



Modelo de un compartimento

Dra. María Nella Gai





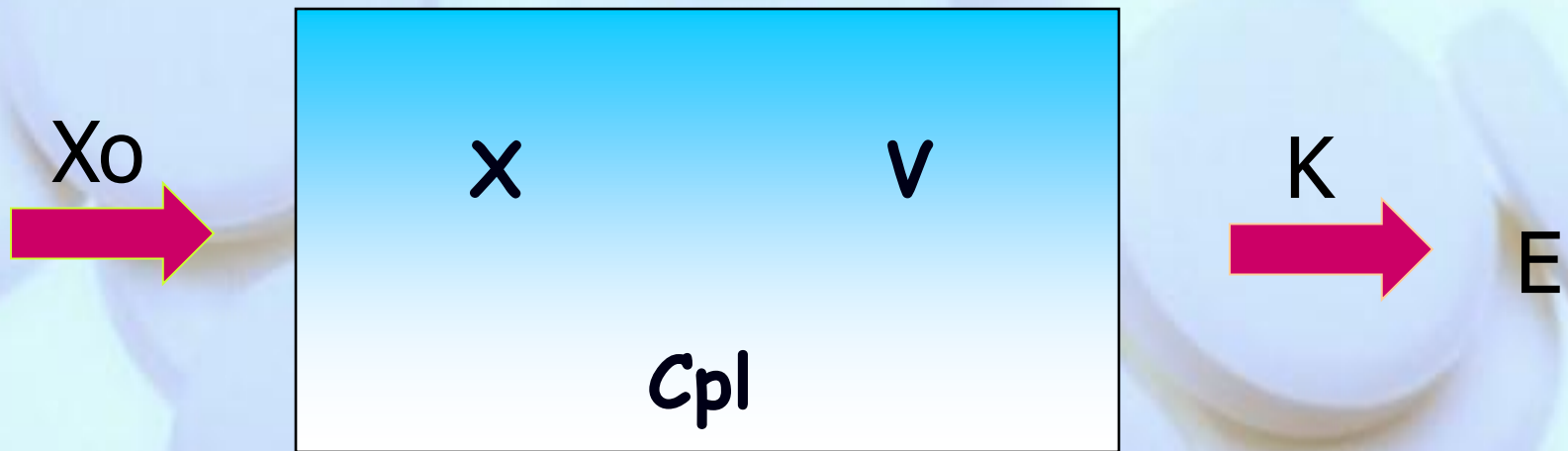
Tipos de administración

- Bolus i.v
- Infusión i.v.
- Bolus + infusión i.v.
- Infusión iv rápida + infusión iv lenta
- Administración extravascular
- Dosis múltiple i.v. y extravascular

Bolus i.v

- Considera la administración de fármaco directamente a la circulación y en forma **instantánea**
- X_0 = Dosis
- K = constante de velocidad de eliminación
- V_d = volumen de distribución
- $t_{1/2}$ = vida media
- Cl = clearance
- ABC = área bajo la curva de concentración plasmática versus tiempo

Modelo de un compartimento Bolus i.v.



$$\frac{dX}{dt} = -K \cdot X$$


$$\frac{dX}{X} = -K \cdot dt$$

$$\int \frac{dX}{X} = -\int K \cdot dt \quad \text{¿límites?}$$

$$\int_{X_0}^X \frac{dX}{X} = -\int_0^t K \cdot dt$$


$$\ln X - \ln X_0 = -Kt$$

$$X = X_0 \cdot e^{-Kt}$$

$$\frac{X}{Vd} = C_{pl}$$

$$C = C_0 \cdot e^{-Kt}$$



Significado de X , C y V_d

- X = cantidad de fármaco en el organismo
- C = concentración plasmática
- V_d = constante de proporcionalidad que relaciona X con C
- ¿Límites de V_d ?

¿Cómo se reconoce el modelo?

