

Dosis múltiple

Dra. María Nella Gai H

Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas

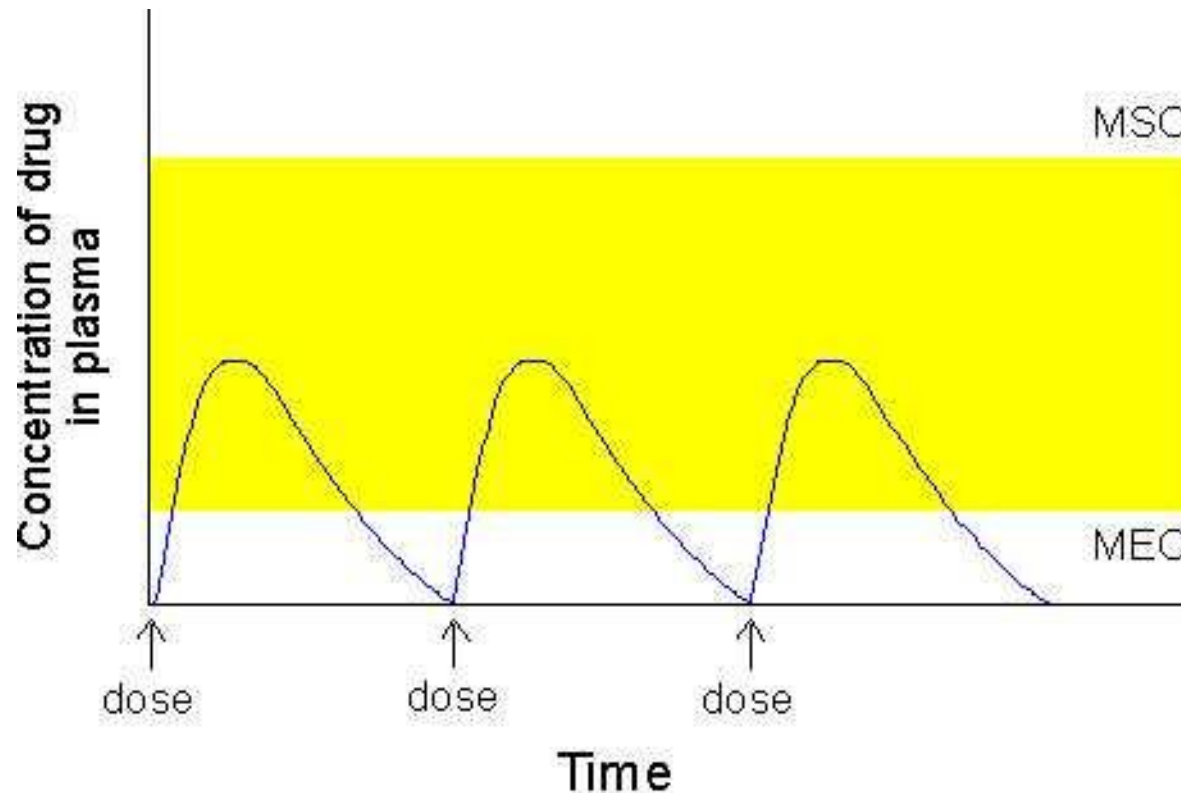
Universidad de Chile

- Conceptualmente, se asemeja a la infusión intravenosa
- Se administra en intervalos de dosificación
- Existe una dosis (X_0) y un intervalo (τ)
- Debe producirse el fenómeno de acumulación.
- Como la dosis no se administra en forma continua, se producen fluctuaciones

