



Drug Absorption

Marco Phielier
Freie Universität Berlin

Absorption - Hintergrund
Mechanistische Modelle
Deskriptive Modelle

Physiologie-basiertes Modell

Ergebnisse/Beispiele

Alternative Ansätze
Absorptionsmodell erster Ordnung
inverse Gauß-Verteilung

Zusammenfassung

Absorption - Hintergrund

- Mechanistische Modelle
- Deskriptive Modelle

Physiologie-basiertes Modell

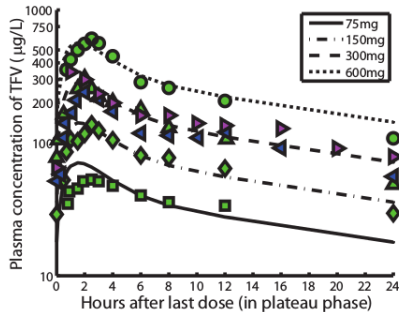
Ergebnisse/Beispiele

Alternative Ansätze

- Absorptionsmodell erster Ordnung
- inverse Gauß-Verteilung

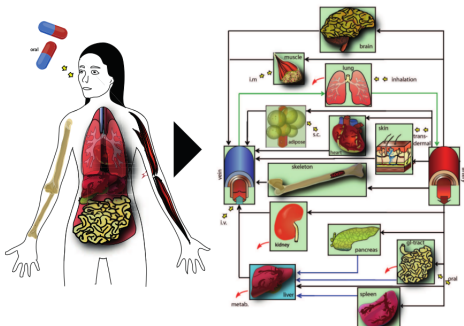
Zusammenfassung

"What the body dose to the drug"



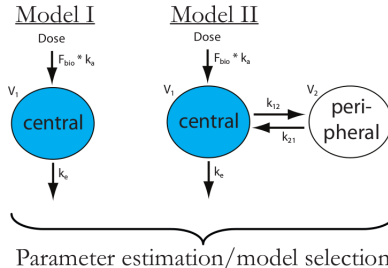
- ▶ Voraussage über die Plasmakonzentration von Medikamenten nach der oralen Einnahme

Absorption: Mechanistische Modelle



- ▶ Absorption und Aufenthaltsdauer in den unterschiedlichen Segmenten sind die wesentlichen Bestimmungsfaktoren der Absorption nach einer oralen Einnahme und sehr wichtig für die Analyse der Absorptionskinetik und der Schätzung für die Vorhersage von Plasmakonzentrationsprofilen von Arzneimitteln

Absorption: Deskriptive Modelle



- ▶ die Analyse und Schätzung der Absorption nach einer oralen Einnahme wird normalerweise durch ein einfaches Kompartimentmodell dargestellt

Outline

Absorption - Hintergrund
Mechanistische Modelle
Deskriptive Modelle

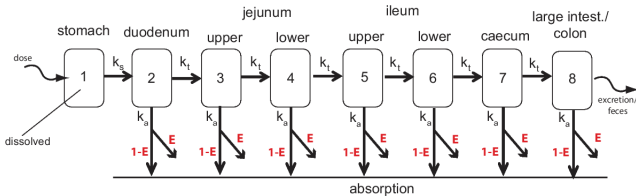
Physiologie-basiertes Modell

Ergebnisse/Beispiele

Alternative Ansätze
Absorptionsmodell erster Ordnung
inverse Gauß-Verteilung

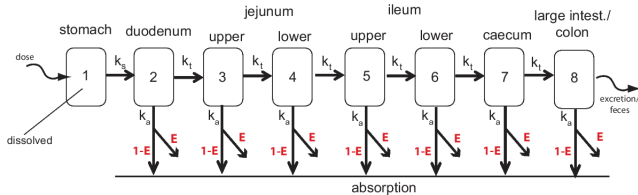
Zusammenfassung

Physiologie-basiertes Modell



- ▶ Kompartimentmodell nach den anatomischen Vorgaben des Organismus
- ▶ rechnerisch durch Massenerhaltungsgleichungen miteinander verbunden
- ▶ Elimination in den Kompartimenten des Darms

