



Universiteit  
Leiden  
The Netherlands

## **Transdermal iontophoretic delivery of dopamine agonists: in vitro - in vivo correlation based on novel compartmental modeling**

Nugroho, A.K.

### **Citation**

Nugroho, A. K. (2005, May 11). *Transdermal iontophoretic delivery of dopamine agonists: in vitro - in vivo correlation based on novel compartmental modeling*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/2316>

Version: Corrected Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/2316>

**Note:** To cite this publication please use the final published version (if applicable).

# Chapter 11

## SAMENVATTING EN TOEKOMSTPERSPECTIEVEN

### A. INLEIDING

Voor de behandeling van de ziekte van Parkinson zijn dopamine agonisten een aantrekkelijk alternatief voor levodopa (1). Levodopa wordt vaak beschouwd als de gouden standaard, maar heeft als groot nadeel dat het bijwerkingen veroorzaakt (2). Schommelingen in de geneesmiddelenconcentratie in plasma en in de hersenen zijn de voornaamste redenen voor het ontstaan van motorische bijwerkingen, waaronder het trillen van de handen en spierstijfheid (3). Deze bijwerkingen kunnen beperkt worden door een gecontroleerde toediening van het geneesmiddel met een constante snelheid. Op dit moment is dit echter alleen mogelijk door toepassing van invasieve technieken, zoals een intraveneuze, subcutane of intra-duodenale infusie. De ziekte van Parkinson is echter een chronische ziekte waardoor langdurige behandeling nodig is. Daarom is het van groot belang nieuwe, niet-invasieve toedieningsmethoden te ontwikkelen. Een veelbelovende techniek is transdermale toediening en in het bijzonder transdermale iontoforese.

Bij iontoforese wordt door het aanleggen van een klein elektrisch potentiaalverschil over de huid een kleine stroom opgewekt, waarmee het transport van geladen geneesmiddelen door de huid aanzienlijk wordt verhoogd. Iontoforeses heeft bovendien het grote voordeel dat de snelheid van toediening kan worden veranderd door de stroomdichtheid te veranderen (4). Dit is van groot belang bij de behandeling van patiënten bij wie een geleidelijke dosisverhoging nodig is om de bijwerkingen van de behandeling met dopamine agonisten te minimaliseren (5).

Recent zijn verschillende haalbaarheidsstudies uitgevoerd naar de mogelijkheid van transdermale iontoforese als basis voor de toediening van twee dopamine agonisten, R-apomorfine en ropinirole. De resultaten van die studies zijn samengevat in **hoofdstuk 1**. De toediening van R-apomorfine werd bestudeerd in patiënten met de ziekte van Parkinson. In een klinische studie werd bij 62.5% van de patiënten van wie de huid voorbehandeld werd met een formulering bestaande uit penetratiebevorderaars en bij 37.5% van de patiënten uit de controlegroep (geen voorbehandeling van de huid) een therapeutisch werkzame plasmaconcentratie van R-apomorfine bereikt (6). De transdermale iontoforese van een andere dopamine agonist, ropinirole, is zowel *in vitro* als *in vivo* onderzocht, gebruikmakend van respectievelijk varkenshuid en haarloze ratten. Extrapolatie van de resultaten uit die studies naar de situatie in de mens leidde tot de conclusie dat therapeutisch werkzame plasmaconcentraties bereikt kunnen worden in patiënten met de ziekte van Parkinson (7). Transdermale

iontoforese is derhalve een veelbelovende methode voor toediening van dopamine agonisten. Echter, tot op heden zijn haalbaarheidsstudies slechts uitgevoerd met 2 dopamine agonisten. Verder konden therapeutische plasmaconcentraties voor één van deze geneesmiddelen (R-apomorfine) alleen bereikt worden met een relatief hoge dosis en het aanleggen van een relatief groot potentiaalverschil over de huid. Er zijn nog een aantal andere veelbelovende dopamine agonisten, welke in principe met behulp van iontoforese toegediend kunnen worden. Eén van de doelstellingen van het in dit proefschrift beschreven onderzoek is bestudering van het transdermale iontoforese van 2 nieuwe dopamine agonisten van de 2-aminotetraline groep, rotigotine and 5-OH-DPAT.

