

Aeroszol gyógyszerek légúti kiülepedésseloszlásának és egészségre gyakorolt hatásának numerikus modellezése

Doktori értekezés

Jókay Ágnes

Semmelweis Egyetem
Elméleti Orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Farkas Árpád, Ph.D, tudományos főmunkatárs

Hivatalos bírálók: Dr. Kertész Zsófia, Ph.D, tudományos főmunkatárs
Dr. Horváth Gábor, Ph.D, egyetemi docens

Szigorlati bizottság elnöke: Dr. Rontó Györgyi, D.Sc, professor emerita
Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Horváth László, D.Sc, professor emeritus
Dr. Bohács Anikó, Ph.D, egyetemi docens

Budapest
2018

Tartalomjegyzék

Rövidítések jegyzéke	3
1 Bevezetés	5
1.1 Az asztma bronchiale és a COPD definíciója	6
1.2 Az asztma bronchiale és a krónikus obstruktív tüdőbetegség epidemiológiai adatai	7
1.3 Az emberi légzőrendszer felépítése	8
1.4 Terápiás megfontolások az asztma bronchiale és COPD betegségekben	9
1.4.1 Aeroszol gyógyszer definíciója, hatóanyagok	10
1.4.2 A gyógyszerek célterülete	11
1.4.3 Célterületen kívül kiülepedett gyógyszer, potenciális mellékhatások	13
1.4.4 Tisztulási mechanizmusok	14
1.4.5 Az inhalációs eszközök tulajdonságai	14
1.4.6 Az inhalált gyógyszerek dózisa, dózis fogalmak	18
1.4.7 A légzés erőssége és a gyógyszer dózisa és részecskemérete közötti kapcsolat	18
1.4.8 Együtműködés a beteggel	19
1.5 Módszerek az aeroszol gyógyszerek légúti kiülepedésének vizsgálatára	20
1.5.1 <i>In vivo</i> módszerek	20
1.5.2 <i>In silico</i> módszerek, numerikus modellek	22
1.5.3 <i>In vitro</i> módszerek	25
2 Célkitűzések	28
3 Módszerek	29
3.1 A vizsgálati csoportok és gyógyszer-eszköz párosok meghatározása	29
3.2 Spirometriás vizsgálatok	29
3.3 Az egyénre szabott emittált dózis, az MMAD és a részecske-méreteloszlás meghatározása	31
3.4 A numerikus modell validálása mérési eredményekkel	34
3.5 A Sztochasztikus Tüdőmodell alkalmazásának rövid leírása	35
3.6 Egyénre szabott gyógyszer- és eszközválasztás	36
3.7 Egyéni és csoportban végzett munka elkülönítése	36

4	Eredmények	38
4.1	A spirometriás mérések eredményei	38
4.2	Egyéni MMAD értékek meghatározása	40
4.3	Spirometriás (IVC ₀) és az eszközön át rögzített belégzési levegőtér fogat (IVC) közötti összefüggések meghatározása	43
4.4	Egyéni emittált dózisok meghatározása	45
4.5	Az egyéni részecske-méreteloszlások meghatározása	47
4.6	A depozíciós modell validálásának eredményei	49
4.7	A Sztochasztikus Tüdőmodellel végzett depozíció számítások eredményei	53
4.8	Egyénre szabott gyógyszer- és eszközválasztás	62
5	Megbeszélés	68
6	Következtetések	75
7	Összefoglalás	78
8	Summary	79
9	Irodalomjegyzék	80
10	Saját publikációk	90
11	Köszönetnyilvánítás	92

Rövidítések jegyzéke

Acin: acináris régió

BAM (breath-actuated mechanism): légzés által aktivált mechanizmus

Bronch: bronchiális régió

br: bronchiolus respiratórius

CFC (chlorofluorocarbon): klorofluorokarbon

CFD (computational fluid dynamics): numerikus áramlástan

COPD (chronic obstructive pulmonary disease): krónikus obstruktív tüdőbetegség

CT (computer tomography): komputertomográfia

DPI (dry powder inhaler): szárazpor inhalátor

EBUS (endobronchial ultrasound): endobronchiális ultrahang

ET (extrathoracic region): extratorakális régió

FEV₁ (forced expiratory volume in 1 second): erőltetett kilégzési másodperctérfogat (L)

FRC (functional residual capacity): funkcionális reziduális kapacitás (L)

FRF (fine particle fraction; FPF): finom részecske frakció (-)

FVC (forced vital capacity): forszírozott vitálkapacitás (L)

GINA: Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma

GOLD: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease

GR (glucocorticoid receptor): glükokortikoid receptor

HFA (hydrofluoroalkane): hidrofluoroalkán

ICS (inhaled corticosteroid): inhalációs kortikoszteroid

IVC₀ (inspiratory vital capacity): standard spirometria során mért belégzési vitálkapacitás (L)

IVC: inhalációs eszközön át beszívott levegő térfogata (L)

LABA (long-acting β_2 -agonist): hosszú hatású β_2 -receptor agonista

LAMA (long-acting muscarinic antagonist): hosszú hatású muszkarin-receptor antagonist

LTRA (leukotriene receptor antagonist): leukotrién receptor antagonist

MMAD (mass median aerodynamic diameter): tömeg szerinti medián aerodinamikai átmérő

OCT (optical coherence tomography): optikai koherencia tomográfia

PET (positron emission tomography): pozitronemissziós tomográfia

PIF₀ (peak inspiratory flow): standard spirometria során mért belégzési csúcsáramlás (L/perc)

PIF: inhalációs eszközön át mért belégzési csúcsáramlás (L/perc)

pMDI (pressurised metered-dose inhaler): adagolószelepes inhalációs készülék

Q: belégzési térfogatáram (L/perc)

SLDM (Stochastic Lung Deposition Model): Sztochasztikus Tüdőmodell

SPECT (single photon emission computed tomography): egy-foton emissziós tomográfia

T_{be}: belégzési idő (s)

T_{b-t}: benntartási idő (s)

T_{ki}: kilégzési idő (s)

1 Bevezetés

Napjainkban az asztma és krónikus obstruktív tüdőbetegség (COPD) kezelésében a gyógyszerek aeroszol formában történő bevitele a kezelés legelterjedtebb módja. Inhalációs terápiában kevesebb gyógyszerre van szükség a *per os* terápiához viszonyítva, ezáltal a mellékhatások mérséklődése is tapasztalható. A légzőszervi betegségek kezelése mellett a gyógyszerek inhalációs úton történő bejuttatása más betegségek kezelésében is kezd teret nyerni. Számos hormon – például inzulin, kalcitonin, növekedési hormonok – pulmonális adagolásának hatékonyságát vizsgálták humán alkalmazás és állatkísérletek során, ezek közül az inzulin esetében tapasztaltak komolyabb előrelépést (Rónai 2016).

A terápiás hatékonyság erősen függ a gyógyszer légúti kiülepedésselőlésétől. Ahhoz, hogy a gyógyszer biológiailag a lehető legjobban hasznosuljon, a megfelelő mennyiségű és összetételű gyógyszert a célterületre kell juttatni, és minimalizálni kell a gyógyszer célterületen kívüli kiülepedésének a mennyiségét.

Az inhalált aeroszol gyógyszerek egyénspecifikus légúti kiülepedésselőlését jellemzésének a napi orvosi gyakorlatban a közeljövőben megvalósítható ígéretes módja a numerikus modellezés, amely noninvazív, gyors, költséghatékony, és lehetőség van szinte tetszőleges számú tényező együttes hatásának elemzésére. Ezzel szemben az *in vivo* humán kísérleteknek jelentős költségvonzatuk lenne, azokat a sugárterhelés veszélye miatt a napi gyakorlatban alkalmazni nem lehet, és a módszer felbontása többnyire nem lenne elégséges a lokális terhelések mérésére.

Az egyénre szabott gyógyszerbevitel optimalizálásához szükség van: (i) a beteg légutak jellemzőinek, (ii) a beteg légzési módja sajátosságainak, (iii) az aeroszol gyógyszerek és (iv) azokat légutakba juttatni képes inhalációs eszközök tulajdonságainak, valamint (v) a légúti kiülepedési mechanizmusoknak minél pontosabb ismeretére. Emellett figyelembe kell venni, hogy a beteg képes-e az orvos által felírt gyógyszer-eszköz párost az előírásoknak megfelelően használni. Továbbá hasznos információ a tüdő tisztulási mechanizmusainak és a gyógyszer felszívódási sebességének az ismerete.

Jelen kutatás a Kutatási és Technológiai Innovációs Alap által finanszírozott együttműködési projekt keretében valósult meg, ahol az együttműködő partnerek az

MTA Energiatudományi Kutatóközpont, a Wigner Fizikai Kutatóközpont és a Semmelweis Egyetem Pulmonológiai Klinikája volt. Magam részéről az MTA Energiatudományi Kutatóközpont kutatócsoportjában dolgoztam.

Munkám során az aeroszol gyógyszerbevitel légzési paramétereiktől, valamint az aeroszol gyógyszer és inhalációs eszköz tulajdonságaitól való függését tanulmányoztam és aktívan részt vettem az egyénre szabott aeroszol gyógyszerterápia optimalizálása egy elvi lehetőségének kidolgozásában, a módszer tesztelésében és megvalósításában.

1.1 Az asztma bronchiale és a COPD definíciója

A doktori munkám keretében az aeroszol gyógyszerek légúti kiülepedésselőzlását az asztma és COPD betegségek esetében tanulmányoztam.

A nemzetközi szakmai ajánlás (Global Initiative for Asthma Management and Prevention) definíciója alapján az asztma egy heterogén megbetegedés, amelyet általában krónikus légúti gyulladás jellemez (GINA 2017). A gyulladás kialakulásában számos sejt és sejtproduktum vesz részt. A légúti áramláskorlátozottság spontán vagy gyógyszerre teljesen vagy részben reverzibilis. A gyulladás következménye a szintén változó mértékben jelentkező bronchiális hiperreaktivitás. Ez tulajdonképpen a hörgőrendszer túlérzékenységét jelenti különböző exogén és endogén stimulusokkal szemben. Az időszakos légúti áramlási korlátozottság a hörgő simaizom kontrakció, a nyálkahártya ödéma, a mucus hiperszekréció és előrehaladottabb esetekben a légúti strukturális átépülés (remodeling) következménye. Légúti strukturális átépülés esetében a légúti obstrukció már vissza nem fordítható, irreverzibilis (Magyar és Losonczy 2012). Az asztma kialakulását és fennállását vélhetőleg genetikai és környezeti tényezők együttesen okozzák, ezért farmakogenomikai különbségek is állhatnak a terápiára adott válasz nagy variabilitása mögött (Martinez 2007).

A nemzetközi szakmai ajánlás (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) definíciója szerint a COPD egy gyakori, megelőzhető, kezelhető betegség, melyet folyamatosan jelenlévő tünetek (elsősorban fulladás, köhögés, köpetürítés) és légúti áramláskorlátozottság jellemez, amelynek oka az alveolusok és/vagy légutak (kiemelten kislégutak) károsodása (GOLD 2017). Kiváltó oka leggyakrabban a különböző részecskék (dohányzás, légszennyezők) károsító hatása. A betegek egy

jelentős része súlyossági stádiumtól függetlenül egy vagy több társbetegségtől is szenved, melyek hozzájárulhatnak a betegség súlyosbodásához és a korai halálozáshoz.

A levegő áramlásának korlátozását jellemzően a kislégutak betegsége (obstruktív bronchiolitisz) és a parenchymális destrukció (emfizéma) okozza, amelyek mértéke egyénenként eltérő. A krónikus obstruktív bronchitisz és emfizéma kórfejlődése eltérő ugyan, de gyakran egymáshoz társulnak, és egy adott betegnél a bronchitiszes vagy emfizémás elem dominanciája állapítható meg. Ennek következtében a légutak beszűkülnek, a kislégutakhoz tartozó alveoláris képletek elpusztulnak, és a tüdő elveszti rugalmasságát. A kislégutak gyulladásos strukturális átépülése (remodeling) az áramlási ellenállás növekedéséhez vezet (Vastag és Magyar 2012).

1.2 Az asztma bronchiale és a krónikus obstruktív tüdőbetegség epidemiológiai adatai

Az elmúlt évtizedekben folyamatosan nőtt az obstruktív tüdőbetegségben szenvedők száma a világon és Magyarországon egyaránt. Becslések szerint a világon mintegy 300 millió ember szenved asztmától, és kb. 250 000 főre becsülhető azok száma, akik évente a betegség következtében veszítik életüket (GINA 2015, Saillaja 2014, Farkas és mtsai 2015). A COPD megbetegedési és halálozási adatai sem mutatnak kedvezőbb képet. A COPD jelenleg a negyedik vezető halálok a világon, és az Egészségügyi Világszervezet becslése szerint 2030-ra a harmadik helyet fogja elfoglalni (GOLD 2013).

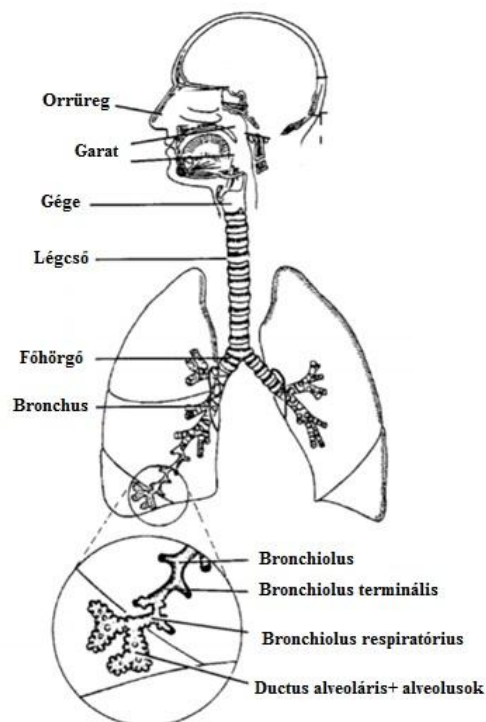
Magyarországon az asztma esetében valós epidemiológiai helyzetre csak következtetni lehet. A hazai asztma epidemiológiai adatok valójában nyilvántartási adatok, a tüdőgondozói hálózatban asztma diagnózissal regisztrált felnőtt betegek képezik a becslés alapját, így feltehetőleg alulbecsült az asztma valódi előfordulási gyakorisága. 2015-ben a tüdőgondozókban regisztrált asztmások száma 290 422 fő volt, amely 2,9%-os prevalenciának felel meg. Az elmúlt néhány évben ez a szám érdemben nem változott. A COPD vonatkozásában Magyarországon a tüdőgyógyászati hálózatban nyilvántartott betegek száma 2015-ben 183 800 fő volt, amely 1,8%-os prevalenciának felel meg, ez messze alulmarad a legalább félmillióra becsült betegszámnak (Korányi bulletin 2016).

Gazdasági jelentőségüket tekintve mind a két betegség jelentős terhet ró az egyénre és a társadalomra. Az Európai Unióban az összes egészségügyi kiadás 6%-ára

becsülhető a légúti betegségekhez köthető kiadás, amelynek 56%-át a COPD-re fordított költségek teszik ki. Az asztmára fordított költségek eltérők az egyes fejlett országok egészségügyi rendszereiben, azonban direkt és indirekt költségei is jelentősek. Az asztmával kapcsolatos legjelentősebb direkt költséget az exacerbációk kezelése jelenti (Odler 2016).

1.3 Az emberi légzőrendszer felépítése

A légutak morfológiája jelentősen befolyásolja a tüdőbe áramló és tüdőből kiáramló levegő és a benne lévő részecskék áramlási karakterisztikáját. A levegő légutakon belüli áramlása során változik a nyomás, a térfogatáram, az áramlás iránya és a páratartalom. Mindezek együttes hatása, továbbá a különböző szöveti felületeken létrejövő áramlás és a receptorok mennyiségi eloszlása jelentősen befolyásolja a kiülepedés hatékonyságát. Ezért a légutak szerkezetének ismerete fontos a gyógyszerbevétel tervezésénél és a modell alkotás folyamatában. Az 1. ábrán a Nemzetközi Sugárvédelmi Bizottság (ICRP, International Commission on Radiation Protection) légzőrendszeri modellje látható (ICRP 1994).



1. ábra: Az emberi légzőrendszer szerkezete.

Az ICRP modell négy anatómiai régióra osztja fel a légutakat: (1) extratorakális régió (száj, orr, garat, gége), (2) bronchiális régió (trachea, főhörgők, hörgők), (3) a bronchiolusok régiója (bronchiolusok, bronchiolus terminális), és (4) az alveoláris régió (bronchiolus respiratórius, ductus alveoláris, zsákok, alveolusok). Nagyjából 300 millió alveolus található a tüdőben. Az alveolusokat tüdőkapillárisok szövik át, amelyek hatalmas hálózatot képeznek (kb. 280 milliárd kapilláris). Ez nagyjából 140 m²-nyi légzőfelületnek felel meg (El-Sherbiny és mtsai 2015).

A fent említett légzőrendszeri felosztás mellett léteznek más felosztások is, így például beszélhetünk centrális és perifériás légutakról vagy nagy- és kislégutakról. A mindennapi orvosi gyakorlat számára hosszú ideig bevált az a leegyszerűsítő felosztás, amely a porcós vázat tartalmazó nagylégutakat centrális, az összes többi perifériás légútnak nevezte. Jelenleg a kislégút fogalma szűkebb a perifériás légútnál (Herke 2012). A kislégutak a porcós vázat már nem tartalmazó 2 mm-es vagy annál kisebb átmérőjű légutak, amelynek utolsó elemei a bronchiolus respiratóriusok (Burgel és mtsai 2013).

1.4 Terápiás megfontolások az asztma bronchiale és COPD betegségekben

Az asztma és a COPD gyógyszeres terápiájára vonatkozóan jól meghatározott irányelvek (GINA, GOLD) állnak rendelkezésre.

Asztmában a rendszeresen alkalmazott fenntartó/megelőző terápia alapját a kontrollált állapot elérése és hosszú távú fenntartása, illetve a betegség jövőbeni rizikójának csökkentése jelenti. A fenntartó kezelés során a betegség súlyosságának megfelelően (kontrolláltsági fok) a terápia 5 lépcsőben valósulhat meg. Alapja a rendszeres, súlyossági foknak megfelelő dózisban alkalmazott inhalációs kortikoszteroid (ICS) kezelés, amely szükség esetén kiegészíthető hosszú hatású inhalációs β_2 -receptor agonista (LABA) adásával. Azonban LABA-t nem szabad monoterápiában alkalmazni, mivel nem rendelkezik számottevő gyulladáscsökkentő hatással. Így „elfedheti” a háttérben meghúzódó hörgőnyálkahártya gyulladást, amely fokozott hiperreaktivitást is jelent, és így fokozott rizikót az akut súlyos asztma kialakulására. További lehetőségként, nem megfelelő kontrollszint esetén teofillin és leukotrién receptor antagonist (LTRA) is alkalmazható (Magyar és Losonczy 2012, Vastag és Magyar 2012, Odler 2016).

A COPD-ben a fenntartó gyógyszeres kezelés alapja az inhalációs hörgőtágítók rendszeres alkalmazása, egyes klinikai fenotípusokban inhalációs kortikoszteroiddal kiegészítve, melyek a tüneteket és a légzési tartalékokat javítják. Tartósan stabil állapot esetén a korábban beállított ICS terápiáról történő visszalépés mérlegelhető, de gondos utánkövetést igényel, mert egyes esetekben az meredekebb erőltetett kilégzési másodperctérfogat (FEV_1) veszteség, gyakoribb exacerbációt, romló életminőséget eredményezhet (Somfay 2016).

1.4.1 Aeroszol gyógyszer definíciója, hatóanyagok

Az aeroszokok fizikai-kémiai értelemben gáznemű hordozóból (diszperziós közeg) és abban elosztatott szilárd vagy cseppfolyós részecskékből álló aerodiszperz rendszerek. A belégzésre szánt készítmények olyan folyékony vagy szilárd gyógyszerkészítmények, amelyek gőz vagy aeroszol formájában a tüdőbe juttatva lokális vagy szisztémás hatást fejtenek ki. Egy vagy több hatóanyagot tartalmaznak megfelelő vivőanyagban oldva vagy diszpergálva (Pharmacopoea Hungarica Editio VIII).

Munkám során gyulladáscsökkentő (inhalációs kortikoszteroid), hörgőtágító (hosszú hatású β_2 -receptor agonista és hosszú hatástartamú muszkarinreceptor-antagonista) és kombinált gyógyszerkészítmények (inhalációs kortikoszteroid plusz hosszú hatású β_2 -receptor agonista) *in vitro* és *in silico* vizsgálataival foglalkoztam.

Az inhalációs kortikoszteroidok (ICS) csökkentik az asztmában és COPD-ben jellemző krónikus gyulladást. A különféle inhalációs kortikoszteroidok készítményekkel – ekvipotens dózisban adva – közel azonos hatás érhető el. A leggyakoribb gyulladáscsökkentőként alkalmazott hatóanyagok a beklometazon, budezonid, ciklezonid, flutikazon és a mometazon-furoát. A kortikoszteroidok a glükokortikoid receptorhoz (GR) kötve fejtik ki gyulladáscsökkentő és immunmoduláló hatásukat (Magyar és Losonczy 2012, Vastag és Magyar 2012).

A hosszú hatású β_2 -receptor agonisták (LABA) olyan hörgőtágítók, amelyek csökkentik a simaizom tónusát azáltal, hogy stimulálják a sejtmembrán β_2 -receptor komplexét és megemelik a ciklikus adenzin-monofoszfát (cAMP) szintet. A forgalomban lévő két hosszú hatású inhalációs β_2 -agonista – a formoterol és szalmeterol – hasonló hatású és hatástartalmú szerek, ugyanakkor a formoterol hatása gyorsabban jelentkezik, mint a szalmeterolé. A β_2 -agonisták hörgő simaizom relaxációt

(hörgőtágulat) előidéző hatásukon túl az asztma kezelés szempontjából egyéb jótékony hatással is rendelkeznek (például gátolják a hízósejtekből, eozinofilekből és makrofágokból való mediátor és citokin felszabadulást, bronchoprotektív hatásúak számos hörgőgörcsöt provokáló ágenssel szemben) (Vastag és Magyar 2012).

A hosszú hatástartamú muszkarinreceptor-antagonisták (LAMA) olyan hörgőtágítók, amelyek a vagus idegvégződéseken gátolják az acetilkolin kötődését a hörgő-simaizomsejt muszkarinreceptorain, ezáltal nem jön létre a bronchokonstriktió. A hatás nem szelektív, az M_1 -, M_2 - és M_3 -receptorokra egyaránt hatnak. Jelenleg ismert vegyületei az ipratropium-bromid, oxytropium-bromid és a tiotropium-bromid. Hatását a β_2 -receptor agonistáknál lassabban fejti ki és az elért hörgőtágító hatása is kisebb (Vastag és Magyar 2012).

A kombinált kezelésnek (ICS+LABA) klinikailag számos előnyös hatása van. Bebizonyosodott például, hogy az egy beviteli eszközön keresztül együtt adagolt ICS és LABA legalább olyan hatásos, mintha két különböző inhalációs eszközön keresztül történne a két hatóanyag leadása. Az ICS elősegíti a β_2 -receptor expressziót és szenzitivitást, a β_2 -agonista pedig elősegíti a szteroid plusz szteroidreceptor-komplex sejtmagba való bejutását. Vagyis a két szer együttes hatása meghaladja a szerek önálló hatásának egyszerű összegződését, ún. szinergizmus tapasztalható (Magyar és Losonczy 2012).

1.4.2 A gyógyszerek célterülete

Ahhoz, hogy a gyógyszer biológiailag hasznosuljon, a gyógyszert a célterületre kell juttatni. A célterület a kórképtől és a hatóanyagtól függően változhat. Az asztma és a COPD betegségek esetében lokális légúti hatást szeretnének elérni, ennek megfelelően a tüdőben a hatóanyagok célterületét elsősorban a receptorok térbeli és sűrűségbeli eloszlása és a betegség helye határozza meg. Mivel a hörgőrendszer összehúzódásai (szűkületei) nem egyenletesen jelentkeznek, a gyógyszerek depozícióeloszlása sok esetben regionális variabilitást mutat. Így a gyógyszer célterülete egyénekenként is, valamint egy beteg esetében a betegség súlyosságától és állapotától függően is változhat (Horváth és mtsai 2016, Darquenne 2012, Usmani és mtsai 2005, Rónai 2016).

Több hatóanyag együttes adásakor előfordulhat, hogy a célterület különböző. Az asztma és COPD kezelésében alkalmazott inhalációs kortikoszteroidok és hörgőtágítók

receptorai a hörgőrendszerben mindenhol megtalálhatóak, de különböző receptor sűrűséggel fordulnak elő (1. táblázat) (Horváth és mtsai 2016, Oakley és mtsai 1997).

A glükokortikoid receptor az inhalációs kortikoszteroid célreceptora, a legtöbb sejttípusban megtalálható a légutak teljes hosszában, ideértve az alveolusokat is. Ezért az inhalációs szteroiddal a légutak teljes hosszát szeretnék elérni, azon belül a 2 mm-nél kisebb átmérőjű bronchiolusoknak tulajdonítanak nagyobb jelentőséget (Barnes 2004, Rónai 2016). Az ICS hatóanyag célterületre juttatása szempontjából Tulic és Hamid egy mélyebbre jutó, kislégutakat is elérő, homogénebb tüdőbeli kiülepedést tekint kedvezőnek (Tulic és Hamid 2006).

A β_2 -receptorok az asztma és COPD kezelésben fontos LABA hörgőtágítók receptorai, melyek számos sejten megtalálhatók, ideértve a simaizomsejteket és a légúti epithelsejteket is. A receptorok száma a bronchiális simaizmokban egyenletesen magas a teljes hörgőrendszerben. A légúti epithélium, submucosa mirigyeivel kiegészülve a β_2 -receptorok jelenléte növekszik a periféria felé. Legnagyobb számban a tüdő parenchymában vannak jelen (Horváth és mtsai 2016, Dekkers és mtsai 2012, Yates és mtsai 1996). Ikeda és mtsai tanulmánya szerint a β_2 -adrenerg receptor relatív sűrűsége a légúti generációs szám növekedésével nő (Ikeda és mtsai 2012). Carstairs és mtsai munkájában viszont a konduktív légutakat tekintve a bronchodilátorok célterületeinek a simaizmokban található β_2 -receptorok előfordulási gyakorisága miatt (Carstairs és mtsai 1985).

Az emberi tüdőben az M_3 -receptorok a LAMA hörgőtágítók receptorai, amelyek a bronchiális tónus és a mucus szekréció szabályozásáért felelősek. Elhelyezkedésüket tekintve a nagylégutakban nagyobb sűrűséggel találhatók meg, mint a kislégutakban (Ikeda és mtsai 2012). Barnes szerint a muszkarin receptorok szinte kizárólag a nagyobb átmérőjű proximális légutakban találhatók meg (Barnes 2004).

1. táblázat: A leggyakrabban használt inhalációs gyógyszerek receptorainak hörgőrendszeri eloszlása (Horváth és mtsai 2016).

Receptorok	Receptorok elhelyezkedése a hörgőrendszer eloszlásainak megfelelően		
	Jellemzően centrális (nagy légút)	Jellemzően perifériás (kis légút)	Alveoláris régió
GR	+++	+++	+++
β_2	+	++	+++
M₃	+++	+	+/-
Receptorok	Receptorok gyakorisága a tüdőstruktúráknak megfelelően		
	Magasabb	Alacsonyabb	Megtalálható
GR	alveolus fala, bronchiális erek endotéliuma, simaizomzata	légúti epitélium, simaizom	bazofil, neutrofil, eozinofil granulocita, limfocita, monocita, makrofág
β_2	légúti simaizom, alveoláris fal, II. típusú pneumocita	légúti epitélium, submucosa mirigyei, vaszkuláris simaizom	kapilláris endotélium
M₃	légúti simaizom	légúti epitélium, submucosa mirigyei	makrofág, T-limfocita

1.4.3 Célterületen kívül kiülepedett gyógyszer, potenciális mellékhatások

A nem megfelelő mennyiségű, illetve a nem megfelelő célterületre juttatott hatóanyag potenciálisan terápiás hatástalanságot, vagy helyi, illetve szisztémás mellékhatásokat válthat ki (Horváth és mtsai 2016, Darquenne 2012, Usmani és mtsai 2005). Így az asztma és COPD terápia beállításánál nem elég pusztán a gyógyszer célterületre juttatására fókuszálni, hanem törekedni kell a célterületen kívül kiülepedett gyógyszer mennyiség minimalizálására, csak úgy, mint a szisztémás terhelés elkerülésére.

Az ICS-k lokális mellékhatásai az oropharyngeális kandidiázis, a rekedtség és ritkán a belégzés okozta irritáció miatti köhögés (Asztma szakmai irányelv 2007). Az ICS-k szisztémás mellékhatásainak előfordulási gyakoriságát illetően különbségek vannak, de felnőtteken 400 µg alatti napi dózisu budesonid vagy ezzel ekvivalens dózisu más ICS nem okoz problémát. Magas dózisban tartósan adott ICS esetén az ismert szteroid mellékhatások a bőrelvékonyodás finom bőr alatti bevérvéssel, a mellékvese

szuppresszió, a csontritkulás, a katarakta és a glaukóma lehetnek (Magyar és Losonczy 2012).

A hosszú hatású β_2 -agonisták rendszeres használata is járhat mellékhatásokkal, hasonlóan a rövid hatású szerekhez, részleges tolerancia alakulhat ki, azaz a szerek hörgőtágító és protektív hatása a kezelés során csökkenhet (Asztma szakmai irányelv 2007). A hosszú hatású inhalált β_2 -agonisták kevesebb szisztémás mellékhatást okoznak, mint a tablettában adott β_2 -agonisták. Inhalációs beviteli út mellett leginkább kardiovaszkuláris stimuláció (pl. szapora szívpulzus), vázizomzat tremor – amely néhány hetes terápia után csökken vagy teljesen meg is szűnhet – és hipokalémia jelentkezhet (Magyar és Losonczy 2012).

