



Universiteit  
Leiden  
The Netherlands

## **Systems pharmacokinetic models to the prediction of local CNS drug concentrations in human**

Yamamoto, Y.

### **Citation**

Yamamoto, Y. (2017, November 21). *Systems pharmacokinetic models to the prediction of local CNS drug concentrations in human*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/59461>

Version: Not Applicable (or Unknown)

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

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/59461>

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

Cover Page



Universiteit Leiden



The following handle holds various files of this Leiden University dissertation:  
<http://hdl.handle.net/1887/59461>

**Author:** Yamamoto, Y.

**Title:** Systems pharmacokinetic models to the prediction of local CNS drug concentrations in human

**Issue Date:** 2017-11-21



## NEDERLANDSE SAMENVATTING

Het ontwikkelen van geneesmiddelen voor de behandeling van ziekten van de hersenen is nog altijd een grote uitdaging. Tijdens de ontwikkeling van deze geneesmiddelen valt een groot aantal van de verbindingen af met name doordat zij uiteindelijk in de mens onvoldoende werkzaam blijken te zijn.

Aangezien alleen het ongebonden geneesmiddel in staat te binden aan het aangrijpingspunt (zoals bijvoorbeeld een receptoreiwit), en de concentratie van het ongebonden geneesmiddel daardoor bepalend is voor de werking, is het van groot belang om kennis te vergaren over de vrije (ungebonden) geneesmiddelconcentratie op de plaats van werking in de hersenen. Echter, vanuit praktisch en ethisch gezichtspunt is het helaas in de regel niet mogelijk om bij mensen de geneesmiddelconcentratie in hun hersenen te meten. Daarom wordt nog altijd de geneesmiddelconcentratie in plasma gebruikt als basis voor het opstellen van de optimale doseerschema's tijdens de klinische onderzoeksfase, ook al kunnen concentraties in bloedplasma substantieel verschillen van de concentraties op de plaats van werking in de hersenen.

Deze concentratieverschillen tussen plasma en hersenen ontstaan als gevolg van het transport van geneesmiddelen over de bloed-hersenbarrière en de bloed-liquorbarrière, alsook als gevolg van de distributie van het geneesmiddel in de hersenen zelf. Omdat een directe bepaling van geneesmiddelconcentratie in de hersenen bij mensen in de regel niet mogelijk is, is het belangrijk alternatieve methoden te ontwikkelen waarmee het concentratie-tijd verloop van geneesmiddelen op de plaats van werking in de menselijke hersenen voorspeld kan worden.

De hersenen zijn zeer complex en het concentratie-tijdsverloop van een geneesmiddel (op verschillende locaties) in de hersenen hangt enerzijds af van de eigenschappen van het geneesmiddel en anderzijds van de eigenschappen van de het "biologische systeem" (**Hoofdstuk 2**). Bij het voorspellen van geneesmiddelconcentraties in de hersenen is het noodzakelijk een onderscheid te maken tussen stof-specifieke en systeem-specifieke parameters. De systeem-specifieke parameters hangen samen met de anatomie en de fysiologie van de hersenen. Voor de hersen-systeemeigenschappen zijn dat de barrières die bepalend zijn voor het transport van het bloed naar de hersenen. Deze barrières, de bloed-hersenbarrière en de bloed-liquorbarrière, worden gevormd door respectievelijk de endotheelcellen in de bloedvatwand in de hersenen en de epitheel cellen van de choroid plexus. Door de aanwezigheid van zogenaamde *tight junctions* is de ruimte tussen deze cellen erg klein, waardoor de passieve diffusie van geneesmiddelen via deze zogenoemde para-cellulaire route sterk wordt beperkt. Daarnaast hebben de

