

# Modelos no compartimentales

Dra. María Nella Gai H  
Asignatura de Biofarmacia y  
Farmacocinética

# Limitaciones de los modelos compartimentales

- **Estudio cuantitativo de ADME: herramienta de gran valor para interpretar acción de fármacos.**
- **Complejidad de procesos biológicos desde niveles subcelulares hasta organismo: la Farmacocinética ha sido una solución de compromiso entre una complejidad extrema y una sobresimplificación.**
- **Hay fármacos que presentan diversas características compartimentales según el sujeto (ej: procainamida 2 y 3 compartimentos)**

# Limitaciones de los modelos compartimentales

- **Modelos compartimentales.**
- **Se concibe el organismo como conjunto de compartimentos interconectados por constantes de transferencias de 1<sup>er</sup> orden.**
- **Es satisfactoria pero revelan poco sobre los procesos biológicos subyacentes que controlan las funciones de introducción y disposición.**
- **Respuesta puede ser modificada por muchos factores: enfermedad, otros medicamentos, etc**

# Restricciones de los modelos compartimentales

- **Compartimento no tiene relación con estructuras anatómicas ni funciones fisiológicas.**
- **¿Qué pasa cuando el comportamiento de un fármaco no se ajusta a algún modelo compartimental?**
- **Modelos no compartimentales constituyen alternativa de gran valor para otros enfoques**

# Modelos no compartimentales

- **Modelos fisiológicos**
- **Teoría estadística de los momentos**

# Modelos fisiológicos

# Modelos fisiológicos

- **Se usan generalmente asociados a modelos compartimentales**
- **Tratan de asociar el comportamiento del fármaco a una situación fisiológica específica**

# **El modelo farmacocinético fisiológico (The physiologically based pharmacokinetic (PBPK) model)**

- **Relaciona estructuras de órganos o tejidos basados en un concepto de homogeneidad y bien agitados (well-stirred)**
- **Cada órgano o tejido de volumen discreto es perfundido por la sangre, un medio homogéneo que está conectado con el volumen central por el flujo**
- **Se asume equilibrio venoso (sangre venosa en equilibrio con el órgano)**
- **Los órganos-tejidos se interconectan por la circulación y se ponen en su sitio anatómicamente.**

# Modelos fisiológicos

**Se llaman también modelos de perfusión**

**Disposición de fármaco en el organismo se describe en términos de:**

- ◆ **Perfusión de órgano o tejido**
- ◆ **Tamaño del órgano**
- ◆ **Coeficiente de reparto entre sangre y tejido u órgano del fármaco**
- ◆ **Características de eliminación**

# Modelos fisiológicos

## Conceptos fundamentales

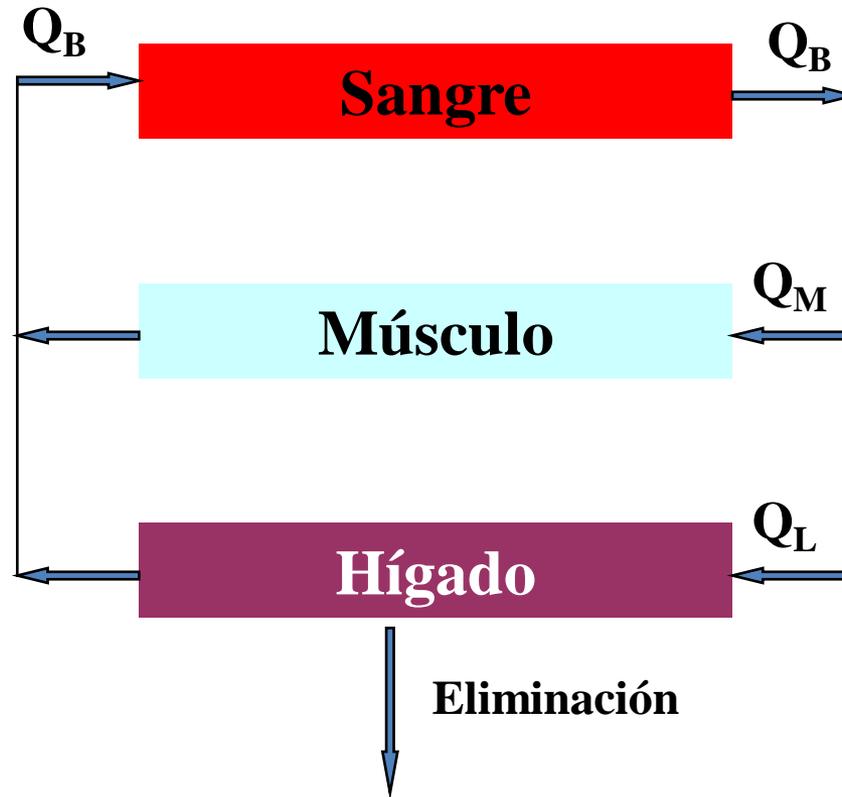
- **Concentración del F en sangre**
- **Flujo o velocidad de flujo de sangre en el órgano (Q)**
- **Clearance del órgano**

# ¿Cómo se eligen los componentes que tendrá el modelo?

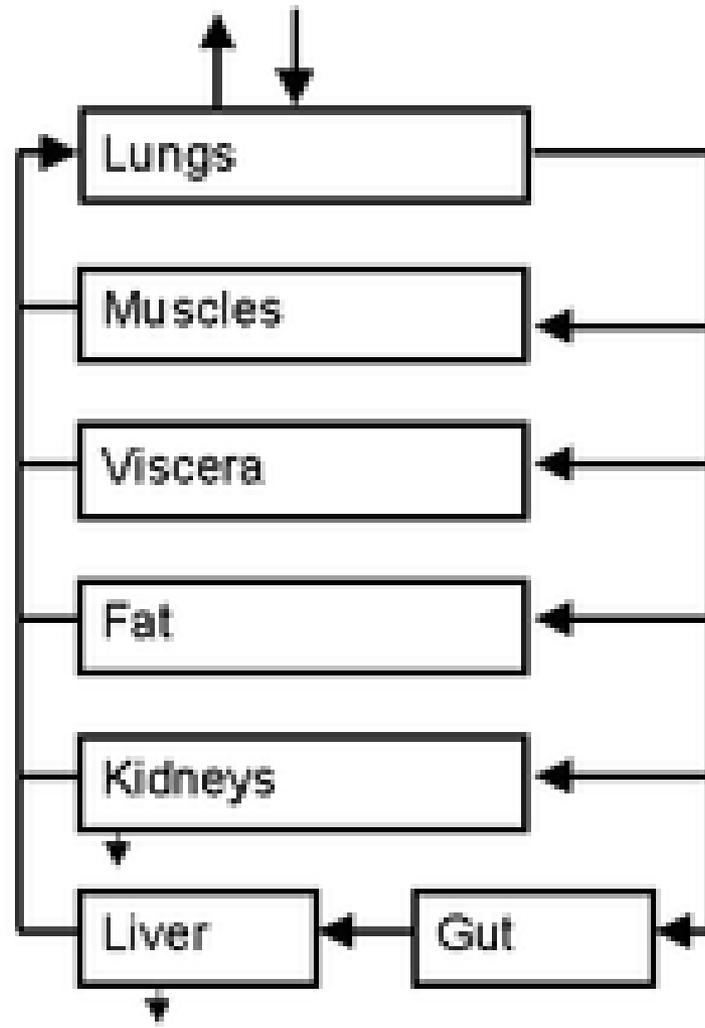
- Basado en las características farmacocinéticas, farmacodinámicas y fisicoquímicas del fármaco
- Anatomía y fisiología del cuerpo
- Regiones donde:
  - El fármaco se distribuye mayoritariamente,
  - Ejerce su acción farmacológica o tóxica
  - El fármaco se elimina
  - Tejidos o fluidos que sean fáciles de muestrear

