

Correcciones en el Cálculo de la Constante de Velocidad de Absorción de Medicamentos que se ajustan al Modelo Bicompartimental. Programa Computacional.

Hernán CHAVEZ G.

*Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas,
Universidad de Chile, Casilla 233, Santiago 1, Chile*

RESUMEN. En el cálculo de la constante de velocidad de absorción de primer orden para medicamentos que se comportan de acuerdo al modelo bicompartimental, es muy importante considerar algunas fuentes de error inherentes al método de cálculo. En este trabajo se presenta un programa computacional escrito en BASIC que permite obtener valores de K_a con un mínimo de error en forma fácil y eficiente. El programa LORIE utiliza el algoritmo de Loo-Riegelman con correcciones en la incidencia del Δt y en el cálculo del área bajo la curva.

SUMMARY. "Corrections in the Calculation of the Absorption Rate Constant of Drugs that fit a Bicompartimental Model. Computational Program". In order to determine the first order absorption rate constant for drugs fitting a bicompartimental model, certain precautions should be taken and thus reliable results will be obtained. This paper presents a BASIC program that permits to obtain easily and efficiently the K_a values with a very narrow margin of error. The LORIE program uses the Loo-Riegelman algorithm with corrections in the incidence of Δt and in the calculation of the area under the curve (AUC).

El cálculo de la constante de velocidad de absorción de primer orden (K_a) para un fármaco que se rija con un modelo abierto de dos compartimientos es una actividad frecuente en farmacocinética.

Aunque existen muchos métodos para obtener la constante de absorción a partir de los datos experimentales de concentración y tiempo, el método de Loo-Riegelman ¹ se sigue aplicando habitualmente en nuestro medio. Esto se debe a que otros métodos ² requieren del uso de programas computacionales cuyo manejo aún no se ha generalizado por necesitarse un adiestramiento previo, especialmente en la elección de los parámetros iniciales (métodos no lineales). El método de cálculo de Loo-Riegelman presenta algunas fuentes de error que deben ser consideradas al obtener los resultados; no obstante el método se aplica muchas

PALABRAS CLAVE: Farmacocinética, Constante de velocidad de absorción, Modelo bicompartimental, Programa computacional.

KEY WORDS: Pharmacokinetics, Absorption Rate Constant, Bicompartimental model, Computation program.

veces en forma automática, por lo que se obtienen valores erróneos de K_a . Uno de los factores más importantes a considerar son los intervalos de tiempo entre cada determinación de concentración plasmática de droga.

En este trabajo se presenta un programa computacional escrito en lenguaje Basic, es sencillo de usar y realiza los cálculos evitando las posibilidades de error de la aproximación original del método de Loo-Riegelman.

METODOLOGIA

Se hizo un programa Basic (LORIE) aplicando las ecuaciones del método de Loo-Riegelman tradicional y se aplicó a una tabla de datos obtenidos por simulación computacional usando valores de K_a , K_{12} y K_{21} conocidos. Se incorporaron correcciones en la determinación del área bajo la curva y en la inclusión del intervalo de tiempo Δt .

La corrección más importante corresponde al intervalo de tiempo, pues la ecuación original empleada en el método de Loo-Riegelman para calcular la concentración de droga absorbida $(C_a)_{tn}$ considera un desarrollo con serie de Taylor para la expresión $e^{-K_{21}\Delta t}$.

La ecuación diferencial que se debe resolver es:

$$[1] \quad \frac{dC_p}{dt} = K_{12} C_1 - K_{21} C_p$$

que indica la velocidad de intercambio del compartimiento periférico. La solución utiliza la aproximación de la curva de nivel plasmático a una recta en el intervalo de tiempo Δt , con lo que se introduce un factor de error que es mayor en la medida que Δt crece. El término $(C_p)_{tn}$ queda expresado de la siguiente manera:

$$[2] \quad (C_p)_{tn} = (C_p)_{tn-1} e^{-K_{21}\Delta t} + \frac{K_{12}}{K_{21}} (C_1)_{tn-1} [1 - e^{-K_{21}\Delta t}] +$$

$$\frac{K_{12}}{K_{21}} \Delta C_1 - \frac{K_{12}}{K_{21}^2} \frac{\Delta C_1}{\Delta t} [1 - e^{-K_{21}\Delta t}]$$

El método original hace un desarrollo en serie de Taylor de la exponencial $e^{-K_{21}\Delta t}$ hasta el segundo término:

$$[3] \quad e^{-K_{21}\Delta t} (=) 1 - K_{21}\Delta t + \frac{K_{21}^2}{2} \Delta t^2$$

Esto permite hacer los cálculos más sencillos, obteniéndose los resultados clásicos. Sin embargo, aprovechando las facilidades para hacer cálculos con un computador, resulta fácil incluir la expresión completa, representada por la ecuación [2]. Esto significa dejar solamente la aproximación a una línea recta del tramo Δt , pero no la aproximación del desarrollo de Taylor. Cabe hacer notar que la aproximación de la ecuación [3] otorga una gran incidencia al valor del intervalo Δt , lo cual influye fuertemente en la fase de eliminación, donde las mediciones de concentración plasmática se separan cada vez más.

