

**Universidade de São Paulo**

**Faculdade de Ciências Farmacêuticas**

**Disciplina de Farmacocinética-Toxicocinética**

**FCF0900102**

**2023**

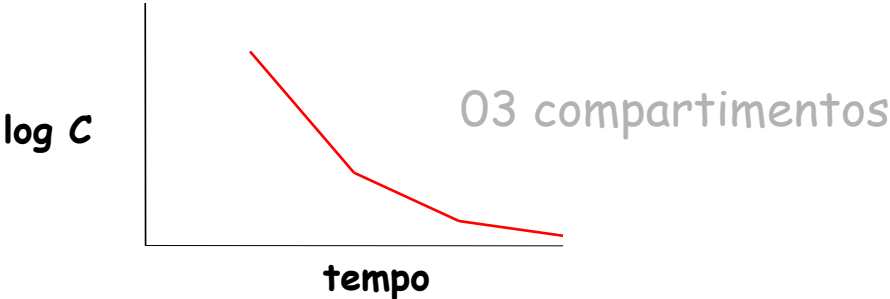
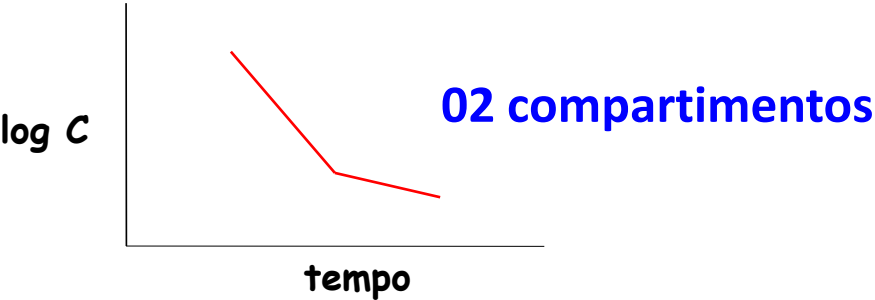
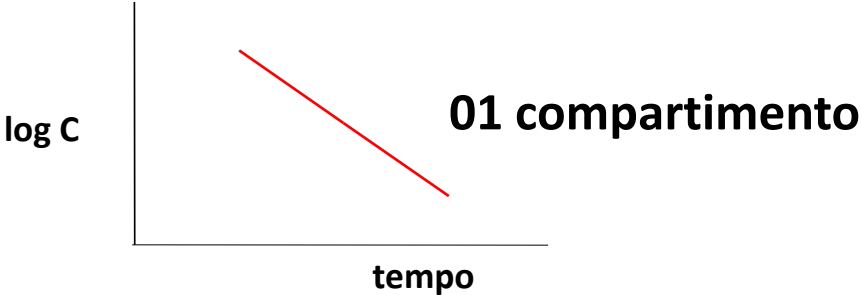
**BLOCO 2 - Aula 1**  
**2 compartimentos**  
**Encontro 4**

