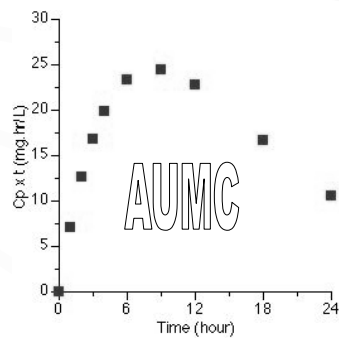
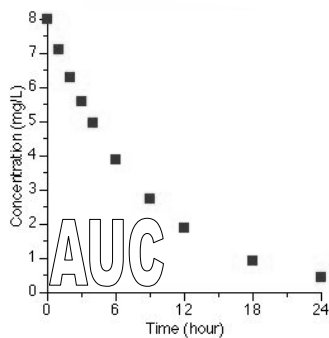


ANÁLISE NÃO COMPARTIMENTAL

- Permite determinar alguns parâmetros sem escolher um modelo em particular
- Os cálculos baseiam-se na área sob a curva em função do tempo (AUC) e na área sob a curva dos primeiros momentos (AUMC)



Profª Doutora Deolinda Auxtero -
ISCSEM

ANÁLISE NÃO COMPARTIMENTAL

TRAPÉZIOS

ÁREA RESIDUAL NA AUC

$$AUC_{(final-\infty)} = \frac{C_{P_{final}}}{K_e}$$

ÁREA RESIDUAL NA AUMC

$$AUMC_{(final-\infty)} = \frac{C_{P_{final}} \times t_{final}}{K_e} + \frac{C_{P_{final}}}{K_e^2}$$

Profª Doutora Deolinda Auxtero -
ISCSEM

Tempo Médio de Residência

- O termo “*tempo médio de residência*” descreve em média o tempo que todas as moléculas de fármaco passam no organismo.

$$MRT = \frac{\text{Tempo de residência total para todas as moléculas no organismo}}{\text{N}^\circ \text{total de moléculas de fármaco}}$$

$$MRT = \frac{AUMC}{AUC}$$

Profª Doutora Deolinda Auxtero -
ISCSEM

Tempo Médio de Residência - K_e

$$MRT = \frac{\int_0^{\infty} t \cdot C_0 \cdot e^{-K_e t} \cdot dt}{\int_0^{\infty} C_0 e^{-K_e t} \cdot dt} = \frac{C_0 \int_0^{\infty} t \cdot e^{-K_e t} \cdot dt}{\frac{C_0}{K_e}}$$

INTEGRANDO POR PARTES

$$MRT = \frac{C_0 \left(-\frac{1}{K_e} \right) \left[t \cdot e^{-K_e t} + \frac{1}{K_e} e^{-K_e t} \right]_0^{\infty}}{\frac{C_0}{K_e}} = \frac{1}{K_e}$$

$$K_e = \frac{1}{MRT}$$

Profª Doutora Deolinda Auxtero -
ISCSEM

Clearance total

$$Cl = \frac{D}{AUC}$$

Tempo Médio de Residência - V_{ss}

$$V_{ss} = Cl \times MRT = \frac{D \times MRT}{AUC}$$

Profª Doutora Deolinda Auxtero -
ISCSEM

ANÁLISE NÃO COMPARTIMENTAL – EXEMPLO Bólus IV

(h)	Cp (mg/L)	Cp • t (mg.hr/L)	AUC (mg.h/L)	AUMC (mg.h ² /L)
0	8	0	0	0
1	7.09	7.09	7.55	3.55
2	6.29	12.58	14.24	13.39
3	5.58	16.74	20.18	28.05
4	4.95	19.80	25.45	46.32
6	3.89	23.34	34.29	89.46
9	2.71	24.39	44.19	161.06
12	1.89	22.68	51.09	231.67
18	0.92	16.56	59.52	349.39
24	0.44	10.56	63.60	430.75
∞			67.27	549.31

100 mg por bólus IV

Profª Doutora Deolinda Auxtero -
ISCSEM

ANÁLISE NÃO COMPARTIMENTAL - EXEMPLO

$$\text{MRT} = 549.31/67.27 = 8.17 \text{ h}$$

$$K_e = 1/8.17 = 0.12 \text{ h}^{-1}$$

$$\text{Cl} = \text{Dose}/\text{AUC} = 100/67.27 = 1.49 \text{ L}\cdot\text{h}^{-1}$$

$$V_{ss} = \text{Cl} \times \text{MRT} = 1.49 \times 8.17 = 12.14 \text{ L}$$

100 mg por bólus IV

Profª Doutora Deolinda Auxtero -
ISCSEM

ANÁLISE NÃO COMPARTIMENTAL – EXEMPLO Administração Oral

(h)	C _p (mg/L)	C _p • t (mg.h/L)	AUC (mg.h/L)	AUMC (mg.h ² /L)
0	0	0	0	0
1	12.18	12.2	6.09	6.09
2	14.12	28.24	19.24	26.30
3	13.43	40.29	33.02	60.57
4	12.16	48.64	45.82	105.04
6	9.64	57.84	67.62	211.52
9	6.73	60.57	92.18	389.14
12	4.69	56.24	109.31	564.42
18	2.28	41.22	130.25	856.92
24	1.11	26.64	140.45	1060.50
∞			149.70	1359.58

