



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Mechanism-based pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling of opioids : role of biophase distribution and target interaction kinetics

Groenendaal, D.

Citation

Groenendaal, D. (2007, September 18). *Mechanism-based pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling of opioids : role of biophase distribution and target interaction kinetics*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/12321>

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/1887/12321>

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

List of Abbreviations
LIST OF ABBREVIATIONS

List

α	Maximum response (intrinsic activity) or Fraction of E_{max}
α^H_2	Hydrogen bond acidity
A	Area of the monolayer
a→b	Apical to basolateral
AUC	Area under the curve
β -FNA	β -Funaltrexamine
β^H_2	Hydrogen bond basicity
B	Number of receptors occupied
b→a	Basolateral to apical
BBB	Blood-brain barrier
BCEC	Brain capillary endothelial cells
B_{max}	Total number of specific binding sites
BW	Bodyweight
C_{50}	Morphine concentration in the blood compartment at which 50% of the maximal active influx is reached
C_b	Blood concentration
C_d	Concentration of the displacer added
$C_D(t), C_R(t)$	Drug concentration in the donor/receiver chamber
C_e	Effect-site concentration
C_{ecf}	ECF concentration
C_{et}	Concentration in the transfer compartment
C_f	Free ligand (3H -naloxone) concentration
Cl	Clearance of the drug from the body
(c)LogP	(calculated) octanol/water partitioning coefficient
C_{max}	Maximum concentration
CNS	Central nervous system
CSF	Cerebrospinal fluid
$\langle C(t) \rangle$	Average concentration of the compound on both sides of the monolayer
ϵ	Residual error
E_0	No-drug response (baseline)
EC_{50}	Concentration at which 50% of the maximum effect is reached (potency)
$EC_{50,u}$	Unbound EC_{50}
ECD	Electrochemical detection
ECF	Extracellular fluid
EEG	Electroencephalogram
E_m	Maximum effect achievable in the system
f_u	Free fraction in plasma
η	Interindividual variation
HPLC	High-performance liquid chromatography
IC_{50}	Opioid concentration that displaces 50% of the radioligand (3H -naloxone)
ICS	Intracellular space
IIV	Interindividual variability
k_{1e}	Rate constant for transport to the effect-site
K_A	Agonist dissociation equilibrium constant

K_d^*	Equilibrium dissociation constant of ^3H -naloxone
K_{diff}	Diffusion rate constant
K_E	Concentration of the drug-receptor complex required to produce half-maximal effect
K_{eff}	Active efflux rate constant
k_{eo}	Rate constant for drug loss from the effect compartment
K_i	Equilibrium inhibition constant
L^*	Concentration of ^3H -naloxone
LogBB	Logarithm of the blood-brain concentration ratio
M3G	Morphine-3-glucuronide
M6G	Morphine-6-glucuronide
MD	Microdialysis
MDR1	Multidrug resistance gene (human)
MDR1a	Multidrug resistance gene (rodent)
MRP	Multidrug resistance protein
n	Slope index for the occupancy effect relationship
n_H	Hill factor (expressing the slope of the sigmoid relationship)
N_{max}	Maximal active influx
π^H_2	Dipolarity/polarizability
P	Population parameter
P_{app}	Apparent permeability
PBPK	Physiologically-based pharmacokinetics
Pgp	P-glycoprotein
P_i	Individual value of the model parameter P
PK-PD	Pharmacokinetic-pharmacodynamic
PSA	Polar surface area
Q	Intercompartmental clearance
Q_{diff}	Diffusion clearance
$Q_{\text{eff}} \cdot C_{\text{ecf}}$	Active efflux by Pgp
R_0	Total number of available receptors
R_2	Excess molar refraction
τ	Efficacy parameter
$t_{1/2}$	Elimination half-life
TEER	Trans epithelial electrical resistance
θ	Fixed effect
V_1	Volume of distribution of the central compartment
V_2, V_3	Volume of distribution of the peripheral compartments
V_D, V_R	Donor and receiver chamber volumes

Nawoord
NAWOORD

Na



Aan het einde van lang promotietraject is mijn proefschrift dan eindelijk afgerond. Echter, dit was niet mogelijk geweest zonder de bijdragen van een groot aantal mensen die ik hier graag even wil noemen.

