

## GYÓGYSZER INPUT-FARMAKOLÓGIAI VÁLASZ KAPCSOLATA\*

VICTOR F. SMOLEN

Közlésre érkezett: 1980. IV. 3.

A múltban és jelenleg is jelentős kutatási erőfeszítések irányultak arra, hogy a gyógyszer molekulákat a terápiás célnak megfelelően juttassák el hatásuk helyére. Ezek a törekvések csupán igen kis számban bizonyultak eredményesnek. Döntően figyelembe kell ugyanis venni azt a tényt, hogy a gyógyszer szervezetbe juttatását követően — legalábbis rutinszerűen — nincs módunk az időben kialakuló farmakológiai hatás befolyásolására. Noha néhány eljárás, például a peritonealis és hemodialízis, a gyomormosás alkalmazható a gyógyszer hatás befolyásolására, használatuk nyilvánvalóan csak sürgősségi esetben, akut toxicitás elhárítására jöhet szóba. Emiatt a gyógyszer szervezetbe juttatási módjának megfelelő megválasztása, azaz a biológiailag hozzáférhető inputnak szabályozása az egyetlen gyakorlatban általánosan alkalmazható eszköz a megfelelő gyógyszerhatás biztosítására. A leggyakorlatibb szempontból nézve a farmakodinamika a gyógyszer biológiailag hozzáférhető inputja és a kiváltott farmakológiai, illetve toxikológiai hatása között fennálló összefüggés kvantitatív vizsgálatával foglalkozik:



A fentieknek megfelelően a gyógyszer által kiváltott farmakológiai válasz intenzitásának időbeli alakulása gyakorlati szempontból fontosabb mint a gyógyszer szöveti, illetve plazma koncentrációja. Például a gyógyszer vérszintjének mérése csak abban az esetben bír terápiás jelentőséggel, ha az kapcsolatban áll a biológiai hatással. (Ez gyakori, de korántsem szükségszerű). Másként fogalmazva, az alapkérdés a gyógyszer élőszervezetre kifejtett hatása (farmakodinamika), nem pedig a gyógyszer szervezetbeni mennyiségének nyomonkövetése, azaz a szervezetnek a gyógyszer megoszlását, ill. eliminációját megszabó szerepe (farmakokinetika). A gyógyszer farmakokinetikája és farmakodinamikája szorosan összefüggnek egymással. A gyakorlatban sokszor előfordul azonban, hogy a gyógyszer farmakokinetikája és dinamikája

\*A cikk a Magyar Farmakológiai Társaság ülésén 1979. szeptember 14-én elhangzott előadás szövegének fordítása.

túlságosan bonyolult és csak ritkán ismert olyan részletességgel, mely szükséges a gyakorlati alkalmazást lehetővé tevő mechanisztikus biofizikai modell kidolgozásához. Mint azt a továbbiakban kimutatjuk, a gyógyszer hatás optimalizálásához azonban nem szükséges a részletes biofizikai modell kimunkálása. A mérnöki gyakorlatban széleskörűen alkalmazott rendszer identifikáció és leíró modellek segítségével a gyógyszer input-farmakológiai válasz output kapcsolat csupán a megfigyelt dinamikus viselkedés alapján is megadható, anélkül, hogy a hatás kialakulásában szerepet játszó biokémiai és élettani folyamatok ismertek lennének. A „fekete doboz” típusú analízist évtizedek óta alkalmazzák a mérnöki gyakorlatban áramkörü hálózatok, elektromos, hidrodinamikai és mechanikai rendszerek leírására. A szabályozás elméletet, jel és rendszer analízist, valamint az optimalizálási módszereket hasonló módon sikerrel lehet alkalmazni a gyógyszer megoszlásának, valamint a kiváltott farmakológiai hatás leírásához, ill. optimalizálásához.

### 1. A gyógyszer input-farmakológiai válasz output kapcsolat alkalmazása

A fenti input-output kapcsolat gyakorlati alkalmazhatóságát az alábbiakban foglaljuk össze:

#### I. Gyógyszer adás optimalizálása

Feltételezett időbeli farmakológiai válasz —————> gyógyszer input

#### II. A gyógyszer biológiailag hozzáférhető inputjának vizsgálata

Kísérleti biológiai hatás időfüggvény —————> gyógyszer input

#### III. Gyógyszer által kiváltott biológiai hatás analízise

Ismert vagy feltételezett gyógyszer adás —————> biológiai válasz

Az első esetben, mikor a várt hatás profil csak számított, de a betegek számára feltehetően optimális, a feladat annak a gyógyszer adási módnak meghatározása, mellyel a fenti cél biztosítható. Az így számított eredmények hasznosak lehetnek gyógyszer adagoló rendszerek tervezéséhez és optimális gyógyszeres kezelési formák meghatározásához. A második esetben, mikor a farmakológiai válasz profil kísérleti adatokból ismert, meghatározható az a gyógyszer input, amiből a gyógyszerforma hatóanyagának biológiai hozzáférhetőségére lehet visszakövetkeztetni. Az ilyen jellegű információ segítséget nyújthat a megfelelő gyógyszer formula kiválasztásához, tervezéséhez és optimális alkalmazásához. Az input-output kapcsolat harmadik felhasználása az előzőekhez viszonyítva fordított irányú számítás. A gyógyszer input ismert vagy előre becsülhető és a farmakológiai választ határozzuk meg adott gyógyszer adás mellett. Az így születő eredményeket adott dozírozási sémák valamint „a priori” ismert input függvényt szolgáltatató gyógyszer adagoló rend-

szerek esetében várható biológiai válasz előrebecslésére használhatjuk. A számításba vett gyógyszer input jelentheti intravénás dózisok sorozatát, lehet tervezés alatt álló gyógyszerforma feltételezett gyógyszer kibocsájtása, továbbá származhat *in vitro* gyógyszer kioldódási tesztek eredményeiből.

