

# Administração de doses múltiplas

Bólas IV 1 comp.

$\tau$ : tau (intervalo de administração)

$$C_1^T = C_0 \cdot \underbrace{e^{-k_e \cdot \tau}}_{F_{tot}}$$

Concentração no final do tempo tau, após 1 administração

$$C_2^0 = C_1^T + C_1^0 = C_1^0 \cdot e^{-k_e \cdot \tau} + C_1^0$$

Concentração residual da 1ª administração

$$C_2^T = (C_1^0 \cdot e^{-k_e \cdot \tau} + C_1^0) \cdot e^{-k_e \cdot \tau}$$

Concentração inicial da 2ª administração ( $C_2^0$ )

Concentrações mínima e máxima em steady state:

$$C_{max} \text{ em SS} \cdot C_{max}^{\infty} = \frac{D}{V} \cdot \left( \frac{1}{1 - e^{-k_e \cdot \tau}} \right) \rightarrow \text{Fator de acumulação}$$

$$C_{min} \text{ em SS} \cdot C_{min}^{\infty} = \frac{D}{V} \cdot \left( \frac{1}{1 - e^{-k_e \cdot \tau}} \right) \cdot e^{-k_e \cdot \tau} \rightarrow F_{tot} \text{ durante } \tau$$

O tempo necessário para atingir uma dada fração do estado estacionário depende apenas da  $t_{1/2}$  de eliminação do fármaco.

Aproximação ao estado estacionário:

- O estado estacionário atinge-se quando praticamente toda o fármaco administrado na primeira dose foi eliminado;
- Em SS, demora-se apenas 1  $t_{1/2}$  para eliminar uma dose (eliminação de primeira ordem) ou uma concentração inicial, enquanto na primeira dose, isso demora 5 semi-vidas.

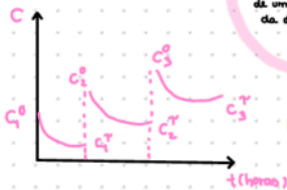
$$F_{SS} = 1 - e^{-k_e \cdot t} \text{ ou } F_{SS} = 1 - e^{-m k_e \cdot \tau} \text{ pois } t = m \tau$$

$$\text{Expressando } \tau \text{ em semi-vidas, } \tau = \frac{T}{t_{1/2}} \Rightarrow F_{SS} = 1 - (1/2)^{mE}$$

Flutuação: mede a amplitude da variação de C no estado estacionário.

$$Flut = \frac{C_{max}^{\infty}}{C_{min}^{\infty}} = e^{k_e \cdot \tau}, \quad C = \frac{\tau}{t_{1/2}} \rightarrow Flut = e^{\ln 2 E} = 2^E$$

Ver exemplos da aula teórica



Acumulação

Resultado da administração de uma nova dose antes da dose anterior ter sido eliminada.

↳ Exceção:

Omeprazol

(inibidor da bomba de prótons)

Equação geral:

C no início do intervalo de administração  $m$ :

$$C_m^0 = \frac{D}{V} \cdot \frac{1 - e^{-m \cdot k_e \cdot \tau}}{1 - e^{-k_e \cdot \tau}}$$

C no final do intervalo de administração  $m$ :

$$C_m^T = \frac{D}{V} \cdot \frac{1 - e^{-m \cdot k_e \cdot \tau}}{1 - e^{-k_e \cdot \tau}} \cdot e^{-k_e \cdot \tau}$$

$$C_m^t = C_m^0 \cdot e^{-k_e \cdot t}$$

Fração restante

$$C_m^t = \frac{D}{V} \cdot \left( \frac{1 - e^{-m \cdot k_e \cdot \tau}}{1 - e^{-k_e \cdot \tau}} \right) \cdot e^{-k_e \cdot t}$$

$R_m$  - função de acumulação

$$F_{SS} = \frac{C_t \text{ dose}}{C_t^{SS}} = 1 - e^{-m k_e \tau}$$

Número de administração necessários para atingir a fração de steady state ( $F_{SS}$ )

$$m = \frac{\ln(1 - F_{SS})}{E \cdot \ln 2}$$

A flutuação depende da relação entre a  $t_{1/2}$  de eliminação do fármaco e o intervalo de administração.