

Análisis Farmacocinético de Curvas Plasmáticas Truncadas

P. FAGIOLINO*, M.R. CAMACHO* y J.M. AIACHE**

* Laboratorio de Farmacocinética, Facultad de Química,
Casilla de Correo 1157, Montevideo, Uruguay

** Laboratoire de Biopharmacie, Faculté de Pharmacie,
B.P. 28, 63001 Clermont-Ferrand, France.

RESUMEN. Se presentan dos nuevos métodos de cálculo de parámetros farmacocinéticos para fármacos que administrados por vía extravascular se comportan según el modelo de un compartimiento con cinética lineal. Ambos son apropiados para el análisis de curvas incompletas (dosis única o dosis múltiple) con valores de concentración obtenidos hasta $2 T_{máx}$. aproximadamente, y cuando la constante de velocidad de absorción es igual a la constante de velocidad de eliminación. Uno de ellos utiliza el punto de inflexión de la curva C, t (MONOTRUN), mientras que el otro método transforma los valores de concentración multiplicando por e^{-st} (M1CTRUN). Se efectúa un estudio estadístico de comparación con el análisis de regresión por el método de los residuos, a partir de datos teóricos afectados de error. También se presenta una aplicación de cálculo sobre curvas experimentales de teofilina.

SUMMARY. "Pharmacokinetic analysis of incomplete curves". Two methods of pharmacokinetic parameters calculations are presented for drugs which follow a lineal one compartmental model when are administered by extravascular route. Both methodes are appropriate to the analysis of incomplete curves (single doses or multiple doses), with concentration value obtained up to double of $T_{máx}$ time, approximately. They are useful when the absorption rate constant is equal to the elimination rate constant. One of them uses the inflexion point of C, t curve (MONOTRUN), while the another method multiplies the concentration values by e^{-st} (M1CTRUN). A comparative statistical study with the regression analysis by the method of residual is made from the theoretical data affected by aleatory errors. An application on theophylline experimental curves is presented too.

INTRODUCCION

La variación de la concentración plasmática de un fármaco en función del tiempo, asumiendo modelos farmacocinéticos lineales, se expresa como una sumatoria de términos exponenciales:

$$C = \sum_i A_i e^{-k_i t}$$

Habitualmente, para determinar los coeficientes A_i y los exponentes k_i se procesan los datos experimentales obtenidos desde el momento de la administración del principio

PALABRAS CLAVE: Curvas truncadas; Cálculo de parámetros farmacocinéticos.

KEY WORDS: Incomplete curve; Pharmacokinetic parameters calculation.

activo hasta varias horas después, cuando las concentraciones ya no son detectables. Varios procedimientos se han desarrollado para determinar los parámetros farmacocinéticos sobre distintas porciones de la curva plasmática total. Así, de la fase terminal se ha determinado la constante de velocidad de absorción¹ y de la primera parte de la curva C, t se han determinado todos los parámetros necesarios para un estudio de biodisponibilidad^{2, 3}.

Tales métodos se han desarrollado con el ánimo de disminuir el tiempo de muestreo y obtener la información apropiada para el objetivo propuesto. Acortar el tiempo de muestreo resulta ventajoso no solamente para un estudio de biodisponibilidad, sino que la determinación de parámetros farmacocinéticos con el fin de ajustar posologías individuales sobre tramos de la curva es éticamente preferible, y hasta una meta no totalmente alcanzada hoy en día. Varios investigadores han encarado este problema proponiendo diversos métodos de cálculo⁴⁻⁷.

En este trabajo se presentan dos métodos que permiten calcular todos los parámetros farmacocinéticos a partir de datos obtenidos de la primera porción de una curva representativa de un modelo monocompartimental lineal abierto.

