

Local drug administration : an experimental study on its possibilities and limitations

Citation for published version (APA):

Daemen, M. J. A. P. (1987). Local drug administration : an experimental study on its possibilities and limitations. Maastricht: Rijksuniversiteit Limburg.

Document status and date:

Published: 01/01/1987

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

SUMMARY

This thesis reports on an experimental pharmacokinetic study in the rat on the possibilities and limitations of local drug administration. Local drug administration means the administration of a substance directly in the artery supplying a target organ. This special way of drug delivery is widely applied, often based upon the assumption that local administration of a drug increases the local and decreases the systemic drug availability. The theoretical pharmacokinetic principles, however, the basis of this way of drug administration, are not as known as the widespread use of local drug administration suggests.

Pharmacokinetic research on the possibilities and limitations of local drug administration is rare. It might, however, be a guide for advantageous local, i.e. intra-arterial, drug administration.

In chapter 1, an overview is given of the many applications of local drug administration in clinical practice, like cancer chemotherapy and thrombolytic therapy, and in experimental research. The theoretical principles of local drug administration are described in the second part of the chapter. An advantage of local over systemic drug administration can either mean an increase of the local drug concentration and/or a decrease of the systemic drug concentration. The increase of the local drug concentration is proportional to the systemic clearance of the drug and inversely related to the blood flow of the target organ. The decline of the systemic concentration is related to the extraction ratio of the drug by the target organ.

Chapter 2 describes the methods that are used in our experiments for the administration of substances into the artery supplying a target. Access to the artery supplying the target organ is gained by cannulating a side-branch of this artery. The different infused substances, which were chosen because of their distinct pharmacokinetic properties, are described.

In literature the clearance of indocyanine green is seen as an indicator of hepatic blood flow. Experiments, described in chapter 3, indicate that pentobarbital anesthesia and hypothermia during the

anesthesia reduce the clearance of indocyanine green. Experiments in anesthetized rats, in which hepatic blood flow is measured simultaneously by electromagnetic flowmeters and the indocyanine green clearance method (chapter 4), seriously question the suitability of indocyanine green to indicate hepatic blood flow.

In chapter 5, a method of following the hepatic drug concentration in time in one experimental animal by taking small liver biopsies is evaluated.

In chapter 6 to 10, local infusions of several substances are compared with their respective systemic infusions at the same dose. The results of experiments described in chapter 6 indicate that local, i.e. intrarenal, administration of hippuric acid, a substance with a high renal extraction ratio, reduces its systemic concentration (as compared to systemic infusion). During intrarenal infusion of Chromium EDTA, a substance with a low renal extraction ratio, the reduction of the systemic concentration is much smaller. Inhomogeneous drug distribution during local but not during systemic infusion may decrease the extraction of the drug by the target organ, resulting in higher systemic concentrations. Intrarenal infusion of propranolol, a substance with a high hepatic clearance, hardly reduces its systemic concentration (chapter 7). Intracardial or in fact intrahepatic administration of the same substance (chapter 8), minimizes its systemic concentration, following the effect of extraction of propranolol by the liver. The experiments described in chapter 8 provide a pharmacokinetic base for the local administration of immunosuppressive drugs with a high hepatic clearance in the described graft. As is demonstrated in chapter 9, local, i.e. intrahepatic, administration of acenocoumarol, a hepatically cleared oral anticoagulant, decreases its systemic concentration. The local, hepatic, concentration does not increase but even decreases. In accordance with theoretical predictions, intrarenal administration of acenocoumarol does not decrease its systemic concentration nor increases its local concentration (chapter 10). Local, intratesticular, administration yields relatively high testicular concentrations, which, because of serious systemic side-effects, cannot be achieved by systemic administration of acenocoumarol.

In chapter 11, experiments are described in which the local, in-

trate testicular infusion of acenocoumarol was applied to investigate the function of vitamin K dependent systems in the testis. The relatively high testicular concentrations of acenocoumarol declined the activity of several biochemical parameters of the function of vitamin K dependent systems, but did not affect fertility.

In chapter 12, the possibilities and limitations of local drug administration, now based on experimental evidence, are described. A discrete outlook in future indicates that as long as a really selective drug is not yet available, local drug administration of more or less selective substances can provide a useful alternative.

SAMENVATTING

In dit proefschrift word verslag gedaan van een experimenteel farmakokinetisch onderzoek in de rat naar de mogelijkheden en beperkingen van lokale toediening van geneesmiddelen. Lokale toediening wil zeggen: toediening van een middel direkt in het aanvoerend bloedvat van een bepaald doelorgaan. Deze speciale toedieningsvorm wordt op vrij uitgebreide schaal toegepast. De achterliggende aanneming is dan dat als een geneesmiddel lokaal wordt toegediend, dit ter plekke leidt tot hoge concentraties van dit middel, terwijl er in de rest van het lichaam maar zeer weinig van het middel terecht komt. Ondanks de wijdverbreide toepassingen van lokale toediening zijn de farmakokinetische principes, die de theoretische basis vormen van deze toedieningsvorm, aan velen onbekend. Er is slechts weinig farmakokinetisch onderzoek gedaan naar de mogelijkheden en beperkingen van lokale toediening. Dit onderzoek echter zou een leidraad kunnen zijn bij het lokaal toedienen van geneesmiddelen.