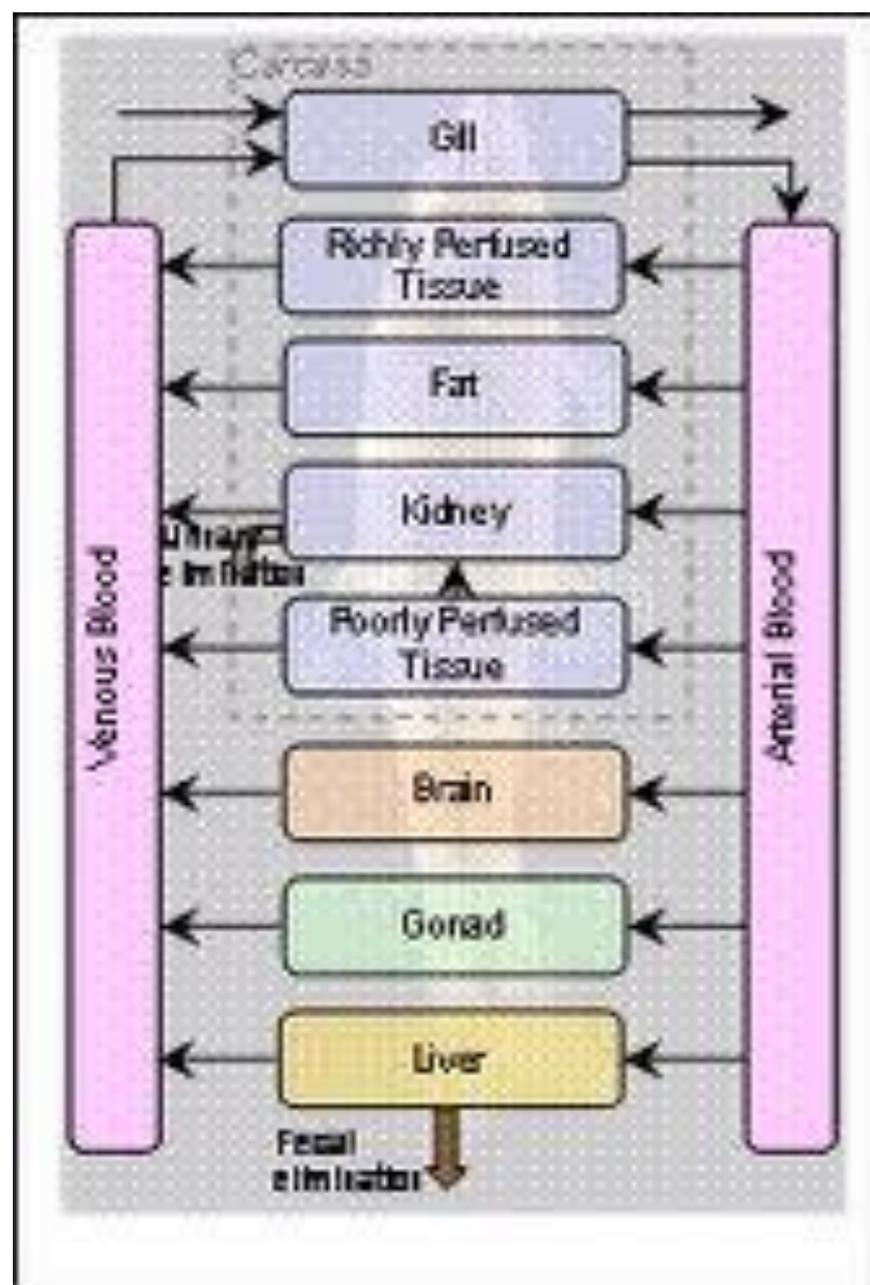
# ¿Qué información se requiere para el modelo elegido?

- Anatómica: volumen de órganos y tejidos
- Fisiológica: velocidad de flujo sanguíneo y de reacciones enzimáticas
- Termodinámica: isotermas de unión fármaco-proteína
- Transporte: permeabilidad de membranas