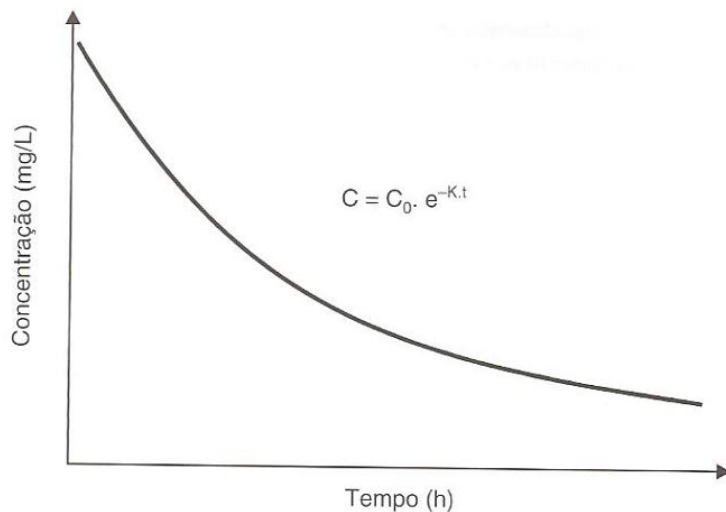


Figura 2.2 Representação gráfica do decaimento das concentrações plasmáticas do fármaco após administração da dose segundo o modelo monocompartimental.

$$C = C_0 \cdot e^{-Kt}$$

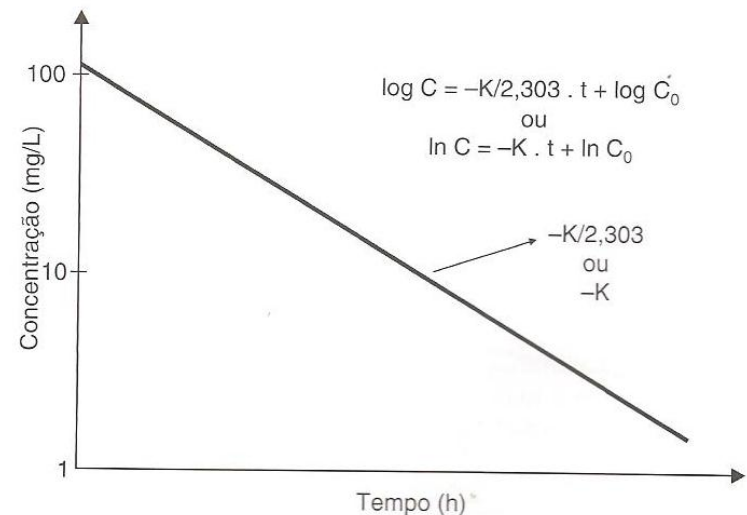
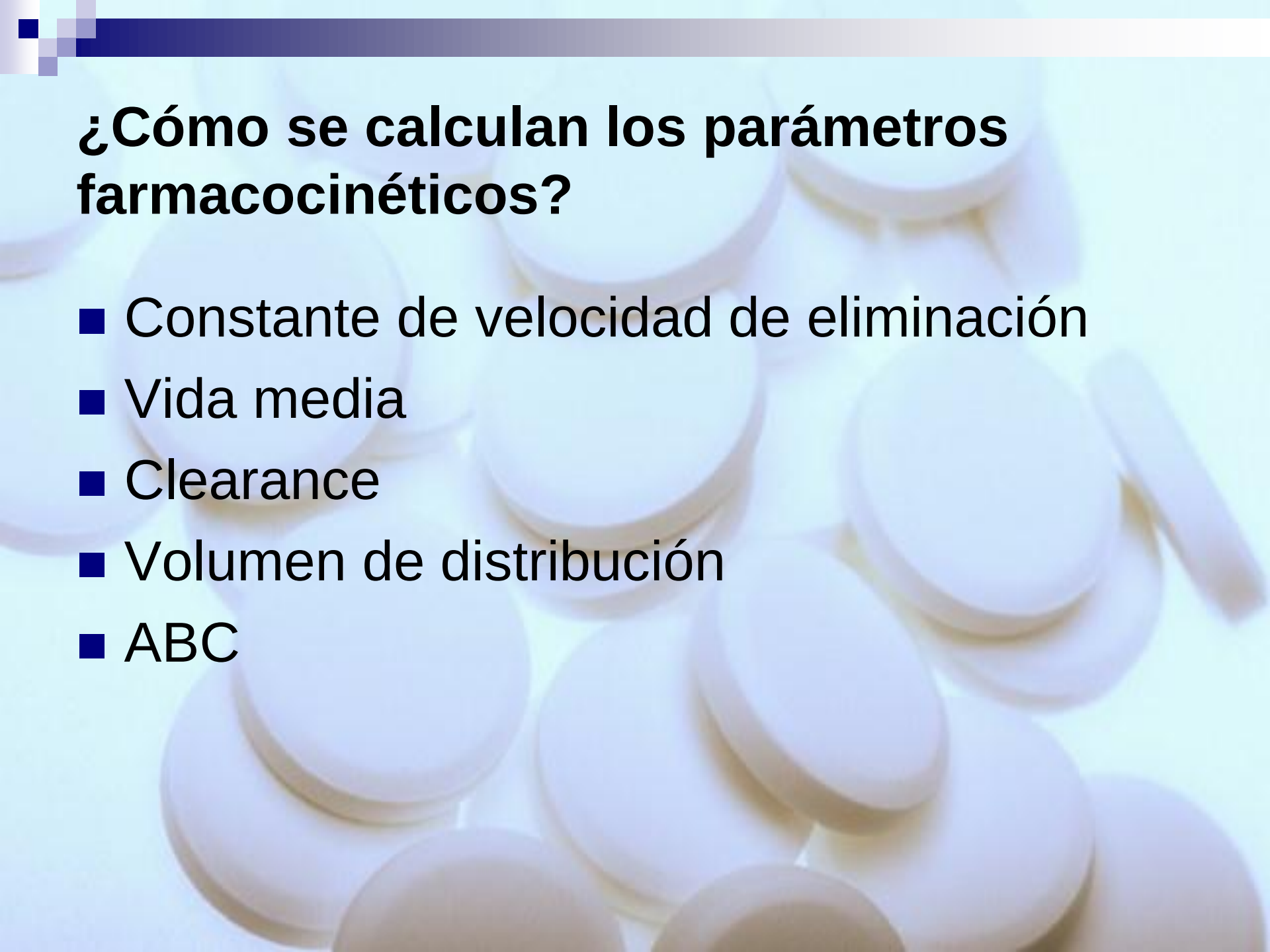


