



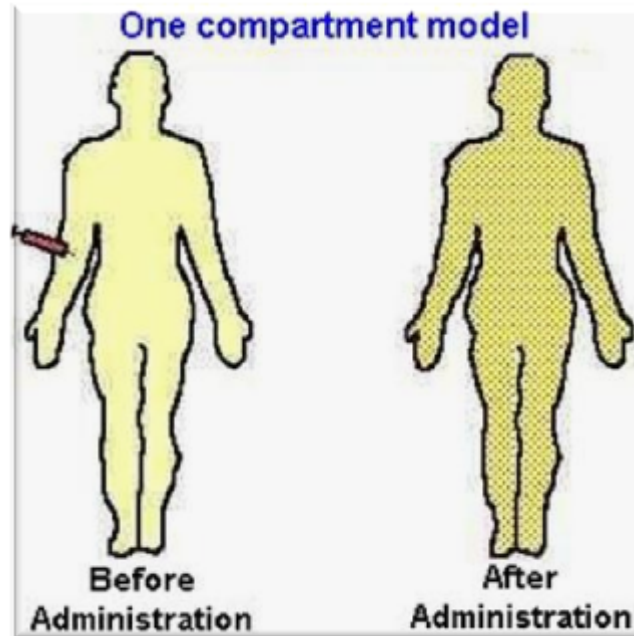
**UNIVERSIDAD DE CHILE**  
**Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas**  
**Departamento de Ciencias y Tecnología Farmacéuticas**

## **MODELO DE DOS COMPARTIMENTOS**

**PROF. EDDA COSTA**

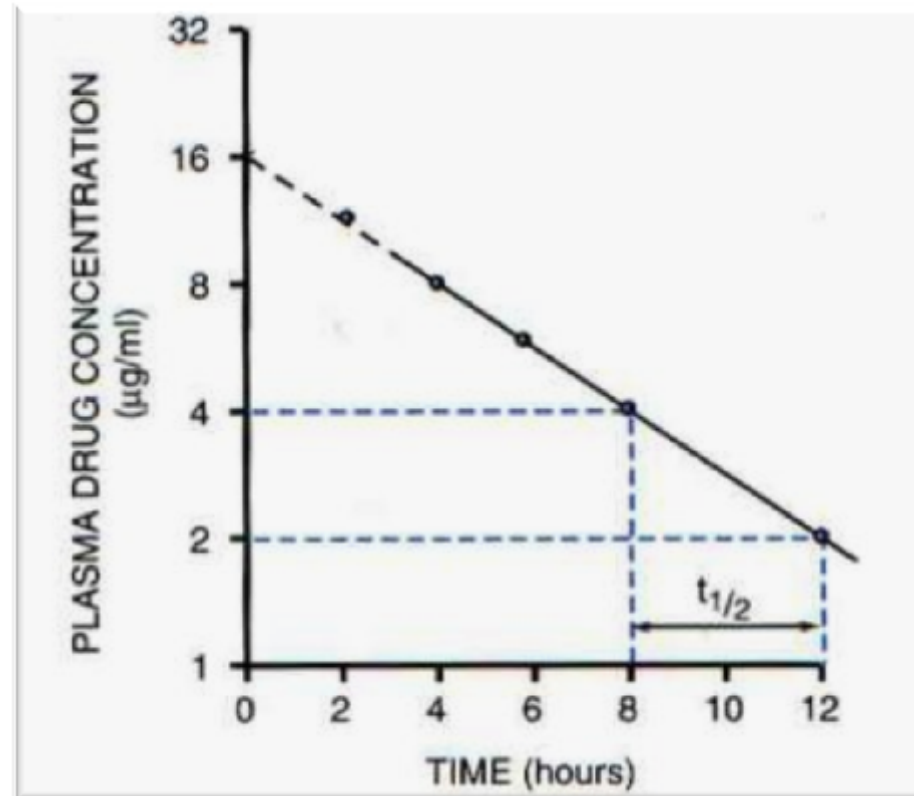
**-2011-**

# MODELO DE UN COMPARTIMENTO

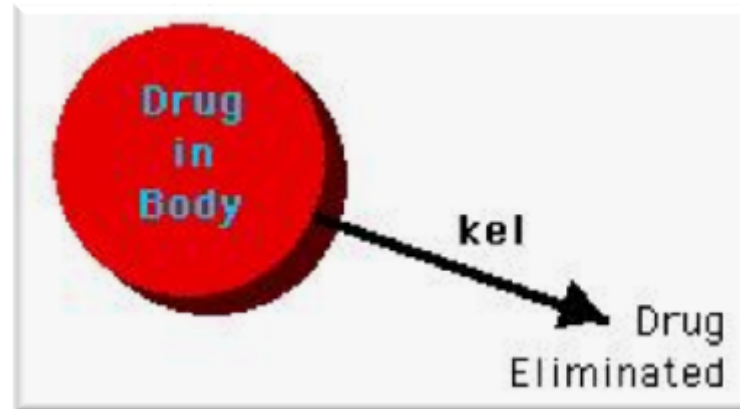


El fármaco ingresa a la circulación alcanza un equilibrio de distribución con todo el organismo en forma muy rápida que no es posible medirlo.