**Distribuição – Métodos dos resíduos**  
**Isolamento de processo**

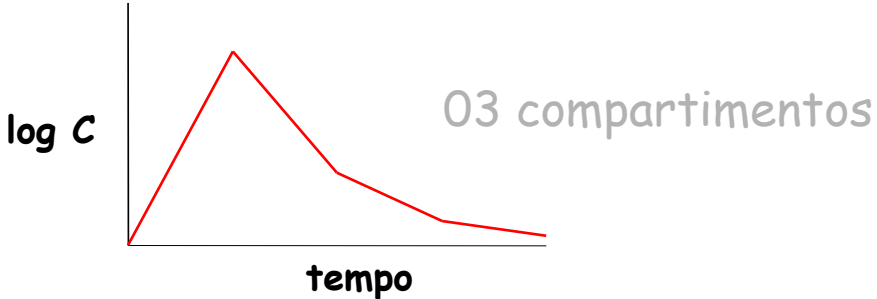
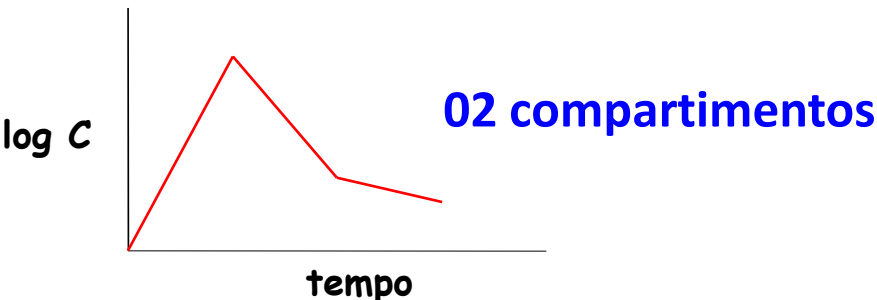
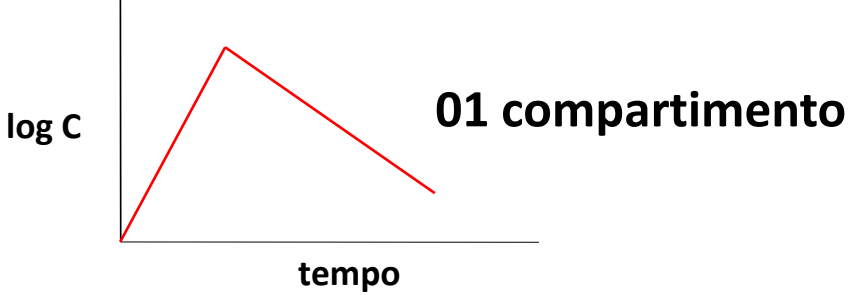
**2023 - Intersemestral**

# MODELOS ABERTOS

## Administração Intravascular



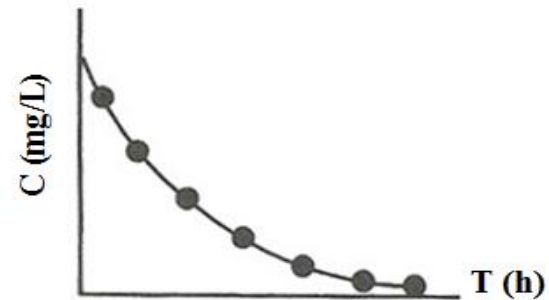
## Administração Extravascular



# • Tópicos da AULA 1\_ Bloco 2 Silvia

- ❖ Modelos compartimentais após dose iv bolus
- ❖ Representação gráfica (CxT)
- ❖ Eliminação\_beta: E-intercepto E-taxa E-meia-vida
- ❖ Aplicação método dos resíduos para isolar o processo de Distribuição
- ❖ Ocorrência de processos cinéticos simultâneos
- ❖ Distribuição + Eliminação na fase distributiva método dos resíduos
- ❖ Distribuição: D-intercepto, D-taxa de transferência, D-meia vida
- ❖ Exercício de Aprendizado Ex.11 - Modelo aberto de 2C\_ dose iv bolus
- ❖ Fixação dos conceitos ministrados em sala
- ❖ Consolidação do conhecimento: exercícios E-disciplina \_ Revisão para P2

