

Modelo monocompartimental. Administración oral

Índice de contenidos

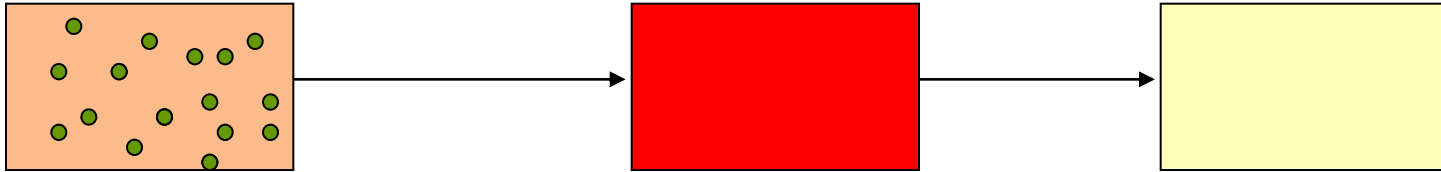
2

- Introducción
- Curvas concentración-tiempo
- Ecuaciones del modelo
- Parámetros farmacocinéticos
- Factores que afectan al perfil concentración-tiempo
- Tiempo de latencia
- Fenómeno flip-flop

Introducción

3

$t=0$

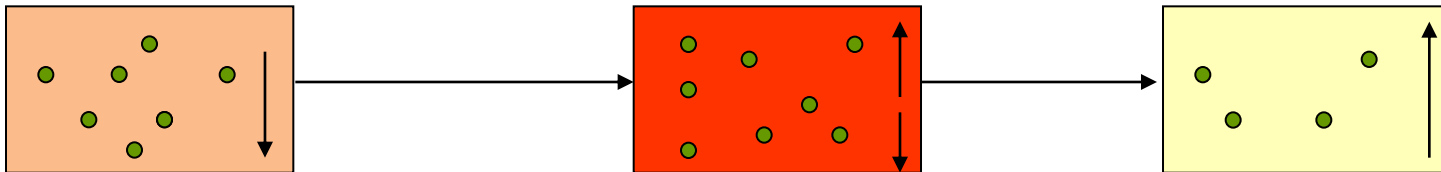


Fármaco en el TGI

Fármaco en sangre

Fármaco eliminado

t



Fármaco en el TGI

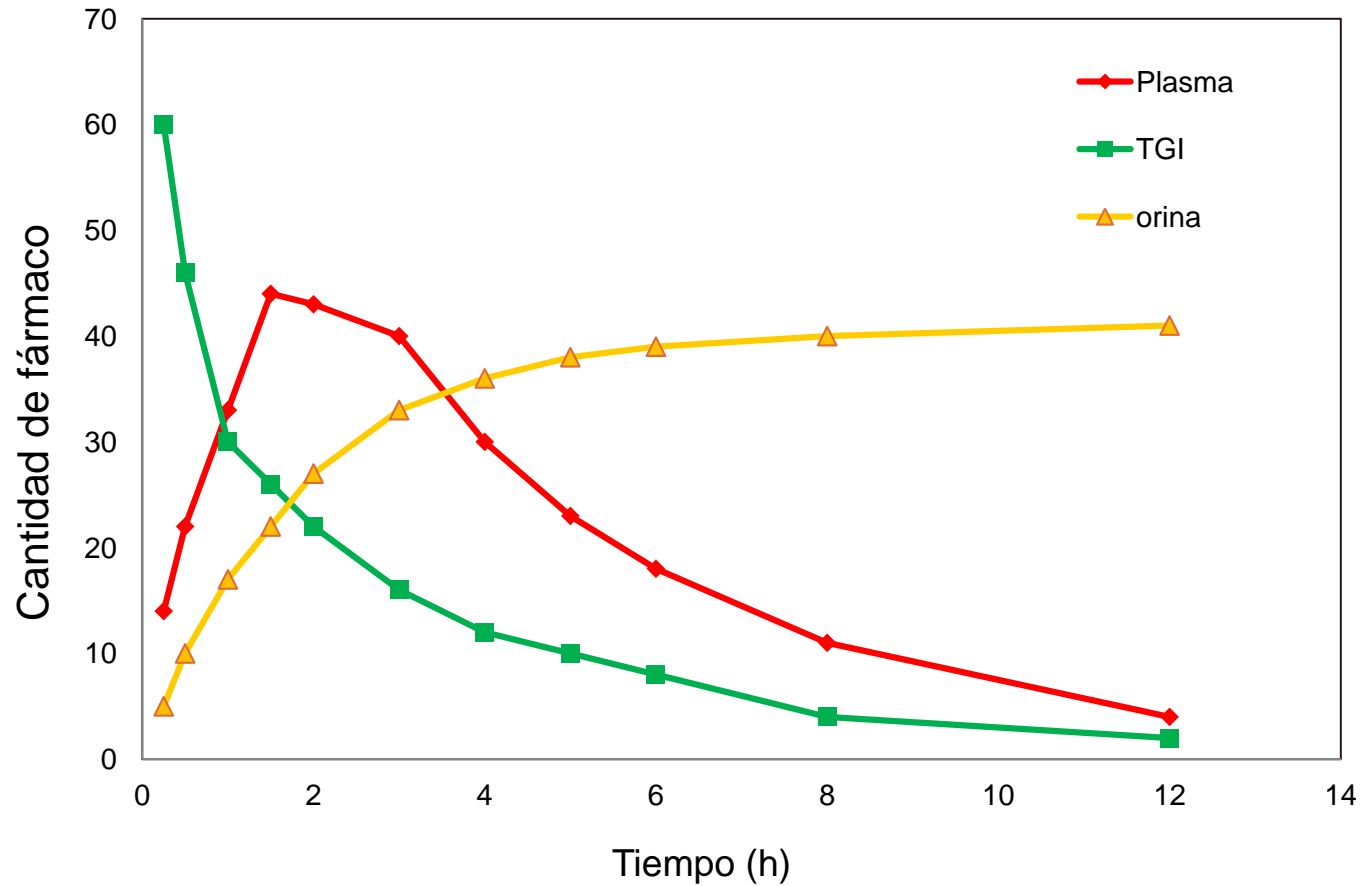
Fármaco en sangre

Fármaco eliminado

TGI: tracto gastrointestinal

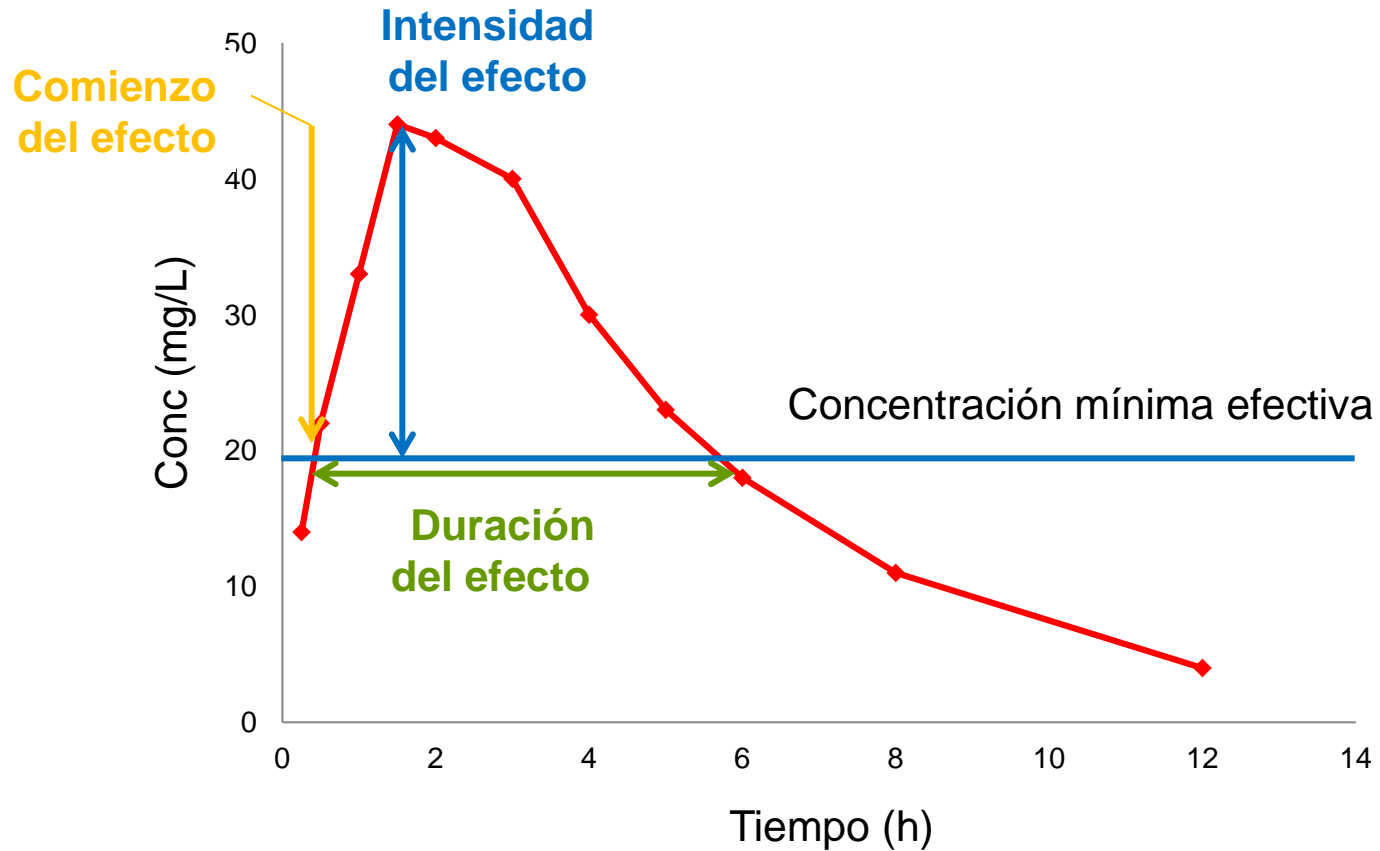
Curvas concentración-tiempo

4



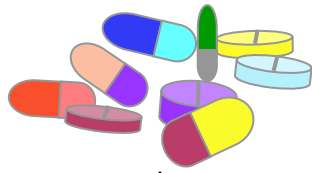
Curvas concentración-tiempo

5

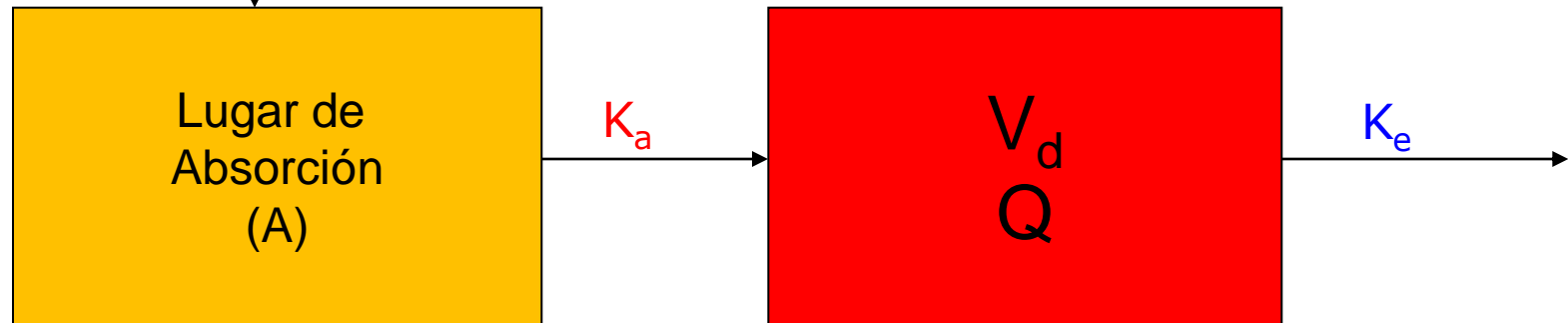


Ecuaciones del modelo

6



Asumimos absorción y eliminación de primer orden

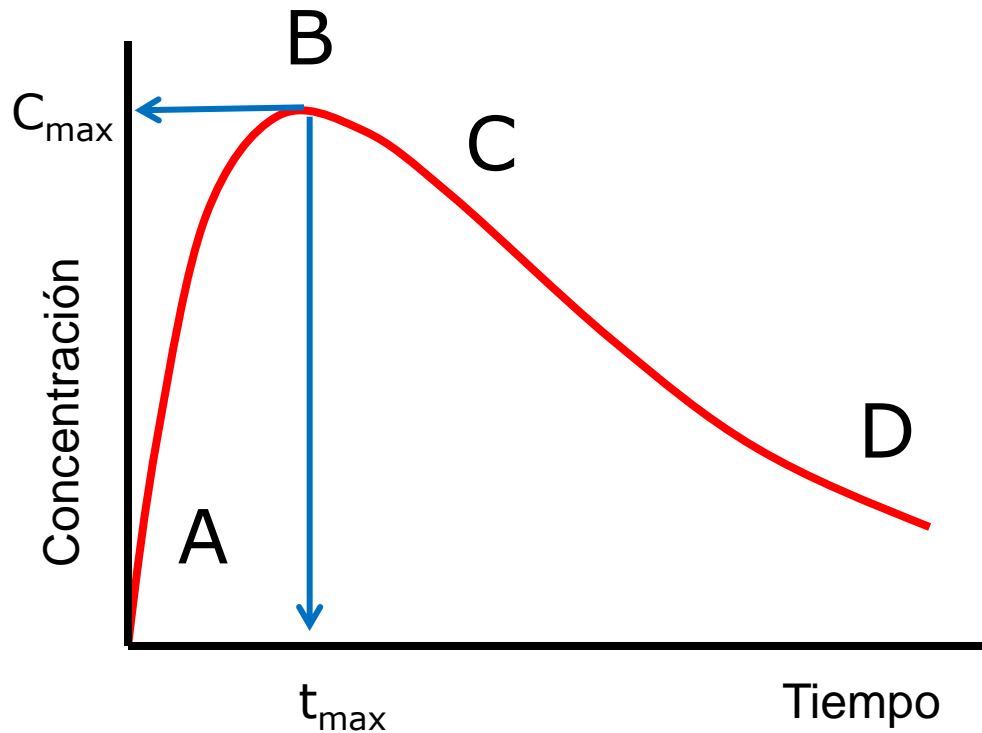


$$\frac{dA}{dt} = -K_a \cdot A$$

$$\frac{dQ}{dt} = K_a \cdot A - K_e \cdot Q$$

Ecuaciones del modelo

7



A $\frac{dA}{dt} > \frac{dQ}{dt}$

B $\frac{dA}{dt} = \frac{dQ}{dt}$

C $\frac{dA}{dt} < \frac{dQ}{dt}$

