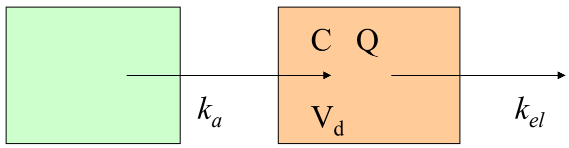
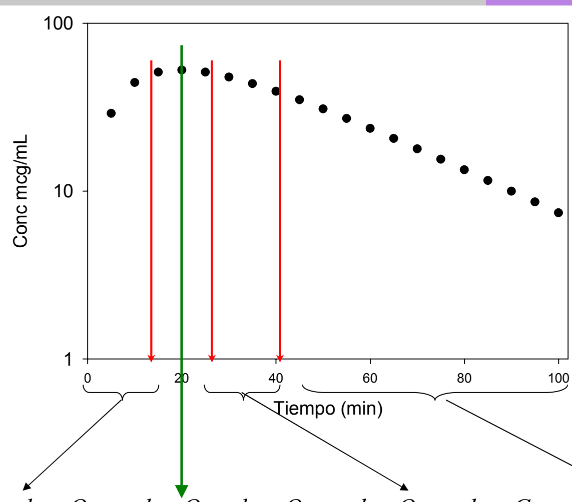


$$\left(\frac{dQ}{dt} = k_a \cdot Q_A - k_{el} \cdot Q\right) \cdot \frac{1}{V_d}$$

$$\frac{dC}{dt} = k_a \cdot A - k_{el} \cdot C$$



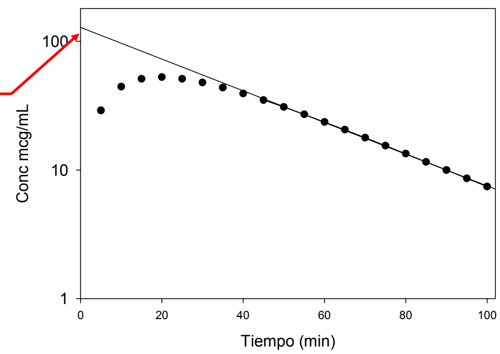
$$k_a \cdot Q_a >> k_{el} \cdot Q \rightarrow \quad k_a \cdot Q_a = k_{el} \cdot Q \rightarrow \quad k_a \cdot Q_a << k_{el} \cdot C \rightarrow \quad k_a \cdot Q_a \approx 0 \rightarrow$$

Ecuación integrada

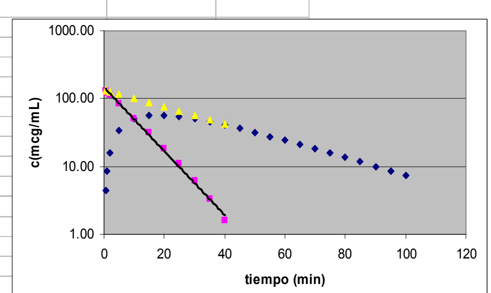
Funcion de Bateman

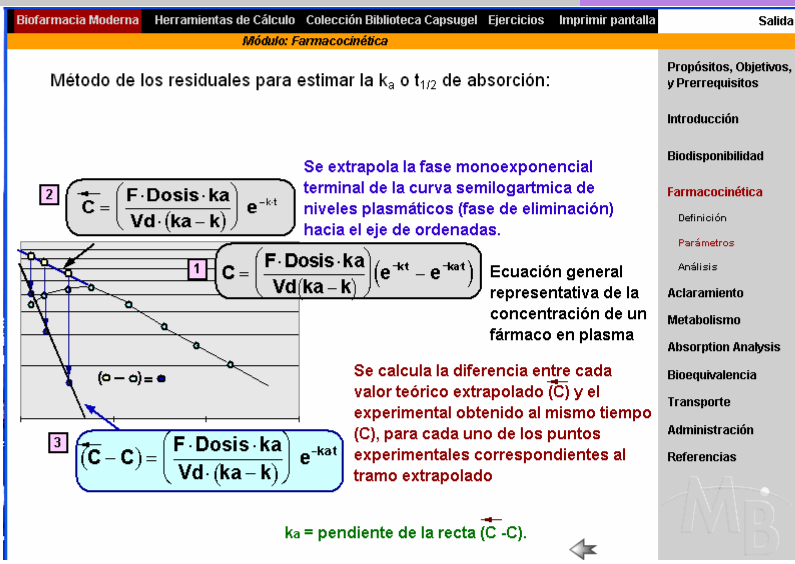
$$C = C_0 \cdot \frac{k_a}{k_a - k_{el}} \cdot (e^{-k_{el} \cdot t} - e^{-k_a \cdot t})$$