Physiologie-basiertes Modell



- ▶ Physiologische Parameter
 - ▶ k_t : Wirkstoffweiterleitung an das nächste Kompartiment
- ▶ Wirkstoffspezifische Parameter
 - ▶ k_a : Absorptionsrate
 - ▶ E : Eliminationsrate

$$\frac{d}{dt}A_1 = -k_{t,1} \cdot A_1 \quad (\textit{stomach})$$

$$\frac{d}{dt}A_2 = k_{t,1} \cdot A_1(t) - k_{t,2} \cdot A_2(t) - k_{a,2}^{app} \cdot A_2(t) \quad (\textit{duodenum})$$

$$\frac{d}{dt}A_3 = k_{t,2} \cdot A_2(t) - k_{t,3} \cdot A_3(t) - k_{a,3}^{app} \cdot A_3(t) \quad (\textit{upperjejun.})$$

$$\frac{d}{dt}A_4 = k_{t,3} \cdot A_3(t) - k_{t,4} \cdot A_4(t) - k_{a,4}^{app} \cdot A_4(t) \quad (\textit{lowerjejun.})$$

$$\frac{d}{dt}A_5 = k_{t,4} \cdot A_4(t) - k_{t,5} \cdot A_5(t) - k_{a,5}^{app} \cdot A_5(t) \quad (\textit{upperileum})$$

$$\frac{d}{dt}A_6 = k_{t,5} \cdot A_5(t) - k_{t,6} \cdot A_6(t) - k_{a,6}^{app} \cdot A_6(t) \quad (\textit{lowerileum})$$

$$\frac{d}{dt}A_7 = k_{t,6} \cdot A_6(t) - k_{t,7} \cdot A_7(t) - k_{a,7}^{app} \cdot A_7(t) \quad (\textit{caecum})$$

$$\frac{d}{dt}A_8 = k_{t,7} \cdot A_7(t) - k_{t,8} \cdot A_8(t) - k_{a,8}^{app} \cdot A_8(t) \quad (\textit{colon})$$

$$\frac{d}{dt}F_1 = 0$$

$$\frac{d}{dt}F_2 = (1 - E_2) \cdot k_{a,2}^{app} \cdot A_2(t)$$

$$\frac{d}{dt}F_3 = (1 - E_3) \cdot k_{a,3}^{app} \cdot A_3(t)$$

$$\frac{d}{dt}F_4 = (1 - E_4) \cdot k_{a,4}^{app} \cdot A_4(t)$$

$$\frac{d}{dt}F_5 = (1 - E_5) \cdot k_{a,5}^{app} \cdot A_5(t)$$

$$\frac{d}{dt}F_6 = (1 - E_6) \cdot k_{a,6}^{app} \cdot A_6(t)$$

$$\frac{d}{dt}F_7 = (1 - E_7) \cdot k_{a,7}^{app} \cdot A_7(t)$$

$$\frac{d}{dt}F_8 = (1 - E_8) \cdot k_{a,8}^{app} \cdot A_8(t)$$

- ▶ Absorption von Medikamenten wird geschätzt durch:
 - ▶ In-situ recirculation-Studien
 - ▶ In-situ closed loop-Studien
 - ▶ Analyse durch ein einfaches Kompartimentmodell
 - ▶ Erhaltene Information: Absorptionsratenkonstante, k_a

- ▶ Beurteilung von mögliche Wirkstoffkandidaten bezüglich ihrer Dosierung
 - ▶ Wie hoch ist eine Dosierung?
 - ▶ Wie häufig müssen Dosierungen verabreicht werden?
 - ▶ In welcher Form wird ein Wirkstoff verabreicht?