## 2. Gyógyszer készítmények és gyógyszer adagoló rendszerek

A gyógyszer hatóanyag szervezetbe juttatását gyógyszer készítmények biztosítják. A gyakorlati farmakodinamikának ezért a gyógyszer készítmények 1. tervezésével, 2. továbbfejlesztésével, 3. biológiailag hozzáférhető hatóanyag kibocsájtásuk értékelésével valamint 4. klinikai alkalmazásával kell foglalkoznia, abból a célból, hogy biztosítsa a kezelés maximális hatékonyságát és egyidejűleg a beteg biztonságát. A gyógyszer készítmények gyógyszer adagoló rendszerek, melyek általános definíciójuk szerint olyan kémiai, mechanikus vagy elektromechanikus eszközök, melyek előremeghatározott, szabályozott sebességgel biztosítják a gyógyszer bejutását a szisztémás keringésbe, illetve a szervezet célzott helyére. Amennyiben a gyógyszer bejutása a szervezetbe nem meghatározott és szabályozott sebességgel történik, célszerűbb „gyógyszer bejuttató” rendszerről beszélni.

A jelenleg ismert készítmények zöme kémiai rendszer, tablettá, kapszula, kenőcs valamint folyadék, melyeknek hatóanyag kibocsájtása és a hatás kifejlődése az adást követően 1. a formulázás által meghatározott és 2. a szervezetbe való bejuttatást követően befolyásolhatatlan. Az ilyen nyílt körű szabályozóként működő adagoló rendszerek tervezésénél egy „átlagos viselkedésű” betegnél kifejlődő biológiai válasz optimalizálását lehet célul kitűzni. A betegek közti jelentős egyéni szórás következtében azonban adott személyre vonatkozóan a kezelési módot kísérletileg kell meghatározni. A gyógyszeradag „titrálása” során alá és túl dozirozások fordulnak elő szükségképpen, míg végül kialakul az egyénre szabott kezelés. Az ilyen egyénre szabott kezelések különösen a szűk terápiás sávval rendelkező gyógyszerkészítményeknél fontosak.

Elméletileg az egyéni szórásból fakadó probléma megoldása zártkörű szabályozást megvalósító gyógyszeradagoló rendszerekkel lehetséges, melyek a beteg mindenkori terápiás igényének megfelelően biztosítják a gyógyszer bejutását a hatás helyére. Az olyan gyógyszer adagoló rendszerek, melyek folytonosan nyomon követik a beteg állapotát és a pillanatnyi szükségletnek megfelelő mennyiségű gyógyszert juttatnak a szervezetbe, beültetett miniatűrített elektromechanikus analitikai eszközök formájában készíthetők. Ez a megközelítés eredményezte az elektromechanikus glukóz érzékelő kifejlesztését, mely egy mesterséges pancreas részeként működik. A mesterséges pancreas az aktuális vércukor szinttől függően automatikusan végzi az inzulin adagolását. A glukóz érzékelővel kapcsolatban jelenleg is számos nehézség

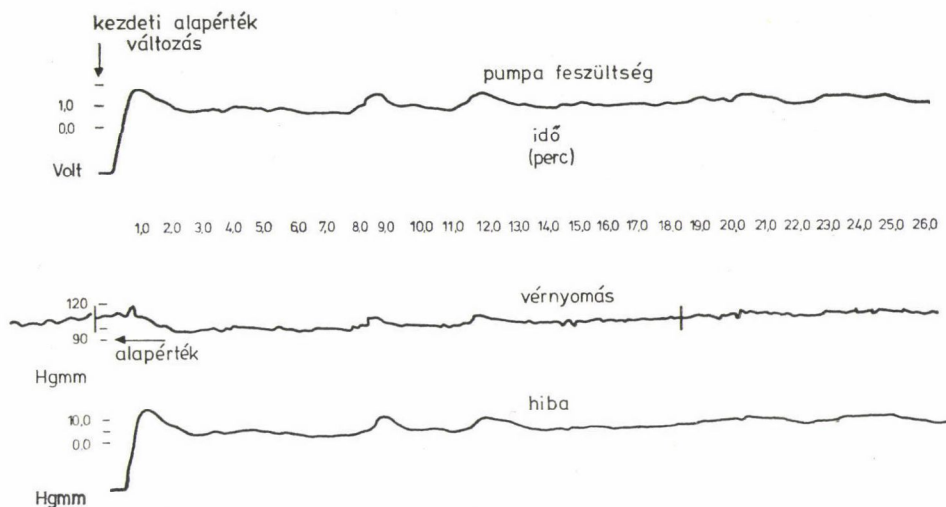
áll fenn és igen nehéz problémák várnak még megoldásra a fent említett beültethető, biokompatibilis, specifikus és miniaturizált analitikai eszközök alkalmazásával kapcsolatban, melyek a vér, ill. szöveti gyógyszer szintek *in vivo* mérését tennék lehetővé. Figyelembe véve azonban az analitikai műszerelés folytonos fejlődését, bizonyára ezek a meglévő nehézségek elhárulnak az ilyen eszközök alkalmazása előtt.