### **B. OPTIMALISERING *IN VITRO* VAN DE TRANSDERMALE TOEDIENING VAN ROTIGOTINE EN 5-OH-DPAT D.M.V. IONTOFORESE**

Transdermale toediening van rotigotine d.m.v. iontoforese werd onderzocht in een tweetal *in vitro* studies. De eerste studie (**hoofdstuk 3**) beschrijft verschillende mechanistische aspecten van het iontoforese transport van rotigotine door humaan stratum corneum (HSC). Uit de resultaten blijkt dat de pH van de donoroplossing een belangrijke factor is die het iontoforese transport van rotigotine bepaalt in samenhang met de concentratie van het geneesmiddel in de donoroplossing. Bij een concentratie van 0.5 mg ml<sup>-1</sup> rotigotine werden de hoogste flux waarden verkregen bij pH 6, terwijl bij een concentratie van 1.4 mg ml<sup>-1</sup> het iontoforese transport optimaal is bij zowel pH 5 als pH 6. Verder blijkt dat ionencompetitie een belangrijke rol speelt tijdens het transport, aangezien een verhoging van de NaCl concentratie van 0.07 M naar 0.14 M een halvering in het transport tot gevolg heeft. Hieruit blijkt dat bij iontoforese van rotigotine electro-repulsie een belangrijk mechanisme is. Uit de resultaten van een transportstudie waarbij mannitol als radioactieve marker werd gebruikt, blijkt dat de bijdrage van electro-osmose minder dan 17% bedraagt. Verder werd in de transportstudies veelal geen constant transport bereikt gedurende 9 uur iontoforese. Dit wordt waarschijnlijk veroorzaakt door het sterk lipofiele karakter van deze stof (log P=4.03), waardoor het transport van HSC naar de acceptorfase (PBS buffer pH 7.4) vertraagd wordt. Omdat de oplosbaarheid van rotigotine hoger is bij een lagere pH werd tevens een transportstudie uitgevoerd, waarin de acceptorfase PBS met een pH 6.2 was. Onder die omstandigheid werd wel een constante rotigotine transport snelheid binnen 9 uur bereikt.

In de tweede studie (**hoofdstuk 4**) werd de invloed van de volgende parameters op het iontoforese transport onderzocht: rotigotine concentratie in de donorfase, molekuulgewicht van de co-ionen in de donorfase, de keuze van het huidpreparaat (gedermatomiseerde humane huid *versus* humaan stratum

corneum), de invloed van de stroomdichtheid en de temperatuur van de acceptorfase. Daarbij werd vastgesteld dat de transportsnelheid van rotigotine lineair toeneemt met de concentratie in de donorfase. Om de invloed van het molekuulgewicht van de co-ionen op het transport van rotigotine te bestuderen, werd  $\text{Na}^+$  vervangen door een equimolaire concentratie van tetra ethyl ammonium ( $\text{TEA}^+$ ) of tetra butyl ammonium ( $\text{TBA}^+$ ). In aanwezigheid van  $\text{TEA}^+$  was bij zowel pH 5 als bij pH 6 het iontoforese transport van rotigotine verhoogd. Verrassenderwijs bleek het nog grotere  $\text{TBA}^+$  de transportsnelheid van rotigotine niet te veranderen in vergelijking met  $\text{Na}^+$ . Vervanging van HSC door gedermatomiseerde humane huid (DHS) resulteerde in een afname van het transport, terwijl een verhoging van de temperatuur naar 32 °C tot een verhoging van het rotigotine transport leidde. Tevens werd een lineair verband tussen de transportsnelheid en de stroomdichtheid gevonden. Dit is erg belangrijk, omdat op die manier de transportsnelheid kan worden veranderd, wat in principe een individualisering van dosering mogelijk maakt. Dit betekent dat voor alle patiënten een even grote pleister vervaardigd kan worden en dat individuele dosering verkregen kan worden door het aanpassen van de stroomdichtheid. Verder kan op basis van de waarde van de maximale constante flux (ongeveer  $80 \text{ nmol cm}^{-2} \text{ h}^{-1}$ ) geconcludeerd worden dat het mogelijk is therapeutische plasmaconcentraties van rotigotine te bereiken met een aanvaardbare pleistergrootte (10 - 15  $\text{cm}^2$ ).

Een andere potente dopamine agonist uit de 2-aminotetraline groep is 5-OH-DPAT. Deze dopamine agonist heeft een vergelijkbare potentie en chemische structuur als rotigotine, maar door het ontbreken van een thienylgroep is 5-OH-DPAT minder lipofiel ( $\log P=2.19$ ). Hierdoor kunnen hogere concentraties in de donorfase gebruikt worden dan met rotigotine. Een hogere concentratie zal het iontoforese transport waarschijnlijk verhogen. Om dit te onderzoeken werden een aantal *in vitro* studies uitgevoerd (**hoofdstuk 5**). In deze studies werd de invloed van de pH in de donorfase, de concentratie van NaCl en 5-OH-DPAT concentratie in de donorfase, de stroomdichtheid en het type huidpreparaat op het iontoforese transport onderzocht. Een verhoging van de pH van 3 naar 5 leverde een significante toename in het transdermale transport van 5-OH-DPAT op ( $p<0.05$ ). In overeenstemming met de waarnemingen bij het iontoforese transport van rotigotine in een equimolaire concentratie in de donorfase, leidde een verdere toename van pH 5 naar pH 6 niet tot een hogere flux ( $p>0.05$ ). In deze studies werd verder opnieuw een lineaire toename van de snelheid van het iontoforese transport gevonden bij verhoging van de 5-OH-DPAT concentratie of de stroomdichtheid, wat de basis vormt voor individualisering van de dosering voor patiënten met de ziekte van Parkinson. Een verhoging van de NaCl concentratie van 0.07 naar 0.14 M leverde een aanzienlijke daling van de transportsnelheid van 5-OH-DPAT op. De  $\text{Na}^+$  concentratie heeft een groter effect op het iontoforese transport van 5-OH-DPAT dan op het transport van rotigotine. Dit wijst op een grotere invloed