**Ejemplo de un modelo de flujo donde está la sangre, un compartimento no eliminador y uno eliminador**





# Modelos fisiológicos

$$Cl = \frac{\text{velocidad de eliminación}}{C_{pl}}$$

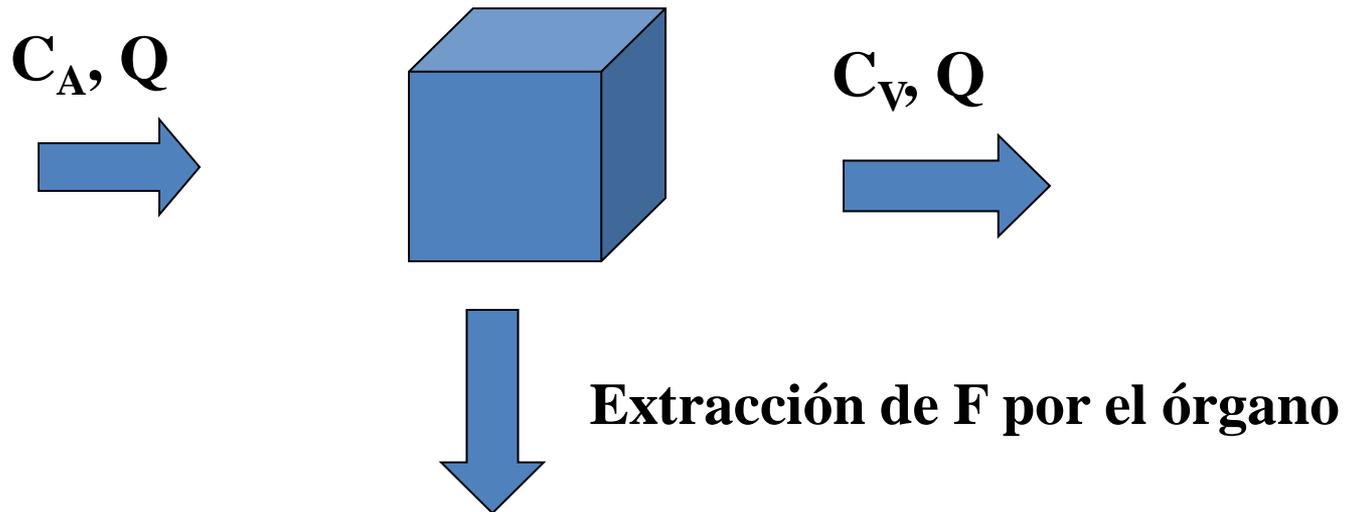
En cinética lineal si cambia  $C_{pl}$  cambia  $v$  de eliminación y el  $Cl$  es constante

# Aditividad del Cl

- **No es habitual la eliminación por una sola vía.**
- **Generalmente hay una vía predominante**
- **Sangre se distribuye fraccionadamente a distintos órganos potenciales de eliminación en paralelo, lo que hace que los Cl sean aditivos.**
- **Utilidad: eliminación específica por un órgano, impacto de una patología específica, mecanismos de interacción de F.**
- **Una excepción es cuando el pulmón representa un órgano de eliminación importante, porque está en serie más que en paralelo con los otros órganos.**

# Modelos fisiológicos

¿Qué pasa con el Cl de un F cuando éste pasa a través de un órgano de eliminación?



$C_A$ : C de ingreso al órgano (arterial)

$C_V$ : C de salida del órgano (venosa)

# Modelos fisiológicos

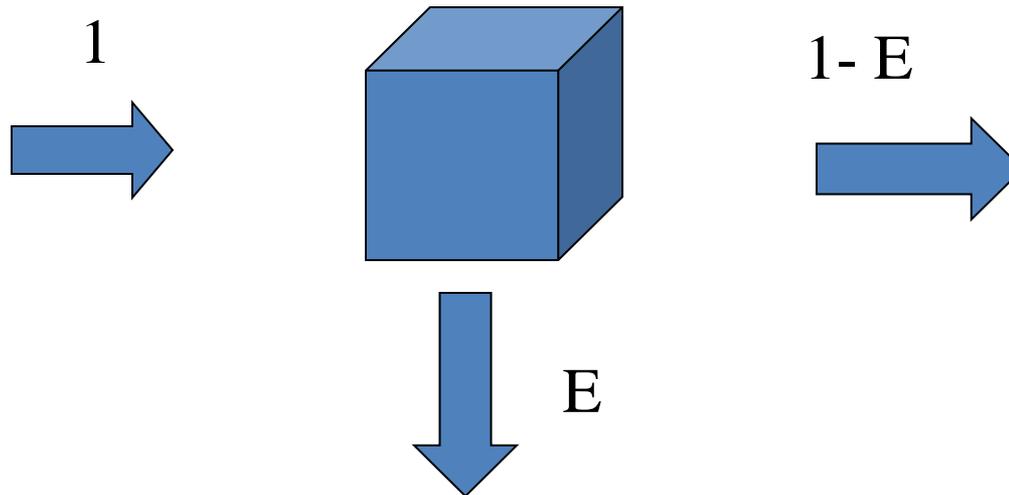
- **Velocidad de ingreso o de presentación al órgano =  $Q * C_A$**
- **Velocidad de salida =  $Q * C_V$**
- **Q es constante, C es variable**
- **Si el órgano extrae:**
- **$C_A > C_V$**
- **Si el órgano no extrae:**
- **$C_A = C_V$**

# Modelos fisiológicos

- **Por un balance de materiales:**
- **V extracción = V de ingreso - V de salida**
- **V extracción =  $Q C_A - Q C_V$**   
 **$Q (C_A - C_V)$**

# Modelos fisiológicos

## Razón de extracción o coeficiente de extracción



# Modelos fisiológicos

$$E = \frac{Q(C_A - C_V)}{QC_A}$$

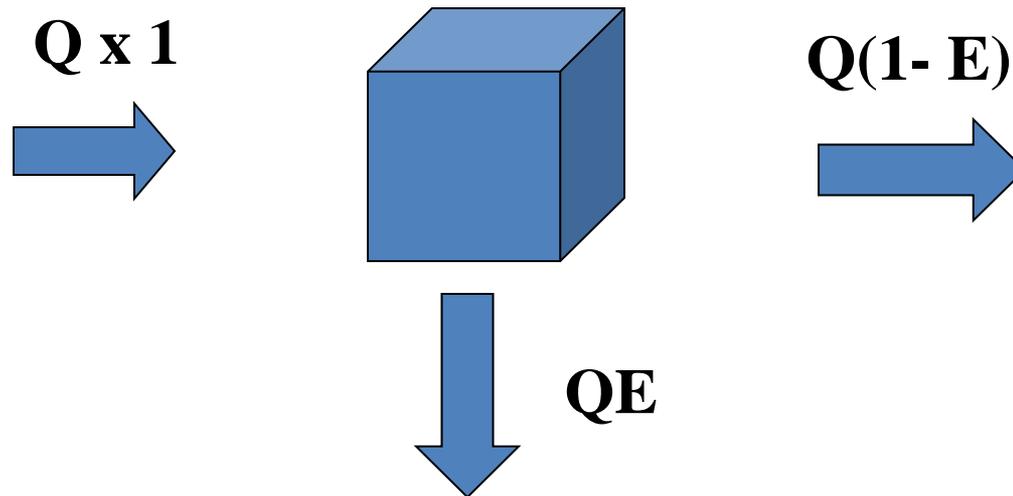
Valor fluctúa entre 0 y 1

Si  $C_A = C_V$  no hay extracción y  $E = 0$

Si  $C_V = 0$  se extrae todo y  $E = 1$

# Modelos fisiológicos

¿Cómo puede verse afectado el Cl de un órgano por factores como E y Q?