Outline

Absorption - Hintergrund
Mechanistische Modelle
Deskriptive Modelle

Physiologie-basiertes Modell

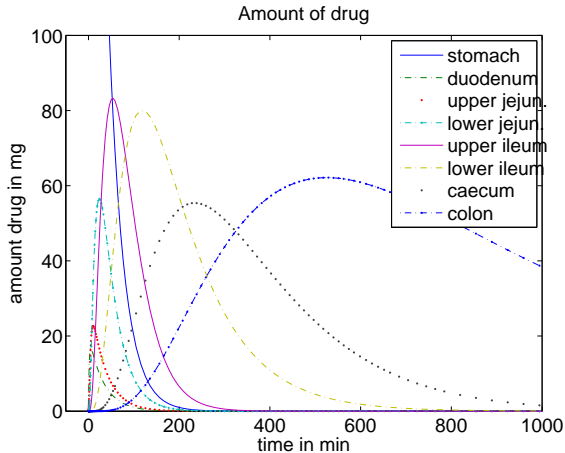
Ergebnisse/Beispiele

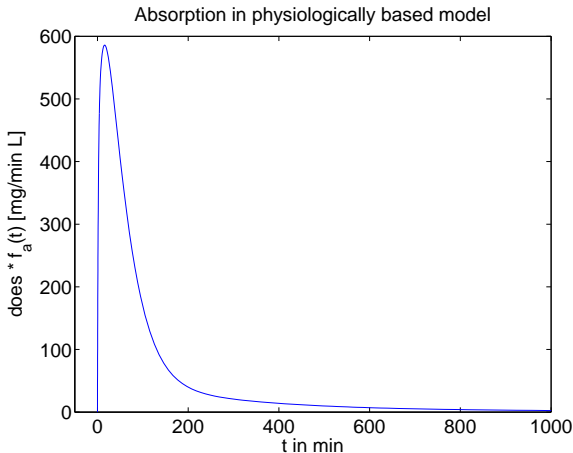
Alternative Ansätze
Absorptionsmodell erster Ordnung
inverse Gauß-Verteilung

Zusammenfassung

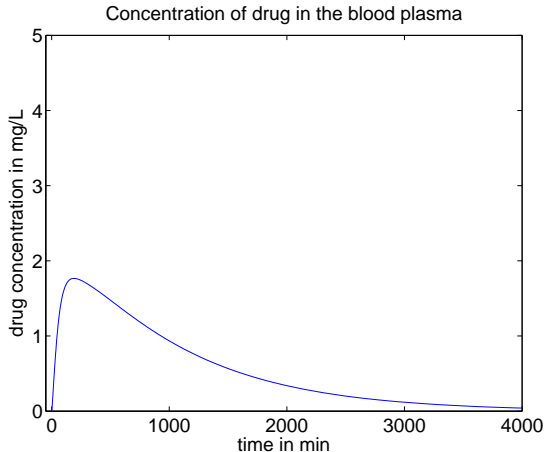
Ergebnisse/Beispiele: Wirkstoff I

	Drug I	
	k_a^{app} [1/min]	E
stomach	0	0
duodenum	0.13	0.02
upper jejunum	0.02	0.05
lower jejunum	$1.8 \cdot 10^{-2}$	0.02
upper ileum	$9 \cdot 10^{-3}$	0.02
lower ileum	$1.2 \cdot 10^{-3}$	0.01
caecum	$1.2 \cdot 10^{-3}$	0.01
colon	$3 \cdot 10^{-4}$	0.01
E_{hep}	0.1	-
V_{ss} [L]	110	-
k_e [1/min]	0.12	-
MW [g/mol]	453	-
dose[mg]	400	-