La segunda corrección incluida en el programa LORIE consiste en calcular el área trapezoidalmente en forma clásica (lineal) hasta un punto pasado el C_{max} y desde ahí hasta el final se utiliza la corrección logarítmica ³.

RESULTADOS

Características del Programa LORIE

El usuario puede ingresar los datos de concentración *vs.* tiempo desde el teclado para uso solamente en la sesión de trabajo o puede, si lo desea, crear un archivo con los datos de entrada.

Además de ingresar la tabla de datos se deben ingresar los valores de K_{10} , K_{12} y K_{21} . El programa calcula las constantes α y β . Estos valores se obtienen experimentalmente luego de una administración intravenosa ⁴. Los cálculos se pueden hacer con el programa ENDO ⁵, que es complementario con el programa LORIE.

A continuación el programa pregunta si se desea utilizar la aproximación con serie de Taylor o sin ella, además consulta si Ud. desea ver los cálculos intermedios como son los términos que incluyen las exponenciales y los valores parciales de la concentración del compartimiento periférico; luego el programa permite calcular el área bajo la curva por el método trapezoidal lineal o por el cálculo con la aproximación logarítmica en la fase final. La salida del programa muestra las cantidades absorbidas para cada tiempo (AT/VD); aquí se elige el valor donde se considera constante la cantidad absorbida (A infinito) y se compara con la estimación hecha en base a $S \cdot K_{10}$ (S es el área bajo la curva). Por último se ingresa el número de datos necesarios para calcular K_a y su coeficiente de correlación. El software permite repetir los cálculos las veces que el usuario lo desee, cambiando las distintas opciones.

Ensayo con datos de simulación

La Tabla 1 muestra datos obtenidos con simulación ⁶ considerando como datos iniciales $K_a = 0,41 \text{ h}^{-1}$, $K_{21} = 0,31 \text{ h}^{-1}$, $K_{12} = 0,29 \text{ h}^{-1}$, $K_{el} = 0,16 \text{ h}^{-1}$ y $FD/V_1 = 10 \text{ } \mu\text{g/ml}$. Se puede observar que las concentraciones en el compartimiento periférico (C_p) son muy parecidas en las primeras etapas al comparar las obtenidas por la aproximación clásica de Taylor (C^1_p) con la concentración obtenida sin el desarrollo de Taylor (C^2_p). Por otro lado los valores de concentración (C_p) para los últimos Δt son muy distintos; esto significa que la concentración absorbida calculada por ambos métodos difiere en las últimas mediciones.

Al aplicar la corrección en el cálculo del área no se observa un efecto importante en la concentración absorbida. Los valores calculados con la corrección logarítmica bajan levemente los valores calculados por el método trapezoidal clásico. Si bien el valor final de $Ca^{2L} = 10,02798$ es el más cercano de todos al valor real, al hacer un promedio de los últimos 3 datos la mejor media se obtiene con los datos de Ca^2 (concentración absorbida sin desarrollo de Taylor).

El programa permite también hacer una estimación de la cantidad absorbida final con el simple producto del área por K_{10} ; como en los otros casos, el valor obtenido de K_a depende de la aproximación empleada, como se observa en las Tablas 2 y 3.

t	C	Cp ¹	Cp ²	Ca ¹	Ca ²	Ca ^{1L}	Ca ^{2L}
0	0	0	0	0	0	0	0
0,25	0,92140	0,033	0,032	0,973229	0,972388	0,973229	0,972388
0,5	1,65970	0,121	0,120	1,851702	1,850239	1,851702	1,850239
0,75	2,24660	0,240	0,248	2,644693	2,642800	2,644693	2,642800
1,0	2,70845	0,404	0,402	3,360476	3,358299	3,360476	3,358299
1,5	3,34135	0,756	0,752	4,586940	4,582794	4,586940	4,582794
2,0	3,69382	1,122	1,117	5,586589	5,581768	5,586589	5,581768
2,5	3,85938	1,469	1,464	6,401323	6,396597	6,401323	6,396597
3,0	3,90236	1,779	1,775	7,065339	7,061137	7,065339	7,061137
3,5	3,86672	2,045	2,042	7,606510	7,603040	7,602502	7,603032
4,0	3,78227	2,265	2,262	8,047541	8,044873	8,047521	8,044853
5,0	3,54042	2,569	2,570	8,695753	8,697157	8,695521	8,696924
6,0	3,26844	2,727	2,732	9,126956	9,131764	9,126424	9,131242
7,0	3,00401	2,777	2,784	9,413830	9,421028	9,413009	9,420208
9,0	2,54032	2,658	2,685	9,717871	9,745711	9,714979	9,742818
11,0	2,16418	2,418	2,453	9,855202	9,889620	9,850704	9,885121
15,0	1,59851	1,810	1,922	9,885282	9,997412	9,871656	9,983788
24,0	0,83093	0,513	1,045	9,569364	10,101450	9,495899	10,027980

Tabla 1. Datos de concentración y tiempo utilizados. Valores calculados de concentración para compartimento periférico con desarrollo de Taylor (Cp¹) y sin él (Cp²); también para la concentración absorbida (Ca¹ y Ca²) usando el método trapezoidal lineal y la corrección logarítmica (Ca^{1L} y Ca^{2L}).

