

Assumindo que:

• As doses subsequentes são administradas após o pico de C (e-ka.T ≈ 0) → a dose seguinte é administrada quando a fase de absorção está terminada, logo podemos simplificar a equação de C<sub>min</sub>:

$$C_{\min}^{\infty} = \frac{FD}{V} \times \frac{K_a}{K_a - K_e} \times \left( \frac{e^{-K_e T}}{1 - e^{-K_e T}} \right) \quad \text{Válida desde que cada dose seja administrada após a fase de absorção da dose anterior estar terminada.}$$

Se assumirmos que:  $K_a \gg K_e \rightarrow (K_a - K_e) \approx K_a \rightarrow C_{\min}^{\infty} = \frac{FD}{V} \left( \frac{e^{-K_e T}}{1 - e^{-K_e T}} \right)$    
 → Válida quando cada dose é administrada após a fase de absorção da dose anterior se assumindo que  $K_a \gg K_e$ .

A relação entre D<sub>L</sub> e D<sub>H</sub> e a acumulação do fármaco durante a administração durante a administração de doses múltiplas, pode ser estudada observando a relação entre a C<sub>min</sub> no SS e a concentração decorrido um intervalo de administração (τ) após a 1ª dose.

$$\frac{C_{\min}^{\infty}}{C_1^T} = \frac{\frac{FD}{V} \times \frac{K_a}{K_a - K_e} \times \left( \frac{e^{-K_e T}}{1 - e^{-K_e T}} \right)}{\frac{FD}{V} \times \frac{K_a}{K_a - K_e} \times e^{-K_e T}} \quad \rightarrow \quad \frac{C_{\min}^{\infty}}{C_1^T} = \frac{1}{1 - e^{-K_e T}} \quad (= \text{a bôlus IV})$$

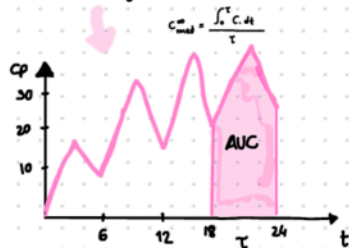
Concentração média, no intervalo de administração em SS → ÚTIL para calcular a dose a administrar oralmente.

→ equivale a C<sup>∞</sup> do bôlus IV

$$C_{\text{med}}^{\infty} = \frac{AUC_{\tau}}{\tau}$$

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

$$C_{\text{med}}^{\infty} = \frac{D_H}{V K_e T}$$



C média no intervalo de administração em SS:

$$C_{\text{med}}^{\infty} = \frac{FD}{V K_e T} \quad \text{Velocidade média de admin.}$$

↳ Suponho que a clearance do fármaco (V.K<sub>e</sub>) é constante, a concentração média no SS é a mesma desde que a velocidade média de administração FD/τ seja constante.

### Princípio da sobreposição

↳ Aplica-se quando a distribuição e eliminação (metabolismo e excreção) do fármaco administrado são processos lineares ou de 1ª ordem.

As concentrações plasmáticas após doses múltiplas podem ser calculadas pela soma das concentrações originadas por cada dose.

⚠ Cuidado com os vãos de administração! ⚠