Az antikolinerg szerek elsőként választandó gyógyszerek a krónikus obstruktív tüdőbetegségek kezelésekor, mivel bronchodilatátor hatásuk mértéke megegyezik a béta-mimetikumokkal, mellékhatásuk pedig még nagy dózisok mellett is kevés van (pl. szájszárazság) (Magyar és Losonczy 2012).

1.4.4 Tisztulási mechanizmusok

A légutak védekező rendszerének elsődleges funkciója az idegen részecskék légzőrendszerbe jutásának megakadályozása és a légutak tisztán tartása. A légzőrendszer az aeroszol gyógyszert idegen részecskeként érzékeli, próbál megszabadulni tőle és megakadályozni a részecske és a tüdő sejtjei közötti kölcsönhatást, amely a terápia hatékonyságának csökkenéséhez vezet.

A belélegzett részecskék tisztulási mechanizmusa függ a kiüledés helyétől, például azok a részecskék, amelyek a tracheobronchiális régióban ülednek ki, a mukociliáris nyák közreműködésével tisztulnak, míg azok a részecskék, amelyek a mélyebb alveoláris régiót érik el, a makrofágok által ürülnek ki (El-Sherbiny és mtsai 2011).

1.4.5 Az inhalációs eszközök tulajdonságai

A gyógyszer légutakba juttatásához különböző technikával működő belégző eszközök állnak rendelkezésre. Jelenleg több mint 200 inhalációs eszköz érhető el világszerte (eredeti eszközöket és generikumokat is figyelembe véve). Az egyes belégzők között

jelentős különbségek vannak a készülék technikai felépítése, a tárolt hatóanyag(ok) fizikai tulajdonságaiban, az emittált gyógyszer szemcsenagysága és méreteloszlása, a készülék alkalmazásának egyszerűsége, illetve a készülék által kibocsátott gyógyszer tüdőbe jutó hányadának (tüdőbeli depozíciójának) mértéke között. Az inhalációs eszköz jellemzői befolyásolják az adott betegnél a terápia sikerességét és esetenként a szükséges dózist is. A kezelés sikeressége nagymértékben függ a megfelelő inhalációs eszköz kiválasztásától, az adott eszköz helyes használatának megfelelő szakember által történő rendszeres oktatásától, és az inhalációs eszköz beteg által történő helyes alkalmazásától (Müller és mtsai 2012, Odler 2016).

Az adagolószelepes aeroszol (MDI, metered dose inhaler) egy hajtógáz asztmához tartozó oldat, amely a gyógyszer pontosan kimért adagját juttatja egy puffban a külvilágba. A hatóanyag folyadék, amely a készülék alkalmazása során gáz formájában távozik. A klasszikus „asztmapumpák” hajtógáza a klorofluorokarbon (CFC) volt, ezeket már kivonták a forgalomból. Ma a legtöbb esetben a CFC helyettesítésére a hidrofluoroalkán (HFA) valamely vegyületét alkalmazzák. Az új HFA hajtógázzal működő adagolószelepes készülékek esetében a régi eszközöknél magasabb a tüdőben deponálódó gyógyszer mennyisége és ez a tüdőbeli depozíció még tovább növelhető, ha a gyógyszer nem szuszpenziót, hanem oldatot képez a HFA-val. Az oldatból keletkező aeroszol 60%-a belelegezhető mérettartományba esik, szemben a CFC-s szuszpenzióval, amely hozzávetőlegesen megduplázza a tüdőbe kerülő mennyiséget. Ezt az új eszközökre átállított betegek esetében a dózisszámolásnál figyelembe kell venni (például a beklometazon esetében a klasszikus MDI-ből inhalálva 500 µg megfelel 250 µg új generációs MDI-ből adott beklometazonnak, mert az eszközből emittált részecskeméret kisebb lesz, és jobban eléri a tüdőt). Az új generációs adagolószelepes pumpák esetében a betegnek a gyógyszer belégzését és adagolását továbbra is szükséges koordinálni (Müller és mtsai 2012, Odler 2016).

Az MDI belégzők hátrányait kiküszöbölendő fejlesztették ki a szárazpor inhalátorokat (DPI, dry powder inhaler), amelyek a beteg belégzési erejét használják fel a gyógyszer tüdőbe juttatása céljából, hajtógázt nem tartalmaznak. A száraz gyógyszerkészítmény deaggregációja a beteg légzésének következtében történik meg. Hagyományos, hordozó alapú készítmények esetén a turbulens légáram által mozgásba hozott részecskék egymással és a fallal is ütköznek, amelynek következtében az aktív

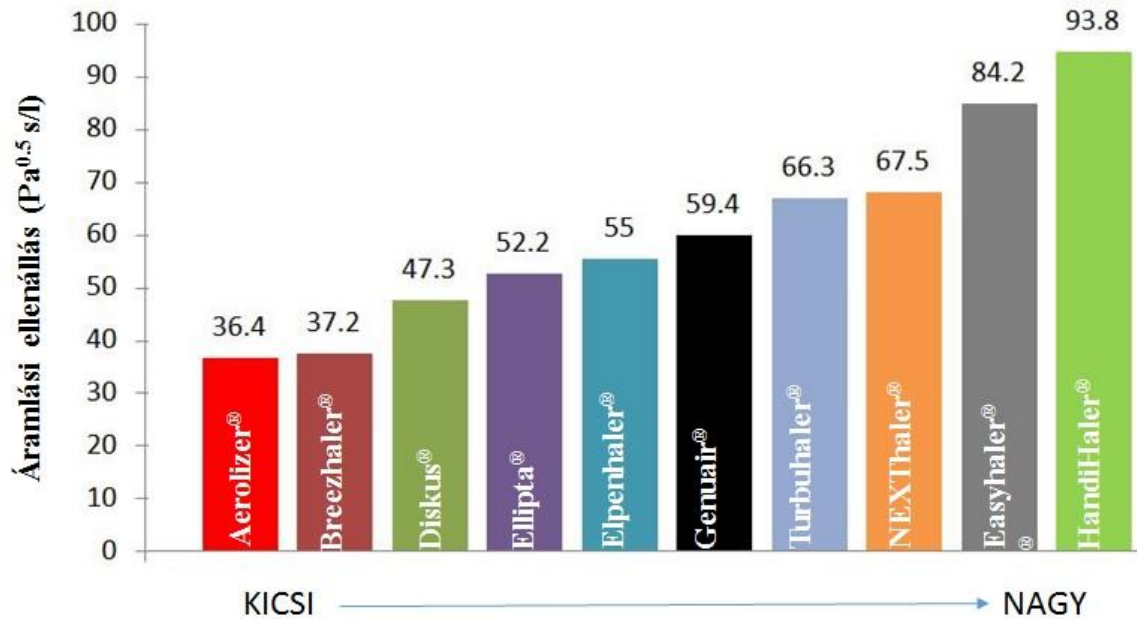
hatóanyag(ok) a vivőanyagról leválnak. Egyes eszközökben (pl. Handihaler[®]) a beépített rács segíti a poraggregátumok szétesését (Wynn és Nichols 2009). A DPI-k helyes alkalmazása kisebb mértékű koordinációs képességet igényel a betegtől, mint az MDI-k használata. A pulmonális depozíció mértéke függ az eszköz belső ellenállásától is (Müller és mtsai 2012).

A szárazpor inhalátorok belső ellenállása

Mind az asztma, mind a COPD ellátására vonatkozóan nemzetközi ajánlás hangsúlyozza, hogy az inhalációs eszköz megválasztása és a helyes eszközhasználat a gyógyszer elrendelő, megfelelő szakképesítéssel rendelkező orvos feladata. Az eszközválasztást minden beteg esetében személyre szabottan a betegség és a beteg igényeit figyelembe véve kell megtenni az ajánlások szerint (Müller és mtsai 2012).

A különböző porbelégzőknek más ellenállásuk (R) van, amely meghatározza a rajtuk keresztül elérhető térfogatáramot (q). Az eszköz ellenállása az $R = \sqrt{\Delta P/q}$ képlet alapján a térfogatáram (q) és nyomásesés (ΔP) mérésével számolható ki. Mértékegysége: $\sqrt{\text{Pa s/L}}$.

Egyes DPI-k belégzésre aktiválódnak (BAM, breath-activated mechanism), azaz egy bizonyos áramlási küszöbértéket (belégzési szívóerőt) kell elérni ahhoz, hogy a gyógyszer elhagyja a készüléket és a hatóanyag leváljon a vivőanyagról. A nagy belső ellenállással rendelkező eszközöknél előfordulhat, hogy a beteg a gyógyszer leadásához szükséges belégzési térfogatáramot nem tudja elérni. A szakirodalomban néhány DPI eszközre vonatkozóan megtalálhatók az adatok az áramlási ellenállás tekintetében. A szakirodalmi adatokat eszközönként összegyűjtöttem, majd átlagoltam (Al-Showair és mtsai 2007, van der Palen 2003, Malmberg és mtsai 2014, Krüger és mtsai 2014, Clark és Hollingworth 1993, Hirst és mtsai 2001, Janssens és mtsai 2008, Assi és mtsai 2006, Nadarassan és mtsai 2010, Tarsin és mtsai 2006, Borgström és mtsai 1994, Vidgren és mtsai 1994, Corradi és mtsai 2014, Chrystyn és Niederlaender 2012, Azouz és mtsai 2015, Brand és mtsai 2009, Prime és mtsai 2015, Donovan és mtsai 2012, de Boer, 2015). A 2. ábra néhány, Magyarországon forgalomban lévő eszköz áramlási ellenállását szemlélteti az átlagolt irodalmi adatok alapján.



2. ábra: Szárazpor inhalációs eszközök áramlási ellenállása.

A 2. ábrán látható, hogy az Aerolizer® és a Breezhaler® ellenállása kicsi, a Diskus®, Ellipta®, Elphenhaler® és a Genuair® közepes ellenállású készülékek, míg a Turbuhaler®, NEXThaler®, Easyhaler® és a HandiHaler® ellenállása nagy.

Ha az eszköz ellenállása nagy, akkor a betegnek nagyobb erővel kell azt szívnia ahhoz, hogy az eszközön belül a por deaggregációjához és a gyógyszerleadáshoz szükséges áramlás létrejöjjön. A nagyobb ellenállás másik következménye az, hogy a száj-garatúrben az áramlási sebesség kisebb lesz, így a hátsó garatfalnál lévő éles kanyart a trachea felé az aeroszol könnyebben tudja bevenni. Azaz az impakció a felső légutakban kisebb mértékű lesz, és a gyógyszer nagyobb hányada képes a tüdőbe jutni. Így a nagyobb ellenállású eszköz több hatóanyagot juttat a tüdőbe, és kevesebb mellékhatást okoz (Jókay és mtsai 2016).

Ha az eszköz ellenállása kicsi, akkor kisebb erővel is elég megszívni ahhoz, hogy a hatóanyag távozzon belőle. Kis ellenállás esetén nagyobb az esélye, hogy a felsőlégutakban az áramlás sebessége nagy legyen, amely az impakciónak kedvez. Ha több gyógyszer csapódik a hátsó garatfalnak, akkor egyrészt kevesebb gyógyszer jut a tüdőbe, másrészt pedig több hatóanyag okoz lokális mellékhatást és a gasztrointesztinális traktus felé továbbhaladva szisztémás mellékhatást. A mellékhatások kialakulásának veszélye az inhaláció után végzett szájöblítéssel jelentősen csökkenthető (Rónai 2016).

1.4.6 Az inhalált gyógyszerek dózisa, dózis fogalmak

A célterületen kiülepedett hatóanyag dózisa a gyógyszerbevitel hatékonyságának egyik legfontosabb indikátora. Aeroszol gyógyszereknél gyakran jelent problémát az alacsony biológiai hasznosíthatóság, amely sokszor gyakoribb adagolást tesz indokolttá (El-Sherbiny és mtsai 2015).

Szárazpor inhalációs készítmények (DPI-k) esetén többféle dózis típus létezik. Amikor az irodalomban a légutakban kiülepedett dózistról van szó, nem mindig egyértelmű, hogy melyik dózis típust említik. Korábban nem létezett egységes szabályozás arra vonatkozóan, hogy melyik dózis típust kell feltüntetni a gyógyszerdobozokon, így míg egyes gyógyszerek esetében (pl. Symbicort[®] Turbuhaler[®]) az emittált dózis, más gyógyszereknél (pl. Seretide[®] Diskus[®], Foster[®] NEXThaler[®]) a kimért dózis került megjelölésre.

Az ún. emittált dózis (angolul: delivered dose) az eszköz használata közben leadott gyógyszer mennyiséget jelenti, amely általában kisebb, mint a kimért dózis az eszközben maradt gyógyszer veszteség miatt.

A kimért dózis (angolul: metered dose) az eszközben elérhető maximális gyógyszer mennyiséget jelöli. Az előre kimért vagy a használat előtt kimérendő dózis a gyártó által meghatározott mennyiség.

Nominális emittált dózistról akkor beszélünk, ha a dózis „adagolása” a Pharmacopoeia által előírt standardizált és kontrollált körülmények között történik (azaz 4 kPa nyomáskülönbséggel 4 L levegőt szívnak át az eszközön keresztül). Mivel a légzési mód egyénspecifikus, a betegek nem a Pharmacopoeia által előírt standard körülmények szerint szívják meg az inhalációs eszközöket, emiatt pedig az emittált dózis eltér a nominális emittált dózistól. Ez indokolttá teszi az egyénspecifikus emittált dózis fogalmának bevezetését (European Pharmacopoeia 2014, Jókay és mtsai 2016).

1.4.7 A légzés erőssége és a gyógyszer dózisa és részecskemérete közötti kapcsolat

Ugyanaz a dózis eltérő biológiai hatást tud kifejteni annak függvényében, hogy a részecskéknek milyen a kiülepedésseloszlása. A kiülepedésseloszlást a légzés erőssége és a gyógyszer részecskék mérete erősen befolyásolhatja (részletesen lásd: 1.5.2).

A gyógyszer részecskék méretének megváltoztatásával az aeroszol a kívánt helyre juttatható, ezáltal a terápiás hatékonyság növelhető. Méreteloszlásukat tekintve a

gyógyszer aeroszolok nem monodiszperzek, hanem széles részecskeméret-tartományt átívelő, erősen polidiszperz rendszerek. Ezen méreteloszlásokat leggyakrabban tömeg szerinti medián aerodinamikai átmérővel (MMAD) jellemzik, amely annak a gömb alakú egységnyi sűrűségű részecskének az átmérője, amelynek a tömegénél az adott rendszer részecskéinek 50%-a nagyobb, és a másik 50%-a kisebb tömeggel rendelkezik (Kerekes és mtsai 2013).

Az, hogy mekkora az emittált gyógyszer mennyisége (emittált dózisa) és milyen a részecske-méreteloszlása, függ az egyén belégzési térfogatáramától (amelyet a gyógyszer-eszköz használata közben generál). Az eszköz megszívásakor előfordulhat, hogy a részecskék nem hagyják el maradéktalanul az eszközt. A részecskék egy része kitapadhat a falra, míg másik része szuszpendálódhat. A gyakorlatban az emittált dózis és a részecske-méreteloszlás meghatározása a választott módszertől függően, előre meghatározott térfogatáram értékeken történik (például Andersen Kaszkád Impaktor esetében: 28,3 L/perc, 60 L/perc, 90 L/perc, Next Generation Impaktor esetében: 15 L/perc, 30 L/perc, 60 L/perc, 100 L/perc). Az irodalomban néhány inhalációs eszközre elérhetők ezek a mérési adatok (a választott mérési módszertől függő térfogatáram értékeken), viszont a közbenső értékekre vonatkozó mérési adatok hiányoznak.

Egyénre szabott gyógyszerbevitel tervezésénél fontos annak ismerete, hogy tetszőleges (egyéni jellemző) belégzési térfogatáram mellett mekkora az emittált dózis és milyen méreteloszlás jellemzi a gyógyszer részecskéket. E komplex tényezők együttes hatásának tanulmányozásához szofisztikált numerikus modellekre és/vagy kísérleti technológiák alkalmazására van szükség (Milenkovich és mtsai 2014, Shur és mtsai 2012, Donovan és mtsai 2012).

1.4.8 Együtműködés a beteggel

Mind asztmában és COPD-ben a sikeres kezelés nélkülözhetetlen eleme a megfelelő eszközhasználat és a betegbarát eszköz, amelyet az adott beteg helyesen tud alkalmazni, és amely mellett megfelelő betegadherencia érhető el. A nem megfelelő együtműködés a nemzetközi adatok alapján a kórházi felvételek mintegy 30%-áért lehet felelős. Az inhalációs eszközök változtatása ugyancsak befolyásolhatja az eszközhasználat minőségét és a betegségkontroll romlásához, illetve rosszabb kimenetelhez vezethet, míg a beteg számára megfelelő és általa elfogadott inhalációs eszközzel a

betegadherencia jelentősen javítható. A mindennapi betegellátás szempontjából kiemelten fontos a jó betegadherencia, a megfelelő inhalációs eszköz kiválasztása, és a helyes eszközhasználat. Vagyis a kezelés hatékonyságát jelentősen befolyásolja az egyénre szabott, megfelelő inhalációs eszköz kiválasztása (Müller és mtsai 2012, Odler 2016).

1.5 Módszerek az aeroszol gyógyszerek légúti kiülepedésének vizsgálatára

A belélegzett aeroszol gyógyszerek egészségre gyakorolt hatásainak jellemzéséhez ismernünk kell a részecskék kiülepedéseloszlását. Különböző típusú aeroszolak (pl. bioaeroszolak, városi aeroszolak) légúti kiülepedésének vizsgálatával számos tanulmány foglalkozik, viszont viszonylag kevés foglalkozik aeroszol gyógyszerekkel, és a meglévő tanulmányok köre is általában a gyógyszeripar hivatalos – elsősorban *in vitro* és *in vivo* – módszerein alapszik, míg az *in silico* módszereken alapuló tanulmányok száma relatíve alacsony.

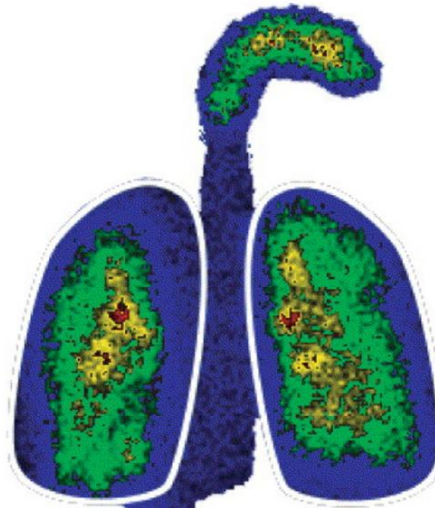
Az irodalomból többnyire hiányoznak a konkrét aeroszol gyógyszerekkel és azok kiülepedésével foglalkozó modellező munkák, amelyek valós és mért légzésfunkciós adaton alapulnak, és amelyek figyelembe vennék a gyógyszer-, eszköz-, és egyénfüggő részecske-méreteloszlást. De Boer és mtsai 2015-ben tettek ugyan kísérletet arra, hogy négy kombinált aeroszol gyógyszer kiülepedését összehasonlítsák, azonban az általuk számolt kiülepedés fiktív légzési mintázaton alapult (De Boer és mtsai 2015, Jókay és mtsai 2016).

A következőkben az aeroszol gyógyszerek légúti kiülepedésének tanulmányozására alkalmas módszerek és technológiák kerülnek bemutatásra.

1.5.1 *In vivo* módszerek

Az aeroszol gyógyszerek légúti kiülepedéseloszlásának tanulmányozására emberben leggyakrabban a szcintigráfia módszerét alkalmazzák. Ez egy olyan radioaktív izotópokat alkalmazó eljárás, amely gammasugárzó izotóppal (tüdőscintigráfia esetén ^{99m}Tc izotóp) jelzett gyógyszer hatóanyagok (radiofarmakonok) tüdőbeli eloszlását jeleníti meg képekben gammakamera segítségével. Az eljárás során a teljes légzőrendszerben vagy annak egyes anatómiai régióiban (például felső légutak, a tüdő belső és külső része felosztásban) kiülepedett részecskék mennyiségéről kaphatunk

információt, de a tüdőn belüli finom térbeli eloszlást nem jellemzi, mivel az eljárás kétdimenziós képeket eredményez (3. ábra). Így például a légutak bonyolult morfológiai szerkezetének köszönhetően a kétdimenziós szcintigráfiával kapott képen radioaktív izotóppal jelzett kiülepedett aeroszol részecske egyaránt lehet a centrális légutakban, a kis légutakban és az acináris régióban (Kerekes és mtsai 2013).



3. ábra: Radioaktív izotóppal jelölt gyógyszer (ciklezonid) légúti kiülepedésének (33%-a felső légutakban, 52%-a a tüdőben) szcintigráfiával nyert kétdimenziós képe (Newman és mtsai 2006).

Ha forgó kamerás módszert (SPECT) alkalmazunk, rétegfelvételeket kapunk, és akkor már jobb felbontásban rekonstruálható a térbeli eloszlás (harmadik dimenzió deríthető fel), de a felvétel hosszabb időt igényel, amely alatt a részecskék már elkezdenek kitisztulni. A pozitronemissziós tomográfia (PET) felvétel rövid ideig tart és kevés jelzőanyag szükséges hozzá, de rövid felezési idejű izotópot igényel, amelyhez a közelben részecskegyorsítónak kell lennie. Ha a SPECT és PET technikákat komputertomográfiával (CT) kombináljuk, akkor a morfológiai és kiülepedési információk szuperponálhatók és lényegesen pontosabb kiülepedési képet kapunk.

Egyéb vizualizációs technikák, mint például az endobronchiális ultrahang (EBUS) vagy az optikai koherencia tomográfia (OCT) módszerek még kifejlesztés, validálás és standardizálás alatt állnak (Conway és mtsai 2012, Kerekes és mtsai 2013).

1.5.2 *In silico* módszerek, numerikus modellek

Egy másik lehetséges módja, hogy értékes információt nyerjünk az aeroszol gyógyszerek transzportjáról és légúti kiülepedéséről a numerikus (számítógépes) modellek használata. Míg az izotópos eljárások számos hátrányuk miatt (pl. sugárterhelés, magas költségek, együttműködés a beteg részéről) nem alkalmazhatók a napi klinikai gyakorlatban, addig a számítógépes modellezés segítségével e problémák áthidalhatók. Számítógépes modellezéssel olyan esetek is szimulálhatók, amelyek kísérletileg technikai, etikai vagy egyéb okokból nem tanulmányozhatók. A numerikus modellezésnek, mint eszköznek néhány további előnye, hogy a módszer noninvazív, könnyen reprodukálható, tetszőleges paraméter rögzíthető vagy változtatható, és nem utolsó sorban költséghatékony (Farkas és mtsai 2007, Farkas és mtsai 2008).

A szakirodalomban több olyan tüdőmodell létezik, amely a belélegzett részecskék légzőrendszeri kiülepedését számolja. A létező numerikus aeroszol depozíciós modellekről 2011-ben Hofmann írt egy összefoglaló kéziratot (Hofmann 2011). 2012-ben egy újabb, az aeroszokok légúti transzportjával foglalkozó kézirat jelent meg, amelyben *in silico* modelleket alkalmaztak (Longest és Holbrook 2012).

Aeroszokok egyes légúti szakaszon belüli lokális kiülepedéseloszlásának jellemzésére gyakran alkalmaznak numerikus áramlástan modelleket (például CFD-t, Computational Fluid Dynamics). Ezek a modellek azonban a teljes légzőrendszeri kiülepedés leírására nem alkalmasak a napjainkban még korlátozottnak tekinthető számítógépes kapacitás miatt (Farkas és mtsai 2006).

Gyógyszerbevitel tervezéshez és optimalizáláshoz célszerű teljes légzőrendszeri aeroszoldepozíciós tüdőmodelleket alkalmazni. A teljes légzőrendszeri tüdőmodellekről összefoglaló cikket Balásházy és mtsai publikáltak (Balásházy és mtsai 2007). A teljes légzőrendszeri aeroszoldepozíciós tüdőmodellek egyik legfőbb gyengéje, hogy nem képesek a lokális, sejtkörnyezetszintű kiülepedés jellemzésére, noha valószínűsíthető, hogy a biológiai hatás ott jelentkezik először (Balásházy 2010).

A fenti két modell kombinált alkalmazása esetén hatékony módon lehetne jellemezni mind a regionális, mind pedig a lokális (akár sejtszintű) légúti gyógyszerkiülepedést. A számítógépes modellek a gyógyszerkiülepedés eloszlásának leírásán túlmenően a gyógyszerbevitel módjának egyénre szabott optimalizálására is alkalmasak lehetnek.

Az aeroszol gyógyszerekre adaptált Sztochasztikus Tüdőmodell

A tüdőmodellek közül kiemelkedő a '90-es években Koblinger László és Werner Hofmann által kidolgozott Sztochasztikus Tüdőmodell, amely azóta is folyamatos fejlesztés alatt áll, és megjelenése óta a legrugalmasabb és legpontosabb olyan aeroszoldepozíciós és tisztulási modellnek számít, amely a teljes légzőrendszert veszi figyelembe (Koblinger és Hofmann 1985, Koblinger és Hofmann 1990, Koblinger és Hofmann 1988, Hofmann és mtsai 1995, Balásházy és mtsai 2007, Balásházy 2010). A modell egyik fejlesztési iránya az aeroszol gyógyszerekre történő adaptálás.

A modell légúti geometriája a legnagyobb légzőrendszeri adatbázisok statisztikai kiértékelésén alapszik: a bronchiális geometria a Lovelace adatbázisra, míg a pulmonális geometria a Haefeli–Bleuer adatokra épül (Raabe és mtsai 1976, Haefeli–Bleuer és mtsai 1988). Koblinger és Hofmann ezen adatbázisokban határozták meg az egyes légúti generációkon belüli csőhosszak, csőátmérők, elágazási szögek és gravitációs szögek eloszlásait, majd ezen eloszlásfüggvényekből Monte-Carlo módszerrel sorsoltak értékeket nagyszámú részecske-trajektória és különböző depozíciós frakciók meghatározásához. A modell számol az emberi légzőrendszer geometriájának aszimmetriájával és reális eloszlásaival. Az egyes részecskék véletlenszerűen sorsolt útvonala belégzés és kilégzés során megadja a részecskék kiülepedéseloszlását azzal a feltételezéssel, hogy ha a részecske elérte a falat, akkor ott ki is tapad. Egy részecske trajektóriáját addig követi a program, amíg a részecske ki nem ülepedett, vagy kilégzés révén el nem hagyta a légzőrendszert. Elképzelhető, hogy egy részecske több légzési ciklusban is a légzőrendszeren belül marad, amelyet a program megfelelően követ (Balásházy 2010).

A légúti geometria változatosságából adódóan ugyanazon típusú részecskék kiülepedéseloszlása az egyes légúti generációk különböző csöveiben egymástól eltérő is lehet. A modellben a konduktív légutak egyaránt tartalmazzák a tracheát (első generáció), a bronchusokat, a bronchiolusokat és a terminális bronchiolusokban érnek véget. A terminális bronchiolusok a 12. és 21. légúti generáció szám közötti tartományban lehetnek. Az acináris régió a legkisebb generációs számú bronchiolus respiratóriusoknál kezdődik, amely a 13. és 22. légúti generációs szám között lehet. Az acináris rész tartalmazza továbbá az alveolusokat és alveoláris zsákokat. Az alveoláris zsákok maximális légúti generációs száma 18 és 33 között lehet (Balásházy 2010).

Az egyes részecskék kiülepedési valószínűségét egy adott légútban a három legfontosabb kiülepedési mechanizmusra levezetett analitikus depozíciós formulák adják meg. E formulák egyenes, illetve görbe csövekre levezetett egyenletek, amelyek valamilyen idealizált levegőáramlási profilt tételeznek fel. A három kiülepedési mechanizmus a tehetetlen ütközés, a gravitációs ülepedés és a Brown-diffúzió. A felső légutakban a depozíciót irodalmi empirikus egyenlet határozza meg (Cheng 1996).

A légúti depozíció mértéke a mérettől és a légzési paramétereiktől egyaránt függ. Az asztma és COPD kezelésben alkalmazott aeroszol gyógyszerek általában 1-6 mikrométer átmérőjű részecskéket tartalmaznak. Az inerciális impakció a nagyméretű részecskéknél (5 mikronnál nagyobb aerodinamikai átmérő) jellemző intenzív belégzés esetén, és jelentős mértékű szájüregi- és garatdepozícióval jár. A gravitációs ülepedés az 1-5 mikron aerodinamikai átmérőjű részecskékre jellemző lassú belégzés és a levegő benntartása esetén. A gravitációs ülepedés a centrális és a disztális légutakban jellemző leginkább, így az aeroszol gyógyszerek tüdőbeli kiülepedése szempontjából nagyobb jelentőséggel bír. A Brown-diffúzió az 1 mikronnál kisebb aerodinamikai átmérőjű részecskékre jellemző lassú belégzés esetén (alacsonyabb térfogatáram). A kisméretű részecskék könnyen lejutnak a kis légutakba és az acináris részbe is, így a perifériás régióban jellemző leginkább a kiülepedés.

A légutak átmérőjének csökkenésével mindhárom depozíciós mechanizmus növekszik. Természetesen ezek nem éles határok és a részecskeméreten kívül számos egyéb paramétertől is függ, hogy egy belélegzett részecske meddig jut el a légzőrendszerben (Balásházy 2010). Általánosságban elmondható, hogy a nagy részecskék a tehetetlen ütközés, azaz az impakció miatt ülepednek ki. A gyors légzés az impakció, a lassú a diffúzió és a gravitáció hatásfokát növeli. Igen lassú légzésnél a nagyobb és közepes méretű részecskék fő kiülepedési mechanizmusa a gravitációs ülepedés is lehet a bronchusokban, a bronchiolusokban és az acináris részben (4. ábra).



