

# Aeroszol gyógyszerek légúti kiülepedéseloszlásának és egészségre gyakorolt hatásának numerikus modellezése

Doktori tézisek

**Jókay Ágnes**

Semmelweis Egyetem  
Elméleti Orvostudományok Doktori Iskola



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

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

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

## 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 előfordulási gyakorisága is csökken. A légzőszervi betegségek kezelése mellett a gyógyszerek inhalációs úton történő bejuttatása más betegségek kezelésében is kezd teret nyerni, vagy kísérleti stádiumban van (például a diabetesnél alkalmazott inzulin bejuttatása inhalációs úton).

A terápiás hatékonyság erősen függ a gyógyszer légúti kiülepedésseloszlásától. 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 kiülepedésseloszlása jellemzésének a napi orvosi gyakorlatban a közeljövőben megvalósítható ígéretes módja a numerikus modellezés, amely noninvazív, gyors, költséghatékony, és lehetőség van szinte tetszőleges számú tényező külön-külön és

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. További hasznos információ a tüdő tisztulási mechanizmusainak és a gyógyszer felszívódási sebességének az ismerete.

## **2. Célkitűzések**

A doktori munkám általános célja annak elemzése, hogy az egyénre szabott aeroszol gyógyszer terápia kivitelezhető-e a közeljövőben, valamint ha kivitelezhető, akkor általános cél e módszer kidolgozása, megvalósítása, tesztelése és optimalizálhatóságának vizsgálata is.

A doktori munkám konkrét céljai a következők voltak: (i) a légúti aeroszol gyógyszer kiülepedés légzési paramétereiktől való függésének leírása, (ii) a depozíció részecske tulajdonságoktól való függésének tanulmányozása, (iii) a gyógyszerbevitel-optimalizáció irányvonalainak meghatározása mérések és numerikus modellezés segítségével, (iv) annak bizonyítása, hogy az asztma és a COPD terápiában a számítógépes modellezésnek létjogosultsága van.

## **3. Módszerek**

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 az asztma és a COPD kezelésében gyakran alkalmazott egy- (hörgőtágító) és kétkomponensű (gyulladáscsökkentő és hörgőtágító) gyógyszerkészítményeket választottunk.

### **Spirometriás vizsgálatok**

Mivel az asztmás és COPD-s betegek diagnózisa többek között légzésfunkciós vizsgálat alapján történik, ezért a standard légzésfunkciós adatok jelenleg a gyógyszer felírásakor elérhetőek. Azonban rutin orvosi vizsgálatban alkalmazott standard spirometriás mérésből közvetlenül nem derül ki, hogy adott egyén egy adott inhalációs eszközön keresztül milyen spirometriás értékeket szolgáltatna. Ezért standard és inhalációs eszközökön keresztül történő spirometriás méréseket végeztem DD-301/sh típusú Piston spirométer segítségével az 1. és 2. vizsgálati csoportban (a 3. csoportban a méréseket az SE Pulmonológiai Klinika munkatársai végezték).

## **Az egyénre szabott emittált dózisok, részecske-méreteloszlások, tömeg szerinti medián aerodinamikai átmérők (MMAD) és belélegzett levegőtérfogatok (IVC) meghatározása**

A szakirodalmi *in vitro* mérési eredmények alapján a szárazpor inhalátorok (DPI) által emittált dózis és a gyógyszerészecskék méreteloszlása a belégzési térfogatáramtól függenek. Ezért a szakirodalomból összegyűjtöttem a különböző térfogatáramokon mért emittált dózis értékeket és részecske-méreteloszlásokat a vizsgált gyógyszerek hatóanyagaira. Mivel ezen összefüggések csak néhány térfogatáramra ismertek, de a páciensek térfogatáram értékei a valóságban egy folytonos spektrumot mutatnak, ezért a meglévő adatokra függvényeket illesztettem. E függvények segítségével egyénre és eszközre szabottan meghatároztam az emittált dózist és a részecske-méreteloszlást a 2. vizsgálati csoportban.