$$Cl = V \text{ extracción}/C_A = Q (C_A - C_V)/C_A = QE$$

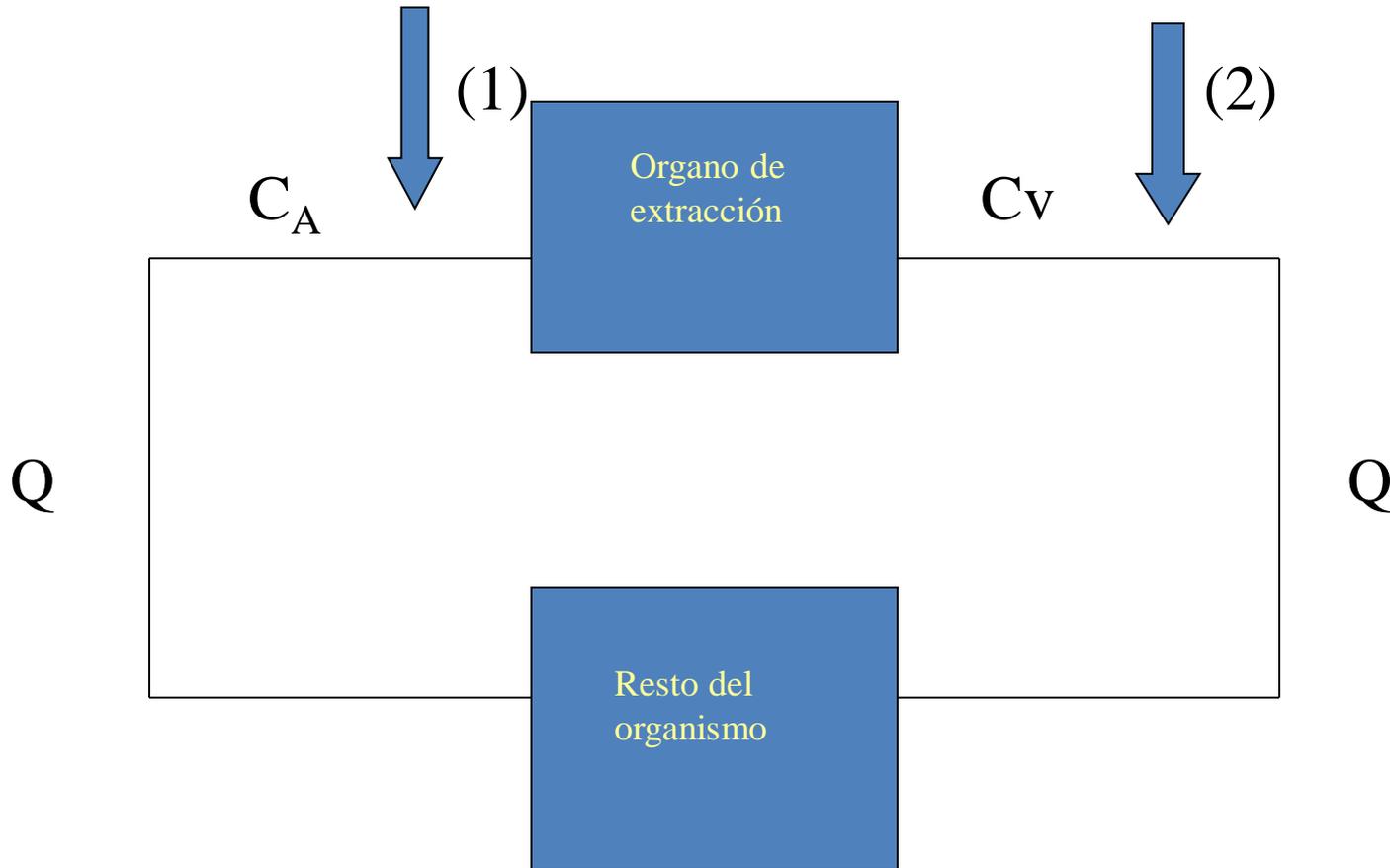
# Modelos fisiológicos

- **E grande, cercano a 1 ¿qué significa?**
- **Que prácticamente todo lo que llega es extraído.**
- **El órgano tiene una capacidad intrínseca muy alta de extraer fármaco**
- **Altamente dependiente del flujo**
- **Medicamentos flujo dependientes**

# Modelos fisiológicos

- **E** pequeño, cercano a 0 ¿qué significa?
- Que prácticamente todo lo que llega atraviesa el órgano sin ser extraído.
- El órgano tiene una capacidad intrínseca muy baja de extraer fármaco
- Pobremente dependiente del flujo
- Medicamentos flujo independientes

# Modelos fisiológicos

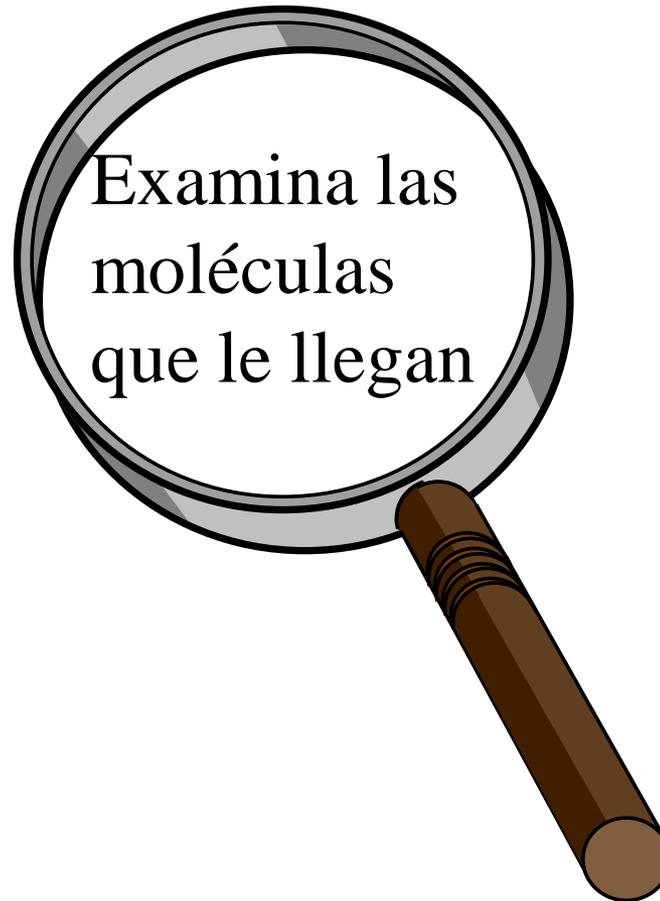


Ej: vía oral.

