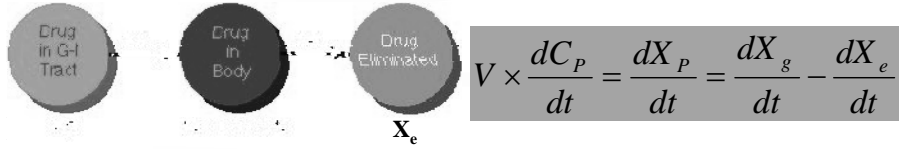
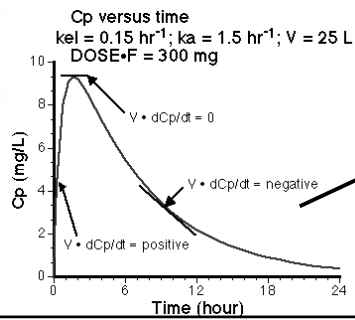


## ADMINISTRAÇÃO EXTRAVASCULAR



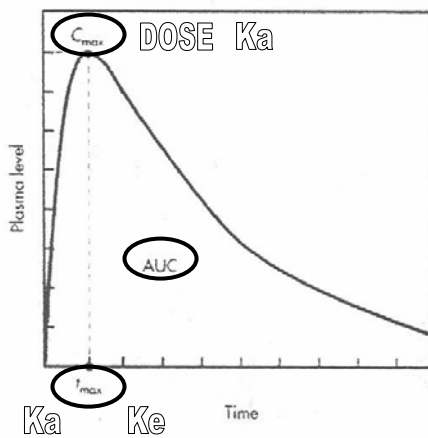
$$C_P = \frac{F \cdot \text{DOSE} \cdot K_a}{V \times (K_a - K_e)} \times [e^{-K_e t} - e^{-K_a t}]$$



**Só  
eliminação**

1

## PARÂMETROS



- >  $C_{max} \Leftrightarrow$  taxa de absorção igual à taxa de eliminação
- >  $dM / dt = 0$

2

$t_{max}$

$$C_P = I(e^{-K_e t} - e^{-K_a t}) \quad I = \frac{F \cdot DOSE \cdot K_a}{V_d \times (K_a - K_e)}$$

$$\frac{dC_P}{dt} = I(-K_e e^{-K_e t_{Max}} + K_a e^{-K_a t_{Max}}) = 0$$

$$(-K_e e^{-K_e t_{Max}} + K_a e^{-K_a t_{Max}}) = 0$$

$$(K_e e^{-K_e t_{Max}} = K_a e^{-K_a t_{Max}})$$

$$(\ln K_e - K_e t_{Max} = \ln K_a - K_a t_{Max})$$

$$t_{Max} = \frac{\ln K_a - \ln K_e}{K_a - K_e} = \frac{\ln \frac{K_a}{K_e}}{K_a - K_e}$$

3

## BIODISPONIBILIDADE

### ABSOLUTA

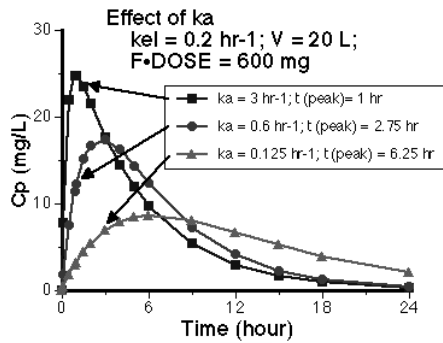
$$F = \frac{\frac{AUC_{oral}}{Dose_{oral}}}{\frac{AUC_{IV}}{Dose_{IV}}}$$

### RELATIVA

$$F_{rel} = \frac{\frac{AUC_{ff1}}{Dose_{ff1}}}{\frac{AUC_{sol}}{Dose_{sol}}}$$

4

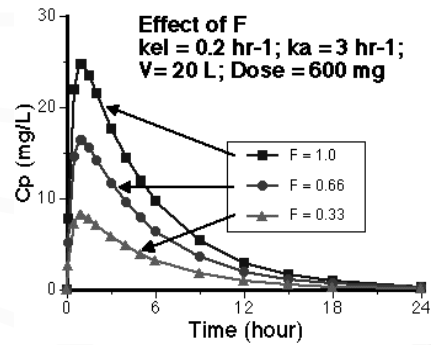
## EFEITO DE ALGUNS PARÂMETROS NA AUC, $C_{max}$ e $t_{max}$