van ionencompetitie. Het iontoforese transport van 5-OH-DPAT was lager door DHS dan door HSC. Bovendien was er in DHS sprake van een tragere respons in de verandering van de flux bij het in-en uitschakelen van de stroom. Dit wijst erop dat 5-OH-DPAT zich sterker ophoopt in DHS dan in HSC. Dit kan veroorzaakt worden door het verschil in dikte en de afwezigheid van een dermale bloedcirculatie in DHS. De maximale toedieningssnelheid van 5-OH-DPAT is 104  $\mu\text{g}$  per  $\text{cm}^2$  pleister per uur. Indien aangenomen wordt dat 5-OH-DPAT en rotigotine even potent zijn, kan met 5-OH-DPAT therapeutische plasmaconcentraties bereikt worden met een betrekkelijk kleine pleister (kleiner dan 10  $\text{cm}^2$ ). Uit deze resultaten blijkt dat voor 5-OH-DPAT transdermale iontoforese een veelbelovende toedieningsmethode is.

Uit de in dit proefschrift beschreven resultaten blijkt dat rotigotine en 5-OH-DPAT beide geschikte stoffen zijn voor toediening met transdermale iontoforese. Er zijn echter nog een aantal belangrijke vragen onbeantwoord. Allereerst is bij de extrapolatie van de *in vitro* resultaten naar het transport *in vivo* de aanname gedaan dat de *in vitro* en de *in vivo* transportsnelheden gelijk zijn. Deze aanname moet experimenteel bewezen worden door de correlatie tussen de *in vitro* en de *in vivo* transportsnelheid te analyseren. Ten tweede is de extrapolatie gebaseerd op één parameter, namelijk de flux tijdens de stationaire toestand. Bij de bepaling van deze flux worden, bij toepassing van de gangbare methoden, de punten die buiten het lineaire gebied van de cumulatieve hoeveelheid *versus* tijd curve liggen buiten beschouwing gelaten. Voor de beschrijving van het transport van een geneesmiddel naar de systemische bloedcirculatie zou in de ideale situatie het volledige transport *versus* tijd profiel geanalyseerd moeten worden, zonder uitsluiting van datapunten. Ten derde moet voor het vaststellen van de *in vivo* transportsnelheid ook de farmacokinetiek, met name de klaring en het verdelingsvolume van het geneesmiddel, bij de berekening worden betrokken. Wanneer met al deze factoren rekening wordt gehouden, is het in principe mogelijk om op basis van een wiskundig model het plasmaconcentratie *versus* tijd profiel *in vivo* te voorspellen op basis van de *in vitro* transportsnelheid.

Om bovengenoemde redenen is het belangrijk wiskundige modellen te ontwikkelen, waarmee het tijdsverloop van het transport *in vitro*, het tijdsverloop van het transport *in vivo*, en de correlatie tussen het *in vitro* en *in vivo* transport kwantitatief kan worden beschreven.

### **C. DE ONTWIKKELING EN TOEPASSING VAN NIEUWE COMPARTIMENTELE MODELLEN VOOR TRANSDERMAAL IONTOFORESE TRANSPORT *IN VITRO* EN *IN VIVO***

Er bestaan verschillende wiskundige modellen waarmee het iontoforese transport kan worden beschreven. De meeste van deze modellen zijn echter ontwikkeld om het transport in kwalitatieve zin te beschrijven, waarbij de

nadruk ligt op het maken van een onderscheid tussen de verschillende transport mechanismen. Voorbeelden van zulke modellen zijn het zgn. “electro-osmose model” en het “mobiliteit-porie model” (8-10). Hoewel onderzoek naar de correlatie tussen de transportsnelheid *in vitro* – *in vivo* erg belangrijk is, is daar tot dusver weinig aandacht aan besteed. In dit proefschrift worden wiskundige modellen voorgesteld, waarmee het transport door transdermale iontoforese *in vitro* en *in vivo* kwantitatief kan worden beschreven. Deze modellen zijn gebaseerd op de beschrijving van het massatransport van het donor compartiment (*in vitro*) of pleister (*in vivo*) naar het acceptor compartiment (*in vitro*) of plasma (*in vivo*), via de huid als tussenliggend compartiment, zowel tijdens als na iontoforese.

**Hoofdstuk 6** beschrijft de ontwikkeling en toepassing van wiskundige modellen voor transdermale iontoforese *in vitro* gebaseerd op massatransport tussen een aantal compartimenten. In de *in vitro* experimenten zijn deze compartimenten de donorfase, de huid en de acceptorfase. Er worden modellen gepresenteerd die zowel het transport tijdens iontoforese als het transport na iontoforese kunnen beschrijven. Deze modellen bevatten vijf parameters voor de beschrijving van het transdermaal iontoforese transport: 1) de kinetische vertragingstijd ( $t_L$ ), 2) het transport tijdens stationaire toestand ( $J_{ss}$ ), 3) de afgiftesnelheidsconstante van de huid in de acceptorfase of plasma ( $K_R$ ), 4) de eerste-orde snelheidsconstante als direct gevolg van iontoforese voor het transport van de huid naar het acceptorfase ( $I_I$ ), en 5) de passieve flux na iontoforese ( $J_{pas}$ ). De bruikbaarheid van deze modellen werd geëvalueerd op basis van gegevens verkregen tijdens en na iontoforese van R-apomorfine in HSC na voorbehandeling met PBS pH 7.4 (PBS groep) en na voorbehandeling met een surfactant formulering (SFC groep). De modellen werden tevens toegepast om het transport van rotigotine bij pH 5 (RTG groep) te beschrijven, zowel tijdens de iontoforese als na het uitzetten van de stroom.