Aproximación	A(infinito)	Ka Calculada
CT+Trapecios	9,76995	0,42146
CT+Con-Log	9,73942	0,42310
ST+Trapecios	9,99610	0,40940
ST+Con-Log	9,96560	0,41090
S*K10+CT+Trapecios	10,06924	0,40608
S*K10+CT+Con-Log	9,99577	0,40976
S*K10+ST+Trapecios	10,06924	0,40577
S*K10+ST+Con-Log	9,99577	0,40940

Tabla 2. Resultados de aplicar el programa LORIE a los datos originales. Los valores de AT/VD corresponden al promedio de los 3 últimos valores y el valor de Ka también resultó ser óptimo considerando 3 pares de datos de la fase inicial. S corresponde al área bajo la curva. Con-Log significa que se emplea la corrección logarítmica. ST = sin desarrollo de Taylor, CT = con desarrollo de Taylor.

Aproximación	A(infinito)	Ka calculada
CT+Trapeacios	9,66989	0,42687
CT+Con-Log	9,62387	0,42940
ST+Trapeacios	10,09909	0,40429
ST+Con-Log	10,02274	0,40808
S*K10+CT+Trapeacios	10,09909	0,40462
S*K10+CT+Con-Log	10,00159	0,40947
S*K10+ST+Trapeacios	10,09909	0,40429
S*K10+ST+Con-Log	10,00159	0,40914

Tabla 3. Resultados obtenidos luego de eliminar el dato correspondiente a 11 hrs. CT = con serie de Taylor, Trapecios = área calculada por el método trapezoidal lineal, Con-Log = área calculada con corrección logarítmica, S*K10 = aproximación calculada con el producto del área por K10.

La Tabla 2 muestra los resultados de A(infinito) y Ka para los datos de tiempo y concentración de la Tabla 1. Para el valor promedio de AT/VD se consideran 3 datos y para el cálculo de Ka también 3 datos de la fase inicial. Se puede observar que los valores obtenidos al utilizar el desarrollo de Taylor (CT) de la ecuación [3] son los más alejados del valor real (Ka = 0,41), por otro lado los valores sin Taylor (ST) obtenidos empleando la ecuación [2] son casi idénticos a 0,41, tanto los que utilizan el método de los trapecios como los que emplean la corrección logarítmica (Con-Log) para el cálculo del área bajo la curva. Los cálculos efectuados empleando la expresión S*K10 son muy buenos, especialmente los que consideran la corrección logarítmica. La razón de la diferencia entre los cálculos CT con los cálculos ST está en que los intervalos de tiempo van en aumento, por lo tanto el Δt distorsiona los resultados. Para visualizar mejor este efecto se eliminó el dato correspondiente a las 11 h, con lo cual se aumenta el Δt y se aplicó el programa LORIE con los diferentes algoritmos. Los resultados se presentan en la Tabla 3.

En la Tabla 3 se puede observar que los resultados con desarrollo de Taylor se alejan aún más del valor real que al considerar todos los datos. Los cálculos ST corresponden al promedio de los dos últimos valores de AT/VD y el mejor resultado se obtiene con la corrección logarítmica (0,40808). En relación a los resultados empleando S*K10 los mejores valores se obtuvieron considerando la corrección logarítmica del área.

CONCLUSIONES

Los cálculos con el programa LORIE son muy rápidos (10 a 15 minutos dependiendo de los datos) y la inclusión del desarrollo completo de la ecuación [2] permite obtener resultados con un mínimo de error. La utilización de esta corrección (ST) es particularmente importante cuando crecen los Δt como ocurre en la fase final. Por otro lado la incorporación de la corrección logarítmica en el cálculo del área bajo la curva mejora la obtención de valores confiables de Ka.

El programa se puede solicitar al autor enviando diskette a la dirección postal o a la dirección electrónica: hechavez@abello.seci.uchile.cl, sin costo.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Aiache, J.M., J.Ph. Devissaguet y A.M. Guyot-Herman (1982) "*Biofarmacia*", Ed. El Manual Moderno, págs. 117-25
2. Chávez, H. y A. Piña (1991) *Acta Farm. Bonaerense* **10**: 179-84
3. Chiou, W.L. (1978) *I. Pharmacokin. Biopharm.* **6**: 539
4. Cid, E. (1992) *Control de Calidad Biofarmacéutico de Medicamentos*. S.E. (Sine nomine). Santiago. Chile, pág. 215
5. Chávez, H., A.M. Thielemann y P. Ortiz (1988) Simposio Internacional de Biodisponibilidad de medicamentos, Santiago, Chile
6. Wagner, J.G. (1979) "*Fundamentals of Clinical Pharmacokinetics*", Drug Intelligence Publications, pág.188