D \longrightarrow Solo eliminación

Ecuaciones del modelo

8

$$C_p = \frac{F \cdot D \cdot K_a}{V_d \cdot (K_a - K_e)} \cdot (e^{-K_e \cdot t} - e^{-K_a \cdot t})$$

Función de Bateman

F: fracción biodisponible

D: dosis

V_d : volumen de distribución

K_a : constante de absorción

K_e : constante de eliminación

Parámetros del modelo

9

- K_e y $t_{1/2}$
- Area bajo la curva
- C_{\max} y t_{\max}
- K_a
- Volumen de distribución

Parámetros del modelo: K_e y $t_{1/2}$

10

Cuando solo hay eliminación:

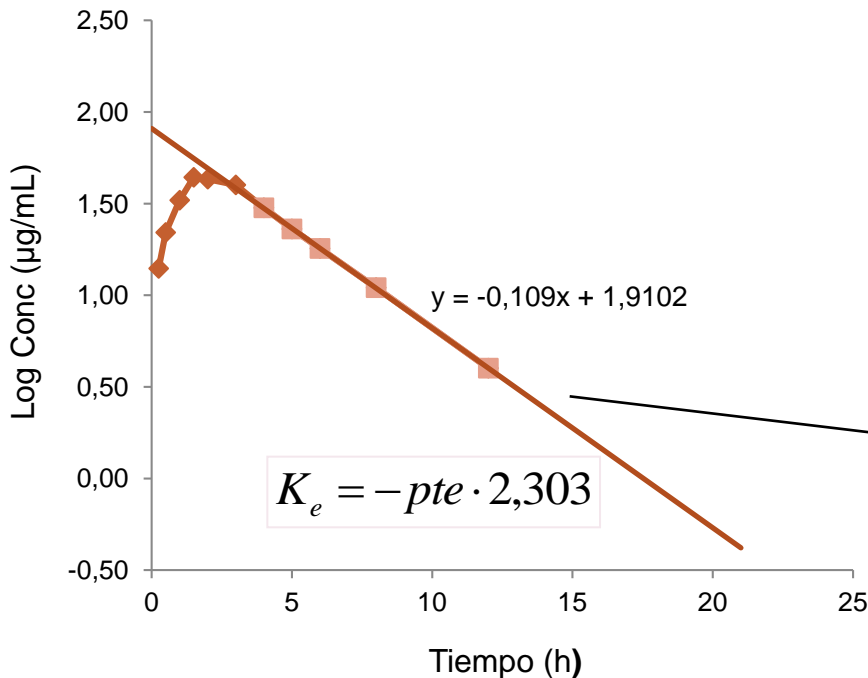
$$Cp = \frac{F \cdot D \cdot K_a}{V_d \cdot (K_a - K_e)} \cdot (e^{-K_e \cdot t}) = C_{0,ext} \cdot e^{-K_e \cdot t}$$

$$\text{Log} Cp = \log C_{0,ext} - \frac{K_e}{2,303} \cdot t$$

Recta de eliminación

$$K_e = -\text{pte} \times 2,303$$

$$t_{1/2} = 0,693/K_e$$



Parámetros del modelo: Area bajo la curva

11

- Ecuación del modelo

$$AUC_0^\infty = \frac{F \cdot D}{K_e \cdot V_d} = \frac{F \cdot D}{Cl}$$

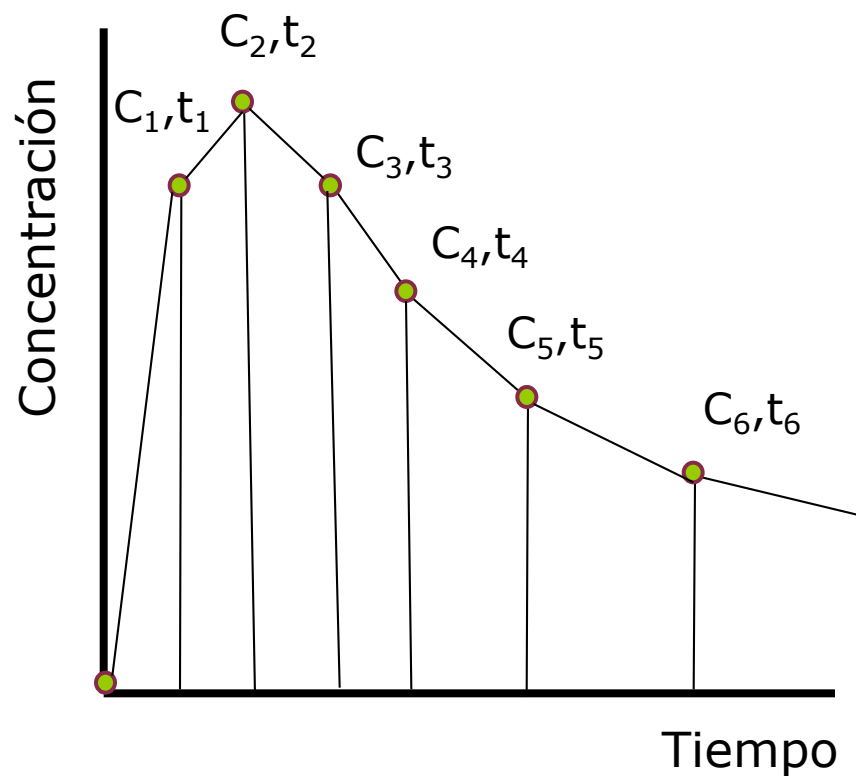
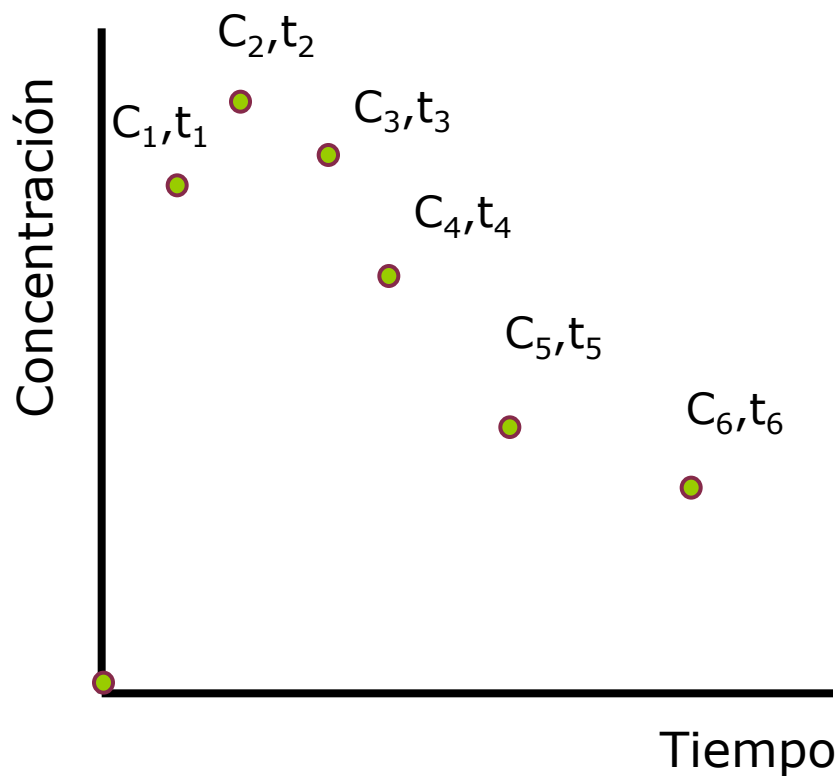
$$AUC_0^\infty = \frac{C_{0,ext}}{K_e} - \frac{C_{0,ext}}{K_a}$$