# MODELO DE UN COMPARTIMENTO

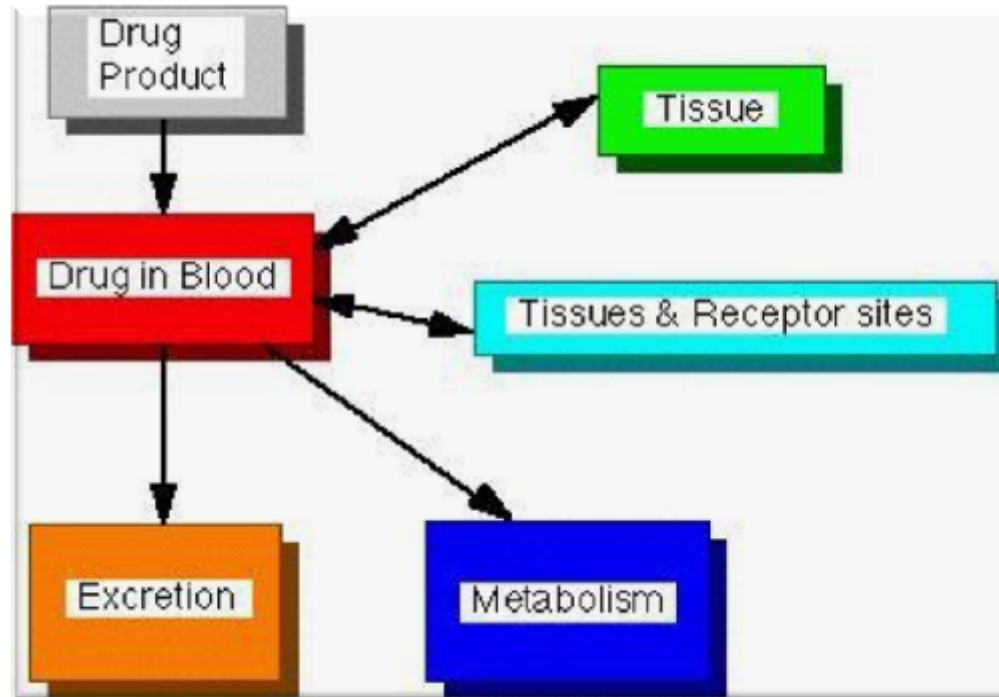


# MODELO DE UN COMPARTIMENTO



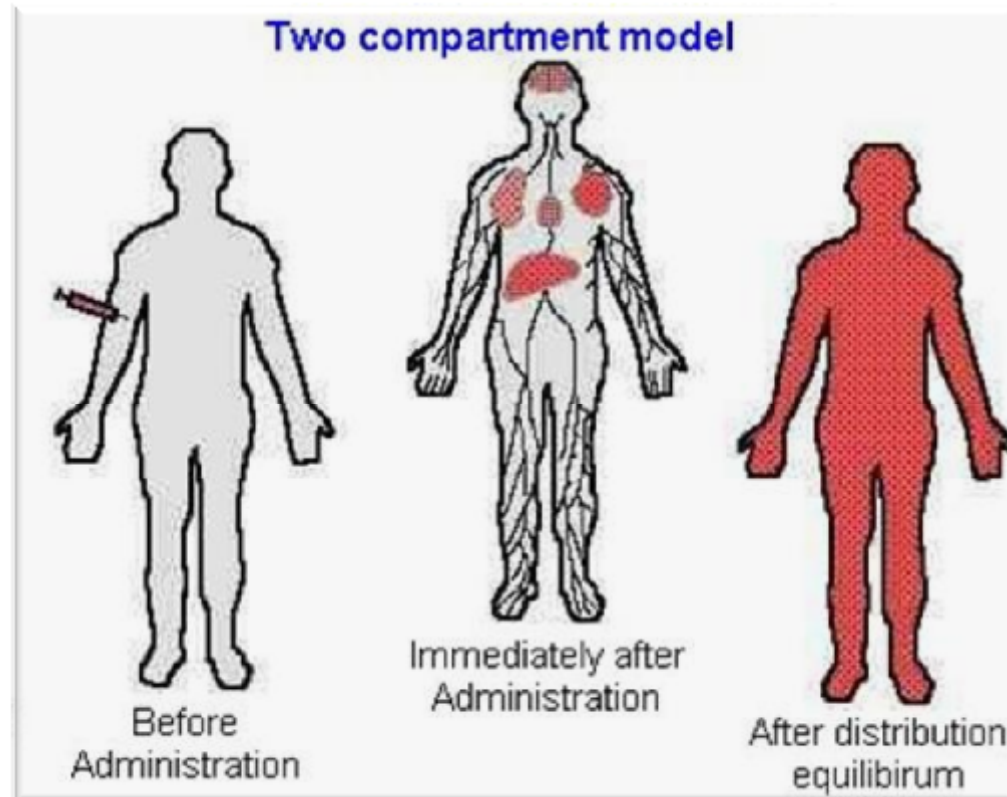
Proceso instantáneo, sólo se aprecia el proceso de eliminación.

# MODELO DE DOS COMPARTIMENTOS

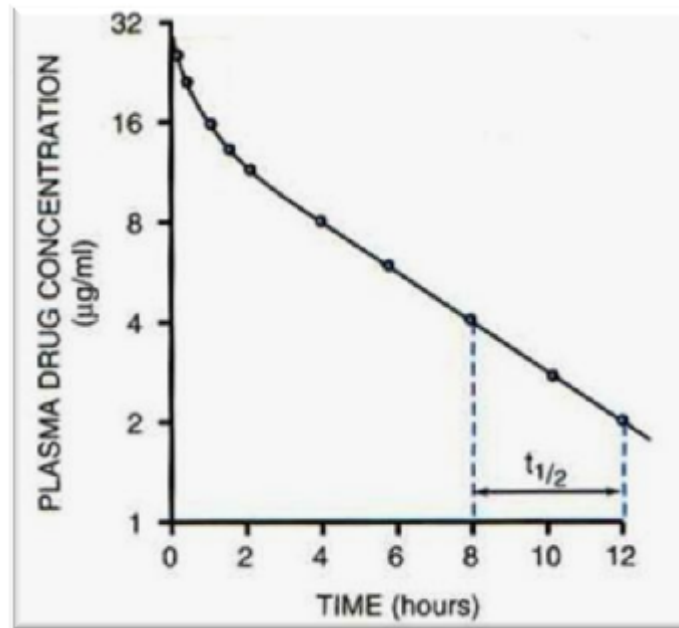


Desde el primer momento la concentración plasmática es un reflejo de lo que ocurre en el resto del organismo.

# MODELO DE DOS COMPARTIMENTOS



# MODELO DE DOS COMPARTIMENTOS



Línea bifásica en un gráfico semilogarítmico.

Fase distribución: 1 a 2 horas.

Fase eliminación: segunda fase de la gráfica bifásica.

# MODELO DE DOS COMPARTIMENTOS

- ✿ Ingreso circulación sistémica requiere un tiempo para distribuirse en todo el cuerpo.
- ✿ ***Fase distribución:*** las concentraciones de medicamento en el plasma disminuyen más rápidamente que en la fase posterior a la distribución.
- ✿ Se visualiza según el esquema de muestreo sanguíneo (minutos, horas o incluso días).



# MODELO DE DOS COMPARTIMENTOS

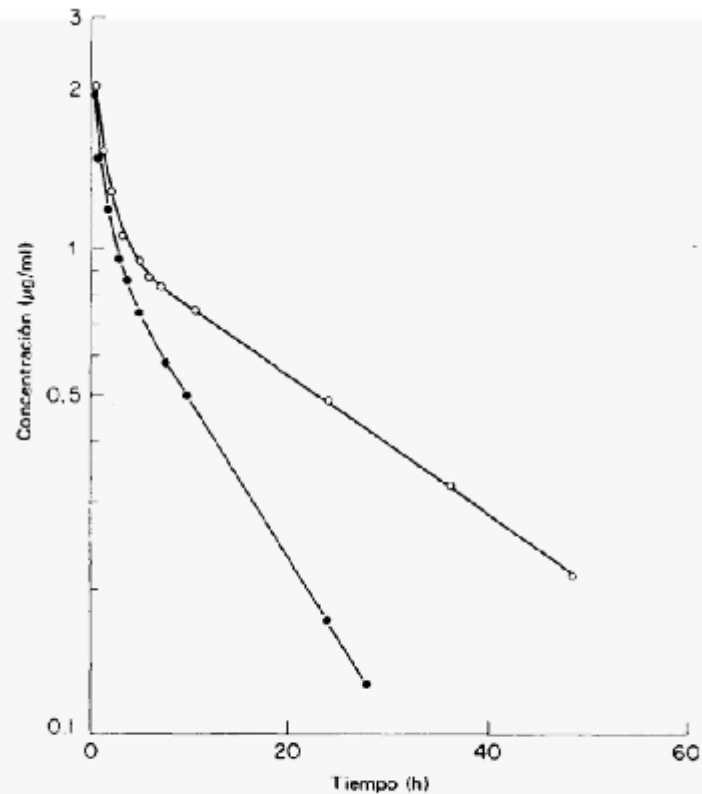
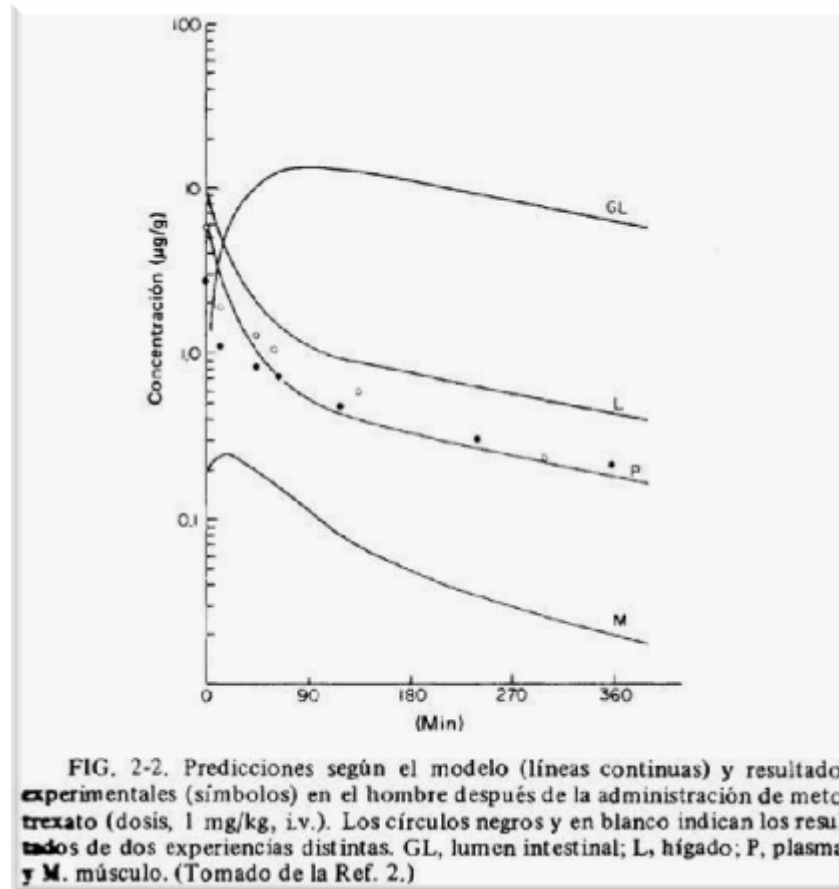