$$C_{max} > C_{max} > C_{max}$$

$$t_{max} < t_{max} < t_{max}$$

$$AUC = AUC = AUC$$



$$C_{max} > C_{max} > C_{max}$$

$$t_{max} = t_{max} = t_{max}$$

$$AUC > AUC > AUC$$

5

## Vias de administração de fármacos

### ORAL

#### DESvantagens:

- ⊗ Por vezes ineficaz (baixa biodisponibilidade em fármacos pouco solúveis)
- ⊗ Irritação gástrica, inativação dos fármacos pelos sucos gástricos e/ou alimentos
- ⊗ Metabolização de fármacos pelas enzimas da flora intestinal
- ⊗ Pacientes inconscientes
- ⊗ Tempo de latência
- ⊗ Possível efeito de 1ª passagem
- ⊗ Possível recirculação entero-hepática

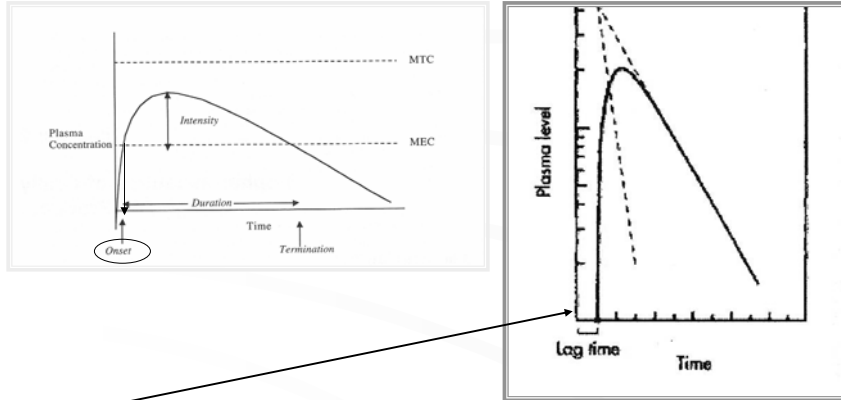


#### VANTagens:

- ☺ Indolor, fácil de tomar, cómoda
- ☺ Barato, dispensa esterilização, embalagens multi-dose, produção automatizada, auto-administração
- ☺ Variedade – cápsulas, comprimidos, acção rápida e controlada, revestimentos gastro-resistentes, suspensões, etc.
- ☺ Absorção satisfatória

6

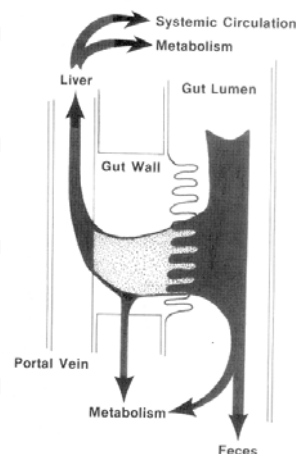
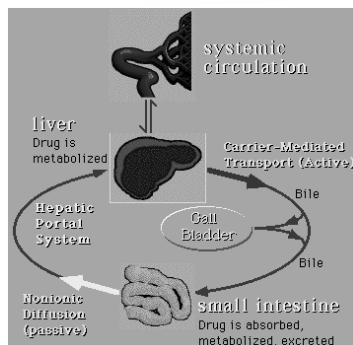
# Tempo de latência



- Possível influência dos alimentos a este nível
- Com significado clínico apenas se for > 30 min

7

# Efeito de 1ª passagem



## AFECTADO POR:

- Grande possibilidade de DNI
  - Função hepática
  - Alterações do caudal de irrigação portal
  - Concentração de substrato
- (se muito elevada pode causar desvios à linearidade da metabolização pré-sistémica)