ASPECTOS TEORICOS

Método 1 (MONOTRUN)

Se basa en la determinación y uso del punto de inflexión de la curva C, t. La ecuación de la curva que describe un modelo monocompartimental puede expresarse como:

$$C = Be^{-kt} - Ae^{-k_a t} \quad (k \neq k_a) \quad (1)$$

Si no hay tiempo de latencia ($t_0 = 0$) la ecuación se transforma en:

$$C = B(e^{-kt} - e^{-k_a t}) \quad (2)$$

donde:

- B: $FDk_a/V_d(k_a - k)$
- D: dosis
- F: fracción de dosis absorbida
- k_a : constante de velocidad de absorción
- k: constante de velocidad de eliminación
- V_d : volumen de distribución

Por derivación de (2) con respecto al tiempo e igualación a cero, se obtiene $T_{m\acute{a}x}$ (tiempo en alcanzar la concentración máxima).

$$T_{m\acute{a}x} = \frac{1}{(k_a - k)} \ln \frac{k_a}{k} \quad (3)$$

sustituyendo t por $T_{m\acute{a}x}$ en (2) se obtiene la concentración máxima $C_{m\acute{a}x}$:

$$C_{m\acute{a}x} = B \frac{(k_a - k)}{k_a} e^{-k T_{m\acute{a}x}} \quad (4)$$

Procediendo de igual manera pero usando la derivada segunda de (2) se determinan el tiempo de inflexión (T_{inf}) y la concentración en el punto de inflexión (C_{inf}):

$$T_{inf} = \frac{1}{(k_a - k)} \ln \left(\frac{k_a}{k} \right)^2 \quad (5a)$$

$$T_{inf} = 2 T_{m\acute{a}x} \quad (5b)$$

$$C_{inf} = B \frac{(k_a^2 - k^2)}{k_a^2} e^{-k T_{inf}} \quad (6)$$

A partir de estas relaciones fundamentales se deducen las siguientes:

$$\frac{C_{m\acute{a}x}}{C_{inf}} = \frac{k_a}{(k_a + k)} e^{k T_{m\acute{a}x}} \quad (7)$$

integrando la ecuación (2) de 0 a $T_{m\acute{a}x}$, sustituyendo en ella por la integral de 0 a infinito y reordenando se obtiene:

$$ABC_0^\infty = \frac{ABC_0^{T_{m\acute{a}x}}}{(1 - C_{inf}/C_{m\acute{a}x})} \quad (8)$$

siendo $ABC_0^{T_{m\acute{a}x}}$ y ABC_0^∞ , las áreas bajo la curva C, t desde cero (o tiempo de latencia) hasta el $T_{m\acute{a}x}$ e infinito, respectivamente.

Por consiguiente en base a puntos determinados hasta $2 T_{m\acute{a}x}$ es posible conocer el área bajo la curva de cero a infinito (pará-

metro fundamental en los estudios de bio-disponibilidad), $C_{m\acute{a}x}$ y $T_{m\acute{a}x}$.

Tambi3n de esta porci3n de la curva es posible determinar las constantes k_a y k .

Se demuestra que:

$$\frac{ABC_0^\infty}{C_{m\acute{a}x}} = \frac{e^{kT_{m\acute{a}x}}}{k} = \frac{e^{k_a T_{m\acute{a}x}}}{k_a} \quad (9)$$

es decir que:

$$ABC_0^\infty / C_{m\acute{a}x} = e^{x T_{m\acute{a}x} / x} \quad (10)$$

funci3n que presenta un m3nimo en $x = 1/T_{m\acute{a}x}$.

Conocidos ABC_0^∞ y $C_{m\acute{a}x}$ se puede hallar k_a y k resolviendo la ecuaci3n (10) para x por iteraci3n.

Un hecho importante de las ecuaciones

$$\int_0^t Ce^{-st} = \frac{k_a k e^{-st} \int_0^t C + s(C_0 - Ce^{-st}) + (k_a B - kA) (1 - e^{-st})}{(k + s) (k_a + s)} \quad (13)$$

donde C_0 es la concentraci3n a tiempo cero.