4. ábra: Inerciális impakció (baloldali) és gravitáció (jobboldali) általi kiülepedés.

Az aeroszol gyógyszerekre adaptált modell képes a depozícióeloszlást az egyes depozíciós mechanizmusok szerint külön-külön számolni, így elemezhető az egyes depozíciós mechanizmusok szerepe az adott gyógyszer kiülepedésseloszlásában. Ez segítséget nyújt a gyógyszer részecske-méreteloszlásának optimalizálásában is. A modell továbbá képes a belégzés, a benntartás és a kilégzés során kiülepedett részecskehányad számítására a teljes légzési ciklusra vonatkozó depozíciós értékeken felül. Mindez segítséget nyújt a helyes légzési mód megtalálásához. A modell ugyancsak kezelni tudja a higroszkópicitást is. A normál légköri levegő hőmérséklete 20 °C, relatív páratartalma 40-60% közötti. Az orrban, a szájban és a garatban ez a levegő 37 °C-ra melegszik, relatív nedvességtartalma pedig 99% közelébe emelkedik (Rónai 2016). A tüdőben lévő magas páratartalom miatt időben változhat a gyógyszer részecskék mérete, amely így befolyásolja a kiülepedésseloszlást. A modell alkalmas a teljes, a regionális és a légúti generációnkénti kiülepedés leírására egészséges és beteg felnőtt nőre és férfira a különböző légzési módok mellett, mind monodiszperz, mind polidiszperz aeroszol gyógyszerek folyamatos vagy bólus-szerű belégzése esetén.

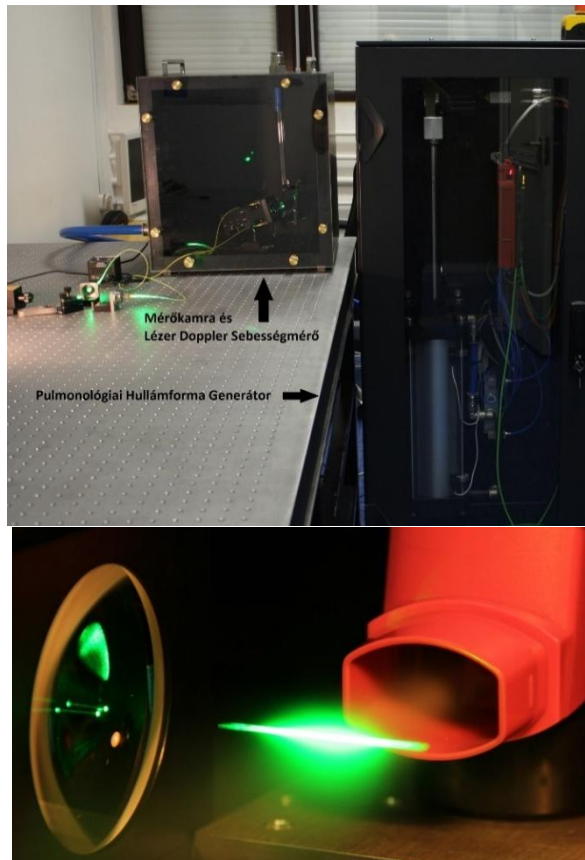
1.5.3 *In vitro* módszerek

Az *in vitro* kísérletek szintén hasznos információt szolgáltathatnak az inhalációs készítmények áramlástani és részecske kiülepedése elemzése tekintetében. Az *in vitro* módszer előnye a számítógépes szimulációkkal szemben, hogy realisztikus mérések válnak kivitelezhetővé.

Kezdetben egyszerű csövekből felépített, erősen idealizált humán légúti modellekben végeztek méréseket. Ezeket korróziós technikával előállított, tüdőöntvényekből fejlesztett háromdimenziós légúti modellek váltották fel, amelyek már valós geometriát szolgáltatottak a kísérletekhez. Igazi áttörést az orvosi képalkotó eszközök (CT, MR) által felvett képek alapján összeállított digitális légutak háromdimenziós (3D) geometriájának a kinyomtatása jelentett 3D nyomtató segítségével. Így már lehetőség nyílt méréseket végezni a valós fizikai modellben. A kisebb átmérőjű légutak realiztikus háromdimenziós geometriája a légutak mikro CT-vel történő rekonstrukciójával állítható elő (Kerekes és mtsai 2013).

Jelen munka során a valóság-hű digitális 3D légúti geometriák (felső és centrális légutak) előállítását én végeztem, majd a 3D nyomtatással létrejött üreges 3D fizikai modellekben a Wigner Fizikai Kutatóközpont kísérleti fizikusai végeztek méréseket, a következőkben e mérésekről lesz szó.

Az 5. ábrán Kerekes és mtsai aeroszol gyógyszerek légzőrendszeri depozícióeloszlásának mérésére kifejlesztett eszközei láthatók. Az ábrán látható kamrába három mérőfej van beépítve (Kerekes és mtsai 2013). A kamrában történik a beszívott részecskék modell belső falán történő kiülepedésének és a légúti modellben kialakuló áramlási sebességtérnek a mérése. A részecskék kiülepedését két módszerrel vizsgálták. Az első esetben fluoreszcens anyaggal jelölték meg a beszívott részecskéket, amelyek egy része a modell falán ülepedett ki. Az adott területről jövő elektromágneses sugárzást kamerával detektálták. A modell egy adott felületdarabjáról detektált intenzitás arányos a kiülepedett részecskék darabszámával. A másik módszer a Raman-spektroszkópia. Ekkor a kamrába épített mérőfej a modell vizsgált pontján kiülepedett hatóanyag Raman-spektrumát érzékeli. A harmadik mérőfej egy lézeres Doppler-sebességmérő. Az eszköz a 0,5 μm -nél nagyobb átmérőjű, levegőben áramló részecskék sebességének kontaktusmentes meghatározását teszi lehetővé (Kerekes és mtsai 2013, Conway és mtsai 2012, Greenblatt és mtsai 2015).



5. ábra: *In vitro* mérési berendezései (a mérőkamrába a lézer Doppler-sebességmérő fej van telepítve).

A fent bemutatott kísérleti eredményeket és a szimuláció eredményeit összehasonlítva lehetőség nyílt a két módszer kölcsönös validálására.

2 Célkitűzések

A doktori munkám általános célja annak eldöntése volt, hogy kivitelezhető-e a közeljövőben az egyénre szabott aeroszol gyógyszer terápia, és ha igen, akkor az hogyan valósítható meg. Azaz pozitív válasz esetén, egy új módszer kidolgozására, megvalósítására, tesztelésére és optimalizálhatóságának vizsgálatára van szükség.

A doktori munkám konkrét céljai a következők voltak:

- az orvosi gyakorlatban rutinszerűen mért légzésfunkciós paraméterértékek és az ellenállással rendelkező inhalációs eszközökön keresztül rögzített spirometriás adatok közötti összefüggések feltárása és az összefüggések matematikai függvényekkel történő leírása,
- a légzési mód hatásának vizsgálata a légúti részecske-kiülepedéseloszlásra,
- egyénspecifikus emittált dózis és részecske-méreteloszlás kvantifikálása szárazpor inhalátorok (DPI-k) esetén,
- módszer kidolgozása annak eldöntésére, hogy egy adott beteg képes-e kellő erővel megszívni egy adott szárazpor inhalátort,
- a standard és az eszközön át mért spirometriás adatok közötti összefüggésre levezetett matematikai függvények segítségével a standard spirometriás adatokból adott betegre – egy adott eszköz használata esetén – a regionális és a légúti generációszám szerinti aeroszol gyógyszer kiülepedés számítása,
- a Magyarországon leggyakrabban használt egy (hörgőtágító) és kétkomponensű (gyulladáscsökkentő plusz hörgőtágító) gyógyszerek légzőrendszeri részecske-kiülepedéseloszlásának numerikus modellekkel történő meghatározása,
- a gyógyszerválasztás automatizálásának és beviteli módja optimalizálásának megvalósítása (azaz az egyénre szabott aeroszol gyógyszer terápia kivitelezése) numerikus modellek segítségével először egészséges önkénteseken, majd betegeken.

3 Módszerek

3.1 A vizsgálati csoportok és gyógyszer-eszköz párosok meghatározása

A tanulmányban három felnőtt vizsgálati csoport szerepelt: az 1. csoportban 17 egészséges önkéntes (13 férfi és 4 nő), a 2. csoportban 25 egészséges önkéntes (14 férfi és 11 nő), és a 3. csoportban 17 COPD-s beteg (5 férfi és 12 nő) vett részt.

Vizsgálatainkhoz Magyarországon asztma és COPD kezelésében alkalmazott egy- (LAMA) és kétkomponensű (ICS+LABA) gyógyszerkészítményeket választottunk (2. táblázat). Mindhárom vizsgálati csoportban standard és inhalációs eszközön keresztül felvett spirometriás mérések történtek. Az egészséges önkéntesek körében (1-2. vizsgálati csoport) a méréseket én végeztem, míg a betegek körében (3. vizsgálati csoport) a Semmelweis Egyetem Pulmonológia Klinikájának munkatársai.

2. táblázat: A vizsgált inhalációs gyógyszerek neve, típusa és hatóanyagaik.

Gyógyszer	Gyártó	Típus	Hatóanyag neve	Hatóanyag típusa	Vizsgálati csoportok
Foster [®] inhalációs oldat	Chiesi	pMDI	beklometazon-dipropionát formoterol-fumarát-dihidrát	ICS LABA	1
Foster [®] NEXThaler [®]	Chiesi	DPI	beklometazon-dipropionát formoterol-fumarát-dihidrát	ICS LABA	2, 3
Symbicort [®] Turbuhaler [®]	AstraZeneca	DPI	budezonid formoterol-fumarát-dihidrát	ICS LABA	1, 2, 3
Seretide [®] Diskus [®]	GlaxoSmithKline	DPI	flutikazon-propionát szalmeterol-xinafoát	ICS LABA	1, 2, 3
Relvar [®] Ellipta [®]	Glaxo Group	DPI	flutikazon-furoát vilanterol	ICS LABA	3
Bretaris [®] Genuair [®]	AstraZeneca	DPI	aklidiinium-bromid	LAMA	3
Spiriva [®] Respimat [®]	Boehringer Ingelheim	DPI	tiotropium-bromid	LAMA	3
Spiriva [®] Handihaler [®]	Boehringer Ingelheim	DPI	tiotropium-bromid	LAMA	3

3.2 Spirometriás vizsgálatok

Ahhoz, hogy az egyénekre jellemző realiztikus légúti depozícióeloszlásokat meghatározhassuk, valóság-hű bemenő (input) adatokra volt szükségünk mind a légúti geometriai elváltozásokat, mind a légzési mód jellemzőit illetően. Az irodalomban nem találtam realiztikus légzőfunkciós adatokon alapuló depozíciószámításokat konkrét aeroszol gyógyszerekre. Ezért standard és eszközön keresztül felvett spirometriás méréseket végeztem egészséges önkénteseken (1. és 2. vizsgálati csoport) spirométer (DD-301/sh típusú Piston) segítségével. Mivel az egészséges emberek erőltetett

kilégzési másodperctérfogata (FEV_1), valamint az erőltetett kilégzési másodperctérfogat és az erőltetett kilégzési vitálkapacitás hányadosa (FEV_1/FVC) nem mutat eltérést a jól kontrollált perzisztáló, 3-as lépcsőn kezelt asztmások légzésfunkciós értékeitől, ezért a kapott eredmények extrapolálhatóak az ilyen súlyosságú asztmás betegekre (GINA 2015).

Az inhalációs eszközökön át történő légzési paraméterek mérésére azért volt szükség, mert az orvosi gyakorlatban rutinszerűen végzett spirometriás vizsgálat eredményei arról szólnak, hogy a páciens milyen légzési paraméterértékekkel rendelkezik miközben a szabad levegőt beszívja, de nem adják meg a gyógyszerbevitel során jellemző légzési paraméterértékeket. A mérések egyik célja az volt, hogy összefüggéseket találjunk a rutinszerűen végzett légzésfunkciós paraméterértékek és az inhalátoron keresztül rögzített spirometriás adatok között. A mért adatok továbbá bemenő adatokként szolgáltak a numerikus modellel végzett számításainkban.

A standard spirometriás mérés elvégzése után a különböző ellenállással rendelkező inhalációs eszközökön keresztül is rögzítettem a spirometriás adatokat úgy, hogy a spirométer az inhalációs eszköz és a száj közé lett beiktatva. Az önkénteseket erőltetett kilégzés utáni erőteljes belégzésre, legalább 5 másodpercig tartó levegőbenntartásra, végül lassú kilégzésre kértem. Ez a légzési manőver nagyjából megfelel a szárazpor inhalátoroknál ajánlott légzési módnak. A benntartás során az inhalációs eszköz el lett távolítva a spirométerről, aminek következtében a kilégzés már nem az inhalációs eszközön keresztül történt. Mivel a cél nem a gyógyszer klinikai hatásának tanulmányozása, hanem az eszközhasználat során történő légzési paraméterek rögzítése volt, nem volt szükség magának a gyógyszernek az inhalálására. Miután néhány placebón és üres inhalátoron keresztül végzett mérés során meggyőződtem arról, hogy a légzési paraméterértékek az üres eszközön át érdemben nem különböznek a betöltöten keresztül felvettektől, a további méréseket üres eszközön át végeztem. Méréseinket az irodalom is alátámasztja (Broeders és mtsai 2001). A pMDI esetében placebóval végeztem a méréseket.

A mért értékek a következők voltak:

- inhalációs eszközön át beszívott levegő térfogata (IVC, L)
- standard spirometria során mért belégzési vitálkapacitás (IVC₀, L)
- belégzési idő (t_{be} , s)

- benntartási idő (t_{b-t} , s)
- kilégzési idő (t_{ki} , s)
- inhalációs eszközön át mért belégzési csúcsáramlás (PIF, L/perc)
- standard spirometria során mért belégzési csúcsáramlás (PIF₀, L/perc)
- belégzési térfogatáram (Q, L/perc)
- forszírozott vitálkapacitás (FVC, L)
- erőltetett kilégzési másodperctérfogat (FEV₁, L)

3.3 Az egyénre szabott emittált dózis, az MMAD és a részecske-méreteloszlás meghatározása

A spirometriás mérések adataira támaszkodva egyénre szabottan meghatároztam a gyógyszerek emittált dózis értékeit, az egyéni légzésmódnak megfelelő MMAD és méreteloszlás értékeket és személyenként kizártam azokat az eszközöket, amelyeknél a gyógyszer emittálásához szükséges belégzési térfogatáram-küszöböt nem sikerült elérni.

Az egyéni emittált dózisok meghatározása

Porbelégzők esetén az emittált dózis (azaz az eszközt elhagyó gyógyszer részecskék mennyisége) nem egyenlő a kimért dózissal, hanem belégzés közben a kimért gyógyszer mennyiség általában veszteséget szenved (például az eszközben marad), vagyis az emittált dózis kisebb lesz a kimért dózisonál. A 3. táblázat három gyógyszer hivatalos kimért (idegen szóval „ex valve”) dózisát, valamint a standard módszerekkel, laboratóriumi körülmények között meghatározott emittált („ex actuator”) dózisát tartalmazza, ahogy azok a hivatalos alkalmazási előírásban, az SPC-ben (Summary of Product Characteristics) megjelennek. A táblázatban szereplő nominális emittált dózisok nem azonosak a valóságban megszívás során az eszközből kijövő dózissal, ugyanis az egyénfüggő. Emiatt fontos, hogy a modellezést ne egy általános értékre, hanem egyénre szabottan végezzük.

3. táblázat: Három vizsgált készítmény hatóanyagaira vonatkozó kimért és emittált dózis értékek.

Gyógyszer-eszközök	Hatóanyagok	Kimért dózis (µg)	Nominális emittált dózis (µg)
Seretide [®] Diskus [®]	ICS: flutikazon-propionát	250 vagy 500	231 vagy 460
	LABA: szalmeterol	50	47
Symbicort [®] Turbuhaler [®]	ICS: budeszoid	100	80
	LABA: formoterol-fumarát	6	4,5
Foster [®] NEXThaler [®]	ICS: beklometazon-dipropionát	100	84,6
	LABA: formoterol-fumarát	6	5

A szakirodalmi mérési eredmények alapján az emittált dózis a belégzési térfogatáramtól függ. Ezért a szakirodalomból összegyűjtöttem a térfogatáramfüggő emittált dózis értékeket a vizsgált gyógyszerek ICS és LABA komponenseire. Mivel ezen összefüggés csak néhány térfogatáramra ismert az irodalomból, de a térfogatáram értékei a valóságban egy folytonos spektrumot mutatnak, a meglévő adatokra lineáris függvényt illesztettem lineáris regresszióval (az Origin szoftver segítségével), és egyénre szabottan meghatároztam az emittált dózist (Buttini és mtsai 2016, de Boer és mtsai 2015, Zanker és mtsai 2011, De Backer és mtsai 2010, Tarsin és mtsai 2004, Tarsin és mtsai 2006, Althanyan 2011, Assi és mtsai 2006, Hamilton és mtsai 2015, Grant és mtsai 2015, Pavkov és mtsai 2010, Pitcairn és mtsai 2005, Al-Fadhl és mtsai 2005, Shur és mtsai 2012). Természetesen az illesztett egyenesek csak bizonyos értéktartományban igazak, túl kicsi vagy túl nagy értékeknél nincs értelmük. Ezeket a küszöbértékeket a vizsgálatban szereplő gyógyszerekre meghatároztam. Az egyenes illesztés a közelítés első lépése volt. A jövőre vonatkozóan tervben van más függvények alkalmazása is.

Az egyéni MMAD-k meghatározása

A légúti kiülepedés tekintetében az aeroszol gyógyszerek egyik kulcsfontosságú paramétere az MMAD. A szárazpor inhalátorok esetében az emittált részecskék MMAD értéke függ a megszívás erejétől. A szakirodalomban az MMAD és a belégzési csúcsáramlás közötti kapcsolat ismert bizonyos gyógyszerek esetében. A Seretide[®]

Diskus[®] és a Symbicort[®] Turbuhaler[®] esetében Tarsin és mtsai tártak fel kapcsolatot (Tarsin és mtsai 2006). A spirometriás mérésekből nyert PIF értékekből kiindulva az 1. vizsgálati csoport (17 egészséges önkéntes) résztvevőire kiszámítottam a vizsgált gyógyszerek MMAD értékét. Fontos megjegyezni, hogy a részecskeméret közvetlenül nem a standard spirometriás vizsgálat során mért PIF₀ értékétől, hanem az eszközön át realizált PIF-től függ, amit a rutinszerű orvosi spirometriás vizsgálat során nem mérnek. Ezért tanulmányoztam, hogy a légzésfunkciós PIF₀ hogyan korrelál az eszközön át mérhető PIF-fel. E kérdést vizsgálták Janssens és mtsai is a Symbicort[®] és a Seretide[®] gyógyszereknél (Janssens és mtsai 2008). Elegendő számú embernél mérve az adott eszközön keresztül a belégzési csúcsáramlás értékét (PIF), majd a belégzési csúcsáramlás értékét eszköz nélkül (PIF₀) meghatároztam egy matematikai összefüggést a PIF és a PIF₀ értékek között.

Az egyéni részecske-méreteloszlások meghatározása

A légúti kiülepedéseloszlást nemcsak az MMAD függvényében, hanem a teljes méreteloszlás függvényében is vizsgáltam, ahol erre lehetőség nyílt (rendelkezésre állt szakirodalmi adat). A légutakba jutó gyógyszer szemcse-méreteloszlása minden egyén esetében más, és befolyásolja a légúti kiülepedéseloszlást. Fontos megjegyezni, hogy akárcsak az emittált dózis, a méreteloszlás is függ a megszívási erőttől. Jellemzően impaktorral szoktak méreteloszlást meghatározni néhány rögzített térfogatáram értéken (részletesen lásd: 1.4.7). A jelenlegi impaktorok legkisebb mérhető tartománya 0,2-1 µm közé esik (impaktor típustól és térfogatáramtól függően), ennél kisebb részecskék mérésére nem alkalmasak. Sok esetben a teljes méreteloszlás helyett csak a finom részecske frakció (FRF) kerül megadásra, amely az 5 mikrométernél kisebb aerodinamikai átmérőjű részecskék össztömegének a kimért tömeghez viszonyított százalékos tömegarányát jelenti. Mivel a legtöbb gyógyszernél a 0,2-1 µm részecske frakció elhanyagolható, ezért az e mérettartomány mérésére alkalmas módszerek még nem terjedtek el. Azonban jelentős extrafinom részecskefrakcióval rendelkező gyógyszerek esetében (például Foster[®] NEXThaler[®], <2 µm), szükség lenne a részecskék alakjának és az extrafinom részecskék méreteloszlásának minél pontosabb meghatározására (pl. optikai módszerrel), mivel a 0,1 mikronnál kisebb részecskék domináns depozíciós mechanizmusa a diffúzió, amely lényegesen más kiülepedési mintázatot eredményez a légutakban.

Célirányos irodalmazás eredményeként sikerült rekonstruálni a vizsgált gyógyszerek teljes méreteloszlását néhány térfogatáram értékre, majd függvényillesztéssel olyan térfogatáramokra is megadni, amelyekre nem létezett konkrét mérés. Ezáltal lehetővé vált minden egyénre és a vizsgált gyógyszerek hatóanyagaira kiszámítani a méreteloszlásokat. Ezek az értékek később a légzőrendszeri kiülepedéseloszlást számító Sztochasztikus Tüdőmodell bemeneti paraméterértékeit képezték.

A spirometriás és az inhalációs eszközön át rögzített belégzési levegőtérfogatok közötti összefüggések meghatározása

Az aeroszol gyógyszerek légúti kiülepedéseloszlását számító Sztochasztikus Tüdőmodell egyik legfontosabb bemenő adata a belélegzett levegőtérfogat. A számításokhoz az inhalációs eszközön keresztül mért belégzési vitálkapacitásra (IVC) volt szükség. Mivel a gyakorlatban nincs arra lehetőség, hogy a beteg valamennyi inhalációs eszközt megszívjon az orvosi vizsgálat során, ezért a spirometriás belégzési vitálkapacitás (IVC₀) és az eszközön át rögzített belégzési vitálkapacitások között matematikai összefüggéseket határoztam meg függvényillesztéssel. Az IVC₀ és IVC értékek közötti eltérés az eszközök belső ellenállásából adódik.

3.4 A numerikus modell validálása mérési eredményekkel

Validációs számításokat végeztünk, hogy meggyőződjünk a Sztochasztikus Tüdőmodell alkalmas-e az aeroszol gyógyszerek légúti kiülepedéseloszlásának tanulmányozására.

A Turbuhaler[®] az egyik leginkább tanulmányozott aeroszol gyógyszer a szakirodalomban. A gyógyszer tüdőbeli kiülepedését leggyakrabban a szcintigráfia módszerével vizsgálják. Néhány *in vivo* tanulmányt kiválasztva a szakirodalomból lehetőség nyílt a légzési mód reprodukálására. A gyógyszer részecskék méreteloszlásának és a légzési mód irodalmi adatait felhasználva számítógépes szimulációt végeztem a Sztochasztikus Tüdőmodell segítségével és kiszámoltam a felső légutakban és a tüdőben kiülepedett gyógyszer mennyiséget, majd a szimuláció eredményeit összehasonlítottam az *in vivo* tanulmányok eredményeivel (Pitcairn és mtsai 2005, Hirst és mtsai 2001, Borgström és mtsai 1994, Warren és mtsai 2002, Newman és mtsai 2000, és Thorsson és mtsai 1998).

Továbbá a Foster[®] inhalációs oldat esetében is kiszámítottam a felső légutakban és a tüdőben kiülepedett farmakon dózist a Sztochasztikus Tüdőmodellel, majd az eredményeket összehasonlítottam a De Backer és mtsai által szcintigráfias módszerrel mért megfelelő értékekkel (De Backer és mtsai 2010).

A szakirodalmi adatokkal történő validálást követően 3D realisztikus légúti geometriát rekonstruáltam, amelyben lehetőség nyílt *in vitro* mérések elvégzésére az egyént és gyógyszert jellemző paraméterek megadásával. A 3D légúti geometriák előállításához speciális szegmentáló és felületszerkesztő szoftvereket alkalmaztam (MIMICS, 3D DOCTOR). A légutak 3D geometriájának rekonstrukciójához a kiindulási adatokat a komputertomográfiával (CT) felvett kétdimenziós képsorozatokról vettem. A rétegfelvételeken a képpontok színintenzitáskülönbsége teszi lehetővé a légjáratok szövettől való elkülönítését (szegmentálás). Az intenzitás hisztogramon lehetőség van az általunk vizsgálni kívánt terület kiemelésére. Miután valamennyi CT kétdimenziós képszeleten elvégeztem a szegmentálást, leképezhetővé vált a légutak 3D digitális geometriája. A rekonstruált háromdimenziós digitális modellekből 3D nyomtatóval fizikai üreges légúti modelleket hoztunk létre, amelyekben a Wigner FK kísérleti fizikusai az 1.5.3. pontban leírtak szerint végeztek méréseket (Kerekes és mtsai 2013).

3.5 A Sztochasztikus Tüdőmodell alkalmazásának rövid leírása

A sikeres validációs számításokat követően az aeroszol gyógyszerekre adaptált Sztochasztikus Tüdőmodell segítségével (részletesen lásd: 1.5.2.) kiszámítottam a regionális és a generációs szám szerinti kiülepedett frakciókat és a kiülepedési sűrűségeket (azaz az egységnyi felületre kiülepedett gyógyszer mennyiséget) valamennyi vizsgálatban szereplő egyénre (mindhárom vizsgálati csoportban) az általuk megszívott gyógyszer-eszköz párosok hatóanyagaira. Kiülepedési frakció alatt a légutak adott tartományában kiülepedett és a belélegzett részecskeszámok arányát értjük. Ha a részecskeszám helyett a kiülepedett és belélegzett tömegek arányát vizsgáljuk, akkor tömegfrakciókról beszélünk.

A modellszámításokhoz bemenő adatokként az eszközökön keresztül, spirometriás vizsgálat során mért paraméterértékeket (IVC, belégzési idő, benntartási idő, kilégzési idő), a szakirodalomból származó funkcionális reziduális kapacitás (FRC) értékét, és az

előző részben ismertetett PIF függő MMAD (1. és 3. vizsgálati csoport) és egyéni méreteloszlás értékeket (2. vizsgálati csoport) használtam fel (ICRP 1994, Johal és mtsai 2013).

3.6 Egyénre szabott gyógyszer- és eszközválasztás

A különböző gyógyszerek Sztochasztikus Tüdőmodellel számolt légúti kiülepedéssel eredményeit minden egyes ember esetében összehasonlítottam egymással és elemeztem, hogy melyik egyénnél melyik gyógyszer adja a legjobb kiülepedéssel. Az összehasonlításnál figyelembe vettem a gyógyszerek hatóanyagát és azok célterületeit. Ennek megfelelően ICS+LABA kombinált gyógyszerkészítményeket kombinált gyógyszerekkel, míg a hörgőtágítókat hörgőtágítókkal hasonlítottam össze. Az ICS, LABA és LAMA megcélzott területei a hatóanyag receptorainak előfordulási helyeivel egyeznek meg. Az egyéb területekre kiülepedett gyógyszer a jelen közelítés szerint potenciálisan mellékhatást okoz, ezért a célterületre jutó mennyiség maximalizálásán túlmenően, az egyéb területekre jutó gyógyszerhányad minimalizálása is cél volt.

Az egyénre szabott gyógyszer- és eszközválasztás új módszerének részletes leírása az Eredmények c. fejezetben kerül bemutatásra.

3.7 Egyéni és csoportban végzett munka elkülönítése

E fejezetben a munkának azon részét szeretném elkülöníteni, amelyet egyedül valósítottam meg:

- Spirometriás mérések végzése egészséges önkéntesek körében (a betegek légzésfunkciós adatait a Semmelweis Egyetem Pulmonológia Klinikájának munkatársai mérték),
- irodalmi kutatómunka,
- a mért spirometriás adatok elemzése, feldolgozása, matematikai összefüggések levezetése,
- az egyéni emittált dózis és méreteloszlás kiszámítása,
- az aeroszol gyógyszerekre adaptált Sztochasztikus Tüdőmodell tesztelése és alkalmazása a vizsgált gyógyszerekre,

- a validációs számítások egy része,
- az *in vitro* mérésekhez valóságű digitális 3D légúti geometriák (felső és centrális légutak) előállítása,
- egyénre szabott gyógyszerbevitel-optimalizáció megtervezése.

4 Eredmények

4.1 A spirometriás mérések eredményei

Az aeroszol gyógyszerek légúti kiülepedéseloszlása számos tényezőtől függ. E paraméterek egy része a légzési módhoz kapcsolódik és pontos értékük ismerete elengedhetetlen a kiülepedés modellezéséhez. A szóban forgó légzési paraméterek közül kiemelkedő fontosságú a belélegzett levegőtérfogat. A kiülepedés szempontjából ugyancsak érzékeny paraméterek a térfogatáram, belégzési idő, a benntartási idő és a kilégzési idő is. E paramétereket a hagyományos légzésfunkciós vizsgálatok során ugyan mérni tudjuk, de az inhalációs eszközök áramlással szemben tanúsított ellenállása miatt az eszközön keresztül történő légzés közben ezek a paraméterértékek többnyire jelentősen módosulnak. Annak érdekében, hogy feltárjam az aeroszol-depozícióeloszlás szempontjából releváns paraméterek eszköz nélküli és eszközön át meghatározható értékeit, méréseket végeztem önkénteseken az előző fejezetben leírtak szerint. A mérések eredményeit a 4. táblázat tartalmazza. Az említett mennyiségeken túlmenően, a 4. táblázatban szerepel még a FEV_1 , valamint a FEV_1/FVC . Utóbbiak ismerete azért fontos, mert ha értékük alacsony, az obstruktív rendellenességre utal.