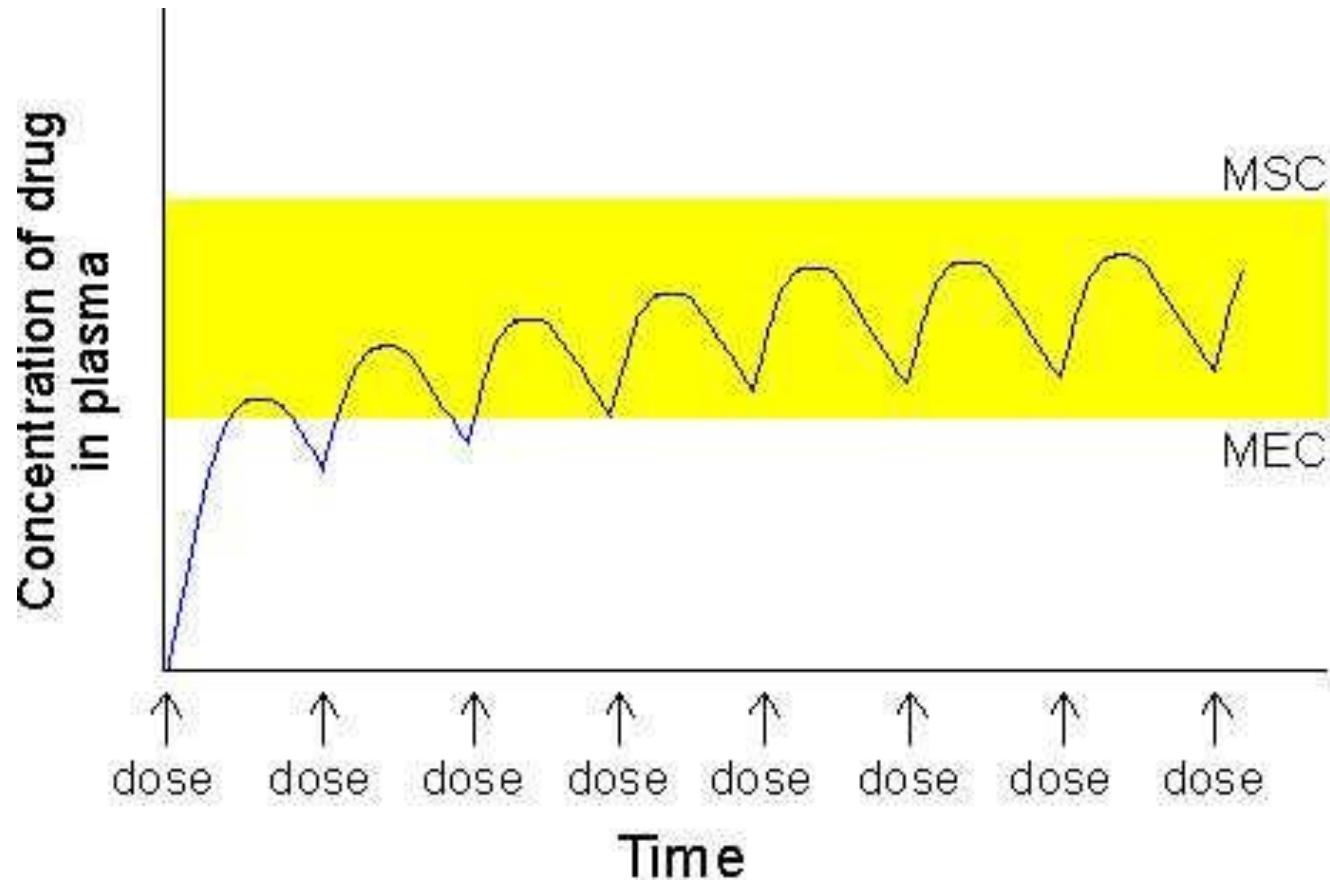
- 240 mg cada 24 horas
- 120 mg cada 12 horas
- 80 mg cada 8 horas
- 60 mg cada 6 horas
- 40 mg cada 4 horas
- 10 mg cada 1 hora
- Si se compara infusión iv con dosis múltiple, se obtiene la misma concentración promedio, pero con diferentes fluctuaciones (máxima y mínima)

- Una dosis y un intervalo de administración
¿siempre es dosis múltiple?