DPI-k esetében az emittált részecskék MMAD-ja függ a megszívás erejétől, amely a belégzési csúcsáramlással (PIF) jellemezhető. A szakirodalomban az MMAD és a PIF közötti kapcsolat ismert néhány gyógyszer esetében. Mivel a részecskeméret közvetlenül nem a standard spirometriás vizsgálat során mért  $PIF_0$  értékétől, hanem az eszközön át realizált PIF-től

függ, ezért szakirodalmi adatokra támaszkodva először matematikai összefüggést határoztam meg a PIF és a  $PIF_0$  értékek között, majd kiszámítottam a vizsgált gyógyszerek egyénspecifikus MMAD-ját az 1. vizsgálati csoportban.

Az aeroszol gyógyszerek légúti kiülepedéseloszlását számító Sztocasztikus Tüdőmodell egyik legfontosabb input adata a belélegzett levegőtér fogat. A számításokhoz az inhalációs eszközön keresztül mért belélegzett térfogatra (IVC) volt szükség. Ezért a spirometriás belégzési vitálkapacitás ( $IVC_0$ ) és az eszközön át rögzített IVC között összefüggéseket határoztam meg függvényillesztéssel. A függvények segítségével egyén- és eszközspecifikus belélegzett térfogatókat számítottam.

### **A numerikus modell validálása mérési eredményekkel**

Elvégeztem a Sztocasztikus Tüdőmodell alkalmasságának vizsgálatát az aeroszol gyógyszerek légúti kiülepedéseloszlásának meghatározására. Ennek érdekében a szimulációs eredményeket összehasonlítottam a szakirodalomban elérhető, hasonló feltételek mellett mért *in vivo* szcintigráfias tüdődepozíciós adatokkal. Ezen kívül, a számítási eredményeket *in vitro* részecskekiülepedési eredményekkel is összevettem. Az *in vitro* kísérletek számára 3D realiztikus légúti geometriákat

rekonstruáltam CT felvételek alapján, amelyekben lehetőség nyílt a mérések elvégzésére 3D nyomtatás után.

### **Egyénre szabott gyógyszer- és eszközválasztás**

A validált Sztochasztikus Tüdőmodell segítségével jellemeztem a regionális és a légúti generációs szám szerinti kiülepedett frakciókat és kiülepedési sűrűségeket valamennyi vizsgálatban szereplő egyénre az általuk megszívott gyógyszer-eszközök hatóanyagaira. A számításokhoz felhasználtam a mért légzésfunkciós adatokat és az egyénspecifikus méreteloszlásokat. A különböző gyógyszerek légúti depozíciós eredményeit minden egyes ember esetében összehasonlítottam egymással, és elemeztem, hogy melyik egyénnél melyik gyógyszer adja a legjobb kiülepedéseloszlást.