- Método trapezoidal

$$AUC_0^\infty = AUC_0^t + AUC_t^\infty$$

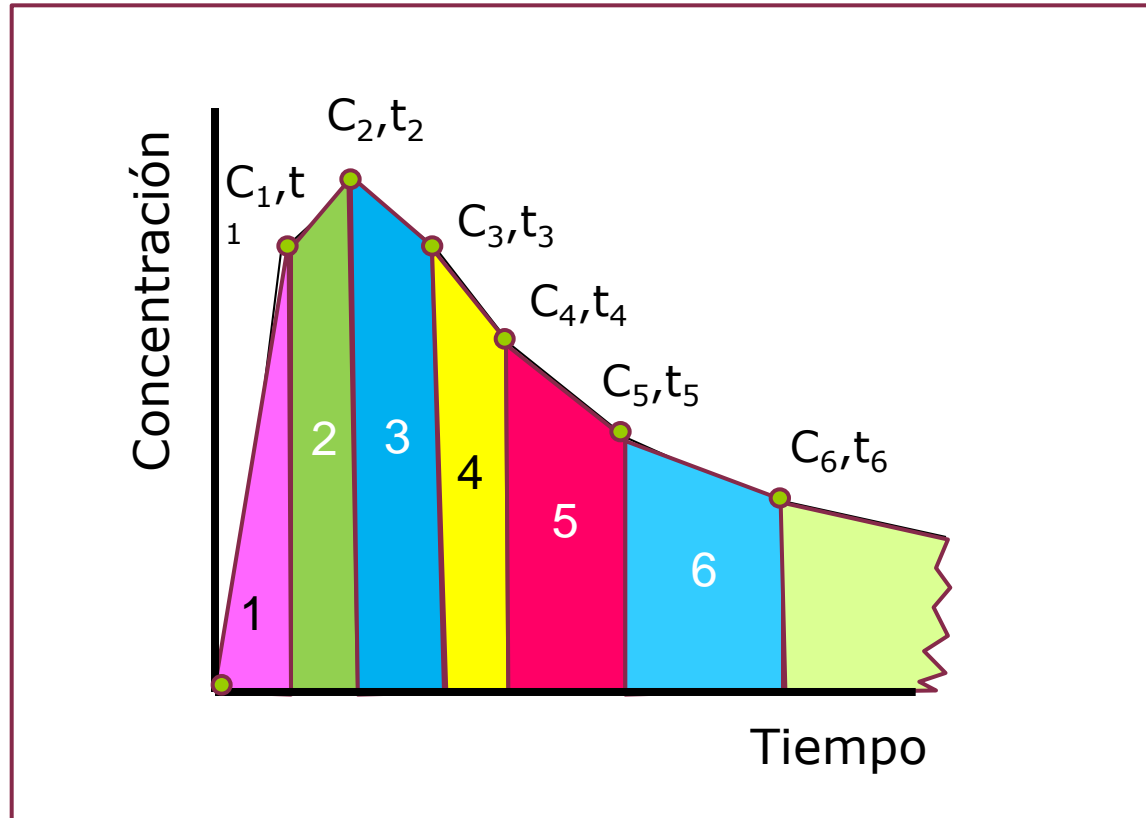
Parámetros del modelo: Area bajo la curva

12



Parámetros del modelo: Area bajo la curva

13

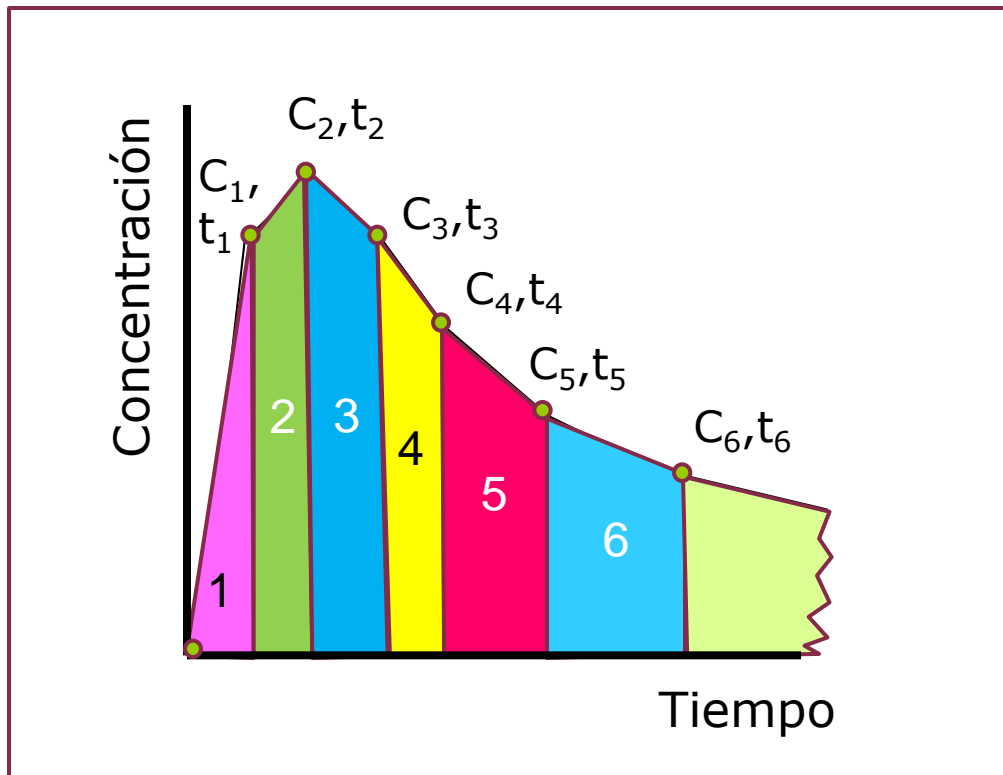


$$AUC_0^t = \text{area_trapecio_1} + \text{area_trapecio_2} + \text{etc}$$

Parámetros del modelo: Area bajo la curva

14

$$Area_trapecio = \left(\frac{C_{p_n} + C_{p_{n+1}}}{2} \right) \cdot (t_{n+1} - t_n)$$



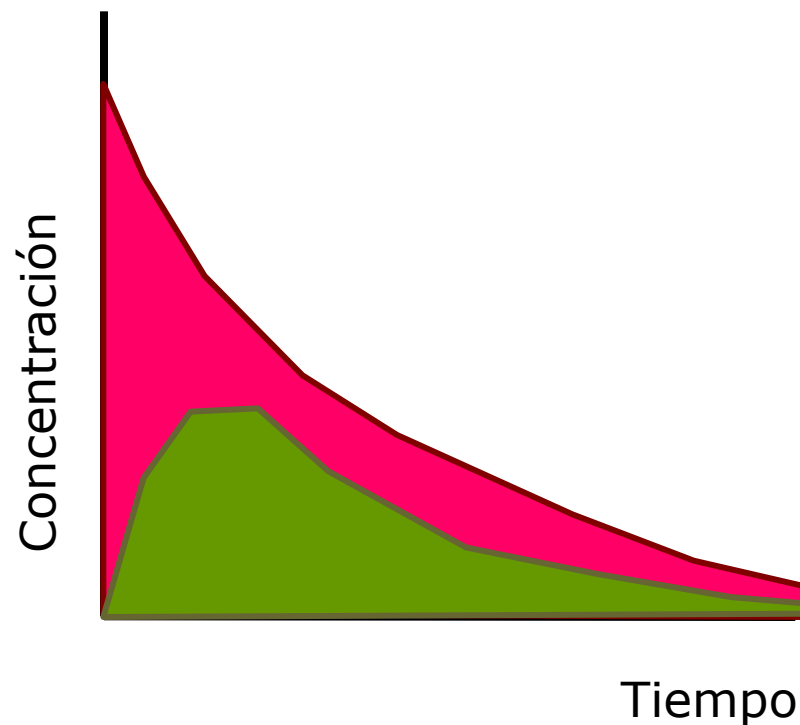
$$AUC_t^\infty = \frac{C_{p_t}}{K_e}$$

Parámetros del modelo: Fracción biodisponible

15

1. Administración endovenosa
2. Administración oral

$$F = \frac{AUC_{oral} / Dosis_{oral}}{AUC_{IV} / Dosis_{IV}}$$



Parámetros del modelo: Fracción biodisponible

16

$$AUC_0^\infty = \frac{F \cdot D}{K_e \cdot V_d} = \frac{F \cdot D}{Cl}$$

$$F = \frac{AUC_0^\infty \cdot Cl}{D}$$

Solamente se puede estimar la fracción biodisponible si se conoce el volumen de distribución

Parámetros del modelo: Constante de absorción (K_a)

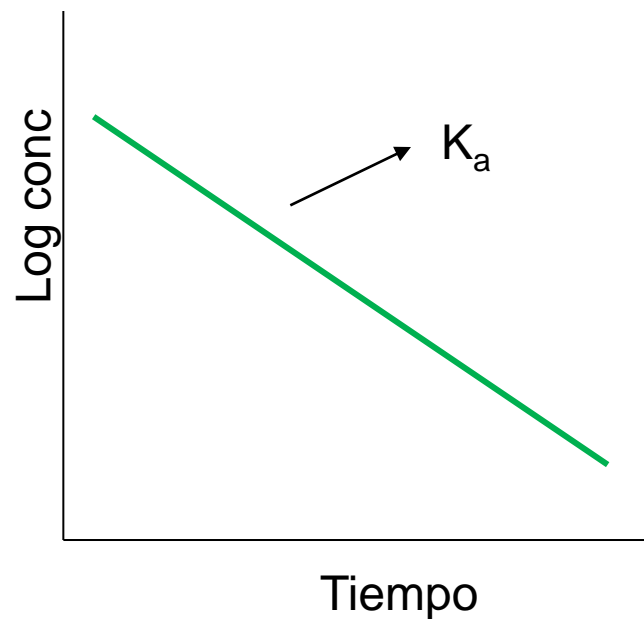
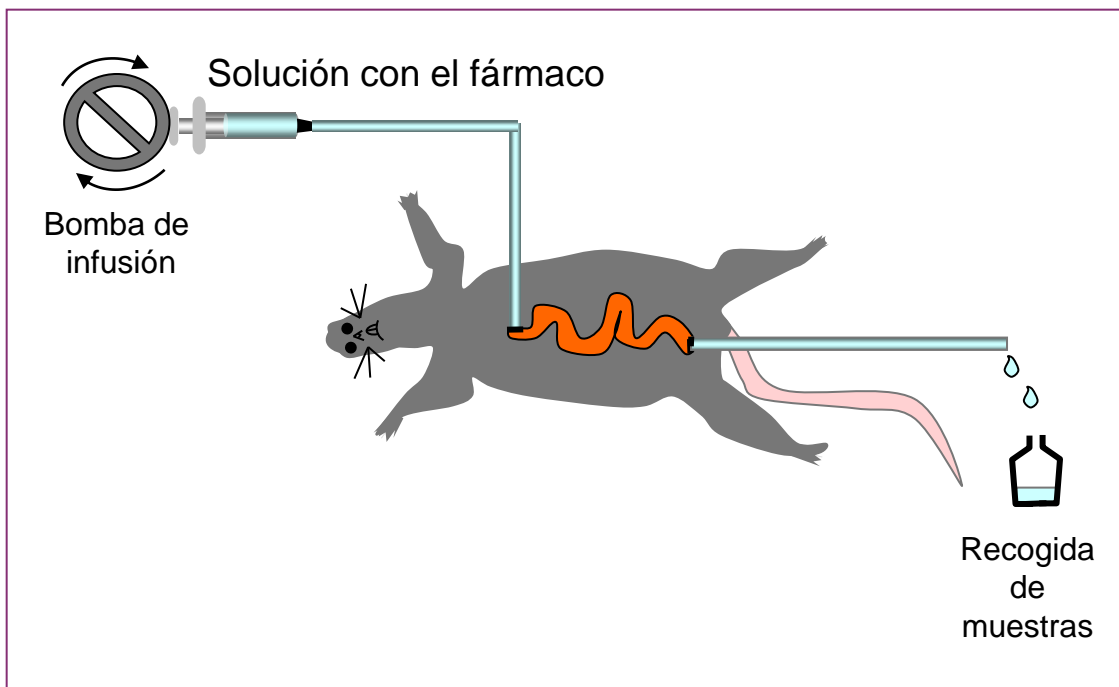
17

- A partir de niveles de fármaco en el lugar de absorción
- A partir de niveles plasmáticos:
 - ▣ Método de retroproyección o de los residuales
 - ▣ Método de Wagner y Nelson o de la absorción acumulativa