# IV bolus decaimento exponencial C x T



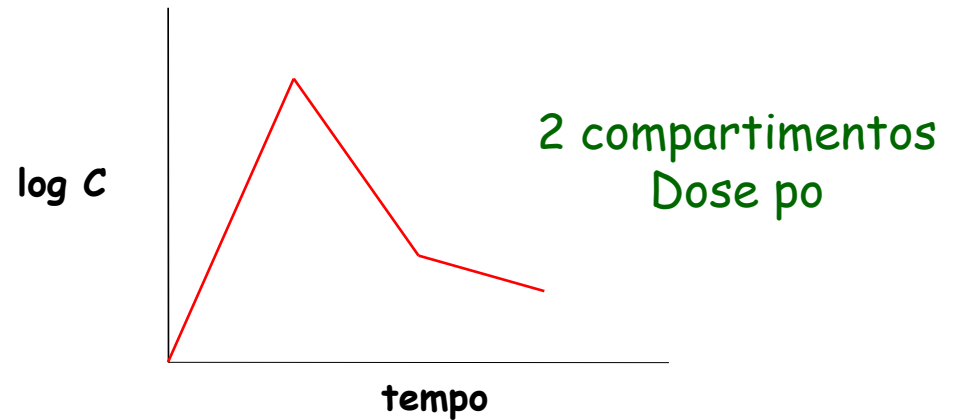
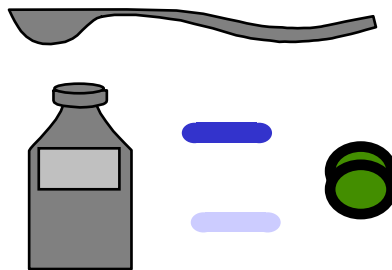
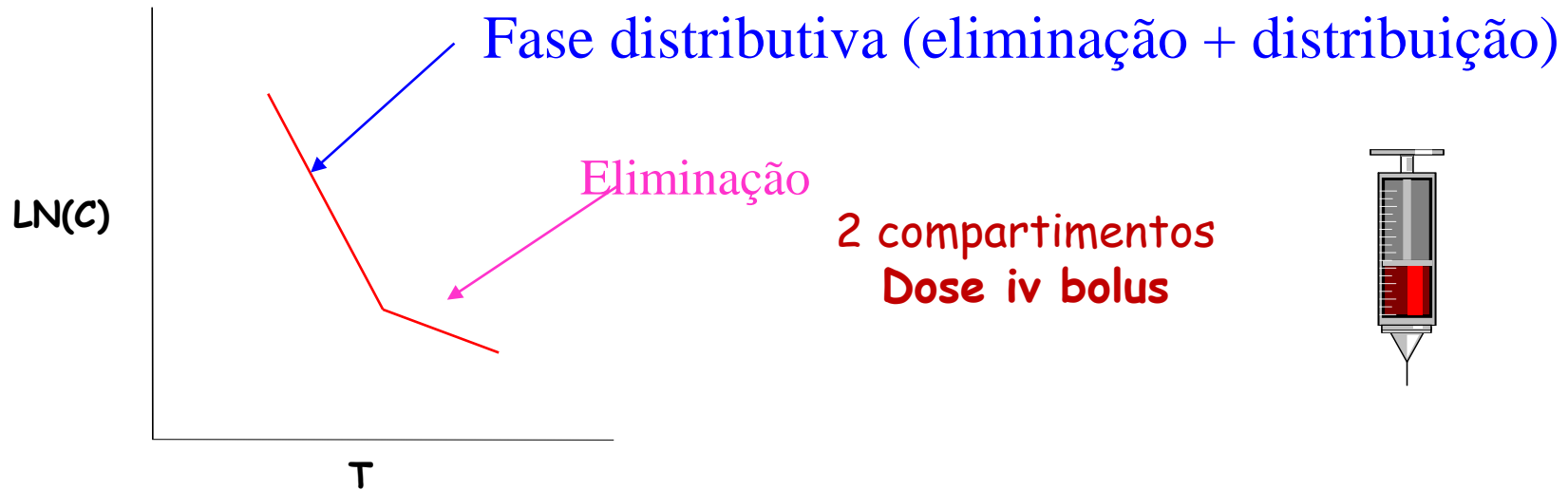
## Equação geral de 1 exponencial

$$Y = Y_0 \cdot e^{-k \cdot X}$$

Onde: Y: concentração; X: tempo após dose iv bolus

1. k: taxa de transferência do processo farmacocinético
2.  $Y_0$ : Intercepto da C:To