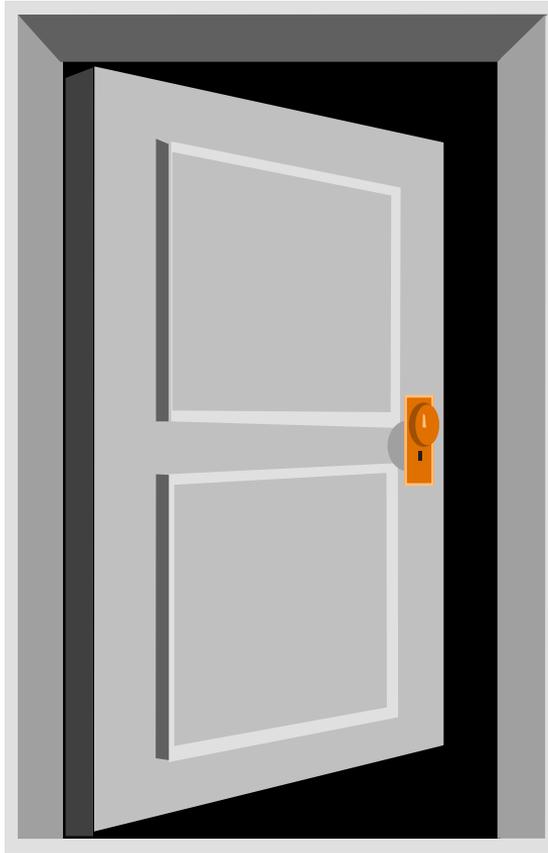
# Modelos fisiológicos

- **Vía oral: el tubo digestivo está conectado al sistema hepatoportal (excepción cavidad bucal y hemorroidales inferiores).**
- **Todo pasa primero por el hígado**

# ¿Qué función cumple el hígado?



# ¿Qué función cumple el hígado?



**Deja pasar algunas sustancias sin modificar y llegan entonces a la circulación general**

# ¿Qué función cumple el hígado?

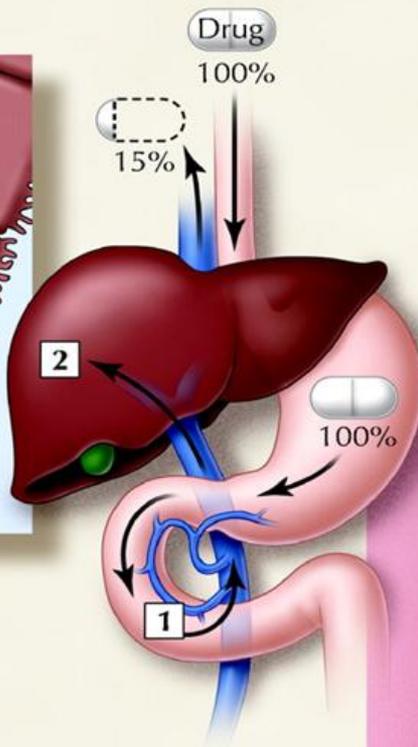
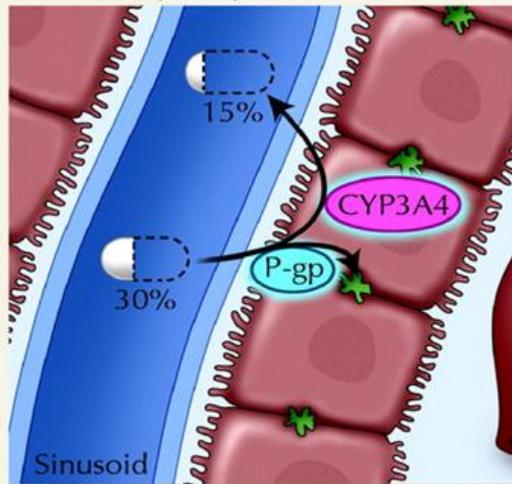


**A otras las biotransforma y deja pasar a la circulación general sólo una fracción de lo que le llegó.**

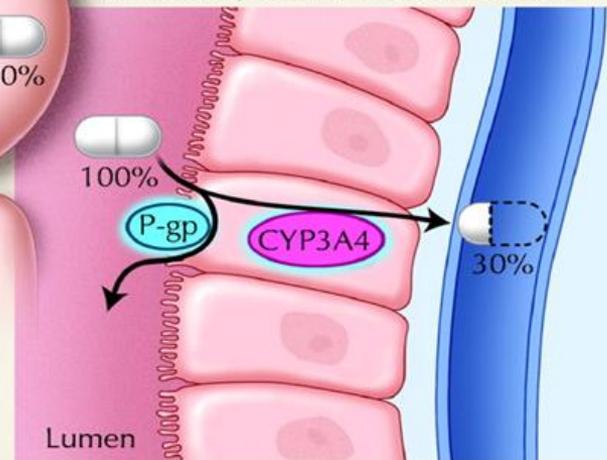
**Si esta extracción es muy alta tenemos el Efecto de primer paso por el hígado, que es una de las formas de la Eliminación presistémica**

