



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Beyond relief : biomarkers of the anti-inflammatory effect and dose selection of COX inhibitors in early drug development

Huntjens, D.R.H.

Citation

Huntjens, D. R. H. (2008, November 18). *Beyond relief : biomarkers of the anti-inflammatory effect and dose selection of COX inhibitors in early drug development*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/13263>

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/1887/13263>

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

LIST OF PUBLICATIONS

Huntjens DRH, Spalding DJ, Danhof M, Della Pasqua OE.

Impact of chronic inflammation on the pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships of naproxen. *Accepted for publication in Eur J Pain*.

Huntjens DRH, Spalding DJ, Danhof M, Della Pasqua OE.

Differences in the sensitivity of behavioural measures of pain to the selectivity of cyclo-oxygenase inhibitors. *Eur J Pain*. Sept; 2008.

Huntjens DRH, Strougo A, Chain A, Metcalf A, Summerfield S, Spalding DJ, Danhof M, Della Pasqua OE.

Population pharmacokinetic modelling of the enterohepatic recirculation of diclofenac and rofecoxib in rats. *Br J Pharmacol*. 2008 Mar;153(5):1072-84.

Huntjens DRH, Spalding DJ, Danhof M, Della Pasqua OE.

Correlation between in vitro and in vivo concentration-effect relationships of naproxen in rats and healthy volunteers. *Br J Pharmacol*. 2006 Jun;148(4):396-404.

Huntjens DRH, Danhof M, Della Pasqua OE.

Pharmacokinetic-pharmacodynamic correlations and biomarkers in the development of COX-2 inhibitors. *Rheumatology*. 2005 Jul;44(7):846-59.

Visser SA, **Huntjens DRH**, van der Graaf PH, Peletier LA, Danhof M.

Mechanism-based modeling of the pharmacodynamic interaction of alphaxalone and midazolam in rats. *J Pharmacol Exp Ther*. 2003 Nov;307(2):765-75.

CURRICULUM VITAE

Dymphy Huntjens werd op 17 juli 1979 geboren te Maastricht. Na het behalen van het VWO diploma in 1997 aan het Sint Maartens College te Maastricht, begon zij de studie Bio-farmaceutische Wetenschappen aan de Universiteit Leiden. Het propedeutisch diploma werd in 1999 behaald. Tijdens de doctoraal-fase heeft zij haar hoofdvakstage gedaan op de afdeling Farmacologie onder begeleiding van dr. S.A.G. Visser en Prof. dr. M. Danhof. Hier heeft ze onderzoek gedaan naar de farmacodynamische interactie van alphaxalone en midazolam in de rat. In 2001 werd het doctoraal diploma Bio-Farmaceutische Wetenschappen behaald.

Van 2001 tot en met 2005 werkte zij als onderzoeker in opleiding bij de afdeling Farmacologie van het Leiden-Amsterdam Center for Drug Research onder begeleiding van dr. O.E. Della Pasqua en Prof. dr. M. Danhof, alwaar het in dit proefschrift beschreven onderzoek werd uitgevoerd. In het kader van dit onderzoek werd samengewerkt met verschillende afdelingen van GlaxoSmithKline in Engeland. Van November 2005 tot en met juni 2007 werkte zij als scientist binnen de afdeling Modeling & Simulation van Grünenthal GmbH in Duitsland. Sinds September 2007 is de auteur werkzaam als senior scientist binnen de afdeling Advanced Modeling & Simulation van Johnson & Johnson, Pharmaceutical Research and Development in België.

Dymphy Huntjens was born on July 17, 1979 in Maastricht, The Netherlands. In 1997 she received her secondary school degree at the Sint Maartenscollege in Maastricht and proceeded to study Bio-Pharmaceutical Sciences at Leiden University. During her study, she performed an internship at the department of Pharmacology of the Leiden-Amsterdam Center for Drug Research, under supervision of dr. S.A.G. Visser and prof. dr. M. Danhof. Here she investigated the pharmacodynamic interaction between a neuroactive steroid and a benzodiazepine. In 2001 she graduated and started as a PhD-student at the same department, under supervision of dr. O.E. Della-Pasqua and prof. dr. M. Danhof which led to this PhD thesis. From November 2005 until June 2007, she worked within the Department of Modeling and Simulation at Grünenthal GmbH in Germany. Currently, Dymphy Huntjens is employed as senior scientist within the department of Advanced Modeling and Simulation of Johnson & Johnson, Pharmaceutical Research and Development in Belgium.

NAWOORD

Je realiseert je opeens dat het wetenschappelijk gedeelte voltooid is en dat deze belangrijke pagina nog ingevuld moet worden. Want promoveren doe je alleen met de hulp van anderen. De gedachten die dan boven komen drijven zouden zo nog een boekwerk kunnen omvatten. Ik heb dan ook geprobeerd op te schrijven welke personen een bijdrage hebben geleverd.

This project was performed in close collaboration with GlaxoSmithKline in Harlow, UK. In the first place I would to mention David Spalding. Our half-yearly discussions together with Phil Jeffrey on the progress of the research in Leiden or Harlow were very helpful to the project. Thanks to your continuous attention, my stay at GSK was smooth, fruitful and above all a lot of fun!