Si $t_0 = 0$ entonces $C_0 = 0$, $A = B$, $(k_a B - kA) = ABC_0^\infty k_a k$, o lo que es similar integrar desde t_0 hasta t , obteni3ndose:

$$\int_0^t Ce^{-st} = \frac{k_a k e^{-st} \int_0^t C - sCe^{-st} + ABC_0^\infty k_a k (1 - e^{-st})}{(k + s) (k_a + s)} \quad (14)$$

Si se integra para diferentes intervalos, siempre desde t_0 , la ecuaci3n (14) puede plantearse como un sistema de ecuaciones:

$$D_i = aA_i + bB_i + cC_i \quad (15)$$

donde D_i , A_i , B_i , C_i s3n t3rminos variables en funci3n del intervalo de integraci3n y a , b , c son constantes para un valor de s fijado:

$$\begin{aligned} a &= k_a k / (k + s) (k_a + s) \\ b &= 1 / (k + s) (k_a + s) \\ c &= ABC_0^\infty k_a k / (k + s) (k_a + s) \end{aligned} \quad (16)$$

Es interesante notar que por este m3todo puede usarse la ecuaci3n (13) si no se conoce t_0 , o la ecuaci3n (14) si t_0 es conocido. Por otra parte, si se contin3a reordenando

(5b, 8, 9) es que tambi3n se verifican cuando $k_a = k$, obteni3ndose soluci3n doble en (10), en el punto m3nimo, atributo 3ste que no pose3an los m3todos anteriores. La ecuaci3n de la curva en este caso es:

$$C = \frac{FDkt}{V_d} e^{-kt} \quad (\text{para } t_0 = 0) \quad (11)$$

M3todo 2 (MICTRUN)

Consiste en transformar la curva C, t multiplicando las concentraciones por $\exp(-st)$.

$$Ce^{-st} = Be^{-(k+s)t} - Ae^{-(k_a+s)t} \quad (12)$$

Integrando la ecuaci3n transformada (Ce^{-st}) entre 0 y t y sustituyendo por la integral de C para dicho intervalo:

la ecuaci3n (13) se llega a otra ecuaci3n en la que los t3rminos variables est3n dados en funci3n de los valores s , dejando fijo el intervalo de integraci3n. Hecho que otorga otras ventajas y hace m3s ambiciosa la proyecci3n del m3todo. Este aspecto no ser3 discutido en el presente estudio ni se utilizar3 dicha ecuaci3n.

Otro atributo general del m3todo 2 es que las ecuaciones tambi3n se verifican cuando $k = k_a$. Trataremos solamente la ecuaci3n (14).

El sistema de ecuaciones (15) se resuelve por an3lisis de regi3si3n m3ltiple obteni3ndose los coeficientes a , b , y c .

$$c/a = ABC_0^\infty \quad (17)$$

Trabajando con los coeficientes a y b se llega al siguiente sistema de ecuaciones:

$$a/b = k_a k$$

$$\left(\frac{1}{b} - \frac{a}{b} - s^2\right) \frac{1}{s} = k + k_a \tag{18}$$

resolviéndose para k y k_a.

Con los valores obtenidos de ABC₀[∞], k y k_a fácilmente se calculan C_{máx} y T_{máx}.

PROCEDIMIENTOS DE CALCULO

De acuerdo con lo expresado anteriormente es necesario determinar el tiempo de latencia (t₀), ABC de 0 a T_{máx}, C_{máx}, T_{máx} y C_{inf} para el método 1, y t₀ y las distintas áreas bajo la curva C, t y Cexp(-st) y t desde t₀ a t para el método 2.

Tales determinaciones se realizan mediante curvas que se aproximen lo mejor posible a las teóricas o que mejor se ajusten a los datos experimentales, las cuales obviamente no serán exponenciales.

Se han ensayado varias curvas se aproximación, algunas tomadas de la bibliografía^{2, 3}, reteniendo aquéllas que luego de diversas pruebas se han ajustado mejor a diferentes conjuntos teóricos de concentración.