Parámetros del modelo: Constante de absorción (K_a)

18

A partir de niveles de fármaco en el lugar de absorción



Parámetros del modelo: Constante de absorción (K_a)

19

Método de los residuales

- Se asume:
 - ▣ Absorción de primer orden
 - ▣ $K_a > K_e$

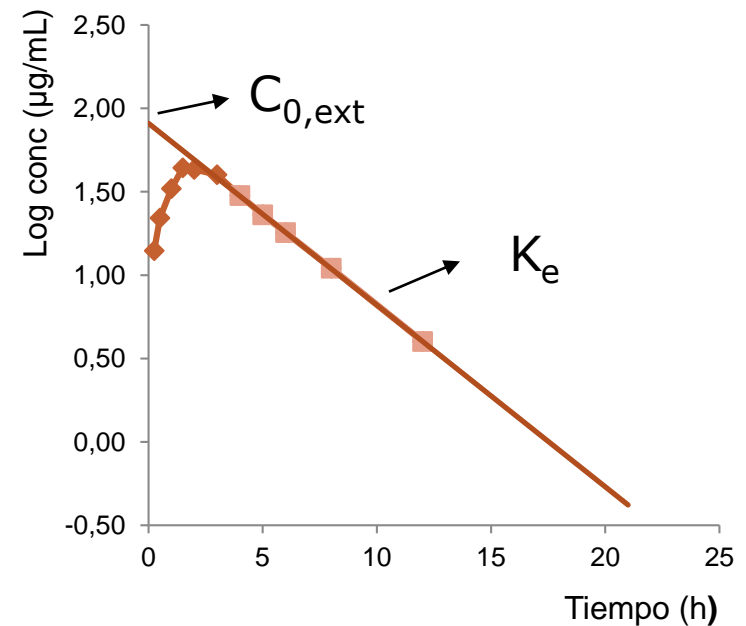
Parámetros del modelo: Constante de absorción (K_a)

20

Método de los residuales

Cuando se ha terminado la absorción:

$$C_p = \frac{F \cdot D \cdot K_a}{V_d \cdot (K_a - K_e)} \cdot (e^{-K_e \cdot t})$$

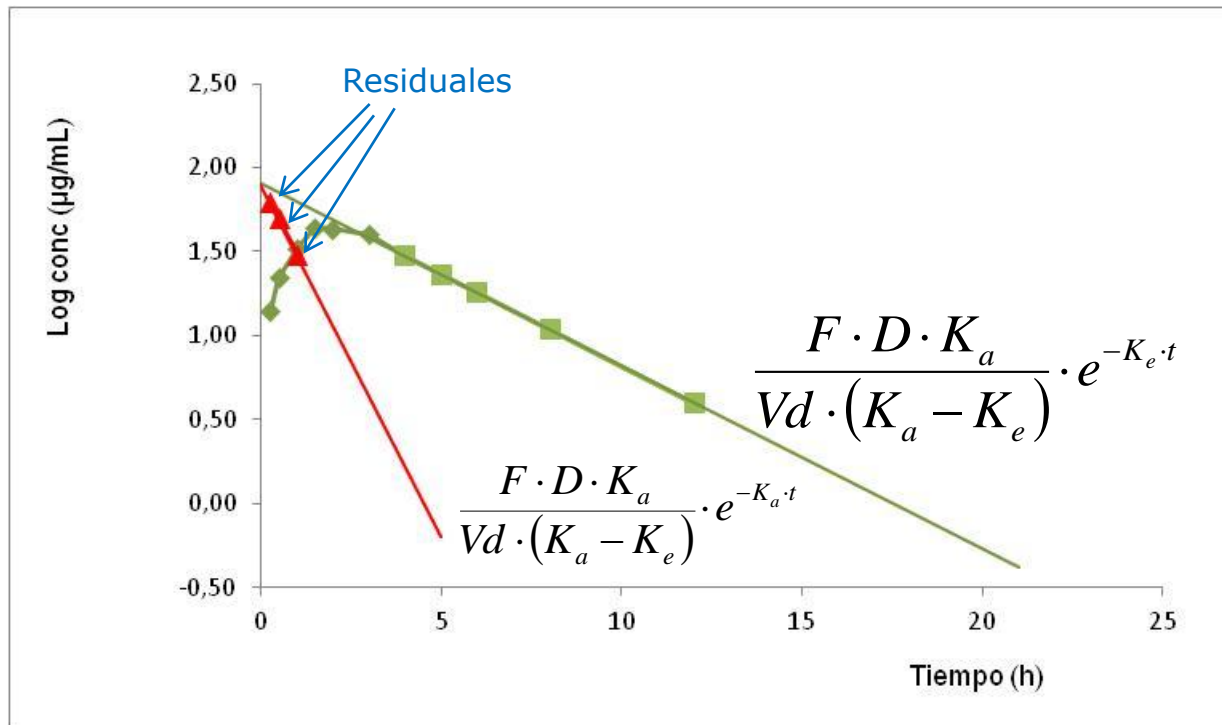


$$\text{Log} C = \log \left(\frac{D \cdot F}{V_d} \cdot \frac{K_a}{K_a - K_e} \right) - \frac{K_e}{2.303} \cdot t = \log C_{0,ext} - \frac{K_e}{2.303} \cdot t$$

Parámetros del modelo: Constante de absorción (K_a)

21

Método de los residuales



Parámetros del modelo: Constante de absorción (K_a)

22

Método de los residuales

- Representar gráficamente $\log C$ vs tiempo
- Dibujar la recta de eliminación, extrapolando hasta el eje de ordenadas
- Tomar al menos tres concentraciones en la fase de absorción y medir el valor correspondiente en la recta de eliminación
- Calcular la diferencia entre las concentraciones plasmáticas y los valores correspondientes en la recta de eliminación (la diferencia son los residuales)
- Representar los residuales y dibujar la recta de absorción
- A partir de la pendiente, calcular

$$K_a: \text{pte} \times 2,303$$

Parámetros del modelo: Constante de absorción (K_a)

23

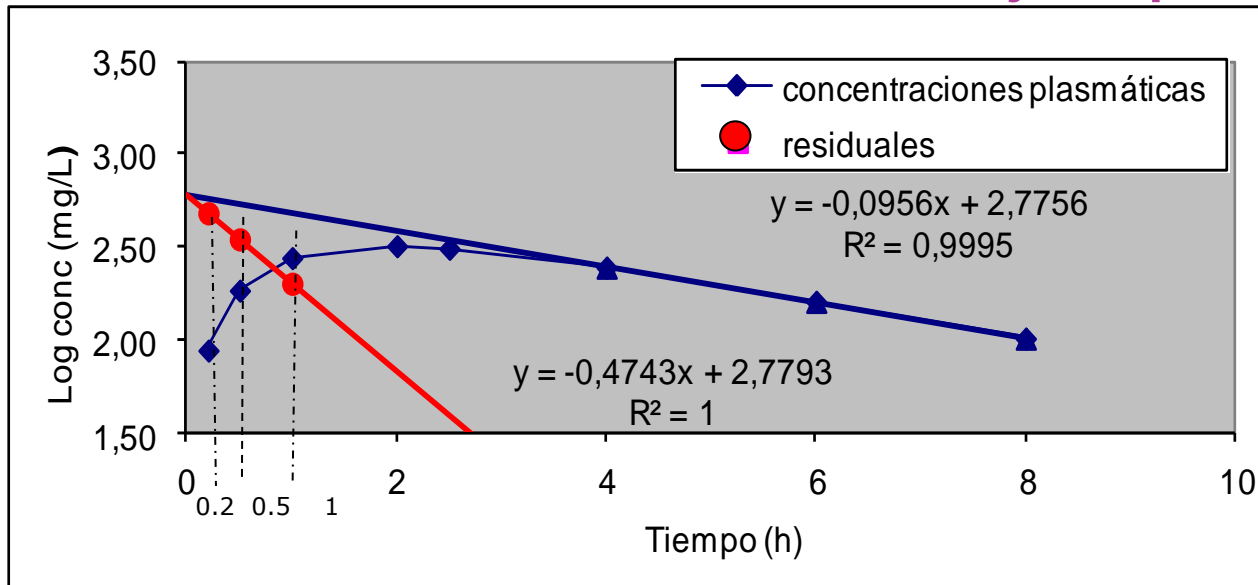
Método de los residuales: ejemplo

| Tiempo (h) | Concentración (mg/L) |
|------------|----------------------|
| 0 | 0 |
| 0,2 | 88 |
| 0,5 | 185 |
| 1 | 277 |
| 2 | 321 |
| 2,5 | 311 |
| 4 | 246 |
| 6 | 161 |
| 8 | 102 |

Parámetros del modelo: Constante de absorción (K_a)

24

Método de los residuales: ejemplo



| Tiempo | Valor en la recta elimin | Conc en la recta elimin | Residuales | Log residuales |
|--------|--------------------------|-------------------------|------------|----------------|
| 0,2 | 2,76 | 570,79 | 482,79 | 2,68 |
| 0,5 | 2,73 | 534,32 | 349,32 | 2,54 |
| 1 | 2,68 | 478,63 | 201,63 | 2,30 |

$$K_e: 0,22 \text{ h}^{-1}$$

$$K_a: 1 \text{ h}^{-1}$$

Parámetros del modelo: Constante de absorción (K_a)

25

Método de Wagner y Nelson

- La cantidad de fármaco absorbido a tiempo infinito es igual a la cantidad eliminada
- Se puede aplicar aunque la absorción no sea de primer orden

A un tiempo intermedio (t):

$$Q_{a,t} = Q_c + Q_e$$



$$Q_{a,t} = C \cdot V_d + K_e \cdot V_d \cdot AUC_0^t$$

$Q_{a,t}$: cantidad absorbida

Q_c : cantidad que permanece
en el organismo

Q_e : cantidad eliminada

$$\text{A tiempo infinito} \longrightarrow Q_{a,\infty} = K_e \cdot V_d \cdot AUC_0^\infty$$

Parámetros del modelo: Constante de absorción (K_a)

26

Método de Wagner y Nelson

Fracción absorbida a tiempo t \longrightarrow $\frac{Q_{a,t}}{Q_\infty}$

$$\frac{Q_{a,t}}{Q_{a,\infty}} = \frac{C \cdot V_d + K_e \cdot V_d \cdot AUC_0^t}{K_e \cdot V_d \cdot AUC_0^\infty}$$
$$\frac{Q_{a,t} / V_d}{Q_{a,\infty} / V_d} = \frac{C + K_e \cdot AUC_0^t}{K_e \cdot AUC_0^\infty}$$