# MODELAGEM PK 2C após dose iv bolus e dose po



*Modelo aberto de 2 compartimentos*  
*Administração IV bolus*

***Processo de Eliminação\_BETA***

***Reta de Eliminação Ajuste Método dos mínimos quadrados***

***IGUAL***

***MODELO 1 compartimento Bloco 1***

***Processo de Distribuição\_ALFA***

***Isolamento da Distribuição - Método dos resíduos na***

***Fase Distributiva + ajuste MMQ***

***IGUAL Resíduos na fase absorptiva***

***MODELO 1 compartimento Bloco 1***

# Novas constantes farmacocinéticas a serem estimadas no Processo ALFA

1. *D-intercepto*
2. *D-taxa*
3. *D-meia vida*

***Processo de Distribuição\_ALFA***

***Medida da Distribuição***

***Isolamento de processo - Método dos resíduos***

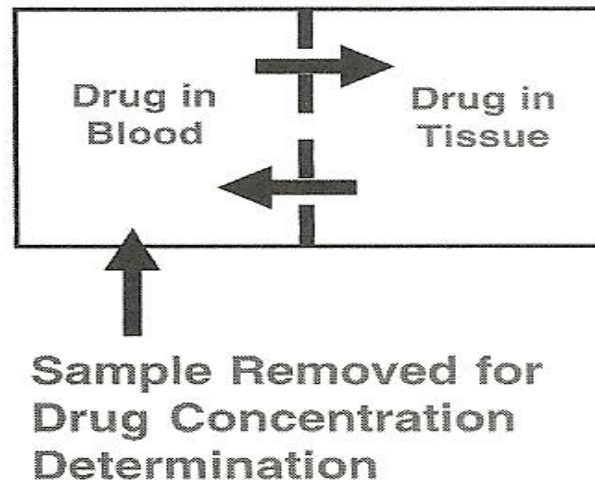
***LN( $\Delta C_d$ ) x T***

***Método dos mínimos quadrados na obtenção reta média***



# ESTRATÉGIA DE ESTUDO DA FARMACOCINÉTICA \_PK

Realizar a coleta seriada (4-5 coletas/processo) de amostras sanguíneas após a dose em diversos tempos fornecendo pares de dados



**ESTUDO DA TRANSFERÊNCIA**  
**PK utiliza pares de dados (C x T)**

# AGENDA - APLICAÇÃO DOS CONCEITOS

## Exercício para cálculo dos parâmetros - PK

1. E-Intercepto B: C0 de eliminação (mg/L)
2. E-Taxa de eliminação  $\beta$  (h<sup>-1</sup>)
3. E-Meia-vida biológica ou de eliminação  $t_{(1/2)\beta}$  (h)
  
4. D-Intercepto A: C0 de distribuição (mg/L)
5. D-Taxa de distribuição  $\alpha$  (h<sup>-1</sup>)
6. D-Meia vida de distribuição  $t_{(1/2)\alpha}$  (h)
  
7. Área sob a curva  $ASC_{0-t_n}$  (mg\*h/L) Trapezoides
8. Área sob a curva  $ASC_{t-\text{infinito}}$  (mg\*h/L) Extrapolação
9. Área sob a curva  $ASC_{0-\text{infinito}}$  (mg\*h/L) Somatória
  
10. Depuração total corporal  $CL_T$  (L/h)
11. Volume aparente de distribuição  $V_d$  (L)

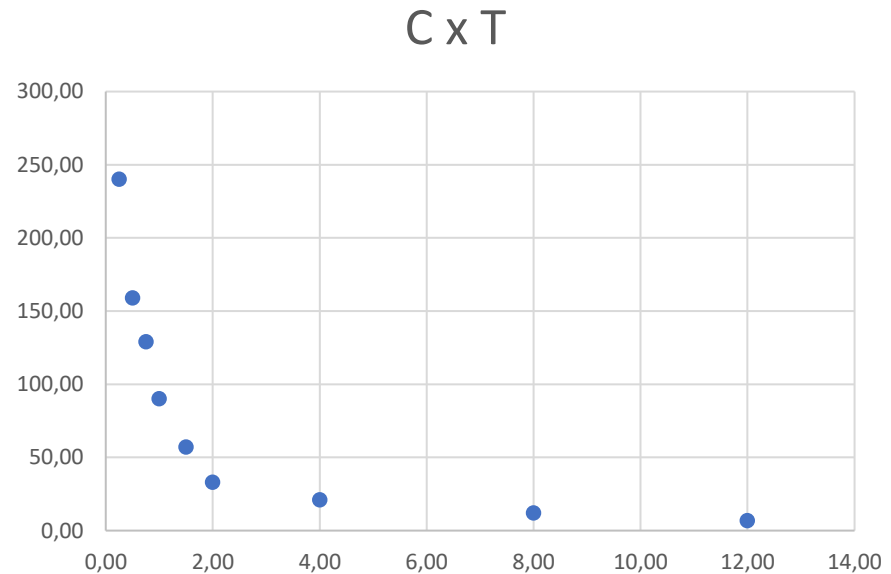
# ESTUDO DA TRANSFERÊNCIA

## C x T Ex.: Tabela

**Concentração no sangue** x **Tempo de coleta**

	T	C
	hora	mg/L
$\Sigma$ processos		
D+E	0,25	240,00
D+E	0,50	159,00
D+E	0,75	129,00
D+E	1,00	90,00
D+E	1,5	57,00
E	2,0	33,00
E	4,0	21,00
E	8,0	12,00
E	12,0	6,80