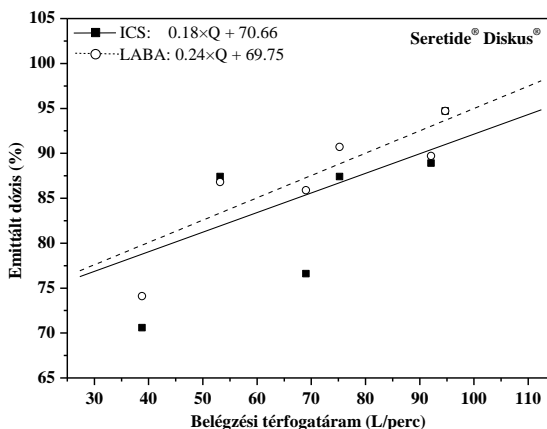
## **4. Eredmények**

### **Egyéni emittált dózisok és méreteloszlások meghatározása**

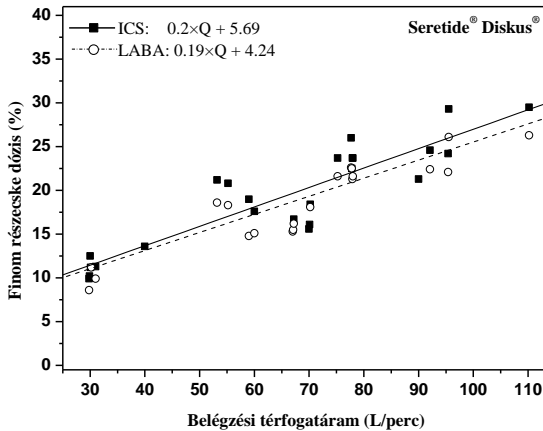
Az egyénspecifikus emittált dózis és méretfrakció értékeket három kombinált gyógyszer (Seretide<sup>®</sup> Diskus<sup>®</sup>, Symbicort<sup>®</sup> Turbuhaler<sup>®</sup>, Foster<sup>®</sup> NEXThaler<sup>®</sup>) hatóanyagaira számítottam ki (2. vizsgálati csoport). Az 1. ábra a Seretide<sup>®</sup> Diskus<sup>®</sup> gyulladáscsökkentő (ICS, inhalációs kortikoszteroid) és



hörgőtágító (LABA, hosszú hatású  $\beta_2$ -receptor agonista) hatóanyagainak emittált dózis értékeire illesztett görbéit, míg a 2. ábra a finom részecske frakció (5 mikronnál kisebb részecskék által képzett méretfrakció) értékeire illesztett görbéit ábrázolja. A belégzési térfogatáram (Q) és az emittált dózis, valamint a Q és a méretfrakciók közötti matematikai összefüggések felírhatók úgy, mint  $a \cdot Q + b$ , ahol az  $a$  és  $b$  illesztési paraméterek. Az illesztett görbékből tetszőleges személyre az egyéni térfogatáram alapján leolvashatók az egyénspecifikus emittált dózisok és méretfrakció értékek.



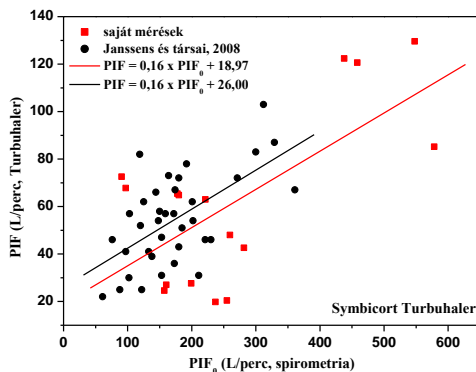
**1. ábra:** Az emittált dózis és a belégzési térfogatáram kapcsolata a Seretide® Diskus® két hatóanyagára



**2. ábra:** Finom részecske frakció a belégzési térfogatáram függvényében a Seretide® Diskus® két hatóanyagára

### Egyéni MMAD értékek meghatározása

Mivel az MMAD az eszközön át realizálódó csúcsáramlási értéktől (PIF) és nem a standard spirometriás csúcsáramlástól (PIF<sub>0</sub>) függ, először a PIF-PIF<sub>0</sub> összefüggéseket határoztam meg. Ezen relációkat a 3. ábra mutatja számos egyénre (1. vizsgálati csoport) egy kiválasztott eszköz (Turbuhaler®) esetében, az irodalmi adatokat is ábrázolva.



**3. ábra:** Standard spirometriás ( $PIF_0$ ) és a gyógyszerbevétel során eszközön át mért (PIF) belégzési csúcsáramlás értékek közötti összefüggések

Az MMAD meghatározásán túlmenően, az ábrán bemutatott képlet segítségével valószínűsíthető, hogy egy adott beteg mely porinhalátort nem tudja megfelelően aktiválni, vagyis a megfelelő dózist és méreteloszlást biztosító inhalátor specifikus minimális térfogatáramot teljesíteni.

