



Universiteit
Leiden
The Netherlands

PKPD relationships and dose rationale in analgesic drug development : towards the prediction of target engagement

Taneja, A.

Citation

Taneja, A. (2013, November 20). *PKPD relationships and dose rationale in analgesic drug development : towards the prediction of target engagement*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/22300>

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/1887/22300>

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

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/22300> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Taneja, Amit

Title: PKPD relationships and dose rationale in analgesic drug development : towards the prediction of target engagement

Issue Date: 2013-11-20

APPENDICES

**ACKNOWLEDGEMENTS/DANKWOORD
LIST OF PUBLICATIONS**

ACKNOWLEDGEMENTS/DANKWOORD

After achieving her dream and creating a world record by crossing the 154 kilometer wide Florida Straits, endurance swimmer Diana Niyad remarked, 'it looks like a solitary sport but it is a team effort. The completion of this thesis would not have been a reality without the seminal contributions of many.

Oscar, we have had our share of disagreements and even heated debates, but looking back we can both be proud of having done good science. This meant challenging established beliefs and being confronted and disregarded by certain reviewers repeatedly, but that is how a scientist's insight evolves. Finally but for your trust in an 'unknown variable', or a voice at the end of a telephone line, it would not have begun! *Ti ringrazio di tutto.*

Dealing with pain research represented an opportunity to optimise some rudimentary aspects of current protocols. Optimal design theory is considered daunting even by hardened mathematicians and I had the good fortune of being mentored by one of the gurus in the field, Joakim Nyberg, from the University of Uppsala. It was also a pleasure to work with Inaki Troconiz on the formalin project, which in the beginning seemed undoable. I express my gratitude for his guidance through the concepts of indirect response modeling and for making himself always available for telecons even at short notice.

It is said that if you want to teach someone to build a boat, teach him a love for the sea. From our insightful discussions, Vincenzo di Iorio, I have learnt immensely about how to parameterise a problem. You were able to infect me with your passion for R and programming in general. I may not have become a complete nerd as yet, but I will get there someday. You will agree with me that it is indeed possible for an old dog to learn new tricks. *Grazie mille.* Maurice Wang, with your unassuming nature and astute mind, you were an asset in the PKPD group and like many others, I benefitted from our interactions. Tarj Sahota, you have a special ability to explain difficult concepts in a lucid manner, I could always get leads to the problems that I was confronted with. I am also grateful to my internal review committee, comprising of Massimo, Francesco, and Li for taking the time out to review the various sections of my thesis.

Venkatesh and Martin, it was quite a coincidence that three Indians, all from the Indian pharmaceutical industry (of which two from the same company), started at almost the same time in TI Pharma. I enjoyed our camaraderie over the years and thanks for all the helpful hints when I moved to Groningen.

All in all, the nearly five years I spent in the Division of Pharmacology were as instructive as they were fun. It was a vibrant atmosphere with academic interactions and journal clubs interspersed with social events, department picnics, bowling evenings and more. In short 'gezelligheid' exemplified. Thanks to all those who made it possible.

For being my sheet anchor and for just being there, dear Aanchal, no words would suffice. At times when the going got really tough, it was your support that got me through those times. It was not easy to set up a life and a home in a foreign country, with Avnay still small, and me being preoccupied with my research, but yet you made it work. Lastly, thanks to mom and dad for giving me your blessings to seek a challenging path when I was at the cross-roads of my career. The values you have instilled in me define who I am today. Manik, there is a part of you that will always be a happy-go-lucky school boy, but there is nobody else I would rather have as my kid brother. Nanu nani, for your unconditional love and support we were able to take this step in our lives. I count myself lucky to have a family such as you all. To close this section my favourite *sher Hazaron kwaishen aisi ki har khwaish pe dam nikale Nikale armaan bahut se par phir bhi kam nikale.*

De reis van een duizend mijl begint met een enkel stap (Chinese gezegde). In tegenstelling tot de Chinese filosoof, hoefde ik mijn duizend mijl niet in mijn eentje af te leggen, maar er waren veel mensen die een steentje hebben bijgedragen om de reis leuk en aangenaam te maken.