Az elektromechanikus gyógyszer adagoló rendszerek kifejlesztésének egy alternatíváját mutatja az 1. ábra diagrammja.



1. ábra Feed-back szabályozással működő automatikus gyógyszeradagoló rendszer általános blokkvázlata

Az 1. ábra blokkdiagrammja a gyógyszerek használatának általános sémája. Minden esetben a kezelés célja egy adott gyógyszer hatás (output) biztosítása. A hatás szintje némely esetben könnyen meghatározható, pl. a vérnyomás mérésekor, míg más esetekben bonyolult biológiai jelfeldolgozás szükséges a kiváltott hatás egyértelmű számszerűsítéséhez. Az utóbbira példa a Szerző által használt számítógépes on-line EEG analízis, mely lehetővé tette az anaesthesia aktuálisan elért szintjének meghatározását (lásd alább). A ténylegesen fellépő hatás valamint az elérni kívánt alapérték különbsége szolgáltatja minden esetben a hibajelet. A hibajel a szabályozóba jut, mely a gyógyszer adagolásának módosításával biztosítja, hogy a betegnél kialakuló hatás jobban közelítse a kívánt értéket. Hosszú hatású, viszonylag biztonságos készítményeknél a szabályozó szerepét a klinikus játssza. Gyorsan ható készítménynél azonban a szabályozást legcélszerűbb gépi úton megoldani. A farmakológiai válasz(ok) monitorozásával (koncentráció szintek mérése helyett) a technológiai fejlettség jelen szintjén az optimális automatikus gyógyszeradagolás megoldható. Gyógyszerszint vagy biológiai hatás méréséből származó jelek automatikus szabályozókat működtetnek, melyek a gyógyszer infúziós pumpák beállításával vezérlik a gyógyszer szervezetbe juttatásának sebességét. Rakéta irányításánál alkalmazott rendszerekhez hasonló automatikus gyógyszer adagoló rendszerek kerültek kifejlesztésre a Szerző Laboratóriumában gyors hatású gyógyszerek (sebészeti narkotikumok, pl. tiopental és vérnyomáscsökkentő készítmények, pl. trimethaphan camsylat és nitroprussid nátrium) esetén. Az ezekben a készülékekben alkal-



2. ábra Trimetaphan camsylate vérnyomáscsökkentő készítménnyel nyúlón végzett kísérleti eredmények. A kísérlet a vérnyomás automatikus csökkentését, majd ezt követően annak szabályozását szimulálja zártkörű alapérték változtatással

mazott szabályozók automatikus önbeállítással rendelkeznek, melyet az tesz szükségessé, hogy a kezelt beteg gyógyszerrel szembeni érzékenysége időben változik. Fenti megközelítés, mely számos egyéb gyógyszer esetében is alkalmazható, nyilvánvalóan kielégíti a gyógyszerkészítményekkel szemben támasztandó igényeket. Figyelembe véve a miniatürizálás és a komputer technológia állandó fejlődését, biztosra vehető, hogy a jövőben az automatikus gyógyszeradagoló rendszerek a gyógyszer készítmények új generációját jelentik majd.

A 2. ábra a Szerző által a vérnyomáscsökkentő trimetaphan camsylat-ra kidolgozott automatikus gyógyszeradagoló rendszer működésének eredményét mutatja be. Hasonló eredmények születtek a nitroprussid nátrium esetében, melyet hipotenzív sebészeti beavatkozások során alkalmaznak a klinikumban.

### 3. A biológiai hozzáférhetőség osztályozása

Figyelembe véve a gyógyszer biológiailag hozzáférhető inputjának gyakorlati jelentőségét a farmakodinamikában és a fogalom körüli félreértéseket, hasznosnak tűnik e fogalom definiálása és osztályozása a gyógyszer input-output kapcsolat keretén belül. A biológiai hozzáférhetőséget az alábbi módon definiálhatjuk és osztályozhatjuk:

#### I. Abszolút (gyógyszer input) biológiai hozzáférhetőség

A) Szisztémás gyógyszer hozzáférhetőség (a szisztémás keringésbe lépő gyógyszer mennyisége és bejutásának sebessége).

B) Gyógyszer hozzáférhetőség a biofázisban (az adagolt gyógyszer, vagy aktív metabolit hatás helyére történő transzportjának sebessége és mértéke).

C) Abszorpciót megelőző gyógyszer hozzáférhetőség (az abszorpció helyén a készítményből kioldódó hatóanyag mennyisége és kioldódásának sebessége.)

II. Összehasonlító (gyógyszer válasz output) bioegyenértékűség (két feltételezés szerint azonos hatóanyagú gyógyszerkészítmény által kiváltott jellemző farmakológiai válaszok statisztikai összehasonlítása pl. a hatásgörbe alatti terület, a válasz maximuma, a maximum ideje alapján).

III. In vitro becsült (input vagy output válasz) biológiai hozzáférhetőség (in vitro kísérletek alapján becsült in vivo gyógyszer input vagy biológiai válasz output, melynek meghatározása a gyógyszer készítmény kioldódási vizsgálatának alapján történik az esetek többségében).