FIG. 2-1. Niveles plasmáticos de griseofulvina tras su administración intravenosa en el hombre. ○: individuo A, dosis = 122 mg; ●: individuo C, dosis = 142 mg. (Tomado de la Ref. 1.)

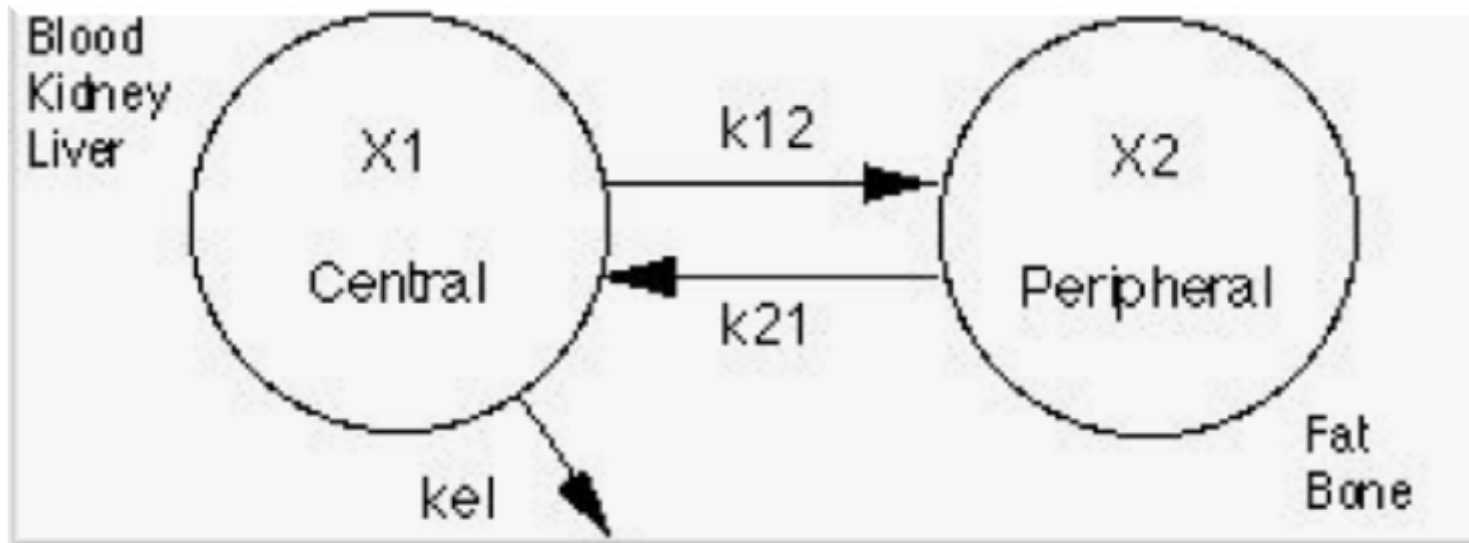
# MODELO DE DOS COMPARTIMENTOS



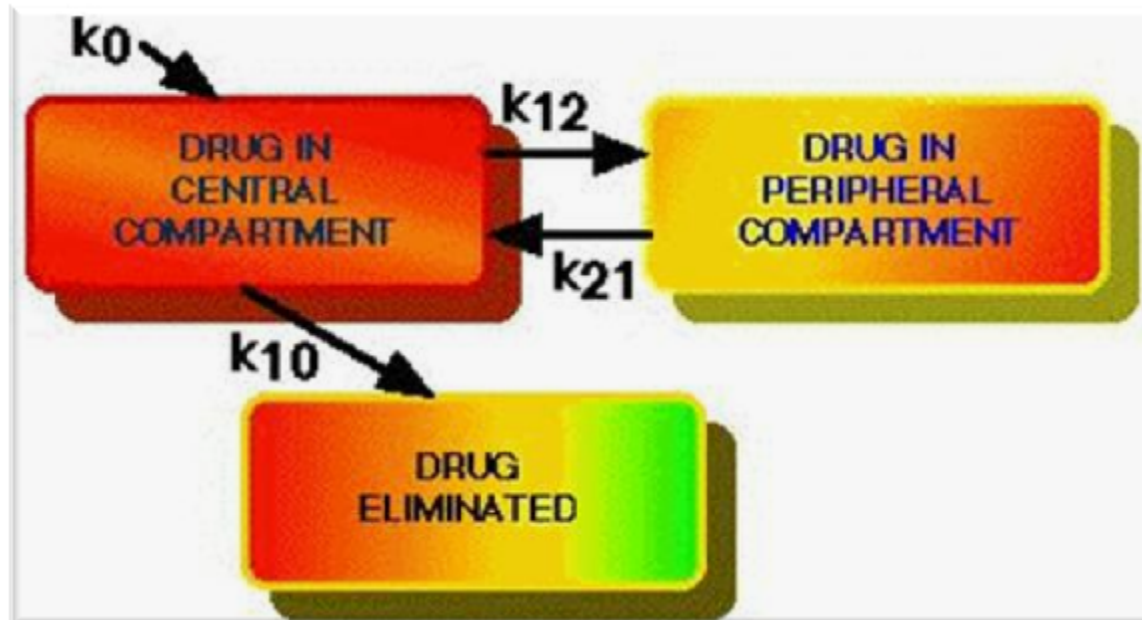
# MODELO DE DOS COMPARTIMENTOS

- ❁ *Compartimento central:* órganos y tejidos altamente irrigados.
- ❁ *Compartimento periférico o tisular:* tejidos que se equilibran en forma lenta con el fármaco. Grado de irrigación y las características físico-químicas del fármaco.
- ❁ El proceso de equilibrio de distribución es cuantificable.
- ❁ La  $C_p$  es un reflejo de lo que ocurre en el organismo cuando se alcanza el equilibrio de distribución.