Az eszközök áramlási ellenállása miatt az eszközön át mért belégzési térfogat és az átlagos belégzési térfogatáram értékei különböznek a standard spirometriás mérés eredményeitől. A táblázatból az is kitűnik, hogy e paraméterek eszközönként is eltérőek, amely azzal magyarázható, hogy a DPI eszközök belső áramlási ellenállása között is eltérés van (Haughney és mtsai 2010).

4. táblázat: Standard spirometria körülményei között (inhalációs eszköz nélkül) és három kiválasztott inhalációs eszközön keresztül mért spirometriás paraméterértékek átlaga és szórása (2. vizsgálati csoport).

Spirometriás mérés	Mért paraméterek	Férfiak+nők		Férfiak		Nők	
		Átlag	Szórás	Átlag	Szórás	Átlag	Szórás
Standard Spirometria	FEV ₁	3,53	0,89	3,96	0,63	2,98	0,89
	FEV ₁ /FVC (%)	84,54	8,95	83,85	8,24	85,41	10,13
	IVC ₀ (L)	4,12	1,18	4,91	0,75	3,12	0,78
NEXThaler®	IVC (L)	3,17	1,42	3,84	1,38	2,3	0,96
	Q (L/perc)	58,38	15,37	63,82	14,24	50,97	14,21
	Tbe (s)	3,2	1,09	3,5	0,97	2,8	1,12
	Tb-t (s)	10,7	4,2	10,8	3,64	10,5	5,02
	Tki (s)	10,1	5,7	9,9	5,28	10,4	6,44
Turbuhaler®	IVC (L)	3,54	1,27	4,23	0,97	2,68	1,07
	Q (L/perc)	66,73	19,19	75,34	14,54	55	19,03
	Tbe (s)	3,2	0,75	3,4	0,71	3	0,75
	Tb-t (s)	9,6	3,99	9,4	3,59	9,8	4,62
	Tki (s)	9,3	5,29	9,6	6,46	9	3,55
Diskus®	IVC (L)	4,52	1,62	5,46	1,4	3,33	0,97
	Q (L/perc)	98,57	27,86	111,86	23,62	80,46	23,1
	Tbe (s)	2,8	0,83	3	0,74	2,6	0,93
	Tb-t (s)	10,3	6,05	9,4	2,86	11,4	8,66
	Tki (s)	9,7	4,12	10	4,15	9,3	4,25

A 4. táblázatból kiderül még, hogy a NEXThaler® és Turbuhaler® eszközön keresztül mért IVC és Q paraméterértékek csak kismértékben különböznek, míg a Diskus® eszközön keresztül mért ugyanezen értékek mindig magasabbak. Ez a mérési eredmény az eszközök áramlási ellenállásával van összefüggésben, ui. a Diskus® ellenállása kisebb ($47,3 \text{ Pa}^{0,5}/\text{L}$), mint a közel hasonló áramlási ellenállással rendelkező NEXThaler® ($67,5 \text{ Pa}^{0,5}/\text{L}$) és Turbuhaler® ($66,3 \text{ Pa}^{0,5}/\text{L}$) eszközöké (Krüger és mtsai 2014, Gjaltema és mtsai 2014, de Boer és mtsai 2015, Haidl és mtsai 2015). Minél nagyobb az eszköz áramlási ellenállása, annál nehezebb az elérhető maximális dózis leadásához szükséges belégzési térfogatáram elérése. A nagy áramlási ellenállással rendelkező eszközök használatakor viszont nagyobb a valószínűsége, hogy a gyógyszer lejut a tüdőbe (Labiris és Dolovich 2003). Ez annak köszönhető, hogy a gyógyszer részecskék a vivőanyagról nagyobb hatékonysággal válnak le, és a keletkező kisebb

részecskék alacsonyabb hatékonysággal ülepednek ki a felső légutakban. A nagy belső áramlási ellenállással rendelkező eszközöknél általában alacsonyabb belégzési térfogatáram jellemző, amely csökkenti az inerciális impakciót, és kisebb felsőlégúti kiülepedést eredményez.

4.2 Egyéni MMAD értékek meghatározása

Az első vizsgálati csoportban (17 egészséges önkéntes) Foster[®] inhalációs oldatot, és Seretide és Symbicort[®] DPI-ket inhaláltak az önkéntesek. Az 5. táblázatban szereplő spirometriás adatok segítségével meghatároztam, hogy adott egyén légzésmódja mellett mekkora a két DPI használata közben a gyógyszer MMAD értéke. Az 5. táblázatban szerepel még a megfelelő funkcionális reziduális kapacitás (FRC) és a belégzési csúcsáramlás (PIF) értéke is. Az FRC értékeket nem mérés során határoztam meg, hanem adott egyén nemének, tömegének és magasságának megfelelő referenciaértékekkel számoltam (Quanjer és mtsai 1993).

Az MMAD meghatározásához a PIF értékeket használtam, mivel az eszközökből kijövő részecskék mérete a megszívás erejétől is függ. A száraz poroknál általában jellemző, hogy minél nagyobb a szívóerő az eszközön keresztül, annál kisebb lesz a részecskék mérete. Az MMAD és a PIF közötti kapcsolatot a Seretide[®] Diskus[®] és a Symbicort[®] Turbuhaler[®] esetében Tarsin és mtsai tárták fel (Tarsin és mtsai 2006). A vizsgálat során számolt MMAD értékek is ezen összefüggések alapján kerültek meghatározásra.

Az eredményekből látható, hogy ugyanazon DPI különböző PIF értékekre különböző MMAD értékeket ad. Fontos megjegyezni azonban, hogy a részecskeméret közvetlenül nem a légzésfunkciós vizsgálat során mért PIF₀ értéktől, hanem az eszközön át realizált PIF-től függ, amit a rutinszerű orvosi spirometriás vizsgálat során nem mérnek.

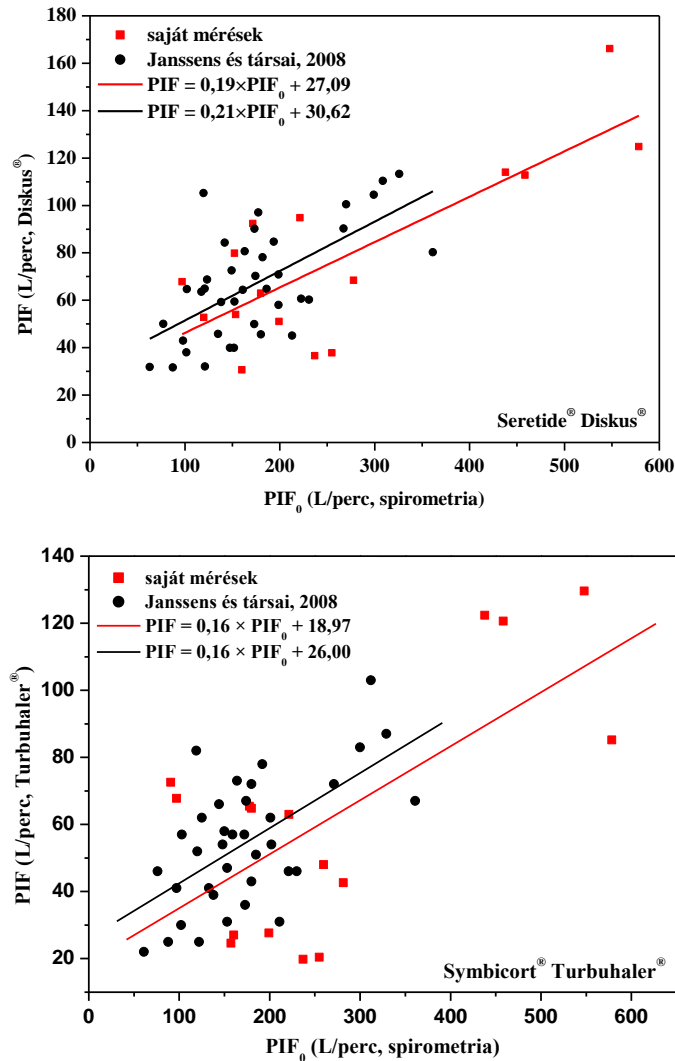
Ezért kiemelten fontos annak tanulmányozása, hogy a légzésfunkciós PIF₀ hogyan korrelál az eszközön át mérhető PIF-fel. E kérdést vizsgálták Janssens és mtsai is a Symbicort[®] és a Seretide[®] gyógyszerekre (Janssens és mtsai 2008). Hasonló összefüggések a jelen mérések alapján is meghatározhatók, így jó egyezés esetén saját méréseinket validálhatjuk, majd ilyen jellegű összefüggéseket határozhatunk meg az irodalomban e szempontból nem vizsgált egyéb porinhalátorokra is.

5. táblázat A számítások szempontjából releváns spirometriás adatok (IVC_0 , PIF_0), és a Seretide[®] és Symbicort[®] szárazpor inhalátorokon keresztül mért légzési paraméterek (IVC , T_{be} , T_{b-t} , T_{ki}), referencia FRC, és egyénspecifikus MMAD értékek öt kiválasztott egyén esetében (1. vizsgálati csoport).

	Mért paraméterek	ID1	ID2	ID3	ID4	ID5
Standard spirometria	FRC (L)	2,93	3,18	3,11	3,05	3,29
	IVC_0 (L)	4,37	4,85	4,61	4,04	4,45
	PIF_0 (L/perc)	90,6	152,4	237	177,6	180
Seretide[®]	IVC (L)	5,82	3,48	1,45	4,37	2,1
	T_{be} (s)	3,7	6,2	3	3,3	2,5
	T_{b-t} (s)	20	13,1	11,6	10,4	13
	T_{ki} (s)	13,3	13,1	20,3	6,5	5
	PIF (L/perc)	121	55,2	29,9	92,4	63
	MMAD (μm)	3,26	4,02	4,24	3,59	3,93
Symbicort[®]	IVC (L)	4,13	2,32	1,46	4,37	2,59
	T_{be} (s)	4,6	3,8	5	3,3	3,8
	T_{b-t} (s)	13,6	16,2	12,9	10,6	12,8
	T_{ki} (s)	11,8	19,1	22,9	7,4	15,5
	PIF (L/perc)	72,6	138	19,8	65,4	64,8
	MMAD (μm)	3,29	2,16	4,2	3,41	3,42

A 6. ábra a standard spirometria során mért belégzési csúcsáramlás (PIF_0) és az inhalációs eszközön át mért belégzési csúcsáramlás (PIF) értékek közötti összefüggéseket szemlélteti (Seretide[®]: Pearson-féle korrelációs együttható: 0,6, p-érték: 0,005; Symbicort[®]: Pearson-féle korrelációs együttható: 0,5, p-érték: 0,04), az irodalmi adatokat is ábrázolva. Látható, hogy mérési eredményeink jól illeszkednek a szakirodalmi adatokra. A megállapított összefüggéseket figyelembe véve, most már olyan betegek esetében is lehetségessé vált az MMAD kiszámítása, akiknél csak spirometriás adatok állnak rendelkezésre. E módszert alkalmazva, a jövőben más

porinhalátorok esetében is meghatározhatók hasonló összefüggések. Ilyen jellegű képlet elvileg a Foster[®] inhalációs oldat, vagy bármely más pMDI esetében is levezethető, de gyakorlati jelentősége korlátozott, mivel a szakirodalom szerint a pMDI eszközből kijövő részecskék mérteloszlása különböző szívási erőknél konstans marad (De Maria és mtsai 2014).



6. ábra: Spirometriás és a gyógyszerbevétel során mért belégzési csúcsáramlás értékek (PIF₀-PIF) közötti összefüggések és azok összehasonlítása a megfelelő szakirodalmi adatokkal Seretide[®] Diskus[®] (fent) és Symbicort[®] Turbuhaler[®] (lent) esetében.

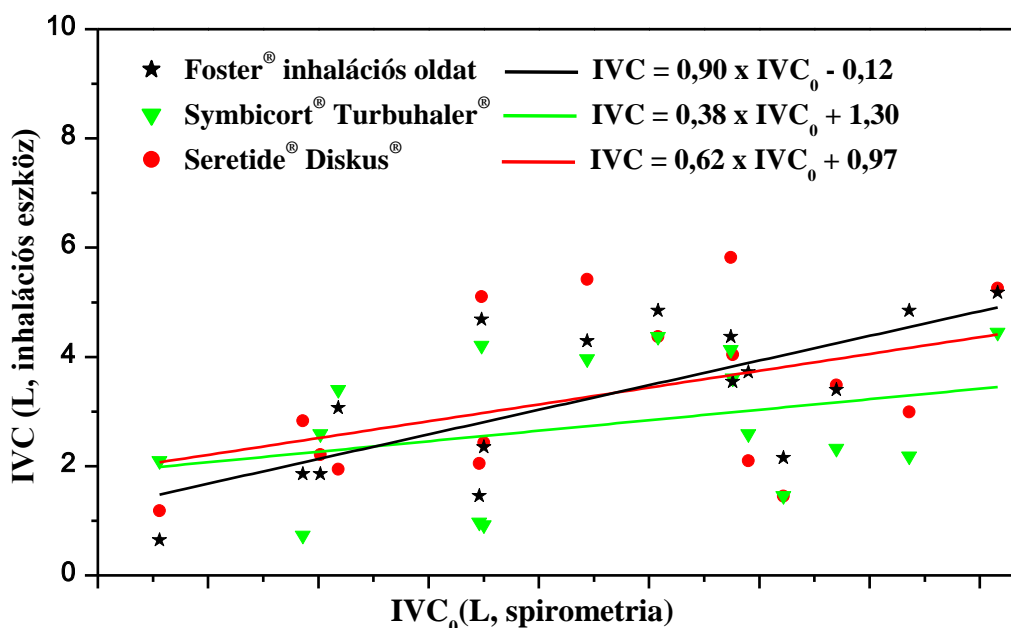
A PIF₀-PIF közötti matematikai kapcsolat meghatározásának további haszna, hogy segítségével kizárhatók azok az eszközök (jellemzően szárazpor inhalátorok), amelyeknél a gyógyszer emissziójához szükséges minimális belégzési térfogatáramot az egyén nem tudja elérni. Itt hasonlóan a fentiekhez (MMAD meghatározása) az eszközön realizált PIF érték ismeretére van szükség. Természetesen ahhoz, hogy az eszközön keresztüli méréseket elhagyjuk, statisztikailag megfelelő számú ember bevonása szükséges a spirometriás mérésekbe. Egyes inhalációs eszközök (pl. NEXThaler[®]) légzés által működésbe hozott mechanizmuson alapulnak (BAM, breath-actuated mechanism), amely azt jelenti, ha az eszköz használata közben adott egyénnek nem sikerül elérnie a küszöbértéket (NEXThaler[®] esetében 35-40 L/perc), akkor a gyógyszer az eszközt nem hagyja el. A 2. vizsgálati csoportban a vizsgálatba bevont személyek mindegyike képes volt a vizsgált inhalációs eszközök által támasztott minimális térfogatáram elérésére, de fontos megjegyezni, hogy a résztvevők egészséges önkéntesek voltak.

4.3 Spirometriás (IVC₀) és az eszközön át rögzített belégzési levegőtér fogat (IVC) közötti összefüggések meghatározása

A standard spirometria során mért IVC₀ és az eszközön keresztül mért IVC között jelentős eltérés lehet. Ugyancsak jelentős eltérés lehet eszközönként is az IVC tekintetében, amely az eszközök belső áramlási ellenállásával magyarázható. Egyénre szabott gyógyszerbevitel tervezéskor ismernünk kell az egyén adott eszköz használata közben jellemző spirometriás értékeit. Ezért összefüggéseket határoztam meg a spirometriás (IVC₀) és az eszközön át rögzített belégzési vitálkapacitások (IVC) között az 5. táblázatban szereplő légzésfunkciós adatok segítségével (Foster[®] inhalációs oldat: Pearson-féle korrelációs együttható: 0,7, p-érték: 0,0008; Symbicort[®]: Pearson-féle korrelációs együttható: 0,4, p-érték: 0,1; Seretide[®]: Pearson-féle korrelációs együttható: 0,5, p-érték: 0,05) (7. ábra).

A 7. ábrán látható, hogy átlagosan kisebb IVC értékeket mértem eszközön át, mint a spirometria során. Az illesztett egyenesek meredekségéből következik, hogy a Turbuhaler[®] inhalátor ellenállása a legnagyobb (az illesztett egyenes meredeksége a legkisebb), míg a Foster[®] inhalációs oldat esetében a legkisebb az ellenállás. Ez

összhangban áll Melani és mtsai, valamint van der Palen eredményeivel is (Melani és mtsai 2005, van der Palen 2003).



7. ábra: Standard spirometriás és a gyógyszerbevitel során mért inspiratórikus vitálkapacitások (IVC_0 és IVC) közötti összefüggések három gyógyszerre.

A porinhalátorok közötti ellenállásbeli különbség a 7. ábrán is tükröződik. Az, hogy a Turbuhaler® ellenállása nagyobb, sajátosan abban is megnyilvánult, hogy az összesen 17 emberen végzett mérésünk (1. vizsgálati csoport) során a Diskus® és Turbuhaler® egyezményesen elfogadott minimális 30 L/perces (Al-Showair és mtsai 2007) megszívását az előbbinél két embernek, míg utóbbinál nem kevesebb, mint öt embernek nem sikerült elérni. Mivel ezen áramlási sebesség alatt a porinhalátorban keletkező turbulencia foka nem elegendő ahhoz, hogy megfelelő mennyiségű és méretű finom részecske leváljon, ezért az említett gyógyszerek esetében ezen egyénekre nem végeztem modellezést. Fontos továbbá megjegyezni, hogy a jelen mérésekben résztvevők egészségesek voltak, de számuk statisztikailag nem elegendő ahhoz, hogy pontos következtetéseket vonjunk le az egyes eszközöket használni képtelen személyek arányára nézve. Érdeemes viszont megjegyezni, hogy még egészséges önkéntesek csoportjai között is nagy különbségek adódnak, mert a 2. vizsgálati csoportban mindenki meg tudta szívni még a nagyobb ellenállású NEXThaler®-t is, míg az 1. vizsgálati csoportban ketten nem tudták a kisebb ellenállású Diskus®-t. Az obstruktív

tüdőbetegek gyakran korlátozott inspiratórikus kapacitása miatt az egyes eszközöket használni képtelen betegek aránya valószínűleg nem elhanyagolható. Esetükben optimális terápiás eredményre nem számíthatunk, viszont fokozódik a lokális (száj, garatüregi) mellékhatások kialakulásának valószínűsége.

4.4 Egyéni emittált dózisok meghatározása

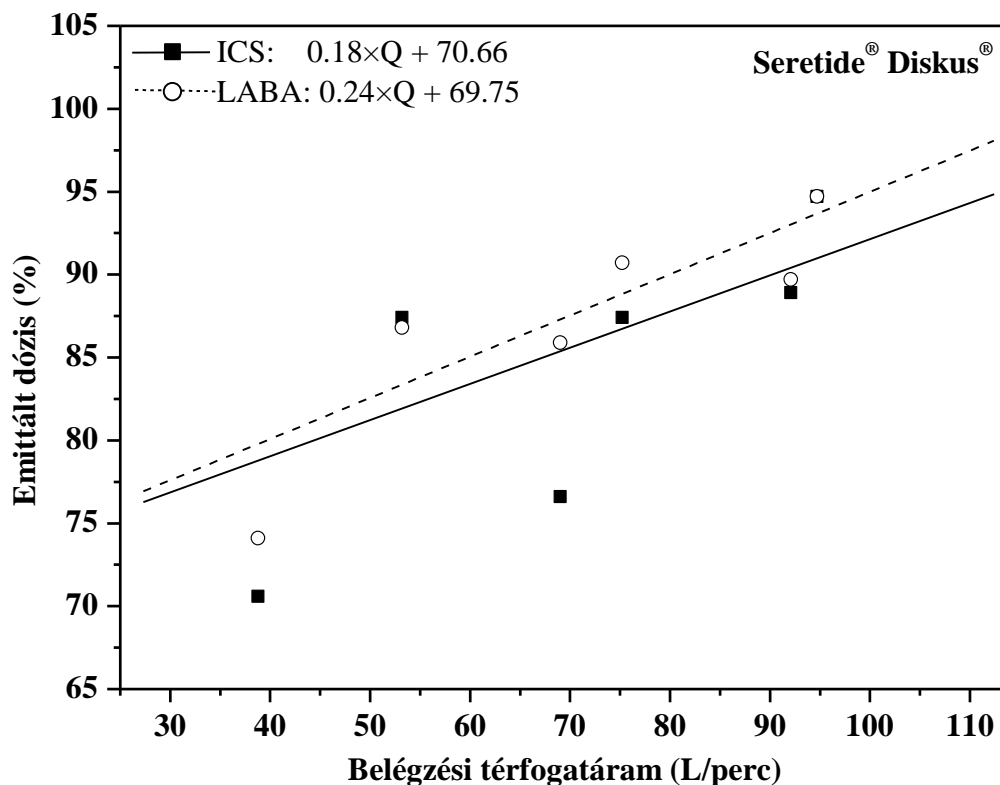
A szárazpor inhalációs eszközök által leadott gyógyszer mennyisége (emittált dózisa) egyénspecifikus, azaz az emittált dózis függ az egyéni belégzési térfogatáramtól. Szárazpor inhalációs eszközök térfogatáramfüggő emittált dózis adatait összegyűjtöttem a szakirodalomból. Az adatok többnyire folyadékkromatográfiás és/vagy impaktorrall végzett mérésekből származnak. A meglévő adatok alapján a hatóanyagokra függvényt illesztettem.

A 8. ábra a Seretide[®] Diskus[®] ICS és LABA hatóanyagainak térfogatáramfüggő emittált dózis értékeire illesztett görbéit ábrázolja. Az emittált dózis térfogatáramfüggő értékeit Seretide[®] Diskus[®] esetén de Boer és mtsai, Tarsin és mtsai, Althanyan és Buttini és mtsai munkái szolgáltatották (de Boer és mtsai 2015, Tarsin és mtsai 2006, Althanyan 2011 és Buttini és mtsai 2015). Mivel a spirometriás mérésekből ismertté váltak a vizsgálatban résztvevő egyének belégzési térfogatáramai, így lehetőség nyílt minden személy esetében az illesztett egyenes képlete alapján kiszámolni, hogy egy adott eszköz használatakor mekkora az emittált dózis. A belégzési térfogatáram és az emittált dózis közötti matematikai összefüggés felírható úgy, mint $a \cdot Q + b$, ahol az a és b illesztési paraméterek és a Q a belégzési térfogatáram. Az egyenlőségben az emittált dózis a kimért dózis százalékában van megadva. Valamennyi vizsgálatban szereplő eszközre és hatóanyagra elvégeztem az irodalmi adatgyűjtést és a függvény illesztést (1-3. vizsgálati csoport).

A 6. táblázatban az a és b illesztési paraméterek kiszámolt értékei láthatók a Seretide[®] Diskus[®], Symbicort[®] Turbuhaler[®] és Foster[®] NEXThaler[®] ICS és LABA hatóanyagaira vonatkozóan.

6. táblázat: Emittált dózis és kumulatív méretfrakciók illetett paramétereit a Foster[®] NEXThaler[®], Symbicort[®] Turbuhaler[®] és Seretide[®] Diskus[®] esetében ICS és LABA hatóanyagokra.

	Foster [®] NEXThaler [®]				Symbicort [®] Turbuhaler [®]				Seretide [®] Diskus [®]			
	ICS		LABA		ICS		LABA		ICS		LABA	
	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b
emittált dózis	0,03	76,07	0,14	67,73	0,58	33,5	0,8	14,73	0,18	70,66	0,24	69,75
<1 µm frakció	0,19	6,95	0,22	2,53	0,1	-0,93	0,08	-0,41	0,01	0,76	0,01	0,59
<3 µm frakció	0,11	34,21	0,12	38,6	0,6	-8,47	0,59	-10,43	0,16	4,02	0,15	2,78
<5 µm frakció	0,14	37,56	0,15	37,91	0,63	-1,1	0,55	0,29	0,2	5,69	0,19	4,24
<7 µm frakció	-	-	-	-	0,76	-1,32	0,67	0,35	0,22	11,84	0,2	10,54
<10 µm frakció	-	-	-	-	0,79	-1,39	0,72	0,38	0,21	16,63	0,18	14,76



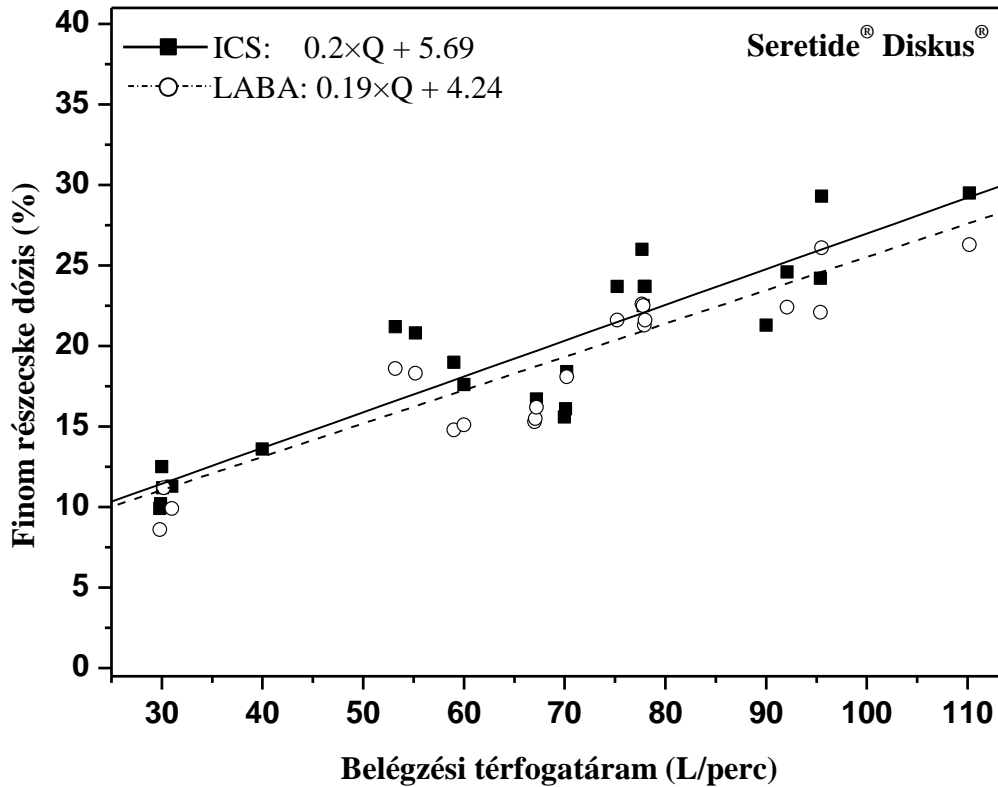
8. ábra: Az emittált dózis és a belégzési térfogatáram kapcsolata a Seretide[®] Diskus[®] két hatóanyagára.

4.5 Az egyéni részecske-méreteloszlások meghatározása

Hasonlóan az emittált dózishoz, az aeroszol gyógyszerek részecske-méreteloszlása is eszköz- és egyénspecifikus, azaz a részecske-méreteloszlás is függ a szárazpor inhalációs eszköz belső struktúrája mellett a belégzési erőttől. Individualizált részecske-méreteloszlás meghatározásához szükséges a különböző aerodinamikai átmérővel rendelkező részecskék által alkotott frakciók és a belégzési térfogatáram közötti matematikai kapcsolat feltárása valamennyi eszközre és hatóanyagra. Az előző fejezetben leírtakhoz hasonlóan függvényt illesztettem a szakirodalomból összegyűjtött mérési adatokra a Seretide[®] Diskus[®], Symbicort[®] Turbuhaler[®] és a Foster[®] NEXThaler[®] esetében (Corradi és mtsai 2014, de Boer és mtsai 2015, Demoly és mtsai 2014, Zanker és mtsai 2011, Taki és mtsai 2010, Johal és mtsai 2013, Hoppentocht és mtsai 2014, de Boer és mtsai 2006, Tamura és mtsai 2012, Buttini és mtsai 2016).

A 9. ábra az 5 mikronnál kisebb részecskék által alkotott dózist mutatja a belégzési térfogatáram függvényében a kimért dózis százalékában a Seretide[®] Diskus[®] ICS és LABA hatóanyagira vonatkozóan. Ilyen matematikai összefüggéseket határoztam meg hatóanyagoként az 1, 3, 5, 7, 10 mikronnál kisebb részecskék által képviselt frakciókra a Seretide[®] Diskus[®], Symbicort[®] Turbuhaler[®] és a Foster[®] NEXThaler[®] esetében. Ezen matematikai összefüggések szintén felírhatók úgy, mint $a \cdot Q + b$, ahol az a , b és Q jelölések ugyanazok, mint az emittált dózis esetében voltak.

A Seretide[®] Diskus[®], Symbicort[®] Turbuhaler[®] és Foster[®] NEXThaler[®] ICS és LABA hatóanyagainak függvényillesztéssel kapott paraméter értékeit a 6. táblázat tartalmazza. Valamennyi részecske-méretfrakció által reprezentált kumulatív dózis a kimért dózis százalékában értendő.