$$C = \boxed{C^0} \cdot (e^{-k_{el} \cdot t} - e^{-k_a \cdot t})$$



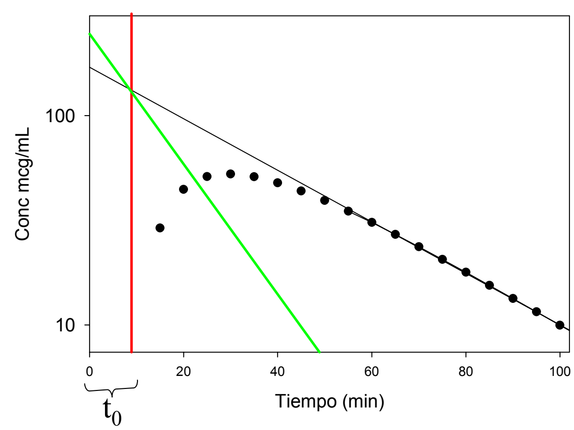
Tiempo(min)	C(mcg/mL)	LnC	LnCextrapolad	Cextrapoladas	Cext-C=A	LnA
0.5	4.37		4.90	133.79	129.42	4.86
1	8.48		4.88	131.87	123.39	4.82
2	15.97		4.85	128.11	112.14	4.72
5	33.46		4.77	117.47	84.00	4.43
10	50.14		4.62	101.65	51.52	3.94
15	56.76		4.48	87.97	31.21	3.44
20	57.53		4.33	76.13	18.60	2.92
25	55.05		4.19	65.88	10.83	2.38
30	50.90		4.04	57.01	6.10	1.81
35	46.06		3.90	49.33	3.27	1.19
40	41.08		3.75	42.69	1.61	0.48
45	36.27	3.59				
50	31.80	3.46				
55	27.74	3.32				
60	24.12	3.18				
65	20.91	3.04				
70	18.09	2.90				
75	15.63	2.75				
80	13.50	2.60				
85	11.64	2.45				
90	10.04	2.31				
95	8.65	2.16				
100	7.45	2.01				
kel=	-0.0289	4.9107	LnC0			
	0.0002	0.0114				
	0.9997	0.0091				
	35737.9756	10.0000				
	2.9896	0.0008				





Biofarmacia moderna. S. Choe, M Bermejo, G Amidon. **http://www.tsrlinc.com/mbindex.htm**

Periodo de latencia



$C = C^0 \cdot e^{-k_{el} \cdot t}$ $\quad$ $A = A^0 \cdot e^{-k_a \cdot t}$

a $t{=}t_0$ $\quad C = A$

Wagner Nelson: Balance de masas

En cualquier instante la cantidad de fármaco absorbida (Qa) debe ser igual a la cantidad en organismo (Qc) más la cantidad ya eliminada (Qe)

$$Q_{at} = Q_{ct} + Q_{et}$$

$$Q_{ct} = C \cdot V_d$$

$$\frac{dQ_{et}}{dt} = k_{el} \cdot Q \quad \rightarrow \quad \frac{dQ_{et}}{dt} = k_{el} \cdot V_d \cdot C \quad \rightarrow \quad dQ_{et} = k_{el} \cdot V_d \cdot C \cdot dt$$