# MODELO DE DOS COMPARTIMENTOS

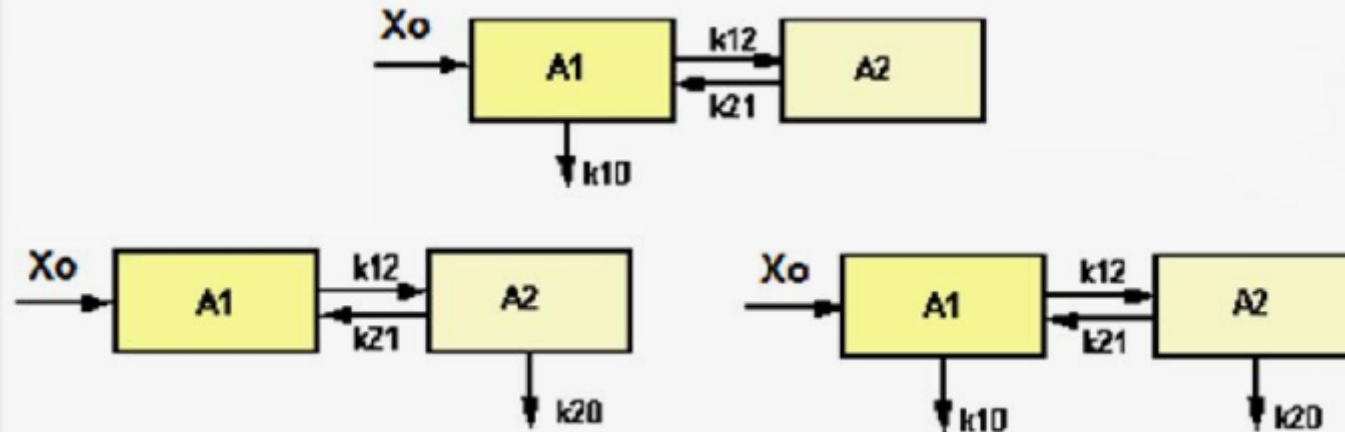


# MODELO DE DOS COMPARTIMENTOS



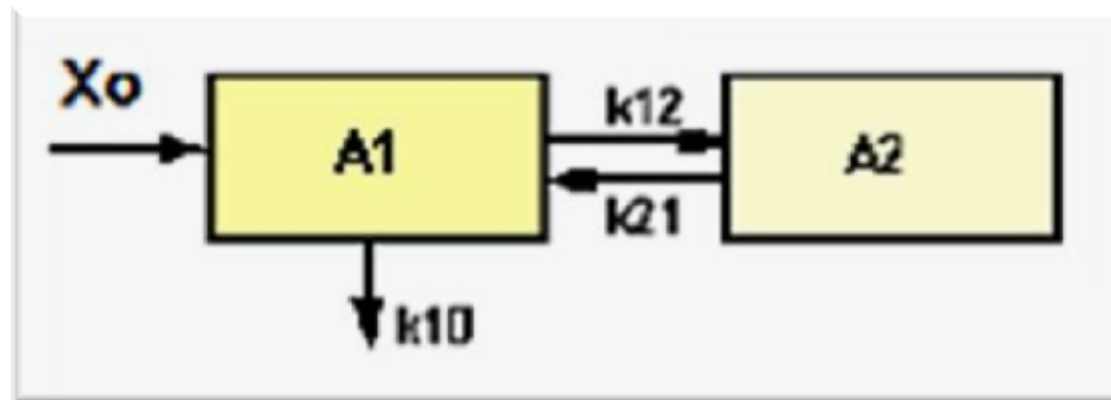
# MODELO DE DOS COMPARTIMENTOS

## Modelos bicompartimentales



# MODELO DE DOS COMPARTIMENTOS

INYECCIÓN INTRAVENOSA



# MODELO DE DOS COMPARTIMENTOS

## INYECCIÓN INTRAVENOSA

$$\frac{dX_c}{dt} = k_{21}X_p - k_{12}X_c - k_{10}X_c$$

$X_c$  : cantidad de fármaco en el compartimento central

$X_p$  : cantidad de fármaco en el compartimento periférico

$k_{12}$  y  $k_{21}$  : constantes de velocidad de distribución intercompartimentales, de primer orden

$k_{10}$  : constante de velocidad de eliminación de primer orden del compartimento central



# MODELO DE DOS COMPARTIMENTOS

## INYECCIÓN INTRAVENOSA

$$C = \frac{X_0(\alpha - k_{21})}{V_c(\alpha - \beta)} e^{-\alpha t} + \frac{X_0(k_{21} - \beta)}{V_c(\alpha - \beta)} e^{-\beta t}$$

$\alpha$  : constante de proceso rápido (fase de disposición rápida).

$\beta$  : constante de disposición lenta. Contiene componentes de distribución y eliminación. No es constante de velocidad de eliminación.

$k_{10}$  : constante de velocidad de eliminación desde el compartimento central.  $k_{10} \neq \beta$

$V_c$  = volumen del compartimento central

# MODELO DE DOS COMPARTIMENTOS

INYECCIÓN INTRAVENOSA

$$C = Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t}$$

$$A = \frac{X_0(\alpha - k_{21})}{V_c(\alpha - \beta)}$$

$$B = \frac{X_0(k_{21} - \beta)}{V_c(\alpha - \beta)}$$

# MODELO DE DOS COMPARTIMENTOS

INYECCIÓN INTRAVENOSA

$$C = Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t}$$

$$A = \frac{X_0(\alpha - k_{21})}{V_c(\alpha - \beta)}$$

$Ae^{-\alpha t} \longrightarrow \text{Cero}$

$$B = \frac{X_0(k_{21} - \beta)}{V_c(\alpha - \beta)}$$

$\alpha > \beta$  (proceso lento)