Figura 2.3 Representação gráfica do decaimento das concentrações plasmáticas do fármaco após administração da dose segundo o modelo monocompartimental (escala logarítmica).

$$\ln C = \ln C_0 - Kt$$



¿Cómo se calculan los parámetros farmacocinéticos?

- Constante de velocidad de eliminación
 - Vida media
 - Clearance
 - Volumen de distribución
 - ABC
- 

Vida media

Tiempo necesario para que una cantidad o Cpl disminuya a la mitad.

$$C = C_0 \cdot e^{-Kt}$$

$$\frac{C_0}{2} = C_0 \cdot e^{-Kt_{1/2}}$$

$$t_{1/2} = \frac{0.693}{K}$$

Tiempo para considerar completamente eliminado el fármaco

T1/2	% eliminado	% remanente
1	50	50
2	75	25
3	87.5	12.5
4	93.75	6.25
5	96.875	3.125
6	98.4375	1.5625
7	99.219	0.781
10	99.902	0.098

Semivida de eliminación de algunos fármacos

Fármaco	Semivida ($t_{1/2}$) horas	Fármaco	Semivida ($t_{1/2}$) horas
Aciclovir	2,4±0,7	Imipramina	1,5±0,1
Alprazolam	12,0±2	Labetol	18,0±2,0
Amikacina	2,3±0,4	Litio	22,5±8,3
Ampicilina	1,3±0,2	Metoprolol	3,2±0,2
Cimetidina	1,9±0,3	Nifedipino	1,8±0,4
Clonidina	12,0±7,2	Paracetamol	2,0±0,4
Diazepam	43,0±13,1	Prazosin	2,9±0,2
Digoxina	39,0±13,0	Ribavirina	28,0±7,4
Etambutol	3,1±0,4	Sotalol	12,0±3,1
Furosemida	1,5±0,1	Sumatriptan	1,9±0,3