Para determinar t₀ se eligió la curva parabólica que mejor se ajuste a los datos C, t desde el comienzo hasta aproximadamente el T_{máx}. Para las restantes determinaciones resultó ser más eficaz la curva parabólica de mejor ajuste a los datos Ct, t, obteniéndose muy buenos ajustes hasta valores próximos a 2 T_{máx}.

Secuencia de cálculo para MONOTRUN

- Determinación de t₀ por parábola C vs t
- Corrección de tiempos por t₀
- Determinación de T_{máx}, C_{máx} y C_{inf} por parábola Ct vs t

$$Ct = at^2 + bt + c$$

$$C = at + b + c/t$$

$$\frac{dC}{dt} = a - c/t^2 \text{ por lo tanto } T_{máx} = \sqrt{c/a}$$

$$C_{máx} = aT_{máx} + b + c/T_{máx}$$

$$C_{inf} = a2T_{máx} + b + c/2T_{máx}$$

- Cálculo de ABC₀^{T_{máx}} según curva parabólica C, t
- Cálculo de ABC₀[∞] según la ecuación (8)
- Cálculo por iteración de k_a y k según la ecuación (10)
- Determinación de la suma de cuadrados de la diferencia entre la curva exponencial obtenida y los valores experimentales.
- Se repiten los pasos anteriores seleccionando diferentes conjuntos de puntos para las regresiones C, t y Ct, t, reteniendo aquella curva exponencial que mejor ajuste con los puntos experimentales.

Secuencia de cálculo para MICTRUN

- Determinación de t₀ por parábola C vs t
- Corrección de tiempos por t₀
- Selección del valor de s
- Determinación de las parábolas Ct vs t para las concentraciones normales y para las concentraciones transformadas.
- Cálculo de las distintas áreas para C y para Cexp(-st), por medio de las regresiones parabólicas Ct vs t
- Cálculo de las variables A_i, B_i, C_i y D_i
- Determinación por análisis de regresión múltiple de los coeficientes a, b y c
- Cálculo de los parámetros k_a, k y ABC₀[∞] en base a dichos coeficientes y de B y A en base a C_{máx}, ABC₀[∞] y t₀.

En este punto hemos agregado otro paso en la secuencia de cálculo, que es el siguiente:

Con el valor de k y B se calculan los residuos Be^{-kt} - C. Por regresión lineal de los logaritmos de estos residuales se obtienen k_a y A (aplicación del método de los residuos).

- Determinación de la suma de los cuadrados de las diferencias entre los valores de la curva exponencial obtenida y los valores experimentales.
- Se repiten los pasos anteriores seleccionando otro valor de s , reteniendo el resultado que minimice la suma de cuadrados.

PLAN DE TRABAJO

Se aplicaron ambos métodos:

1) Sobre concentraciones teóricas exactas obtenidas con valores conocidos de A , B , k_a y k . Para este estudio $A = B = 1$, según ecuación (1). Cuando $k = k_a$ se aplicó la ecuación (11) con $FDk/V_d = 1$. Ver en la tabla 1 los tiempos de muestreo.

2) Sobre concentraciones obtenidas hasta las 3 horas según la ecuación $C = 40(e^{-0,3t} - e^{-t})$, afectadas de errores (ruidos). Un porcentaje de error del 5% es habitual en las determinaciones analíticas de las concentraciones de principio activo, siendo aún menores. Para nuestro estudio hemos asumido que todos los puntos estuvieran afectados en este porcentaje máximo. El esquema de ruidos se muestra en la tabla 2, en tanto que el valor de dichas concentraciones se presenta en la tabla 3. También se aplicó el método tradicional de análisis de regresión por el método de los residuos REGLIN sobre los 16 puntos.

3) Sobre 12 conjuntos de concentraciones experimentales obtenidas tras la administración de una solución de teofilina a 12 voluntarios sanos⁸.