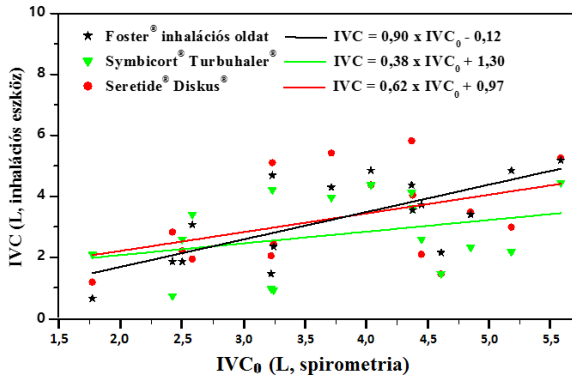
A mért  $PIF_0$ -ból származtatott PIF értékek (lásd 3. ábra), és az irodalomból ismert PIF-MMAD összefüggések alapján meghatározható, hogy az adott beteg által megszívott gyógyszert milyen MMAD jellemzi. Az 1. táblázat 5 kiválasztott egyén esetében mutatja az MMAD értékeket két gyógyszer esetében (1. vizsgálati csoport).

**1. táblázat:** Számított egyén- és gyógyszer-specifikus MMAD értékek

Gyógyszerek	Mért paraméterek	ID1	ID2	ID2	ID4	ID5
Seretide®	PIF (L/perc)	121	55,2	29,9	92,4	63
	MMAD (µm)	3,26	4,02	4,24	3,59	3,93
Symbicort®	PIF (L/perc)	72,6	138	19,8	65,4	64,8
	MMAD (µm)	3,29	2,16	4,2	3,41	3,42

**Spirometriás (IVC<sub>0</sub>) és az eszközön át rögzített (IVC) belélegzett levegőtérfogatok közötti összefüggések meghatározása**

A DPI eszközök ellenállása miatt a mért légzési paraméterértékek alakulása erősen függ attól, hogy az egyén eszközön vagy anélkül inhalálta-e be a gyógyszert. A standard spirometria során mért egyéni belélegzési térfogatok (IVC<sub>0</sub>) átlaga 4,12±1,18 L, a három inhalációs eszközön keresztül felvett belélegzési térfogatok (IVC) átlaga pedig 3,17±1,42 L (NEXThaler®), 3,54±1,27 L (Turbuhaler®) és 4,52±1,62 L (Diskus®) volt (2. vizsgálati csoport). Az eszköz nélküli és az eszközön át mért megfelelő légzési paraméter értékek közötti IVC<sub>0</sub>-IVC matematikai összefüggéseket a 4. ábra szemlélteti.



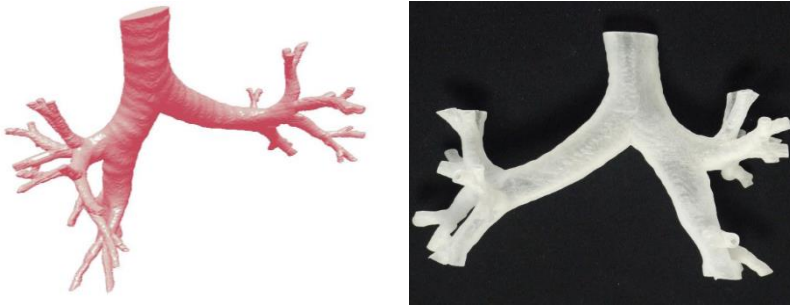
**4. ábra:** Standard spirometriás ( $IVC_0$ ) és a gyógyszerbevitel során mért belélegzett levegőtérfogatok (IVC) közötti összefüggések három gyógyszerre (1. vizsgálati csoport)

A mért és a fenti módon meghatározott légzési paraméterek és méreteloszlások képezték a Sztochasztikus Tüdőmodellel végzett számítások bemenő adatait.

### A depozíciós modell validálásának eredményei

*In vivo* szcintigráfias adatokat összehasonlítottam 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 numerikus geometriáját, valamint 3D nyomtatás révén valós modelleket készítettünk, amelyekben *in vitro* méréseket végeztek (5. ábra). Az analízisek során kiderült, hogy az *in vitro* mérések eredményei is jó egyezést mutattak a szimuláció eredményeivel.