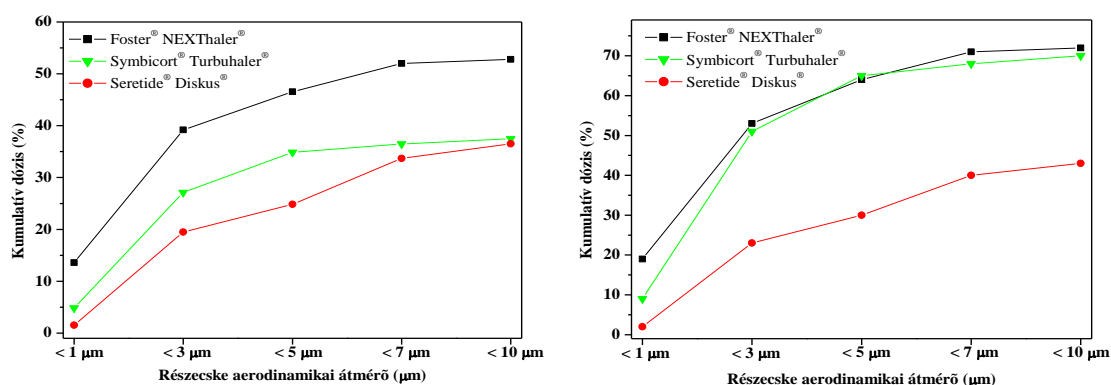


9. ábra: Finom részecske frakció (5 mikronnál kisebb részecskék által képzett frakció) a kimért dózis százalékában a belégzési térfogatáram függvényében a Seretide® Diskus® ICS és LABA hatóanyagaira.

Mivel a szakirodalomban a kísérleti adatok a térfogatáramra hiányoztak a Foster® NEXThaler® esetében, ezért a 7 és 10 μm -nél kisebb részecskék által reprezentált dózis frakciókra fix értékeket használtam. A fix értékeket Zanker és mtsai és Buttini és mtsai által publikált adatok átlagolásával határoztam meg, akik Andersen és NEXT Generation impaktorról (2 és 4 L levegő, 60 L/perc térfogatáram) végeztek méréseket (Zanker és mtsai 2011, Buttini és mtsai 2015). Ezek az értékek a kimért dózis 56,5% és 56,2%-a voltak a 7 mikrométernél kisebb részecskék által alkotott dózis frakciónál az ICS-re és a LABA-ra. Ugyanezek az értékek a 10 mikrométernél kisebb részecskefrakciónál 57,2% és 56,8% voltak. A 6. táblázat segítségével az emittált dózis és a részecske-méreteloszlás már könnyen kiszámítható valamennyi a spirometriás vizsgálatban résztvevő személy belégzési térfogatáram értéke alapján. Természetesen a 6. táblázatban szereplő paraméterértékek által definiált kapcsolat nem alkalmazható nulla L/perc térfogatáram érték alatt, és nagyon kis pozitív térfogatáramokra vagy nagyon magas értékeknél. Tesztelés során arra a következtetésre jutottunk, hogy az egyenlet 35-120 L/perc térfogatáram értéknél alkalmazható biztonsággal a Foster®

NEXThaler[®] esetében, 20-110 L/perc a Symbicort[®] Turbuhaler[®] és 30-200 L/perc térfogatáram értéknél a Seretide[®] Diskus[®] esetében.

A 10. ábra egy kiválasztott személy esetében három gyógyszer (Foster[®] NEXThaler[®], Symbicort[®] Turbuhaler[®] és Seretide[®] Diskus[®]) ICS hatóanyagának különböző méretű részecskék által képviselt kumulatív méreteloszlását mutatja (áramlási sebesség a NEXThaler[®] esetében: 67,9 L/perc, Symbicort[®] Turbuhaler[®] esetében: 66,3 L/perc, és a Diskus[®] esetében: 84,1 L/perc). A szimulált méretfrakciók a kimért dózis (baloldali panel) és nominális emittált dózis (jobboldali panel) százalékában lettek kiszámítva. A maradék dózis százalékok (legfeljebb 100%) alatt a 10 µm-nél nagyobb átmérőjű részecskék értendők a jobboldali panel esetében, míg a baloldali panel esetében csak akkor lesz 100%, ha az eszközben maradt frakciót is hozzáadjuk. Minden önkéntes (2. vizsgálati csoport) számára rekonstruáltam az egyénspecifikus méreteloszlásokat a kiválasztott három szárazpor inhalátor ICS és LABA hatóanyagára.



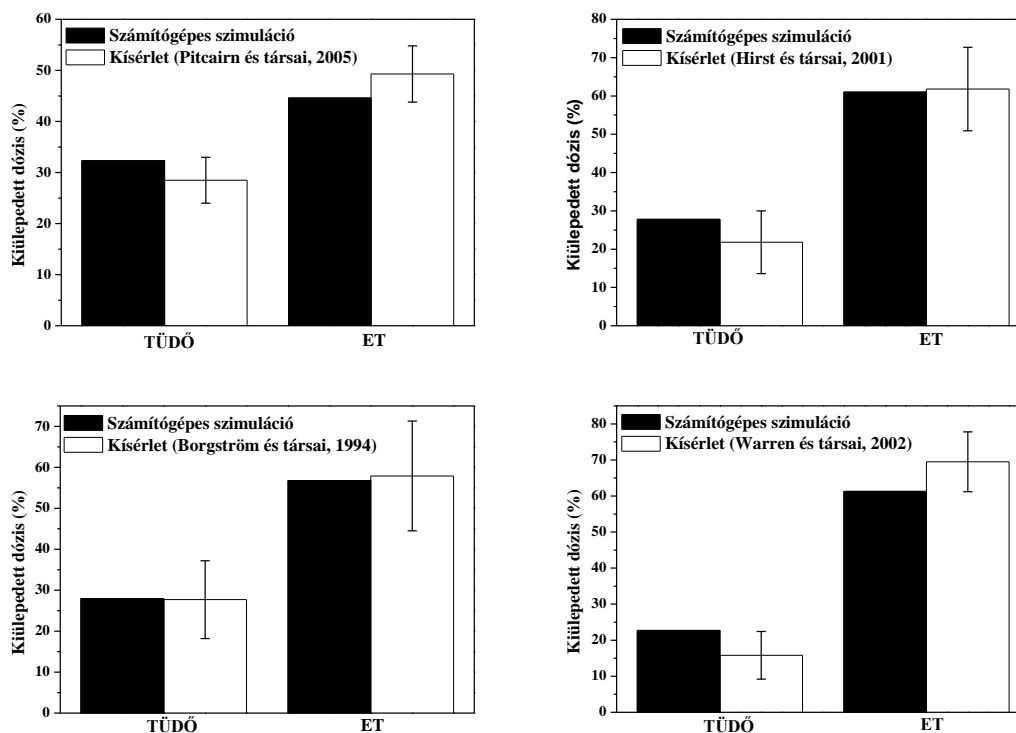
10. ábra: A Foster[®] NEXThaler[®], Symbicort[®] Turbuhaler[®] és Seretide[®] Diskus[®] ICS hatóanyagának szimulált kumulatív aerodinamikai részecske-méreteloszlása a kimért dózis (baloldali panel) és az emittált dózis (jobboldali panel) százalékában egy kiválasztott egyén esetében.

4.6 A depozíciós modell validálásának eredményei

Turbuhaler[®]

Validációs számításokat végeztünk, hogy meggyőződjünk, a modell alkalmas-e az aeroszol gyógyszerek tanulmányozására. Kiszámoltam a Turbuhaler[®] esetében kiülepedett dózist, majd összehasonlítottam az *in vivo* tanulmányok releváns

eredményeivel. Az eredményeket a 11. ábra foglalja össze, a kiülepedett dózist a nominális dózis százalékában ábrázoltam.

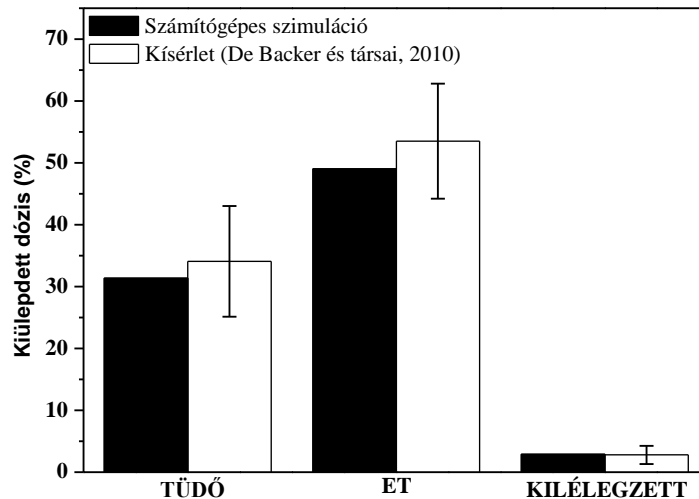


11. ábra: Szcintigráfias módszerrel meghatározott és modellezett regionális kiülepedett dózisok összehasonlítása budesonid (Turbuhaler[®]) esetében (a kiülepedett dózisok a nominális dózis százalékában vannak megadva).

Amint az a 11. ábrán látható, a szimuláció eredményei a felső légutakban és a tüdőben jó egyezést mutatnak a kísérleti depozíciós mérések eredményeivel. A legjobb egyezést a Borgström és mtsai által mért depozíciós eredmények adták (Borgström és mtsai 1994). Mivel esetükben az *in vivo* tanulmányt *in vitro* mérésekkel validálták (Delvadia és mtsai 2013), ezért kijelenthető, hogy a számítógépes szimuláció eredményei az *in vivo* és *in vitro* depozíciós mérésekkel egyaránt jó egyezést mutatnak. A fenti validációs számítások mellett még Newman és mtsai és Thorsson és mtsai *in vivo* mérési eredményeit hasonlítottam össze a szimuláció eredményeivel a tüdőben, amelyek szintén jó egyezést mutattak (Newman és mtsai 2000, Thorsson és mtsai 1998, Farkas és mtsai 2016).

Foster[®] inhalációs oldat

A Foster[®] inhalációs oldat esetében is elvégeztem a validációs számításokat. A 12. ábra a szimuláció eredményeit és a De Backer és mtsai által szcintigráfias módszerrel kapott eredményeket mutatja a felső légutakban és a tüdőben (De Backer és mtsai 2010).



12. ábra: Szcintigráfias módszerrel meghatározott és modellezett regionális kiülepedett dózisok összehasonlítása Foster[®] inhalációs oldat esetében. (A kiülepedett dózisok a nominális dózis százalékában vannak megadva.)

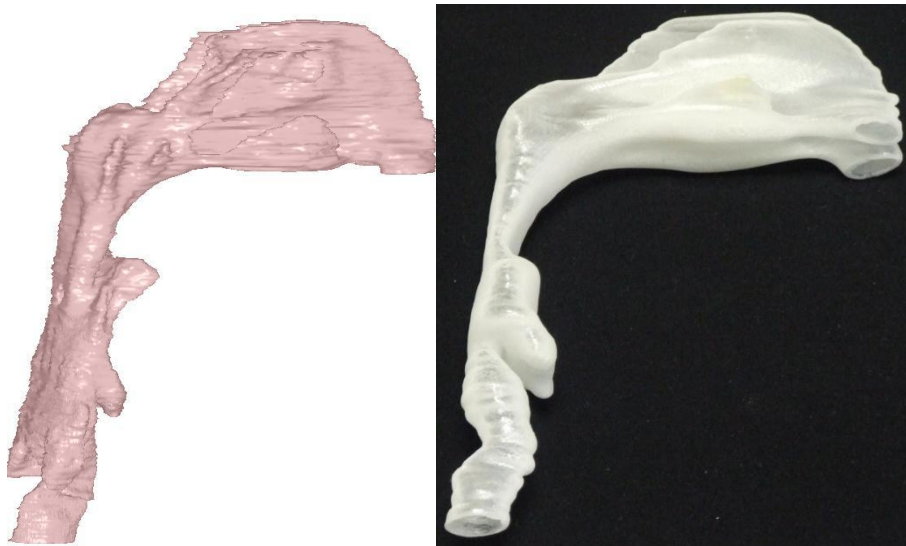
A mérések és a számítások között az egyezés a Foster[®] inhalációs oldat esetében is jó, a számított értékek messzemenően a mérések hibahatárain belül adódnak. A jó egyezés azt vetíti előre, hogy a mért légzési paraméterek alapján a kiválasztott gyógyszerek egyénre szabott kiülepedési eredményei is valóságosak lesznek.

3D valós légúti geometria előállítása

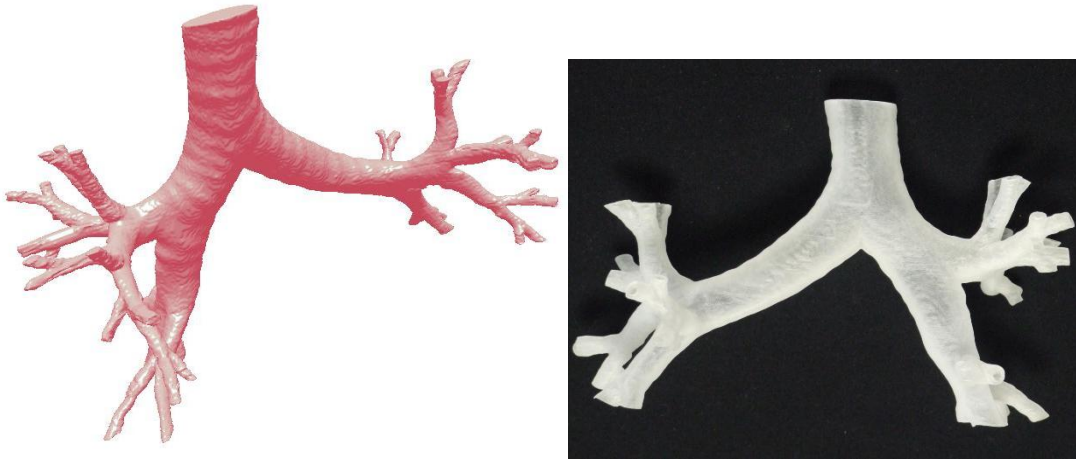
A szakirodalmi mérési adatokkal történő validálást követően a felső és centrális légutak 3D realiztikus geometriáját hoztam létre CT felvételekből, valamint nyomtatás révén valós modelleket készítettünk abból a célból, hogy valós geometriában végzett *in vitro* mérésekkel is validáljuk a tüdőmodellt. A 13. ábrán a felső légút, a 14. ábrán a centrális légút CT felvételekből előállított 3D digitalizált geometriája és nyomtatott, üreges fizikai modelljei láthatók, amelyekben a Wigner Fizikai Kutatóközpont fizikusai végeztek *in vitro* méréseket, így összehasonlíthatóvá váltak a szimulációs és a mért

adatok. A 3D numerikus légúti modellek alkalmasak más számítógépes szimuláció (például CFD) elvégzésére is, így a tüdőmodell *in silico* modellel történő validálása is lehetségessé vált, azonban tekintettel a CFD modell nagy számítógépes kapacitására, ezt a lehetőséget elvetettük. Ami az *in vitro* mérések eredményeit illeti, az esetek túlnyomó többségében a mérések és a szimuláció eredményei jó egyezést mutattak. Az analízisek során kiderült, hogy az aeroszol gyógyszerek kiülepedésének tanulmányozására a felsőlégúti régióban a Cheng formula a legalkalmasabb (Cheng 1996).

A validálást követően a Sztochasztikus Tüdőmodellben elvégeztük a szükséges módosításokat. Az elemzések során arra a következtetésre jutottunk, hogy az aeroszol gyógyszerek esetében a felsőlégúti kiülepedés nagy részét az impakciós depozíciós mechanizmus adja, míg a tüdődepozíciót az impakció és a gravitációs ülepedés együttesen okozzák. A harmadik legfontosabb kiülepedési mechanizmus, a diffúziós kiülepedés viszont csak olyan gyógyszerek esetében releváns, amelyek jelentős finomrészesekés frakcióval rendelkeznek. Ez a vizsgált gyógyszerek közül leginkább a Foster[®] készítményeire jellemző.



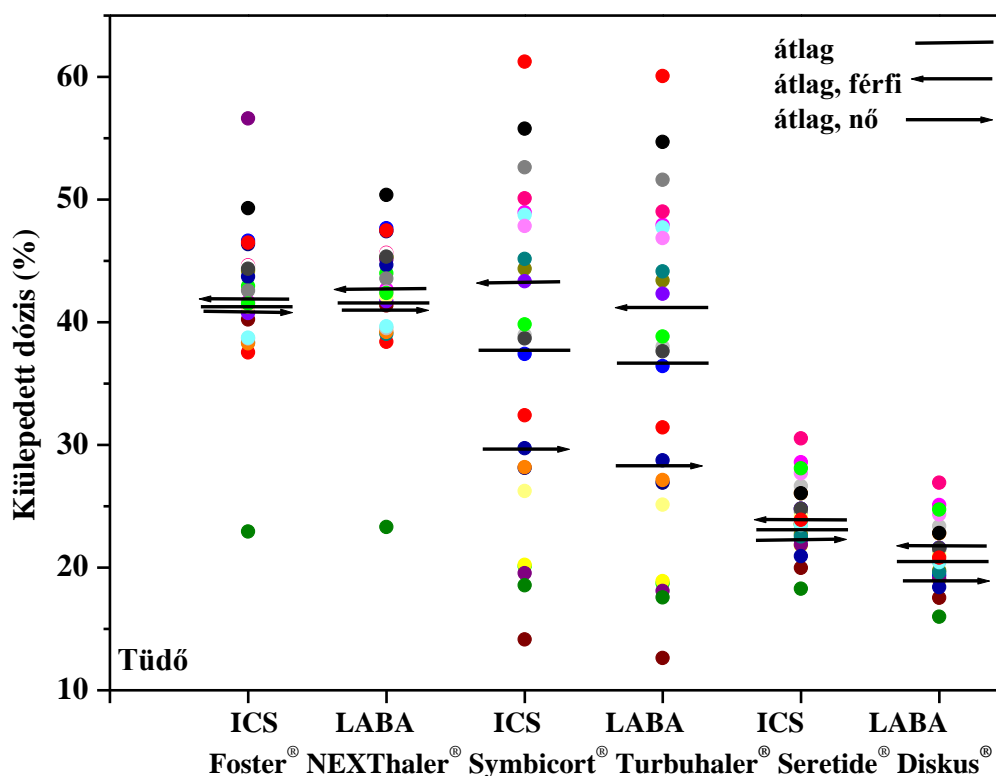
13. ábra: A felső légút 3D realisztikus geometriájának numerikus (baloldali), valamint 3D nyomtatás révén előállított valós fizikai modellje (jobboldali).



14. ábra: A centrális légút 3D realiztikus geometriájának numerikus (baloldali), valamint 3D nyomtatás révén előállított valós fizikai modellje (jobboldali).

4.7 A Sztochasztikus Tüdőmodellel végzett depozíció számítások eredményei

A 4. és 5. táblázatban feltüntetett légzési paraméterek és az egyéni térfogatáramfüggő részecske-méreteloszlás értékek a Sztochasztikus Tüdőmodell bemenő adatait képezték. A Sztochasztikus Tüdőmodell segítségével kiszámoltam a belélegzett gyógyszerek légúti kiülepedéseloszlását mindhárom vizsgálati csoportban külön-külön minden megszívott gyógyszerre. Mivel a vizsgálatban szerepeltek kombinált gyógyszerek (ICS+LABA) is, a számításokat mindkét hatóanyagra elvégeztem. A kiülepedett dózisok a nominális dózis százalékában kerültek ábrázolásra. A 15. ábra a tüdőben, míg a 16. ábra a felső légutakban kiülepedett gyógyszerdózist mutatja a Foster[®] NEXThaler[®], Symbicort[®] Turbuhaler[®] és Seretide[®] Diskus[®] esetében 25 egyénnél (2. vizsgálati csoport).



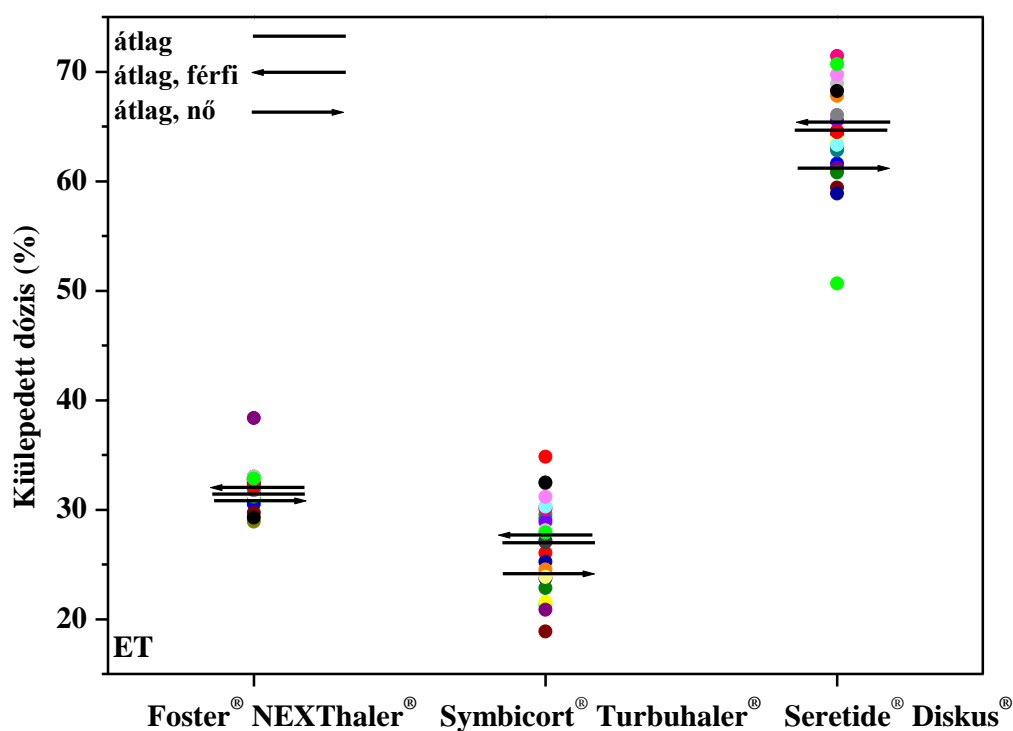
15. ábra: Három gyógyszer két-két hatóanyagának tüdőben kiülepedett dózisa a nominális emittált dózis százalékában 25 egyén esetében. (Minden egyes szín egy embernek felel meg. Az ábrán lévő nyilak az átlag értékeket jelölik nőkre és férfiakra. A vízszintes vonalak az abszolút átlagértéket jelölik.)

A 15. ábra azt mutatja, hogy a Foster[®] NEXThaler[®] kiülepedési hatékonysága a legnagyobb a tüdőben (átlagos kiülepedett ICS dózis: $42,3 \pm 5,8\%$), ezután következik a Symbicort[®] Turbuhaler[®] (átlagos kiülepedett ICS dózis: $37,3 \pm 13,0\%$), majd a Seretide[®] Diskus[®] (átlagos kiülepedett ICS dózis: $24,3 \pm 2,8\%$). Az, hogy a Foster[®] NEXThaler[®] esetében a legnagyobb a tüdőbeli kiülepedés, valószínűleg azzal van összefüggésben, hogy e gyógyszer rendelkezik jelentős finom részecskés frakcióval (amely magába foglalja az 1 mikronnál kisebb részecskéket is) és a kisrészecskék miatt az impakció általi felsőlégúti kiülepedés kisebb, míg a tüdőbeli kiülepedés nagyobb lesz. A gyógyszerbevitelnél a levegő bent tartása miatt hatékonyabb lesz a gravitációs kiülepedés.

A 15. ábrán megfigyelhető még, hogy a kiülepedett dózis értékek egyénenként (vertikálisan elhelyezkedő pontok) jelentős eltérést mutatnak. A legnagyobb

egyénekenkénti szórás (a tüdőben deponálódott dózis értékek) a Symbicort[®] Turbuhaler[®] esetében, míg a legkisebb a Seretide[®] Diskus[®] esetében tapasztalható. Ez annak köszönhető, hogy a Symbicort[®] Turbuhaler[®] esetében az emittált dózis nagyfokú variabilitást mutat a belégzési térfogatárammal. Az inerciális impakció általi kiülepedés továbbá nagyban függ a belégzési térfogatáramtól. Az, hogy a vizsgálatban szereplő egyének légzésfunkciós paraméterértékei széles skálán mozognak, az a kiülepedési karakterisztikában is megmutatkozik. Ez arra is magyarázatul szolgálhat, hogy az átlagos női és férfi tüdőbeli kiülepedés miért különbözik. Ha a nemek kiülepedésre gyakorolt hatását vizsgáljuk, azt tapasztaljuk, hogy az átlagos tüdőbeli kiülepedés férfiaknál enyhén nagyobb (átlagos kiülepedett ICS és LABA dózis $42,6\pm 3,2\%$ és $43,5\pm 3,2\%$ a Foster[®] NEXThaler[®] esetén, $43,1\pm 10,5\%$ és $42,0\pm 10,4\%$ a Symbicort[®] Turbuhaler[®] esetén, míg $25,6\pm 2,4\%$ és $22,4\pm 2,1\%$ a Seretide[®] Diskus[®]-nál), mint nők esetében (átlagos kiülepedett ICS és LABA dózis $42,0\pm 8,2\%$ és $41,8\pm 6,9\%$ a Foster[®] NEXThaler[®]-nél, $29,9\pm 12,4\%$ és $28,7\pm 12,6\%$ a Symbicort[®] Turbuhaler[®]-nél és $22,7\pm 2,6\%$ és $19,9\pm 2,4\%$ a Seretide[®] Diskus[®]-nál). Tekintettel arra, hogy a két hatóanyag kiülepedési karakterisztikája nagyon hasonló, a továbbiakban az ICS kerül bemutatásra.

A magas tüdőbeli kiülepedés elérése mellett fontos a felsőlégúti kiülepedés minimalizálása a mellékhatások elkerülése miatt. A 16. ábra a vizsgált gyógyszerek ICS hatóanyagának felsőlégúti (ET) kiülepedését ábrázolja. A felső légutakban a Seretide[®] Diskus[®] kiülepedése volt a legnagyobb, míg a Symbicort[®] Turbuhaler[®]-é a legkisebb. Az átlagos kiülepedett dózis a Seretide[®] Diskus[®]-nál $64,5\pm 4,5\%$ volt. Ugyanez az érték a Symbicort[®] Turbuhaler[®]-nél $27,0\pm 4,1\%$ és a Foster[®] NEXThaler[®]-nél $32,1\pm 1,8\%$ -ot tett ki. Az átlagos kiülepedett ICS dózis $61,8\pm 4,4\%$ volt nőknél, $66,6\pm 3,4\%$ férfiaknál a Seretide[®] Diskus[®] esetében, $24,7\pm 4\%$ nőknél és $28,9\pm 3,2\%$ férfiaknál Symbicort[®] Turbuhaler[®], és $32,0\pm 2,5\%$ nőknél és $32,2\pm 1\%$ férfiaknál Foster[®] NEXThaler[®] esetében. A magas ET kiülepedés oka a Seretide[®]-nél a nagyobb részecskeméret, amely inerciális impakciót eredményez, elsősorban a garat tájékán.

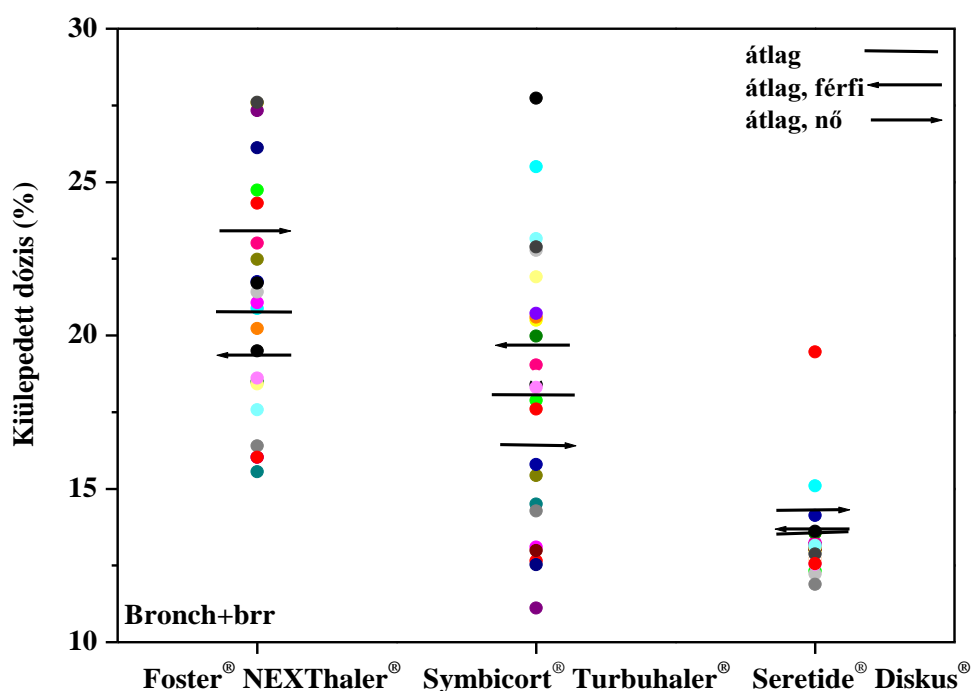


16. ábra: Három gyógyszer ICS hatóanyagának felső légutakban (ET) kiülepedett dózisa a nominális emittált dózis százalékában 25 egyén esetében. (Az ábrán lévő nyilak az átlag értékeket jelölik nőkre és férfiakra. A vízszintes vonalak az abszolút átlagértéket jelölik.)

A számításokat a fentieknél jobb térbeli felbontásban, nevezetesen nemcsak tüdőre és felső légutakra, hanem azon belül a bronchiális és acináris régiókra is elvégeztem. Sőt, külön számoltam a bronchiolus respiratórius régióra is. A 17. ábra a bronchiális régióban és a bronchiolus respiratóriusban (Bronch+brr) együttesen kiülepedett gyógyszerdózist mutatja. Bár a bronchiolus respiratórius az acináris régióhoz tartozik anatómiailag (első négy acináris légúti generáció), gyógyszerbevitel szempontjából célszerű a célterületnek számító bronchiális régióhoz sorolni a receptorok mennyiségi eloszlása miatt.