**El mismo fenómeno ocurre en la pared intestinal**

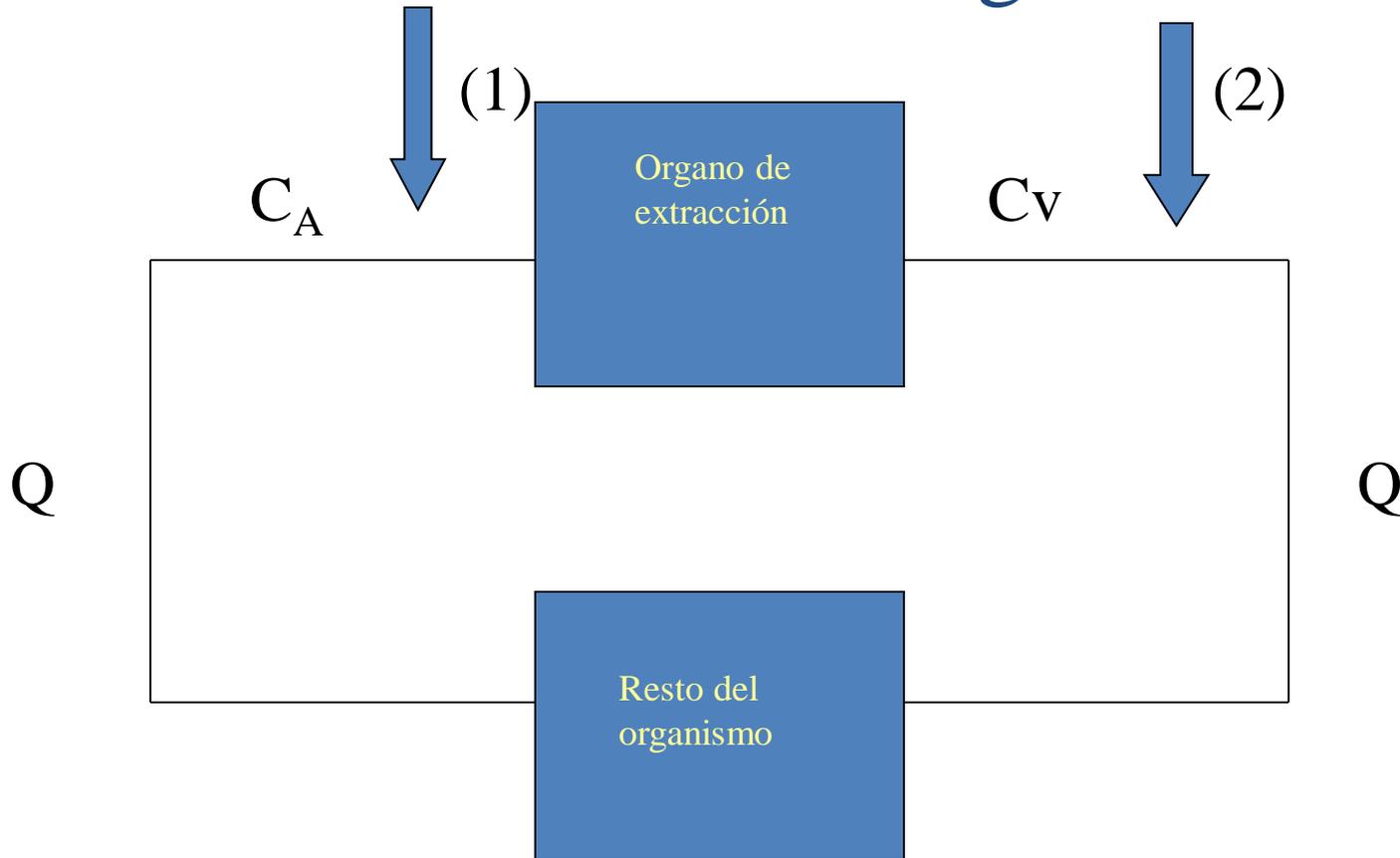
2) Hepatocytes of the liver



1) Enterocytes of the small intestine



# Modelos fisiológicos



¿Qué importancia tiene administrar el F en (1) o en (2)?.

# Modelos fisiológicos

- Si se administra el F en 1, pasa primero por el órgano que lo extrae. Si E es grande hay una pérdida importante de la dosis antes de llegar a la circulación general.
- Si se administra el F en 2, no pasa por el órgano de extracción
- Si se trata de un F flujo dependiente: dosis en (1) debe ser diferente de dosis en (2) para alcanzar el mismo efecto

## Ejemplos de fármacos altamente extraídos

Fármaco	BD oral (%)
Propranolol	35
Nisoldipino	15
Nitrendipino	15
Meperidina	52
Verapamilo	22
Lidocaína	35
Ciclosporina	27
Tacrolimus	16

# Teoría estadística de los momentos

# Teoría Estadística de los Momentos

- Los medicamentos circulan por el organismo a través de procesos estocásticos (relacionados con un blanco)
- Del total de moléculas de una dosis, no todas se absorben, distribuyen o eliminan al mismo tiempo. Son procesos gobernados por la probabilidad

# Teoría Estadística de los Momentos

El tiempo de residencia de un fármaco en el organismo, a través de todos los procesos farmacocinéticos, puede concebirse como una distribución de frecuencia, con su media y su varianza alrededor de la media

# Teoría Estadística de los Momentos

- Dependiendo de la forma de administración, un F genera una cierta forma de Cpl vs t
- La forma de esta función puede analizarse de acuerdo a la teoría estadística de los momentos, según su sesgo (asimetría) y curtosis (apuntamiento: leptó, plati y mesocúrtica)

# Teoría Estadística de los Momentos

- Función que se analiza:  $\int C \cdot t \cdot dt$
- Viene de la función  $(y \cdot x \cdot dx)$
- Momento de orden cero es cuando la función “x” está elevada a 0.
- $ABC = \int C \cdot t^0 \cdot dt = \int C \cdot dt =$  Momento de orden cero
- $ABCM = \int C \cdot t \cdot dt =$  Área bajo la curva del primer momento