$Be^{-\beta t} \longrightarrow \text{Finito}$

Equilibrio  
distribución

$$C = Be^{-\beta t}$$

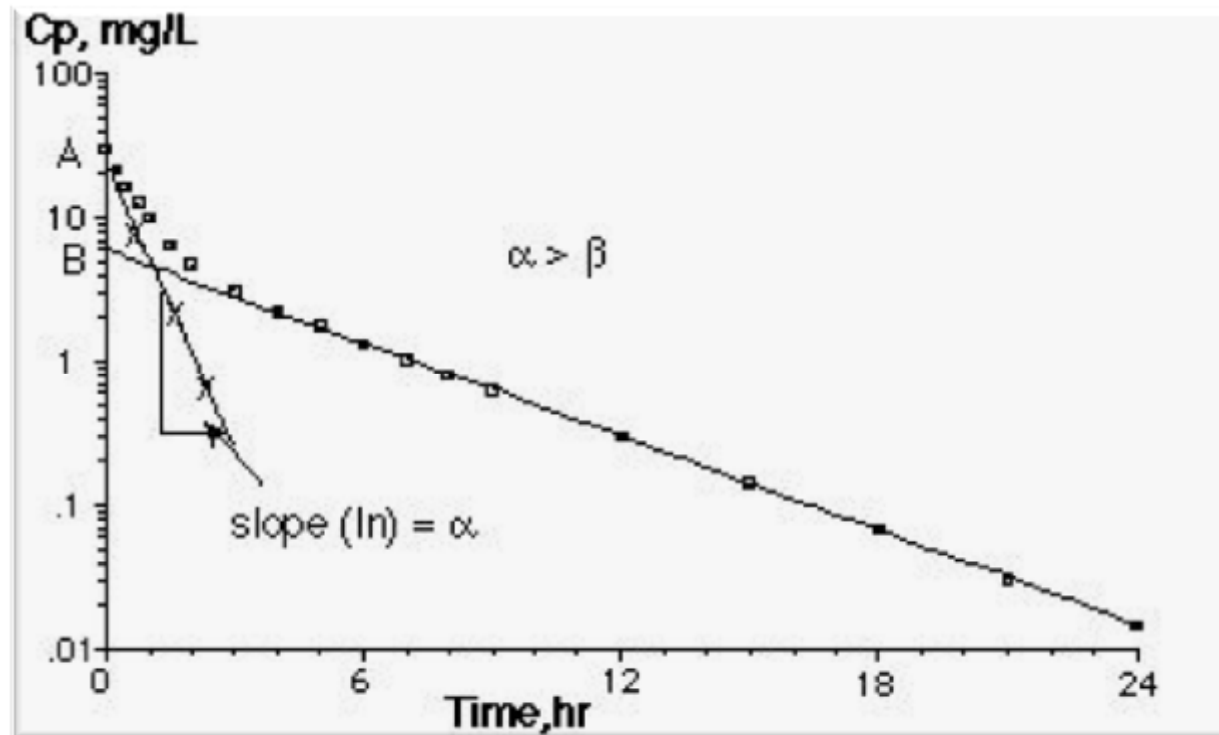
$$\ln C = \ln B - \beta t$$

$$t_{1/2} = \frac{0,693}{\beta}$$

$\alpha$  y  $A$  se obtienen por el  
método de los residuos

# MODELO DE DOS COMPARTIMENTOS

## INYECCIÓN INTRAVENOSA



# MODELO DE DOS COMPARTIMENTOS

## INYECCIÓN INTRAVENOSA

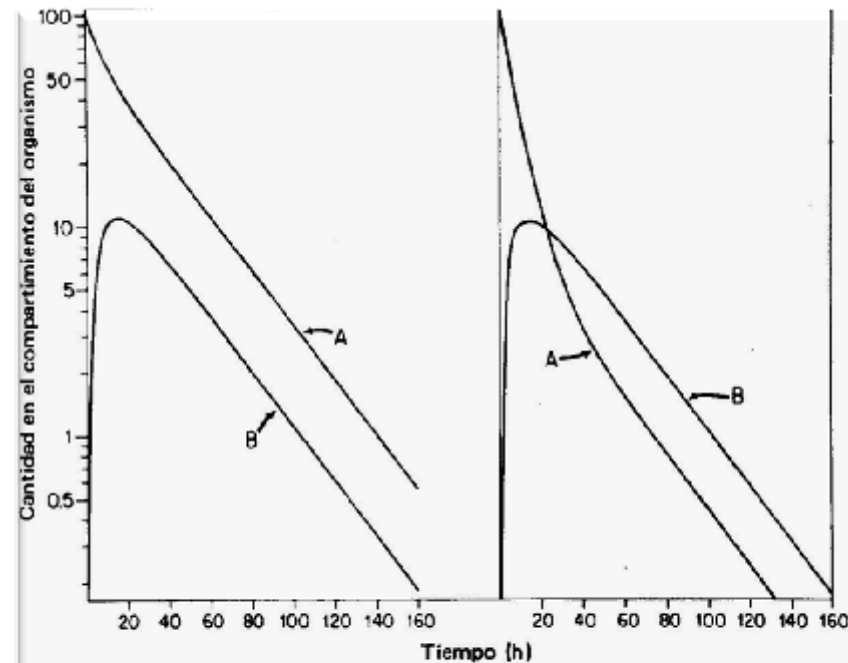


FIG. 2-5. Representaciones semilogarítmicas de las cantidades de medicamento en el compartimiento central (A) y en el periférico (B) en función del tiempo, tras la administración intravenosa de dos medicamentos que confieren al organismo las características farmacocinéticas de un modelo bicompartimental, pero que tienen diferentes características de distribución.

# MODELO DE DOS COMPARTIMENTOS

## INYECCIÓN INTRAVENOSA

$$C = Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t}$$

$$A = \frac{X_0(\alpha - k_{21})}{V_c(\alpha - \beta)}$$

$$B = \frac{X_0(k_{21} - \beta)}{V_c(\alpha - \beta)}$$

$$\frac{X_0\alpha - X_0k_{21} + X_0k_{21} - X_0\beta}{V_c(\alpha - \beta)}$$

$$A + B = \frac{X_0(\alpha - \beta)}{V_c(\alpha - \beta)} = \frac{X_0}{V_c}$$

$$C_0 = A + B$$

$V_c$ : volumen del compartimento central, donde primero se distribuye el fármaco antes de alcanzar el equilibrio de distribución

# MODELO DE DOS COMPARTIMENTOS

INYECCIÓN INTRAVENOSA

Microconstantes

$$\alpha + \beta = k_{12} + k_{21} + k_{10}$$

$$A = \frac{X_0(\alpha - k_{21})}{V_c(\alpha - \beta)} = \frac{C_0(\alpha - k_{21})}{(\alpha - \beta)} = \frac{(A + B)(\alpha - k_{21})}{(\alpha - \beta)}$$

$$A\alpha - A\beta = A\alpha - Ak_{21} + B\alpha - Bk_{21}$$

$$k_{21}(A + B) = -A\alpha + A\beta + A\alpha + B\alpha$$

$$k_{21} = \frac{A\beta + B\alpha}{A + B}$$

# MODELO DE DOS COMPARTIMENTOS

INYECCIÓN INTRAVENOSA

Microconstantes

Con el valor de  $k_{21}$ ,  $\alpha$  y  $\beta$ , se obtiene  $k_{10}$ :

$$\alpha\beta = k_{10}k_{21} \quad k_{10} = \frac{\alpha\beta}{k_{21}}$$

$$\alpha + \beta = k_{12} + k_{21} + k_{10}$$

$$k_{12} = \alpha + \beta - k_{21} - k_{10}$$



# MODELO DE DOS COMPARTIMENTOS

INYECCIÓN INTRAVENOSA

Volúmenes de distribución

$$Vd_{\text{extrapol}} = \frac{\text{Dosis}}{B} = \frac{X_0}{B}$$

$$V_c \text{ ó } V_1 = \frac{\text{Dosis}}{C_0} = \frac{X_0}{A + B} \quad V_p \text{ ó } V_2 = V_1 \frac{k_{12}}{k_{21}}$$

$$Vd_{\text{área}} = \frac{\text{Dosis}}{(ABC) \beta} = \frac{X_0}{(ABC) \beta} = \frac{\text{Clearance}}{\beta}$$

$$Vd_{ss} = V_1 + V_2 = V_c \left(1 + \frac{k_{12}}{k_{21}}\right)$$

# MODELO DE DOS COMPARTIMENTOS

## INYECCIÓN INTRAVENOSA

$V_c$  ó  $V_1$  : Constante de proporcionalidad entre la cantidad de fármaco en el organismo y la concentración plasmática cuando el fármaco recién se administra y no se ha alcanzado el equilibrio de distribución. Es útil para calcular la **dosis de carga** (o de ataque).

$V_p$  ó  $V_2$  : Volumen de distribución del compartimento periférico. Se calcula a través de datos de concentración plasmática. No hay un líquido biológico donde se pueda medir fármaco.

# MODELO DE DOS COMPARTIMENTOS

## INYECCIÓN INTRAVENOSA

$Vd_{\beta}$  o  $Vd_{\text{área}}$ : constante de proporcionalidad que relaciona la cantidad de fármaco en el organismo con la Cpl durante toda la fase  $\beta$ , que es la que tiene mayor permanencia en el tiempo, cuando ya se ha alcanzado el equilibrio de distribución. Es útil para calcular las dosis de mantención en dosis múltiple.

$Vd_{ss}$ : volumen de distribución en el estado estacionario. En una dosis única tiene validez en un punto en el tiempo, cuando se logra el equilibrio de distribución. Tiene una mayor realidad en el tiempo cuando se administra una infusión i.v.