En farmacocinética: dosis múltiple $\neq$ dosis repetidas



Dosis múltiple: hay acumulación



Dosis repetidas

Fármaco	Vida media (h)	Intervalo dosis
Amoxicilina	1.2	6
Furosemida	1.5	12
Gentamicina	2	8
Insulina	1.75	12
Metformina	1.5	8

Dosis múltiple

Fármaco	Vida media (h)	Intervalo dosis
Tiroxina	110	24
Digoxina	43	24
Clonazepam	27	8-12
Litio	24	12
Diazepam	32	8-12

Concentración promedio en el EE

$$C_{EE} \text{ inf } iv = \frac{k_0}{KVd}$$

$$C_{EE}^{promedio} = \frac{X_o}{K \cdot Vd \cdot \tau}$$

$$C_{EE}^{promedio} = \frac{ABC}{\tau}$$

$$X_1^{\max} = X_0$$

$$X_1^{\min} = X_0 \cdot e^{-K\tau}$$

$$X_2^{\max} = X_1^{\min} + X_0$$

$$X_2^{\max} = X_0 \cdot e^{-K\tau} + X_0$$

$$X_2^{\max} = X_0 \left(1 + e^{-K\tau} \right)$$

$$X_2^{\min} = X_2^{\max} \cdot e^{-K\tau}$$

$$X_2^{\min} = X_0 \left(1 + e^{-K\tau} \right) \cdot e^{-K\tau}$$

$$X_2^{\min} = X_0 \left(e^{-K\tau} + e^{-2K\tau} \right)$$

$$X_3^{\max} = X_2^{\min} + X_0$$

$$X_3^{\max} = X_0 + X_0 \left(e^{-K\tau} + e^{-2K\tau} \right)$$

$$X_3^{\max} = X_0 \left(1 + e^{-K\tau} + e^{-2K\tau} \right)$$

$$X_3^{\min} = X_3^{\max} \cdot e^{-K\tau}$$

$$X_3^{\min} = X_0 \left(e^{-K\tau} + e^{-2K\tau} + e^{-3K\tau} \right)$$

$$X_N^{\max} = X_0 \left(1 + e^{-K\tau} + e^{-2K\tau} + e^{-3K\tau} + \dots + e^{-(N-1)K\tau} \right)$$

$$X_N^{\min} = X_0 \left(e^{-K\tau} + e^{-2K\tau} + e^{-3K\tau} + \dots + e^{-NK\tau} \right)$$

Si al primer paréntesis le llamamos r:

¿Cómo se puede identificar el segundo?

$$\mathbf{r} * \mathbf{e}^{-K\tau}$$

$$X_N^{\max} = X_o \cdot r$$

$$X_N^{\min} = X_o \cdot r \cdot e^{-K\tau}$$

Si se resta: $\mathbf{r - r e^{-K\tau}}$

$$\mathbf{r - r e^{-K\tau} = 1 - e^{-NK\tau}}$$

$$r = \frac{1 - e^{-NK\tau}}{1 - e^{-K\tau}}$$

$$X_N^{\max} = X_0 \left(\frac{1 - e^{-NK\tau}}{1 - e^{-K\tau}} \right)$$

$$C_N^{\max} = \frac{X_0}{Vd} \left(\frac{1 - e^{-NK\tau}}{1 - e^{-K\tau}} \right)$$

$$X_N^{\min} = X_0 \left(\frac{1 - e^{-NK\tau}}{1 - e^{-K\tau}} \right) \cdot e^{-K\tau}$$

$$C_N^{\min} = \frac{X_0}{Vd} \left(\frac{1 - e^{-NK\tau}}{1 - e^{-K\tau}} \right) \cdot e^{-K\tau}$$

$$C_{\infty}^{\max} = \frac{X_0}{Vd} \left(\frac{1}{1 - e^{-K\tau}} \right)$$

$$C_{\infty}^{\min} = \frac{X_0}{Vd} \left(\frac{1}{1 - e^{-K\tau}} \right) \cdot e^{-K\tau}$$

Después de la administración de varias dosis, se llega a un estado estacionario, con fluctuación constante