Volumen de distribución

$$V_d = \frac{\text{Cantidad de } F \text{ en el organismo}}{C_{pl}}$$

$$V_d = \frac{X_0}{C_0}$$

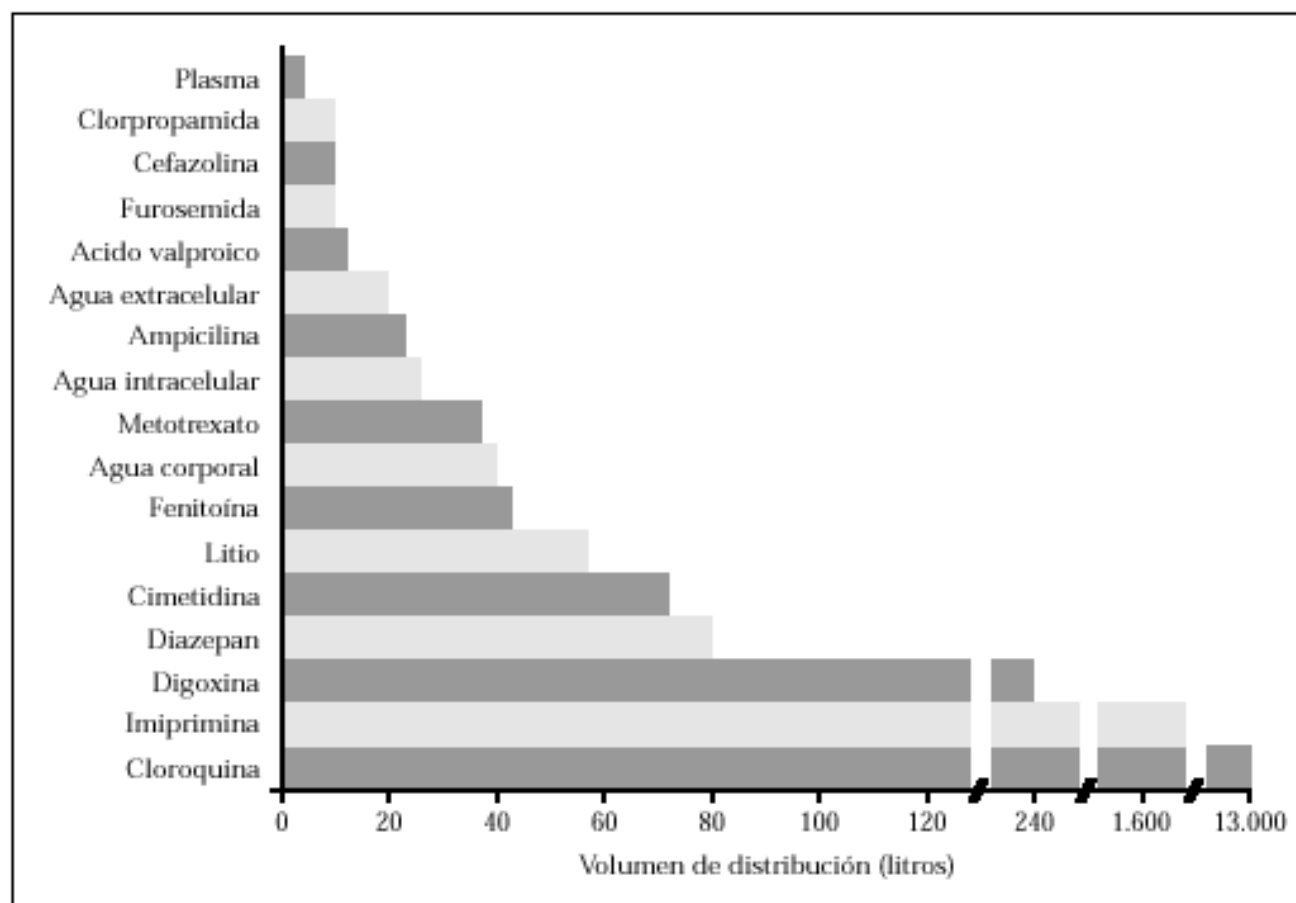


Figura 2
Volumen de distribución de algunos fármacos



Clearance

- Medida de eliminación
- Fracción de V_d que es depurada (limpiada) de fármaco por unidad de tiempo
- $Cl = K \cdot V_d$
- Habitualmente se expresa en:
volumen/tiempo/peso