Een belangrijke bijdrage aan het experimentele gedeelte in de vorm het cannuleren van de proefdieren is geleverd door Susanne Bos-Maastricht en Ineke Postel-Westra. Het leeuwendeel van de data komt van de PGE₂ en TXB₂ monsters. Margret, zonder jouw hulp had het boekje er heel anders uitgezien. De aantallen monsters die je hebt gemeten zijn onbetaalbaar. Ook mijn korte tijd in HPLC-land heb je ondersteund. Sommige dingen moet je gewoon aan de experts overlaten en dit was er één van.

Most of the pharmacokinetic samples were analysed at DMPK in Harlow by Scott Summerfield and Ann Metcalf, I really appreciate all your effort and dedication. The prompt availability of the bioanalytical results allowed me to commit more time to the analysis and modelling of the data.

Het afnemen van de grote aantallen bloedmonster was in mijn eentje onmogelijk. Ik prijs mij dan ook gelukkig met alle hulp die werd geboden 's ochtends, overdag en in de late uurtjes door Dorien, Lia en Kasper. Ondanks de drukke bloedmonster afname schema's was dit ook nog eens erg gezellig.

In the last year of my research project, I spent three months at the Department of Drug Metabolism and Pharmacokinetics (DMPK) of GlaxoSmithKline in Harlow, UK. I would like to mention Sue Collins who taught me the skills of assessing pain response in behavioural models of pain. Working in a new lab environment is difficult; finding my way would not have been possible without the support of my colleagues within DMPK Department in Harlow. The assistance with the 12/12 h dosing schedule allowed me to breath some fresh air and eventually travel back home in the weekends.

My collaboration with Giuliano Barissa of the Universidade de Sao Paulo in Brasil has led to a chapter in this thesis. Guiliano; we shared the same experience with regard to the assessment of PGE₂ inhibition, which meant long experiments and long incubation times. You did most of the work in a clinical setting, whilst I focused on the pre-clinical work in rats. Together we completed the evaluation of fenopufen. Caipirinha reminds me of our pleasant collaboration during your stay in

Leiden.

Godelieve, Anne, Ashley, jullie waren mijn stage-studenten waar ik veel van heb kunnen leren. Jullie zijn nu alledrie aan het promoveren, veel succes hiermee.

Mede-aio's Hugo, Dorien, Paulien, Lia, Corine, Gijs, Ashraf, Marian en Jasper. De jaarlijkse PAGE meetings en de ULLA summerschool waren een waar genoegen. Je realiseert je pas na een tijd hoe bijzonder en samenhorig de dagen op het Gorlaeus Laboratorium waren. De uren in de dierstallen, de labborrels, het 'alcohol'-practicum en zeker de voorbereidingen hiervoor. Ik denk er met een glimlach aan terug. De vele foto's die circuleren zijn hier zeker een bewijs voor.

De combinatie van het afronden van mijn promotie-onderzoek en een drukke baan heeft zeker in de laatste fase van het proefschrift een weerslag gehad op mijn sociale leven.

Miranda, Cor, Hans en Erik, onze verschillende vakanties, weekendjes weg en avonden gevuld met bordspellen waren een prettige afleiding en de eerste afspraken staan alweer in de agenda. Roel en Janneke, Paulien en Matthijs wil ik ook in het bijzonder noemen voor hun vriendschap. Sasja, we zijn al bevriend sinds de middelbare school. Mijn bezoek aan jouw nieuwe thuisland na mijn deelname aan het World Congress of Pain in Australië was dan ook weer net als vroeger.

Marieke, al die jaren op het Gorlaeus Laboratorium aan de overkant van de gang en vandaag aan mijn zijde. Fijn dat je er bij bent. Tamara, door de jaren heen is een hechte vriendschap ontstaan die me dierbaar is. Jij was degene die al die jaren naast mij gezeten heeft. Daarnaast deelde jij op de cursussen en congressen een kamer met mij en maakten we samen de cocktails en Irish coffees voor het practicum. De vele foto's getuigen van onze avonturen. Volgende week ben jij aan de beurt, maar nu ben ik blij dat je erbij bent.

De laatste paragraaf is gereserveerd voor mijn familie. Johan, Regine en Rens, jullie belangstelling mag niet onvermeld gelaten worden. Maarten, Elodie, Carlien, Erik, Jos en Hilde wil ik noemen voor hun warme belangstelling en gezellige etentjes in Valkenburg. Kirsten, bedankt voor je interesse en het aanhoren van vaak een hoop frustraties. Laat jouw promotie-tijd korter zijn maar geniet ervan want het is toch een bijzondere tijd. Mijn ouders verdienen hier ook zeker een plaatsje. Jullie warme belangstelling en steun was broodnodig. Mede door de opvang van Lars door opa's en oma's heb ik dit proefschrift kunnen afronden. Wanneer het nodig was, helaas vaker dan ik gehoopt had, kon ik bij jullie terecht.

Als laatste wil ik dit boekje afsluiten door de twee belangrijkste personen in mijn leven noemen. Kasper en Lars. Kasper, in de acknowledgement van meerdere hoofdstukken valt al te lezen hoeveel jij betrokken bent geweest in mijn proefschrift. Maar meer dan de hulp bij de experimenten, was de steun en liefde die jij mij geeft. Ik denk dat ik niet zover gekomen was zonder jou. Lars, jouw lach maakt een hoop goed en we gaan meer tijd samen doorbrengen nu het werk erop zit!

Dymphy