$$\int_0^t dQ_{et} = k_{el} \cdot V_d \cdot \int_0^t C \cdot dt$$

$$Q_{et} = k_{el} \cdot V_d \cdot AUC_0^t$$

Wagner Nelson: Balance de masas

$$Q_{at} = Q_{ct} + Q_{et}$$

$$Q_{ct} = C \cdot V_d \qquad Q_{et} = k_{el} \cdot V_d \cdot AUC_0^t$$

$$Q_{at} = C_t \cdot V_d + k_{el} \cdot V_d \cdot AUC_0^t$$

$$Q_{a\infty} = k_{el} \cdot V_d \cdot AUC_0^\infty$$

$$\frac{Q_t}{Q_\infty} = \frac{C_t \cdot V_d + k_{el} \cdot V_d \cdot AUC_0^t}{k_{el} \cdot V_d \cdot AUC_o^\infty}$$

$$Q_{at}/V_d = Q_{ct}/V_d + Q_{et}/V_d$$

$$A_t = C_t + E_t$$

$$\frac{A_t}{A_\infty} = \frac{C_t + k_{el} \cdot AUC_0^t}{k_{el} \cdot AUC_o^\infty} \quad *$$

$$1 - \frac{A_t}{A_\infty} = \text{fraccion remanente}$$

*

- At/A∞ representa la fracción absorbida de la cantidad total que se absorberá.
- La cantida que finalmente se absorberá puede o no coincidir con la dosis.
- Si la absorción es completa
  - A∞*Vd=D
- Si la absorción no es completa
  - A∞*Vd=f*D

Ecuación curva acumulativa (no hay t_o y se asume absorción de primer orden)

$$LnA = Ln(A_\infty - A_t) = LnA_\infty - k_a \cdot t$$

$$A_\infty - A_t = A_\infty \cdot e^{-k_a \cdot t}$$

$$A_\infty - A_\infty \cdot e^{-k_a \cdot t} = A_t$$

$$A_\infty \cdot (1 - e^{-k_a \cdot t}) = A_t$$

$$(1 - e^{-k_a \cdot t}) = \frac{A_t}{A_\infty}$$

$$A_t = A_\infty \cdot (1 - e^{-k_a \cdot t})$$

Deducción expresión t_0

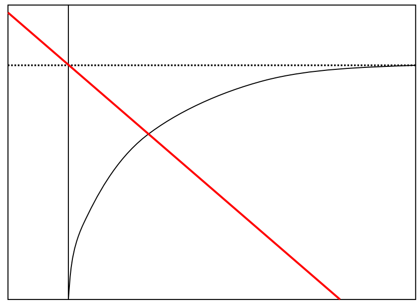
- En t_0

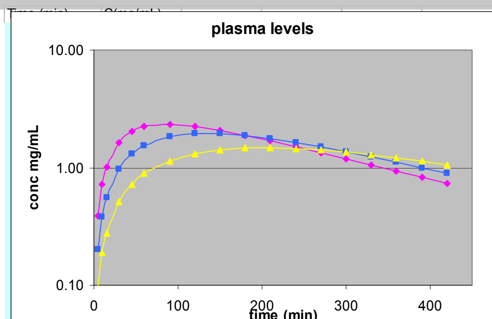
$$Ln(A_\infty - A_t) = LnA_0 - k_a \cdot t$$