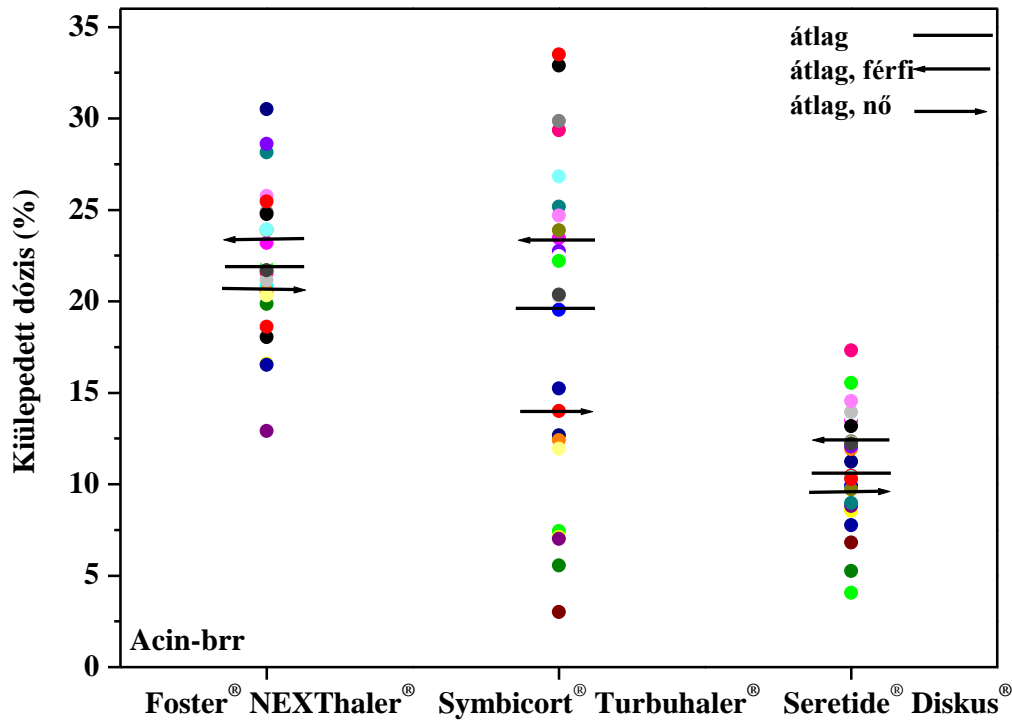
A 17. ábrán látható, hogy az átlagos kiülepedést tekintve a Foster[®] NEXThaler[®] esetében tapasztalható a legnagyobb kiülepedés (átlagos kiülepedett ICS dózis: $21 \pm 3,9\%$), amelyet a Symbicort[®] Turbuhaler[®] (átlagos kiülepedett ICS dózis: $18,3 \pm 4,4\%$), majd a Seretide[®] Diskus[®] (kiülepedett ICS dózis: $13,3 \pm 1,4\%$) követ. A nőknél magasabb a kiülepedett dózis a Foster[®] NEXThaler[®] ($23,3 \pm 3,3\%$ nőknél,

19,3±3,5% férfiaknál) és Seretide® Diskus® (13,9±2% nőknél, 12,9±1% férfiaknál) esetében e régióban, míg Symbicort® Turbuhaler® esetében fordított a helyzet (16,4±4,5% nőknél, 19,9±3,7% férfiaknál). Jelentős inter-individuális variabilitás figyelhető meg e régióban (Bronch+brr), különösen a Foster® NEXThaler® és Symbicort® Turbuhaler® esetében.



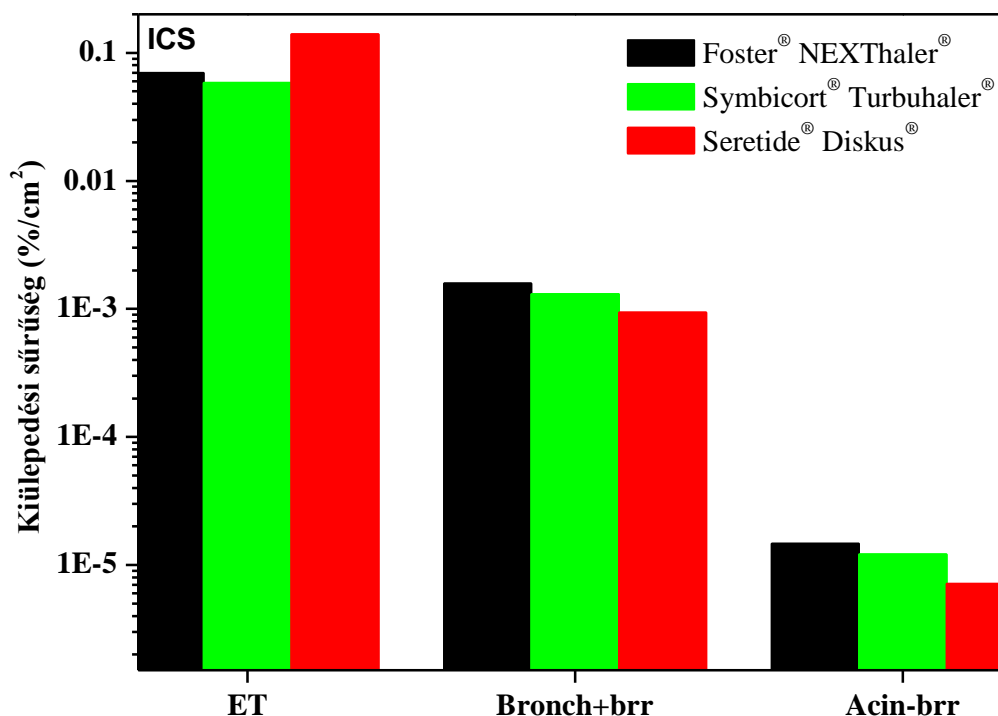
17. ábra: Három gyógyszer ICS hatóanyagának bronchiális régióban és a bronchiolus respiratóriusban (Bronch+brr) összesen kiülepedett dózisa a nominális emittált dózis százalékában 25 egyén esetében. (Az ábrán lévő nyilak az átlag értékeket jelölik nőkre és férfiakra. A vízszintes vonalak az abszolút átlagértéket jelölik.)

A 18. ábra az acináris régióban (acináris régió, kivéve a bronchiolus respiratórius) mutatja a kiülepedett gyógyszer dózisokat. A Foster® NEXThaler® átlagos kiülepedése 22,2±4,1% (20,6±4,8% nőknek, 23,3±3,3% férfiaknak), a Symbicort® Turbuhaler® esetében 18,9±8,8% (13,5±8,2% nőknek, 23,2±6,9% férfiaknak) és a Seretide® Diskus® esetében 11,0±3,1% (8,8±2,7% nőknek, 12,7±2,4% férfiaknak). Megjegyzendő, hogy e régióban a Symbicort® Turbuhaler® esetében jelentős különbségek mutatkoznak a nők és férfiak kiülepedési eredményei között.



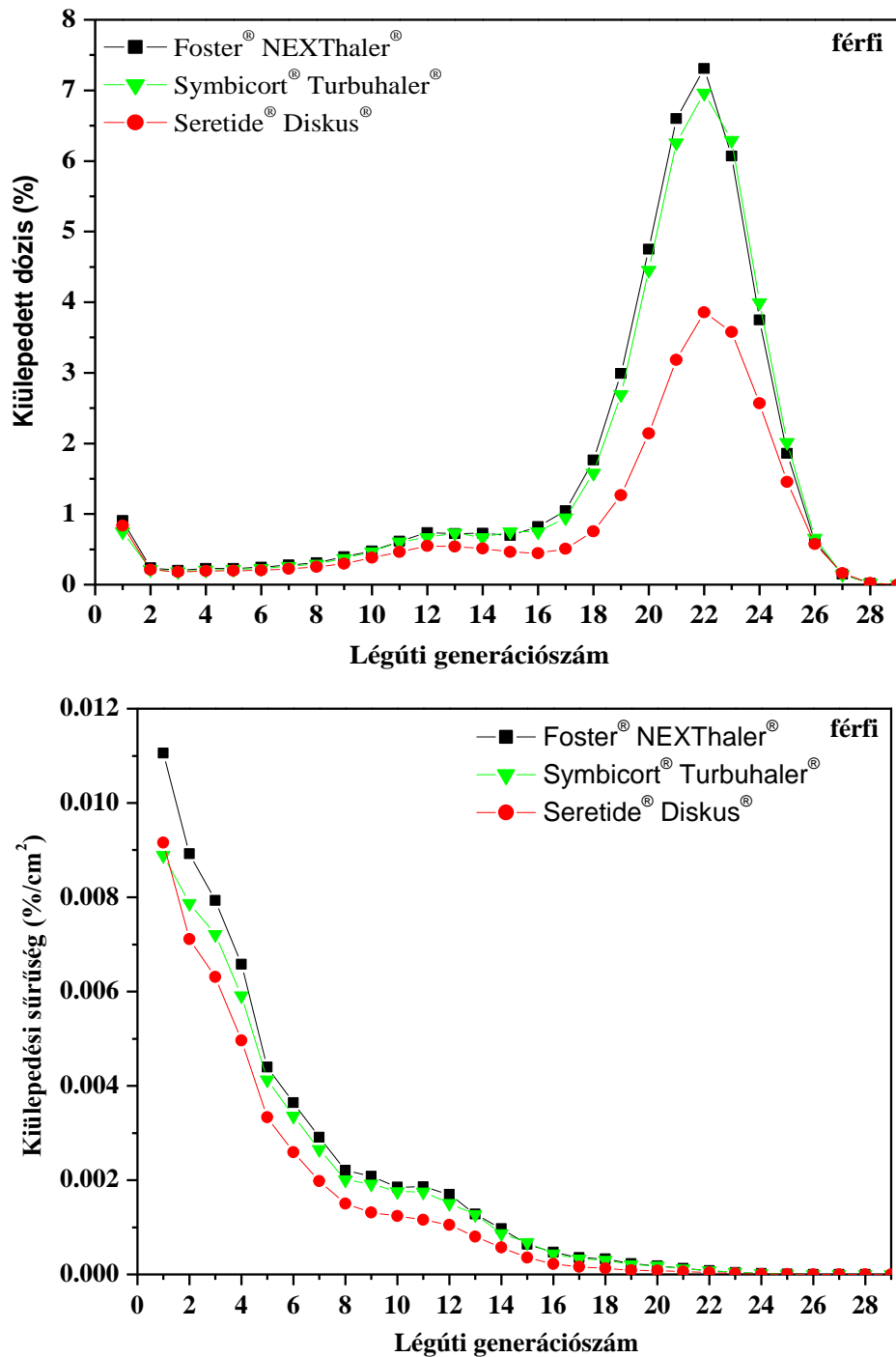
18. ábra: Három gyógyszer ICS hatóanyagának az acináris régióban (acináris régió, kivéve a bronchiolus respiratórius) kiülepedett dózisa a nominális emittált dózis százalékában 25 egyén esetében. (Az ábrán lévő nyilak az átlag értékeket jelölik nőkre és férfiakra. A vízszintes vonalak az abszolút átlagértéket jelölik.)

A 19. ábra (logaritmus skálán) a depozíciósűrűséget ábrázolja a felső légutakban, a bronchiális régióban és a bronchiolus respiratóriusban (Bronch+brr), valamint az acináris régióban (acináris régió, kivéve a bronchiolus respiratórius). A legtöbb tanulmány a régiókban kiülepedett gyógyszer mennyiségével foglalkozik. Az egységnyi felületen kiülepedett gyógyszer mennyisége a biológiai hatás tanulmányozása szempontjából szintén releváns lehet. Mivel az acináris régió felülete sokkal nagyobb ($141,6 \text{ m}^2$), mint a bronchiális régió ($0,69 \text{ m}^2$) és az ET ($0,02 \text{ m}^2$) együtt, a depozíciósűrűség informatívabb mutató a depozíciós frakciónál az egy receptorra jutó hatóanyagmennyiség tekintetében (ICRP 1994). Az eredményeket összehasonlítva kiderül, hogy a Seretide[®] Diskus[®]-t jellemzi a legnagyobb kiülepedési sűrűség a felső légutakban, ezt követi a Foster[®] NEXThaler[®], majd végül a Symbicort[®] Turbuhaler[®].

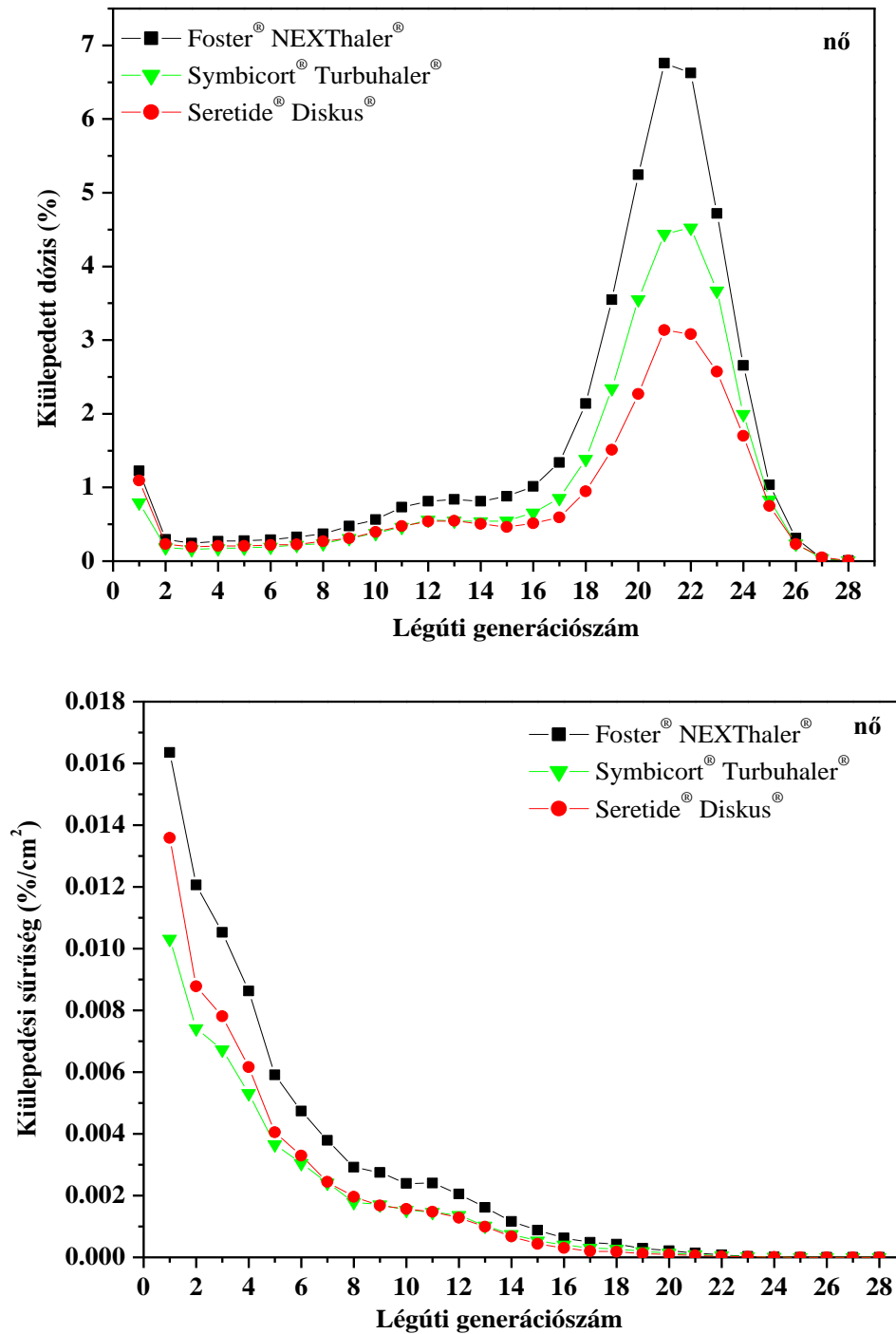


19. ábra: Három gyógyszer ICS hatóanyagának felső légutakban, bronchiális régióban és a bronchiolus respiratóriusban (Bronch+brr), továbbá az acináris régióban (acináris régió, kivéve a bronchiolus respiratórius) jellemző kiülepedési sűrűsége 25 egyén esetében (2. vizsgálati csoport).

A régiók szerinti kiülepedési mintázat számítása mellett a Sztochasztikus Tüdőmodellel légúti generációs szám szerint kiülepedett dózist és depozíciósűrűséget is számoltam. A 20. és 21. ábra a Foster[®] NEXThaler[®], Symbicort[®] Turbuhaler[®] és Seretide[®] Diskus[®] ICS hatóanyagának légúti generációs szám szerint kiülepedett frakcióját és a depozíciósűrűséget mutatja. A számításoknál fiktív légzési módot vettem alapul, amely a vizsgálatban résztvevő személyek (férfiak és nők) átlagolt légzésfunkciós adataiból származik (2. vizsgálati csoport). Ebből kifolyólag a férfi és nő fiktív személy depozíciós eredményei különböznek a 15-18. ábrákon látható depozíciós eredmények átlagértékeitől.



20. ábra: Három gyógyszer ICS hatóanyagának légúti generációs szám szerint kiülepedett dózisa (fent) és depozíciósűrűsége (lent) férfiak esetében. (A számítások a férfiak átlagolt légzésfunkciós adatain alapulnak. A kiülepedett dózis a nominális emittált dózis százalékában került ábrázolásra.)



21. ábra: Három gyógyszer ICS hatóanyagának légúti generációs szám szerint kiülepedett dózisa (fent) és depoziációs sűrűsége (lent) nők esetében. (A számítások a nők átlagolt légzésfunkciós adatain alapulnak. A kiülepedett dózis a nominális emittált dózis százalékában került ábrázolásra.)

Az eredmények alapján a legnagyobb kiülepedési hatékonyság a kislégutakban a Foster[®] NEXThaler[®] esetében tapasztalható mind férfiaknál, mind nőknél, ami valószínűleg a Foster[®] NEXThaler[®] jelentős finomrészecskés frakciójával van összefüggésben. Habár az 1,5-2 µm aerodinamikai átmérőjű részecskék leghatékonyabban a tüdőben deponálódnak a vizsgálatban résztvevők légzési módja mellett, a Foster[®] NEXThaler[®] 1 µm-nél kisebb részecskéi nemcsak magasabb tüdőbeli depozíciót eredményeznek, hanem egy sokkal inkább perifériás depozíciós mintázatot, amely következményeként a gyógyszer a kislégutakat és az acináris régiót is eléri. A 0,1-1 µm-es részecskék kiülepedését elsősorban a gravitáció határozza meg az aeroszol gyógyszerek belégzési protokollja mellett (hosszú benntartási idő). Mivel a gravitációs kiülepedés mértéke arányos az eltelt idővel, ezért fontos az inhalálást követően a levegő/gyógyszer benntartási idejének növelése. A vizsgálat tárgyát képező három szárazpor inhalátor közül a Foster[®] NEXThaler[®] rendelkezik jelentős mikron alatti részecskefrakcióval, vagyis a benntartás e gyógyszer depozícióját növeli meg a leginkább. A nagyobb tüdőbeli és kislégúti depozíció elérése nem pusztán a gyógyszer fizikai tulajdonságától (elsősorban méretétől) függ; a betegnek képesnek kell lennie a gyógyszer belégzését követően elegendő ideig (minimum 3-5 másodpercig) benntartani a levegőt. Ha a beteg nem képes erre, akkor más gyógyszer használata ajánlott. A legnagyobb kiülepedési sűrűség férfiak és nők körében egyaránt a Foster[®] NEXThaler[®] esetében volt tapasztalható.

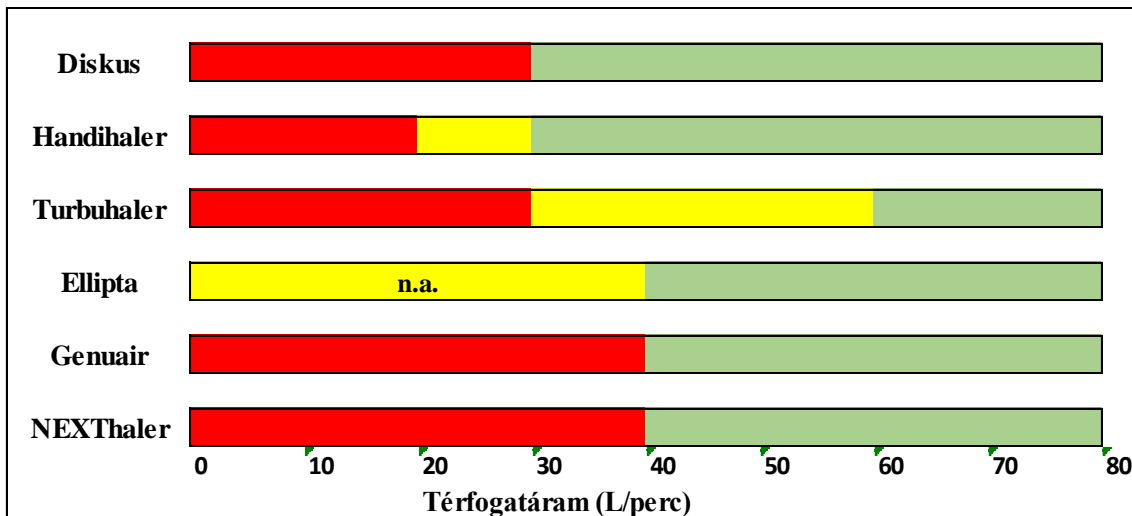
4.8 Egyénre szabott gyógyszer- és eszközválasztás

A Sztochasztikus Tüdőmodell alkalmazását az előző fejezetben három DPI (Foster[®] NEXThaler[®], Symbicort[®] Turbuhaler[®], Seretide[®] Diskus[®]) példáján mutattam be (15-21. ábra). A számítások során kiderült, hogy az egyének közötti átlagos kiülepedéseloszlás annál a gyógyszernél volt a legkedvezőbb, amelynek a legnagyobb a finom részecske frakciója (NEXThaler[®]), továbbá az eredmények arra is rámutattak az egyénekre vonatkozóan jelentős különbségek fordulhatnak elő (15-18. ábra).

A kidolgozott módszert COPD-s betegeken (3. vizsgálati csoport) is alkalmaztam. Esetükben a Semmelweis Egyetem Pulmonológiai Klinikájának munkatársai végeztek spirometriás méréseket ugyanolyan légzési protokoll és körülmények mellett, mint amelyet az egészséges önkéntesek körében állítottunk fel. A légzésfunkciós adatok

ismeretében a 3.3 pontban leírtak szerint elvégeztem az emittált dózis és MMAD számításokat.

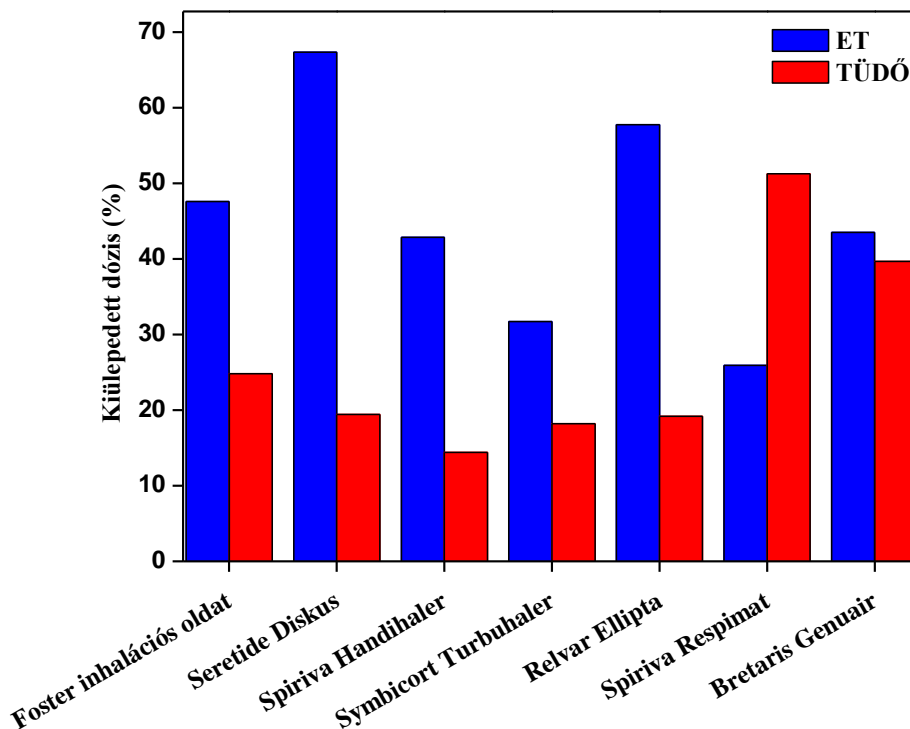
Ismerve adott beteg adott inhalátoron át történő légzése során felvett spirometriás adatait megállapítható, hogy az egyén az adott inhalátoron milyen légzési mintázat kivitelezésére képes. Így kizárhatók azok az eszközök, amelyeket az adott beteg nem képes megfelelő módon megszívni (nem képes a gyógyszer hordozóról való leválasztásához szükséges térfogatáramot produkálni). A 22. ábra a vizsgálatban szereplő inhalációs eszközökre vonatkozóan a szükséges belégzési térfogatáramokat tartalmazza. Az ábrán látható, hogy a gyógyszer emissziójához szükséges belégzési térfogatáramok eszközönként eltérők. Miután egyénenként kizártam azokat a gyógyszereket, amelyek a spirometriás adatok és a gyógyszer-eszköz karakterisztikája (pl. ellenállás, BAM) alapján nem jöhetnek szóba, a Sztochasztikus Tüdőmodell segítségével valamennyi betegnél kiszámoltam az általa megszívott gyógyszer-eszközök légúti kiülepedés eloszlását és összehasonlítottam az eredményeket.



22. ábra: A különböző szárazpor inhalátorok használatához szükséges belégzési térfogatáramok. (piros: a térfogatáram nem elegendő a gyógyszer emissziójához, sárga: határeset, zöld: optimális térfogatáram a gyógyszer tüdőbeli kiülepedéséhez) (Haidl és mtsai 2016).

A 23. ábra egy kiválasztott COPD-s beteg gyógyszerbevitel tervezését mutatja. A példaként bemutatott beteg stabil COPD-s csoportba tartozik, 61 éves nő, dohányzik, a GOLD 3-as kategóriájába tartozik (súlyos emfizéma, a FEV₁ a normál FEV₁ 30-50%-a

között van). Terápiáját tekintve gyógyszeres kezelés (budezonid, tiotropium, formoterol) alatt áll. A vizsgálatban négy kombinált gyógyszerkészítmény (ICS+LABA: Foster[®] inhalációs oldat, Seretide[®] Diskus[®], Symbicort[®] Turbuhaler[®], Relvar[®] Ellipta[®]), és három hörgőtágító gyógyszer (LAMA: Spiriva[®] Handihaler[®], Spiriva[®] Respimat[®], Bretaris[®] Genuair[®]) szerepelt. Értelemszerűen azonos hatóanyagú gyógyszerek légúti kiülepedésselőzlását hasonlítottam össze.



23. ábra: A tanulmányozott hét gyógyszer hatóanyagainak (kombinált gyógyszerek esetében ICS) a felső légutakban (ET) és tüdőben (TÜDŐ) kiülepedett dózisa a kimért dózis százalékában egy kiválasztott COPD-s beteg esetében.

A 23. ábrán látható, hogy a számítógépes szimuláció eredményei alapján a példaként bemutatott beteg esetében a kombinált gyógyszerek közül a Foster[®] inhalációs oldat tekinthető a legjobb választásnak, ha a legnagyobb tüdőbeli depozíciót tekintjük legjobb döntésnek. Ha nemcsak a célterületre kiülepedett minél nagyobb tömeg, hanem a felső légutakban kiülepedett minél kisebb gyógyszer mennyiség is cél (a potenciális mellékhatások elkerülése érdekében), akkor a tüdőbeli kiülepedés és a felsőlégúti kiülepedés arányát kell figyelembe venni. Ez alapján a Symbicort[®] tekinthető a legjobb választásnak. A LAMA hatóanyagú gyógyszerek esetében a Spiriva[®] Respimat[®] a jobb gyógyszer-eszköz választás az adott beteg esetében. Megjegyzendő, hogy egy másik

betegre esetleg egy másik gyógyszer-eszköz páros lenne a jobb választás. Általánosságban nincs legjobb gyógyszer-eszköz páros, egyénekre vonatkozóan azonban igen.

A számításokat az eddigiekhez képest nagyobb felbontásban is elvégeztem. Természetesen a felbontás megválasztásában a hatóanyag és annak célterületei az irányadók. Ha nemcsak a célterületre kiülepedett minél nagyobb tömeg, hanem a célterületen kívül eső területeken lévő depozíció minimalizálása is cél, akkor már a bronchiális frakció, valamint az extratorakális és acináris frakciók összegének az arányát ($\text{Bronch}/(\text{ET}+\text{Ac})$) vagy a $(\text{Bronch}+\text{Brr})/(\text{ET}+\text{Ac}-\text{Brr})$ arányt is érdemes figyelembe venni. Ha figyelembe vesszük, hogy a perifériás légutakban is vannak bizonyos receptorok, akkor a $(\text{Bronch}+\text{Ac})/\text{ET}$ arányok is irányadók. Mindig a felállított kritériumok alapján dönthető el, hogy mi a legjobb gyógyszer-eszköz választás.

A vizsgálat további lépéseként a célterületre vonatkozóan minden betegnél megvizsgáltam, hogy melyik gyógyszer-eszköz páros szolgáltatja a legnagyobb célterületi depozíciót (az egész tüdőt tekintettem a célterületnek). Kiszámítottam, hogy mekkora célterületi depozíciónövekedés érhető el, ha a legnagyobb tüdődepozícióval járó gyógyszer-eszköz párost kapja a beteg a legkisebb tüdődepozíciót adó gyógyszer-eszköz páros helyett. A 7. táblázat három példaként kiválasztott beteg esetében mutatja, hogy az adott betegnél mekkora tüdődepozíciónövekedés érhető el, ha a legjobb gyógyszer-eszköz párost kapja.