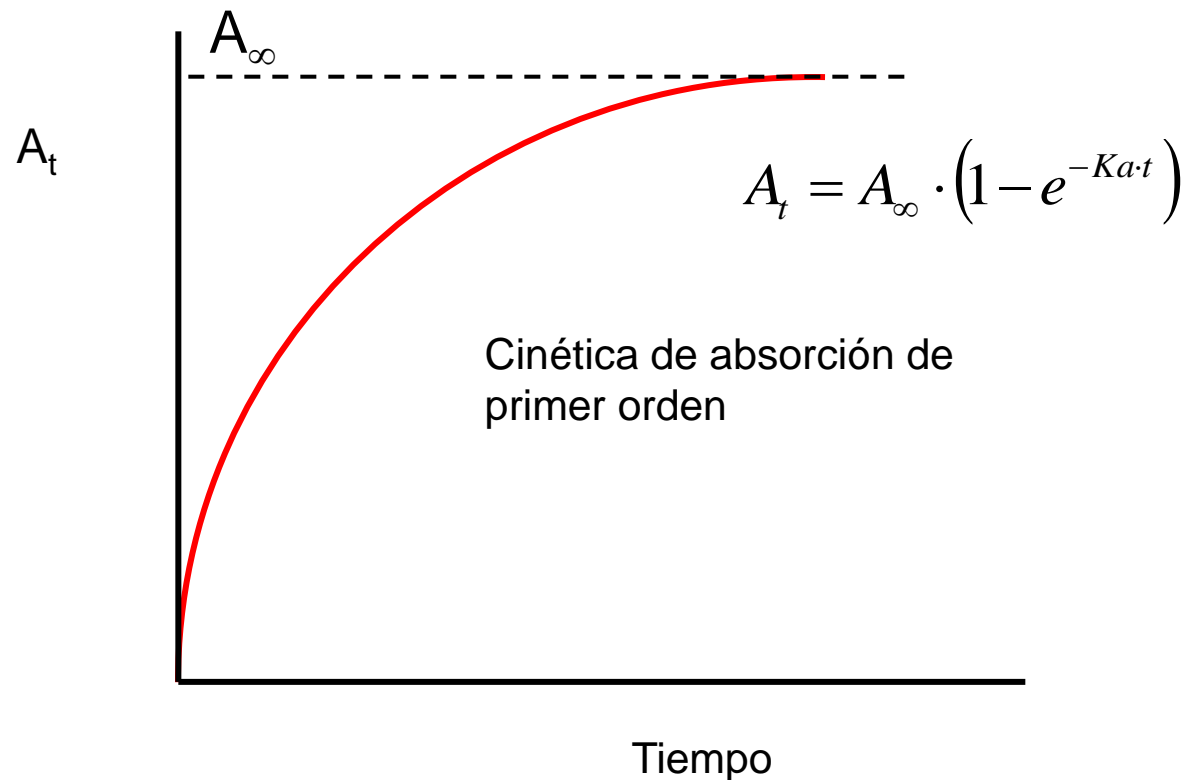
Fracción de dosis absorbida

$$\frac{Q_{a,t} / V_d}{Q_{a,\infty} / V_d} = \frac{A_t}{A_\infty} \longrightarrow \begin{aligned} A_t &= C + K_e \cdot AUC_0^t \\ A_\infty &= K_e \cdot AUC_0^\infty \end{aligned}$$

Parámetros del modelo: Constante de absorción (K_a)

27

Método de Wagner y Nelson



Parámetros del modelo: Constante de absorción (K_a)

28

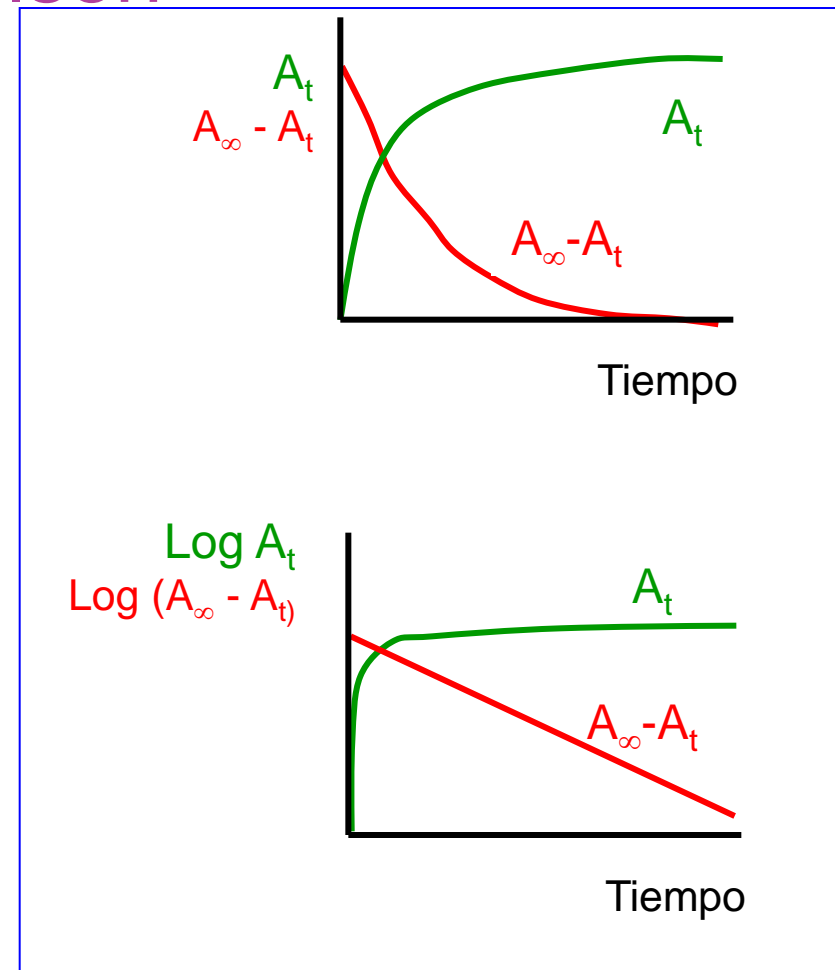
Método de Wagner y Nelson

$$A_t = A_\infty \cdot (1 - e^{-K_a \cdot t})$$



$$(A_\infty - A_t) = A_\infty \cdot e^{-K_a \cdot t}$$

$$\log(A_\infty - A_t) = -\frac{K_a}{2,303} \cdot t + \log A_\infty$$



Parámetros del modelo: Constante de absorción (K_a)

29

Método de Wagner y Nelson

$$A_t = A_\infty \cdot (1 - e^{-K_a \cdot t})$$



$$(A_\infty - A_t) = A_\infty \cdot e^{-K_a \cdot t}$$

Total absorbido

Lo que queda por absorber

Si lo expresamos como porcentaje:

Fracción absorbida a tiempo t (índice de absorción) $\longrightarrow \frac{A_t}{A_\infty}$

Fracción que queda por absorber $\longrightarrow 1 - \left(\frac{A_t}{A_\infty} \right)$

Parámetros del modelo: Constante de absorción (K_a)

30

Método de Wagner y Nelson

$$(A_{\infty} - A_t) = A_{\infty} \cdot e^{-K_a \cdot t}$$

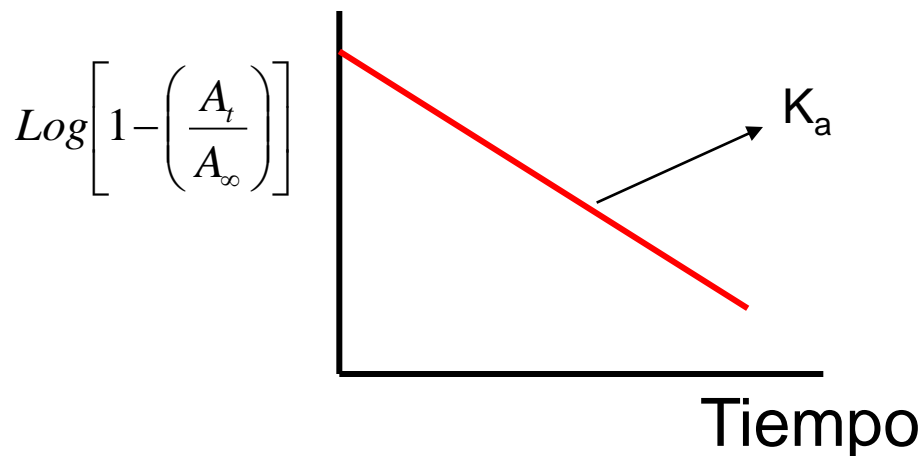
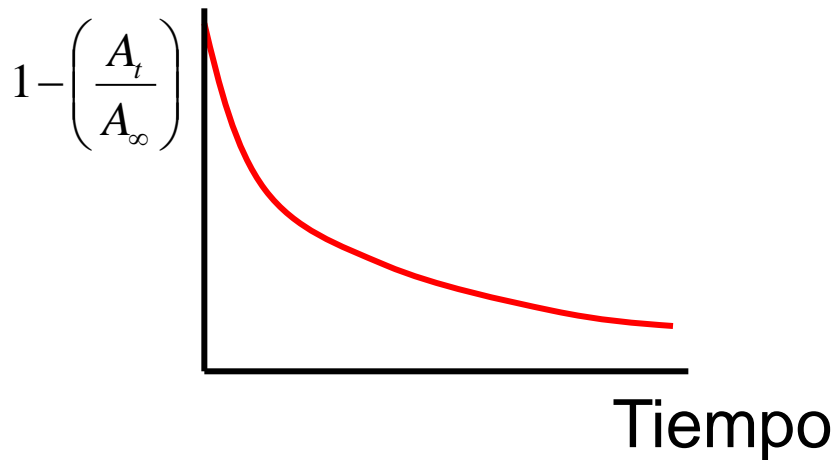
$$1 - \left(\frac{A_t}{A_{\infty}} \right) = e^{-K_a \cdot t}$$

$$\text{Log} \left[1 - \left(\frac{A_t}{A_{\infty}} \right) \right] = \text{Log} A_{\infty} - \frac{K_a}{2,303} \cdot t$$

Parámetros del modelo: Constante de absorción (K_a)

31

Método de Wagner y Nelson



Parámetros del modelo: Constante de absorción (K_a)

32

Método de Wagner y Nelson: metodología

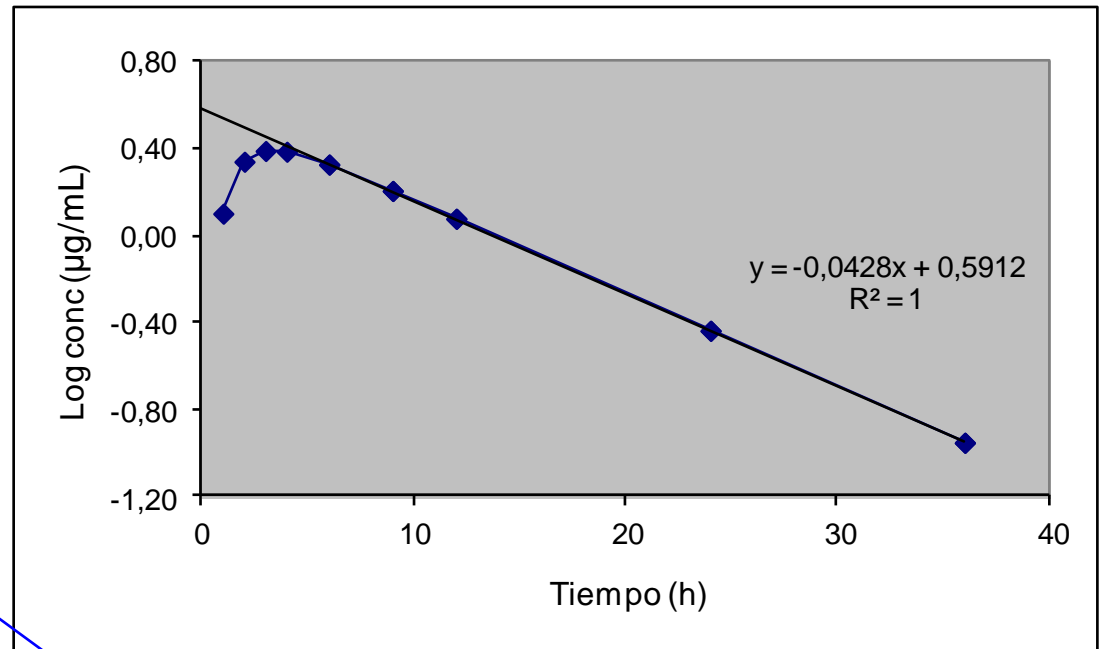
- Calcular K_e por regresión lineal de las concentraciones en la fase de eliminación
- Calcular las áreas bajo la curva parciales para cada tiempo experimental
- Calcular el área bajo la curva entre 0 y t para cada dato experimental
- Calcular la fracción de dosis absorbida a cada tiempo
 - ▣ $A_t = C + K_e AUC_{0,t}$
- Calcular la fracción de dosis absorbida a tiempo infinito
 - ▣ $A_\infty = K_e AUC_{0,\infty}$
- Calcular el índice de absorción a cada tiempo A_t/A_∞
- Calcular la fracción de dosis remanente en el lugar de absorción para cada tiempo $1 - (A_t/A_\infty)$
- Representar gráficamente la fracción remanente frente al tiempo
- Regresión lineal de la fracción remanente. Se calcula K_a a partir de la pendiente