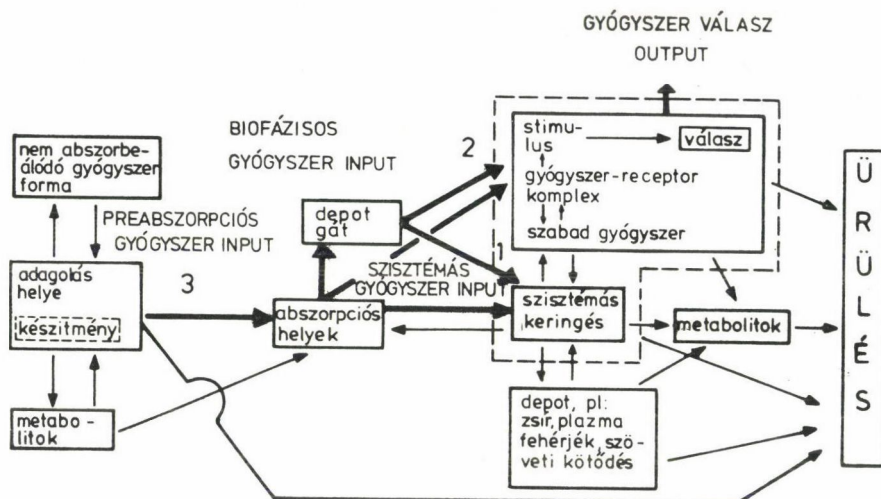
Fentiek értelmében a gyógyszer abszolút biológiai hozzáférhetőségét általában azok a sebességi (differenciális gyógyszer input) és mennyiségi (kumulatív vagy integrális gyógyszer input) időfüggvények definiálják, melyekkel a gyógyszer vagy kérdéses metabolitja a szervezetbe jut, vagy ezt megelőzően a preabszorpciós helyeken szabaddá válik. A biofázisos gyógyszer hozzáférhetőség különösen azoknál a gyógyszereknél lényeges, melyektől helyi hatást várunk. Ez esetben a gyógyszer közvetlenül a hatás helyére kerül, és csak ezt követően történik meg abszorpciója és eliminációja a szisztémás keringésből. Amennyiben jelentős gyógyszer koncentráció mutatkozik a szisztémás keringésben, pl. fogamzásgátló készítmények abszorbeálódnak az intrauterin implantátumokból, ez nem megfelelő dózizásra vagy helytelenül tervezett gyógyszer termékre utal. Az abszorpciót megelőző biológiai hozzáférhetőség azt a dinamikát írja le, mellyel a molekula a formulából szabaddá válik és eljut az abszorpció helyére. In vivo gyógyszerkioldódási tesztként is felfogható abban az értelemben, hogy eredményei analógok az in vitro kioldódási vizsgálatok adataival.

Különösen humán kezelésnél lehetetlen az abszolút biológiailag hozzáférhető gyógyszer input kísérletes meghatározása. Következésképpen az in vivo biológiai gyógyszer hozzáférhetőségi profilt a megfigyelt biológiai hatás függvényekből kell meghatározni. Ezért az abszolút biológiai hozzáférhetőség számítását megelőzően matematikai összefüggést kell keresni a mért gyógyszer válasz valamint az in vivo biológiai hozzáférhetőség között. Amennyiben a gyógyszer input-válasz output összefüggést megfelelően határoztuk meg, a számított biológiailag hozzáférhető input-idő függvény független attól, vajon vérszint, vizelettel való gyógyszerkiürülés vagy farmakológiai válasz adatok mérése szolgált a számítások alapjául. Ez az eset áll fenn akkor, ha a rendszer viselkedése legalább is megközelítően lineáris matematikával írható le.

Az abszolút biológiai hozzáférhetőséggel szemben, mely mindig számított mennyiség, az összehasonlító bioegyenértékűségi ítéletek közvetlenül a megfigyelt biológiai válasz adatokból vonhatók le, és így nem igényelnek a számítások elvégzéséhez farmakokinetikai összefüggéseket. Ugyanakkor az előzővel ellentétben a bioegyenértékűségi összehasonlítást alapvetően befolyásolja a kísérleti módszer, illetve a válasz függvény típusa, melynek alapján az eredmények adódtak. Az, hogy két gyógyszerterméket bioekvivalensnek tekintünk-e vagy sem, nagy mértékben függhet a mérés specifikusságától, mellyel a vér vagy vizelet szintek meghatározása történt, illetve a regisztrált farmakológiai hatás típusától. Példaként említhető a Szerző azon megfigyelése, hogy különböző orális chlorpromazin készítmények, melyek telítési kinetikájú metabolizációval alakulnak át a bélfalban és a májban, bioekvivalensnek ítélték az intraoculáris nyomás csökkenés mérésének alapján (IOP), ugyanakkor lényegesen különböznek, amennyiben a pupilla méret változása szolgál az összehasonlítás alapjául. Ennek magyarázata az, hogy míg az IOP közismerten a gyógyszer szulfoxid metabolitjának nem specifikus hatása nyomán jön létre, addig a pupilla méret változás az eredeti molekula hatására következik be és ez utóbbi hatással szemben antagonisztikusan viselkednek a metabolitok. A szulfoxid metabolitok a gyógyszer antipszichotikus aktivitását is gátolják. A telíthető „first pass effect” mértéke valamint a metabolitok mennyisége a dózis függvénye, továbbá hatással van rá a gyógyszer formulából történő kioldódási sebesség is.

