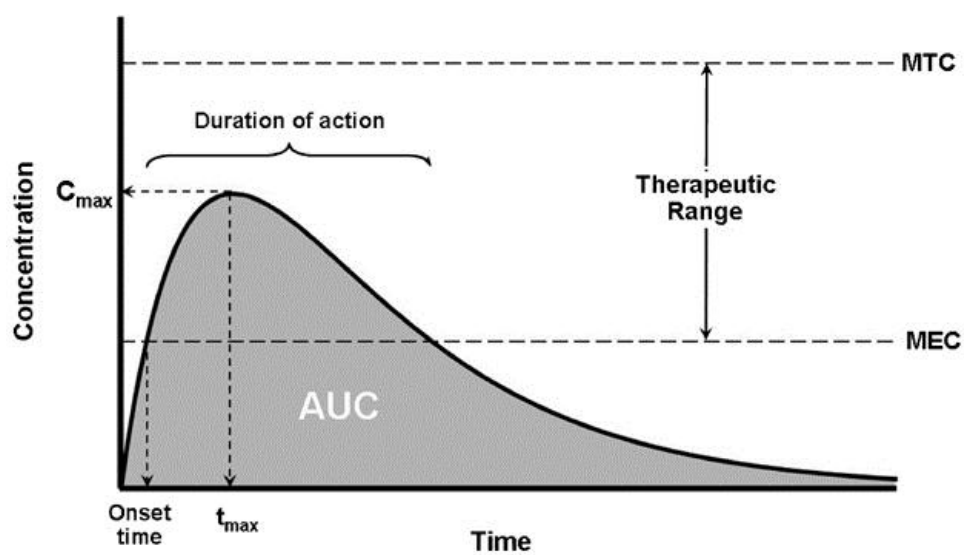




ASIGNATURA DE BIOFARMACIA Y FARMACOCINÉTICA

GUÍA DE EJERCICIOS 2011



Instrucciones generales

1.- Uso del papel semilogarítmico

El papel semilogarítmico representa una herramienta de uso muy simple para identificar modelos compartimentales. Usted también puede identificar los modelos utilizando un programa Excel. Sin embargo, el uso del papel no requiere de un computador, por ello, en todos los libros de Farmacocinética se encuentran gráficos hechos con este papel.

Este papel presenta una distribución lineal en el eje de las abscisas y una logarítmica (en base 10 es el papel del que Ud. dispone) en el eje de las ordenadas. El papel presenta los datos experimentales (en forma visual) en el punto que ocuparía si Ud. hubiese aplicado logaritmo al número, pero en vez de poner el valor del logaritmo, pone el valor original. Ej: si Ud. necesita el $\log_{10}$, en vez de poner 1 en el eje, pone 10 (el valor original) pero la distribución de la escala la hace aparecer visualmente como si hubiese aplicado logaritmo.

Si se fija en la ordenada, los números están ubicados en ciclos de 10. La convención que debe seguir es respetar un ciclo de 10 de diferencia entre uno y otro. Ud. decide cual es el valor de inicio y de ahí en adelante tiene que asignarle a cada ciclo una potencia de 10 superior al anterior. Ej: 1-10-100 o 0.1-1-10 o 10-100-1000

Mediante este sistema, se hace más fácil trabajar con los números, ya que se usan las concentraciones originales y se evita trabajar con números de a lo menos 3 cifras significativas, como sería si Ud. quisiera trabajar con los logaritmos.

2.- En los siguientes problemas se utilizarán las abreviaturas que se indican:

Cpl o C = concentración plasmática

t= tiempo

K= constante de velocidad de eliminación

$t_{1/2}$ = vida media

Cl= clearance

ABC= área bajo la curva de concentración plasmática versus tiempo

Vd= volumen de distribución

k_u = constante de velocidad de excreción urinaria

C_{EE} o C_{SS} = concentración en estado estacionario o en steady state

3.- Usted puede complementar los ejercicios de esta guía con los que aparecen en los siguientes libros:

- Farmacocinética Básica e Aplicada. Silvia Storpiotis, María Nella Gai, Daniel Rossi de Campos, José Eduardo Gonçalves. Ed. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 2011.

- Applied Biopharmaceutics & Pharmacokinetics. Leon Shargel, Susanna Wu-Pong, Andrew B.C.Yu. Fifth Edition. Mc Graw Hill. 2005.

- DiPiro J, Blouin R, Pruemmer J, Spruill W. Concepts in clinical pharmacokinetics. A self-instructional course. American Society of Health System Pharmacists Inc. 1996.

PROBLEMAS.

TEMA: modelo de 1 compartimento, bolus iv, datos plasmáticos.

Objetivos: 1 (parcial), 2-4, 5(parcial),8,13

1.- Identifique si los siguientes fármacos siguen una cinética lineal. ¿Lo hacen en todo el rango de dosis, en ninguno, o en una parte de él?

FÁRMACO					
LACIDIPINO		ACIDO ACETILSALICÍLICO		FENITOÍNA	
Dosis (mg)	ABC (ug/h/l)	Dosis/día	Cmax(ug/ml)	Dosis/día	C _{EE}
		(mg)		(mg)	
2	4,5	100	0,15	300	5,2
4	9,2	200	0,32	350	8
6	14,15	500	0,8	400	15
8	24,25	3000	8	425	20

2.- En un fármaco que sigue un modelo farmacocinético lineal, monocompartimental y que es administrado mediante un bolus intravenoso, ¿cuánto tiempo se requiere para eliminar el 99% de la dosis, cuando ésta es de 100 mg y cuando es de 200mg?

3.- Un fármaco tiene un Cl de 5 mL/min y un Vd de 15 litros. Su unión a proteínas es de 10%. ¿Cuál es su vida media?