cellen van deze barrières verschillende actieve influx en efflux transportmechanismen die eveneens het transport van geneesmiddelen van plasma naar hersenen en *vice versa* kunnen beïnvloeden. Als tweede omvatten de hersensysteem-eigenschappen de volumes en oppervlakten van verschillende fysiologische hersen compartimenten, zoals de zojuist beschreven hersen bloedvat endotheelcellen en choroid plexus epitheelcellen, maar ook de hersenparenchym cellen, de extracellulaire vloeistof (*brain extracellular fluid*;  $\text{brain}_{\text{ECF}}$ ), de intracellulaire vloeistof (*brain intracellular fluid*;  $\text{brain}_{\text{ICF}}$ ), de cerebrospinale vloeistof (*cerebrospinal fluid*, CSF) in de laterale ventrikels ( $\text{CSF}_{\text{LV}}$ ), de cisterna magna ( $\text{CSF}_{\text{CM}}$ ) en de subarachnoïdale ruimten ( $\text{CSF}_{\text{SAS}}$ ). De verdeling van het geneesmiddel over deze fysiologische hersencompartimenten is mede bepalend voor de lokale concentratie-tijdprofielen van geneesmiddelen in de hersenen. Als derde komen er in de hersenen vloeistofstromen voor. Dat zijn de cerebrale bloedstroom, de stroom van het  $\text{brain}_{\text{ECF}}$  en ook die van de CSF. Tot slot is de binding van het geneesmiddel aan eiwitten en vetten in het hersenweefsel, alsook de invloed van zuurgraad op de verdeling van een geladen geneesmiddel molecuul over verschillende fysiologische hersencompartimenten, van belang voor het uiteindelijk concentratieverloop van een geneesmiddel op een bepaalde locatie in de hersenen.

Om geneesmiddeldistributie naar de hersenen te onderzoeken zijn verschillende methoden ontwikkeld (**Hoofdstuk 2**). Bij onderzoek in proefdieren is het mogelijk om *ex vivo* methoden te gebruiken; daarbij is de analyse van hersenweefsel-homogenaten of hersenweefsel-plakjes meestal gericht op onderzoek naar concentraties onder evenwichtscondities. Echter, omdat er zelfs bij herhaalde toediening van het geneesmiddel geen sprake is van evenwichtscondities zullen we rekening moeten houden met geneesmiddelconcentraties in plasma en hersenen die variëren in de tijd en deze dan ook kunnen bepalen of voorspellen.

Voor hersenonderzoek in de mens kan gebruik gemaakt worden van niet-invasieve technieken zoals positron-emissie tomografie (PET) en single-photon emission computed tomography (SPECT), waarmee het tijdsverloop van locale concentraties van geneesmiddelen in de hersenen bepaald kunnen worden, maar het is daarmee helaas niet mogelijk om een onderscheid te maken tussen de totale en de ongebonden geneesmiddelconcentratie, terwijl juist deze informatie van belang is voor het effect.

Recent is aangetoond dat de (vrije) geneesmiddelconcentratie niet voor iedere locatie in de hersenen dezelfde is. Daarom is het ook belangrijk om de vrije geneesmiddelconcentratie op diverse locaties in de hersenen te kunnen bepalen. Dit kan met behulp van de microdialyse techniek. Alhoewel microdialyse een minimaal invasieve methode is, is het gebruik hiervan voor onderzoek bij mensen slechts in uitzonderlijke

gevallen toegestaan. Zo wordt microdialyse bijvoorbeeld toegepast bij patiënten met traumatisch hersenletsel om de concentraties van endogene stoffen te meten die de behandelend arts belangrijke informatie geeft over de toestand van de patiënt. In sommige gevallen is het daarbij toegestaan een deel van de microdialysemonsters te gebruiken voor het bepalen van ongebonden geneesmiddelconcentraties. Dit betekent dat we dus geen beschikking hebben over een algemeen te gebruiken methode om geneesmiddelconcentraties in de hersenen van mensen direct te bepalen en is daarmee dus het zoeken naar een indirecte methode.

Door middel van wiskundige modelering van concentratie-tijd profielen van geneesmiddelen (farmacokinetische modellering; PK modellering) is het in principe mogelijk om tijds- en locatie-afhankelijke geneesmiddelconcentraties te voorspellen. Tot nu toe is er nog geen wiskundig PK model beschikbaar dat de ongebonden geneesmiddelconcentraties in de verschillende fysiologische compartimenten van de hersenen goed kan voorspellen. Hiervoor zijn de gegevens uit microdialyse studies onmisbaar. Omdat het alleen mogelijk is om microdialyse studies in proefdieren uit te voeren is het noodzakelijk om een PK model te ontwikkelen waarin alle fysiologisch relevante hersencompartimenten en distributieprocessen opgenomen zijn, én waarmee het mogelijk is de vertaalslag van proefdier naar mensen te maken, zodat vrije geneesmiddelconcentraties in de diverse compartimenten van de hersenen in de mens kunnen worden voorspeld.

Op fysiologie-gebaseerde farmacokinetische (*physiology-based pharmacokinetics*, PBPK) modellering is een wiskundige methode, waarmee door onderscheid te maken tussen geneesmiddel-specifieke en systeem-specifieke eigenschappen (fysiologische, fysisch-chemische en biochemische processen) geneesmiddelconcentraties in het lichaam kunnen worden voorspeld.