$$V_{\text{extrap}} > V_{\text{área}} > V_{ss} > V_c$$

# MODELO DE DOS COMPARTIMENTOS

INYECCIÓN INTRAVENOSA

Área bajo la curva

$$ABC = \int_0^{\infty} C dt = \frac{A}{\alpha} + \frac{B}{\beta}$$

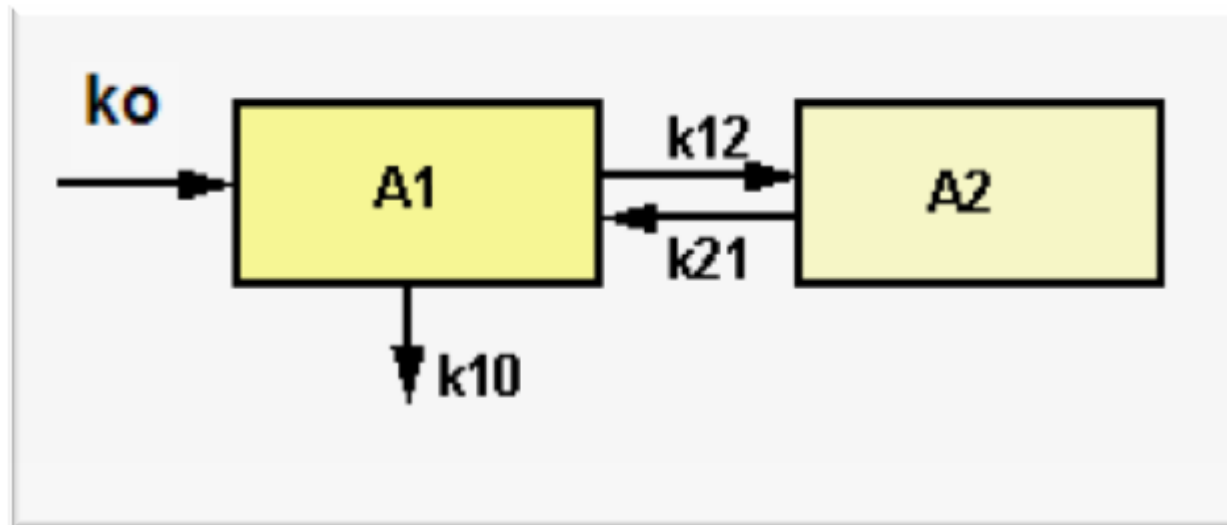
Clearance

$$Cl = \frac{\text{Dosis}}{(ABC)} = \frac{X_0}{\frac{A}{\alpha} + \frac{B}{\beta}}$$

$$Cl = V_{d_{\text{área}}} \cdot \beta \qquad Cl = V_c k_{10}$$

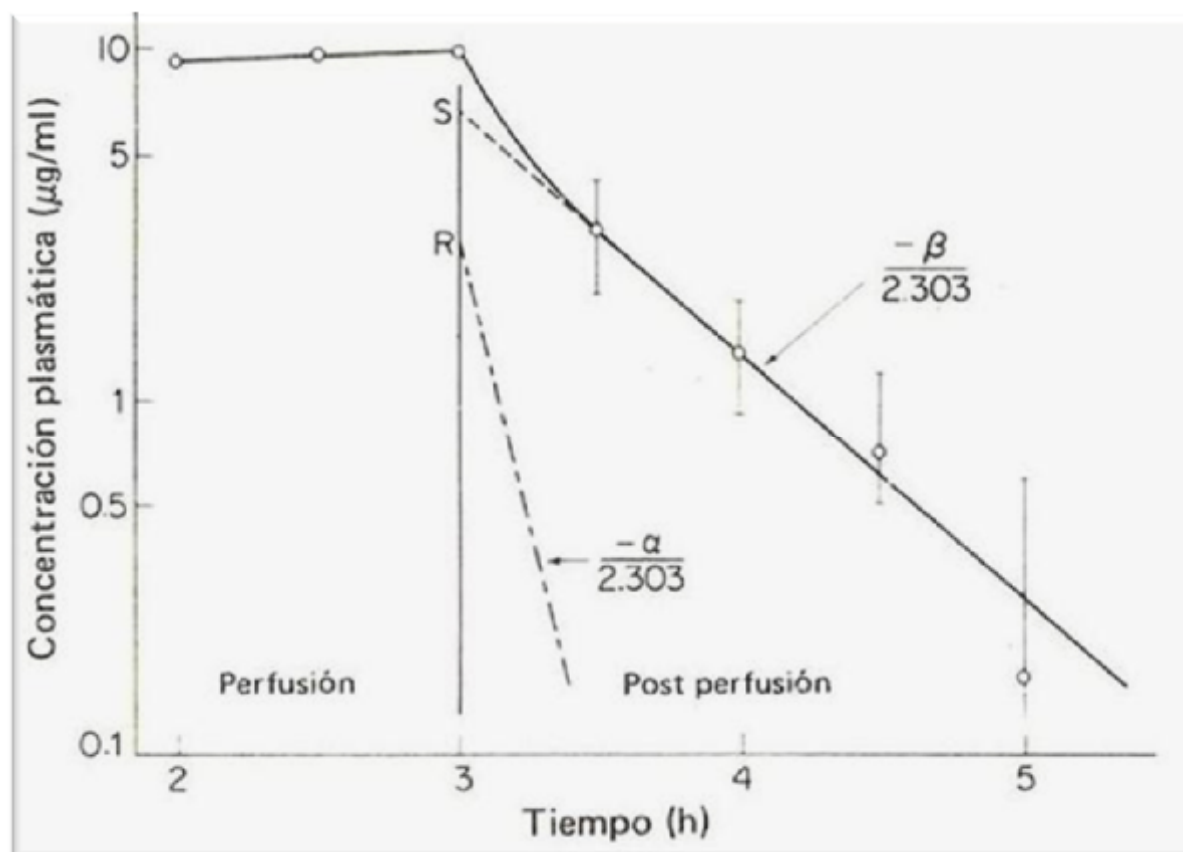
# MODELO DE DOS COMPARTIMENTOS

INFUSIÓN INTRAVENOSA



# MODELO DE DOS COMPARTIMENTOS

## INFUSIÓN INTRAVENOSA



# MODELO DE DOS COMPARTIMENTOS

## INFUSIÓN INTRAVENOSA

Proceso se realiza a velocidad constante

$$C = \frac{k_o}{V_c k_{10}} \left( 1 + \frac{\beta - k_{10}}{\alpha - \beta} e^{-\alpha t} + \frac{k_{10} - \alpha}{\alpha - \beta} e^{-\beta t} \right)$$

Cp durante la infusión

Cuando transcurre un tiempo suficientemente largo, los términos exponenciales tienden a cero: estado estacionario (*steady-state*).

$$C_{ss} = \frac{k_o}{V_c k_{10}} = \frac{\text{Velocidad de ingreso}}{\text{Clearance}}$$

$$C_{ss} = \frac{k_o}{V_{d \text{ área}} \beta}$$

# MODELO DE DOS COMPARTIMENTOS

## INFUSIÓN INTRAVENOSA

$$C_{ss} = \frac{k_o}{V_c k_{10}} \qquad C_{ss} = \frac{k_o}{V_{d\text{ área}} \beta}$$

Cálculo de la velocidad de ingreso:

$$k_o = C_{ss} V_c k_{10} \qquad k_o = C_{ss} V_{d\text{ área}} \beta$$

$$V_{d\text{ área}} = \frac{k_o}{C_{ss} \beta}$$



# MODELO DE DOS COMPARTIMENTOS

## INFUSIÓN INTRAVENOSA

$$C = \frac{k_o(k_{21} - \alpha)(1 - e^{-\alpha T})}{V_c \alpha(\alpha - \beta)} e^{-\alpha t} + \frac{k_o(\beta - k_{21})(1 - e^{-\beta T})}{V_c \beta(\alpha - \beta)} e^{-\beta t}$$

- ✿ Evolución temporal del fármaco en el plasma durante la infusión y después de finalizada.
- ✿ Mientras se mantiene o dura la infusión,  $T = t$  y va variando con el tiempo.
- ✿ Cuando termina la infusión  $T$  se hace constante y su valor corresponde al tiempo en que terminó la infusión.

# MODELO DE DOS COMPARTIMENTOS

## INFUSIÓN INTRAVENOSA

Durante la infusión, mientras  $T = t$ , los términos de la ecuación general

$$(1 - e^{\alpha T})e^{-\alpha t} \rightarrow e^{-\alpha t} - 1 \quad (1 - e^{\beta T})e^{-\beta t} \rightarrow e^{-\beta t} - 1$$

$$C = \frac{k_o}{V_c k_{10}} \left( 1 + \frac{\beta - k_{10}}{\alpha - \beta} e^{-\alpha t} + \frac{k_{10} - \alpha}{\alpha - \beta} e^{-\beta t} \right)$$

- ❁ Indica aumento de la concentración de fármaco en función del tiempo desde el inicio de la infusión intravenosa.
- ❁ La concentración plasmática  $\uparrow$  en el tiempo y se aproxima a un nivel constante (velocidad de eliminación = velocidad de infusión).