RESULTADOS Y DISCUSION

En las tablas 4 y 5 se presentan las desviaciones porcentuales respecto a los valores teóricos de los parámetros, calculados por MONOTRUN y MICTRUN respectivamente, a partir de concentraciones exactas.

Se resumen en la tabla 6 los valores medios y desviaciones estándares de los distintos parámetros calculados sobre los conjun-

Curva teórica (k_a/k) Intervalos y fin de muestreo

0,5/0,05	Cada hora hasta las 12 h
0,5/0,1	Cada 1/2 hora hasta las 6 h
0,5/0,3	Cada 20 minutos hasta las 4 h
0,5/0,5	Cada 15 minutos hasta las 3 h
1/0,05	Cada 1/2 hora hasta las 6 h
1/0,1	Cada 20 minutos hasta las 4 h
1/0,3	Cada 15 minutos hasta las 3 h
1/0,5	Cada 10 minutos hasta las 2 h
2/0,05	Cada 15 minutos hasta las 3 h
2/0,1	Cada 15 minutos hasta las 3 h
2/0,3	Cada 10 minutos hasta las 2 h
2/0,5	Cada 10 minutos hasta las 2 h

Tabla 1. Tiempos de muestreo para curvas teóricas exactas.

Curva	Incremento (+) o decremento (-) del 5%
1	+ - + - + - + - + - + - + - + -
2	- + - + - + - + - + - + - + - + -
3	+ + - - + + - - + + - - + + - -
4	- - + + - - + + - - + + - - + + - -
5	+ + + - - - + + + - - - + + + - - -
6	- - - + + + - - - + + + - - - + + + - - -
7	+ - - - + + + - - - + + + - - - + + + - - -
8	- + + + - - - + + + - - - + + + - - - + + + - - -
9	+ - - + + - + - - + + - + - - + + - + - -
10	- + + - - + - + + - - + - + + - - + - + + - -

Tabla 2. Esquema de ruidos aplicados a la curva teórica. $C = 40(e^{-0,3t} - e^{-t})$.

tos de concentraciones con ruido por los métodos MONOTRUN, MICTRUN y REGLIN. En ella se indican las desviaciones porcentuales respecto a los valores teóricos y la significación de tal diferencia.

En la tabla 7 se comparan las varianzas de los métodos respecto al REGLIN, en la determinación de cada parámetro. Si presentan varianzas no significativamente diferentes, se comparan las medias por análisis de varianza de dos vías, teniendo en cuenta dos fuentes de variación: la secuencia de ruidos y el método de cálculo.

Tiempos	Curvas									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
0,25	6,3	5,7	6,3	5,7	6,3	5,7	6,3	5,7	6,3	5,7
0,5	9,7	10,7	10,7	9,7	10,7	9,7	9,7	10,7	9,7	10,7
0,75	13,6	12,4	12,4	13,6	13,6	12,4	12,4	13,6	12,4	13,6
1	14,2	15,6	14,2	15,6	14,2	15,6	14,2	15,6	15,6	14,2
1,25	16,8	15,2	16,8	15,2	15,2	16,8	16,8	15,2	16,8	15,2
1,5	15,8	17,4	17,4	15,8	15,8	17,4	17,4	15,8	15,8	17,4
1,75	17,5	15,9	15,9	17,5	17,5	15,9	17,5	15,9	17,5	15,9
2	15,7	17,3	15,7	17,3	17,3	15,7	15,7	17,3	15,7	17,3
2,25	16,9	15,3	16,9	15,3	16,9	15,3	15,3	16,9	15,3	16,9
2,5	14,8	16,4	16,4	14,8	14,8	16,4	14,8	16,4	16,4	14,8
2,75	15,7	14,3	14,3	15,7	14,3	15,7	15,7	14,3	15,7	14,3
3	13,6	15,0	13,6	15,0	13,6	15,0	15,0	13,6	13,6	15,0
4	11,8	10,8	11,8	10,8	11,8	10,8	11,8	10,8	11,8	10,8
6	6,2	6,8	6,8	6,2	6,8	6,2	6,2	6,8	6,2	6,8
8	3,8	3,4	3,4	3,8	3,8	3,4	3,4	3,8	3,4	3,8
10	1,9	2,1	1,9	2,1	1,9	2,1	1,9	2,1	2,1	1,9

Tabla 3. Concentraciones $\pm 5\%$ según esquema de ruidos para la curva $C = 40 (e^{-0,3t} - e^{-1t})$.