Het doel van het onderzoek beschreven in dit proefschrift was het ontwikkelen van een uitgebreid hersen PBPK model om het beloop van de concentratie van geneesmiddel moleculen in diverse fysiologische compartimenten in de hersenen te voorspellen op basis van de fysisch-chemische eigenschappen van dat geneesmiddel.

## **Ontwikkeling van een generiek multi-compartmenteel hersen PK model voor geneesmiddel distributie naar de hersenen**

Het onderzoek beschreven in **hoofdstuk 3** had tot doel het ontwikkelen van een generiek multi-compartmenteel hersen PK model waarmee het beloop van de vrije geneesmiddelconcentraties op meerdere plaatsen in de hersenen voorspeld kan worden. Voor ontwikkeling van dit model hadden we de beschikking over gegevens van ongebonden en gebonden geneesmiddelconcentraties in plasma en verschillende hersencompartimenten, voor 9 geneesmiddelen met zeer verschillende fysisch-chemische eigenschappen. Voor paracetamol, atenolol, methotrexaat, morfine, kinidine en remoxipride waren gegevens over het beloop van de concentraties beschikbaar uit eerdere studies, terwijl voor paliperidon, fenytoïne, remoxipride, en risperidon gegevens uit nieuwe studies verkregen werden. Het ontwikkelde model was opgebouwd uit diverse compartimenten, waaronder plasma en de belangrijkste fysiologische hersencompartimenten ( $\text{brain}_{\text{ECF}}$ ,  $\text{brain}_{\text{ICF}}$  en 4 verschillende CSF-compartimenten) Dit generieke hersen PK model bevat wiskundige vergelijkingen voor de beschrijving van alle relevante fysiologische hersencompartimenten en bevat ook vergelijkingen voor 2 stof-specifieke parameters, te weten het geneesmiddeltransport over de bloed-hersenbarrière en de dispersie (een combinatie van flow en diffusie) van de geneesmiddelen door de brain ECF en CSF-compartimenten. Een interessante bevinding was dat de waarden van de dispersie voor de 9 verschillende stoffen vergelijkbaar waren.

Het ontwikkelde multi-compartmentele hersen PK model is relatief eenvoudig toe te passen omdat alleen *in vivo* plasma PK en brain ECF of CSF PK gegevens nodig zijn om voor een specifiek geneesmiddel de modelparameters te schatten. Echter, de noodzaak om beschikking te hebben over *in vivo* data is een beperking van dit model. Bovendien is dit model niet of beperkt geschikt om het effect van pathofysiologische condities op het concentratie- tijdprofiel van geneesmiddelen in de hersenen te voorspellen, omdat dit model uitgaat van fysiologische condities.

Tot slot hebben we aangetoond dat, onder fysiologische omstandigheden het multi-compartmentele hersen PK model kan worden gebruikt om het concentratie-tijdverloop van de vrije geneesmiddelconcentratie in de menselijke hersenen te voorspellen. Hiervoor werden de waarden van systeem-specifieke parameters van de rat vervangen door de corresponderende waarden van de mens en werd tevens gebruik gemaakt van allometrische schaling. Met het resulterende humane hersen PK model bleek het mogelijk om een adequate voorspelling te maken van het geneesmiddelconcentratie-tijdverloop in de verschillende fysiologische compartimenten van de menselijke hersenen.

Kort samenvattend heeft het onderzoek beschreven in dit hoofdstuk geleid tot een generiek multi-compartmenteel hersen PK model waarmee het beloop van de vrije geneesmiddelconcentratie in meerdere hersencompartimenten kan worden beschreven in zowel ratten als mensen. De gebruikte modelstructuur vormde vervolgens de basis voor het ontwikkelen van de PBPK hersen distributiemodellen voor ratten en mensen, zoals beschreven in de volgende hoofdstukken.

### **Ontwikkeling van een uitgebreid PBPK hersendistributie-model in ratten**

Het onderzoek beschreven in **hoofdstuk 4** had tot doel om een integraal PBPK hersendistributiemodel te ontwikkelen waarmee het beloop van de ongebonden geneesmiddelconcentratie in meerdere compartimenten in de hersenen voorspeld kan worden op basis van alleen de fysisch-chemische eigenschappen van een geneesmiddel. De structuur van het hersen PBPK model voor de rat was gebaseerd op het eerder ontworpen generieke multi-compartmentele hersen PK model en bevat beschrijvingen van alle fysiologisch-relevante compartimenten in de hersenen en de geneesmiddel distributie processen. De waarden van de verschillende stof-specifieke en systeem-specifieke parameters voor dit model werden verkregen met behulp van *in silico* of *in vitro* methoden en/of uit de literatuur. Op basis van dit model werd een betrouwbare voorspelling verkregen van het tijdsverloop van de ongebonden concentratie van 10 verschillende geneesmiddelen (paracetamol, atenolol, methotrexaat, morfine, paliperidon, fenytoïne, kinidine, raclopride, remoxipride en risperidon) in  $\text{brain}_{\text{ECP}}$ ,  $\text{CSF}_{\text{LV}}$  en  $\text{CSF}_{\text{CM}}$  waarbij een maximale afwijking slechts een factor 2 bedroeg.