#### 4. Gyógyszer input/output kapcsolat

A gyógyszerhatást meghatározó különböző folyamatokat a 3. ábrán mutatjuk be, mely a szervezetet a szokásos több kompartmentes rendszernek tünteti fel. A kompartmenteket négyszögek, a különböző transzport folyamatokat nyilak jelzik. A vastag nyilak a gyógyszer inputot és a válasz outputot jelzik. Ezekben a modellekben a kompartmentek tökéletesen kevert reaktoroknak tekinthetők és azokat a tereket jelzik, melyekbe a gyógyszer bejuthat. A kompartmentek továbbá olyan különböző kémiai anyagokat is jelenthetnek, melyek a gyógyszer biotranszformációja során képződnek. A biofázis az a kompartment, amelyben a jelenlevő gyógyszer a hatást indukálja. A szisztémás keringést és a biofázis kompartmentet magában foglaló szaggatott vonal azt jelzi, hogy ezek a kompartmentek egyes esetekben kinetikailag egymástól nem választhatók szét. A kinetikai megkülönböztethetőség a köztük lezajló gyógyszer transzport sebességétől függ. A gyógyszer input három típusát tartalmazza a 3. ábra. Az első esetben a gyógyszer a szisztémás keringésbe lép mielőtt a biofázisba jutna, ez jellemzi az orális és parenterális adagolást. A másik esetben a gyógyszer a szisztémás keringésbe lépését megelőzően jut a biofázisba. Ez a helyzet áll fenn a helyi hatást kifejtő készítményeknél.



3. ábra A gyógyszerhatást befolyásoló folyamatok egyszerűsített, kompartmentes sémája

ményeknél, pl. szembe, bőrre történő, továbbá intrauterin vagy vaginális adásnál. Ezekben az esetekben a gyógyszer jelenléte a vérben nem kívánatos. A harmadik input típus az abszorpciót megelőző hozzáférhetőséget szemlélteti, mely a hatóanyagnak formulából történő felszabadulását továbbá az abszorpció helyére történő eljutását jellemzi.

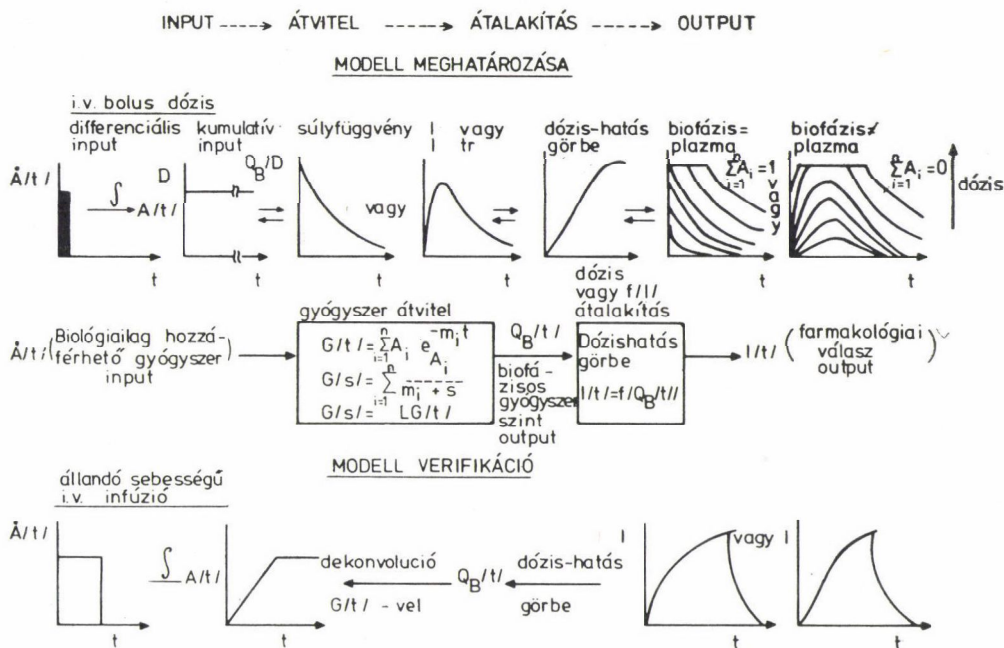
#### 4.1. „Fekete doboz” analízis

Gyakorlati szempontból — legyen szó szisztémás, biofázisos, vagy abszorpciót megelőző gyógyszer inputról, az alapvető kérdés a gyógyszer input és a biológiai válasz output közötti dinamikus kapcsolat. A biofizikailag értelmezhető kompartmentum modellek kidolgozása ugyanakkor szükségtelen, ha a modell egyetlen célja a gyógyszer input és a kiváltott válasz közötti kapcsolat megteremtése.

A mérnöki szabályozás elmélet elveinek közvetlen alkalmazása lehetővé teszi a probléma jóval egyszerűbb, hatékonyabb és általános megközelítését anélkül, hogy a rendszerben lezajló folyamatok mechanizmusának megértése szükségessé válna.

A 4. ábra általános, modell független módszer blokk diagramját szemlélteti, mely közvetlen kapcsolatot teremt a farmakológiai válasz output és a biológiai hozzáférhető gyógyszer input között. A 4. ábrán bemutatott megközelítés egyaránt alkalmas a biofázisos, abszorpciót megelőző és *in vitro* becsült abszolút biológiai hozzáférhetőség meghatározásához, továbbá lehetővé teszi a szisztémás gyógyszer hozzáférhetőség számítását farmakológiai





