

Administración extravasal. Modelo bicompartimental

$$C = \frac{F \cdot D \cdot k_a}{V_c} \left[\frac{k_{21} - \alpha}{(\alpha - k_a)(\alpha - \beta)} \cdot e^{-\alpha \cdot t} + \frac{k_{21} - \beta}{(\beta - k_a)(\beta - \alpha)} \cdot e^{-\beta \cdot t} + \frac{k_{21} - k_a}{(k_a - \alpha)(k_a - \beta)} \cdot e^{-k_a \cdot t} \right]$$

$$C = A_0 \cdot e^{-\alpha \cdot t} + B_0 \cdot e^{-\beta \cdot t} + P_0 \cdot e^{-k_a \cdot t}$$

**Puesto que hay procesos de pérdida y ganancia al menos una exponencial ha de ser negativa
(la o las correspondientes a los procesos más rápidos)**

Virginia Merino

$$C = \frac{F \cdot D \cdot k_a}{V_c} \left[\frac{k_{21} - \alpha}{(\alpha - k_a)(\alpha - \beta)} \cdot e^{-\alpha \cdot t} + \frac{k_{21} - \beta}{(\beta - k_a)(\beta - \alpha)} \cdot e^{-\beta \cdot t} + \frac{k_{21} - k_a}{(k_a - \alpha)(k_a - \beta)} \cdot e^{-k_a \cdot t} \right]$$

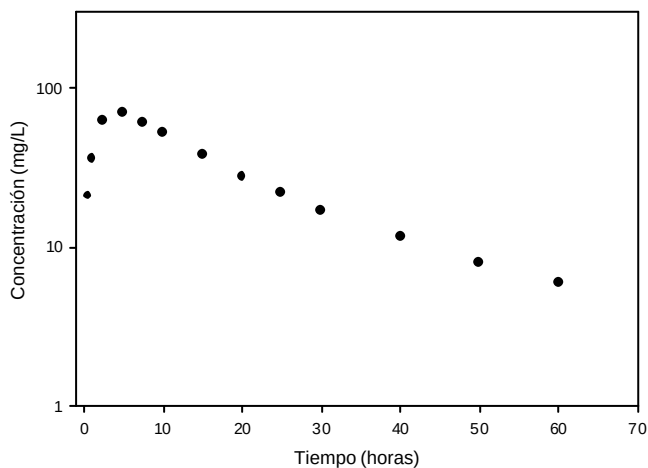
Premisas: $\alpha > \beta$ $\alpha > k_{21}$ $k_{21} > \beta$

Signo de los coeficientes	A_0	B_0	P_0
$k_a > \alpha > \beta$	+	+	-
$\alpha > k_a > \beta$	-	+	+ $k_a > k_{21}$ - $k_a < k_{21}$
$\alpha > \beta > k_a$	-	-	+