Vida media

- ✿ $t_{1/2} = 0.693/K$
- ✿ $K = Cl/V_d$
- ✿ $t_{1/2} = 0.693V_d/Cl$
- ✿ ¿Qué factores hacen variar la vida media?

Área bajo la curva de concentración plasmática versus tiempo

$$ABC = \int_0^{\infty} C dt = \int_0^{\infty} C_0 \cdot e^{-Kt} dt = \frac{C_0}{K}$$

Como:

$$C_o = \frac{X_o}{V_d}$$

ABC = Dosis/Clearance

Parámetro muy importante en los estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia.



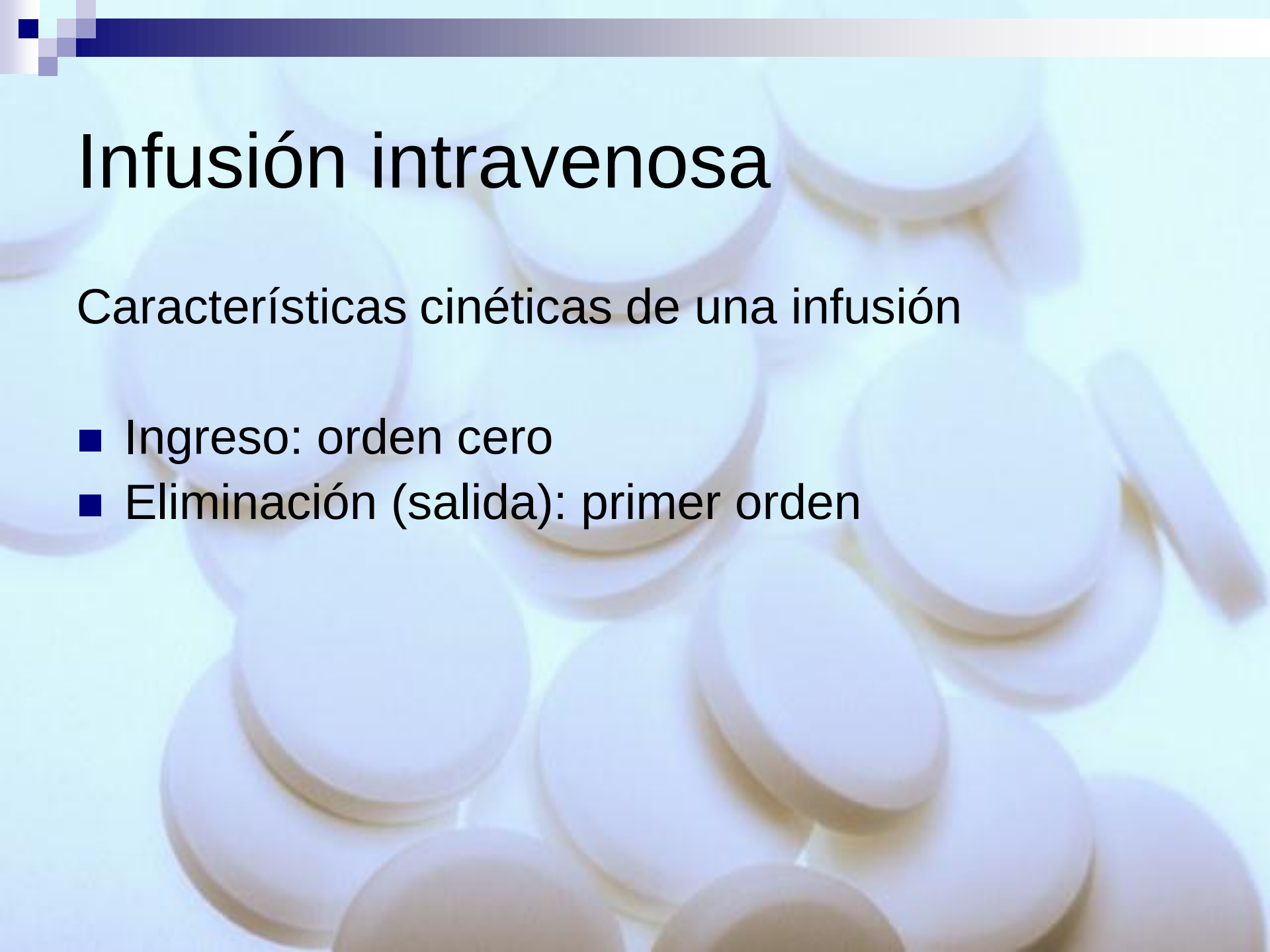
Comportamiento de los parámetros en cinéticas lineales

