



Limitations of Microdialysis in Measuring Unbound Drug Concentrations in the Brain

Xuan LU ¹, Wuqing LIU ², Jianjun GUO ², Hai-Zhi BU ², Jiunn H. LIN ^{2*} & Fang LIN ^{1*}

¹ College of Pharmaceutical Sciences, Soochow University, Suzhou 215123, China.

² Department of Drug Metabolism, 3D BioOptima Co., Ltd.,
1338 Wuzhong Avenue, Suzhou 215104, China

SUMMARY. The purpose of this study was to discuss the suitability of microdialysis and alternative methods for assessing unbound drug concentration in the brain using caffeine ($\log P = -0.55$), carbamazepine ($\log P = 2.1$) and midazolam ($\log P = 3.33$) as the model drugs. By comparison of the unbound concentration directly measured by microdialysis ($C_{md,b}$), concentration in cerebrospinal fluid (C_{CSF}), unbound concentration indirectly measured by brain homogenate binding ($C_{u,b}$) and plasma unbound concentration ($C_{u,p}$), it was concluded that the free drug hypothesis appears applicable to caffeine, carbamazepine and midazolam. Importantly, the application of microdialysis and the use of drug concentration as surrogate can only be used for compounds with low or moderate compounds, while the brain homogenate binding approach appears to be suitable for all compounds.

RESUMEN. El propósito de este estudio fue examinar la idoneidad de los métodos de microdiálisis y alternativos para la evaluación de la concentración del fármaco no unido en el cerebro usando cafeína ($\log P = -0.55$), carbamazepina ($\log P = 2.1$) y midazolam ($\log P = 3.33$) como fármacos modelos. Por comparación de la concentración no unida medida directamente por microdiálisis ($C_{md,b}$), la concentración en el fluido cerebroespinal (C_{CSF}), la concentración no unida medida indirectamente por unión a homogeneizado de cerebro ($C_{u,b}$) y la concentración en plasma no unido ($C_{u,p}$), se concluyó que la hipótesis de fármaco libre parece aplicable a la cafeína, carbamazepina y midazolam. Es importante destacar que la aplicación de microdiálisis y el uso de la concentración de fármaco como sustituto sólo se pueden utilizar para los compuestos con compuestos bajos o moderados, mientras que el enfoque de unión al homogeneizado de cerebro parece ser adecuado para todos los compuestos.

KEY WORDS: Adsorption, Permeability, Central nervous system, Lipophilicity, Microdialysis.

* Authors to whom correspondence should be addressed. E-mails: bluestonelin@hotmail.com (Fang Lin),
jiunh.lin@3dbiooptima.com (Jiunn H. Lin).