Flip-flop

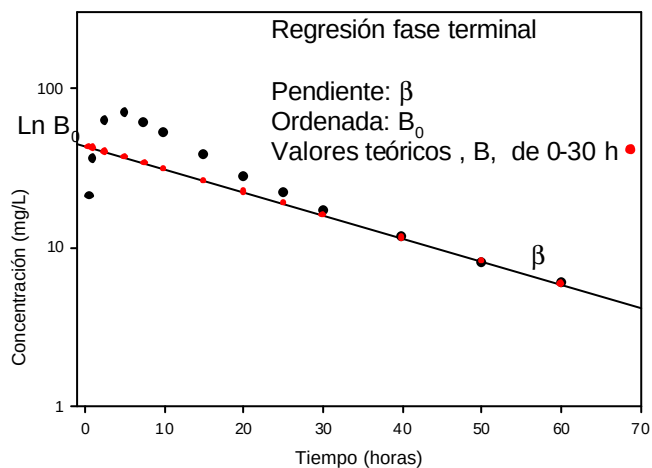
Virginia Merino

Cálculo de k_a : Residuales



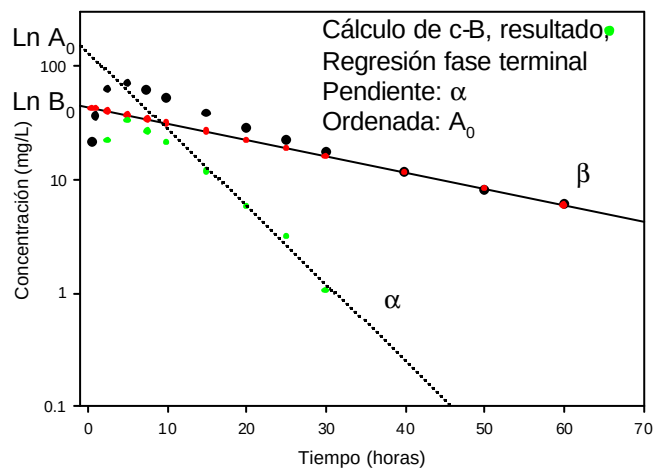
Virginia Merino

Cálculo de k_a : Residuales



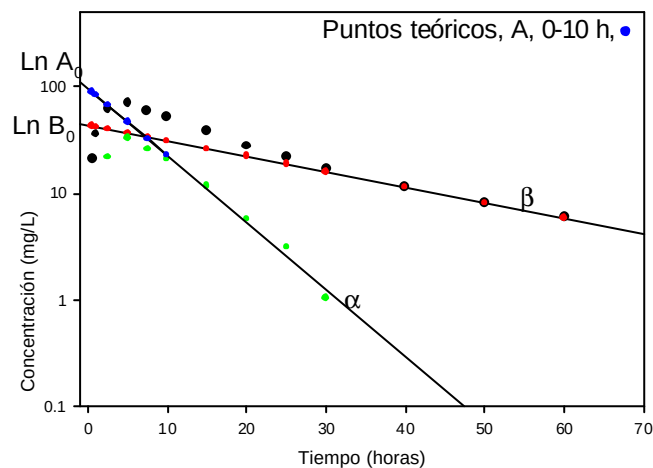
Virginia Merino

Cálculo de ka: Residuales



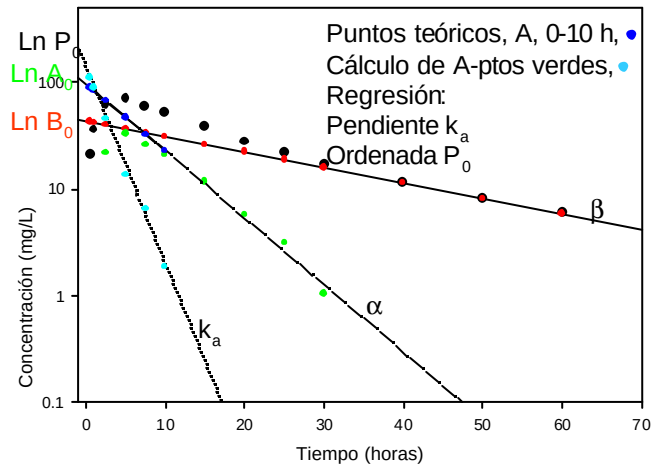
Virginia Merino

Cálculo de ka: Residuales



Virginia Merino

Cálculo de ka: Residuales



Virginia Merino

Cálculo de ka: Residuales

Tiempo (horas)	C (mg/L)	Valores B extrapolados	c-B	Valores A extrapolados	Valores P: A-(c-B)
0.5	21	42.6783515	-21.678351	90.2163774	111.894729
1	36	41.97261116	-5.9726111	83.9071624	89.8797736
2.5	62	39.92464325	22.0753567	67.5056284	45.4302717
5	70	36.73100442	33.2689956	46.9794832	13.7104876
7.5	60	33.79283009	26.2071699	32.6946344	6.48746448
10	52	31.08968523	20.9103148		
15	38	26.31478618	11.6852138		
20	28	22.27323843	5.72676157		
25	22	18.85241046	3.14758954		
30	17	15.95696922	1.04303078		
40	11.5				
50	8				
60	6				
	valores empleados para el cálculo de beta (0.0325 h ⁻¹), B0 (41.72 mg/L)				
	valores empleados para el cálculo de alfa(0.146 h ⁻¹), A0 (100.45 mg/L)				
	valores empleados para el cálculo de ka (0.417 h ⁻¹), P0 (133.66 mg/L)				

Virginia Merino

Cálculo de k_a : Residuales

- Mucha imprecisión en el cálculo de las constantes, arrastre de errores
- Muy pocos puntos para calcular la última cte.
- No se conoce exactamente qué constante corresponde a cada regresión
- Cuando hay colapso sólo se pueden determinar dos pseudoconstantes

Virginia Merino

Absorción acumulada: Loo-Riegelman

$$A_t = C + P + E$$

C procede de las curvas extravasales

$$E = k_{13} \cdot AUC_0^t$$

Virginia Merino

Absorción acumulada: Loo-Riegelman

Para el cálculo de p: $C = C' + \Delta C$ $C = C' + dC$

$$P = P' + \Delta P \quad P = P' + dP$$

$$\frac{dP}{dt} = k_{12}(C' + dC) - k_{21}(P' + dP)$$

$$P = \frac{k_{12}}{k_{21}} C' (1 - e^{-k_{21}(t-t')}) + \frac{k_{12}(C - C')(t - t')}{2} + P' e^{-k_{21}(t-t')}$$