4.- Para dos fármacos con las siguientes características:

Metoprolol: Vd = 300 L Unión a proteínas plasmáticas: 13%

Fenilbutazona: Vd = 17 L Unión a proteínas plasmáticas: 99%

Analice el impacto de la unión a proteínas plasmáticas sobre el volumen de distribución

5.- La tabla siguiente resume los datos de concentración plasmática después de administrar un bolus iv (37,5 mg) de un fármaco:

t(h)	0,8	2,0	4,0	5,0	7,0	10,0
Cpl(mg/L)	2,1	1,2	0,58	0,32	0,13	0,041

a.- Grafique estos datos en papel semilogarítmico y estime en forma gráfica la $t_{1/2}$, K, Vd, Cl y ABC.

b.- Calcule $t_{1/2}$, K, Cl, Vd y ABC.

c.- Escriba el modelo que describe el comportamiento de este fármaco.

d.- Si se administra el doble de la dosis, analice qué ocurre con las Cpl, ABC, Vd, K, Cl y $t_{1/2}$.

e.- Si este fármaco se elimina en forma inalterada por el riñón en un 80%, analice qué pasa con la vida media y el ABC si el paciente experimenta una pérdida de 60% de su función renal.

f.- Este fármaco presenta un 75% de unión a albúmina. ¿Cuáles parámetros farmacocinéticos se alterarían si disminuye la concentración de albúmina plasmática?

6.- Se administró una dosis de 250 mg de un principio activo a un voluntario adulto de sexo masculino de 63 kg de peso. Se tomaron muestras de sangre a los tiempos indicados obteniéndose los siguientes valores de concentración plasmática del antibiótico. La administración se efectuó mediante un "bolus" intravenoso:

Tiempo (horas)	Cpl (ug/mL)
0,5	9,3
1,0	5,6
1,5	3,8
2,0	2,5
3,0	1,4
4,0	0,6
5,0	0,3

a) Graficar los valores de concentración plasmática versus tiempo en papel semilogarítmico.

b) Identifique el modelo que mejor describe el comportamiento del fármaco y calcule todos los parámetros farmacocinéticos.

R: $K = 0,755 \text{ h}^{-1}$ $t_{1/2} = 0,92 \text{ h}$ $V_d = 20,3 \text{ L}$ $Cl = 15,3 \text{ L/h}$

ABC = 16,31 ug h/mL

7.- A un paciente se le administra una inyección intravenosa que contiene 250 mg de un fármaco. Se recolectan muestras de sangre cada hora y son analizadas obteniéndose los siguientes valores:

Tiempo (horas)	Cpl (mg/L)
1	5,32
2	4,75
3	4,20
5	3,30
7	2,67

Calcular: - La constante de velocidad de eliminación

- El volumen de distribución aparente

$K = 0,116 \text{ h}^{-1}$ $V_d = 41,9 \text{ L}$ $Co = 0,60 \text{ mg/100 mL}$ $Cl = 4,86 \text{ L/h}$

- 8.- A un individuo de 70 kg de peso se le administra una dosis intravenosa de 250 mg de ampicilina anhidra, obteniéndose los siguientes niveles plasmáticos.

Tiempo (horas)	Cpl (mg/L)
0,25	2,231
0,5	1,932
0,75	1,671
1,0	1,450
1,5	1,083
2,0	0,812
2,5	0,608
3,0	0,456
4,0	0,256

Calcular la constante de velocidad de eliminación, la vida media de eliminación, el volumen aparente de distribución, la depuración total y al área bajo la curva hasta tiempo infinito.

R : $K = 0,577 \text{ h}^{-1}$ $t_{1/2} = 1,2 \text{ h}$ $V_d = 97 \text{ L}$
 $Cl = 56 \text{ L/h}$ $ABC = 4,46 \text{ mg h/L}$

- 9.- Se inyecta por vía intravenosa 500 mg de un fármaco cuya vida media biológica es de 7 horas y cuyo comportamiento farmacocinético puede describirse de acuerdo a un modelo monocompartimental. Calcular la cantidad de fármaco presente en el organismo 18 horas después de la inyección.

R: 84 mg

- 10.- Para un medicamento que presenta una $t_{1/2}$ de 4 h y un V_d de 25 L (en un individuo de 70 Kg), calcular la dosis requerida para que al ser administrado por vía i.v. rápida alcance una concentración de 2,4 mg/L a las 6 h después de su administración.
R = 170 mg

- 11.- La aminofilina presenta una variabilidad interindividual alta, de forma tal que la $t_{1/2}$ que aparece en la literatura sólo puede servir como referencia. A un paciente se le inyecta por vía i.v. rápida una dosis de aminofilina que genera inmediatamente después de la dosis una Cpl de teofilina de 20 ug/mL. Al cabo de 6 horas la Cpl es de 5 ug/mL. Calcule la vida media de teofilina en este paciente.
 $R = 3 \text{ h}$

TEMA: modelo de 1 compartimento, bolus iv, excreción urinaria.

Objetivos: 1(parcial), 2-4, 5 (parcial),8,13

- 12.- Al estudiar la cinética de disposición de una sulfa, después de administrar 1 g en forma de inyección intravenosa rápida, se obtuvieron los siguientes datos:

a.- De concentración plasmática

t(h)	1	2	4	6	8
Cpl(mg/L)	58	51	42,5	36	29

b.- De excreción urinaria del fármaco inalterado

Intervalo(h)	0-3	3-6	6-9	9-12	12-15	15-24	24-48
Xu(mg)	240	180	96	69,6	55	101	48

Calcule los parámetros farmacocinéticos a partir de los 2 líquidos biológicos y compárelos.