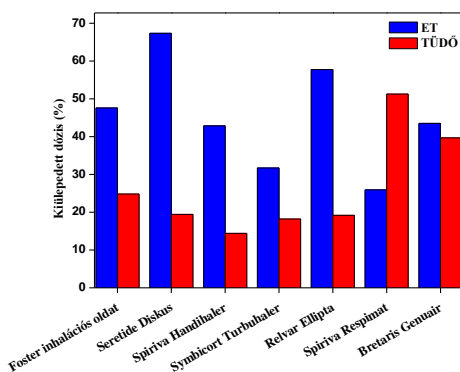


**5. ábra:** A centrális légutak 3D numerikus (bal panel), valamint 3D nyomtatás révén előállított valós fizikai modellje (jobb panel)

### **A Sztochasztikus Tüdőmodellel végzett depozíció számítások eredményei, egyénre szabott gyógyszer- és eszközválasztás**

A 6. ábra egy kiválasztott COPD-s beteg tüdőben és felső légutakban kiülepedett gyógyszer dózisait mutatja hét különböző inhalációs gyógyszerre. A hét gyógyszerből 4 kombinált gyógyszer (Foster<sup>®</sup> inhalációs oldat, Seretide<sup>®</sup> Diskus<sup>®</sup>, Symbicort<sup>®</sup> Turbuhaler<sup>®</sup>, Relvar<sup>®</sup> Ellipta<sup>®</sup>), 3 hörgőtágító (Spiriva<sup>®</sup> Handihaler<sup>®</sup>, Spiriva<sup>®</sup> Respimat<sup>®</sup>, Bretaris<sup>®</sup> Genuair<sup>®</sup>).

A példaként kiválasztott beteg számára a kombinált készítmények közül a Foster<sup>®</sup> inhalációs oldat bizonyulna a legjobb választásnak, ha a tüdőben kiülepedett minél nagyobb gyógyszer mennyiség a cél, míg a hörgőtágítók közül a Spiriva<sup>®</sup> Respimat<sup>®</sup> lenne a legjobb választás. Megjegyzendő, hogy másik betegre másik gyógyszer-eszköz páros lenne a jobb választás. Általában véve nincs legjobb választás, egyénekre vonatkozóan már van.



**6. ábra:** Hét gyógyszer felső légutakban és tüdőben kiülepedett dózisa egy COPD-s beteg esetében.

## 5. Következtetések

Az elvégzett munka és az eredmények alapján az alábbi tudományos téziseket fogalmaztam meg:

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 levegőtérfogat 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 generációs szám 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.

## 6. Saját publikációk

### A disszertáció témaköréhez kapcsolódó közlemények:

1. **Jókay Á.**, Farkas Á, Fűri P, Horváth A, Tomisa G, Balásházy I. (2016) Computer modeling of airway deposition distribution of Foster<sup>®</sup> NEXThaler<sup>®</sup> and Seretide<sup>®</sup> Diskus<sup>®</sup> dry powder combination drugs. Eur J Pharm Sci, 88: 210–218.
2. Farkas Á, **Jókay Á.**, Balásházy I, Fűri P, Müller V, Tomisa G, Horváth A. (2016) Numerical simulation of emitted particle characteristics and airway deposition distribution of Symbicort<sup>®</sup> Turbuhaler<sup>®</sup> dry powder fixed combination aerosol drug. Eur J Pharm Sci, 93: 371–379.
3. 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.
4. 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.
  5. 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.
  6. **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 kiülepedéseloszlásának numerikus modellezése. *Med Thorac*, 68: 46–57.

**A disszertáció témaköréhez nem kapcsolódó közlemények:**

1. Furi P, Hofmann W, **Jókay Á**, Balásházy I, Moustafa M, Czitrovsky 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.

2. 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.
3. **Jókay Á**, Bégány Á, Emri G. (2008) Az UV index jelentősége a fényvédelemben. Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle, 84: 151–3.