Met alle voorgestelde modellen kan het transport van R-apomorfine en rotigotine in de verschillende behandelgroepen uitstekend worden beschreven, zowel tijdens als na de iontoforese. De beschrijving van de transport data werd echter niet significant verbeterd door toevoeging van de parameter  $I_I$  aan het model. Dit betekent dat de *directe* bijdrage van de drijvende kracht (het potentiaalverschil) aan het transport van de huid naar de acceptorfase verwaarloosbaar is. De iontoforese verhoogt echter wel de ophoping van het geneesmiddel in de huid, wat de afgiftesnelheid van het geneesmiddel naar de acceptorfase beïnvloedt. De geschatte waarden van de parameter  $J_{ss}$  die met dit model werden verkregen waren gelijk ( $p > 0.05$ ) aan de  $J_{ss}$  waarden die werden verkregen door middel van de permeatie-vertragingstijd methode. Met behulp van de parameter  $t_L$  en de reciproke waarde van de parameter  $K_R$  kan tevens de tijd die nodig is om de stationaire toestand te bereiken worden uitgerekend. De parameter  $K_R$  geeft ook informatie over de ophoping van het geneesmiddel in de huid en het transport naar de acceptorfase. De voorgestelde modellen, gebaseerd

op een massatransport tussen verschillende compartimenten, blijken zeer goed in staat te zijn om het *in vitro* transdermaal transport tijdens en na iontoforese kwantitatief te beschrijven.

In **hoofdstuk 7** worden de wiskundige modellen beschreven die zijn ontwikkeld voor de beschrijving van het transdermaal iontoforese transport *in vivo*. Het nieuwe *in vivo* model is ook gebaseerd op het massatransport tussen een aantal compartimenten en beschrijft een tijdsafhankelijke massatransport vanuit de huid naar de systemische circulatie. De bruikbaarheid van deze modellen werd vergeleken met een model met een constant geneesmiddelen-transport vanuit de huid naar de systemische circulatie. Evenals de *in vitro* modellen bevat het tijdsafhankelijke transport model 4 parameters:  $t_L$ ,  $J_{ss}$ ,  $K_R$  en  $J_{pas}$ . De eliminatie van de stof vanuit de systemische circulatie werd beschreven door middel van een 1-compartiment of een 2-compartiment farmacokinetisch model. De bruikbaarheid van de modellen werd geëvalueerd op basis van een analyse van gegevens over het verloop van de concentratie van GRF en R-apomorfine in plasma tijdens en na toediening van een enkelvoudige dosis d.m.v. iontoforese. Verder werden dezelfde modellen gebruikt om de concentratie *versus* tijd profielen na toediening van twee achtereenvolgende doseringen alniditan met iontoforese te analyseren.

Uit de resultaten bleek dat, voor de beschrijving van de experimentele data, het model met het tijdsafhankelijke massatransport superieur is aan de modellen met een constant massatransport. De modellen met het tijdsafhankelijke massatransport beschrijven de experimentele data uitstekend. Op basis van deze analyse konden de waarden van de parameters  $t_L$ ,  $J_{ss}$ ,  $K_R$ , and  $J_{pas}$  worden bepaald. De geschatte waarden van de parameter  $J_{ss}$  en de *in vivo* flux profielen van *Growth hormone-releasing factor* (GRF) en R-apomorphine waren identiek aan die verkregen door numerieke deconvolutie. Verder werd het iontoforese transport van alniditan na een tweevoudige dosis goed beschreven met het voorgestelde tijdsafhankelijke massatransport model. Deze resultaten illustreren de bruikbaarheid van deze modellen om de profielen van de geneesmiddelenconcentratie in plasma na een meervoudige iontoforetische dosis te simuleren en te voorspellen. Bovendien bleek uit de beschrijving van het R-apomorfine transport *in vitro* en *in vivo* dat deze massatransport modellen een uitstekende basis vormen voor bestudering van de *in vitro* – *in vivo* correlatie van het transdermale iontoforese transport. Op basis daarvan is het mogelijk om het meest geschikte *in vitro* systeem te selecteren voor het voorspellen van transdermaal iontoforese transport *in vivo*.