- 13- Luego de la administración de 250 mg de un fármaco por vía intravenosa, se obtuvieron los siguientes valores de excreción urinaria:

Tiempo (horas)	Farmaco inalterado excretado en orina (mg)
0,5	10,0
1,0	19,4
2,0	36,3
3,0	51,0
4,0	63,8
6,0	84,7
8,0	100,5
12,0	121,6
16,0	133,7
24,0	144,6
48,0	149,8
72,0	150,0

Identifique qué tratamiento(s) de datos puede utilizar y calcule:

- Vida media y constante de velocidad de eliminación del fármaco.
- Fracción de la dosis que se excreta en forma inalterada.
- Constante de velocidad de excreción renal

R: $K = 0,14 \text{ h}^{-1}$ $t_{1/2} = 5 \text{ h}$ $f_u = 0,62$ $k_u = 0,086 \text{ h}^{-1}$

14.- Se inyecta por vía intravenosa 250 mg de un fármaco cuyo volumen de distribución es de 10 litros. Se recolecta orina en diversos períodos de tiempo obteniéndose los siguientes resultados.

Calcular:

Periodo de recolección (horas)	Concentración de fármaco en orina (mg/L)	Volumen de orina (L)
0 - 1	24,70	0,35
1 - 2	14,48	0,53
2 - 4	8,97	1,25
4 - 6	12,17	0,78
6 - 8	8,70	0,85
8 - 12	5,95	1,75
12 - 24	5,31	2,25
24 - 36	0,00	2,25

- La constante de velocidad de eliminación
 - La constante de velocidad de metabolización
 - La constante de velocidad de excreción renal
 - La vida media biológica
 - El clearance renal
 - La vida media biológica en caso de anuria
 - La vida media biológica en caso de una función renal disminuída en un 50%
 - La concentración plasmática a las 3 horas después de la inyección
- El porcentaje de biotransformación y el de fármaco no metabolizado en individuos normales.

$$\begin{aligned}
 R: \quad K &= 0,12 \text{ h}^{-1} & k_m &= 0,086 \text{ h}^{-1} & k_u &= 0,035 \text{ h}^{-1} \\
 t_{1/2} &= 5,7 \text{ h} & \text{Clr} &= 0,35 \text{ L/h} & t_{1/2} \text{ (anuria)} &= 8 \text{ h} & t_{1/2} \text{ (renal al 50\%)} &= 6,7 \text{ h} \\
 \text{Cpl 3 horas} &= 17,3 \text{ mg/L} & \% \text{ biotransformación} &= 71\% & \% \text{ no metabolizado} &= 29\%
 \end{aligned}$$

- 15.- Los siguientes datos de excreción urinaria son obtenidos luego de una administración i.v. de una dosis de 10 mg de un fármaco.

Tiempo (horas)	Vol. Orina (mL)	Concentración del fármaco (ug/mL)
0 - 1	200	7.4
1 - 3	150	11.4
3 - 5	300	2.8
5 - 9	700	0,80
9 - 12	500	0,42

Si el Vd es de 100 litros, calcular la vida media de eliminación, la constante de velocidad de disposición, el clearance renal; la concentración plasmática que habría a las 3 horas después de la inyección y el porcentaje de biotransformación en sujetos normales.

$$r = 0.9924 \quad K = 0.3116 \text{ h}^{-1} \quad kuXo = 1.5593 \quad ku = 0.1559 \text{ h}^{-1}$$

$$Fu = 0.5 \quad Cl_r = 15.59 \text{ L/h} \quad \% \text{ biotransformación} = 50\%$$

$$\text{Cpl 3 horas: } C = (\text{Dosis}/Vd) * e^{(-0.3116*3)} = 0.039 \text{ mg/l}$$

- 16.- La administración intravenosa de 200 mg de un principio activo generó los siguientes resultados de concentración plasmática y excreción urinaria.

Muestra	Cpl (mg/L) **	Intervalo recolección de orina	Concentración de fármaco inalterado en orina (mg/L)	Volumen de orina (mL)
1	2.0	0-2	133	120
2	1.13	2-4	50	180
3	0.70	4-6	63	89
4	0.43	6-8	10	340
5	0.20	8-12	9.1	178
6	0.025	12-24	0.21	950

**· muestra obtenida en la mitad del intervalo de recolección de orina

- a.- Defina si el comportamiento de este principio activo se ajusta a algún modelo farmacocinético particular.
- b.- Obtenga los parámetros farmacocinéticos correspondientes.
- c.- Compare y discuta los parámetros que se pueden obtener tanto de los datos de concentración plasmática como de los de excreción urinaria.

TEMA: modelo de 1 compartimento, infusión iv.

Objetivos: 1,2,3,6,8,13

17.- Se administra una infusión intravenosa de 200 mg/L a una velocidad de 2 mg/min de un fármaco que tiene una vida media de 16 horas y un volumen de distribución de 40 litros. Calcular el tiempo que se necesita para alcanzar el 70% del estado estacionario.

R= 27,8 horas

18.- Un fármaco se administra por infusión intravenosa a una velocidad de 38 mg/h, obteniéndose un estado estacionario de 5 mg/L. Al suspender la infusión las concentraciones sanguíneas son:

Tiempo (horas)	Cpl (ug/mL)
2	3,4
4	2,2
6	1,5
8	1,0

Calcular: la $t_{1/2}$, K, Vd y Cl

- ¿Cuál sería la concentración esperada 2 horas después del término de la infusión?
- Si la velocidad de la infusión aumenta a 50 mg/h, calcular el nuevo valor del estado estacionario.
- ¿Cuál sería la dosis de carga necesaria para alcanzar inmediatamente una concentración de 5 mg/L y cuál sería la velocidad de infusión necesaria para mantener esta Cpl?

R: $t_{1/2} = 3,6$ h K = 0,19 h⁻¹

- 19.- A un paciente se le inyecta un fármaco por infusión intravenosa a una velocidad de 1,3 g/hr. Los niveles plasmáticos del fármaco, alcanzados son los siguientes:

t (horas)	C (ug/mL)
5	17,4
10	25,4
15	29,6
20	31,5

Si el tiempo medio de eliminación de este fármaco es de 4,6 horas ¿cuál será el clearance total y el volumen de distribución aparente?.