**Gráfico - Curva C x T**  
2 exponenciais de decaimento



# Estudo da transferência

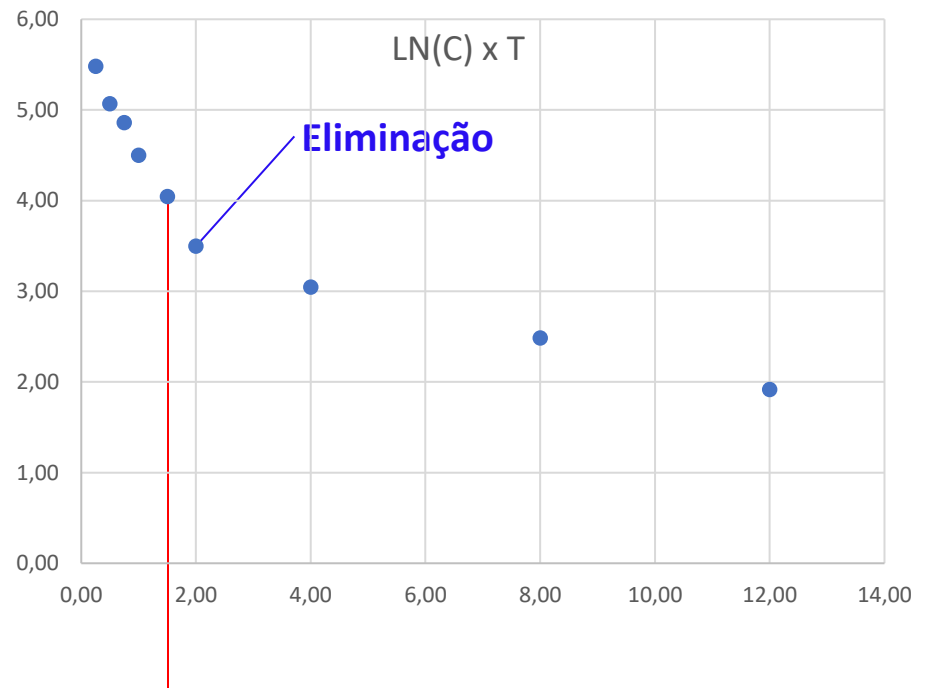
Ocorrem simultaneamente 2 processos

PK vai utilizar pares de dados (LN C x T) Ex.: Tabela

Gráfico

$\Sigma$  processo

	T hora	LN[C] mg/L
D+E	0,25	5,48
D+E	0,50	5,07
D+E	0,75	4,86
D+E	1,00	4,50
D+E	1,5	4,04
E	2,00	3,50
E	4,00	3,04
E	8,00	2,48
E	12,0	1,92



Até 1,5 hora na Fase distributiva

Ocorre somatória de processos **Distribuição + Eliminação**

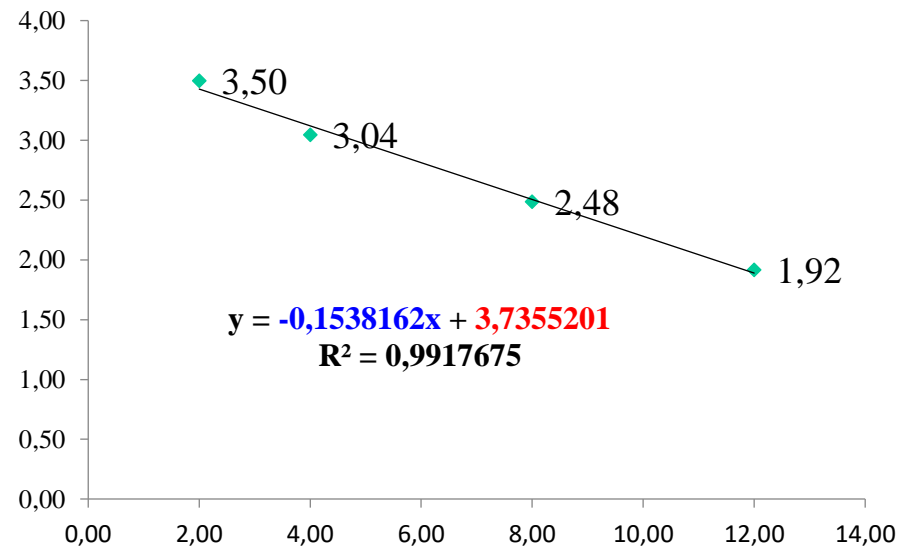
# PASSO 1 - Inserir gráfico da Eliminação \_Excel