Factor de acumulación R

- Se define como el número de veces que se acumula la dosis cuando se llega al estado estacionario.

$$R = \frac{C_{\infty}^{Max}}{C_1^{max}} = \frac{C_{\infty}^{Min}}{C_1^{min}} = \frac{1}{1 - e^{-K\tau}}$$

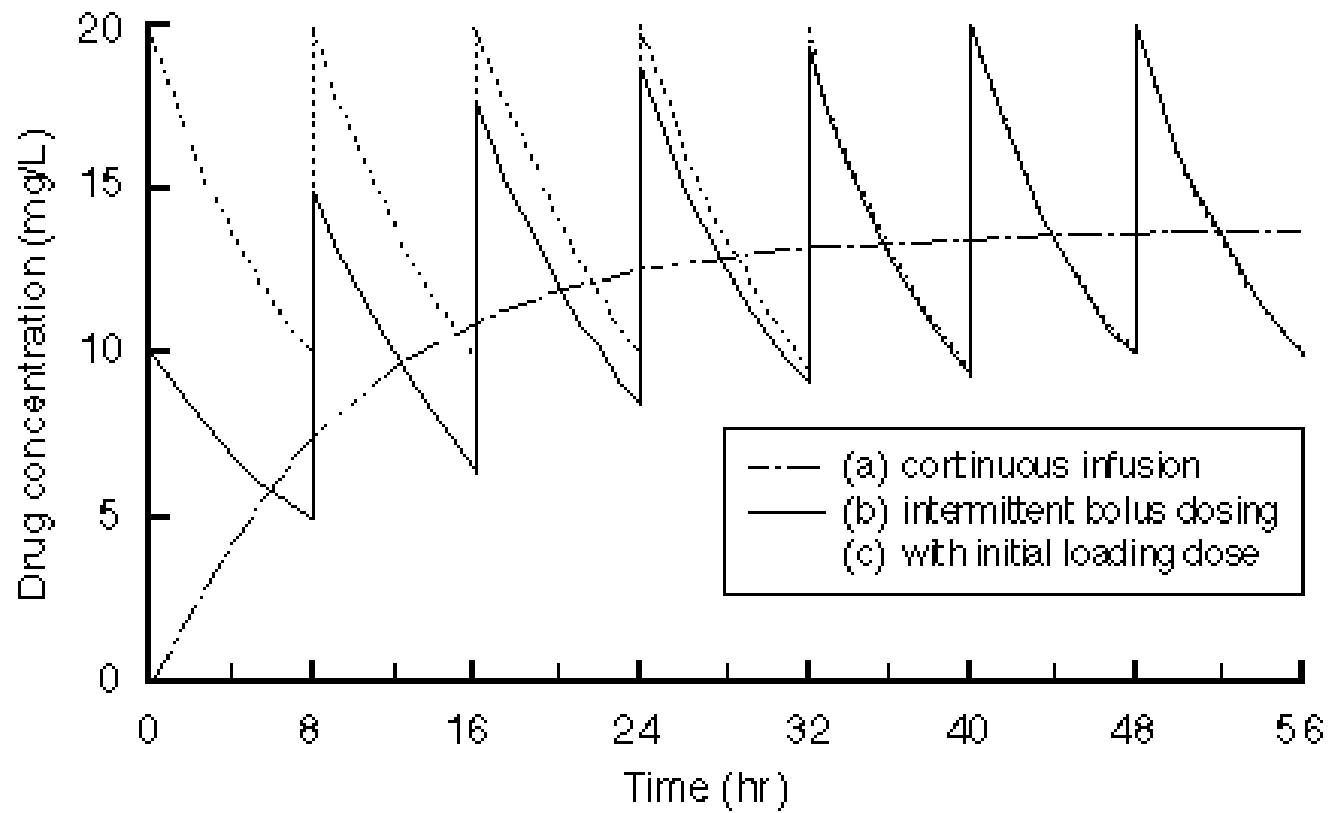
- Es adimensional

Vida media	R
1	2
2	1.33
3	1.14
4	1.07
0.5	3.4
0.2	7.7

¿Cuánto tiempo se necesita para llegar al EE?