Curva teórica (k_a/k)	$T_{\text{máx}}$	$C_{\text{máx}}$	ABC_0^∞	k_a	k
0,5/0,05	-1,6	-0,9	+4,0	+ 6,0	- 6,0
0,5/0,1	-0,5	0	-2,7	- 2,0	+ 5,0
0,5/0,3	-0,8	0	-1,5	- 4,0	+ 6,7
0,5/0,5	-0,5	-0,4	-3,7	+ 0,4	+ 0,4
1/0,05	-4,8	+0,1	+6,0	+10,0	- 8,0
1/0,1	-0,8	0	-7,2	- 4,0	+10,0
1/0,3	-0,6	0	-2,6	- 2,0	+ 3,3
1/0,5	-2,1	0	-3,0	- 3,0	+ 8,0
2/0,05	-1,6	-0,1	-5,2	+ 0,5	+ 6,0
2/0,1	-5,0	+0,1	+7,4	+10,5	- 9,0
2/0,3	-0,9	0	-1,1	+ 0,5	+ 1,7
2/0,5	-1,1	0	+4,0	+ 8,0	- 8,0

Tabla 4. Desviación porcentual de los parámetros calculados por MONOTRUM, respecto a los valores teóricos.

Curva teórica (k_a/k)	$T_{m\acute{a}x}$	$C_{m\acute{a}x}$	ABC_0^∞	k_a	k
0,5/0,05	+ 2,1	-0,6	- 4,9	-10,0	+ 8,0
0,5/0,1	+ 0,7	-0,2	+ 2,2	- 2,0	- 3,0
0,5/0,3	+ 4,3	-0,5	+ 2,2	-12,0	+ 3,3
0,5/0,5	- 6,5	+1,5	- 4,5	+ 2,0	+10,0
1/0,05	- 5,0	+0,7	- 7,8	- 1,0	+10,0
1/0,1	+ 2,3	-0,6	0	- 5,0	+ 1,0
1/0,3	0	-0,2	+ 2,1	+ 1,0	- 3,3
1/0,5	- 7,9	+1,2	- 4,4	+12,0	+ 2,0
2/0,05	+ 1,6	+0,1	-12,0	- 9,0	+16,0
2/0,1	+10,8	-1,1	+ 9,5	-10,5	-10,0
2/0,3	+ 0,9	0	- 2,8	- 6,5	+ 6,7
2/0,5	+10,8	-2,7	+ 4,7	-13,0	- 4,0

Tabla 5. Desviación porcentual de los parámetros calculados por M1CTRUN, respecto a los valores teóricos.

Teóricos	$T_{m\acute{a}x}$	$C_{m\acute{a}x}$	ABC_0^∞	k_a	k
	1,72	16,71	93,33	1,0	0,3
MONOTRUN	1,63	16,53	104,35	0,923	0,286
\bar{X}	0,08	0,15	19,51	0,159	0,089
s	-5,2	-1,1	+11,8	-7,7	-4,7
% Desviación	S	S	NS	NS	NS
	0,01>p>	0,01>p>	0,2>p>	0,2>p>	p>>0,1
	>0,001	>0,001	>0,1	>0,1	
M1CTRUN	1,53	16,67	85,33	1,306	0,320
\bar{X}	0,04	0,41	7,21	0,218	0,089
s	-11,0	-0,2	-8,6	+30,6	+6,7
% Desviación	S	NS	S	S	NS
	p<0,001	p>>0,1	0,01>p>	0,01>p>	p>>0,1
	>0,001		>0,001	>0,001	
REGLIN	1,64	16,79	92,68	1,121	0,290
\bar{X}	0,06	0,31	1,17	0,143	0,013
s	-4,6	+0,5	-0,7	+12,0	-3,3
% Desviación	S	NS	NS	S	S
	0,01>p>	p>>0,1	p>0,1	0,05>p>	0,05>p>
	>0,001			>0,02	>0,02