250 mg por administração oral do mesmo fármaco

Profª Doutora Deolinda Auxtero -
ISCSEM

ANÁLISE NÃO COMPARTIMENTAL – EXEMPLO
Administração Oral

$$MAT = MRT_{PO} - MRT_{IV}$$

Tempo Médio de Absorção

$$K_a = \frac{1}{MAT}$$

250 mg por administração oral

Profª Doutora Deolinda Auxtero -
ISCSEM

ANÁLISE NÃO COMPARTIMENTAL – EXEMPLO
Administração Oral

BIODISPONIBILIDADE

$$F = \frac{AUC_{PO} \times DOSE_{IV}}{AUC_{IV} \times DOSE_{PO}}$$

Profª Doutora Deolinda Auxtero -
ISCSEM

ANÁLISE NÃO COMPARTIMENTAL – EXEMPLO

Administração Oral

✓ Dos dados da administração oral, pelas AUC e AUMC, calculou-se um MRT_{PO} de $1361/149.8 = 9.08$ h.

✓ Subtraindo a este valor, o MRT_{IV} , sabe-se qual o tempo médio de absorção:

$$MAT = MRT_{oral} - MRT_{I.V.} \quad MAT = 9.08 - 8.17 = 0.92 \text{ h}$$

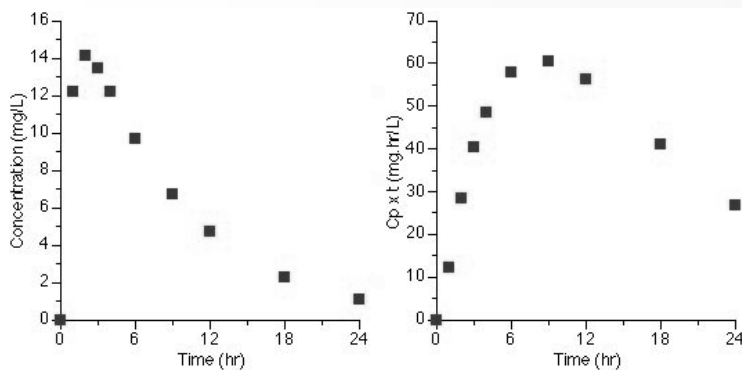
$$K_a = \frac{1}{MAT} = \frac{1}{0,92} = 1,09h^{-1}$$

$$F = \frac{AUC_{PO} \times DOSE_{IV}}{AUC_{IV} \times DOSE_{PO}} = \frac{149,70}{67,27} \times \frac{100}{250} = 0,89$$

Profª Doutora Deolinda Auxtero -
ISCSEM

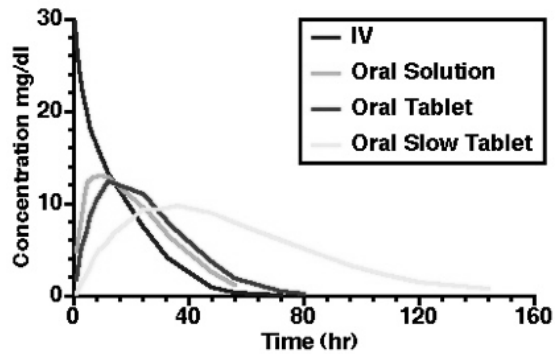
ANÁLISE NÃO COMPARTIMENTAL – EXEMPLO

Administração Oral



Profª Doutora Deolinda Auxtero -
ISCSEM

Outro exemplo



Farmacocinética da Sulfametazina em gado bovino, após administração IV e oral (de três formas farmacêuticas), Bevill et al. 1977

Bolus IV 107 mg/Kg

Solução Oral 107 mg/Kg

Comprimido Oral 105 mg/Kg

Comprimido Oral de Liberação Sustentada 249 mg/Kg

Profª Doutora Deolinda Auxtero -
ISCSEM

Cálculos

	AUC	AUMC	MRT (h)	MAT (h)	MDT (h)
IV	437	6393	14.6	-	-
Solution	431	9454	21.9	7.3 (21.9- 14.6)	-
Tablet	450	11303	25.1	10.5 (25.1- 14.6)	3.2 (10.5- 7.3)
Slow Tablet	765	45484	59.5	44.9 (59.5- 14.6)	37.6 (44.9- 7.3)

MDT = Tempo Médio de Dissolução

Profª Doutora Deolinda Auxtero -
ISCSEM

Cálculos - comparação de resultados

Constante de velocidade (h^{-1})	Análise por regressão não linear	Análise não compartimental
K_e (1/MRT)	0.077	0.068
K_a (1/MAT)	0.11	0.14
K_d (rápida) (1/MDT)	0.41	0.31
K_d (lenta) (1/MDT)	0.026	0.027

Profª Doutora Deolinda Auxtero -
ISCSEM