- Igual que en la administración de infusión
- Si es muy largo, administrar dosis de carga
- Recordar que la dosis de carga depende del V_d y que lo que se debe reponer en las dosis siguientes es lo perdido en el intervalo.

Infusión fue de 60 mg/h
Dosis múltiple fue de 360 mg/6horas



Función para transformar dosis simple en múltiple

$$\left(\frac{1 - e^{-N\lambda_i \tau}}{1 - e^{-\lambda_i \tau}} \right)$$

- λ_i es la constante de velocidad del proceso que se quiere transformar en dosis múltiple
- Ejemplos:
- bolus iv 1 y 2 compartimentos
- Administración extravascular 1 y 2 comp

1 compartimento bolus iv

- Dosis simple:
$$C = \frac{Xo}{Vd} \cdot e^{-Kt}$$

- Dosis múltiple

$$C = \frac{Xo}{Vd} \left[\frac{1 - e^{-NK\tau}}{1 - e^{-K\tau}} \right] \cdot e^{-Kt}$$

2 compartimentos bolus iv

- Dosis simple

$$C = A \cdot e^{-\alpha t} + B \cdot e^{-\beta t}$$

- Dosis múltiple

$$C = A \left[\frac{1 - e^{-N\alpha\tau}}{1 - e^{-\alpha\tau}} \right] \cdot e^{-\alpha t} + B \left[\frac{1 - e^{-N\beta\tau}}{1 - e^{-\beta\tau}} \right] \cdot e^{-\beta t}$$

Administración extravascular. 1 compartimento

$$C = \underbrace{\frac{k_a F X_o}{V_d(k_a - K)}}_I (e^{-Kt} - e^{-k_a t})$$

$$C = \frac{k_a F X_o}{V_d(k_a - K)} \left[\left(\frac{1 - e^{-N K \tau}}{1 - e^{-K \tau}} \right) e^{-Kt} - \left(\frac{1 - e^{-N k_a \tau}}{1 - e^{-k_a \tau}} \right) e^{-k_a t} \right]$$

$$C = \frac{k_a F X_o}{V_d(k_a - K)} \left[\left(\frac{1}{1 - e^{-K \tau}} \right) e^{-Kt} - \left(\frac{1}{1 - e^{-k_a \tau}} \right) e^{-k_a t} \right]$$

t es cualquier tiempo entre 0 y τ

$$\frac{C_{\text{inf}}}{C_1} = \frac{\frac{k_a FX_o}{Vd(k_a - K)} \left[\left(\frac{1}{1 - e^{-K\tau}} \right) e^{-Kt} - \left(\frac{1}{1 - e^{-k_a\tau}} \right) e^{-k_a t} \right]}{\frac{k_a FX_o}{Vd(k_a - K)} [e^{-Kt} - e^{-k_a t}]} = R$$

Como habitualmente la próxima dosis se da cuando ha acabado la absorción:

$$\frac{C_{\text{inf}}}{C_1} = \frac{\frac{k_a FX_o}{Vd(k_a - K)} \left[\left(\frac{1}{1 - e^{-K\tau}} \right) e^{-Kt} \right]}{\frac{k_a FX_o}{Vd(k_a - K)} [e^{-Kt}]} = R = \left[\left(\frac{1}{1 - e^{-K\tau}} \right) \right]$$

Infusión iv corta en dosis múltiple

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

T tiempo que
dura la infusión

$$C = \frac{ko}{KVd} (1 - e^{-KT}) \frac{1 - e^{-NK(\tau - T)}}{1 - e^{-K(\tau - T)}}$$

Antes de
llegar al EE

$$C = \frac{ko}{KVd} (1 - e^{-KT}) \frac{1}{1 - e^{-K(\tau - T)}}$$

Cuando se llega al
EE