In hoofdstuk 1 wordt een overzicht gegeven van de vele toepassingen van lokale toediening in de klinische praktijk, zoals kankerchemotherapie, thrombolytische therapie en in experimenteel onderzoek. In het tweede deel van dit hoofdstuk worden de theoretische principes van lokale toediening beschreven. Voordeel van lokale toediening ten opzichte van systemische toediening kan of een verhoging van de lokale concentratie en/of een verlaging van de systemische concentratie betekenen. De verhoging van de lokale concentratie is evenredig met de systemische klaring van de stof en omgekeerd evenredig met de bloeddoorstroming in het doelorgaan. De verlaging van de systemische concentratie is evenredig met de extraktieratio van de stof in het doelorgaan.

Hoofdstuk 2 beschrijft de methoden die gebruikt worden om stoffen toe te dienen in het aanvoerend bloedvat van een doelorgaan. Toegang tot dit aanvoerend bloedvat wordt verkregen door het kanuleren van een zijtak van het bloedvat. De verschillende stoffen, gebruikt in onze studies en gekozen om hun verschillende farmakokinetische eigenschappen, worden eveneens beschreven.

In de literatuur wordt de klaring van indocyanine groen wel gezien als een goede indikator van de leverdoorbloeding. Uit de resultaten van experimenten beschreven in hoofdstuk 3 blijkt dat pentobarbitalverdooving en een lagere lichaamstemperatuur tijdens die narkose de klaring van het indocyanine groen verlaagt. De resultaten van experimenten in verdoofde ratten, waarin met behulp van elektromagnetische flowmeters en met behulp van de indocyanine groen klaringsmethode de leverdoorbloeding wordt gemeten (hoofdstuk 4), doen ernstige twijfel ontstaan aan de waarde van de klaringsmethode als indikator voor de leverdoorbloeding.

In hoofdstuk 5 wordt aangetoond dat het met behulp van kleine leverbiopten mogelijk is om bij één proefdier de leverconcentratie van een stof in de tijd te volgen.

In hoofdstuk 6 tot en met 10 wordt de lokale infusie van een aantal stoffen in een aantal doelorganen vergeleken met systemische infusie in dezelfde dosering van dezelfde stof. Uit de uitkomsten van de experimenten in hoofdstuk 6 blijkt dat lokale, dat wil zeggen intrarenale, toediening van para-aminohippuurzuur, een stof met een hoge extraktie in de nier, de systemische concentratie vermindert vergeleken met systemische toediening. Bij intrarenale toediening van chroom EDTA, een stof met een lage extraktie in de nier, daalt de systemische concentratie veel minder. Inhomogene verdeling van de lokaal toegediende stof over het doelorgaan kan de extraktie van de stof verminderen en leiden tot hogere systemische concentraties. Intrarenale toediening van propranolol, een stof met een hoge leverextraktie, vermindert de systemische concentratie niet of nauwelijks (hoofdstuk 7). Wordt dezelfde stof intracardiaal of in feite direct aan de lever aangeboden, dan daalt de systemische concentratie evenredig aan de extraktieratio van propranolol in de lever (hoofdstuk 8). De experimenten in dit hoofdstuk bieden een farmakokinetische basis voor lokale toediening van immuunsuppressiva met een hoge leverklaring in het beschreven harttransplantaat. Zoals blijkt in hoofdstuk 9 vermindert intrahepatische toediening van acenocoumarol, een oraal antistollingsmiddel, dat door de lever geklaard wordt, de systemische concentratie. De concentratie van de stof in de lever neemt echter niet toe, zij neemt zelfs af. Geheel in overeenstemming met theoretische voorspel-

lingen leidt intrarenale toediening van acenocoumarol noch tot lagere systemische noch tot hogere lokale concentraties (hoofdstuk 10). Direkte toediening van acenocoumarol in de testis leidt tot relatief hoge lokale concentraties die niet bereikt kunnen worden door de stof systemisch toe te dienen.

In hoofdstuk 11 wordt beschreven hoe met behulp van direkte chronische toediening van acenocoumarol in de testis onderzoek gedaan kan worden naar de functie van vitamine K afhankelijke systemen in de testis. De relatief hoge concentraties van acenocoumarol in de testis verminderen wel de activiteit van een aantal biochemische parameters van vitamine K afhankelijke systemen, maar leiden niet tot een vermindering van de fertiliteit.

In hoofdstuk 12 worden de, nu experimenteel onderbouwde, mogelijkheden en grenzen van lokale toediening beschreven. Een voorzichtige blik in de toekomst geeft aan dat zo lang een echt selectief werkend geneesmiddel nog niet beschikbaar is, de lokale toediening van min of meer selectieve middelen een bruikbaar alternatief kan zijn.