In de eerste plaats natuurlijk Jan Freijer. Eindeloze discussies hebben we gevoerd over de verschillende modellen, maar het resultaat mag er wezen. Ik heb er heel veel van geleerd en ben het modelleren echt leuk gaan vinden. En nu gaan we als collega's gewoon verder met onze discussies.

Om de data te verkrijgen waren er een heleboel experimenten nodig, die ik op verschillende afdelingen heb uitgevoerd. Allereerst de EEG en microdialyse experimenten die zonder de expertise van Erika Tukker, Susanne Bos-van Maastricht en Pieter Looijmans niet mogelijk waren geweest. Ook mijn stagestudenten Andrea Rosier en Dennis de Mik hebben veel uurtjes doorgebracht bij de experimenten. Ik heb het erg leuk gevonden om samen met jullie aan het project te werken en hoop dat ik jullie wat heb kunnen leren.



During my research project, I have performed a series of *in vitro* experiments at GlaxoSmithKline, Drug Metabolism and Pharmacokinetics in Ware, United Kingdom, together with Dennis de Mik. I think we have made quite an impression there and it was a really good experience. I would especially like to mention Glynis Nicholls and Andy Ayrton who made it possible for me to do the research and guide me through the processes. But also the help of Nipa Shah and Caroline Brough with the cell-cultures and Rebecca Scott and Phil Deniff from the World-wide bioanalysis department with the analysis of all the samples is highly appreciated.

In mijn laatste jaar heb ik ook een serie *in vitro* experimenten uitgevoerd bij de afdeling farmacochemie van het LACDR onder begeleiding van professor IJzerman en Jacobien von Frijtag-Drabbe Kunzel. Jacobien, helaas kun je dit niet meer meemaken, maar zonder jou waren de experimenten nooit zo succesvol verlopen. Ik zal je nooit vergeten. Daarnaast ben ik professor IJzerman zeer erkentelijk dat mij de mogelijkheid geboden is om de experimenten uit te voeren. Al de verschillende technieken hebben mijn promotie juist zo aantrekkelijk gemaakt.

Maar natuurlijk mag ik mijn collega-aio's ook niet vergeten, het was een echte vrouwenclub met Corine, Lia, Tamara, Dymphy, Paulien en Marian, af en toe echt een kippenhok, maar zo gezellig. Wat zullen jullie mannen, Hugo, Ashraf, Gijs, weleens gedacht hebben.

En dan mijn paranimfen, Margret en Paulien. Margret, zonder jouw steun en hulp had ik die HPLC allang het raam uitgegooid. Hoeveel monsters we samen we niet gemeten hebben?! Het heeft ook onze persoonlijke band sterk gemaakt en ben heel blij dat jij als paranimf aan mijn zijde wilt staan. Paulien, we zijn al vriendinnen vanaf het introductieweekend in Leiden en ook al was het soms lastig om collega's te zijn, ik had het niet willen missen en ben blij dat ik ook nu weer op je steun kan rekenen.

Mijn vrienden en familie hebben mijn promotie van dichtbij meegemaakt. Ik ben niet altijd even sociaal geweest, maar jullie hadden altijd er altijd begrip voor en waren



altijd geïnteresseerd in hoe het ging. In het bijzonder wil ik graag mijn ouders, Bas en mijn schoonouders noemen die me altijd hebben gesteund en op wie ik altijd kon rekenen voor een luisterend oor. Roel, zonder jouw hulp had mijn proefschrift er nu niet zo mooi uitgezien.

En tot slot, lieve Michiel, zonder jouw onvoorwaardelijke liefde, steun en hulp had ik het nooit gered. Hoe vaak ging je niet met me mee naar het lab om te pipetteren of moest je mijn frustraties anhoren? Ik hoop dat ik voor jou nu hetzelfde kan doen. Een leven zonder jou kan ik me gewoon niet meer voorstellen.