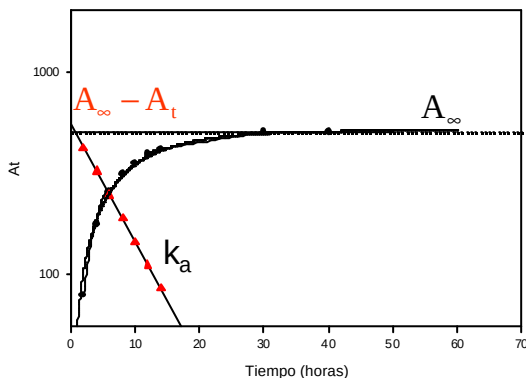
Primera toma de muestras $P = \frac{k_{12} \cdot C \cdot t}{2}$

Virginia Merino

Absorción acumulada: Loo-Riegelman

$$A_t = C + \frac{k_{12}}{k_{21}} C' (1 - e^{-k_{21}(t-t')}) + \frac{k_{12}(C - C')(t - t')}{2} + P' e^{-k_{21}(t-t')} + k_{13} \cdot AUC_0^t$$

$$A_{\infty} = E_{\infty} = k_{13} \cdot AUC_0^{\infty} = F \cdot \frac{D}{V_c}$$



Virginia Merino

t_{max} y C_{max}

$$\frac{dC}{dt} = 0 \quad t_{\max} = \frac{1}{k_a - \alpha} \ln \left(\frac{k_a - k_{21}}{\alpha - k_{21}} \right)$$

$$C_{\max} = A_0 \cdot e^{-\alpha \cdot t_{\max}} + B_0 \cdot e^{-\beta \cdot t_{\max}} + P_0 \cdot e^{-k_a \cdot t_{\max}}$$

Virginia Merino

Relación coeficientes

- Cuando $k_a > \alpha > \beta$:
 - Si no hay t_0 , $A_0 + B_0 = P_0$
- Cuando $\alpha > k_a > \beta$:
 - Si no hay t_0 , $A_0 = B_0 + P_0$

Virginia Merino

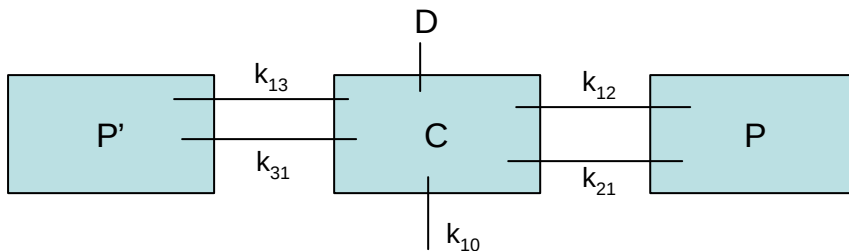
Periodo de latencia

$$C = A_0 \cdot e^{-\alpha \cdot (t-t_0)} + B_0 \cdot e^{-\beta \cdot (t-t_0)} + P_0 \cdot e^{-k_a \cdot (t-t_0)}$$

- Cuando $k_a > \alpha > \beta$:
 - Si no hay t_0 , $A_0 + B_0 = P_0$,
 - si hay t_0 $A_0 + B_0 < P_0$
- Cuando $\alpha > k_a > \beta$:
 - Si no hay t_0 , $A_0 = B_0 + P_0$,
 - si hay t_0 $A_0 > B_0 + P_0$

Virginia Merino

Modelo tricompartmental



$$\frac{dC}{dt} = -k_{12} \cdot C + k_{21} \cdot P - k_{13} \cdot C + k_{31} \cdot P' - k_{10} \cdot C$$

$$C = A_0 \cdot e^{-\alpha \cdot t} + B_0 \cdot e^{-\beta \cdot t} + G_0 \cdot e^{-\gamma \cdot t}$$

Virginia Merino

Modelo tricompartmental

$$C = A_0 \cdot e^{-\alpha \cdot t} + B_0 \cdot e^{-\beta \cdot t} + G_0 \cdot e^{-\gamma \cdot t}$$

$$A_0 = C_0 \left[\frac{[(k_{10} + k_{21}) - \alpha](k_{31} - \alpha)}{(\gamma - \alpha)(\beta - \alpha)} \right]$$

$$B_0 = C_0 \left[\frac{[(k_{10} + k_{21}) - \beta](k_{31} - \beta)}{(\gamma - \beta)(\alpha - \beta)} \right]$$

$$G_0 = C_0 \left[\frac{[(k_{10} + k_{21}) - \gamma](k_{31} - \gamma)}{(\beta - \gamma)(\alpha - \gamma)} \right]$$

$$C_0 = A_0 + B_0 + G_0$$

Virginia Merino

Modelo tricompartmental

$$\alpha \cdot \beta \cdot \gamma = (k_{12} + k_{13})(k_{10} + k_{21})k_{31} - k_{12} \cdot k_{21} \cdot k_{31} - k_{13}(k_{10} + k_{21})k_{31}$$

$$\alpha + \beta + \gamma = k_{12} + k_{21} + k_{13} + k_{31} + k_{10}$$

$$\frac{C_0}{k_{10}} = \frac{A_0}{\alpha} + \frac{B_0}{\beta} + \frac{G_0}{\gamma}$$

Virginia Merino