Tabla 6. Parámetros determinados de las curvas con ruido, por MONOTRUN, M1CTRUN y REGLIN.
(S: significativo; NS: no significativo)

	Comparación de varianzas		Comparación de medias	
	MONOTRUN- REGLIN	M1CTRUN REGLIN	MONOTRUN- REGLIN	M1CTRUN REGLIN
$T_{\text{máx}}$	NS $p > 0,05$	NS $p > 0,05$	NS $p \geq 0,05$	NS $p > 0,05$
$C_{\text{máx}}$	S $0,05 > p$ $> 0,025$	NS $p > 0,05$		NS $p \geq 0,05$
ABC_0^8	S $p \ll 0,001$	S $p < 0,001$		
k_a	NS $p > 0,05$	NS $p > 0,05$	S $0,025 > p$ $> 0,01$	S $0,025 > p$ $> 0,01$
k	S $p < 0,001$	S $p < 0,001$		

Tabla 7. Comparación estadística de los métodos MONOTRUN y M1CTRUN respecto al método REGLIN, en el estudio de curvas con ruido (S: significativo; NS: no significativo).

Curvas	MONOTRUN		M1CTRUN	
	$C_{\text{máx}}$	$C_{\text{mín}}$	$C_{\text{máx}}$	$C_{\text{mín}}$
1	26,9	15,2	27,2	15,1
2	30,2	19,0	28,4	16,4
3	27,5	15,5	26,0	13,9
4	36,6	25,3	26,2	14,3
5	24,4	12,5	23,0	10,6
6	39,6	28,5	26,2	14,6
7	32,2	21,0	25,7	13,7
8	26,0	14,1	29,2	17,7
9	27,8	16,2	26,3	14,2
10	29,1	17,6	25,4	13,4

Tabla 8. $C_{\text{máx}}$ y $C_{\text{mín}}$ predichos para el estado estacionario de cada curva con ruido. Valores teóricos: $C_{\text{máx}}$: 27,6; $C_{\text{mín}}$: 16,5; Intervalo de administración: 4 h

	MONOTRUN/REGLIN	M1CTRUN/REGLIN
$T_{m\acute{a}x}$	NS $p \geq 0,05$	NS $p \geq 0,05$
$C_{m\acute{a}x}$	NS $p \geq 0,05$	NS $p \geq 0,05$
ABC_0^∞	S $0,05 > p > 0,025$	NS $p \geq 0,05$
k_a	NS $p > 0,05$	NS $p > 0,05$
k	S $0,05 > p > 0,025$	NS $p > 0,05$

Tabla 9. Comparación de valores medios de los parámetros determinados por MONOTRUN y M1CTRUN, con los determinados por REGLIN, sobre curvas experimentales de teofilina (S: significativo; NS: no significativo).

En la tabla 8 se muestra la predicción de concentraciones máxima y mínima en el estado estacionario, luego de simular la administración crónica cada 4 horas de las curvas calculadas para cada secuencia de ruido.

En la tabla 9 se comparan las medias de los parámetros obtenidos por los tres métodos sobre las concentraciones experimentales de teofilina. Se realizó el análisis de varianza de dos vías con dos factores de variación: el método de cálculo y los sujetos.

Las desviaciones observadas sobre ABC_0^∞ , k_a y k por ambos métodos diseñados varían según la curva teórica estudiada, no superando el 16%, siendo en la mayoría de los casos menor al 10%. Tales parámetros convergieron a los valores teóricos luego de aplicar un análisis de regresión no lineal por mínimos cuadrados, utilizando como valores de entrada los calculados por tales métodos.