- V_d
 - Vida media
 - Clearance
 - K
 - ABC
- 

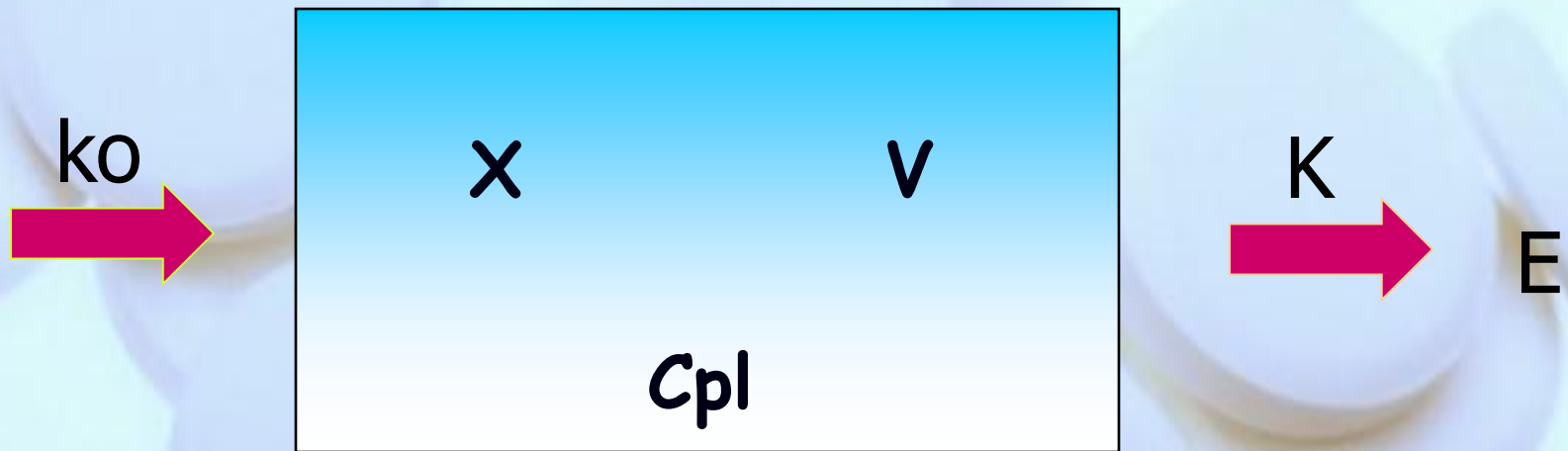


Infusión intravenosa

Características cinéticas de una infusión

- Ingreso: orden cero
 - Eliminación (salida): primer orden
- 

Modelo de un compartimento. Infusión i.v



$$\frac{dX}{dt} = ko - K \cdot X$$


$$X = \frac{ko}{K} (1 - e^{-Kt})$$

$$C_{pl} = \frac{ko}{K \cdot Vd} (1 - e^{-Kt})$$



Infusión intravenosa

- Al cabo de un cierto tiempo se llega a una concentración estable
- Concentración en estado estacionario o en steady state.
- ¿Qué es en clínica esta C_{ee} o C_{ss} ?

