un notevole risultato di Calcolo Combinatorio, applicato alla Chimica.

Traiamo da Wikipedia, l'enciclopedia libera.

In statistical mechanics, the ice-type models or six-vertex models are a family of vertex models for crystal lattices with hydrogen bonds. The first such model was introduced by Linus Pauling in 1935 to account for the residual entropy of water ice.

An $n \times n$ grid graph (with periodic boundary conditions and $n \geq 2$) has n^2 vertices and $2n^2$ edges; it is 4-regular, meaning that each vertex has exactly four neighbors. An orientation of this graph is an assignment of a direction to each edge; it is an Eulerian orientation if it gives each vertex exactly two incoming edges and exactly two outgoing edges.

Denote the number of Eulerian orientations of this graph by $f(n)$.

È ben evidente che $f(n)$ tende all'infinito. Ma quanto rapidamente? Precisamente (con il concetto di limite di una successione, che verrà illustrato nella Lezione 22) si ha

$$\lim_{n \rightarrow \infty} \sqrt[n^2]{f(n)} = \left(\frac{4}{3}\right)^{\frac{3}{2}} = \frac{8\sqrt{3}}{9} = 1.5396007 \dots$$

che si chiama *costante di Lieb del ghiaccio quadrato*.

5.12 Complementi – Calcolo Combinatorio e chimica

Una rivista scientifica internazionale è Combinatorial Chemistry [Link->](#).
Leggiamo su Wikipedia, l'enciclopedia libera:

Spesso il ricercatore si imbatte in un composto che dimostra una certa attività biologica, che però non è sufficiente per garantire il successo clinico (e commerciale) del composto. A questo punto inizia un processo di screening "quasi casuale": vengono preparati e testati tutti i possibili composti che mantengono una analogia strutturale per il nucleo fondamentale, ma ne differiscono per i sostituenti collegati.

BOZZA - DRAFT