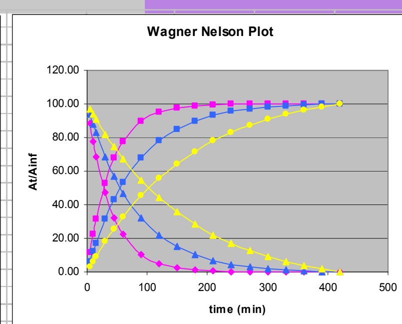
si $t = t_0$

$$Ln(A_\infty - 0) = LnA_0 - k_a \cdot t_0$$

$$t_0 = \frac{Ln\left(\frac{A_0}{A_\infty}\right)}{k_a}$$







ka min-1	0.025	0.013	0.006		ka(calc)mir	-0.0250	-0.0126	-0.0069
kel(min-1)	0.004							
t1/2(min)	173.25							
Vd	30.00							
D	100.00							

$$\ln(100 - \frac{A_t}{A_\infty}) = \ln 100 - k_a \cdot t$$

Ventajas-Inconvenientes W-N

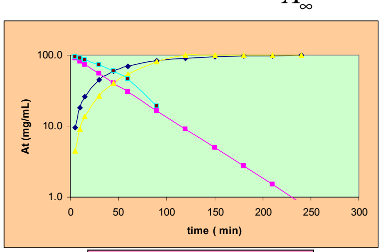
- La kel se obtiene de la fase terminal de la curva oral. En un modelo Flip-Flop tal estimación no es correcta.
- Salvo que se posean datos de la administración IV no se puede tener seguridad en la kel
- Permite calcular el periodo de latencia
- La curva acumulativa siempre alcanza el 100% aunque la biodisponibilidad no sea completa.
- El balance de Wagner Nelson no implica ningún supuesto respecto a la cinética de la absorción.

- Wagner Nelson: Balance de masas

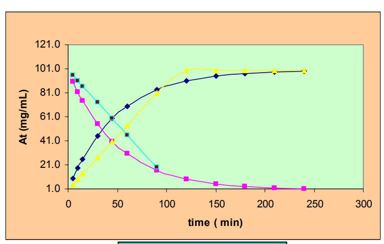
$$A_t = C_t + E_t$$

$$\frac{A_t}{A_\infty} = \frac{C_t + k_{el} \cdot AUC_0^t}{k_{el} \cdot AUC_o^\infty}$$

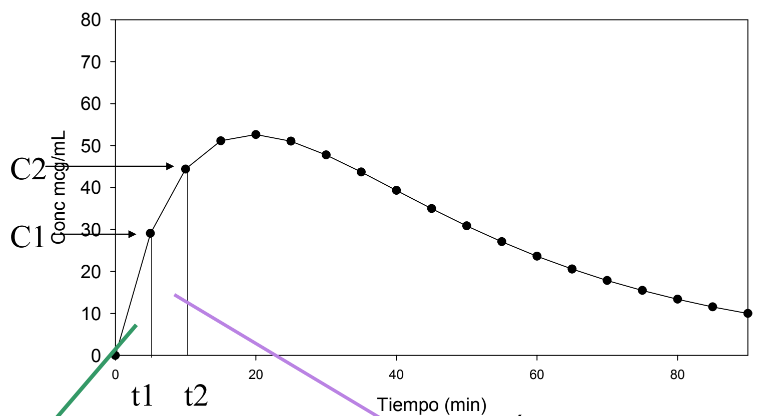
$$1 - \frac{A_t}{A_\infty} = \text{fraccion remanente}$$

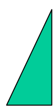


$$\ln(100 - \frac{A_t}{A_\infty}) = \ln 100 - k_a \cdot t$$

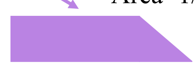


$$(100 - \frac{A_t}{A_\infty}) = 100 - k_a \cdot t$$





Área=(base*altura)/2
Área=(C1*t1)/2



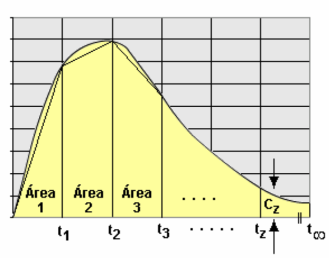
Área=1/2*(base1+base2)*altura
Área=1/2*(C1+C2)*(t2-t1)

Biofarmacia Moderna | Herramientas de Cálculo | Colección Biblioteca Capsugel | Ejercicios | Imprimir pantalla | Salida