Dorien





CURRICULUM VITAE

Dorien Groenendaal werd geboren op 11 april 1978 te Velsen. Na het behalen van het diploma Gymnasium in 1996 aan het Augustinus College te Beverwijk, begon zij de studie Bio-Farmaceutische Wetenschappen aan de Universiteit Leiden, waar zij in 1998 het propedeutisch diploma verkreeg. Tijdens de doctoraal fase heeft zij haar hoofdvakstage gedaan op de afdeling Farmacologie van het Leiden/Amsterdam Center for Drug Research, onder begeleiding van Dr. M.P. Schaddelee, Dr. A.G. de Boer en Prof. Dr. M. Danhof. Het verslag van het stage project was getiteld: The Blood-brain barrier transport of the adenosine A₁ receptor agonists CPA, MCPA and 2'dCPA. Aansluitend volgde zij een tweede onderzoeksstage bij Pfizer Global Research and Development, Discovery Biology, Sexual Health Group te Sandwich, United Kingdom. Dit project werd begeleid door Dr. P.H. van der Graaf, Dr. C. Wayman and Prof. Dr. M. Danhof en het stageverslag was getiteld: *In vitro* studies to investigate novel targets for the treatment of Male Erectile Dysfunction. In december 2000 behaalde zij haar doctoraal diploma Bio-Farmaceutische Wetenschappen.

Van december 2000 tot en met juli 2005 was zij als assistent in opleiding verbonden aan de afdeling Farmacologie van het Leiden/Amsterdam Center for Drug Research onder begeleiding van Dr. E.C.M. de Lange en Prof. Dr. M. Danhof, alwaar het in dit proefschrift beschreven onderzoek werd uitgevoerd. In het kader van dit onderzoek werd samengewerkt met de afdeling Farmacochemie van het Leiden/Amsterdam Center for Drug Research en de afdelingen Drug Metabolism and Pharmacokinetics en Clinical Pharmacokinetics Neurology van GlaxoSmithKline in het Verenigd Koninkrijk.

Sinds augustus 2005 is zij werkzaam als Clinical Pharmacokineticist bij Astellas Pharma Europe B.V. te Leiderdorp, Nederland.



LIST OF PUBLICATIONS

Groenendaal D, Freijer F, von Frijtag Drabbe Kunzel J, van der Graaf PH, IJzerman AP, Danhof M, de Lange ECM (2007). Identification of the operational model of agonism for the EEG effects of opioids: estimation of the role of in vivo affinity and intrinsic efficacy at the mu-opioid receptor. *In preparation*

Groenendaal D, Freijer J, Rosier A, de Mik D, Nicholls G, Hersey A, Ayrton AD, Danhof M, de Lange ECM (2007). Pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling of the EEG effects of opioids: the role of complex biophase distribution kinetics. *Eur. J. Pharm. Sci.*, *Submitted*

Groenendaal D, Freijer J, de Mik D, Bouw MR, Danhof M, de Lange ECM (2007). Population pharmacokinetic modelling of non-linear brain distribution of morphine: influence of active saturable influx and P-glycoprotein mediated efflux. *Br J Pharmacol.* **515**: 701-712

Groenendaal D, Freijer J, de Mik D, Bouw MR, Danhof M, de Lange ECM (2007). Influence of biophase distribution and P-glycoprotein interaction on pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling of the effects of morphine on the EEG. *Br J Pharmacol.* **515**: 713-720

de Lange ECM, Ravenstijn PGM, Groenendaal D, van Steeg TJ (2005). Toward the prediction of CNS drug-effect profiles in physiological and pathological conditions using microdialysis and mechanism-based pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling. *AAPS Journal* **7**: E532-E543

Groenendaal D, Blom-Rosemalen MC, Danhof M, de Lange ECM (2005). High-performance liquid chromatography of nalbuphine, butorphanol and morphine in blood and brain microdialysate samples: application to pharmacokinetic/pharmacodynamic studies in rats. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* **822**: 230-237

Schaddelee MP, Groenendaal D, DeJongh J, Cleypool CG, IJzerman AP, De Boer AG, Danhof M (2004). Population pharmacokinetic modeling of blood-brain barrier transport of synthetic adenosine A1 receptor agonists. *J Pharmacol Exp Ther.* **311**: 1138-1146

Schaddelee MP, Voorwinden HL, Groenendaal D, Hersey A, IJzerman AP, Danhof M, De Boer AG (2003). Blood-brain barrier transport of synthetic adenosine A1 receptor agonists in vitro: structure transport relationships. *Eur J Pharm Sci.* **20**: 347-356