Tiempo para alcanzar el estado estacionario

T1/2	% de EE	% que falta
1	50	50
2	75	25
3	87.5	12.5
4	93.75	6.25
5	96.875	3.125
6	98.4375	1.5625
7	99.219	0.781
10	99.902	0.098



Infusión intravenosa

$$C_{ss} = \frac{k_0}{K \cdot Vd}$$

$$k_0 = C_{ss} \cdot K \cdot Vd$$



Infusión intravenosa

- Tiempo necesario para alcanzar el EE: 5 a 7 vidas medias
- Nivel alcanzado del EE: depende de la velocidad de infusión
- ¿Qué pasa cuando 5-7 vidas medias es un tiempo excesivo para alcanzar la C útil?



Bolus + Infusión intravenosa

- Bolus:
- $C = C_{ss}$ es el objetivo
- Dosis necesaria $X_0 = C_{ss} \cdot V_d$
- Infusión
- $k_0 = C_{ss} \cdot K \cdot V_d$

Bolus + Infusión intravenosa

- ¿Resultante de ambas administraciones?
- Bolus i.v
- $C = C_0 \cdot e^{-Kt}$
- $C = C_{ss} \cdot e^{-Kt}$
- Infusión i.v
- $C = C_{ss} - C_{ss} \cdot e^{-Kt}$
- Resultante: $C = C_{ss}$ todo el tiempo

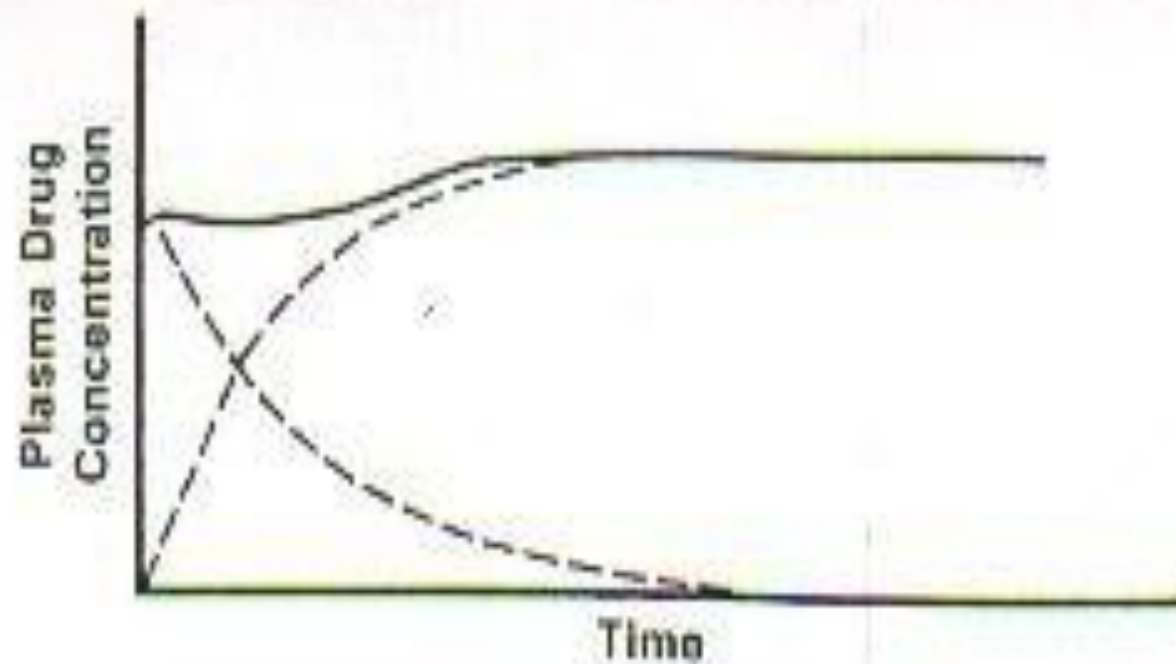


Figure 23C Plasma drug concentrations resulting from an intravenous loading dose given with a continuous infusion



Infusión rápida + infusión lenta

- Administrar primero una infusión rápida, que alcance la C requerida en menor tiempo
- Cuando se logre esa C , cambiar por la velocidad de infusión más lenta o “normal”
- Para ello hay que plantearse primero en qué tiempo se quiere alcanzar la C útil.