4. ábra Gyógyszer input  $\rightleftharpoons$  farmakológiai válasz közti összefüggés modellje. A felső görbék az időtartománybeli súlyfüggvény, illetve a komplex frekvencia tartománybeli átviteli függvény meghatározási menetét szemléltetik. Ezek a függvények i. v. bolus-ra adott, a dózissal normalizált relatív biofázisos gyógyszer szint-idő profilt ( $Q_B(t)/D$ ) definiálják. A  $Q_B(t)$  értékek meghatározása a megfigyelt farmakológiai válasz intenzitások (I) alapján történik a dózis-hatás görbe felhasználásával. A súlyfüggvény modellek helyességének vizsgálata ismert (pl. állandó sebességű i. v. infúzió) inputra kapott farmakológiai válasz elemzésével történik. A megfigyelt I értékekből a dózis-hatás görbe felhasználásával számítható  $Q_B(t)$ , majd ezt követően  $G(t)$  függvénnyel dekonvolúciót végrehajtva meghatározható a gyógyszer input. Az ily módon számított inputot az ismert gyógyszeradási sebességgel összehasonlítva megítélhető a modell adekvátsága. A dózis-hatás görbe felvétele állandó időpontban megfigyelt farmakológiai hatás intenzitás alapján történik

adatok továbbá vér, illetve vizeletben mért gyógyszer szintek alapján. Az ábrán szereplő súly, valamint átalakító függvények teremtik meg a kapcsolatot a gyógyszer input, valamint az egyes farmakológiai válaszok között. Amennyiben közvetlen plazma szint adatok állnak rendelkezésre vagy a farmakológiai válaszra vonatkozó dózis-hatás görbe egyenes, az átalakító függvény szükségtelenné válik. A fenti függvényeket ismert gyógyszer inputra adott hatás válaszból lehet kísérleti úton meghatározni és azok függetlenek a folyamat mechanizmusára vonatkozó ismeretektől. Noha tetszés szerinti input használható, a gyakorlatban az impulzus függvénnyel jellemezhető adagolási módok a legegyszerűbbek. Ebben az esetben ugyanis a biofázisos gyógyszer szint vagy a plazmában mért gyógyszer koncentráció válasz-idő profil közvetlenül a rendszer súlyfüggvényét definiálja. A súlyfüggvény így

tehát általában azt a kapcsolatot írja le, mely az impulzusszerűen adott gyógyszer inputja, valamint a megfigyelt válasz között áll fenn. Amennyiben célunk a szisztémás biológiai hozzáférhetőség meghatározása, az impulzus gerjesztés intravénás bólus dózist jelent, és a súlyfüggvény azt a matematikai kapcsolatot adja meg, mely a gyógyszer szisztémás keringésbe lépésének időfüggvénye és a kiváltott válasz között fennáll. Ez a függvény érvényes akkor is, mikor a gyógyszer más úton vagy formulálásban jut a szervezetbe. A közvetlenül szembe adagolt vagy orálisan adott bólus oldat hatása alapján számított súlyfüggvény az abszorpciót megelőző biológiai hozzáférhetőséget jellemzi. Az impulzusra adott válasz maximumának ideje annak függvénye, hogy az input helye valamint a biológiai választ szolgáltató kompartment egybe esik-e vagy sem: ez látható a 4. ábrán arra a két esetre, mikor a biofázis és a plazma kompartment azonosak, illetve különböznek egymástól.

Az átalakító függvényt a mért dózis-hatás görbe definiálja, mely azonos időpontokban (rendszerint a válasz maximumánál) mért válasz intenzitásokat tünteti fel a növekvő nagyságú dózisok függvényében. A dózis-hatás görbe ily módon kalibrációs görbeként használható, mely a megfigyelt farmakológiai válasz intenzitásokat a megfelelő biofázisos gyógyszer-szintekké transzformálja. Ily módon történő használatuk a nem lineáris Beer törvény alkalmazásával analóg, mely a megfigyelt fényelnyelésből teszi lehetővé a plazmakoncentráció meghatározását spektrofotometriás mérésnél. A Beer törvény érvényessége nyilvánvalóan független a plazmaminta gyűjtési idejétől, valamint a gyógyszer alkalmazásának módjától. Ugyanez a helyzet a dózis-hatás görbék alkalmazásával kapcsolatban is, melyek a megfigyelt farmakológiai válaszból teszik számíthatóvá a biofázisban uralkodó gyógyszer-szintet. Így ez az eljárás általánosan biztosítja, hogy a nem lineáris, mért farmakológiai válaszokat biofázisos gyógyszer-szintekké alakítsuk, melyek már lineáris matematikai módszerekkel kezelhetők. Mivel az átalakító függvényt kísérleti úton határozzuk meg dózis-hatás összefüggésként, az független bármilyen speciális gyógyszer-receptor kölcsönhatási modelltől.

A 4. ábra felső része grafikusán illusztrálja annak a farmakokinetikai modellnek meghatározását, mely a szisztémás gyógyszer input és a farmakológiai válasz közötti összefüggést írja le. Az ábra alján szereplő rajz a modell verifikáció eljárását szemlélteti. A meghatározott modell helyességét összehasonlító kísérletek eredményeiből értékeljük, melyek során rendszerint lassú intravénás infúziót, mint ismert gyógyszer inputot alkalmazunk. Ezt az ismert inputot hasonlítjuk össze a farmakológiai válasz alapján a korábban meghatározott súlyfüggvény segítségével számított gyógyszer inputtal. A számításhoz az intravénás bólus dózissal kapott modell használható.