8

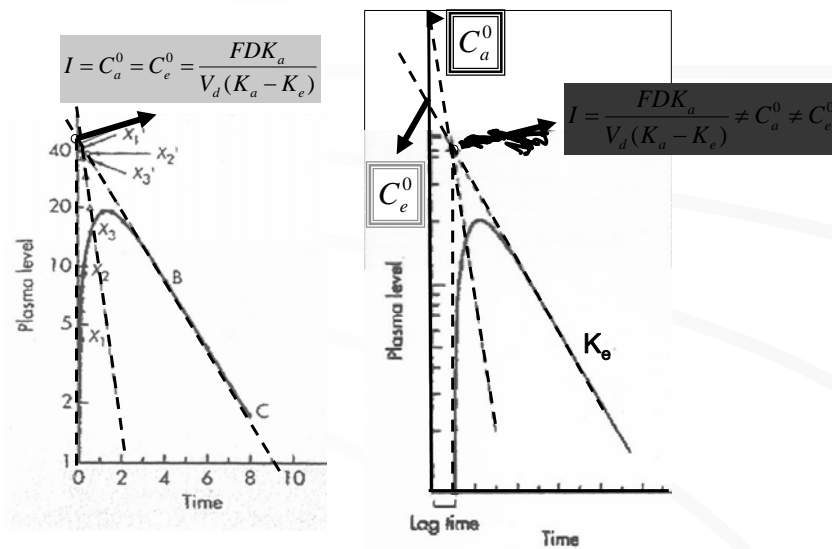


## Cálculo de $K_a$

- Método dos resíduos
- $K_a \gg K_e$  (uma constante maior do que a outra)
- Absorção e eliminação de primeira ordem

11

## Conceito de I



12

## Método dos resíduos

$$C_P = C_e^0 e^{-K_e t} - C_a^0 e^{-K_a t} \quad \text{Com ou sem lag time}$$

$$C_e^0 e^{-K_e t} - C_P = C_a^0 e^{-K_a t}$$

$$C_P = C_e^0 e^{-K_e t} \Leftrightarrow \ln C_P = \ln C_e^0 - K_e t \quad \text{PONTOS TERMINAIS}$$

RESÍDUOS

$$R_t = C_e^0 e^{-K_e t} - C_P = C_a^0 e^{-K_a t} \quad \text{OU} \quad \ln R = \ln C_a^0 - K_a t$$



Calculado para cada ponto inicial a partir da recta terminal



Valor experimental

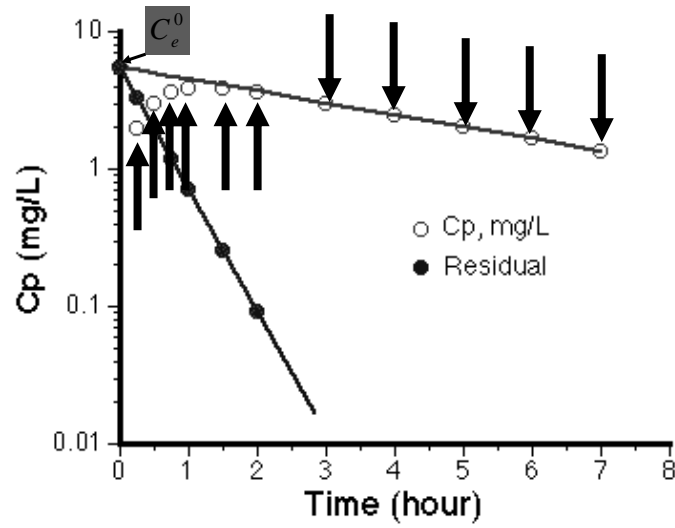
13

## Exemplo

Tempo (h)	C <sub>p</sub> (mg/L)
0.25	1.91
0.5	2.98
0.75	3.54
1.0	3.80
1.5	3.84
2.0	3.62
3.0	3.04
4.0	2.49
5.0	2.04
6.0	1.67
7.0	1.37