R: Al graficar C versus $(1-e^{-Kt})$ de la pendiente se obtiene $C_{ss} = 33,5 \text{ ug/mL}$

$$K = 0,151 \text{ h}^{-1}$$

$$V_d = 256,6 \text{ L}$$

$$Cl = 38,75 \text{ L/h}$$

20.- En procedimientos quirúrgicos prolongados, se administra succinilcolina por infusión intravenosa para lograr la relajación muscular. La dosis inicial habitual es 20 mg seguida por una infusión continua de 0,5 mg/min. La infusión debe ajustarse individualmente por la gran variación interindividual en el metabolismo. Estimar la vida media de eliminación de la succinilcolina en pacientes que requieren 0,5 mg/min y 5,0 mg/min para mantener 20 mg en el organismo.

R: 1,5 h-1 y 15 h-1

21.- Calcular los valores de V_d , K, $t_{1/2}$ y Cl a partir de los datos de la tabla, obtenidos después de una infusión iv a una velocidad de 50 mg/h por 7,5 horas.

t(h)	0	2	4	6	7,5	9	12	15
Cpl (mg/L)	0	3.4	5.4	6.5	7.0	4.6	2.0	0.9

Antes de hacer cualquier cálculo, analice mirando los datos disponibles si al suspender la infusión existiría la posibilidad de haber alcanzado el estado estacionario.

22.- La teofilina es un medicamento que habitualmente requiere monitorización debido a que presenta una gran variabilidad interindividual en su comportamiento farmacocinético y un estrecho margen terapéutico (10-20 mg/l). Su comportamiento farmacocinético en algunos pacientes puede describirse como monocompartimental, en cambio, en otros pacientes se describe mejor de acuerdo a un modelo bicompartimental.

Según la literatura, en promedio la vida media es de 5 horas y su volumen de distribución es de 0.45 l/kg. Utilizando estos datos, se calculó una dosis de carga de 550 mg de aminofilina administrada en forma de bolus i.v. para un sujeto de 70 kg de peso. Después de la inyección se tomaron muestras de sangre las que fueron analizadas para teofilina, encontrándose los siguientes valores de concentración plasmática (Cpl)

Tiempo (h)	Cpl (mg/l)
0.5	14.2
1	13.5
3	9.0
6	5.8

a.- Determine los parámetros farmacocinéticos que caracterizan el comportamiento de la teofilina para este sujeto en particular. Calcular la dosis de carga que se necesitaría para alcanzar una Cpl de 14 mg/l y una velocidad de infusión que le permita mantener esta concentración.

b.- Por razones de seguridad para el paciente, el médico opina que sería mejor administrar una infusión i.v rápida seguida de una más lenta, en vez de la combinación (bolus i.v + infusión). Calcule la velocidad de infusión necesaria para alcanzar la Cpl adecuada en 30 minutos y la velocidad de infusión necesaria para mantener esta Cpl.

c.- Si se enfrentara a la siguiente situación en clínica: un paciente con su función de eliminación disminuida ¿esperaría que el valor de Cpl en estado estacionario fuera el mismo si mantiene las condiciones de administración que en a y b? ¿El tiempo necesario para alcanzar el estado estacionario sería el mismo?

R:

a.- Los parámetros farmacocinéticos para este sujeto son:

$V_d = 28,4 \text{ L}$ $K = 0,1665 \text{ h}^{-1}$ $t_{1/2} = 4,2 \text{ h}$ $Cl = 4,73 \text{ L/h}$ $ABC = 93 \text{ mg h/L}$

La dosis de carga es de 400 mg de teofilina o de 500 mg de aminofilina y una velocidad de infusión de 66,2 mg/h o 1,1 mg/min de teofilina (1,4 mg/min de aminofilina).

b.- 13,8 mg/min durante 30 minutos y luego cambiar a 1,1 mg/min

TEMA: modelo de 1 compartimento, administración extravascular.

Objetivos: 1-4, 7,8,13

23.- Cuando se administró una dosis oral de 100 mg de un fármaco nuevo a un grupo de voluntarios se obtuvieron los siguientes datos plasmáticos promedios.

t (horas)	Clp (ug/mL)
0	0
1	1,88
2	2,06
3	2,27
5	2,65
7	2,87
9	2,46
12	2,08
18	1,33
24	0,813
36	0,297
48	0,107

- a) ¿Cuál es el modelo compartimental que mejor define el comportamiento de este fármaco?
- b) ¿Cuál es el tiempo medio de eliminación del fármaco en este grupo de voluntarios?
- c) ¿Cuál es la velocidad de absorción del fármaco?.

R:

- a.- 1 compartimento
- b.- 8,25 h
- c.- 0,306 h⁻¹

- 24.- Al administrar una dosis de 500 mg de un fármaco por vía oral se encuentra que la ecuación que describe la concentración plasmática en función del tiempo es:

$$C = 28,5 (e^{0.123t} - e^{-0.438t})$$

¿Cuál es el $t_{\text{máx}}$, la $C_{\text{máx}}$, la vida media de eliminación y el volumen de distribución de este fármaco?. Suponga una absorción completa.

R: $t_{\text{max}} = 4\text{h}$ $C_{\text{max}} = 12,5\text{ mg/L}$ $t_{1/2} = 5,6\text{ h}$ $V_d = 24,4\text{ L}$

- 25.- A un paciente se le administra un comprimido de 250 mg de un fármaco y se determina la concentración sanguínea a diversos tiempos posteriores a la administración obteniéndose los siguientes resultados:

t (horas)	Cpl (ug/mL)
0,25	1,56
0,5	2,66
1	3,91
1,5	4,41
2	4,51
3	4,20
4	3,68
5	3,17
6	2,71
7	2,31

Calcular:

- a) La constante de velocidad de eliminación total del fármaco.
- b) La constante de velocidad de absorción
- c) El volumen de distribución, suponiendo una biodisponibilidad del 100%

R: $K = 0,155\text{ h}^{-1}$ $k_a = 1,36\text{ h}^{-1}$ $V_d = 41,6\text{ L}$

- 26.- Al administrar un comprimido de un fármaco X, los niveles plasmáticos son los señalados en la tabla adjunta:

Tiempo (horas)	Cpl (ug/mL)
0,5	5,2
1,0	20,0
1,5	23,0
2,0	25,1
3,0	16,8
4,0	11,4
5,0	7,6
6,0	5,2
7,0	3,5

a.- Calcular la $t_{1/2}$, la constante de velocidad de absorción y el tiempo de latencia de la forma farmacéutica

b.- ¿Cómo podría diseñar un experimento para evaluar si está frente a un modelo flip-flop?