# Teoría Estadística de los Momentos

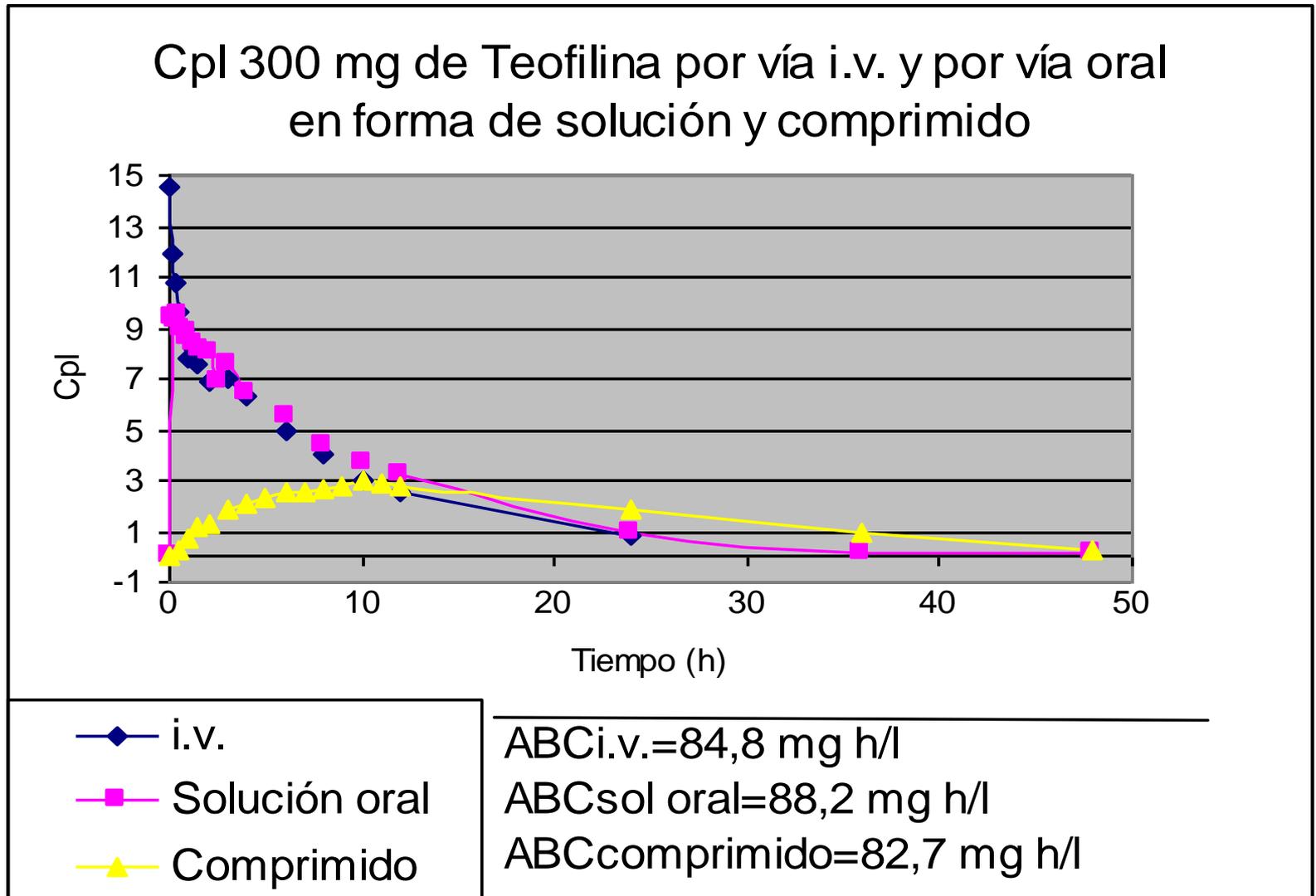
ABCM

- $TMR = \frac{\text{-----}}{\text{ABC}}$

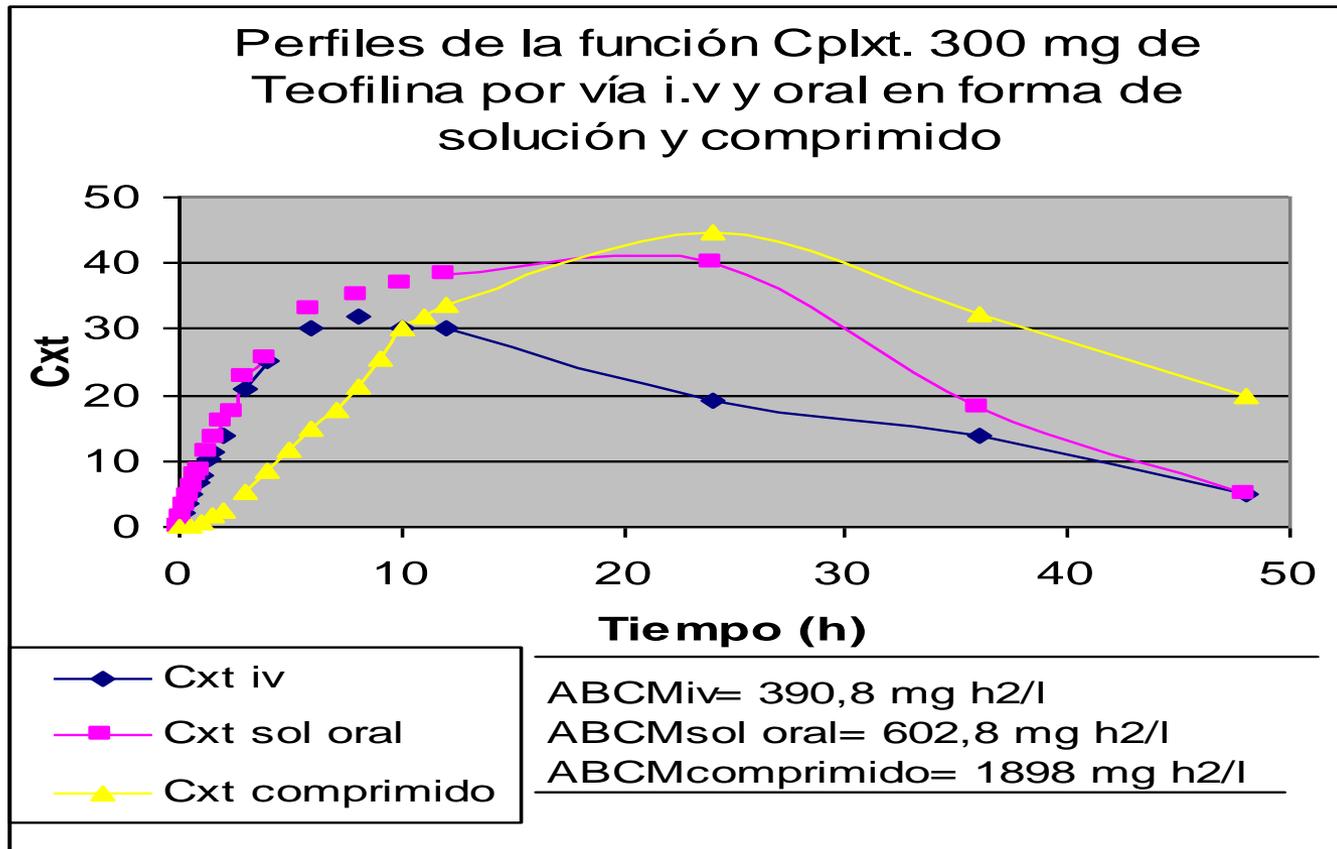
ABC

- La relación entre ambos momentos es una relación de tiempo: Tiempo medio de residencia

# Teoría Estadística de los Momentos



# Teoría Estadística de los Momentos



# Teoría Estadística de los Momentos

- Al igual que los modelos compartimentales, la teoría se aplicó primero a administración i.v. y luego se amplió a extravascular
- Fenómeno de disposición de primer orden (descrito por una expresión exponencial)
- Significa que la media de una distribución acumulativa log-normal está en el 63,2% de la población.