T : LN[C] Linearização da exponencial de eliminação

## Reta de Eliminação - Ajuste MMQ

	T hora	LN[C] mg/L
$\Sigma$ processo		<b>3,7355201</b>
D+E	0,25	5,48
D+E	0,50	5,07
D+E	0,75	4,86
D+E	1,00	4,50
D+E	1,5	4,04
E	<b>2,00</b>	<b>3,50</b>
E	<b>4,00</b>	<b>3,04</b>
E	<b>8,00</b>	<b>2,48</b>
E	<b>12,0</b>	<b>1,92</b>

$$C_0 = \text{EXP}(3,7355201) = 41,9098172$$



## PARÂMETROS ESTIMADOS – ELIMINAÇÃO equação da reta

### ELIMINAÇÃO

<b>E-Intercepto</b>	<b>41,9098172 mg/L</b>
<b>E-taxa</b>	<b>0,1538160 1/hora</b>
<b>E-meia vida</b>	<b>4,5053831 hora</b>

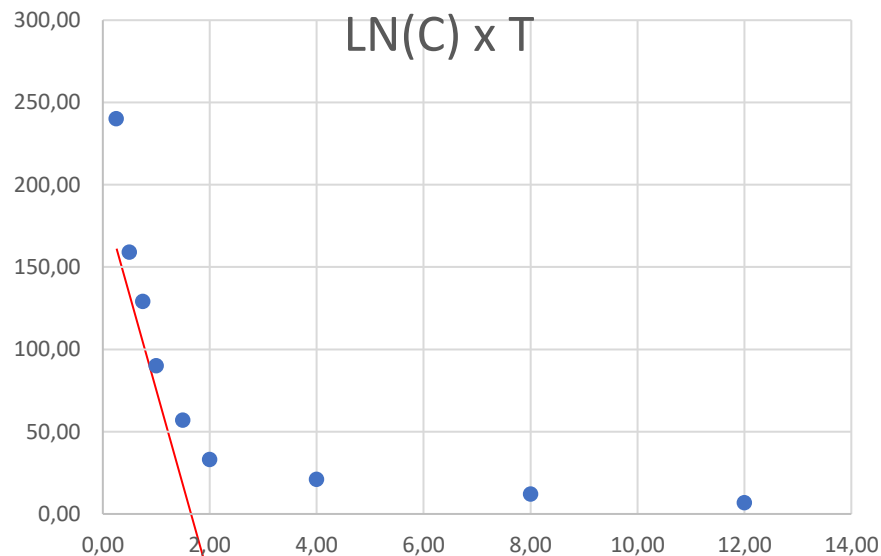
# Distribuição - Inserir gráfico dos pares C x T

## Fase Distributiva (0,25-1,5h)

### Tabela T:C

$\Sigma$  processo

	T hora	C mg/L
D+E	0,25	240,00
D+E	0,50	159,00
D+E	0,75	129,00
D+E	1,00	90,00
D+E	1,5	57,00
E	2,0	33,00
E	4,0	21,00
E	8,0	12,00
E	12,0	6,80