# MODELO DE DOS COMPARTIMENTOS

## INFUSIÓN INTRAVENOSA

Infusión finaliza  $T = \text{constante}$  (tiempo en que finalizó la infusión)  
 $t' = \text{tiempo post infusión}$  y  $t = T + t'$

$$C = \frac{k_o(k_{21} - \alpha)(1 - e^{-\alpha T})}{V_c \alpha(\alpha - \beta)} e^{-\alpha t} + \frac{k_o(\beta - k_{21})(1 - e^{-\beta T})}{V_c \beta(\alpha - \beta)} e^{-\beta t}$$

$$(1 - e^{-\alpha T}) e^{-\alpha(t' + T)}$$

$$(1 - e^{-\beta T}) e^{-\beta(t' + T)}$$

$$(e^{-\alpha T} - 1)$$

$$(e^{-\beta T} - 1)$$

$$C = \frac{k_o(k_{21} - \alpha)(e^{-\alpha T} - 1)}{V_c \alpha(\alpha - \beta)} e^{-\alpha t'} + \frac{k_o(\beta - k_{21})(e^{-\beta T} - 1)}{V_c \beta(\alpha - \beta)} e^{-\beta t'}$$

# MODELO DE DOS COMPARTIMENTOS

## INFUSIÓN INTRAVENOSA

Antes de llegar al estado estacionario

$$C = Re^{-\alpha t'} + Se^{-\beta t'}$$

$$R = \frac{k_o(k_{21} - \alpha)(e^{-\alpha\alpha} - 1)}{V_c \alpha(\alpha - \beta)}$$

$$S = \frac{k_o(\beta - k_{21})(e^{-\beta T} - 1)}{V_c \beta(\alpha - \beta)}$$

# MODELO DE DOS COMPARTIMENTOS

## INFUSIÓN INTRAVENOSA

$$C = Re^{-\alpha t'} + Se^{-\beta t'}$$

R, S,  $\alpha$  y  $\beta$  pueden obtenerse de la curva post-infusión que es biexponencial empleando el método de los residuos

$$\frac{A}{X_0} = \frac{(\alpha - k_{21})}{V_c(\alpha - \beta)}$$

$$\frac{B}{X_0} = \frac{(k_{21} - \beta)}{V_c(\alpha - \beta)}$$

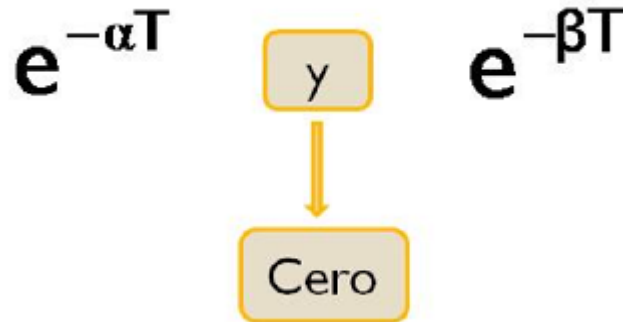
$$A = \frac{RX_0\alpha}{k_0(1 - e^{-\alpha T})}$$

$$B = \frac{SX_0\beta}{k_0(1 - e^{-\beta T})}$$

# MODELO DE DOS COMPARTIMENTOS

## INFUSIÓN INTRAVENOSA

Si la infusión llega al estado estacionario, es decir, el tiempo  $T$  es suficientemente prolongado, los términos:



$$R = \frac{k_0(\alpha - k_{21})}{V_c(\alpha - \beta)\alpha}$$

$$S = \frac{k_0(k_{21} - \beta)}{V_c(\alpha - \beta)\beta}$$

# MODELO DE DOS COMPARTIMENTOS

## INFUSIÓN INTRAVENOSA

Tiempo post infusión

$$C = \frac{k_o(\alpha - k_{21})}{V_c\alpha(\alpha - \beta)} e^{-\alpha t'} + \frac{k_o(k_{21} - \beta)}{V_c\beta(\alpha - \beta)} e^{-\beta t'}$$

$$C = Re^{-\alpha t'} + Se^{-\beta t'}$$

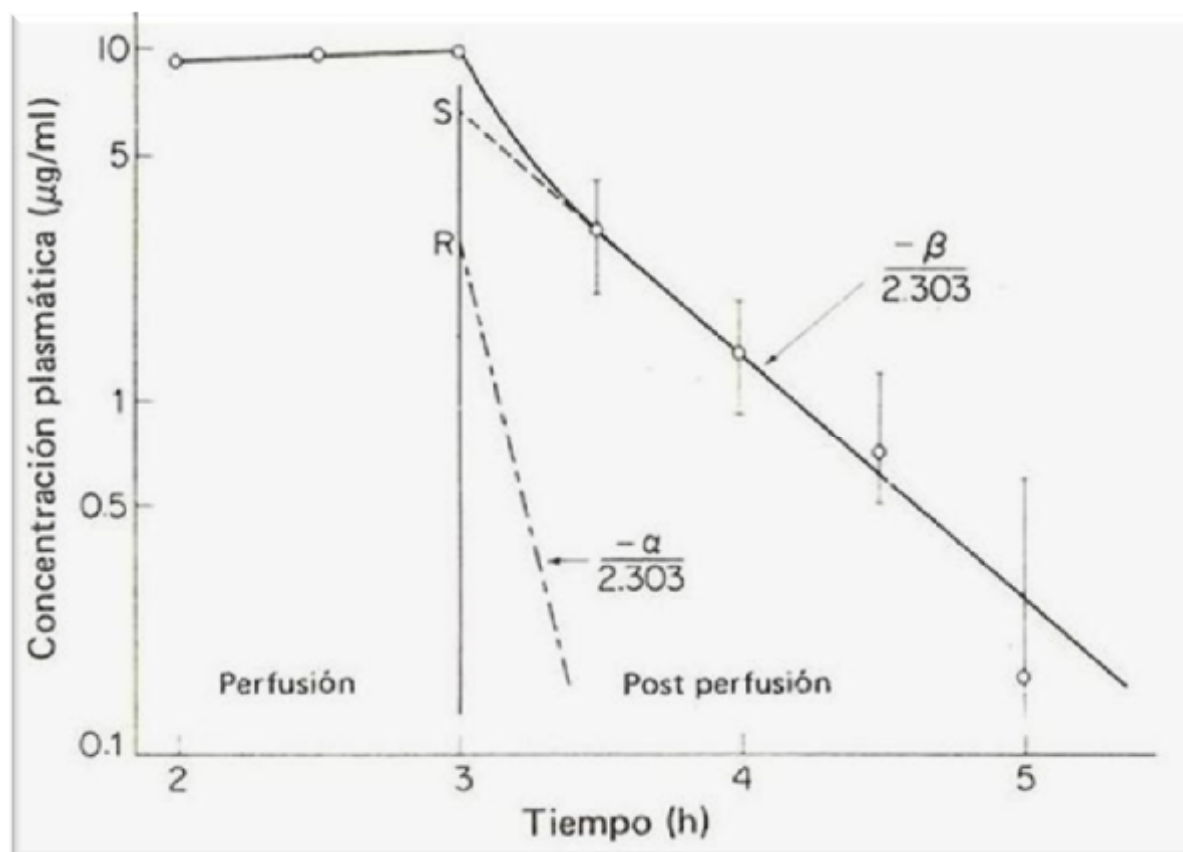
$$A = \frac{RX_0\alpha}{k_o(1 - e^{-\alpha T})}$$

$$B = \frac{SX_0\beta}{k_o(1 - e^{-\beta T})}$$

$X_0$  en este caso corresponde a todo el fármaco  
que ingresó en la infusión =  $k_o T$

# MODELO DE DOS COMPARTIMENTOS

## INFUSIÓN INTRAVENOSA





# MODELO DE DOS COMPARTIMENTOS

## BOLUS + INFUSIÓN INTRAVENOSA

### Bolus

$$C = \frac{X_0(\alpha - k_{21})}{V_c(\alpha - \beta)} e^{-\alpha t} + \frac{X_0(k_{21} - \beta)}{V_c(\alpha - \beta)} e^{-\beta t}$$