**Hoofdstuk 8** beschrijft een toepassing van de modellen om de *in vitro* – *in vivo* correlatie van het transdermaal iontoforese transport te beschrijven. Dit hoofdstuk heeft betrekking op het *in vitro* en *in vivo* transdermaal iontoforese transport van 5-OH-DPAT in ratten. In de *in vivo* studies werden niet alleen concentraties van 5-OH-DPAT in plasma bepaald, maar ook de concentraties in het striatum. Dit was mogelijk d.m.v. intracerebrale microdialyse. Verder werd

het effect op de striatale dopamine afgifte gemeten, wat een maat is voor de werking van 5-OH-DPAT in het centrale zenuwstelsel. Om deze complexe data te analyseren werd gebruik gemaakt van geavanceerde populatie analyse. Om een nauwkeurige schatting van de eliminatie- en verdelingsparameters van 5-OH-DPAT te verkrijgen, werd als referentie het plasmaconcentratie *versus* tijd profiel na een kort intraveneus infuus van 75 µg 5-OH-DPAT (15 minuten) bepaald. Het iontoforese transport van 5-OH-DPAT werd *in vitro* bepaald in gedermatomiseerde rattenhuid (DRS) en ratten stratum corneum (RSC). Bij de modelontwikkeling werden alle *in vivo* 5-OH-DPAT plasmaconcentraties uit de verschillende proefdieren gelijktijdig geanalyseerd. Het model met tijdsafhankelijk iontoforese transport van huid naar de systemische circulatie (iontoforese) gaf de beste beschrijving van de plasmaconcentratie *versus* tijd profielen. Het effect van 5-OH-DPAT op de dopamine afgifte als functie van de tijd werd beschreven door het indirecte respons model, dat de remming van dopamine productie in het striatum beschrijft (IDR type I) (11).

Uit de resultaten van dit onderzoek blijkt dat de waarde van  $J_{ss}$  *in vivo* gelijk is aan de waarde van  $J_{ss}$  in DRS *in vitro* ( $p > 0.05$ ), maar significant lager is dan de waarde van  $J_{ss}$  in RSC *in vitro* ( $p < 0.05$ ). De waarde van  $K_R$  *in vivo* was gelijk aan de waarde van  $K_R$  in RSC *in vitro* ( $p > 0.05$ ), maar significant groter dan de waarde van  $K_R$  in DRS *in vitro* ( $p < 0.05$ ). De waarden van de parameter  $t_L$  *in vivo* waren verwaarloosbaar klein. Dit komt goed overeen met de waarden in RSC *in vitro*. In deze populatie analyse, kon het verband tussen de 5-OH-DPAT concentratie in het striatum en het onderdrukken van de dopamine afgifte in het striatum globaal worden vastgesteld. Omdat dit verband slechts in een gering aantal ratten is bestudeerd en de experimenten bovendien op verschillende locaties zijn uitgevoerd, konden de waarden van de model parameters  $K_{out}$  and  $IC_{50}$  slechts bij benadering worden vastgesteld. Deze parameters zijn een maat voor de turnover van endogeen dopamine in de hersenen en de concentratie die nodig om de dopamine afgifte in het striatum tot 50% te reduceren. Uit de resultaten van deze studie kan geconcludeerd worden dat: 1) op basis van gegevens verkregen in *in vitro* iontoforese transport studies van 5-OH-DPAT in zowel DRS als RSC de snelheid van het *in vivo* transport kan worden voorspeld en 2) de iontoforese transportsnelheid voldoende hoog is om een farmacologisch effect op de endogene dopamine afgifte te bewerkstelligen.

Hoewel is aangetoond dat de voorgestelde massatransport compartiment modellen het iontoforese transport van stoffen *in vitro* and *in vivo* kwantitatief goed kunnen beschrijven, kunnen er in specifieke situaties nog tal van uitbreidingen nodig zijn. Een belangrijke aanname is bijvoorbeeld het constant massatransport tijdens iontoforese vanuit de donor fase (*in vitro*) of pleister (*in vivo*) naar de huid. Deze aanname is niet onder alle omstandigheden juist. Derhalve worden in **hoofdstuk 9** een aantal uitbreidingen van de *in vitro* en *in vivo* modellen voorgesteld. Dit zijn: 1) een model met geleidelijke afname van



het massatransport in de tijd vanuit het donor compartiment naar de huid; 2) een model met een geleidelijke toename in massatransport in de tijd vanuit het donor compartiment naar de huid; 3) een model met een extra subcutaan depot voor de stof; en 4) een model, waarin een onderscheid wordt gemaakt tussen transport in het stratum corneum en transport in de epidermis, zoals de haarfollikels en zweetklieren. De modellen met een geleidelijke afname of toename tijdens het iontoforese transport werden toegepast op de iontoforese transport data van R-apomorfine *in vitro* na voorbehandeling met Laureth-3-oxyethylene ether in propyleneglycol en op de iontoforese transport data van 5-OH-DPAT *in vitro*. Verder werden alle voorgestelde uitgebreide *in vivo* modellen gebruikt om het plasmaconcentratie *versus* tijd profiel van fentanyl en de plasmaconcentratie *versus* tijd profiel van calcitonine na transdermale iontoforese te beschrijven.

Het model waarbij het massatransport tijdens iontoforese van donor compartiment richting de huid afneemt als functie van de tijd, geeft een betere beschrijving van het R-apomorfine transport *in vitro* na behandeling van de huid met penetratiebevorderaars dan het basis model met een constante waarde van het massatransport. Het iontoforese transport van 5-OH-DPAT wordt beter beschreven met het model dat rekening houdt met een geleidelijke toename in massatransport tijdens iontoforese. Echter, in alle gevallen bleken de uitgebreide modellen het plasmaconcentratie profiel van calcitonine en fentanyl niet beter te beschrijven. In het algemeen kan gesteld worden dat de eerder voorgestelde (basis)modellen met een constante massatransport van pleister of donor compartiment naar de huid (**hoofdstuk 6** en **hoofdstuk 7**) het iontoforese transport goed beschrijven. In specifieke gevallen kunnen wel uitgebreidere modellen nodig zijn om het transport goed te beschrijven.