**Somatória de 2 processos**  
**Distribuição + Eliminação até 1,5h**

# PASSO 2 - Isolamento da Distribuição

## Método dos Resíduos

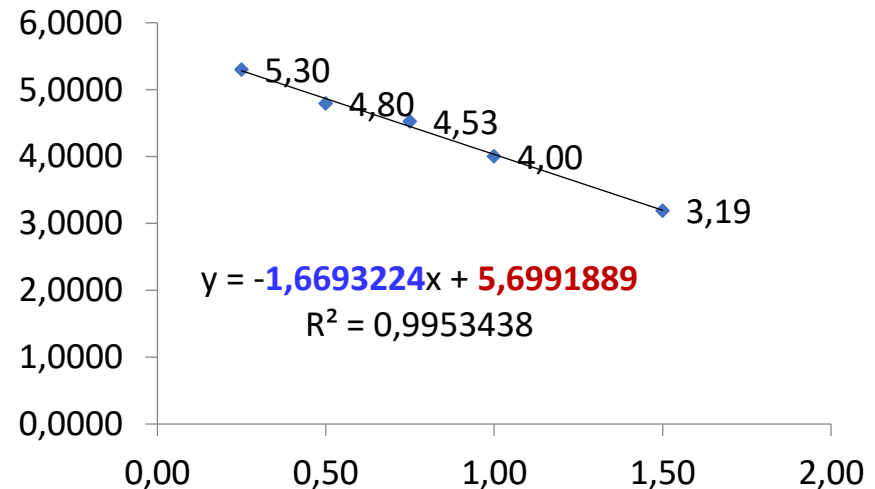
<b>D+E</b>		<b>Eliminação</b>		<b>RESÍDUOS</b>	<b>Isolamento da distribuição</b>	
<b>T</b>	<b>C</b>	<b>T</b>	<b>C</b>	<b>[C<sub>residual</sub> ΔD]</b>	<b>T</b>	<b>LN[CΔD]</b>
hora	mg/L	hora	mg/L	mg/L	hora	mg/L
0	<b>A+B</b>	0	<b>B</b>	<b>A</b>	0	<b>Δ LN(C)</b>
			41,90981719			
0,25	240,00	0,25	39,5407	200,4593	0,25	5,3006
0,50	159,00	0,50	38,0491	120,9509	0,50	4,7954
0,75	129,00	0,75	36,6137	92,3863	0,75	4,5260
1,00	90,00	1,0	35,2325	54,7675	1,0	4,0031
1,5	57,00	1,5	32,6244	24,3756	1,5	3,1936



# PASSO 3 – Processo de Distribuição isolado

Isolamento da distribuição	
T	LN[CΔD]
hora	mg/L
0	5,6991889
0,25	5,3006
0,50	4,7954
0,75	4,5260
1,0	4,0031
1,5	3,1936

Plotar LNΔC x T  
 Reta de distribuição  
 D-Intercepto D-taxa



Interceptos		
$\alpha$ eq reta	A	298,6250879
$\beta$ eq reta	B	41,90981719
Somatória	A+B	340,53490509

# PARÂMETROS ESTIMADOS – DISTRIBUIÇÃO equação da reta

	<b>Distribuição</b>	
<b>D-Intercepto</b>	<b>298,6250879</b>	<b>mg/L</b>
<b>D-Taxa</b>	<b>1,6693224</b>	<b>1/hora</b>
<b>D-meia vida</b>	<b>0,4151385</b>	<b>hora</b>

# PROCESSO DE DISTRIBUIÇÃO - CONCEITOS

## Constantes farmacocinéticas associadas à inclinação da reta de distribuição

(I)

$\alpha$ : taxa de distribuição (1/hora ou  $h^{-1}$ )

Mede a dose distribuída por hora

(II)

$t_{(1/2)\alpha}$ : meia vida distribuição unidade (horas)

Mede o tempo requerido para Concentração cair em 50% no processo de distribuição

### 3. Cálculo da meia-vida de distribuição

$$t_{(1/2)\alpha} \text{ (hora) } \text{ Exercício do dia}$$

Se a taxa de distribuição  $\alpha = 1,6693224 \text{ h}^{-1}$

meia vida de distribuição

$$t_{(1/2)\alpha} = 0,693/\alpha = 0,693/ 1,6693224$$

Resultado do exercício

$$t_{(1/2)\alpha} = 0,415138502 \text{ horas}$$

**Atenção:** a meia-vida varia na razão inversa da taxa do processo

**Preparar no Excel planilha de cálculo MODELO abaixo**  
**Método de integração ponto a ponto - Trapezoides**  
**Cálculo da  $ASC_{0-t}$  Estimar  $C_{\text{médio}}$  - Instrução de cálculo Aula 1**