Módulo: Farmacocinética

Cálculo del Área Bajo la Curva (AUC):

Método de los trapecios



$$\text{Área } 1 = \frac{(C_1 + 0) * (t_1 - 0)}{2}$$

$$\text{Área } 2 = \frac{(C_1 + C_2) * (t_2 - t_1)}{2}$$

$$\text{Área } 3 = \frac{(C_2 + C_3) * (t_3 - t_2)}{2}$$

$$\text{Área } z \text{ a } \infty = \frac{Cz}{k}$$

¿Por qué?

donde

k = Constante de velocidad de eliminación

$$\text{Área total bajo la curva } (AUC_0^{\infty}) = \text{Área 1} + \text{Área 2} + \text{Área 3} + \ldots + \frac{Cz}{k}$$

Ejemplo

Propósitos, Objetivos, y Prerrequisitos
Introducción
Biodisponibilidad
Absorción
Cálculo
Farmacocinética
Aclaramiento
Metabolismo
Absorption Analysis
Bioequivalencia
Transporte
Administración
Referencias

$$AUC_0^{\infty} = \int_0^{\infty} C_0 \cdot e^{-k_{el} \cdot t}$$

$$AUC_0^{\infty} = C_0 \cdot \int_0^{\infty} e^{-k_{el} \cdot t}$$

$$AUC_0^{\infty} = -\frac{C_0}{k_{el}} \cdot \left[e^{-k_{el} \cdot t} \right]_0^{\infty} = -\frac{C_0}{k_{el}} \cdot \left[e^{-k_{el} \cdot \infty} - e^{-k_{el} \cdot 0} \right]$$

$$AUC_0^{\infty} = -\frac{C_0}{k_{el}} \cdot [0-1] \rightarrow \boxed{AUC_0^{\infty} = \frac{C_0}{k_{el}}} \qquad AUC_0^{t} = \frac{C_t}{k_{el}}$$

Resumen

$$A_t = C_t + E_t$$

$$\frac{A_t}{A_{\infty}} = \frac{C_t + k_{el} \cdot AUC_0^t}{k_{el} \cdot AUC_o^{\infty}}$$

$$1 - \frac{A_t}{A_{\infty}} = \text{fraccion remanente}$$

1. Calcular kel de la fase monoexponencial de la curva oral
2. Calcular las At, obtener A∞
3. Residuales (A∞-At)
4. Regresión lineal de los logaritmos de (A∞-At)

Ecuación de Bateman: Reglas

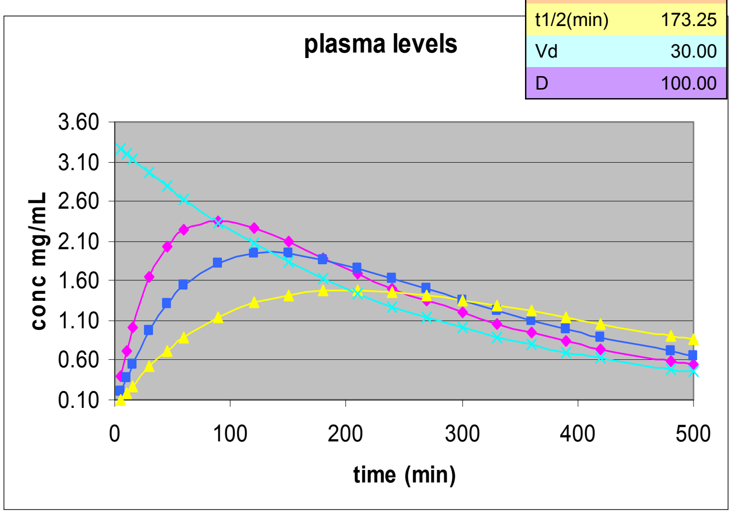
Funcion de Bateman

$$C = C_0 \cdot \frac{k_a}{k_a - k_{el}} \cdot (e^{-k_{el} \cdot t} - e^{-k_a \cdot t})$$