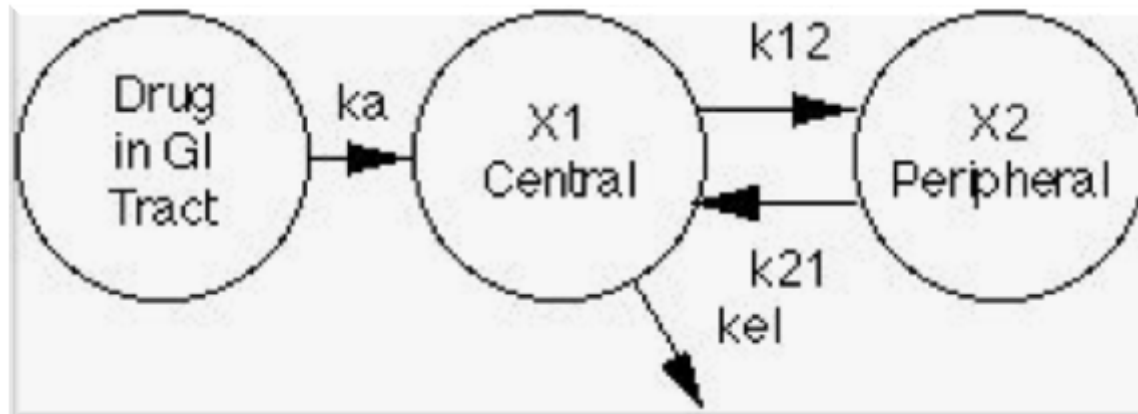
### Infusión

$$C = \frac{k_o}{V_c k_{10}} \left( 1 + \frac{\beta - k_{10}}{\alpha - \beta} e^{-\alpha t} + \frac{k_{10} - \alpha}{\alpha - \beta} e^{-\beta t} \right)$$

$$C = \frac{k_o}{V_c k_{10}} + \frac{(\alpha X_0 - k_o)(k_{10} - \beta)}{V_c k_{10}(\alpha - \beta)} e^{-\alpha t} + \frac{(\beta X_0 - k_o)(\alpha - k_{10})}{V_c k_{10}(\alpha - \beta)} e^{-\beta t}$$

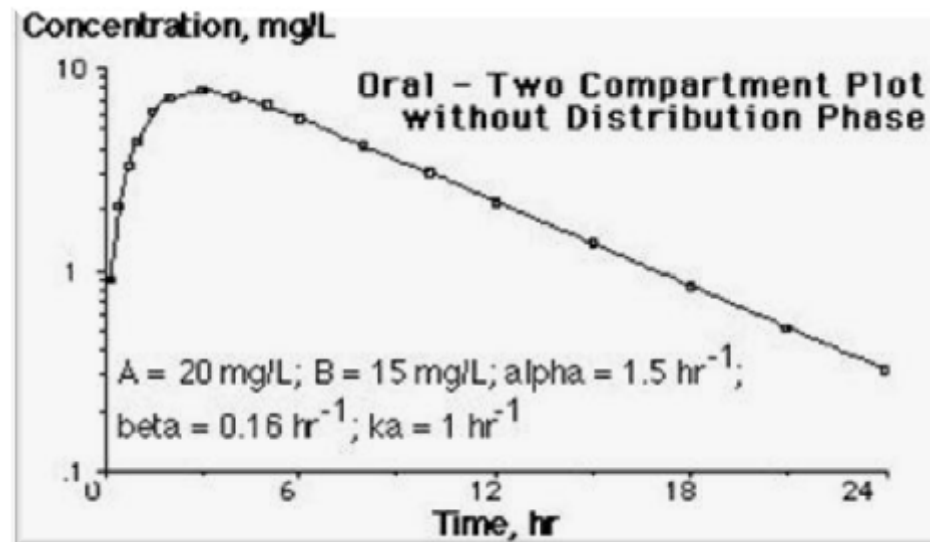
# MODELO DE DOS COMPARTIMENTOS

## ABSORCIÓN DE PRIMER ORDEN



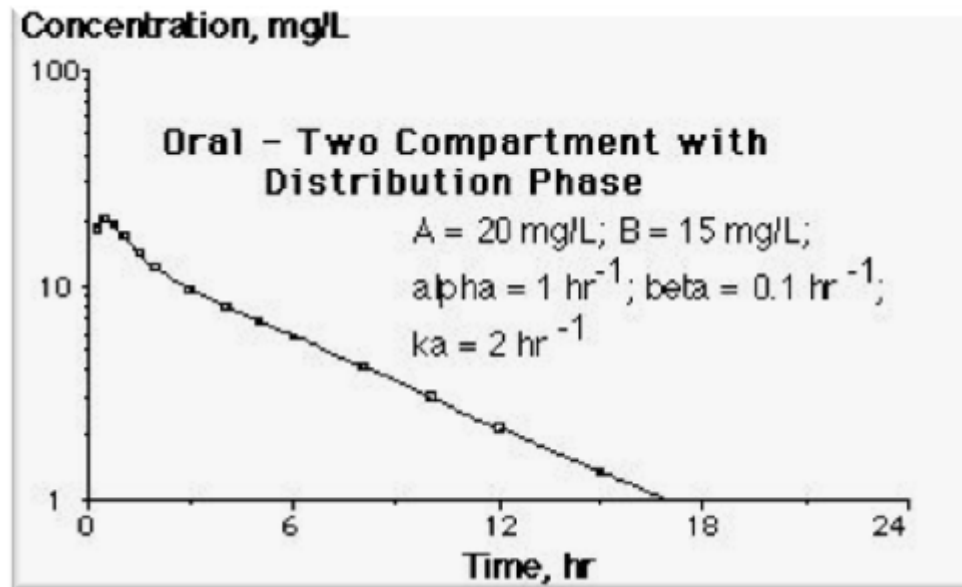
# MODELO DE DOS COMPARTIMENTOS

## ABSORCIÓN DE PRIMER ORDEN



# MODELO DE DOS COMPARTIMENTOS

## ABSORCIÓN DE PRIMER ORDEN



# MODELO DE DOS COMPARTIMENTOS

## ABSORCIÓN DE PRIMER ORDEN

$$C = \underbrace{\frac{k_a F X_0 (k_{21} - k_a)}{V_c (\alpha - k_a) (\beta - k_a)}}_N e^{-k_a t} + \underbrace{\frac{k_a F X_0 (k_{21} - \alpha)}{V_c (k_a - \alpha) (\beta - \alpha)}}_L e^{-\alpha t} + \underbrace{\frac{k_a F X_0 (k_{21} - \beta)}{V_c (k_a - \beta) (\alpha - \beta)}}_M e^{-\beta t}$$

$$C = L e^{-\alpha t} + M e^{-\beta t} + N e^{-k_a t}$$

$k_a > \beta$  y por definición  $\alpha > \beta$

$$C = \frac{k_a F X_0 (k_{21} - \beta)}{V_c (k_a - \beta) (\alpha - \beta)} e^{-\beta t}$$

$k_a \gg \alpha \gg \beta$

# MODELO DE DOS COMPARTIMENTOS

## ABSORCIÓN DE PRIMER ORDEN

$$ABC = \int_0^{\infty} C dt \quad ABC = \frac{L}{\alpha} + \frac{M}{\beta} + \frac{N}{k_a} \quad (ABC)_0^{\infty} = \frac{FX_0}{V_c k_{10}}$$

$$V_c k_{10} = V_{d\text{Área}} \beta \quad (ABC)_0^{\infty} = \frac{FX_0}{V_{d\text{Área}} \beta} \quad V_{d\text{Área}} = \frac{FX_0}{(ABC)_0^{\infty} \beta}$$