Meindert, mede dankzij uw leiderschap konden problemen met data beschikbaarheid, verblijfvergunningen en afnemende interesse van de partners afgehandeld worden, waardoor ik dit onderzoek kon volbrengen. Ondanks dat u gelijktijdig meerdere functies moest uitvoeren, wist u altijd op de hoogte te blijven van de stand van zaken van iedere AIO in de groep. Ik zal de regenachtige avond in mei dit jaar niet gauw vergeten toen ik kleddernat op uw stoep belandde om de puntjes op de "i" van mijn proefschrift te zetten. Als project manager van de eerste TI Pharma PKPD platform, wist jij, Margot, op een efficiënte wijze project-gerelateerd problemen op te lossen. Daarnaast zorgde je ervoor dat er geen gebrek was aan hard- of software. Dankzij allerlei cursussen en workshops die je regelde, konden we snel aan de slag met ons onderzoeksprojecten. Anderzijds heb ik de gelegenheid gehad om te leren hoe frusterende modelleren kan zijn. Vincent, Ibrahim en Rick, de tijd dat we hebben doorgebracht leidde tot het vormen van hechte banden; dat heeft me geholpen om mijn teleurstellingen tegen te gaan. Vincent, je behulpzame instelling stel ik zeer op prijs.

Van een stagiair wordt verwacht dat hij of zij een steentje bijdraagt aan het onderzoek van een promovendus. Sean je overtrof mijn verwachtingen met gemak. Al gauw had je de fijne kneepjes van het vak begrepen en ik hoefde alleen maar een ondersteunende rol te spelen. Met jouw natuurlijke aanleg voor de beta-wetenschap en jouw bekwaamheid in programmeren had je überhaupt weinig begeleiding nodig. En als je ooit met vakantie in India bent, dan bezorg ik je een rit op een echte olifant!

Linda, zelfs voor dat ik hier aankwam, zette jij je in om een accommodatie voor me te regelen, eerst een studio en later een gezinswoning. Hierdoor was onze overgang veel vlotter dan verwacht. Daarnaast regelde je van alles, van kantoorvoorraden tot afspraken. Ik wil tevens mijn dank uiten aan de staf van het LACDR bureau en het Farmacologie secretariaat, met name Bea en Anneke. Voor administratieve zaken kon ik altijd op jullie terugvallen. Bij mijn aankomst in Nederland kon ik me niet voorstellen dat men zoveel procedures moest voltooien en formulieren moest invullen. Remon, dankzij je inzet verliep alles vlot. Daarnaast regelde je het iedere keer, als ik de procedures van het IND niet meer zag zitten. Naast professionele zaken werden we squash-buddies en ik verheug me er op weer een potje met je te slaan als je hier in Groningen bent of omgekeerd. Dirk-Jan, dank je voor de talloze borrels en voor het altijd klaar staan om de biertap te bemannen!

Paranimfen waren oorspronkelijk bedoeld om het proefschrift te verdedigen wanneer de promovendus daar zelf niet toe in staat was. Daarom viel de keuze op twee van de stoerste jongens in de afdeling. Rick en Sven, dank hiervoor, en voor jullie bijdrage aan mijn Nederlandse samenvatting. Annelien, het was leuk om jouw te leren kennen en enkele perspectieven over het leven en onderzoek uit te wisselen. Ook bedankt voor het nakijken van mijn Nederlands samenvatting ondanks dat je naar een congres moest. Hans Proost, ik wil je bedanken voor je begrip toen ik tijd nodig had om na te denken over de vervolgstap in mijn carrière. Ik stel het op prijs dat je me de ruimte gaf toen ik in de slotfase van mijn onderzoek was en ik wekelijks moest pendelen tussen Leiden en Groningen. Last but not the least, bedankt voor het oppoetsen van mijn Nederlands samenvatting.

Onze levens werden verrijkt door hechte vriendschappen en hier begin ik met onze dierbare vrienden Cor en Loes Hoefsloot. Van jullie hebben we niet alleen de Nederlandse taal en cultuur geleerd, maar jullie zijn ook onze familie geworden. De fiets- en autotochten die we met zijn allen hebben gemaakt, staan in onze geheugens gegrift. Daarnaast Cor, leerde je me klussen en dat heb ik nu bij onze woning in Groningen toegepast. Jullie stonden voor ons altijd klaar en we missen jullie gezelschap enorm.

Beste Eldine, je zorgde voor Avnay toen hij als een kwetsbaar, en ietwat schuchtere peuter naar Nederland aankwam. In een mum van tijd heeft hij kunnen wennen aangezien hij zich in een veilige, vertrouwde en vooral gezellige omgeving bevond. Nederland zou naast kindvriendelijk ook bekend moeten staan als een sportvriendelijk land. Mijn sportmaatjes zorgden ervoor dat ik mijn hart kon ophalen. Eugène, ik keek er iedere zaterdag naar uit om het tegen jou op te nemen op de squashbaan. Helaas konden we nooit een team samenstellen om aan wedstrijden mee te doen. Vincent Willers, onze klimtochten samen waren spannend maar vooral leuk. Wat deze tochten nog interessanter maakten, waren onze discussies over het oplossen van wereldse problemen tijdens het heen en weer reizen.