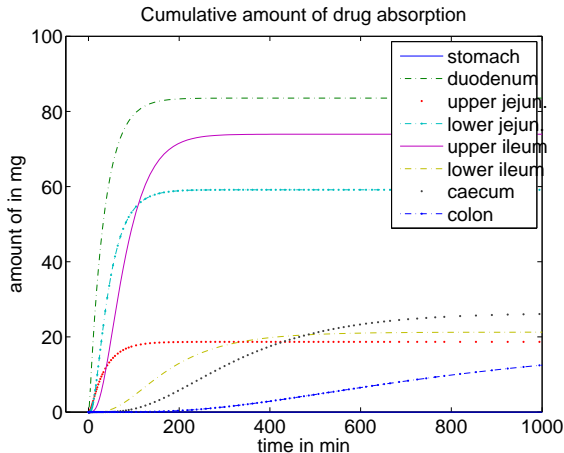




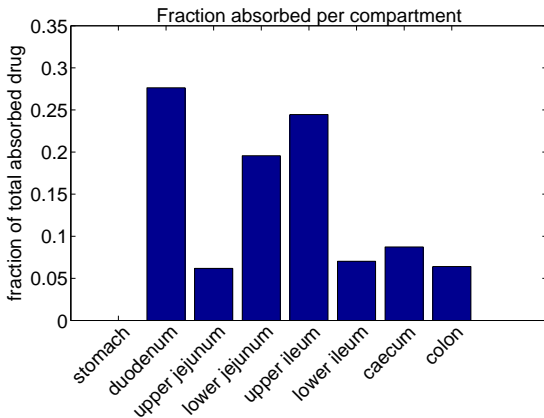
$$dose \cdot f_a(t) = \sum_i k_{a,i}^{app} \cdot A_i(t) \cdot (1 - E_i)$$



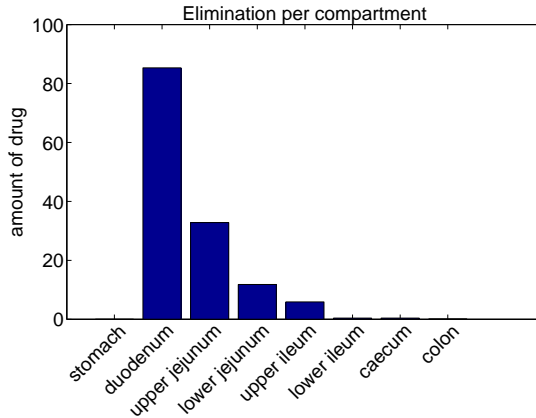
$$v_{p.v.}(t) = \text{dose} \cdot f_a(t),$$
$$\frac{d}{dt} C_p = \frac{v_{p.v.}}{V_{ss}} - \frac{k_e \cdot C_p}{V_{ss}}$$



$$F_i(t) = \int_0^{\infty} (1 - E_i) \cdot k_{a,i}^{app} \cdot A_i(t)$$



$$B(1-E_i) = \frac{F_i}{\sum_{i=1}^8 F_i}$$



$$B_i = \int E_i \cdot k_a \cdot A_i$$

Outline

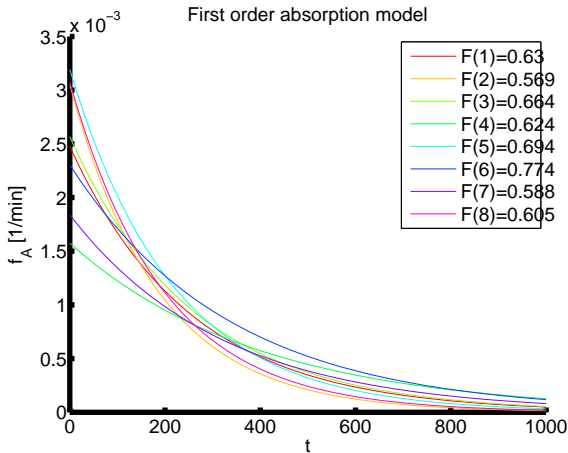
Absorption - Hintergrund
Mechanistische Modelle
Deskriptive Modelle