Supuestos:
Absorción Completa
No hay t0

1. El tramo descendente de las curvas, está regido por kel. El tramo se desplaza a la derecha cuanto más lenta sea la absorción, pero la pendiente terminal es la misma (en papel semilogarítmico las rectas terminales son paralelas

ka min-1	0.025	0.013	0.006
kel(min-1)	0.004		
t1/2(min)	173.25		
Vd	30.00		
D	100.00		



Ecuación de Bateman: Reglas

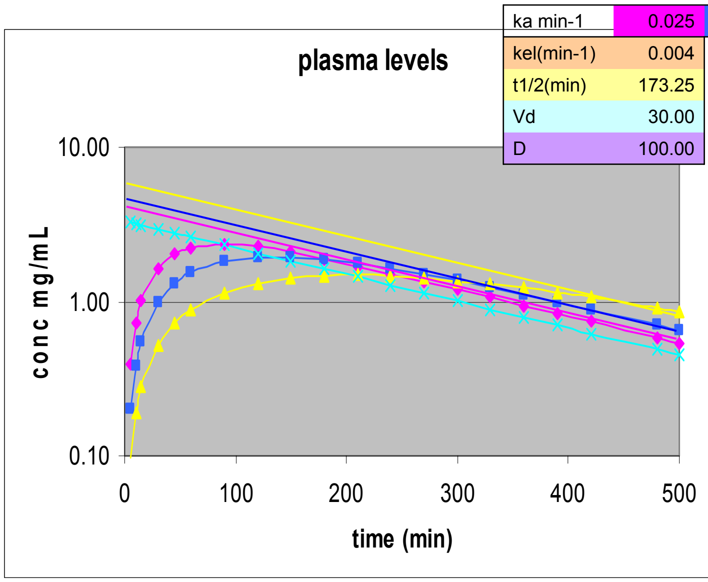
Funcion de Bateman

$$C = C_0 \cdot \frac{k_a}{k_a - k_{el}} \cdot (e^{-k_{el} \cdot t} - e^{-k_a \cdot t})$$

Supuestos:
Absorción Completa
No hay t0

2. El valor exptrapolado C^0 es tanto mayor cuanto más lenta es la absorción.

ka min-1	0.025	0.013	0.006
kel(min-1)	0.004		
t1/2(min)	173.25		
Vd	30.00		
D	100.00		



Ecuación de Bateman: Reglas

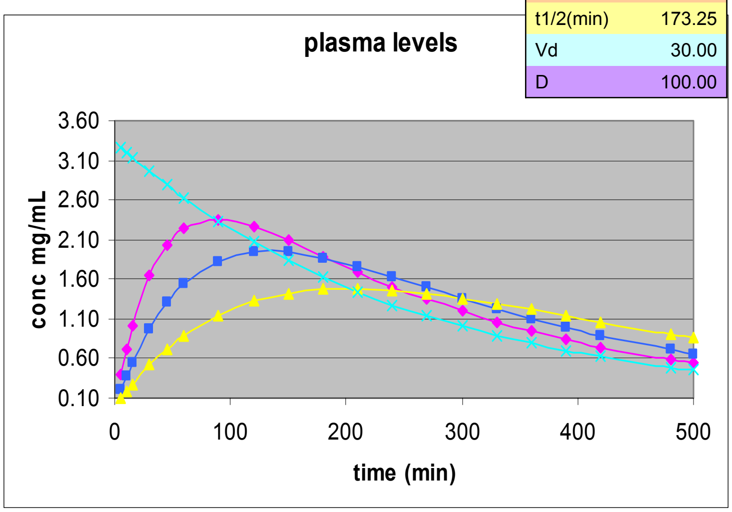
Funcion de Bateman

$$C = C_0 \cdot \frac{k_a}{k_a - k_{el}} \cdot (e^{-k_{el} \cdot t} - e^{-k_a \cdot t})$$