14

## Resíduos



15

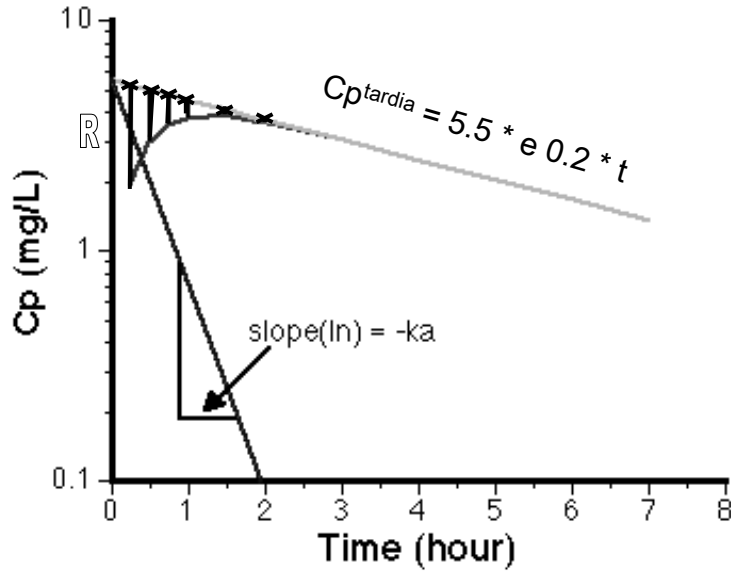
## Exemplo

Tempo (h)	$C_p$ (mg/L)	
0.25	1.91	<input type="text"/>
0.5	2.98	<input type="text"/>
0.75	3.54	<input type="text"/>
1.0	3.80	<input type="text"/>
1.5	3.84	<input type="text"/>
2.0	3.62	<input type="text"/>
3.0	3.04	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
4.0	2.49	
5.0	2.04	
6.0	1.67	
7.0	1.37	

Regressão linear de  $\ln C$  vs  $t$

16

# Resíduos



17

# Exemplo

Tempo (h)	C <sub>P</sub> (mg/L)	C <sub>P</sub> <sup>tardia</sup> (mg/L) $C_p^{tardia} = 5.5 * e^{0.2 * t}$	Resíduo (mg/L) [Col. 3 - Col. 2] $R = C_a^0 * e^{-K_a * t}$
0.25	1.91	<input type="text"/>	<input type="text"/>
0.5	2.98	<input type="text"/>	<input type="text"/>
0.75	3.54	<input type="text"/>	<input type="text"/>
1.0	3.80	<input type="text"/>	<input type="text"/>
1.5	3.84	<input type="text"/>	<input type="text"/>
2.0	3.62	<input type="text"/>	<input type="text"/>
3.0	3.04	<input type="text"/>	<input type="text"/>
4.0	2.49	<input type="text"/>	<input type="text"/>
5.0	2.04	<input type="text"/>	<input type="text"/>
6.0	1.67	<input type="text"/>	<input type="text"/>
7.0	1.37	<input type="text"/>	<input type="text"/>

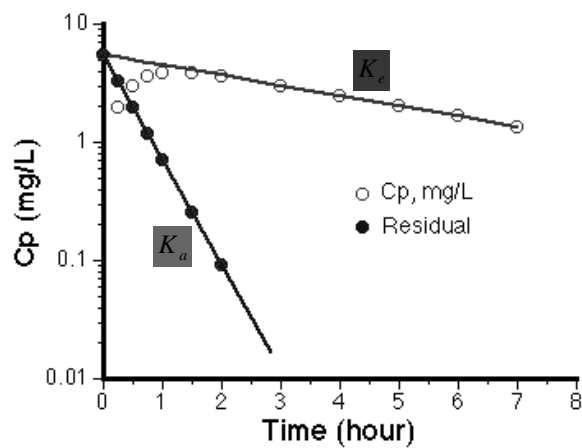
Regressão linear de lnC vs t

Regressão linear de lnR vs t

Resíduo =  $5.5 * e^{2.05 * t}$

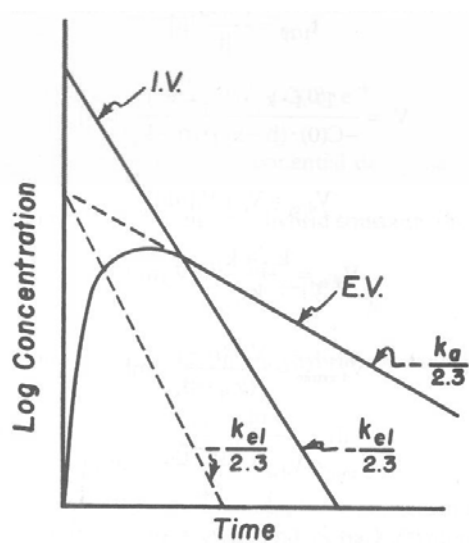
18

## Resíduos



19

## FLIP-FLOP



- Eliminação mais rápida do que absorção
- Comum em gráficos de concentração de metabolitos porque muitas vezes eliminam-se mais depressa do que se formam