Dit hersen PBPK model is het eerste model waarin expliciet onderscheid wordt gemaakt tussen paracellulair en transcellulair transport over de bloed-hersenbarrière en de bloed-liquorbarrière, waartoe twee aparte vergelijkingen in het model zijn opgenomen. De relatieve bijdrage van paracellulaire en transcellulaire diffusie aan de totale passieve diffusie was per geneesmiddel verschillend. Het onderscheid tussen deze twee passieve transportprocessen bleek van belang voor de voorspelling van geneesmiddelconcentraties in de hersenen in patho-fysiologische condities, omdat de relatieve bijdragen van deze transportprocessen eveneens in verschillende mate werden beïnvloed door patho-fysiologische condities.

Het door ons ontwikkelde hersen PBPK model is een waardevolle methode om het beloop van de vrije geneesmiddelconcentratie in de hersenen van ratten te voorspellen voor nieuwe geneesmiddelen, zonder dat er *in vivo* PK data beschikbaar hoeven te zijn. Bovendien kan met dit model worden aangetoond of verschillen in geneesmiddeldistributie naar de hersenen het gevolg zijn van variatie in de systeem-specifieke parameters (bijvoorbeeld in pathofysiologische situaties) of variatie in de



waarden van de stof-specifieke eigenschappen (bijvoorbeeld de fysische en chemische eigenschappen). Deze informatie kan vervolgens gebruikt worden bij de selectie van kandidaatmoleculen tijdens het onderzoek naar nieuwe geneesmiddelen.

### **Opschalen van het volledige PBPK hersendistributie-model van rat naar mens**

De volgende stap in ons onderzoek was het opschalen van het volledige PBPK hersendistributiemodel van rat naar mens zodat we de geneesmiddelconcentraties in de hersenen van de mens kunnen voorspellen; dit is beschreven in **hoofdstuk 5**. Hiervoor hebben we de waarden van de systeem-specifieke parameters voor de ratten vervangen door de humane waarden. Ook hebben we de bijdrage van actieve transportereiwitten geschaald van rat naar mens op basis van verschillen in expressieniveaus en de activiteit/functionaliiteit van de betrokken transporteiwitten.

Door de voorspelde resultaten met het humane hersen PBPK hersendistributiemodel te vergelijken met beschikbare human PK gegevens voor paracetamol, oxycodon en morfine uit brainECF en/of CSF konden we het opgeschaalde model evalueren. De afwijking tussen de voorspelde PK profielen en de gemeten PK data was maximaal een factor 1,6 voor PK data die waren verkregen in een fysiologische situatie. Echter, geneesmiddelen voor neurologische aandoeningen worden juist gebruikt in situaties waarbij er sprake is van een patho-fysiologische conditie van de hersenen en ook dit kan van invloed zijn op het concentratie-tijd verloop van geneesmiddelen in de hersenen. Daarom hebben we literatuurgegevens gebruikt voor het onderzoek naar de invloed van pathologische condities op de PK van paracetamol en morfine voor patiënten met traumatisch hersenletsel en voor de PK van fenytoïne in patiënten met epilepsie. In patiënten met traumatisch hersenletsel is de doorbloeding van de hersenen afgenomen en is er een toename in para-cellulaire permeabiliteit. Ook zijn er veranderingen in de activiteit/expressioniveaus van de verschillende transportereiwitten gerapporteerd. In patiënten met epilepsie is er, naast de afname in cerebrale doorbloeding en de toename in para-cellulaire permeabiliteit, een toename in de activiteit van sommige efflux-transportereiwitten, zoals het P-glycoproteïne (P-gp) en de 'multidrug resistance-associated proteins' (MRPs) gerapporteerd. De invloed van deze veranderingen op geneesmiddeldistributie naar en in de hersenen zijn onderzocht met behulp van het humane hersen PBPK model.