Parámetros del modelo: Constante de absorción (K_a)

33

Método de Wagner y Nelson

| Tiempo | Conc |
|--------|----------------------|
| (h) | ($\mu\text{g/mL}$) |
| 1 | 1,27 |
| 2 | 2,202 |
| 3 | 2,468 |
| 4 | 2,448 |
| 6 | 2,137 |
| 9 | 1,616 |
| 12 | 1,203 |
| 24 | 0,367 |
| 36 | 0,112 |



$K_e: 0,1 \text{ h}^{-1}$

Parámetros del modelo: Constante de absorción (K_a)

34

Método de Wagner y Nelson: ejemplo

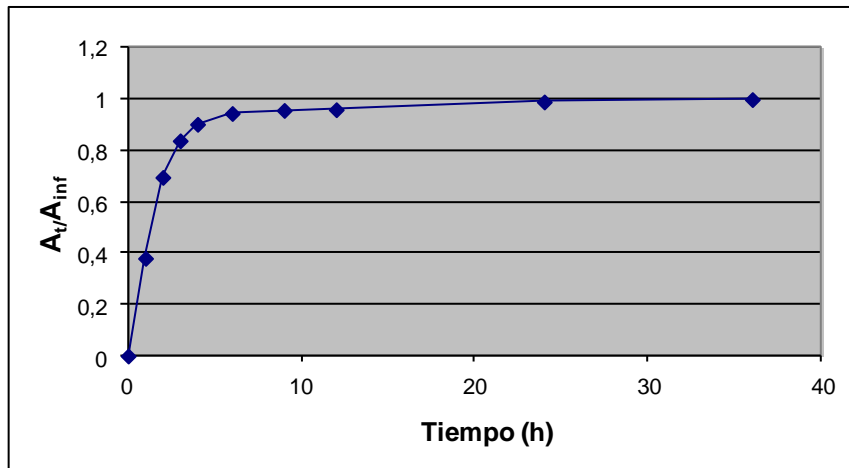
| Tiempo (h) | Conc ($\mu\text{g/mL}$) | $AUC_{0,t}$ | $K_e * AUC_{0,t}$ | $C+K_e*AUC_{0,t}$ (A_t) | (A_t/A_{inf}) | $1 - (A_t/A_{inf})$ | $\text{Log}((A_t/A_{inf}))$ |
|------------|------------------------------|-------------|-------------------|--------------------------------|-------------------|---------------------|-----------------------------|
| 0 | | | | | 0 | | |
| 1 | 1,27 | 0,64 | 0,06 | 1,33 | 0,38 | 0,62 | -0,21 |
| 2 | 2,20 | 2,37 | 0,24 | 2,44 | 0,70 | 0,30 | -0,52 |
| 3 | 2,47 | 4,71 | 0,47 | 2,94 | 0,84 | 0,16 | -0,79 |
| 4 | 2,45 | 7,16 | 0,72 | 3,16 | 0,90 | 0,10 | -1,01 |
| 6 | 2,14 | 11,75 | 1,17 | 3,31 | 0,95 | 0,05 | -1,26 |
| 9 | 1,62 | 17,38 | 1,74 | 3,35 | 0,96 | 0,04 | |
| 12 | 1,20 | 21,61 | 2,16 | 3,36 | 0,96 | 0,04 | |
| 24 | 0,37 | 31,03 | 3,10 | 3,47 | 0,99 | 0,01 | |
| 36 | 0,11 | 33,90 | 3,39 | 3,50 | 1,00 | | |
| infinito | | 35,03 | 3,50 | | | | |

$$AUC_0^t + \frac{C_t}{K_e} \rightarrow A_\infty$$

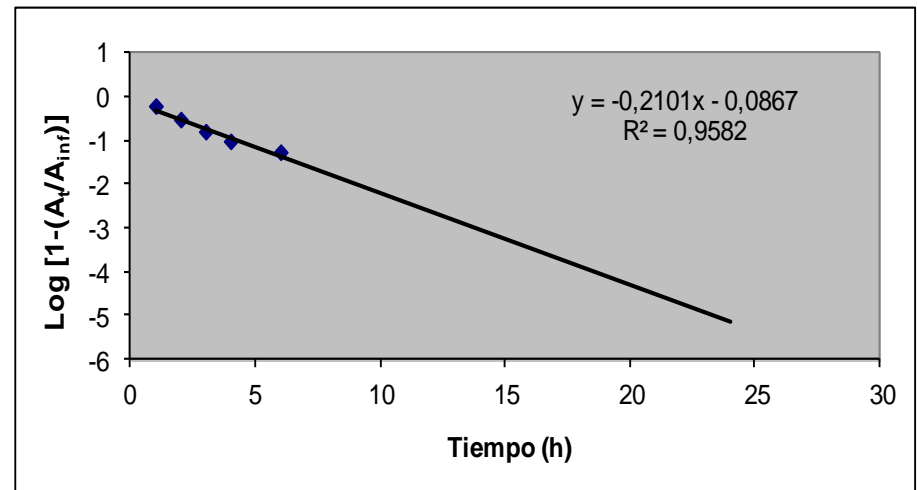
Parámetros del modelo: Constante de absorción (K_a)

35

Método de Wagner y Nelson: ejemplo



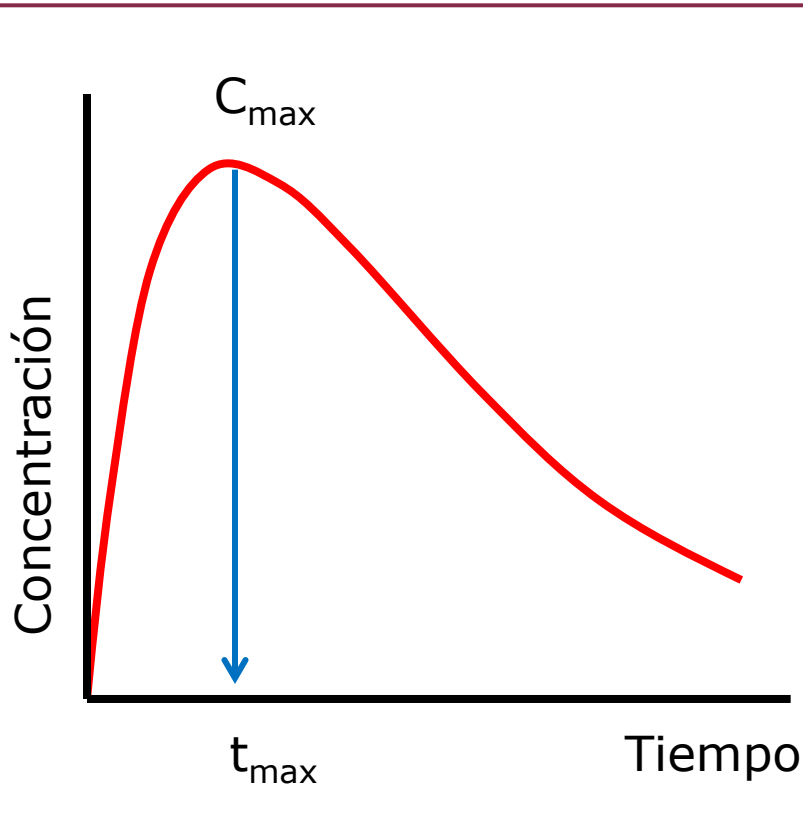
K_a : $0,45 \text{ h}^{-1}$



Parámetros del modelo:

t_{\max} y C_{\max}

36



$$C_p = \frac{F \cdot D \cdot K_a}{V_d \cdot (K_a - K_e)} \cdot (e^{-K_e \cdot t} - e^{-K_a \cdot t})$$

En t_{\max} $\longrightarrow \frac{dA}{dt} = \frac{dC}{dt}$

$$\frac{dA}{dt} = -K_a \cdot A \implies A = A_0 \cdot e^{-K_a \cdot t}$$

$$\frac{dC}{dt} = -K_e \cdot C \implies C = C_0 \cdot e^{-K_e \cdot t}$$

Parámetros del modelo:

t_{\max} y C_{\max}

$$K_a \cdot A_0 \cdot e^{-K_a \cdot t_{\max}} = K_e \cdot C_0 \cdot e^{-K_e \cdot t_{\max}}$$



Si no hay tiempo de latencia

$$A_0 = C_0$$

$$t_{\max} = \frac{\text{Ln}\left(\frac{K_a}{K_e}\right)}{K_a - K_e}$$

$$C_{\max} = \frac{F \cdot D \cdot K_a}{V_d \cdot (K_a - K_e)} \cdot \left(e^{-K_e \cdot t_{\max}} - e^{-K_a \cdot t_{\max}} \right)$$

Parámetros del modelo: volumen de distribución

38

$$AUC_0^\infty = \frac{F \cdot D}{K_e \cdot V_d} = \frac{F \cdot D}{Cl}$$

$$V_d = \frac{F \cdot D}{AUC_0^\infty \cdot K_e}$$

Solamente se puede estimar el volumen de distribución si se conoce la fracción biodisponible