Supuestos:
Absorción Completa
No hay t0

3. El máximo de las curvas es tanto mas bajo, romo y tardío cuanto más lenta es la absorción. Ello tiene repercusión en la intensidad y duración de los efectos farmacológicos.

ka min-1	0.025	0.013	0.006
kel(min-1)	0.004		
t1/2(min)	173.25		
Vd	30.00		
D	100.00		



Ecuación de Bateman: Reglas

Funcion de Bateman

$$C = C_0 \cdot \frac{k_a}{k_a - k_{el}} \cdot (e^{-k_{el} \cdot t} - e^{-k_a \cdot t})$$

Supuestos:
Absorción Completa
No hay t0

4. La curva intravenosa corta a las demás en el máximo.

Ecuación de Bateman: Reglas

Funcion de Bateman

$$C = C_0 \cdot \frac{k_a}{k_a - k_{el}} \cdot (e^{-k_{el} \cdot t} - e^{-k_a \cdot t})$$

Supuestos:
Absorción Completa
No hay t0

5 Si la absorción es completa F=100% y a la misma dosis, el AUC total debe ser la misma sea cula sea la vía de administración.

$$F = \frac{AUC_0^{\infty}(problema)}{AUC_0^{\infty}(viaIV)}$$

Ecuación de Bateman

Funcion de Bateman

$$C = C_0 \cdot \frac{k_a}{k_a - k_{el}} \cdot (e^{-k_{el} \cdot t} - e^{-k_a \cdot t})$$

$$C = \frac{D}{V_d} \cdot \frac{k_a}{k_a - k_{el}} \cdot (e^{-k_{el} \cdot t} - e^{-k_a \cdot t})$$

Absorcion incompleta

$$C = f \cdot C_0 \cdot \frac{k_a}{k_a - k_{el}} \cdot (e^{-k_{el} \cdot t} - e^{-k_a \cdot t})$$

$$C = f \cdot \frac{D}{V_d} \cdot \frac{k_a}{k_a - k_{el}} \cdot (e^{-k_{el} \cdot t} - e^{-k_a \cdot t})$$

Ecuación de Bateman: si hay to

Absorcion incompleta

$$C = f \cdot C_0 \cdot \frac{k_a}{k_a - k_{el}} \cdot (e^{-k_{el} \cdot (t - t_0)} - e^{-k_a \cdot (t - t_0)})$$

$$C = f \cdot \frac{D}{V_d} \cdot \frac{k_a}{k_a - k_{el}} \cdot (e^{-k_{el} \cdot (t - t_0)} - e^{-k_a \cdot (t - t_0)})$$

Cmax y tmax

- Cmax= concentración máxima
- Tmax= tiempo al que C=Cmax

En el máximo de la curva se cumple que dC/dt=0

1. Tomar la ecuación de la curva
2. Derivar e igualar a cero

$$C = C^0 \cdot e^{-k_{el} \cdot t_{\max}} - C^0 \cdot e^{-k_a \cdot t_{\max}}$$

$$\frac{dC}{dt} = (-k_{el} \cdot C^0 \cdot e^{-k_{el} \cdot t_{\max}}) - (-k_a \cdot C^0 \cdot e^{-k_a \cdot t_{\max}}) = 0$$

$$\cancel{-}k_{el} \cdot \cancel{C^0} \cdot e^{-k_{el} \cdot t_{\max}} = \cancel{-}k_a \cdot \cancel{C^0} \cdot e^{-k_a \cdot t_{\max}}$$

$$Lnk_{el} - k_{el} \cdot t_{\max} = Lnk_a - k_a \cdot t_{\max}$$

$$t_{\max} \cdot (k_a - k_{el}) = Lnk_a - Lnk_{el}$$

$$t_{\max} \cdot (k_a - k_{el}) = Ln\frac{k_a}{k_{el}} \longrightarrow\rightarrow \boxed{t_{\max} = \frac{Ln\frac{k_a}{k_{el}}}{(k_a - k_{el})}}$$