7. táblázat: Három kiválasztott beteg egyénre szabott gyógyszerbevitelének tervezése.

Beteg 1	Gyógyszer-eszközök	Tüdő depozíció (%) (kimért dózis)	Min. depozíció (%)	Max. depozíció (%)	Növekedés	Legjobb gyógyszer
Kombinált gyógyszer (ICS+LABA)	Foster [®] inhalációs oldat	22.4			1.9-szeres	Seretide [®] Diskus [®]
	Seretide [®] Diskus [®]	32.4		32.4		
	Symbicort [®] Turbuhaler [®]	16.5	16.5			
	Relvar [®] Ellipta [®]	20.6				
Hörgőtágító (LAMA)	Spiriva [®] Respimat [®]	44.4		44.4	2.8-szoros	Spiriva [®] Respimat [®]
	Bretaris [®] Genuair [®]	39.2				
	Spiriva [®] Handihaler [®]	15.7	15.7			
Beteg 2	Gyógyszer-eszközök	Tüdő depozíció (%) (kimért dózis)	Min. depozíció (%)	Max. depozíció (%)	Növekedés	Legjobb gyógyszer
Kombinált gyógyszer (ICS+LABA)	Foster [®] inhalációs oldat	24.2			1.5-szörös	Symbicort [®] Turbuhaler [®]
	Seretide [®] Diskus [®]	20.3	20.3			
	Symbicort [®] Turbuhaler [®]	31.4		31.4		
	Relvar [®] Ellipta [®]	20.4				
Hörgőtágító (LAMA)	Spiriva [®] Respimat [®]	44.1		44.1	2.6-szoros	Spiriva [®] Respimat [®]
	Bretaris [®] Genuair [®]	37.5				
	Spiriva [®] Handihaler [®]	17.2	17.2			
Beteg 3	Gyógyszer-eszközök	Tüdő depozíció (%) (kimért dózis)	Min. depozíció (%)	Max. depozíció (%)	Növekedés	Legjobb gyógyszer
Kombinált gyógyszer (ICS+LABA)	Foster [®] inhalációs oldat	24.8		24.8	1.4-szeres	Foster [®] inhalációs oldat
	Seretide [®] Diskus [®]	19.4				
	Symbicort [®] Turbuhaler [®]	18.2	18.2			
	Relvar [®] Ellipta [®]	23.2				
Hörgőtágító (LAMA)	Spiriva [®] Respimat [®]	51.3		51.3	3.6-szoros	Spiriva [®] Respimat [®]
	Bretaris [®] Genuair [®]	39.7				
	Spiriva [®] Handihaler [®]	14.4	14.4			

Az eredmények alapján látható, hogy a legjobb gyógyszer-eszköz betegenként eltérő és a megfelelő gyógyszer-eszköz kiválasztásával akár meg is duplázható a tüdődepozíció kombinált gyógyszerek esetében (például Beteg 1-nél 1,9-szeres a tüdődepozíció növekedés), míg hörgőtágítók esetében még nagyobb mértékű javulás érhető el (például Beteg 3-nál 3,6-szoros tüdődepozíció növekedés). A számításokból kiderült, hogy kombinált gyógyszerkészítmények esetében betegtől függően 1,1–2,7-szeres tüdődepozíció növekedés érhető el, míg a hörgőtágítók esetében 2,6–3,6-szoros növekedés volt tapasztalható, ez rávilágít az egyénre szabott gyógyszerválasztás jelentőségére.

A modellel számolt légúti kiülepedéseloszlás ismerete hasznos segítséget nyújthat az orvosnak annak eldöntésében, melyik gyógyszer-eszköz párost írja fel a betegnek, ugyanakkor számos más tényezőt is figyelembe kell vennie. Nemzetközi irányelvek (GINA, GOLD) ezzel kapcsolatban ajánlásokat fogalmaznak meg. A kiülepedés mellett mérlegelendő például a betegadherencia, az, hogy a beteg az orvossal mennyire

működik együtt, tudja-e az eszközt az előírásoknak megfelelően használni, illetve egy adott beteg milyen egyéb gyógyszeres kezelés alatt áll.

Összefoglalásképp elmondható, hogy az asztmás és COPD-s betegek részére – az irodalomban először – sikerült kidolgozni egy módszert, amellyel az egyénre szabott gyógyszer- és eszközválasztás, valamint a gyógyszerbevitel optimalizációja megvalósítható.

5 Megbeszélés

A doktori munkám középpontjában a Magyarországon forgalomban lévő asztma és COPD kezelésben alkalmazott egy- (LAMA) és kétkomponensű (ICS és LABA) gyógyszerek állnak. Az asztma krónikus betegség, a panaszok kialakulása rendszeres gondozással, preventív gyógyszeres terápiával legtöbbször megelőzhető, a tünetek kezelhetők, de a betegség nem gyógyítható. Mára kellően bizonyított, hogy az asztma klinikai manifesztációi – a nappali és éjszakai tünetek, a korlátozott fizikai aktivitás – megfelelő kezeléssel jól kontrollálhatók (Asztma szakmai irányelv 2007). A krónikus obstruktív tüdőbetegség (COPD) definíció szerint egy megelőzhető és kezelhető népbetegség, amelyet perzisztáló és általában progresszív bronchiális obstrukció jellemez. A légúti áramlási ellenállás-fokozódás a tüdőszövetet károsító gázok és részecskék (leggyakrabban a dohányzás) inhalációjának hatására kialakuló, a szövetek kórosan fokozott gyulladással reagáló reakciójának a következménye (Szalai 2016).

Az elmúlt évekig lényegesen kevesebb készítmény állt az asztmás és COPD-s betegek rendelkezésére, részben inhalációs oldatok, részben inhalációs porok formájában. A betegségek gyulladással mechanizmusainak megértése révén új gyógyszer-molekulák előállítását eredményező farmakológiai felismerések születtek, másrészt a belégzők technikai fejlesztésének köszönhetően bővült és javult a gyógyszerek légúti bejuttatásának módja (Asztma szakmai irányelv 2007).

Annak ellenére, hogy az új gyógyszerek kifejlesztésére hatalmas összegeket fordítanak (a gyógyszert bejuttatni képes eszközökre lényegesen kevesebbet), még mindig számos tényező van, amely negatívan befolyásolja a terápia hatékonyságát. Ilyenek például a nem megfelelő gyógyszer- és eszközválasztás, a helytelen eszközhasználat. További problémát jelent, hogy az egyes DPI-kenél jellemző minimális áramlási küszöbérték (amely a gyógyszerleadáshoz szükséges) a beteg nem képes elérni vagy a pMDI-k használatakor a beteg nem tudja a gyógyszer elsütését az egyidejű belégzéssel szinkronba hozni. A terápia hatékonyságát szintén befolyásolják a gyógyszer tulajdonságai (pl. hatóanyag, a gyógyszer fiziko-kémiai tulajdonságai), az eszköz tulajdonságai (pl. szívási sebességtől függő dózis és részecske-méreteloszlás, az eszközt elhagyó részecskék sebessége és szögeloszlása), a beteg légzőrendszerének tulajdonságai (pl. átmérők, szűkületek), az egyén légzési módja és a beteg adherencia.

Az aeroszol formában történő gyógyszerbevitel akkor a leghatékonyabb, ha a megfelelő gyógyszer és gyógyszer mennyiség a légutakban a megfelelő helyre (a hatóanyag receptorára) jut. Ezáltal elkerülhetők a nem kívánt mellékhatások és a túl- vagy aluldozírozás. E cél elérése összetett feladat, amely széles spektrumú kutatási és fejlesztési területet jelöl ki, és amelyek magukba foglalják többek között a hatóanyag fejlesztést, az inhalációs eszközfejlesztést, az optimális légzési mód megtalálását, a célterületek (receptorok) feltérképezését, valamint az aeroszolok sorsának belégzés utáni nyomon követését. Ez utóbbi szerves része a belélegzett gyógyszerek légúti transzportjának és kiülepedésseloszlásának tanulmányozása.

Az aeroszol gyógyszerek légúti kiülepedésseloszlásának tanulmányozására emberben rendszerint a szcintigráfia módszerét alkalmazzák, amely a teljes légzőrendszerben vagy annak egyes anatómiai régióiban kiülepedett részecskék mennyiségéről ad információt, de a tüdőn belüli finom térbeli eloszlást nem jellemzi, mivel az eljárás kétdimenziós képeket eredményez. Az izotópos eljárások továbbá a napi klinikai gyakorlatban nem alkalmazhatók a sugárterhelés veszélye és a jelentős költségvonzatuk miatt. A számítógépes modellezés e problémák áthidalására kínál lehetőséget, segítségével lehetőség nyílik több légúti kiülepedést befolyásoló faktor együttes hatásának tanulmányozására. Továbbá olyan esetek is szimulálhatók, amelyek kísérletileg nem tanulmányozhatók technikai, etikai vagy egyéb okokból. A numerikus modellezésnek, mint eszköznek további előnye, hogy a módszer noninvazív, könnyen reprodukálható, tetszőleges paraméter rögzíthető vagy változtatható, és nem utolsósorban költséghatékony. A numerikus modellezés lehetővé teszi az egyénre szabott terápiát, a gyógyszer-eszköz páros választás és a bevételi mód optimalizációját, valamint a gyógyszergyártók számára a részecskeméret optimalizációját.

Szemben a környezeti aeroszolokkal, amelyek elsődleges bevételi kapuja az orr (kivéve a nehéz fizikai aktivitást, illetve bizonyos könnyű fizikai munkákat, amelyek során a száj is bevételi kapu, valamint az emberek néhány százaléka permanens szájlégző), az asztma és a COPD terapeutikus aeroszolok az oropharyngeális utat követik. Az orr lényegesen jobb szűrő funkcióval rendelkezik, mint a száj, így szájon át a gyógyszer sokkal nagyobb eséllyel jut le a tüdőbe. Az aeroszol gyógyszerek légúti kiülepedését befolyásolják az expozíció körülményei, a légzési paraméterek, a légúti geometria és az aeroszol gyógyszer tulajdonságai. Az expozíció egyéb paraméterei közé

sorolható például a részecskék/cseppek sebessége, szögeloszlása, a részecskekonzentráció és a részecskék tér és időbeli eloszlása. Az egészséges egyének közötti légzésmódbeli variabilitás a részecskekiülepedésben is megmutatkozik. Ez még inkább hangsúlyosan jelentkezik az obstruktív tüdőbetegségben szenvedők esetében. Emiatt a megfelelő gyógyszer és eszköz kiválasztásánál fontos figyelembe venni az egyéni légzési sajátosságokat. A légutak geometriai szerkezete is jelentősen befolyásolja az aeroszol gyógyszerek légzőrendszeri kiülepedését. A légúti geometria függ az életkortól, illetve nemek közötti eltérést is mutat. Továbbá jellemző az egyének közötti morfológiai variabilitás is. A beteg és egészséges légutak szignifikánsan különböznek morfológiai jellemzők alapján. Az asztma és COPD következtében módosuló légutak befolyásolhatják a gyógyszer tüdőbeli sorsát. Az inhalációs eszközök különböző belső ellenállással rendelkeznek, amely szintén befolyásolja a légzési profilt. Míg a száraz porok sebességét közelíteni lehet a belélegzett levegő sebességével, addig a pMDI eszközökből emittált csepp kezdeti sebessége az eszköztől függ. A különböző pMDI eszközökből emittált cseppek sebessége, szögeloszlása, koncentrációja és bólus hossza között eltérés mutatkozik. A részecskeméret az egyik legfontosabb fizikai paraméter, amely az aeroszol transzportot és a légúti kiülepedést befolyásolja. Az aeroszol gyógyszerek méretét leggyakrabban az MMAD-val jellemzik, és sok esetben a finom részecske frakciót (FRF) is megadják. Ez az a méretfrakció, amely nagy valószínűséggel jut le a tüdőbe. Ezen paraméterek hasznos információval szolgálnak a részecskék méreteloszlását illetően, azonban a pontos modellezéshez a teljes méreteloszlás ismerete igen előnyös. A szárazpor inhalátorok által emittált részecskék MMAD, FRF és a teljes méreteloszlás értékei a belélegzett térfogatáramtól függenek. Az aeroszol gyógyszerek légúti kiülepedéseloszlásának tanulmányozása során a felsorolt paramétereket mind érdemes számításba venni. A gyógyszerkiülepedést közvetlenül befolyásoló tényezők mellett néhány egyéb faktort is szükséges figyelembe venni. Ilyen például, hogy számos szárazpor inhalátornál elengedhetetlen egy minimális térfogatáram elérése ahhoz, hogy a kellő mennyiségű és méret-összetételű gyógyszer el tudja hagyni az eszközt, és elérje az intratorakális légutakat.

Mivel az asztmás és COPD-s betegek diagnózisa többek között spirometriás vizsgálat alapján történik, ezért a standard spirometriás adatok jelenleg a gyógyszer felírásakor elérhetők. Azonban a rutin orvosi vizsgálatban alkalmazott standard

spirometriás mérésből közvetlenül nem derül ki, hogy adott egyén egy adott inhalációs eszközön keresztül milyen légzésfunkciós értékeket szolgáltatna. Ezért spirometriás méréseket végeztem, amelyek során eszköz nélkül és eszközön keresztül rögzítettem a légzésfunkciós értékeket (4-5. táblázat). Igyekeztem továbbá minél több idevonatkozó adatot összegyűjteni az irodalomban. A mért és kapott adatokat négy kategóriába soroltam: (i) az egyes gyógyszerek ICS, LABA és LAMA komponenseinek belégzési térfogatáram-függő méreteloszlásai, (ii) a forgalomban lévő inhalátorok áramlási ellenállása, (iii) a tanulmányozott gyógyszerek hatóanyagainak egyetlen használat során emittált térfogatáramfüggő dózisa, és (iv) a betegeknek az egyes gyógyszerek bevétele során mért légzési módja. Ezt követően matematikai összefüggéseket vezettem le az eszköz nélküli és az eszközön mért megfelelő légzési paraméter értékek között, ahogy azt a 6. ábra (PIF_0 -PIF) és a 7. ábra (IVC₀-IVC) összefüggései is illusztrálják. A gyógyszerbevitel során mért belégzési csúcsáramlás (PIF) és a standard spirometriás belégzési csúcsáramlás (PIF_0) közötti matematikai összefüggéseket mutatja a 6. ábra számos betegre a PIF_0 függvényében Symbicort[®] Turbuhaler[®] és Seretide[®] Diskus[®] gyógyszer-eszköz párosok eseteiben. A 7. ábra azt szemlélteti, hogy ugyanazt a beteget milyen inspiratórikus vitálkapacitás jellemzi a standard spirometriás méréssel kapott inspiratórikus vitálkapacitás függvényében, miközben a Foster[®] inhalációs oldatot, a Symbicort[®] Turbuhaler[®]-t és a Seretide[®] Diskus[®]-t használja. Ahogy az a 4-5. táblázatban látható, a mért légzési paraméterértékek alakulása erősen függ attól, hogy az egyén eszközön vagy anélkül inhalálta-e be a gyógyszert, valamint attól is, milyen belső ellenállással rendelkező eszközön keresztül történt a belégzés. A 6. ábrán bemutatott képlet segítségével már valószínűsíthető, hogy egy adott beteg melyik porinhalátort nem tudja megfelelően aktiválni. Az eredményeink azt mutatják, hogy a Turbuhaler[®] nagyobb áramlási ellenállással rendelkezik, mint a Diskus[®], amely egyezést mutat a korábbi tanulmányok eredményeivel (Melani és mtsai 2005). Megjegyzendő, hogy a statisztikailag szignifikánsan megbízható matematikai összefüggések felállításához nagyobb esetszámra, statisztikai tesztekre és egy adott személy esetében több mérésre lenne szükség, valamint a betegeket a betegség súlyossága szerinti alkategóriákba is célszerű lenne sorolni. Mindenesetre, ha a 6. ábrán bemutatott képletet alkalmazva egy betegre 30 L/percnél kisebb PIF érték adódik a standard spirometriás mérésnél kapott PIF_0 alapján, akkor komoly esély merül fel arra, hogy a beteg nem tudja az adott

eszközt megfelelő erővel megszívni, és így más inhalátor használata javasolt. Mindebből az is következik, hogy a PIF-PIF₀ közötti matematikai összefüggések feltárása fontos lenne valamennyi porinhalátor esetében. Az első vizsgálati csoportban szereplő 17 egészséges emberből 5 nem tudta a Turbuhaler[®]-t és 2 a Diskus[®]-t legalább 30 L/perces levegőárammal megszívni, amely arra enged következtetni, hogy a betegek körében gyakran fordulhatnak elő ilyen esetek. Ezenkívül rámutat arra a fontos tényezőre, hogy porinhalátorok esetén nem elég a minimális levegőáramot megadni, hanem az eszköz ellenállását is ismerni kellene, hiszen mindkét vizsgált eszközre ugyanakkora az előírt minimális levegőáram, azonban ellenállásuk szignifikánsan különböző.

A porinhalátorokat elhagyó aeroszolok MMAD-ja függ a megszívás sebességétől. Az MMAD PIF függését a Symbicort[®] Turbuhaler[®] és a Seretide[®] Diskus[®] esetében Tarsin és mtsai kvantifikálták (Tarsin és mtsai 2006). Az általam megállapított PIF-PIF₀ közötti matematikai összefüggések további haszna, hogy már a standard spirometriás belégzési csúcsáramlás ismeretében a Tarsin és mtsai által levezetett PIF-MMAD közötti kapcsolat segítségével meghatározható, hogy az adott gyógyszer megszívásakor milyen MMAD érvényes. A többi aeroszol gyógyszerre vonatkozó térfogatáramfüggő méreteloszlások a szakirodalomból hiányoznak, vagy ha elő is fordulnak adatok, azok hiányosak, és csak egy térfogatáram értékre vonatkoznak.

A szárazpor inhalációs eszközök által leadott gyógyszer mennyisége (emittált dózisa) és részecske-méreteloszlása egyénspecifikus, mert mind az emittált dózis, mind a részecske-méreteloszlás függ a belégzési térfogatáramtól. Az emittált dózis térfogatáram függését Seretide[®] Diskus[®] esetén de Boer és mtsai, Tarsin és mtsai, Althanyan, valamint Buttini és mtsai publikálták (de Boer és mtsai 2015, Tarsin és mtsai 2006, Althanyan 2011, valamint Buttini és mtsai 2016). Standard spirometriás mérések eredményeiből levezetett belégzési térfogatáram-összefüggések ($IVC/t_{be} - IVC_0/t_{be}$) alapján egyszerűen kiszámítható, hogy egy adott betegre milyen emittált dózis és milyen részecske-méreteloszlás jellemző, ha ismerjük az adott gyógyszer-eszköz párosra az emittált dózist és a részecskeméret-eloszlást különböző belégzési térfogatáramoknál. Ilyen belégzési térfogatáram-összefüggéseket vezettem le a Seretide[®] Diskus[®] gyógyszer-eszköz pároson kívül még a Symbicort[®] Turbuhaler[®] és a Foster[®] NEXThaler[®] esetére is (8-10. ábra).

Irodalmi mért és szimulált tüdődepozíciós adatok segítségével validációs számításokat végeztünk a Turbuhaler[®] eszköz és a Foster[®] inhalációs oldat esetében, amely során meggyőződünk arról, hogy a Sztochasztikus Tüdőmodell alkalmas az aeroszol gyógyszerek légúti kiülepedéseloszlásának meghatározására (11-12. ábra). *In vivo* szcintigráfias adatokat hasonlítottam össze a Sztochasztikus Tüdőmodellel kapott számítási eredményekkel. A számolt értékek valamennyi mért tartományban jó egyezést mutattak a kísérleti adatokkal.

Létrehoztam a felső légutak és a centrális légutak 3D realiztikus geometriáját, valamint 3D nyomtatás révén valós modelleket készítettünk abból a célból, hogy realiztikus geometriában végzett *in vitro* mérésekkel is validálva legyen a tüdőmodell (13-14. ábra). Az analízis során kiderült, hogy az *in vitro* mérések eredményei is jó egyezést mutattak a szimuláció eredményeivel.

Az *in vivo* és *in vitro* kísérletekkel validált Sztochasztikus Tüdőmodell segítségével jellemeztem a regionális és a légúti generációs szám szerinti gyógyszer kiülepedéseloszlást. A számításokhoz felhasználtam a légzésfunkciós adatokat, továbbá a függvényillesztéssel kapott méreteloszlás értékeket. A 15-16. ábra a tüdőmodellel kiszámolt depozíciós frakciókat mutatja a nominális dózis százalékában a tüdőben és az extratorakális régióban. A Seretide[®] Diskus[®] esetén tapasztalható nagyobb felsőlégúti kiülepedés háttérben az áll, hogy nagyobb a nagy részecskék aránya, mint a másik két gyógyszer (Symbicort[®] Turbuhaler és Foster[®] NEXThaler[®]) esetében, és a nagy részecskék domináns depozíciós mechanizmusa az impakció. Így több gyógyszerészecske ülepszik ki a száj-torok régióiban, és csak kevesebb jut le a tüdőbe. Ebből következően a három vizsgált gyógyszer közül a Seretide[®]-nek volt a legkisebb a tüdőbeli depozíciója, míg a Foster[®] esetében a legnagyobb a tüdőbeli depozíció. Megjegyzendő, hogy a Symbicort[®]-nál az emittált dózis és méreteloszlás erősen térfogatáramfüggő, amely a vizsgálatban résztvevő egyének depozíciós értékeinek nagy szórásában is megmutatkozik.

A számításokat a fentieknél finomabb térbeli felbontásban is elvégeztem, nevezetesen a bronchiális (Bronch) és acináris (Acin) régiókra is, majd légúti generációs szám szerinti felbontásban is. A receptorok térbeli és sűrűségbeli eloszlása miatt az egyébként acináris régióhoz tartozó bronchiolus respiratórius (brr) generációkat a bronchiális régióval vettem egy csoportba, és így számítottam a bronchiális plusz brr

(Bronch+brr) és az acináris mínusz brr (Acin-brr) régiókban a kiülepedett dózist a nominális emittált dózis százalékában. Az irodalom alapján a brr régió is célterületnek tekinthető. Mind a Bronch+brr és az Acin-brr régióban a Foster[®] NEXThaler[®]-nél volt legnagyobb a kiülepedés, amelyet a Symbicort[®] Turbuhaler[®], majd a Seretide[®] Diskus[®] követett (17-18. ábra).

Az egységnyi felületen kiülepedett gyógyszer mennyisége a terápiás hatás tanulmányozása szempontjából szintén fontos. Az acináris régió felülete sokkal nagyobb, mint az extratorakális és bronchiális régióé együttvéve, ezért depozíciósűrűség számításokat is végeztem a következő három gyógyszer-eszköz párosra: Foster[®] NEXThaler[®], Symbicort[®] Turbuhaler[®], és Seretide[®] Diskus[®]. Az eredményekből kiderül, hogy a felsőlégúti depozíciósűrűség a Seretide[®] Diskus[®] esetében, míg a másik két régióban a Foster[®] NEXThaler[®] esetében a legnagyobb (19. ábra). A regionális depozíciósűrűségekből jelentős különbség nem jelentkezik.

A légúti generációs szám szerinti kiülepedett gyógyszerdózist tekintve, e három gyógyszer esetében, a tüdődepozíció a kisebb MMAD-val rendelkező gyógyszernél a nagyobb, mind férfiaknál és nőknél, és a kiülepedési sűrűség is ezt a tendenciát mutatja (20-21. ábra).

A kidolgozott módszertant betegeken teszteltem. Hét gyógyszer-eszköz párost elemeztem (23. ábra, 7. táblázat). A vizsgálat során bebizonyosodott, hogy a számítógépes modell és a kidolgozott módszertan a gyógyszer légzőrendszeri kiülepedésseloszlásának leírásán túlmenően alkalmas a gyógyszerbevitel légzési módjának egyénre szabott optimalizálására is és a gyógyszerválasztásra is. Ez azt jelenti, hogy e szimulációs eljárás megnyitja az utat a személyre szabott terápia és optimalizáció felé. Ahhoz, hogy ez a gyakorlatban megvalósuljon, egyrészt a ma forgalomban lévő valamennyi gyógyszer-eszköz párosra el kellene végezni a fent bemutatott matematikai összefüggések levezetését különböző súlyosságú és statisztikailag megfelelő számú asztmás és COPD-s betegek esetében. Másrészt meg kellene valósítani egy olyan szoftvert, amely a standard spirometriás adatok, a levezetett matematikai összefüggések és a Sztochasztikus Tüdőmodell segítségével megadja, hogy az adott betegnek mely gyógyszer-eszköz páros a legmegfelelőbb és milyen légzési mód mellett.

6 Következtetések

A gyógyszerbevitel legelterjedtebb módja asztmában és COPD-ben szenvedő betegek esetében az inhalációs bejuttatás. A jövőben várhatóan a kétkomponensű (ICS+LABA és LABA+LAMA) generikus gyógyszerkészítmények száma nőni fog, és új háromkomponensű gyógyszerek (ICS+LABA+LAMA) megjelenése is küszöbön van. Mivel a különböző gyógyszerkészítmények és az azokat bejuttató készülékek száma folyamatosan nő, ezért fontos olyan új módszerek kidolgozása és felkutatása, amelyek segítik a beteg számára a megfelelő gyógyszer-eszköz páros kiválasztását és a helyes légzési mód elsajátítását. Ezáltal a megfelelő mennyiségű és összetételű gyógyszer a célterületre juttatható, és minimalizálható a célterületen kívüli kiülepedés, ami hozzájárul a hatékonyabb terápiához. A munka során bebizonyosodott, hogy a kísérletekkel megfelelően validált számítógépes modell alkalmas az aeroszol gyógyszerek légúti depozícióeloszlásának jellemzésére, akár a jelenleg elérhető képalkotó technikák felbontását messze túlhaladó szintű skálán is. Sikertült összefüggéseket levezetni a hagyományos spirometriás, és az inhalációs eszközön át történő légzést jellemző paraméterértékek között. A komplex numerikus modellezés segítségével lehetőség nyílik a személyre szabott gyógyszerbevitel optimalizálására. A szimulációk eredményeiből kiderül, hogy a kiülepedés hatékonysága erősen függ a beteg légzési módjától. Továbbá fontos hangsúlyozni, hogy ugyanazon gyógyszer kiülepedésének hatékonysága jelentősen változik annak függvényében, hogy az milyen eszközből származik. Bár a légúti kiülepedéseloszlás ismerete nagyon fontos, önmagában nem elégséges a helyes gyógyszer kiválasztásához. Előzetes eredményeink alapján van olyan forgalomban lévő és gyakran alkalmazott szárazpor inhalátor, amely megszívása még az egészséges felnőtteknek is gondot okozott.

Az egyéni légzési módot és a különböző gyógyszer, valamint készülék tulajdonságokat egyaránt kezelni képes numerikus modell ígéretes eszköznek tűnik az aeroszol gyógyszer bevitel optimalizálásban, valamint az eszköz- és gyógyszerválasztásban, azaz az egyénre szabott terápia megvalósításában. Az egyénre szabott modellezéssel és gyógyszerbevitel optimalizálással új időszámítás kezdődhet az asztma és a COPD kezelésében. A számítógépes modellel végzett személyre szabott gyógyszerbevitel optimalizálással jelentős terápiás hatékonyságnövelés, valamint

költségmegtakarítás érhető el. A módszer és modell egyben hasznos eszköz lehet az aeroszol gyógyszerfejlesztők számára is, mivel optimalizálhatóvá válik az aeroszol és az eszköz számos tulajdonsága például a részecskék méreteloszlása.

Az eredmények alapján megállapítható, hogy általánosságban nincs legjobb gyógyszer-eszköz páros, csak adott egyén esetében, amely a fenti következtetéseket csak megerősíti.

Tudományos tézisek:

1. Standard- és inhalációs eszközön át végzett spirometriás méréseim alapján matematikai függvényeket vezettem le, amelyek segítségével a standard spirometriás adatokból megbecsülhető, hogy egy adott beteg egy adott inhalátor megszívása esetén milyen várható légzési paraméterértékeket teljesít.
2. Új módszert dolgoztam ki, amelynek segítségével standard spirometriás mérések adataiból kiindulva függvénykapcsolatok alkalmazásával egyszerűen eldönthető, hogy az adott beteg melyik porinhalátort nem képes megfelelő erővel megszívni.
3. Méréseim alapján megállapítottam, hogy az eszköz áramlási ellenállása nagymértékben befolyásolja a belégzési levegőtér fogat és áramlási sebesség értékét, valamint hogy az emittált dózis, és a részecskék méreteloszlása is függ a porinhalátor megszívási sebességétől (belégzési térfogatáramától). E függés mértéke eszközspecifikus, ezért a tanulmányozott eszközök mindegyikére különálló, az emittált dózist és a részecske-méreteloszlást megadó matematikai összefüggéseket állapítottam meg. A légutakba jutó gyógyszer mennyisége és a szemcse-méreteloszlása így már tetszőleges belégzési térfogatáramra meghatározható, amely pontosabb légúti depozíciószámításokat tesz lehetővé.
4. A Sztochasztikus Tüdőmodell segítségével 17 beteg esetében egyénre szabottan kiszámítottam több gyakran alkalmazott aeroszol gyógyszer regionális és légúti generációszám szerinti kiülepedési dóziseloszlását és kiülepedési dózissűrűség-eloszlását, mind a célterületen mind azon kívül. Minden betegnél megvizsgáltam, hogy melyik gyógyszer szolgáltatja a legnagyobb célterületi dózist. Meghatároztam azt a célterületi depozíciónövekedést, amely akkor érhető el, ha a legnagyobb tüdődepozícióval járó gyógyszer-eszköz párost kapja a beteg a legkisebb tüdődepozíciót

adó gyógyszer-eszköz páros helyett (1,1–2,7-szeres növekedés ICS+LABA kombinált gyógyszerkészítmények esetében és 2,6–3,6-szoros növekedés LAMA hörgőtágító esetében).