## D. ALGEMENE DISCUSSIE EN TOEKOMSTPERSPECTIEVEN

De resultaten van het in dit proefschrift beschreven onderzoek en die van eerdere studies uitgevoerd met R-apomorfine en ropinirole tonen aan dat transdermale iontoforese van dopamine agonisten een veelbelovende toekomst heeft. Uit het in dit proefschrift beschreven onderzoek blijkt dat rotigotine en 5-OH-DPAT twee aantrekkelijke kandidaten zijn om d.m.v. transdermale iontoforese toegediend te worden. Beide geneesmiddelen zijn echter slecht wateroplosbaar, waardoor de concentratie in de donorfase en dus ook de maximale flux beperkt is. Het is daarom van groot belang om nieuwe potente dopamine agonisten te ontwikkelen, die d.m.v. transdermale iontoforese efficiënter toegediend kunnen worden.

Voor transdermale toediening van dopamine agonisten zijn de volgende eigenschappen belangrijk. 1) Farmacodynamiek: het geneesmiddel moet zeer potent zijn om met een relatief lage dosis een voldoende dopaminerg effect tot stand te brengen in patiënten met de ziekte van Parkinson. 2) Farmacokinetiek:

Het geneesmiddel moet bij voorkeur een zo klein mogelijk verdelingsvolume hebben, maar wel met gunstige eigenschappen voor transport over de bloed-hersen barrière voor distributie naar de plaats van werking in het centrale zenuwstelsel. Verder is een korte halfwaardetijd gunstig omdat dit snelle aanpassingen in de plasmaconcentratie mogelijk maakt. Transdermale iontoforese biedt de mogelijkheid om de plasmaconcentraties van het geneesmiddel nauwkeurig te controleren door de stroomdichtheid te veranderen. Daarom is deze methode, in tegenstelling tot de orale route, ook aantrekkelijk voor potente geneesmiddelen met een relatief hoge klaring en een hoog “first-pass” effect. Zulke geneesmiddelen bieden ook de mogelijkheid, in geval van ernstige bijwerkingen, de concentratie in het lichaam snel te verminderen nadat de stroom uitgeschakeld is en de pleister verwijderd wordt. 3) Fysisch-chemische eigenschappen: Het geneesmiddel moet matig lipofiel zijn om een voldoende hoge concentratie van het geneesmiddel in de waterige oplossing in de pleister mogelijk te maken. Tevens leidt een minder lipofiel geneesmiddel tot een efficiënter transport tijdens iontoforese, waardoor accumulatie van het geneesmiddel in de huid geminimaliseerd wordt. 4) Huidtoxiciteit: Het geneesmiddel zelf mag niet toxisch zijn, mag geen huidirritatie veroorzaken en mag de huidbarrière niet blijvend veranderen. 5) Tenslotte moet tijdens iontoforese een depot effect van het geneesmiddel in het stratum corneum, epidermis, dermis of onderhuids weefsel minimaal zijn, om de controleerbaarheid van de toediening zo optimaal mogelijk te maken.

Met de ontwikkeling van nieuwe en potente dopamine agonisten die minder lipofiel zijn, maar die nog wel de bloed-hersenbarrière kunnen passeren, zal een lagere stroomdichtheid nodig zijn om een therapeutisch effect tot stand te brengen. Dit zal leiden tot minder bijwerkingen veroorzaakt door het aanbrengen van de elektrische stroom. Dit is één van de belangrijkste problemen is bij toepassing van transdermale iontoforese in patiënten met de ziekte van Parkinson.

Om nieuwe dopamine agonisten te ontwerpen is het belangrijk een model voorhanden te hebben waarmee het verloop van de geneesmiddelenconcentratie in plasma kan worden voorspeld op basis van gegevens uit *in vitro* transport studies. De *in vitro* – *in vivo* massatransport compartiment modellen zoals beschreven in **hoofdstuk 6** en **hoofdstuk 7** vormen een uitstekende basis voor extrapolaties en voorspelling ten opzichte van het conventionele model (diffusie-vertragingstijd methode). Om het tijdsverloop van de geneesmiddelenconcentratie in plasma na transdermale iontoforese *in vivo* te voorspellen, zouden *in vitro* studies uitgevoerd moeten worden met humane huid. Het gebruik van humane huid is echter niet altijd en overal mogelijk op grond van ethische overwegingen en/of de beperkte beschikbaarheid van humane huid. In dat geval vormt dierenhuid van kleine knaagdieren (muis, rat) of grotere zoogdieren (varken) mogelijk een goed alternatief.