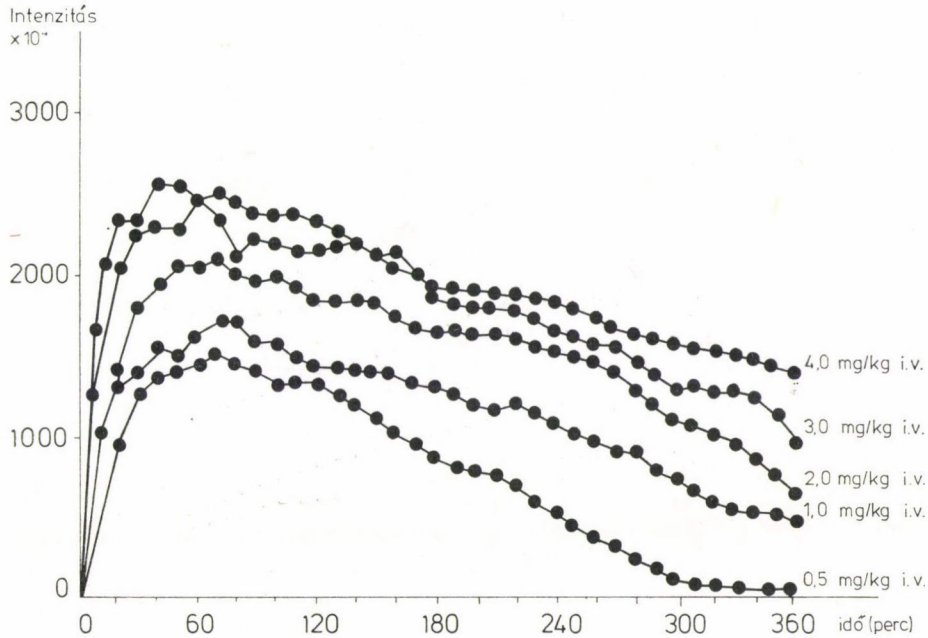
Az, hogy a módszer az adott esetben alkalmazható-e, csupán farmakológiai adatok alapján döntjük el és így ezt a megközelítést olyan gyógyszeres esetén is alkalmazhatjuk, melyekre vonatkozó kémiai analízis nem áll

rendelkezésre, sőt olyankor is, mikor a gyógyszer pontos kémiai összetétele vagy a hatásért felelős metabolit nem ismert. Bizonyítható továbbá, hogy a súly és átalakító függvények explicit matematikai formájának meghatározása sem szükséges a gyógyszer input-output számítások elvégzéséhez. Az egyetlen szükséges feltétel a gyógyszer megoszlási kinetikájának linearitása a szóba jövő válasz intenzitásnak megfelelő tartományban. Nemrég a Szerző kiterjesztette a fenti módszert nem lineáris rendszerekre is azáltal, hogy a súlyfüggvényen lépésenkénti lineáris korrekciót végzett.

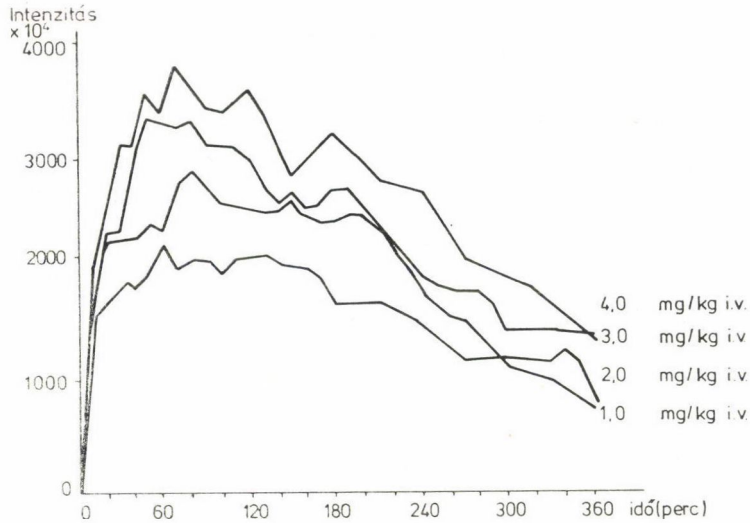
#### 4.2. A szisztémás abszolút biológiai hozzáférhetőség meghatározásának szemléltetése a chlorpromazin példáján

A chlorpromazin rendkívül összetett farmakológiai és farmakokinetikai viselkedést mutat, melynek mechanizmusa az igen intenzív kutatómunka ellenére sem tisztázott teljesen. Éppen ezért kitűnő lehetőséget biztosít a mechanizmus független, „fekete doboz” analízisen nyugvó megközelítés alkalmazhatóságának vizsgálatára.

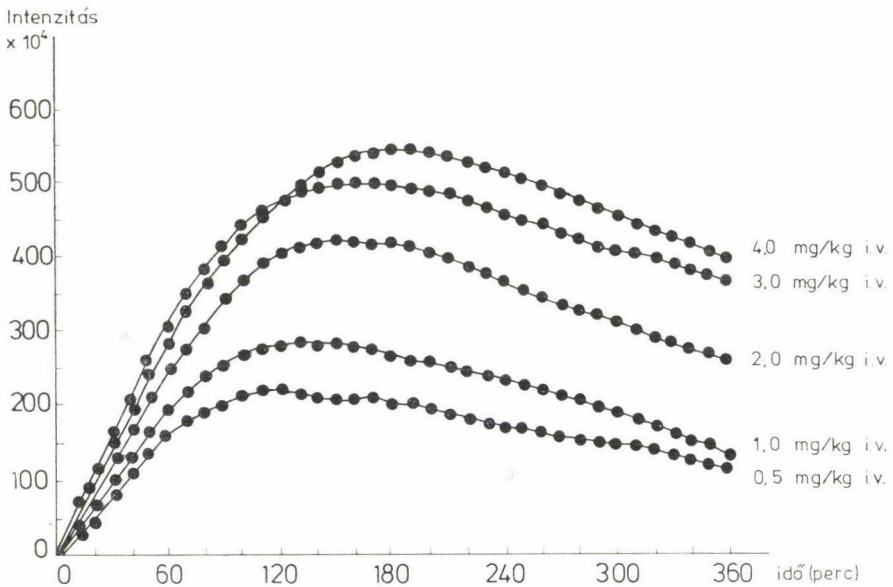
Az 5. 6. és 7. ábrák a farmakokinetikai modellezés folyamatának első lépését mutatják. Az ábrák a pupilla méret, intraoculáris nyomáscsökkenés, valamint rectális hőmérséklet csökkenés relatív változásait mutatják patkár-