Infusión rápida + infusión lenta

$$C = \frac{k_0}{KVd} (1 - e^{-KT})$$

- Calcular la velocidad de infusión (k_0 rápida) necesaria para llegar a la C en el tiempo especificado (T)
- Calcular la velocidad de infusión (k_0 “normal”) necesaria para llegar a la C_{ss}
- Administrar la infusión rápida por el tiempo especificado y cambiar por la “normal” o lenta

Cálculo de parámetros en infusión i.v

- Si: $C = C_{ss} - C_{ss} \cdot e^{-Kt}$

- Entonces:

$$C_{ss} - C = C_{ss} \cdot e^{-Kt}$$

$$\ln(C_{ss} - C) = \ln C_{ss} - Kt$$

- Como

$$C_{ss} = \frac{k_0}{K \cdot Vd}$$

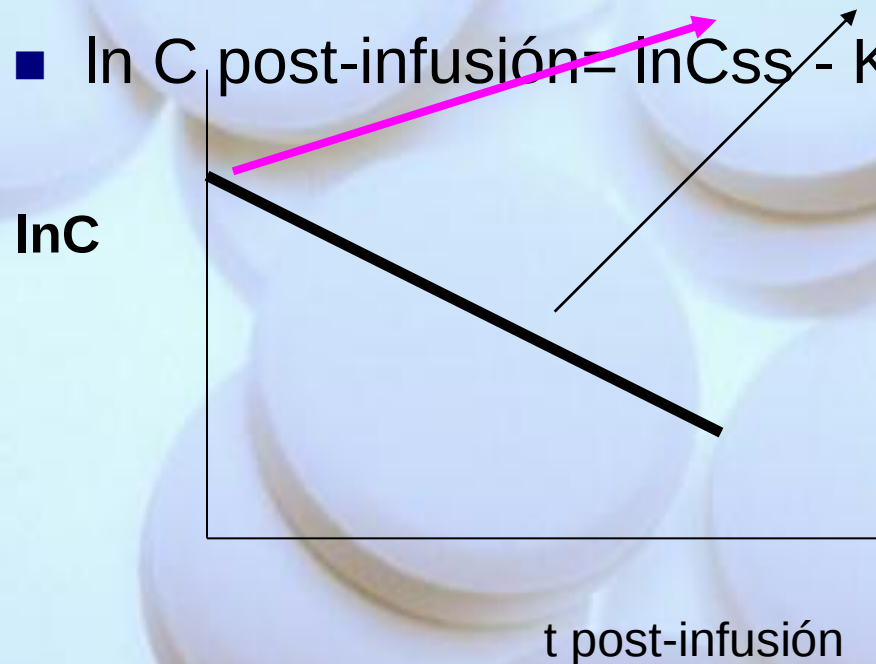
- Se obtiene Vd y Cl

Cálculo de parámetros post infusión i.v

- Al cortar la infusión, el decaimiento de la C se produce como si se hubiese administrado un bolus que hubiese generado la C a la que se cortó la infusión.
- La infusión puede cortarse bajo 2 circunstancias:
 - a.- Habiendo llegado al EE
 - b.- No habiendo llegado al EE

Cálculo de parámetros post infusión i.v

- a.- Habiendo llegado al EE
- $C \text{ post-infusión} = C_{ss} \cdot e^{-Kt}$
- $\ln C \text{ post-infusión} = \ln C_{ss} - Kt$



$$C_{ss} = \frac{k_0}{K \cdot Vd}$$

Cálculo de parámetros post infusión i.v

- b.- No habiendo llegado al EE
- El modelo que describe al punto donde se cortó la infusión es incluido el paréntesis. La segunda parte describe el decaimiento de la C:

$$C_{post-infusión} = \frac{k_0}{KVd} (1 - e^{-KT}) \cdot e^{-Kt_{post-infusión}}$$



Intercepto es el ln de

$$\frac{k_0}{K \cdot Vd} (1 - e^{-KT})$$

De donde se obtiene Vd
y Cl

Pendiente es -K