R: $t_{1/2} = 1,8 \text{ h}$ $k_a = 1,7 \text{ h}^{-1}$ $t_{\text{latencia}} = 0,4 \text{ h}$

27.- La administración iv de un bolus de 100 mg generó los siguientes resultados:

Tiempo (horas)	Cpl (ug/mL)
0,25	3,75
0,5	2,8
1,0	1,75
1,5	1,1
2	0,55

La administración de la misma dosis oral en forma de comprimido generó los siguientes resultados:

Tiempo (horas)	Cpl (ug/mL)
0,5	0,57
1,0	0,88
1,5	1,03
2,0	1,07
2,5	1,04
3,0	0,98
4,0	0,82
6,0	0,50
8,0	0,29
12,0	0,09

- a.- Calcule las constantes de velocidad involucradas
- b.- ¿Cree usted que se halla frente a un modelo flip-flop?
- c.- ¿Tiene tiempo de latencia el comprimido?

- 28.- Dados los siguientes datos para la cantidad de droga encontrada en la orina después de una administración oral, calcular la constante de velocidad de eliminación y la constante de velocidad de absorción.

Tiempo (horas)	Fármaco inalterado excretado en orina (mg)
1	10
2	23
3	46
4	70
6	119
8	166
10	206
12	242
16	293
20	325
24	352
48	400
72	400

TEMA: modelo de 1 compartimento, administración en dosis múltiple.

Objetivos: 13, 14,15,16

29.- Un fármaco se administra de acuerdo a un régimen de dosificación múltiple por vía intravenosa cada 8 horas. Las concentraciones plasmáticas analizadas en el mismo individuo luego de una dosis única de 100 mg en una experiencia anterior fueron las siguientes:

Tiempo (horas)	Concentración (mg/L)
1	1,222
2	1,004
3	0,810
4	0,671
6	0,447

En este nuevo tratamiento de dosis repetidas de 100 mg, calcular:

- a) La concentración promedio en el estado de equilibrio
- b) Las fluctuaciones máximas y mínimas de la concentración dentro del estado estacionario.

30.- La warfarina tiene una vida media de eliminación de 54 horas. En un régimen de administración de dosis múltiple por vía intravenosa se administran 5 mg cada 24 horas. Compare la acumulación de warfarina en relación a un régimen de administración de 48 horas.

R: 3,78 y 2,2

31.- Si un fármaco con una vida media de 12 h se administra cada 6 horas y se obtiene una Cpl máxima en el estado estacionario de 10 mg/L, ¿cuál sería la Cpl máxima que se alcanzó después de administrar la quinta dosis?

R: 8,2 mg/L

32.- Una dosis de 100 mg de un fármaco X es administrado a dos pacientes cada 8 horas. ¿Cuál paciente (A ó B) alcanzará mayores Cpl en el estado estacionario?

Paciente	K (1/h)	Vd (L)
A	0.2	10
B	0.4	20

R: el paciente A

33.- Una dosis de 50 mg de un fármaco X es administrado cada 8 horas hasta que se alcanza el estado estacionario. El ABC obtenida en dicho estado es de 16 mg h/L. ¿Cuál es la Cpl promedio en el intervalo de dosificación y cuál será el valor del clearance?

R: 2 mg/L y 3,125 L/h

34.- Un médico ordena un tratamiento con un antibiótico en un esquema de 200 mg cada 8 horas mediante inyecciones repetitivas de bolos intravenosos. El volumen de distribución aparente descrito para el antibiótico es de 0.2 L/kg y tiene una vida media de eliminación de seis horas. Los estudios clínicos, microbiológicos y toxicológicos indican que la mínima concentración sérica efectiva es de 2 ug/ml y la mínima concentración sérica tóxica es de 16 ug/ml.

Este régimen de dosificación es prescrito para un paciente adulto de 80 Kg. de peso y cuyo clearance de creatinina es de 122 mililitros por minuto.

De acuerdo a sus resultados comente si el esquema propuesto por el médico es apropiado o no lo es. Si no lo es, exprese su punto de vista y sugiera Ud. un régimen de dosificación alternativo para el paciente con los fundamentos correspondientes.

35.- La vancomicina presenta las siguientes características:

- se administra por vía intravenosa en forma de infusiones cortas de 2 horas de duración, diluidas en suero, para evitar la aparición de una reacción adversa llamada "Síndrome del hombre rojo"
- su vida media es de 6 horas (función renal normal)
- su volumen de distribución es de 0,47 L/Kg
- su margen terapéutico oscila entre 5 y 40 ug/mL
- se elimina en forma inalterada por la orina en un 95%, por filtración glomerular
- se presenta en frascos ampolla de dosis de 1000 mg

Para un paciente hospitalizado varón de 65 Kg de peso con una función renal normal:

a.- El tratamiento estándar es de 1 gramo cada 12 horas. ¿Le parece adecuado?

b.- Si el paciente experimentara una brusca disminución de su función renal a un 50% ¿qué dosificación propondría como alternativa a la del punto c?

c.- En pacientes grandes quemados, al tercer día comienza la denominada fase hipermetabólica, que se caracteriza por un aumento del Cl de creatinina de un 100%. ¿Qué tendría que hacer con el tratamiento para que sea eficaz?

36.- Ceftriaxona es una cefalosporina que presenta una vida media más larga que otras de la misma familia como una de sus características más relevantes, permitiendo su administración una vez al día. En la farmacia se cuenta con frascos-ampolla de 1000 mg para uso intravenoso. Los parámetros farmacocinéticos promedio son:

Vida media: 8 horas

Vd: 0.16 L/Kg

Cl: 0.24 mL/min/Kg

Este antibiótico se administra de forma tal que la dosis del frasco ampolla ingresa al organismo mediante una infusión corta de 1 hora.