T (h)	C mg/L	$C_{\text{médio}}$ mg/L	$\Delta T$ hora	ASC intervalo mg*h/L	$C_{\text{médio}}$ mg/L	$\Delta T$ hora	$ASC_{0-t}$ mg*h/L
T0	C0						
T1	C1	$(C_0+C_1)/2$	T1-T0: Delta 1	$C_{\text{médio}} * \text{Delta 1}$			
T2	C2	$(C_1+C_2)/2$	Delta 2	Idem			
T3	C3	$(C_2+C_3)/2$	Delta 3	Idem			
T4	C4	$(C_3+C_4)/2$	Delta 4	Idem			
Tn	Cn	$(C_{n-1}+C_n)/2$	Delta n	Idem			
<b>ASC 0-12h</b>							

# 4. Área sob a Curva ( $ASC_{0-t}$ ) unidade $mg/L \cdot h$

Integrada no intervalo de coleta de sangue  $\Delta T=12h$

Métodos dos trapezoides - Integração ponto a ponto - Exercício do dia

T	C	$\Delta T$	C <sub>médio</sub>	ASC intervalo	ASC acum	
hora	mg/L	hora	mg/L	mg*h/L	mg*h/L	
<b>SOMA A+B</b>	<b>0,0</b>	<b>340,5349051</b>	<b>B4-B3</b>	<b>(C3_C4)*0,5</b>	<b>D4*F4</b>	<b>0,00</b>
	0,25	240,00	0,25	290,27	72,57	72,57
	0,50	159,00	0,25	199,50	49,88	122,44
	0,75	129,00	0,25	144,00	36,00	158,44
	1,00	90,00	0,25	109,50	27,38	185,82
	1,5	57,00	0,50	73,50	36,75	222,57
	2,0	33,00	0,50	45,00	22,50	245,07
	4,0	21,00	2,00	27,00	54,00	299,07
	8,0	12,00	4,00	16,50	66,00	365,07
	12,0	6,80	4,00	9,40	37,60	402,67
<b>ASC0-tn</b>		<b>soma</b>			<b>402,6668631</b>	<b>402,6668631</b>

C0 da ASC0-t		
$\alpha$ eq reta	<b>A</b>	<b>298,6250879</b>
$\beta$ eq reta	<b>B</b>	<b>41,90981719</b>
<b>Somatória</b>	<b>A+B</b>	<b>340,53490509</b>

# *Estimativa da Area sob a Curva após a última coleta de amostra sanguínea*

## **5. ASC - Método da extrapolação**

$$ASC_{t\text{-infinito}} = C_n / \beta \quad \text{mg} \cdot \text{h} / \text{L}$$

Onde  $C_n = 6,8 \text{ mg/L}$  e  $\beta = 0,1538160 \text{ h}^{-1}$

**C<sub>n</sub>**: concentração obtida pela última coleta no tempo **T<sub>n</sub>**

$\beta$ : taxa de eliminação

$$ASC_{t\text{-infinito}} = 44,2086649 \text{ mg} \cdot \text{h} / \text{L}$$

## 6. Cálculo da $ASC_{0\text{-infinito}}$

*Area sob a Curva 0-infinito*

*Aplicada em estudos de administração de dose ÚNICA*

$$ASC_{0\text{-infinito}} = ASC_{0-t} + ASC_{t\text{-infinito}} \quad \text{mg}^*\text{h/h}$$

$$ASC_{0\text{-infinito}} = 446,8755280 \quad \text{mg}^*\text{h/L}$$



## 7. Cálculo da Depuração total corporal

$$CL_T = \text{Dose} / ASC_{0-\text{infinito}} \text{ L/h}$$

*Dado do exercício dose = 2 g ~ 2000 mg*

$$CL_T = 2000 \text{ mg} / 446,8755280 \text{ mg}^* \text{h/L}$$

$$CL_T = 4,475519187 \text{ L/h}$$

**Conceito do parâmetro**

*Volume hipotético de sangue depurado do fármaco na unidade de tempo*

## 8. Cálculo do Volume aparente de distribuição

### *Volume aparente de distribuição*

- *Parâmetro que mede a extensão da distribuição*

$$Vd = CL_T / \beta \quad \text{Litros}$$

$$Vd = 29,09657765 \text{ L}$$

*Conceito: Volume hipotético de fluido extravasal que dissolve o fármaco nos tecidos (Litros)*

**FIM AULA 1 Bloco 2 Modelo 2C**

**Exercícios da aula/treinamento da P2 serão disponibilizados Moodle**