Het iontoforese transport van geneesmiddelen *in vitro* wordt niet sterk beïnvloed door het type huid wat gebruikt wordt (12, 13) indien iontoforese studies onder constante stroom condities uitgevoerd worden. Het *in vitro* transport in humane huid kan derhalve voorspeld worden op basis van gegevens verkregen in *in vitro* transport studies in dierenhuid. De belangrijkste vraag hierbij is welk huidpreparaat (stratum corneum of gedermatomiseerde huid) een betere voorspelling geeft voor het transport *in vivo*. Uit transport studies van R-apomorfine en 5-OH-DPAT bleek dat gedermatomiseerde huid en stratum corneum aanvullende informatie geven voor de voorspelling van het iontoforese transport *in vivo*. Daarom wordt aanbevolen om bij zowel humane huid als dierenhuid het *in vitro* transport zowel in stratum corneum als gedermatomiseerde huid te onderzoeken.

Indien de farmacokinetische parameters van een geneesmiddel in de mens bekend zijn, kan in principe het plasmaconcentratie *versus* tijd profiel bij transdermale iontoforese voorspeld worden, zoals is beschreven voor R-apomorfine (**hoofdstuk 7**). Voor de meeste nieuwe geneesmiddelen zijn de farmacokinetische data echter niet voorhanden. In dat geval kan de farmacokinetiek geschat worden op basis van allometrische schaling en/of fysiologisch farmacokinetische modellering. (14, 15, 16) . Deze aanpak maakt het in principe mogelijk om de beste stoffen te selecteren voor de klinische ontwikkeling.

Tijdsgeprogrammeerde afgifte van dopamine agonisten is een ander belangrijk aspect voor de behandeling van de ziekte van Parkinson. In het geval van transdermale iontoforese kan dit worden bereikt door de stroomdichtheid te veranderen. Deze geavanceerde wijze van afgifte is belangrijk in ten minste 2 situaties. Allereerst in het beginstadium van de ziekte, aangezien er aanwijzingen zijn dat bijwerkingen van de dopamine therapie geminimaliseerd kunnen worden door geleidelijke dosisverhoging (5). Het plasmaconcentratie *versus* tijd profiel voor een specifieke dosis-titratie gebied kan in principe voorspeld worden met deze modellen, indien de waarden van de farmacokinetische parameters die de eliminatie en de verdeling van de dopamine agonisten beschrijven, bekend zijn. Omgekeerd kan het ook gewenst zijn snelle veranderingen in het effect te bewerkstelligen. Dit kan worden bereikt met toediening van een "initiële bolus dosis" in combinatie met een "onderhoudsdosis". Dit kan worden bereikt door aanvankelijk een hoge stroomdichtheid toe te passen, gevolgd door een trapsgewijze afname in de stroomdichtheid naar een bepaald niveau. Zulke gecompliceerde schema's voor toediening kunnen worden geoptimaliseerd op basis van voorspellingen met goede *in vivo* modellen.

In de toekomst kunnen de voorgestelde compartiment modellen verder ontwikkeld en uitgebreid worden in relatie tot bepaalde fysisch-chemische eigenschappen van geneesmiddelen, zoals  $\log P$  en  $pK_a$ . Zulke aanpassingen zullen het voorspellend vermogen van de modellen verbeteren. Dit is belangrijk

voor het selecteren van nieuwe dopamine agonisten voor toediening met transdermale iontoforese.

Zoals beschreven in **hoofdstuk 8**, kan het tijdsverloop van het dopamine effect voorspeld worden aan de hand van het flux *versus* tijd profiel, indien een geschikt PK-PD model gecombineerd wordt met een *in vitro* compartiment model voor transdermale iontoforese. Indien mogelijk, vormt een geïntegreerde *in vitro*-PK-PD model de beste aanpak om zowel de iontoforese dosis (concentratie van het geneesmiddel in de donor en/of de stroomdichtheid) als de duur en methode van de stroomapplicatie tijdens transdermale iontoforese te optimaliseren.

Er moeten echter nog verschillende problemen opgelost worden voordat deze geïntegreerde aanpak in klinische studies toegepast kan worden. In tegenstelling tot diermodellen, is het moeilijk om het effect van dopamine agonisten in patiënten met de ziekte van Parkinson kwantitatief vast te stellen. Een belangrijk punt hierbij is de keuze van een farmacodynamisch eindpunt, wat gevoelig, herhaalbaar, objectief en gevalideerd (17) moet zijn. In principe zijn er verschillende methoden om het effect vast te stellen. Een daarvan is de zgn “tapping score” (meting van de snelheid van het beurtelings indrukken van twee op een vaste afstand staande knoppen gedurende een vaste tijd) (18). Een andere mogelijkheid is om gebruik te maken van zogenaamde “rating scales”, waaronder de “Modified Columbia Rating Scale (MCRS) (19), de “Unified Parkinson’s disease rating scale” (UPDRS) (20) en de “Hoehn and Yahr rating scale” (21).

Eerder werd transdermale iontoforese van R-apomorfine in patiënten met de ziekte van Parkinson onderzocht. In die studie werd het dopamine effect gemeten aan de hand van de verbeterde “tapping scores” (6). Hiermee werd de complexe PK-PD correlatie in kaart gebracht. Verder onderzoek met een breed scala aan dopamine geneesmiddelen is nodig om de PK-PD correlatie van dopamine geneesmiddelen voor de ziekte van Parkinson volledig te begrijpen.