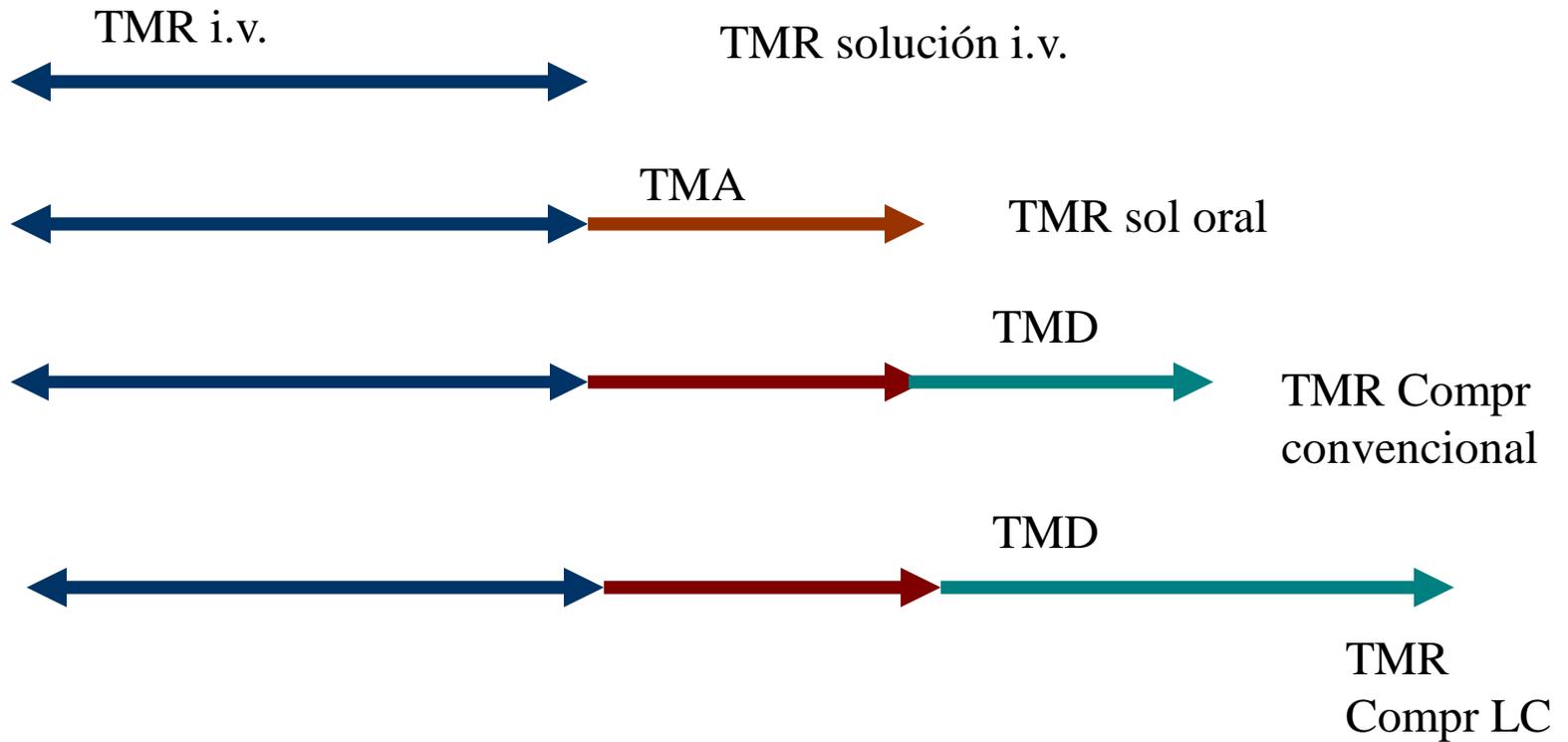
# Teoría Estadística de los Momentos

- Tiempo medio de residencia: el tiempo necesario para que el 63,2 % de las moléculas intactas transiten (sean eliminadas) por el organismo a través de todos los procesos farmacocinéticos. TMR
- Incluye la liberación “in vivo” del fármaco y su ADME

# Teoría Estadística de los Momentos

- TMR depende del fármaco, la forma farmacéutica y la vía de administración (discrepancias con algunos autores que definen un TTM tiempo medio de tránsito)
- Administración i.v. Se aprecia sólo disposición
- Administración oral de una solución. Se aprecia A y disposición
- Administración oral de un comprimido. Se aprecia disolución in vivo y ADME.

# Teoría Estadística de los Momentos



# Teoría Estadística de los Momentos

- TMR sol oral - TMR i.v = TMA
- TMR compr - TMR sol oral = TMD
- TMR teofilina i.v. = 9 h
- TMR teofilina sol oral = 9,2
- TMR teofilina compr LC = 22.3

# Teoría Estadística de los Momentos

- ¿Cómo se calcula el TMR?
- ABC: se calcula por el método de los trapecios y se agrega la porción final:  $C^*/\lambda z$
- ABCM: se calcula por el método de los trapecios el área bajo la curva de la función  $C \bullet t$  y se agrega la estimación del ABCM que no se pudo calcular con datos experimentales.

# Teoría Estadística de los Momentos

- $ABCM = \sum (\text{trapeacios } C \bullet t) + (C^* \bullet t^* / \lambda z) + C^* / (\lambda z)^2$
- El hecho de calcular con la constante de velocidad de disposición más lenta al cuadrado,  $(\lambda z)^2$ , hace que la determinación de esta constante sea vital para tener un resultado adecuado

# Teoría Estadística de los Momentos

- ¿Qué pasa con estas expresiones cuando los datos se ajustan efectivamente a modelos compartimentales lineales?
- $ABC = \sum C_i / \lambda_i$
- $ABCM = \sum C_i / (\lambda_i)^2$

- Si se trata de una administración de un bolus i.v. y el modelo es de un compartimento:
- ¿cuál sería la expresión para el TMR?

- $$TMR = \frac{\frac{C_0}{K^2}}{\frac{C_0}{K}} = \frac{1}{K}$$

# Teoría Estadística de los Momentos

- Modelo de 1 compartimento -Bolus i.v.
- $C = C_0 e^{-Kt}$

(A  $t = \text{TMR}$ :  $C = 0,368 C_0$ )

- $0,368 C_0 = C_0 e^{-K \cdot \text{TMR}}$
- $\ln 0,368 = -K \cdot \text{TMR}$
- $\text{TMR} = 1/K$

# Teoría Estadística de los Momentos

- Modelo de 1 compartimento -Administración e.v. absorción de orden uno
- $C = I (e^{-Kt} - e^{-kat})$
- ¿Cuál es la suma de los procesos involucrados?
- $TMR = 1/K + 1/ka$
- Si se trata de un sólido, la fase de absorción puede descomponerse en sus integrantes

# Teoría Estadística de los Momentos

T (h)	Cpl	$t \bullet C$	ABCM	ABCM acum
0	0	0		
1	2	2	1	1
2	5	10	6	7
3	10	30	20	27