Toen ik naar Groningen verhuisde, had ik feitelijk twee banen. Ik moest mijn proefschrift met spoed afronden en de draad van mijn nieuwe aanstelling oppakken. Daarnaast moest ik me nog in een onbekende stad aanpassen. Dit betekende lange dagen op het werk om het bij te kunnen houden. Na een lange dag kwam ik meteen tot rust op de bovenste verdieping van de warme en comfortabele woning op de Kraneweg waar Maria en Jan wonen. Door jullie gastvrijheid en zorgzaamheid, gedurende de tijd dat ik bij jullie verbleef, voelde ik me altijd thuis.

Tenslotte, lieve Avnay, als trotse ouders hebben we je zien opgroeien van een verdwaalde peuter in een vreemd land tot, zoals in je eigen woorden; “een grote jongen”. Alles wat we samen doen, zoals fietsen, zwemmen, boekjes lezen, ritjes in de achtbaan en schaatsen zijn heel speciaal voor mij. Met jouw kon papa altijd ontspannen ongeacht de drukte. Het was jammer dat je weg moest bij je vriendjes en je geliefde Woutertje Pieterse. Maar zo is het leven, en ik weet zeker je het snel naar je zin zult hebben in Groningen en op je nieuwe school.

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Amit', written in a cursive style.

Amit

LIST OF PUBLICATIONS/PRESENTATIONS

1. **Taneja A**, Di Iorio VL, Danhof M, Della Pasqua O, Translation of Drug Effects from Experimental Models of neuropathic pain and analgesia to humans. *Drug Discovery Today*. 2012 (15-16):837-49.
2. **Taneja A**, Nyberg J, de Lange E, Danhof M, Della Pasqua O. Application of ED-optimality to Screening Experiments for Analgesic Compounds. *Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*. 2012;39(6:673-81).
3. **Taneja A**, Nyberg J, de Lange E, Danhof M, Della Pasqua O. Optimised Protocol Design for the Screening of Analgesic Compounds. *Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*.2012;39(661-71).
4. **Taneja A**, Troconiz IF, Danhof M, Della Pasqua O. Semi-Mechanistic Modelling Of The Analgesic Effect Of Gabapentin In The Formalin-Induced Rat Model Of Experimental Pain. Published online. 5th October 2013. *Pharm Res*.

POSTER PRESENTATIONS

5. **Taneja A**, Danhof M, Della Pasqua O, From Behaviour to Target: Evaluating the putative correlation between clinical pain scales and biomarkers.PAGE 2013, June 2013, Glasgow UK. *Nominated for the best poster prize at the Spring meeting of the Top Institute Pharma, Jaarbeurs Utrecht, 1 May 2013*.
6. **Taneja A**, Nyberg J ,Danhof M, Della Pasqua O, Pain Project Members of the TI Pharma mechanism-based PKPD modelling platform, Optimisation of Screening Experiments for the Assessment of Analgesic Effects, PAGE June 2011,Athens Greece.<http://www.page-meeting.org/default.asp?abstract=2132>
7. **Taneja A**, Nyberg J ,Danhof M, Della Pasqua O, Pain Project Members of the TI Pharma mechanism-based PKPD modelling platform, Optimisation of experimental design for drug screening in behavioral models of pain. PAGE June 2010,Berlin, Germany. <http://www.page-meeting.org/default.asp?abstract=1911>
8. **Taneja A**,Benson N, Marshall S, Watson K, Smeets J, Richardson D, Machin I, De Alwis D, Iyengar S, Billington A, Danhof M and Della Pasqua O, Pkpd Modelling And Human Dose Prediction From An Experimental Model Of Neuropathic Pain, 6th International symposium on measurement and kinetics of in vivo drug effects. April 2010, Noordwijkerhout, Leiden the Netherlands. <http://www.lacdr.nl/events/6th-international-symposium-on-measurement-and-kinetics-of-in-vivo-drug-effects>

*Free from attachment, free from egoism, full of a fixed (impersonal) resolution
and a calm rectitude of zeal, unrelayed by success, undepressed by failure,
that doer is called sattwic.*

-Bhagwad Gita