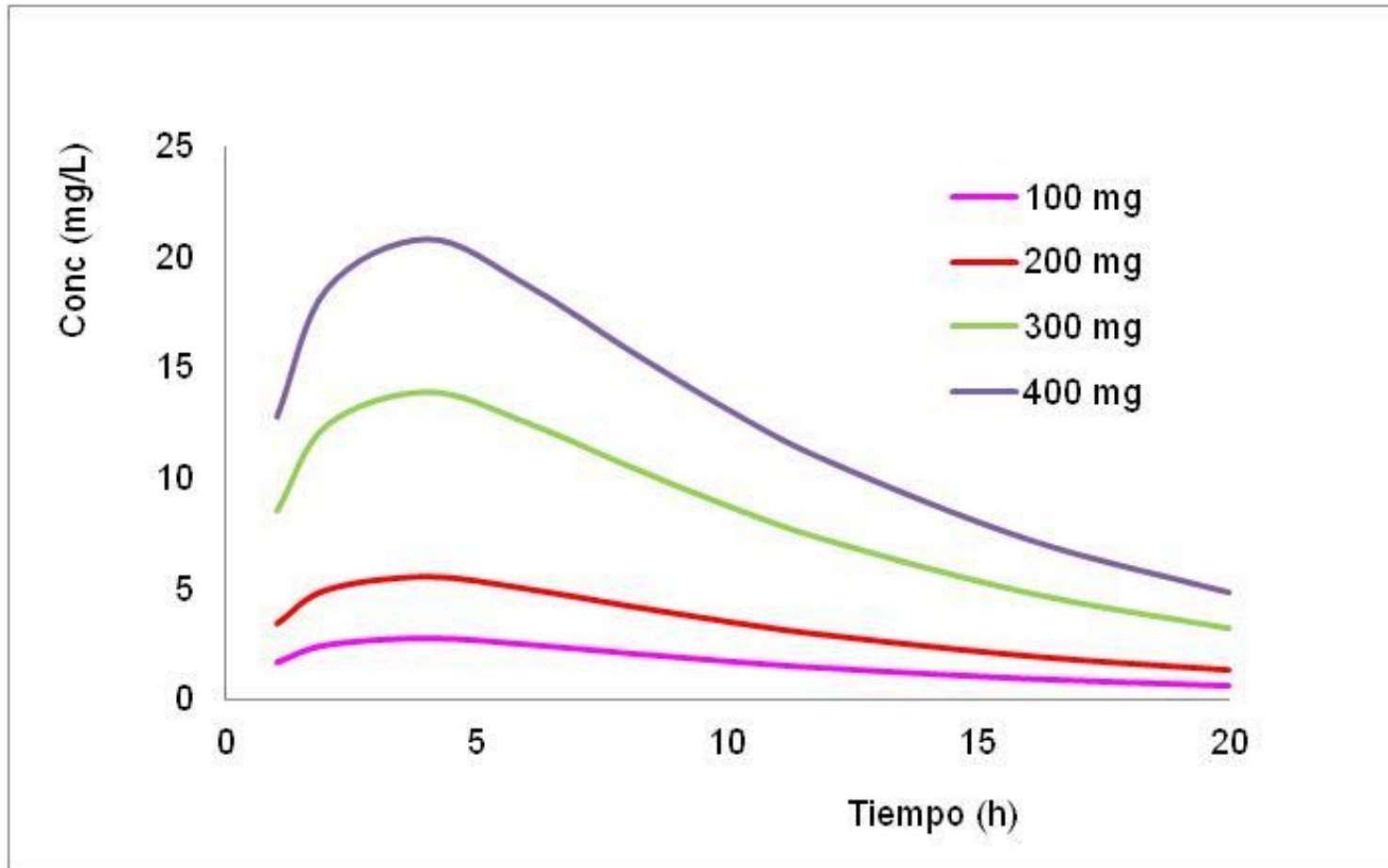
Factores que afectan al perfil concentración-tiempo

39

- Dosis
- Biodisponibilidad
- Constante de eliminación
- Volumen de distribución
- Constante de absorción

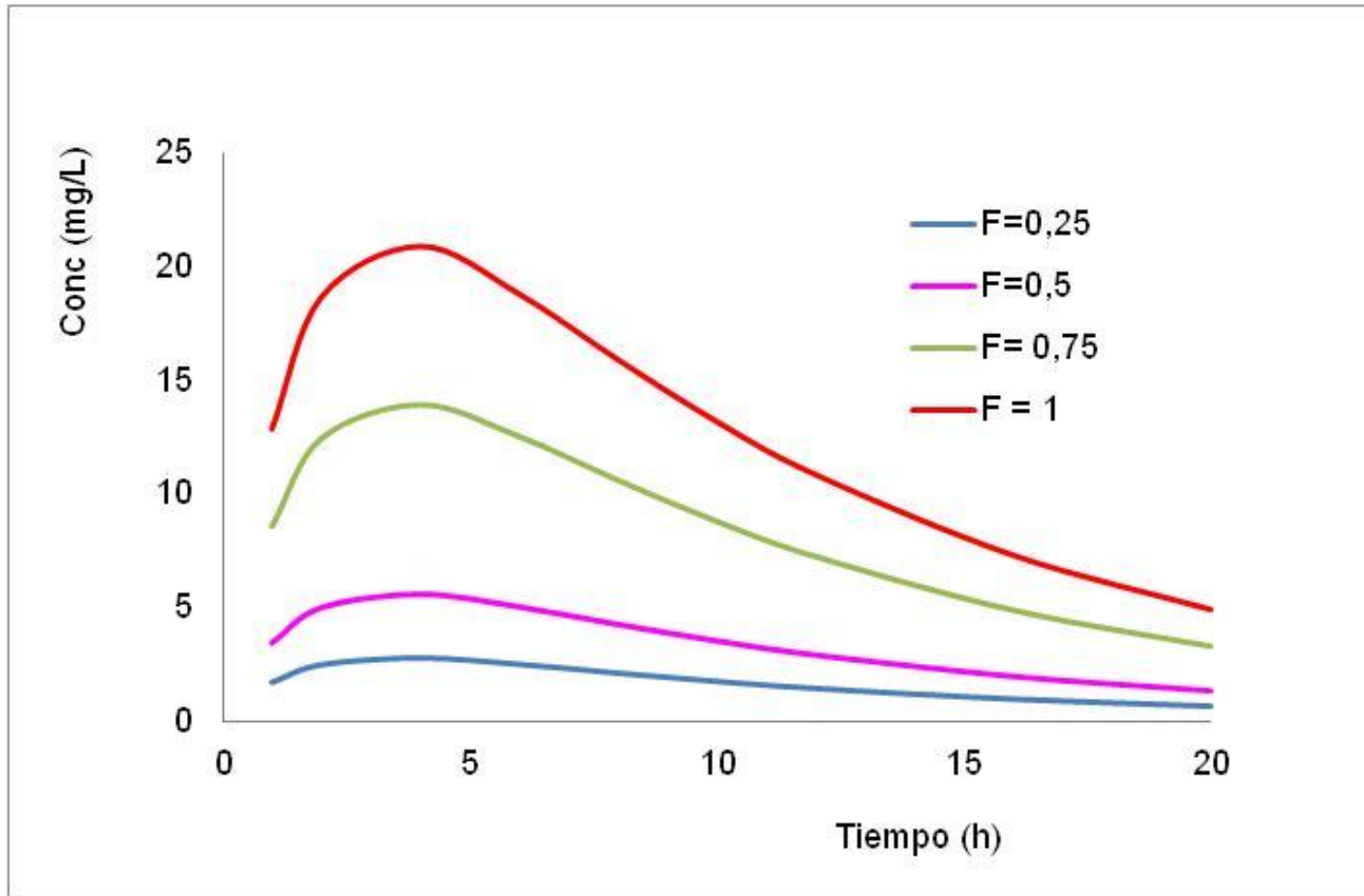
Factores que afectan al perfil concentración-tiempo: dosis

40



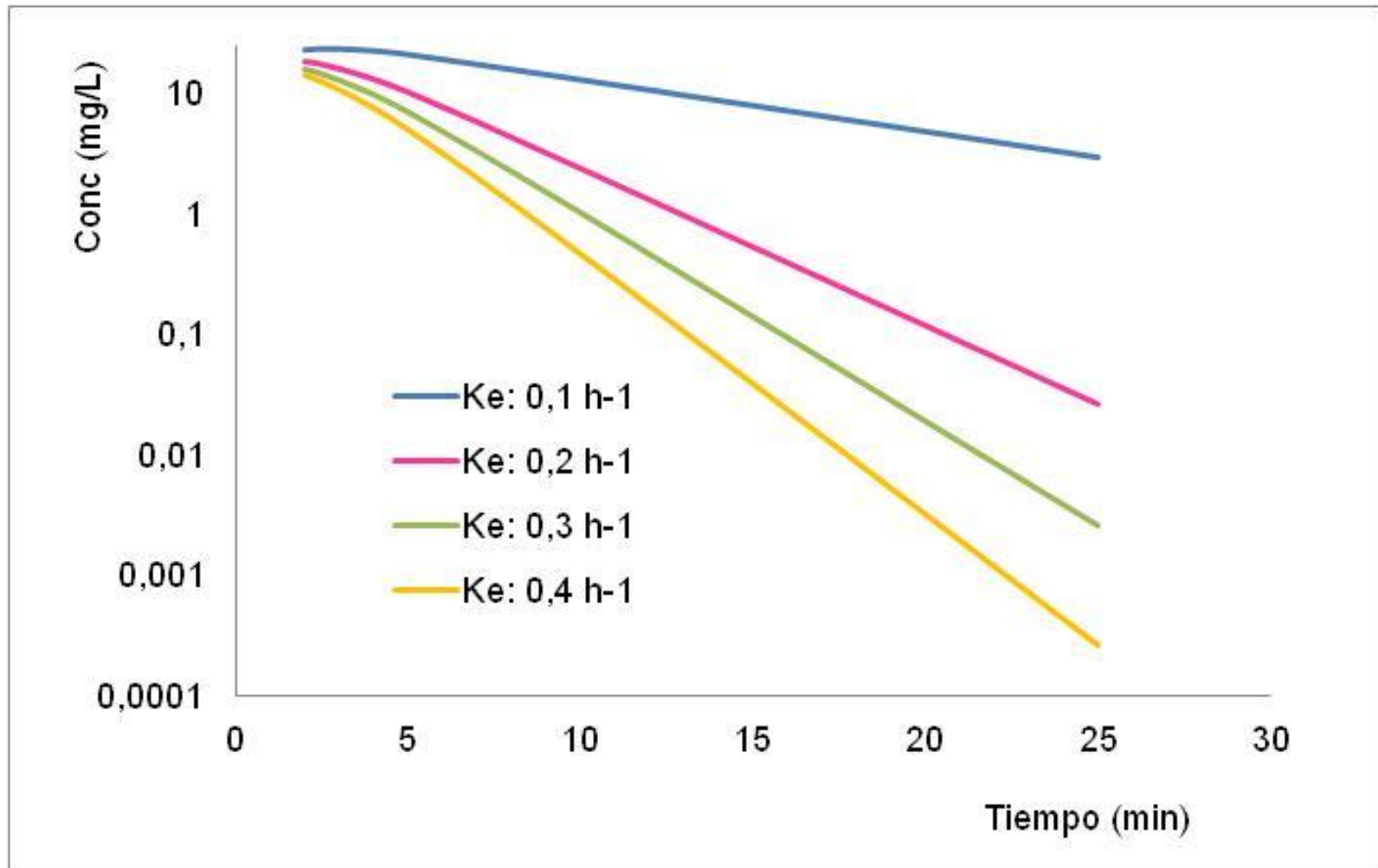
Factores que afectan al perfil C-t: biodisponibilidad