Het concentratie-tijdprofiel van de paracetamol in CSF van patiënten met traumatisch hersenletsel en de fenytoïne concentratie in CSF van patiënten met epilepsie bleek goed beschreven te kunnen worden met het humane PBPK hersendistributiemodel waarbij dezelfde systeem-specifieke parameters werden gebruikt als voor de fysiologische

situatie. Hieruit kunnen we opmaken dat de farmacokinetiek van deze stoffen niet significant wordt beïnvloed door deze neurologische aandoeningen. Echter, het concentratie-tijdsverloop van morfine in brein<sub>ECV</sub> van patiënten met traumatisch hersenletsel werd alleen goed beschreven als systeem-specifieke parameters werden aangepast voor de beschreven pathofysiologische veranderingen. Hierdoor konden we de invloed van traumatisch hersenletsel op de PK van morfine kwantitatief onderzoeken.

Samengevat kunnen we voor een fysiologische situatie met het humane hersen PBPK model de vrije geneesmiddelconcentraties in diverse compartimenten van de humane hersenen voorspellen zonder dat daarvoor (pre)klinische PK gegevens nodig zijn. Dit kan al in een vroeg stadium van het geneesmiddelontwikkelingsproces waardevolle informatie opleveren over de PK in de humane hersenen. Ook hebben we aangetoond dat het humane hersen PBPK model gebruikt kan worden om, op een kwantitatieve manier, de invloed van een pathofysiologische conditie op de geneesmiddel PK in de hersenen te onderzoeken. Dit is een belangrijke stap, omdat het informatie oplevert over de invloed van de pathofysiologische situatie op de systeem-specifieke hersenparameters en daarmee over geneesmiddeldistributie naar de hersenen bij verschillende neurologische aandoeningen.

## TOEKOMSTPERSPECTIEF

Doordat ons model een generieke basisstructuur heeft kan het verder worden verfijnd en geoptimaliseerd tot een nog robuuster en breder toepasbaar hersen PBPK model. Hiervoor hebben we de volgende ideeën:

1. Verdere evaluatie en optimalisatie van het model met behulp van PK data van andere geneesmiddelen en/of diersoorten;
2. Een op mechanisme-gebaseerd onderzoek naar de invloed van verschillende neurologische aandoeningen op het concentratie-tijdsverloop van geneesmiddelen in de hersenen gebruik makend van gegevens voor hersenaandoeningen anders dan traumatisch hersenletsel en epilepsie;
3. Door in een systeembenadering de invloed van populatie-specifieke eigenschappen op het concentratie-tijdsverloop van geneesmiddelen in de hersenen te onderzoeken, waarbij gebruik gemaakt kan worden van PK data verkregen bij pediatrische en geriatrische patiënten.

De voorspelling van de effecten van geneesmiddelen in de hersenen is van groot belang om het succespercentage in de ontwikkeling van geneesmiddelen voor hersenaandoeningen te verbeteren. Wij zijn van mening dat de ontwikkeling van een

hersenen PBPK- farmacodynamisch (PBK-PD) model waarmee op basis van *in vitro* en *in silico* analyses de vrije geneesmiddelconcentraties van geneesmiddelen in relevante compartimenten in de hersenen kunnen worden voorspeld, een belangrijke mijlpaal is. Het ontwikkelde hersenen PBPK model kan dan worden geïntegreerd met, onder meer target associatie/dissociatie kinetiek (sub)modellen en modellen voor beschrijving van de target activatie, transductie en homeostatische feedback mechanismen, met als uiteindelijk doel de voorspelling van het beloop van het effect.

## CONCLUSIE

Een uitvoerig hersenen PBPK model is ontwikkeld om de vrije geneesmiddelconcentraties in meerdere compartimenten van de hersenen te voorspellen, zowel in ratten als in mensen. Dit model kan ook worden gebruikt om voor stoffen met uiteenlopende fysisch-chemische eigenschappen het concentratie-tijdsverloop van geneesmiddelen in relevante compartimenten in het hersenen te voorspellen. Bovendien geeft het model inzicht in de invloed van hersenaandoeningen op de distributie naar en in de hersenen. Omdat voor de voorspelling van de concentraties van nieuwe geneesmiddelen in de hersenen uitsluitend gegevens uit *in vitro* en *in silico* studies nodig zijn, is het model bij uitstek geschikt voor toepassing in de vroege fases van het geneesmiddelenonderzoek en bij de selectie van kandidaatgeneesmiddelmoleculen. In de latere fases klinische fases kan het model worden toegepast om veranderingen in de verdeling naar de hersenen als gevolg van pathofysiologische processen te voorspellen.