¿Qué opina respecto de la acumulación de este fármaco?

Considerando un paciente de peso 70 Kg que presenta un cuadro infeccioso por neumococo y que el MIC para neumococo es de 2 ug/ml, evalúe cuánto tiempo permanece la Cpl por sobre la MIC.

En el periodo más crítico de la enfermedad es fundamental que la Cpl del antibiótico permanezca la mayor parte del tiempo sobre la MIC. De acuerdo con este criterio ¿sería suficiente una administración diaria?

Tema: modelo de 2 compartimentos

Objetivos: 1(parcial), 9 al 13

37.- A un individuo de 70 kg de peso se le administró una inyección i.v. de un fármaco. Las concentraciones de éste en la sangre obtenidas a diferentes tiempos fueron:

t (horas)	C (ug/mL)
0,17	36,2
0,33	34,0
0,50	27,0
0,67	23,0
1,0	20,8
1,5	17,8
2,0	16,5
3,0	13,9
4,0	12,0
6,0	8,7
7,0	7,7
18,0	3,2
23,0	2,4

Establecer el modelo que describe la evolución de la concentración plasmática en función del tiempo.

38.- A un niño de 4 años de edad y 16,4 Kg de peso, que presenta un asma crónica severa, se le administra una dosis intravenosa de aminofilina equivalente a 3,2 mg/Kg de teofilina. La medición de los niveles plasmáticos (Cpl) de teofilina se presenta en la tabla:

tiempo(horas)	0.25	0.5	1	2	3	4	6	8	10
Cpl(ug/mL)	10.62	9.15	7.42	5.78	4.77	3.98	2.78	1.94	1.35

a.- Escriba la ecuación que describe el modelo farmacocinético para teofilina.

b.- Calcule los parámetros farmacocinéticos pertinentes.

c.- ¿Esperaría usted que la ecuación farmacocinética establecida describa el comportamiento de la teofilina en otro niño de la misma edad y peso? Fundamente su opinión.

39.- Luego de la administración intravenosa de 500 mg de amoxicilina a un sujeto adulto, se obtuvieron las siguientes concentraciones plasmáticas:

t(min)	Cpl(ug/mL)
5	42.3
10	38.3
15	30.3
20	23.4
30	18.6
45	13.8
60	11.2
90	7.7
120	5.0
180	2.8
240	1.1
300	0.6

Al administrar la misma dosis en forma oral al mismo sujeto se obtuvieron las siguientes concentraciones plasmáticas:

t(min)	30	45	60	75	90	120	180	240	300	360
Cpl (ug/mL)	1.2	6.7	10.2	12.1	12.6	11.1	5.1	2.5	1.1	0.6

¿A qué tipo de modelos compartimentales se ajustan los datos obtenidos? ¿Qué explicación tiene el comportamiento de la administración oral?

Calcule: α y β
 $t_{1/2}$ α y β
 k_{10}, k_{12} y k_{21}

ABC i.v y oral
 Cl
 ka

Los volúmenes de distribución que caracterizan al modelo

R: $\beta = 0.01229 \text{ min}^{-1}$ B= 23.15 mg/L $\alpha = 0.0957 \text{ min}^{-1}$ A= 40.41 mg/L
V1= 7.9 L ABC = 2305.9 mg min/L Vd área = 17.64 L Cl= 218 ml/min
 $K_{10} = 0.0276 \text{ min}^{-1}$ $k_{12} = 0.03779 \text{ min}^{-1}$ $k_{21} = 0.0426 \text{ min}^{-1}$

BD forma oral= 80% (ABC oral= 1834.7)

40.- Las siguientes concentraciones plasmáticas se obtuvieron después de administrar por vía oral dos comprimidos de 300 mg de carbonato de litio.

t (h)	Cpl (ug/mL)
0.08	0.035
0.16	0.05
0.25	0.22
0.33	0.71
0.5	1.43
0.75	2.89
1	3.57
1.5	3.96
2	3.84
3	3.24
4	2.72
5	2.38
6	2.16
8	1.81
12	1.30
18	1.10
24	0.91

Calcular las constantes que caracterizan al modelo

R: $\beta = 0.0297 \text{ h}^{-1}$ $\alpha = 0.296 \text{ h}^{-1}$ $k_a = 2.741 \text{ h}^{-1}$

Tema: Biodisponibilidad y perfiles de absorción

41.- Los siguientes datos se obtuvieron luego de la administración de dos formas farmacéuticas al mismo sujeto en dos ocasiones diferentes. El sujeto era un hombre de 38 años y 78 kg de peso.

Vía	i.v.	oral
Dosis	150 mg	300 mg
Forma farmacéutica	Solución	comprimido
Tiempo(h)	Cpl(ug/mL)	Cpl(ug/mL)
0	15	0
1	13,5	2
2	12,3	2.6
3	11	3.2
5	8,8	4.2
7	7,3	4.8
9	5,8	5.4
12	3,8	5.3
15	3,1	4.9
18	2,3	4
22	1,5	3
25	1,1	2.1

- a) Haga una estimación de la biodisponibilidad absoluta del preparado oral.
- b) Ejecute un tratamiento de los datos que le permita obtener una apreciación del perfil de absorción del preparado oral y calcule la constante de velocidad de absorción.

Perfil de absorción:

t % absorbido

1 20

2 27,6

3 35,7

5 51,2

7 64,1

9 78

13 94

$$k_a = 0,1575 \text{ h}^{-1}$$

- 42.- Tratar de acuerdo al método de **Wagner y Nelson** los siguientes datos de concentración plasmática que se obtuvieron al administrar 60 mg de un medicamento.