5. A kidolgozott új módszer segítségével standard spirometriás mérések adatai alapján először nyílik lehetőség asztmás és COPD-s betegek egyénre szabott gyógyszerbevitelének tervezésére és optimalizálására. Ehhez a jövőben az itt kidolgozott eljárásokat alkalmazva valamennyi forgalomban lévő gyógyszerre meg kell határozni az első tézispontban meghatározott matematikai összefüggéseket, amelyek felhasználásával és a Sztochasztikus Tüdőmodell alkalmazásával megvalósulhat az egyénre szabott aeroszol gyógyszer terápia és annak optimalizálása.

7 Összefoglalás

Az elmúlt évtizedekben folyamatosan nőtt az obstruktív tüdőbetegségben szenvedők száma a világon. Napjainkban az asztma és a COPD kezelésében a gyógyszerek aeroszol formában történő bevitele a kezelés legelterjedtebb módja. Az aeroszol gyógyszerbevitel akkor a leghatékonyabb, ha a megfelelő gyógyszer a kívánt mennyiségben a célterületre jut és máshol a lehető legkevesebb ülepszik ki belőle. A gyógyszer és eszköz tulajdonságain, valamint az eszköz helyes használatán kívül a terápia hatékonysága erősen függ a beteg légzési módjától és légzőrendszere néhány jellemzőjétől. A forgalomban sok aeroszol gyógyszer-eszköz páros található, és nincs módszer, amely eligazítást adna, hogy az adott betegnek melyik gyógyszer-eszköz páros a legmegfelelőbb.

A doktori munkám elsődleges célja az egyénre szabott terápia és az esetleges optimalizáció lehetőségének vizsgálata. Ezzel egyrészt a gyógyszer terapeutikus hatása növelhető, másrészt a nem kívánt mellékhatások csökkenthetők, harmadrészt kevesebb gyógyszerre lesz szükség, amely jelentős költségmegtakarítással járhat.

Vizsgálataimban egészséges önkénteseken végeztem standard spirometriás méréseket, majd a különböző ellenállással rendelkező inhalációs eszközökön keresztül is rögzítettem a főbb spirometriás adatokat. Ezt követően függvénykapcsolatokat határoztam meg a standard spirometriás és az inhalációs eszközön át történő légzést jellemző paraméterértékek között. A standard spirometriás vizsgálatok során mért légzési paraméterértékeket, valamint az egy- és kétkomponensű aeroszol gyógyszerek részecskeméreteloszlásait bemenő adatokként alkalmazva, a Sztochasztikus Tüdőmodell segítségével meghatároztam a gyógyszerek légzőrendszeri kiülepedéseloszlásait és vizsgáltam, hogy a légutakon belül milyen mennyiségű gyógyszer jut adott célterületre és azon kívülre. A kidolgozott módszertant betegeken teszteltem.

Eredményeim alapján a vizsgált gyógyszerek kiülepedése erősen egyén- és eszközfüggő, valamint fontos paraméter, hogy mire optimalizálunk. Módszert dolgoztam ki annak eldöntésére, hogy egy adott beteg melyik porinhalátort nem képes megfelelő erővel megszívni. Valamint sikerült, valószínűleg elsőként, egy olyan módszert kifejleszteni és megvalósítani, amely standard spirometriás mérések adatai alapján lehetővé teszi asztmás és COPD-s betegeknél az egyénre szabott gyógyszerbevitt és a légzési mód optimalizációját.

8 Summary

In the recent decades the number of patients suffering from chronic obstructive pulmonary disease has continuously increased worldwide. Today the most common therapy for asthma and COPD is aerosol drug delivery. Aerosol drug delivery is the most efficient therapy if the correct amount and type of drug reaches the target area and only the minimum amount is deposited elsewhere. Besides the characteristics of the drug and device and the correct use of the aerosol device, the efficiency of the therapy depends heavily on the breathing mode and on some features of the patient's respiratory system. Many aerosol drug-device pairs are available but there is no one single way to identify the optimal drug-device pair for patients.

The primary objective of my PhD research has been to examine the possibility of personalized therapy and possible optimization. In this way 1.) the therapeutic effect of the drug can be further enhanced, 2.) unwanted side effects can be reduced, and 3.) smaller amounts of drugs would be necessary for the treatment, which would entail significant economic gains.

I made standard spirometry measurements on healthy volunteers, then recorded the main spirometric data through inhalation devices with different resistance. Afterwards I deduced correlation functions between breathing parameters measured in standard spirometry and during inhalation through the device. Using the respiratory parameter values measured during standard spirometry measurements and the particle size distribution of 1-component and 2- component aerosol drugs as input, with the help of the Stochastic Lung Model I defined the deposition distribution of the drugs in the respiratory system and I examined the amount of medication deposited at the target area and outside of it in the airways. The methodology developed was tested on patients.

According to my findings, the deposition of the drugs examined depends strongly on the individual as well as the device in question, and the optimization criterion is also important. I have developed a method for identifying dry-powder inhalers (DPI) that would be unsuitable for patients who are not able to produce sufficient inhalation flow rate through the device. The method developed and carried out has probably been the first that allows for personalized drug delivery and optimization of breathing mode of patients with COPD and asthma, based on standard spirometry measurement results.

9 Irodalomjegyzék

Al-Fadhl S, Assi K, Clark B, Chrystyn H. (2005) Tiotropium dose emission is influenced by the inhalation flow and the recommended two inhalations for each dose. *Eur Respir J*, 26: 125–126.

Al-Showair R, Tarsin W, Assi K, Pearson S, Chrystyn H. (2007) Can all patients with COPD use the correct inhalation flow with all inhalers and does training help? *Respir Med*, 101: 2395–2401.

Althanyan M. (2011) Use of Nanoemulsion Liquid Chromatography (NELC) for the Analysis of Inhaled Drugs Analysis. (doktori értekezés, Bradfordi Egyetem)

Assi K, Tarsin W, Chrystyn H. (2006) High performance liquid chromatography assay method for simultaneous quantitation of formoterol and budesonide in Symbicort Turbuhaler. *J Pharm Biomed Anal*, 41: 325–328.

Asztma szakmai irányelv- Az asztma diagnosztizálásának, kezelésének és gondozásának szakmai irányelvei. In: Herjavec Irén (szerk.) *Med Thorac suppl*, 2007: 3-33.

Azouz W, Chetcuti P, Hosker H, Saralaya D, Chrystyn H. (2015) Inhalation characteristics of asthma patients, COPD patients and healthy volunteers with the Spiromax® and Turbuhaler® devices: a randomised, cross-over study. *BMC Pulm Med*, 15: 47.

Balásházy I. (2010) Aeroszolok légúti kiülepedésének és a kis dózisok biofizikai hatásainak vizsgálata. (MTA doktori értekezés)

Balásházy I, Alföldy B, Molnár AJ, Hofmann W, Szőke I, Kis E. (2007) Aerosol drug delivery optimization by computational methods for the characterization of total and regional deposition of therapeutic aerosols in the respiratory system. *Curr Comput Aided-Drug Des*, 3: 13–32.

Barnes PJ. (2004) Distribution of receptor targets in the lung. *Proc Am Thorac Soc*, 1: 345–351.

Borgström L, Bondesson E, Moren F, Trofast E, Newman SP. (1994) Lung deposition of budesonide inhaled via Turbuhaler: a comparison with terbutaline sulphate in normal subjects. *Eur Respir J*, 7: 69–73.

Brand P, Schulte M, Wencker M, Herpich CH, Klein G, Hanna K, Meyer T. (2009) Lung deposition of inhaled alpha1-proteinase inhibitor in cystic fibrosis and alpha1-antitrypsin deficiency. *Eur Respir J*, 34: 354–60.

Broeders ME, Molema J, Folgering HT. (2001) Resistivities of placebo and active Diskus inhalers compared. *Int J Pharm*, 228: 219-222.

Burgel PR, Bergeron A, de Blic J, Bonniaud P, Bourdin A, Chanez P, Chinet T, Dalphin JC, Devillier P, Deschildre A, Didier A, Kambouchner M, Knoop C, Laurent F, Nunes H, Perez T, Roche N, Tillie-Leblond I, Dusser D. (2013) Small airways diseases, excluding asthma and COPD: An overview. *Eur Respir Review*, 22: 131–147.

Buttini F, Brambilla G, Copelli D, Sisti V, Balducci AG, Bettini R, Pasquali I. (2016) Effect of Flow Rate on In Vitro Aerodynamic Performance of NEXThaler® in Comparison with Diskus® and Turbohaler® Dry Powder Inhalers. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*, 29: 167–78.

Carstairs JR, Nimmo AJ, Barnes PJ. (1985) Autoradiographic visualization of beta-adrenoceptor subtypes in human lung. *Am Rev Respir Dis*, 132: 541–547.

Cheng KH, Cheng YS, Yeh HS, Guilmette RA, Steven Q, Yang YH, Swift DL. (1996) In vivo measurement of nasal airway dimension and ultrafine aerosol deposition in the human nasal and oral airways. *J Aerosol Sci*, 5: 85–80.

Chrystyn H, Niederlaender C. (2012) The Genuair inhaler: A novel, multidose dry powder inhaler. *Int J Clin Prac*, 66: 309–317.

Clark A, Hollingworth A. (1993) The Relationship Between Powder Inhaler Resistance and Peak Inspiratory Conditions in Healthy Volunteers — Implications for In Vitro Testing. *J Aerosol Med*, 6: 99–110.

Conway J. (2012) Lung imaging - two dimensional gamma scintigraphy, SPECT, CT and PET. *Adv Drug Deliv Rev*, 64: 357–368.

- Corradi M, Chrystyn H, Cosio BG, Pirozynski M, Loukides S, Louis R, Spinola M, Usmani OS. (2014) NEXThaler, an innovative dry powder inhaler delivering an extrafine fixed combination of beclometasone and formoterol to treat large and small airways in asthma. *Expert Opin Drug Deliv*, 11: 1497–1506.
- Darquenne C. (2012) Aerosol deposition in health and disease. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*, 25: 140–147.
- De Backer W, Devolder A, Poli G, Acerbi D, Monno R, Herpich C, Sommerer K, Meyer T, Mariotti F. (2010) Lung deposition of BDP/formoterol HFA pMDI in healthy volunteers, asthmatic, and COPD patients. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*, 23: 137–148.
- de Boer A, Hagedoorn P, Gjaltema D, Goede J, Frijlink H. (2006) Air classifier technology (ACT) in dry powder inhalation Part 4. Performance of air classifier technology in the Novolizer multi-dose dry powder inhaler. *Int J Pharm*, 310: 81–89.
- de Boer A, Gjaltema D, Hagedoorn P, Frijlink H. (2015) Can ‘extrafine’ dry powder aerosols improve lung deposition? *Eur J Pharm Biopharm*, 96: 143-151.
- Dekkers B, Pehlic A, Mariani R, Bos IS, Meurs H, Zaagsma J. (2012) Glucocorticosteroids and β_2 -adrenoceptor agonists synergize to inhibit airway smooth muscle remodeling. *J Pharmaco. Exp Ther*, 342: 780–7.
- De Maria R, Zagnoni I, Bodria A, Bonelli S, Alberi MD, Lewis DA, Johnson R, O’Shea R. (2014) Foster[®]: A High-Efficiency Combination Metered Dose Inhaler with Consistent Particle Size Distribution at Alternative Flow Rates. *Comb Prod Ther*, 4: 1–5.
- Demoly P, Hagedoorn P, de Boer A, Frijlink H. (2014) The clinical relevance of dry powder inhaler performance for drug delivery. *Respir Med*, 108: 1195–1203.
- Donovan M, Kim S, Raman V, Smyth H. (2012) Dry powder inhaler device influence on carrier particle performance. *J Pharm Sci*, 101: 1097–1107.
- El-Sherbiny I, Villanueva D, Herrera D, Smyth H. (2011) Overcoming lung clearance mechanisms for controlled release drug delivery. *Control pulm drug deliv*, 101-126.

El-Sherbiny I, El-Baz N, Yacoub M. (2015) Inhaled nano- and microparticles for drug delivery. *Glob Cardiol Sci Pract*, 2015: 2.

European Pharmacopoeia (2014).

Farkas A, Balashazy I, Szocs K. (2006) Characterization of regional and local deposition of inhaled aerosol drugs in the respiratory system by computational fluid and particle dynamics methods. *J Aerosol Med*, 19: 329–343.

Farkas Á, Balásházy I. (2007) Simulation of the effect of local obstructions and blockage on airflow and aerosol deposition in central human airways. *J Aerosol Sci*, 38: 865–884.

Farkas Á, Balásházy I. (2008) Quantification of particle deposition in asymmetrical tracheobronchial model geometry. *Comput Biol Med*, 38, 508–518.

Farkas Á, Jókay Á, Fűri P, Balásházy I, Müller V, Odler B, Horváth A. (2015) Computer modelling as a tool in characterization and optimization of aerosol drug delivery. *Aerosol Air Qual Res*, 15: 2466–2474.

Gjaltema D, Hagedoorn P, Frijlink H, de Boer A. (2014) Are extra-fine particles from dry powder inhalers likely to improve lung deposition? *Eur Respir J*, 44: 909.

Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) (2013).

Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) (2017).

Global Strategy for Asthma Management and Prevention (GINA) (2015).

Global Strategy for Asthma Management and Prevention (GINA) (2017).

Grant A, Walker R, Hamilton M, Garrill K. (2015) The ELLIPTA[®] dry powder inhaler: Design, functionality, in vitro dosing performance and critical task compliance by patients and caregivers. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*, 28: 474–485.

Greenblatt E, Winkler T, Harris RS, Kelly VJ, Kone M, Venegas J. (2015) Analysis of three-dimensional aerosol deposition in pharmacologically relevant terms: beyond black or white ROIs. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*, 28: 116–129.

Haefeli-Bleuer B, Weibel ER. (1988) Morphometry of the human pulmonary acinus. *Anat Rec*, 220: 401–414.

Haidl P, Pohlmann G, Cloes R. (2015) Power requirement of pressurized metered-dose and dry powder inhalers (PMDIs and DPIs). (Poszter 238.; ISAM 2015).

Haidl P, Heindl S, Siemon K, Bernacka M, Cloes R. (2016) Inhalation device requirements for patients' inhalation maneuvers. *Respir. Med*, 118: 65–75.

Hamilton M, Leggett R, Pang C, Charles S, Gillett B, Prime D. (2015) In vitro dosing performance of the ELLIPTA[®] dry powder inhaler using asthma and COPD patient inhalation profiles replicated with the electronic lung (eLung[™]). *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*, 28: 1–9.

Haughney J, Price, Barnes NC, Virchow JC, Roche N, Chrystyn H. (2010) Choosing inhaler devices for people with asthma: Current knowledge and outstanding research needs. *Respir Med*, 104: 1237–1245.

Herke P, Szabó M. (2012) Légúti szerepváltások: hangsúly-eltolódás vagy elvi jelentőség? *Med Thorac*, 65: 439–445.

Hirst PH, Bacon RE, Pitcairn GR, Silvasti M, Newman SP. (2001) A comparison of the lung deposition of budesonide from Easyhaler, Turbuhaler and pMDI plus spacer in asthmatic patients. *Respir Med*, 95: 720–727.

Hofmann W, Balásházy I, Koblinger L. (1995) The effect of gravity on particle deposition patterns in bronchial airway bifurcations. *J Aerosol Sci*, 26: 1161–1168.

Hofmann W. (2011) Modelling inhaled particle deposition in the human lung—A review. *J Aerosol Sci*, 42: 693–724.

Hoppentocht M, Hagedoorn P, Frijlink HW, de Boer AH. (2014) Technological and practical challenges of dry powder inhalers and formulations. *Adv Drug Deliv Rev*, 75: 18–31.

Horváth A, Balásházy I, Sárkány Z, Tomisa G, Bártfai Z, Farkas Á. (2016) Célpontban az optimalizált és egyénre szabott inhalációs terápia. *Med Thorac*, 2: 76–86.

Ikeda T, Anisuzzaman AS, Yoshiki H, Sasaki M, Koshiji T, Uwada J, Nishimune A, Itoh H, Muramatsu I. (2012) Regional quantification of muscarinic acetylcholine receptors and beta-adrenoceptors in human airways. *Br J Pharmacol*, 166: 1804–1814.

ICRP – International Commission on Radiological Protection Human Respiratory Tract Model for Radiological Protection (1994).

Janssens W, Van den Brande P, Hardeman E, De Langhe E, Philips T, Troosters T, Decramer M. (2008) Inspiratory flow rates at different levels of resistance in elderly COPD patients. *Eur Respir J*, 31: 78–83.

Johal B, Howald M, Fischer M, Marshall J, Venthoye G. (2013) Fine Particle Profile of Fluticasone Propionate/Formoterol Fumarate Versus Other Combination Products: the DIFFUSE Study. *Comb Prod Ther*, 3: 39–51.

Jókay Á, Farkas Á, Fűri P, Horváth A, Tomisa G, Balásházy I. (2016) Computer modeling of airway deposition distribution of Foster[®] NEXThaler[®] and Seretide[®] Diskus[®] dry powder combination drugs. *Eur J Pharm Sci*, 88: 210–218.

Kerekes A, Farkas Á, Balázsházy I, Horváth A. (2013) Aeroszol gyógyszerek légzőrendszeri depozícióeloszlásának mérése és numerikus modellezése. *Med Thorac*, 66: 11–20.

Koblinger L, Hofman W. (1990) Monte Carlo modelling of aerosol deposition in human lungs. Part 1. Simulation of particle transport in a stochastic lung structure. *J Aerosol Sci*, 21: 661–674.

Koblinger L, Hofmann W. (1988) Monte Carlo model for aerosol distribution in human lungs. *Ann Occup Hyg*, 32: 65–70.

Koblinger L, Hofmann W. (1985) Analysis of human lung morphometric data for stochastic aerosol deposition calculations. *Phys Med Biol*, 30: 541–556.

Korányi bulletin (2016).

Krüger P, Ehrlein B, Zier M, Greguletz R. (2014) Inspiratory flow resistance of marketed dry powder inhalers (DPI). *Eur Respir J*, 44: 4635.

Labiris N, Dolovich M. (2003) Pulmonary drug delivery. Part II: The role of inhalant delivery devices and drug formulations in therapeutic effectiveness of aerosolized medications. *Br J Clin Pharmacol*, 56: 600–612.

Longest P, Holbrook L. (2012) In silico models of aerosol delivery to the respiratory tract - development and applications. *Adv Drug Deliv Rev*, 64: 296–311.

Magyar P., Losonczy Gy. Asthma bronchiale In: Magyar P, Losonczy Gy (szerk.) A pulmonológia kézikönyve. Medicina, Budapest, 2012: 309–336.

Malmberg L, Everard M, Haikarainen J, Lähelmä S. (2014) Evaluation of in vitro and in vivo flow rate dependency of Budesonide/Formoterol Easyhaler[®]. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*, 27: 329–340.

Martinez F. (2007) Genes, environments, development and asthma: A reappraisal. *Eur Respir J*, 29: 179–184.

Melani A, Bracci L, Rossi M. (2005) Reduced peak inspiratory effort through the Diskus[®] and the Turbuhaler[®] due to mishandling is common in clinical practice. *Clin Drug Investig*, 25: 543–549.

Milenkovic J, Alexopoulos A, Kiparissides C. (2014) Deposition and fine particle production during dynamic flow in a dry powder inhaler: A CFD approach. *Int J Pharm*, 461: 129–136.

Müller V, Tamási L, Somfay A, Kovács G, Losonczy Gy. (2012) Az eltérő inhalációs eszközökből adagolt azonos hatóanyagú készítmények közötti különbségek. *Med Thorac*, 65: 329–335.

Nadarassan D, Assi K, Chrystyn H. (2010) Aerodynamic characteristics of a dry powder inhaler at low inhalation flows using a mixing inlet with an Andersen Cascade Impactor. *Eur J Pharm Sci*, 39: 348–354.

Newman S, Salmon A, Nave R, Drollmann A. (2006) High lung deposition of ^{99m}Tc-labeled ciclesonide administered via HFA-MDI to patients with asthma. *Respir Med*, 100: 375–384.

Oakley R, Webster J, Sar M, Parker JC, Cidlowski J. (1997) Expression and subcellular distribution of the beta-isoform of the human glucocorticoid receptor. *Endocrinol*, 138: 5028–5038.

Odler B. (2016) A D-vitamin és a klinikai jellemzők vizsgálata asztma-COPD overlap szindrómában (doktori értekezés, Semmelweis Egyetem)

Pavkov R, Mueller S, Fiebich K, Singh D, Stowasser F, Pignatelli G, Walter B, Ziegler D, Dalvi M, Dederichs J, Rietveld I. (2010) Characteristics of a capsule based dry powder inhaler for the delivery of indacaterol. *Curr Med Res Opin*, 26: 2527–2533.

Pharmacopoea Hungarica Editio VIII. (A Magyar Gyógyszerkönyv VIII. kiadása). Medicina, Budapest, 2003.

Pitcairn G, Reader S, Pavia D, Newman S. (2005) Deposition of corticosteroid aerosol in the human lung by RespiMat Soft Mist inhaler compared to deposition by metered dose inhaler or by Turbuhaler dry powder inhaler. *J Aerosol Med*, 18: 264–272.

Prime D, de Backer W, Hamilton M, Cahn A, Preece A, Kelleher D, Baines A, Moore A, Brealey N, Moynihan J. (2015) Effect of disease severity in asthma and chronic obstructive pulmonary disease on inhaler-specific inhalation profiles through the ELLIPTA[®] dry powder inhaler. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*, 28: 486–497.

Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yernault JC. (1993) Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J Suppl*, 16: 5–40.

Raabe O, Yeah H, Schum M, Phalen R. (1976) Tracheobronchial Geometry: Human, Dog, Rat, Hamster. (Lovelace adatbázis)

Rónai Z. Inhalációs gyógyszerbevitel – Elméleti kérdések és gyakorlati megoldások, III. kiadás, Amega könyvek, 2016: 147-162, 256-279, 291-298, 309–335.

Saillaja A. (2014) An overall review on chronic asthma. *Int J Pharm drug Anal*, 2: 275–279.

Shur J, Lee S, Adams W, Lionberger R, Tibbatts J, Price R. (2012) Effect of device design on the in vitro performance and comparability for capsule-based dry powder inhalers. *AAPS J*, 14: 667–676.

Somfay A. (2016) Állapotromlás COPD-ben a FEV₁ vesztes jelentősége. *Med Thorac*, 69: 312–6.

Szalai Zs. (2016) A COPD, mint krónikus tüdőszérelés súlyossági indikátor keresés és szűrés optimalizálás. (doktori értekezés, Pécsi Tudományegyetem)

Taki M, Marriott C, Zeng X, Martin G. (2010) Aerodynamic deposition of combination dry powder inhaler formulations in vitro: a comparison of three impactors. *Int J Pharm*, 388: 40–51.

Tamura G, Sakae H, Fujino S. (2012) In vitro evaluation of dry powder inhaler devices of corticosteroid preparations. *Allergol Int*, 61: 149–154.

Tarsin W, Assi KH, Chrystyn H. (2004) In-vitro intra- and inter-inhaler flow rate-dependent dosage emission from a combination of budesonide and eformoterol in a dry powder inhaler. *J Aerosol Med*, 17: 25–32.

Tarsin W, Pearson S, Assi K, Chrystyn H. (2006) Emitted dose estimates from Seretide Diskus and Symbicort Turbuhaler following inhalation by severe asthmatics. *Int J Pharm*, 316: 131–137.

Thorsson L, Kenyon C, Newman SP, Borgstrom L. (1998) Lung deposition of budesonide in asthmatics: a comparison of different formulations. *Int J Pharm*, 168: 119–127.

Tulic M, Hamid Q. (2006) New insights into the pathophysiology of the small airways in asthma. *Clin Chest Med*, 27: 41–52.

Usmani O, Biddiscombe M, Barnes P. (2005) Regional lung deposition and bronchodilator response as a function of beta2-agonist particle size. *Am J Respir Crit Care Med*, 172: 1497–504.

van der Palen J. (2003) Peak inspiratory flow through diskus and turbuhaler, measured by means of a peak inspiratory flow meter (In-Check DIAL). *Respir Med*, 97: 285–289.

Vastag E, Magyar P. Krónikus obstruktív tüdőbetegség. In: Magyar P, Losonczy Gy (szerk.) A pulmonológia kézikönyve. Medicina, Budapest, 2012: 256–282.

Vidgren M, Arppe J, Vidgren P, Hyvärinen L, Vainio P, Silvasti M, Tukiainen H. (1994) Pulmonary deposition of ^{99m}Tc-labelled salbutamol particles in healthy volunteers after inhalation from a metered-dose inhaler and from a novel multiple-dose powder inhaler. *S.T.P. Pharma Sci*, 4: 29–32.

Warren S, Taylor G, Smith J, Buck H, Parry-Billings M. (2002) Gamma scintigraphic evaluation of a novel budesonide dry powder inhaler using a validated radiolabeling technique. *J Aerosol Med*, 15: 15–25.

Wynn E, Nichols S. (2009) Importance of Wall Collisions for Particle-Particle Detachment in Dry Powder Inhalers, and Advanced Wall Collision Models. (CFD tanulmány)

Yates D, Kharitonov S, Barnes PJ. (1996) An inhaled glucocorticoid does not prevent tolerance to the bronchoprotective effect of a long-acting inhaled beta2-agonist. *Am J Respir Crit Care Med*, 154: 1603–1607.

Zanker D, Ehlich H, Sommerer K, Mariotti F, Riolo D, Cocconi D, Lutero E. (2011) Development of a Robust Technique of Radiolabelling Beclometasone Dipropionate (BDP) with ^{99m}Technetium in a BDP/Formoterol Dry Powder Inhaler. (Poszter, Drug delivery to the lungs. DDL Conferences in Edinburgh.

10 Saját publikációk

A disszertáció témaköréhez kapcsolódó közlemények:

Jókay Á, Farkas Á, Furi P, Horváth A, Tomisa G, Balásházy I. (2016) Computer modeling of airway deposition distribution of Foster[®] NEXThaler[®] and Seretide[®] Diskus[®] dry powder combination drugs. Eur J Pharm Sci, 88: 210–218.

Farkas Á, **Jókay Á**, Balásházy I, Furi P, Müller V, Tomisa G, Horváth A. (2016) Numerical simulation of emitted particle characteristics and airway deposition distribution of Symbicort[®] Turbuhaler[®] dry powder fixed combination aerosol drug. Eur J Pharm Sci, 93: 371–379.

Horváth A, **Jókay Á**, Farkas Á, Tomisa G. (2016) The characteristics of diagnosis, patient care and education of asthma and COPD patients from the perspective of the actors in the Hungarian healthcare system. J Public Health, 24: 21–29.

Kontz K, Tomisa G, Szénási G, Farkas Á, **Jókay Á**, Horváth A. (2016) Asztmás és COPD-s betegek ellátásának jellemzői a magyar egészségügyben. Med Thorac, 69: 243–251.

Farkas Á, **Jókay Á**, Furi P, Balásházy I, Müller V, Odler B, Horváth A. (2015) Computer modelling as a tool in characterization and optimization of aerosol drug delivery. Aerosol Air Qual Res, 15: 2466–2474.

Jókay Á, Farkas Á, Furi P, Balásházy I, Horváth A, Müller V. (2015) Az asztma kezelésében néhány gyakran használt kombinált aeroszol gyógyszer (ICS-LABA) légúti kiülepedésseloszlásának numerikus modellezése. Med Thorac, 68: 46–57.

A disszertáció témaköréhez nem kapcsolódó közlemények:

Furi P, Hofmann W, **Jókay Á**, Balásházy I, Moustafa M, Czitrovszky B, Kudela G, Farkas Á. (2017) Comparison of airway deposition distributions of particles in healthy and diseased workers in an Egyptian industrial site. Inhal Toxicol, 4: 147-159.

Bense L, Eklund G, Jorulf H, Farkas Á, Eden-Strindberg J, Gennser M, **Jókay Á**, Krebsz Á. (2015) Pulmonary gas conducting interstitial pathway. Acta Radiol Open, 4.

Jókay Á, Bégány Á, Emri G. (2008) Az UV index jelentősége a fényvédelemben. Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle, 84: 151–3.

11 Köszönetnyilvánítás

Az értekezésben összefoglalt kutatási eredmények hazai együttműködés keretében születtek. Munkámat számos kolléga és külső munkatárs segítette. Az együttműködésükért ezúton fejezem ki köszönetemet mindazoknak, akik hozzájárultak ahhoz, hogy ezen eredmények létrejöhetnek.

Hálás köszönettel tartozom témavezetőmnek, Dr. Farkas Árpádnak és közvetlen kollégáimnak, akik hatékonyan segítették munkámat.

Köszönet illeti csoportvezetőmet, Dr. Balásházy Imrét, Dr. Török Szabinát, a Környezetfizikai Laboratórium vezetőjét, valamint Intézetünk, az MTA Energiatudományi Kutatóközpont igazgatóját, Dr. Horváth Ákost, akik lehetővé tették, hogy ezen a tématerületen dolgozhassam.

Köszönöm a külső kollégáknak és kutatóknak a feladatokhoz való pozitív hozzáállást, amely nélkül az eredmények jelentős része meg sem született volna.

Végezetül köszönetet mondok Szüleimnek, akik egyetemi és doktori éveim alatt is támogattak és különösen azért, hogy gyermekként megtanulhattam tőlük, hogy a sikeres és boldog élet titka önmagunk folyamatos képzésében, az ismeretlen megismerésének vágyában, a kitartó munkában és embertársaink segítségével rejlik.