20

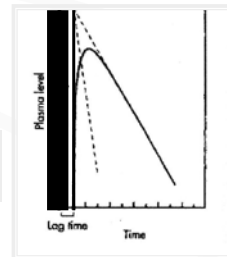
## Tempo de latência

- Deve ser contabilizado na equação do modelo na administração extravascular

$$C_p = I(-K_e e^{-K_e(t-t_{lag})} + K_a e^{-K_a t - t_{lag}})$$

OU

$$C_p = C_e^0 e^{-K_e t} - C_a^0 e^{-K_a t}$$



21

## Tempo de latência

Quando  $t = t_{lag}$  as rectas da eliminação e da absorção intersectam-se

$$C_e^0 e^{-K_e t_{lag}} = C_a^0 e^{-K_a t_{lag}} = I = \frac{FDK_a}{V_d(K_a - K_e)}$$

$$\ln C_e^0 - K_e t_{lag} = \ln C_a^0 - K_a t_{lag}$$

$$t_{lag} = \frac{\ln C_a^0 - \ln C_e^0}{K_a - K_e}$$

22

## Método de Wagner-Nelson

- Permite determinar  $K_a$  a partir do gráfico da % de fármaco não absorvido em função do tempo
- $K_a$  e  $K_e$  podem ser próximos
- A absorção não tem de ser de 1ª ordem, mas a eliminação sim
- Necessário conhecer  $K_e$  a partir de dados IV
- Modelo momocompartimental
- Ausência de  $t_{lag}$
- Biodisponibilidade de 100%

23

## Princípios do Método de Wagner-Nelson

$$DOSE = M_{GI} + M_B + M_U$$

$$M_{Abs} = M_B + M_U$$

$$F_{Abs} = \frac{M_{Abs}}{M_{Abs}^\infty}$$

$$F_{N\grave{a}o\ Abs} = 1 - \frac{M_{Abs}}{M_{Abs}^\infty}$$

$$\frac{dM_{Abs}}{dt} = \frac{dM_B}{dt} + \frac{dM_U}{dt}$$

$$\frac{dM_U}{dt} = K_e \cdot M_B = K_e V_d C_P$$

$$\frac{dM_{Abs}}{dt} = \frac{dM_B}{dt} + K_e V_d C_P$$

24

## Princípios do Método de Wagner-Nelson

$$\frac{dM_{Abs}}{dt} = \frac{dM_B}{dt} + K_e V_d C_P$$

$$\int_0^t \frac{dM_{Abs}}{dt} . dt = \int_0^t \frac{dM_B}{dt} . dt + \int_0^t K_e V_d C_P . dt$$

$$M_{Abs} = M_B + K_e V_d \int_0^t C_P . dt$$

$$M_{Abs} = M_B + K_e V_d AUC_0^t$$

$$M_{Abs} = C_P V_d + K_e V_d AUC_0^t$$

$$\xrightarrow{t=\infty} M_{Abs}^\infty = 0 + K_e V_d AUC_0^\infty$$

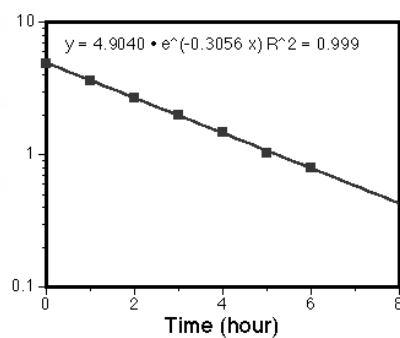
$$F_{N\grave{a}o\ Abs} = 1 - \frac{M_{Abs}}{M_{Abs}^\infty} = 1 - \frac{C_P V_d + K_e V_d AUC_0^t}{K_e V_d AUC_0^\infty} = 1 - \frac{C_P + K_e AUC_0^t}{K_e AUC_0^\infty}$$

25

## Princípios do Método de Wagner-Nelson

A quantidade de fármaco no tracto GI decresce exponencialmente com  $K_a$

$$M_{GI} = D . e^{-K_a t} \quad F_{N\grave{a}o\ Abs} = \frac{M_{GI}}{D} = e^{-K_a t} \quad \ln \frac{M_{GI}}{D} = -K_a t \quad \ln \left( 1 - \frac{M_{Abs}}{M_{Abs}^\infty} \right) = -K_a t$$



26