41



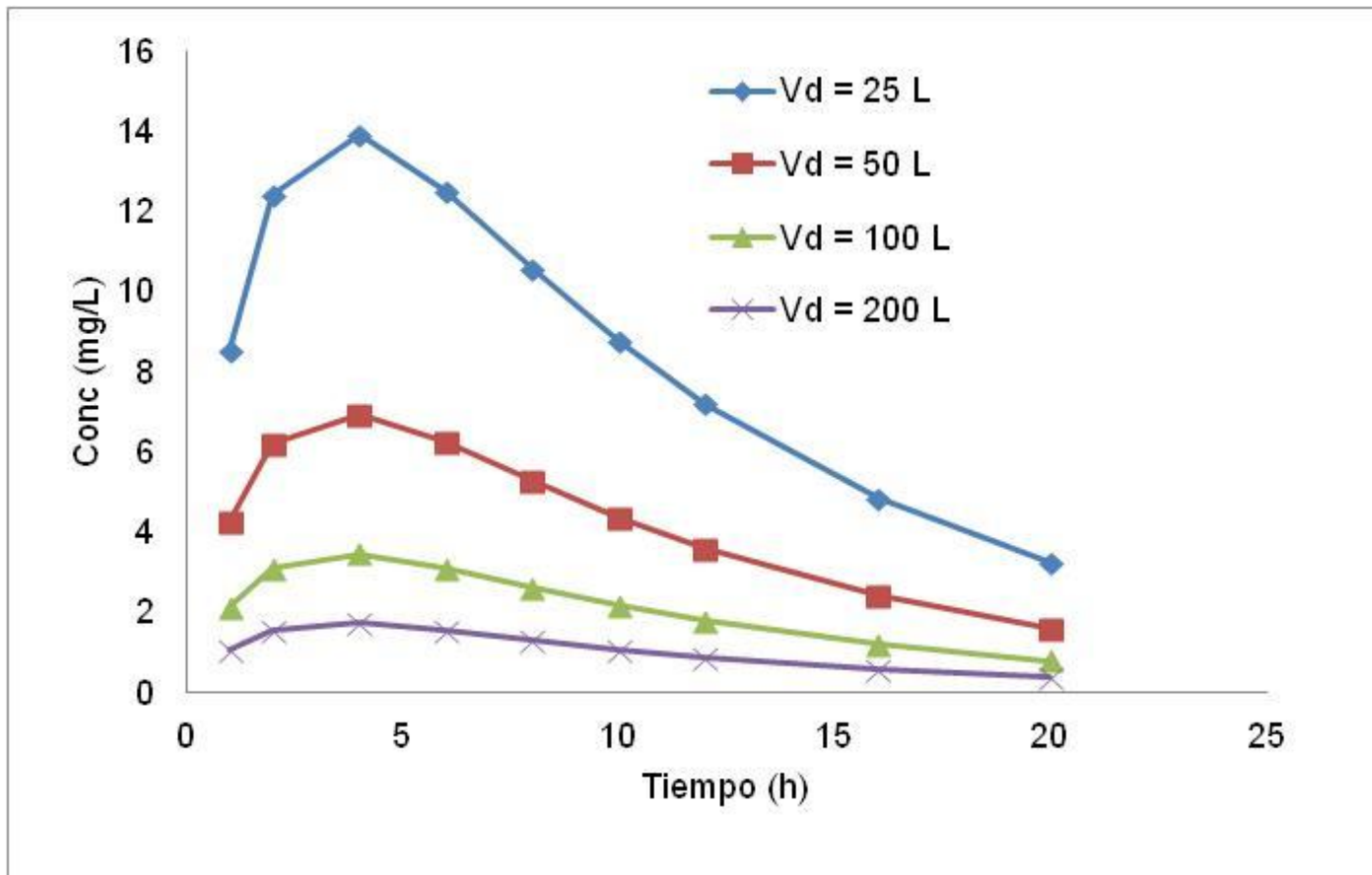
Factores que afectan al perfil concentración-tiempo: K_e

42



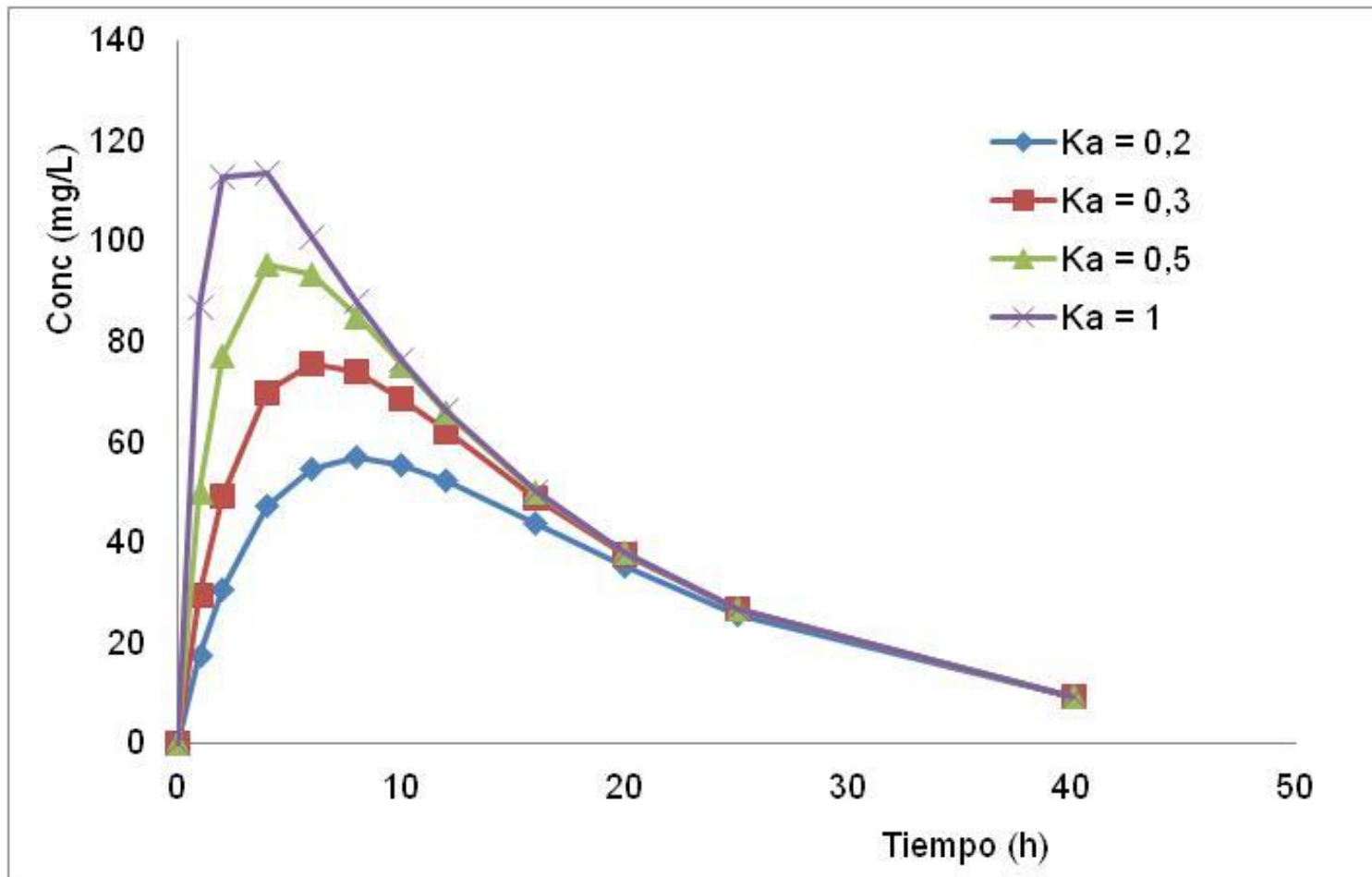
Factores que afectan al perfil C-t: volumen de distribución

43



Factores que afectan al perfil concentración-tiempo: K_a

44

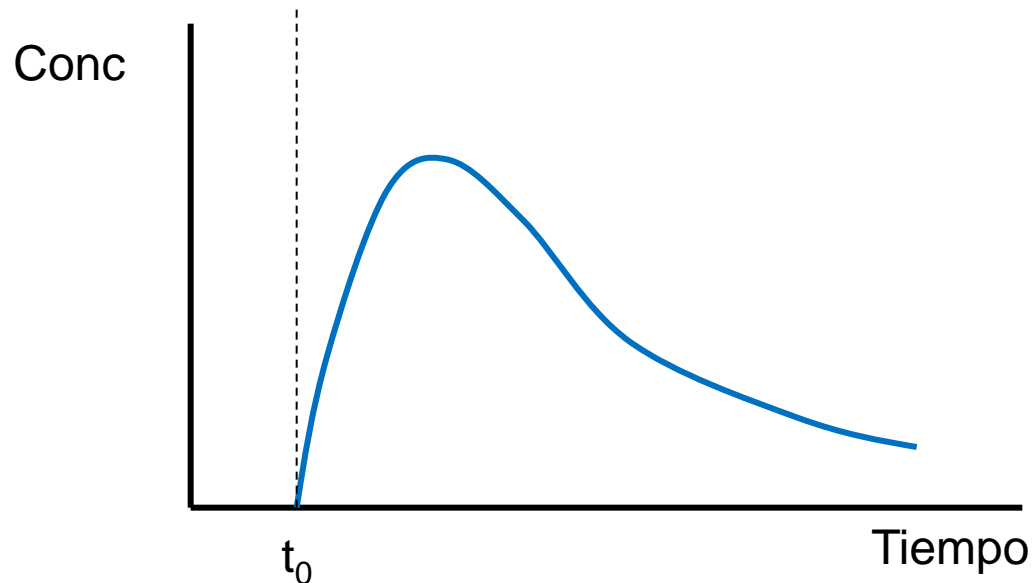


Tiempo de latencia

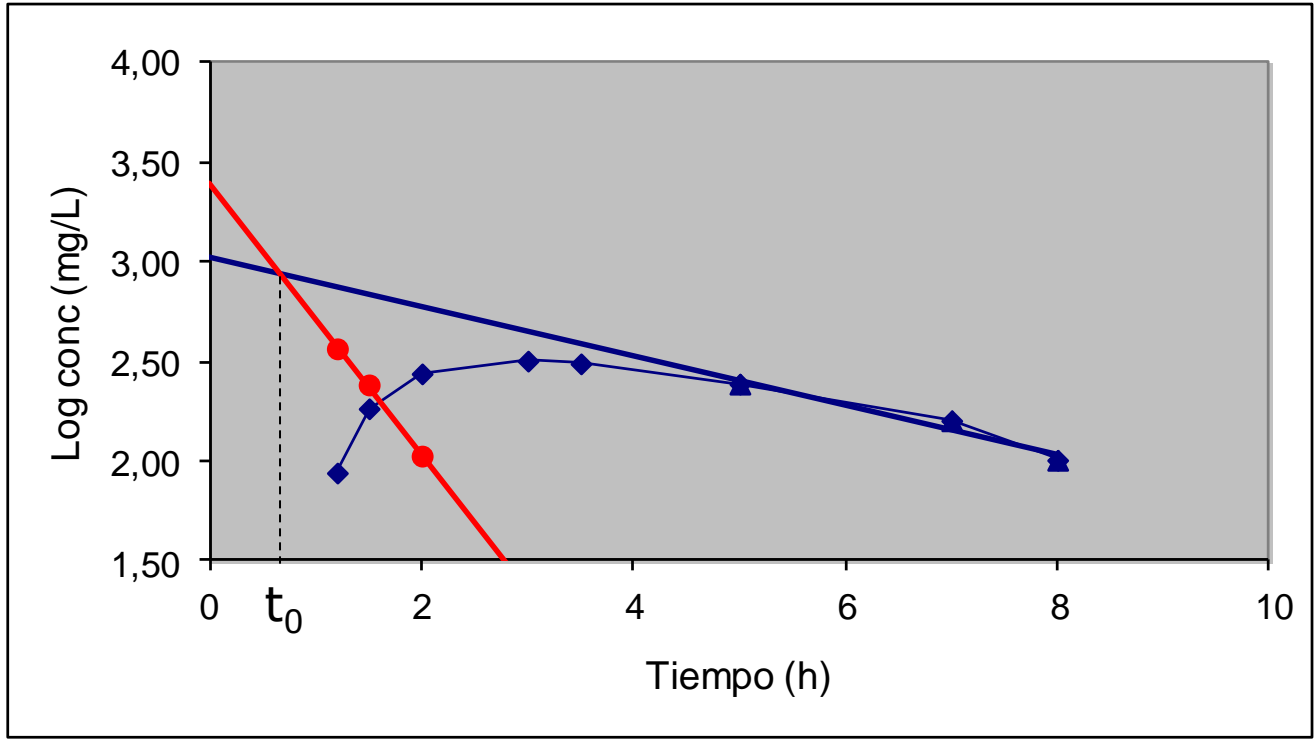
45

t_0

Tiempo que transcurre antes de que el fármaco acceda a la circulación sistémica en cantidad suficiente para que pueda detectarse en el plasma mediante un método analítico apropiado y sensible



Tiempo de latencia



Fenómeno flip-flop

47

- $K_a > K_e$ (lo más frecuente)
- $K_a < K_e$ (fenómeno flip-flop)

Fenómeno flip-flop

48

