A PHYSIOLOGICALLY BASED PHARMACOKINETIC MODEL FOR ALCOHOL METABOLISM

Prashant Singh

A Thesis Submitted in Partial Fulfilment of the Requirements
for the Degree of Master of Science
The Petroleum and Petrochemical College, Chulalongkorn University
in Academic Partnership with
The University of Michigan, The University of Oklahoma,
Case Western Reserve University and Institut Français du Pétrole
2005

ISBN 974-9937-09-0

Thesis Title:	A Physiologically Based Pharmacokinetic Model for Alcohol Metabolism
By:	Prashant Singh
Program:	Petrochemical Technology
Thesis Advisors:	Asst. Prof. Pomthong Malakul
	Prof. H. Scott Fogler

Accepted by the Petroleum and Petrochemical College, Chulalongkorn University, in partial fulfilment of the requirements for the Degree of Master of Science.

Nantaya Yanumet ..... College Director

(Assoc. Prof. Nantaya Yanumet)

Thesis Committee:

.....

(Asst. Prof. Pomthong Malakul)

H. Scott Fogler .....

(Prof. H. Scott Fogler)

Sumaeth Chavadej .....

(Assoc. Prof. Sumaeth Chavadej)

Kitipat Siemanond .....

(Asst. Prof. Kitipat Siemanond)

บทคัดย่อ

ปราชาน ซิงค์: การศึกษาแบบจำลองจลเภสัชศาสตร์ทางกลไกชีวภาพสำหรับแอลกอฮอล์ (Physiologically Based Pharmacokinetics Model For Alcohol Metabolism) อ. ที่ปรึกษา: ศ. ดร. เอช สก๊อต ฟอกเลอร์ และ ผศ. ดร. ปมทอง มาลากุล ณ อยุธยา 40 หน้า ISBN 974-9937-09-0

จุดมุ่งหมายสูงสุดของการวิจัยนี้คือการพัฒนาแบบจำลองจลเภสัชศาสตร์ทางกลไชีภาพสำหรับการสลายแอลกอฮอล์เพื่อช่วยในการป้องกันรือลดเหตุการเป็นพิษจากการเกิแอลกฮอล์ แบบจำลองที่มีอยู่ทั้งหลายไม่มีความเข้ากันเองเนื่องจากแบบจำลองเหล่านั้นละเมิดกฎมาตราส่วนของปฏิกริยาลูกโซในการสลายแอลกอฮอล์งานนี้ได้ถูกพัฒนาแบบจำลองที่มีความเข้ากันเอสำหรับการสลายแอลกอฮอล์ซึ่งเป็นการรวมของจนศาสตร์ทางปฏิกริยาเคมีชีวะแแบบจำลองจลเภสัศสตร์ทางกลไกชีวภาพแบบจำลองสามารถที่จะทำนายโครงร่างความสัมพันธ์ระหว่างความแอทธานอลและอะเซททัลดีไฮด์กับเวลาได้พร้อมกันในครั้งแรกกลไกชีวภาพของมนุษย์และสัตว์เลี้ยงลูกด้วนมถูกจำลองโดยการรวมปริมาตรของอวัยวะเข้าด้วยกันเป็นส่วนๆซึ่งขึ้นอยู่กับอัตราการถ่ายเทขของไหลผ่านอวัยวะแต่ละชิ้นและความสัมพันธ์ทางกายภาพของอวัยวะทั้งหลายรวมถึงการเอทธานอลและอะเซททัลดีไฮด์เครื่องมือเพื่อหาค่าทีเหมาะสมของแมทแลปถูกใช้เพื่อหาค่าที่เหมาะสมชกลไกชีวภาพและจลศาสตรแบบจำลองนี้ให้โครงร่างของความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นเอทธานอลและอะเซททัลดีไฮด์กับเวลาและการประมาณค่าตัวแปรซึ่งมีความสัมพันธ์อย่างดีกับต่าจากทดลอง

ABSTRACT

4671028063: Petrochemical Technology Program
Prashant Singh : A Physiologically Based Pharmacokinetic Model for Alcohol Metabolism
Thesis Advisors: Asst. Prof. Pomthong Malakul and Prof. H. Scott Fogler, 40 pp. ISBN 974-9937-09-0
Keywords: Alcohol Metabolism/ Acetaldehyde Dehydrogenase (ALDH)/ Alcohol Dehydrogenase (ADH)/ Michaelis-Menten/ Physiologically Based Pharmacokinetic (PBPK) model

The ultimate aim of this work is to develop a physiologically based pharmacokinetic model to understand alcohol metabolism to help prevent or decrease incidents of toxicity caused by alcohol poisoning. The existing models are not self consistent as they violate the stoichiometry of the series reactions in alcohol metabolism. This work has developed a robust self consistent model for alcohol metabolism which is a combination of biochemical reaction kinetics and physiologically based pharmacokinetic modeling approaches. The model can predict for the first time simultaneously the ethanol and acetaldehyde concentration time profile. Human and mammals physiology is simulated by lumping organ volumes into well mixed compartments based on the perfusion rate of fluid through each organ, the physical connectivity between organs and ethanol and acetaldehyde metabolic activity. Matlab optimization toolbox: lsqnonlin have been used to determine the optimal physiological and kinetic parameters values. The PBPK model gives simultaneously ethanol and acetaldehyde concentration time profiles and provides optimal estimates of parameter values which co-relate well with the experimental values.

ACKNOWLEDGEMENTS

This thesis work is partially funded by Postgraduate Education and Research Programs in Petroleum and Petrochemical Technology (PPT Consortium).

I gratefully acknowledges my advisor Prof. H. Scott Fogler for providing me with the analytical skills required to succeed in a research environment and enhanced my critical thinking skills, analytical problem solving skills to solve large, complex problems independently.

I would like to thank Dr. Nihat M. Gurmen and Mr. David M. Umulis for their valuable contribution and support throughout the project. I am grateful to Prof. Richard Deitrich at the University of Colorado for the helpful discussions and guidance. Special thanks goes to my advisor Assit. Prof. Pomthong Malakul for providing the inspiration and support needed to successfully accomplish the goals. I thank Assoc. Prof. Sumaeth Chavadej and Assit. Prof. Kitipat Siemanond for being a part of my thesis committee.

My special gratitude goes to my colleagues Dr. Veerapat Tantayakom for his support, kindness and guidance. My deepest gratitude goes to all the members of porous media and pharmacokinetic group at the University of Michigan : Kris Paso, Ryan Hartman, Hyun Su Lee, Michael Senra, Kriangkrai, Elena Mansilla Diaz, Dr. Piyarat Wattana and Dr. Liu Yong Zhong, for their wonderful friendship and support. I thanks senior year student miss Suchita Shah for helping and assisting me in the project.

I would like to thank my family and friends for inspiring and guiding me to the way to success. Last but not the least, I express my special thanks to the Petroleum and Petrochemical College for believing in me and giving me the opportunity to work at the University of Michigan.

TABLE OF CONTENTS

CHAPTER **PAGE**

LIST OF TABLES

LIST OF FIGURES

FIGURES **PAGE**

CHAPTER II

CHAPTER III

FIGURES **PAGE**