Los cálculos de $C_{m\acute{a}x}$ y $T_{m\acute{a}x}$ han mostrado la menor desviación respecto a los valores teóricos, revelando ambos métodos una buena determinación de los mismos.

El procesamiento de las concentraciones con ruido muestra un patrón de desviación respecto a los valores teóricos similar al procesamiento de concentraciones sin error, excepto para el $T_{m\acute{a}x}$ cuya desviación ha sido mayor. Aunque tales desviaciones para los valores medios en varios casos son

significativas, incluso para el método REGLIN, no tienen consecuencias prácticas importantes desde el punto de vista farmacocinético.

El método REGLIN en la determinación de los parámetros tiene semejante o mayor precisión que los métodos desarrollados, pero no por ello resultó más exacto, salvo en la determinación de k y ABC_0^∞ (lo cual es lógico por usar los puntos de la fase de eliminación).

Comparando las áreas corregidas por k , los métodos REGLIN y M1CTRUN son similares (difieren en 1,6%).

En la predicción de concentraciones del estado estacionario el método M1CTRUN presenta menor dispersión que el MONOTRUN. Este aspecto en favor del primero sí puede tener significación terapéutica, lo que otorga una mayor confiabilidad a la predicción por el método M1CTRUN (tabla 8).

Finalmente, la comparación de los métodos con respecto al REGLIN para un estudio experimental no muestra diferencias significativas, salvo en la determinación de k y ABC_0^∞ por el método MONOTRUN.

CONCLUSIONES

Este estudio permite concluir que con los métodos desarrollados para curvas truncadas se obtienen buenos valores de los parámetros farmacocinéticos de un modelo monocompartimental.

Por su concepción teórica el método MONOTRUN puede tener inconvenientes cuando se aplica a valores que distorsionan la modelización monocompartimental, sin por ello adaptarse a otro modelo lineal. Esto es debido a la utilización de la C_{inf} , que varía rápidamente ante un pequeño error en el T_{inf} .

De todas formas, ambos métodos pueden complementarse bien y por sobre todo no se inestabilizan cuando k se aproxima o iguala a k_a . Como consecuencias prácticas de sus aplicaciones podrán desarrollarse es-

tudios de biodisponibilidad según protocolos más cortos, más económicos y con ventajas éticas, con fármacos de modelización monocompartimental.

Otra consecuencia terapéutica de gran importancia es su aplicación sobre curvas obtenidas en el estado estacionario. Dichas curvas son inevitablemente truncas y como tales se dificulta el análisis farmacocinético tradicional. Buenas perspectivas se abren pues en dichas situaciones para estos métodos, permitiendo el ajuste posológico.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Vaughan, D.P., D.J.H. Mallard y M. Mitchard (1974) *J. Pharm. Pharmacol.* 26: 508-11
2. Saunders, L. y T. Natunen (1973) *J. Pharm. Pharmacol.* 25 Suppl. 44P-51P
3. Saunders, L. y T. Natunen (1976) *J. Pharm. Pharmacol.* 28: 572-9
4. Bjornsson, T.D. y D.G. Shand (1979) *Clin. Pharmacol. Ther.* 26: 540-7
5. Slattery, J.T. (1981) *J. Pharm. Sci.* 70: 1174-6
6. Unadkat, J.D. y M. Rowland (1982) *Therap. Drug Monitor.* 4: 201-8
7. Bauer, L.A. y M. Gibaldi (1983) *J. Pharm. Sci.* 72: 978-9
8. Aiache, J.M., R. Camacho, P. Fagiolino y J.J. Thebault: "Aplicación del análisis farmacocinético de curvas truncadas al estudio de biodisponibilidad de formas farmacéuticas de teofilina". IIIa. Reunión Latinoamericana de Ciencias Farmacéuticas, Montevideo, Uruguay, diciembre 1986.