Tiempo (h)	Cpl (mg/l)
0	
0.5	3.58
1	5.37
1.5	6.33
2	6.75
2.5	6.89
3	6.83
3.5	6.68
4	6.43
5	5.9
6	5.38
8	4.39
10	3.58
12	2.9
14	2.36

- Obtener gráficos de porcentaje de fármaco absorbido y porcentaje de fármaco no absorbido versus tiempo.
- Estimar la constante de velocidad de absorción.

R:

t	% absorbido
0,5	41,16
1	63,79
1,5	77,91
2	86,38
2,5	91,87
3	95,13

$$k_a = 1,02 \text{ h}^{-1}$$

Tema: teoría estadística de los momentos

Objetivos: 17

43.- Al administrar un fármaco por vía i.v se obtuvieron los siguientes datos de concentraciones plasmáticas versus tiempo.

t(h)	Cpl(mg/L)
0	10
1	9.7
2	9.42
4	8.87
5	8.35
8	7.87
10	7.41
14	6.57
18	5.83
24	4.87
36	3.40
48	2.37
60	1.67
72	1.15

Calcular el tiempo medio de residencia (TMR)

- 44.- Se diseñó en nuestro laboratorio una forma farmacéutica de Nifedipino de 20 mg de liberación controlada, en base a un coprecipitado con PEG.
- Se llevaron a cabo estudios "in vitro" e "in vivo" de la formulación definitiva.
- Es estudio "in vivo" consistió en una evaluación de la biodisponibilidad comparativa con el producto innovador del mercado. El estudio se realizó en forma cruzada, utilizando el esquema del cuadrado latino de 2x2, sobre una población de ocho voluntarios, formada por dos grupos de cuatro sujetos, los que ingirieron en forma alterada el comprimido diseñado y el producto innovador, hasta alcanzar el estado estacionario.
- Cada grupo de voluntarios fue mantenido administrándosele un comprimido cada 12 horas por tres días, para alcanzar la concentración de estado estable (Css).
- Los resultados de concentración plasmática en el intervalo de dosificación fueron los siguientes:

	Cpl (ug/mL)	
Tiempo (horas)	Compr. diseñado	Producto innovador
0,0	0	0
0,5	17,81	20,87
1,0	23,10	30,68
1,5	30,10	33,74
2,0	31,57	31,46
3,0	34,46	28,43
4,0	32,33	23,93
6,0	27,56	20,49
8,0	22,12	16,92
10,0	17,96	14,51
12,0	15,14	11,70

Calcule el tiempo medio de residencia (TMR) para ambos productos y comente los resultados. Evalúe su biodisponibilidad e identifique a qué tipo de biodisponibilidad corresponde.

- 45.- Se administraron 500 mg de un fármaco por vía oral, en dos ocasiones diferentes. Una vez en forma de solución y la otra en una forma farmacéutica sólida. Los siguientes son los valores de concentración plasmática versus tiempo para ambas situaciones.

	Cpl (ug/mL)	
Tiempo (horas)	Solución	F.f. sólida
0,25	22,94	
0,50	31,35	3,89
1,75	32,32	
1,00	32,38	8,89
1,50	28,58	13,98
2,00	25,11	18,44
2,50		22,40
3,00	20,82	26,01
3,50		25,94
4,00	18,47	23,64
5,00	16,85	19,97
6,00	15,53	17,78
8,00	13,29	14,97
10,00	11,40	12,82
12,00	9,78	10,98
14,00	8,39	9,43
24,00	3,89	4,38
28,00	2,87	3,22
32,00	2,11	2,37
36,00	1,55	1,74
48,00	0,62	0,69

- Calcule los TMR para ambas situaciones.
- Calcule el tiempo medio de Disolución (TMD) para la forma farmacéutica sólida
- Comente sus resultados.

- 46.- Los estudios de bioequivalencia deben proporcionar algún tipo de medida de la cantidad efectivamente absorbida desde la forma farmacéutica y de la velocidad de absorción. Los datos experimentales que se presentan a continuación corresponden a los obtenidos de un voluntario al cual se administró un comprimido de 250 mg de un fármaco y se determinaron las concentraciones plasmáticas a diversos tiempos posteriores a la administración obteniéndose los siguientes resultados:

t (horas)	Cpl (ug/mL)
0,25	1,56
0,5	2,66
1	3,91
1,5	4,41
2	4,51
3	4,20
4	3,68
5	3,17
6	2,71
7	2,31

El objetivo de los cálculos que se solicitan es obtener parámetros farmacocinéticos que sean de utilidad en un estudio de bioequivalencia.

Calcular:

- La constante de velocidad de eliminación total del fármaco.
- La constante de velocidad de absorción
- El ABC total
- El tiempo máximo y la Cmax reales
- Las concentraciones que alcanzaría si se administra en dosis múltiple con un intervalo de dosificación de 6 horas. Establezca a qué tiempo se produciría el máximo de concentración con esta administración y la Cmax que alcanzaría..

R:

$$K = 0,1554 \text{ h}^{-1}$$

$$k_a = 1,287 \text{ h}^{-1}$$

$$ABC = 38,7 \text{ ug h/mL}$$

$$t_{\max} = 1,41 \text{ h}$$

Tema: Farmacocinética no lineal

Objetivos: 13, 18

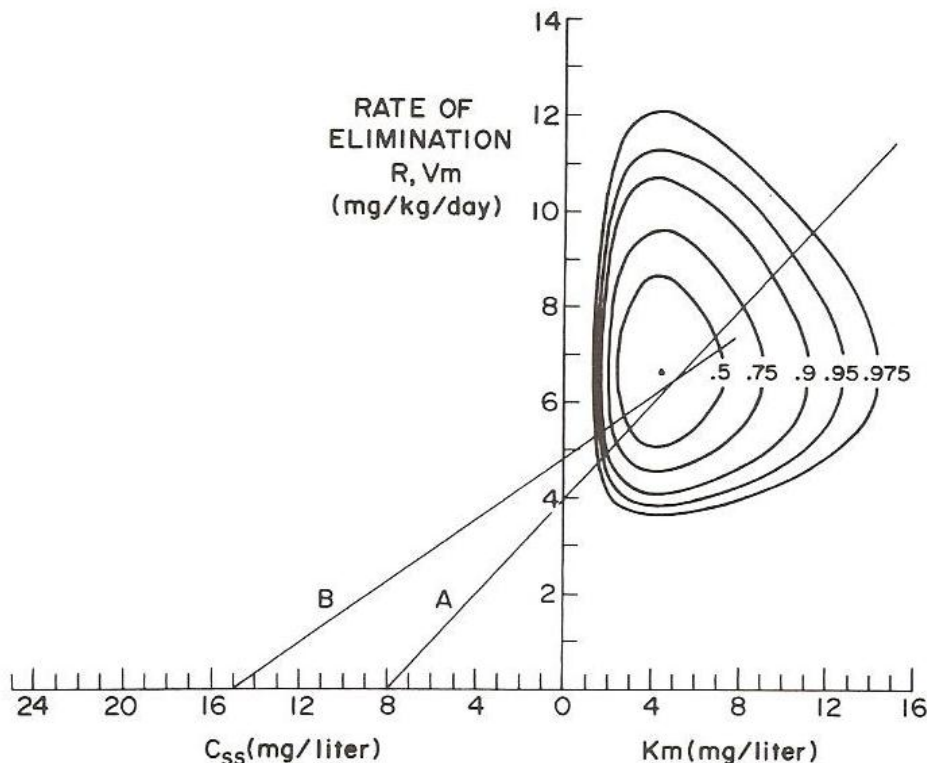
47.- La fenitoína se comporta en forma no lineal en su proceso de eliminación a concentraciones plasmáticas superiores a 6 mg/l. Su margen terapéutico va entre 10 y 20 mg/l.

A un paciente se le administra una dosis de 400 mg/día y se obtiene una C_{ss} de 9,5 mg/l. Posteriormente a este mismo paciente se le aumenta la dosis a 600 mg/día hasta que alcanza un nuevo valor de C_{ss} de 20 mg/l

- a.- Calcule la dosis diaria que necesita para ajustar la terapia y lograr una C_{ss} de 15 mg/l
- b.- b.- Calcule el tiempo que debe esperar para llegar de 20 a 15 mg/L, para empezar la nueva dosificación
- c.- Este paciente recibe sus medicamentos en el consultorio de su barrio. Le han ajustado su dosis con un producto del mercado que presentaba biodisponibilidad completa. El consultorio ha recibido una partida de fenitoína de otro laboratorio que presenta una biodisponibilidad del 80%. Analice las consecuencias que puede tener para la terapia de este paciente el cambio de medicamento

48.- Proponga la dosis diaria de fenitoína que debe administrarse a un paciente (60 kg de peso) que al recibir una dosis diaria de 200 mg hasta alcanzar el estado estacionario presentó una C_{ss} de 12 mg/l. El objetivo según el médico tratante es llegar a una concentración de 16 mg/l

Utilice el siguiente nomograma. Además calcule la K_m y V_m para ese paciente.



Tema: disolución

Objetivos: 27, 28

49.- El estudio de una cinética de disolución de comprimidos experimentales de paracetamol dio los siguientes resultados de porcentaje disuelto en función del tiempo:

t (min)	% disuelto
5	34,9
10	57,7
15	72,5
20	82,1
30	92,4

Calcular la constante de velocidad de disolución y el t50% y t80% de disolución.

50.- Un comprimido de Glibenclamida se somete al ensayo de cinética de disolución en un medio solvente determinado, obteniéndose los siguientes resultados:

t (min)	% disuelto
10	40,7
20	54,2
30	64,9
45	76,4

Calcular la constante de velocidad de disolución y el t 85%

51.-Al determinar la cantidad disuelta de un comprimido de ácido acetilsalicílico de 500 mg se encontró que a los 15 minutos se habían disuelto 425 mg. Suponiendo que el proceso de disolución es de primer orden y que el comprimido no presenta tiempo de latencia, calcular:

- La constante de velocidad de disolución.
- La cantidad de fármaco que había disuelta a los 5 minutos de iniciado el ensayo.

52.- Se realizó un estudio de cinética de disolución de comprimidos de Cimetidina de 200 mg. Los siguientes son los datos de cantidad de fármaco disuelto (mg) en la alícuota extraída (5 ml) versus el tiempo de muestreo.

El volumen del medio de disolución es de 900 mL.

Tiempo (min)	Cantidad en alicuota (mg)
2	0,496
4	0,770
6	0,951
8	1,048
10	1,100
12	1,135
14	1,148
15	1,152
16	1,155
18	1,158
∞	1,162

a) ¿Cuál es el orden cinético del proceso de disolución?

b) Calcule la constante de velocidad de disolución (K_d), la vida media de disolución ($t_{50\%}$), el porcentaje de fármaco disuelto a los 30 min y el tiempo para que se disuelva el 90% del fármaco ($t_{90\%}$)

c) ¿Qué podría deducir a partir de sus resultados experimentales en relación con la dosificación del comprimido?.

d) ¿Presenta tiempo de latencia esta forma farmacéutica? Comente.

53.- Al comparar 4 productos del mercado, que contienen 300 mg de un principio activo, con un producto de referencia mediante una cinética de disolución, hecha según las condiciones experimentales descritas para ese principio activo en la USP, se obtuvieron los siguientes resultados:

Producto	Tiempo (minutos)						
	5	10	15	30	45	60	75
	% disuelto sobre lo declarado						
Referencia	16	30	40	67	80	87	89
Producto 1	8	18	28	51	71	88	92
Producto 2	14	25	36	69	84	89	93
Producto 3	18	32	43	78	86	93	94
Producto 4	30	50	78	89	91	93	95

a.- Establezca cuál o cuáles productos pueden considerarse similares al producto de referencia.

b.- Calcule la Eficiencia de la disolución para los productos en ensayo