Physiologie-basiertes Modell

Ergebnisse/Beispiele

Alternative Ansätze
Absorptionsmodell erster Ordnung
inverse Gauß-Verteilung

Zusammenfassung



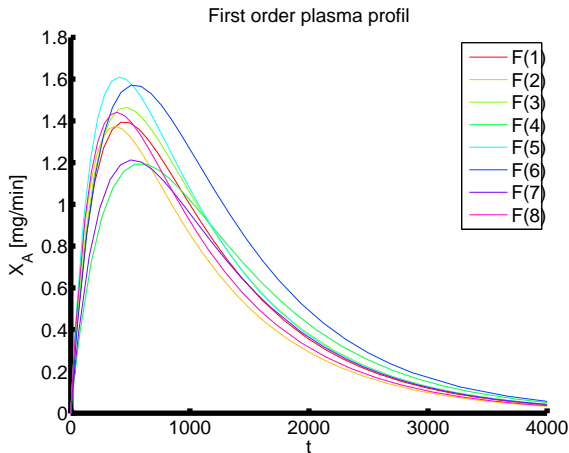
$$f_A(t) = F\lambda_A e^{-\lambda_A t}$$

Pro:

- ▶ ein Eingabeparameter

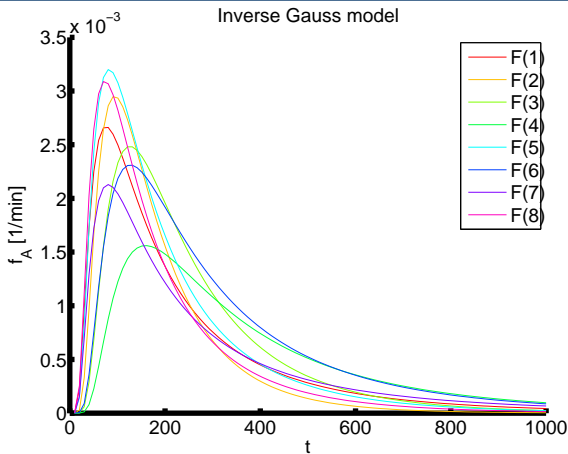
Contra:

- ▶ unphysiologisch, da unsinniges Input-Profil



$$v_{p.v.} = dose \cdot F \cdot \lambda_A \cdot e^{-\lambda_A t}$$
$$\frac{d}{dt} X = \frac{v_{p.v.}}{V_{ss}} - \frac{k_e \cdot X}{V_{ss}}$$

Absorptionsmodell: inverse Gauß-Verteilung



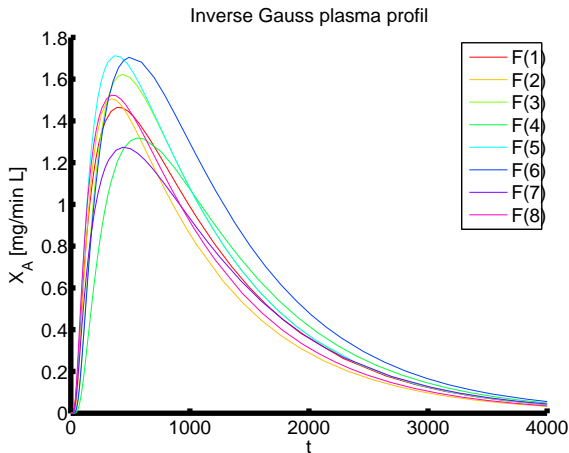
$$f_A(t) = F \sqrt{\frac{MAT}{2\pi CV_A^2 t^3}} \exp\left[-\frac{(t-MAT)^2}{2CV_A^2 MAT t}\right]$$

Pro:

- ▶ zwei Eingabeparameter

Contra:

- ▶ unphysiologisch, aber stimmiges Input-Profil



Outline

Absorption - Hintergrund

Mechanistische Modelle

Deskriptive Modelle

Physiologie-basiertes Modell

Ergebnisse/Beispiele

Alternative Ansätze

Absorptionsmodell erster Ordnung

inverse Gauß-Verteilung

Zusammenfassung

Mechanistisches Modell:

- ▶ bei gut geschätzten Parametern, liefert das Modell einen guten und physiologischen Überblick der Elimination und Absorption eines Wirkstoffs
- ▶ es sind eine Vielzahl von Parametern zu schätzen

Deskriptives Modell:

- ▶ es werden nur wenige Parameter benötigt um ein Absorptionsmodell zu erstellen
- ▶ die Modell sind unphysiologisch