## E. CONCLUSIE

Rotigotine en 5-OH-DPAT zijn twee veelbelovende dopamine agonisten die d.m.v. transdermale iontoforese toegediend kunnen worden. Het is echter nog steeds van groot belang te zoeken naar nieuwe dopamine agonisten met verbeterde eigenschappen voor transdermale toediening. Nieuwe *in vitro* – *in vivo* compartimental modellen voor transdermale iontoforese, welke het massatransport tijdens en na iontoforese kwantitatief beschrijven, zullen de selectie van nieuwe potentiële dopamine agonisten bevorderen. Deze modellen vormen bovendien een wetenschappelijke basis voor de ontwikkeling van een tijdsgeprogrammeerde afgifte d.m.v. transdermale iontoforese, wat belangrijk is voor de behandeling van de ziekte van Parkinson. Door de compartiment modellen voor transdermaal iontoforese transport te combineren met een

geschikt farmacodynamisch model zou in de toekomst een optimalisatie van de klinische effecten in patiënten met de ziekte van Parkinson op basis van een *in vitro* transport studie mogelijk zijn.

## F. REFERENCES

1. A. Lledo. Dopamine agonists: the treatment for Parkinson's disease in the XXI century? *Parkinsonism Relat. Disord.* **7**:51-58 (2001).
2. A. Samii, J. G. Nutt, and B. R. Ransom. Parkinson's disease. *Lancet* **363**:1783-1793 (2004).
3. F. Stocchi and C. W. Olanow. Continuous dopaminergic stimulation in early and advanced Parkinson's disease. *Neurology* **62**:S56-S63(2004).
4. B. H. Sage. Iontophoresis. In E. W. Smith and H. I. Maibach (eds.). *Percutaneous penetration enhancers*, CRC Press, Boca Raton, 1995. pp. 351-368.
5. M. W. Kellett and M. J. Steiger. Deterioration in parkinsonism with low-dose pergolide. *J. Neurol.* **246**:309-311 (1999).
6. G. L. Li. *Transdermal iontophoretic delivery of R-apomorphine for the treatment of patients with Parkinson's Disease*. Ph.D. thesis, Leiden University, Leiden, The Netherlands (2003).
7. A. Luzardo-Alvarez, M. B. Delgado-Charro, and J. Blanco-Mendez. *In vivo* iontophoretic administration of ropinirole hydrochloride. *J. Pharm. Sci.* **92**:2441-2448 (2003).
8. M. J. Pikal. The role of electroosmotic flow in transdermal iontophoresis. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **46**:281-305 (2001).
9. J. B. Phipps and J. R. Gyory. Transdermal ion migration. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **9**:137-176 (1992).
10. M. S. Roberts, P. M. Lai, and Y. G. Anissimov. Epidermal iontophoresis: I. Development of the ionic mobility-pore model. *Pharm. Res.* **15**:1569-1578 (1998).
11. A. Sharma and W. J. Jusko. Characteristics of indirect pharmacodynamic models and applications to clinical drug responses. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **45**:229-239 (1998).
12. R. V. Padmanabhan, J. B. Phipps, G. A. Lattin, and R.J. Sawchuk. *In vitro* and *in vivo* evaluation of transdermal iontophoretic delivery of hydromorphone. *J. Control. Release* **11**:123-135 (1990).
13. J. B. Phipps, R. V. Padmanabhan, and G. A. Lattin. Iontophoretic delivery of model inorganic and drug ions. *J. Pharm. Sci.* **78**:365-369 (1989).
14. H. Boxenbaum. Interspecies scaling, allometry, physiological time, and the ground plan of pharmacokinetics. *J. Pharmacokinet. Biopharm.* **10**:201-227 (1982).
15. I. Mahmood. Allometric issues in drug development. *J. Pharm. Sci.* **88**:1101-1106 (1999).
16. T. Wajima, K. Fukumura, Y. Yano, and T. Oguma. Prediction of human clearance from animal data and molecular structural parameters using multivariate regression analysis. *J. Pharm. Sci.* **91**:2489-2499 (2002).
17. J. Dingemanse, M. Danhof, and D. D. Breimer. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of CNS drug effects: an overview. *Pharmacol. Ther.* **38**:1-52 (1988).
18. M. V. Nelson, R. C. Berchou, P. A. LeWitt, D. Kreti, and M. P. Galloway. Pharmacodynamic modeling of concentration-effect relationships after controlled-release carbidopa/levodopa (Sinemet CR4) in Parkinson's disease. *Neurology* **40**:70-74 (1990).

19. V. P. Calabrese, K. A. Lloyd, P. Brancazio, E. Cefali, P. Martin, *et al.* N-0923, a novel soluble dopamine D2 agonist in the treatment of parkinsonism. *Mov. Disord.* **13**:768-774 (1998).
20. Anonymous.. The Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS): status and recommendations. *Mov. Disord.* **18**:738-750 (2003).
21. C. G. Goetz, W. Poewe, O. Rascol, C. Sampaio, G. T. Stebbins, *et al.* Movement Disorder Society Task Force report on the Hoehn and Yahr staging scale: status and recommendations. *Mov. Disord.* **19**:1020-1028 (2004).