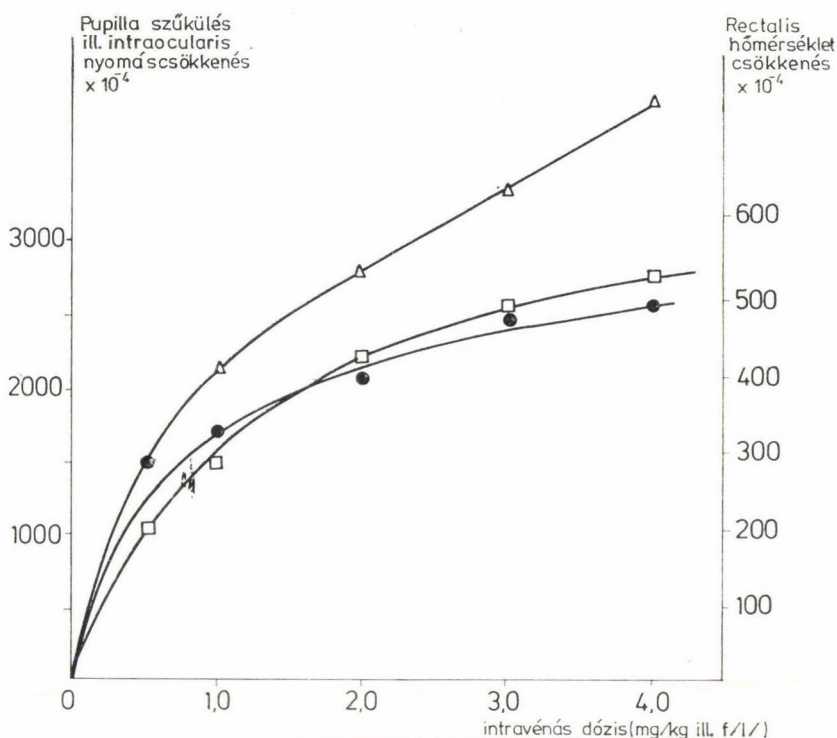
5. ábra Pupilla átmérő csökkenés (miosis) nyulakon chlorpromazin i. v. bolus adását követően a dózis függvényében. Az értékek Whitaker 800 pupilograph-al mért, 3–4 állat adatainak átlagai



6. ábra Intraocularis nyomásnövekedés nyulakon chlorpromazin i. v. bolus adását követően a dózis függvényében. Az értékek Bausch and Lomb Applamatic Tonometerrel mért, 3–4 állat adatainak átlagai



7. ábra Rectális hőmérsékletnövekedés 20 °C-on nyulakon chlorpromazin i. v. bolus adását követően a dózis függvényében. Az értékek Y. S. I. Scanning Telethermonitrorral mért 7–9 állat adatainak átlagai



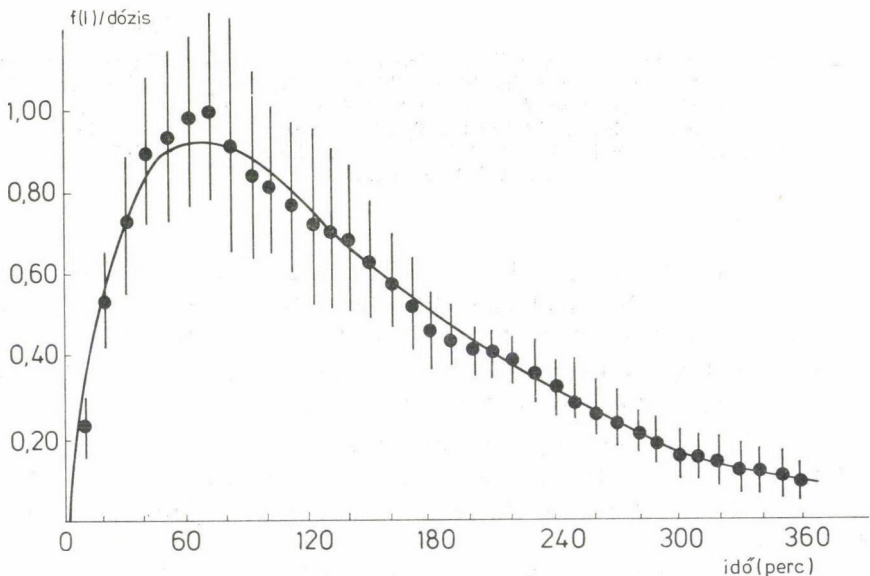
8. ábra Chlorpromazin indukálta pupilla átmérő csökkenésre (—●—), intraocularis nyomás csökkenésre (—△—), valamint rectalis hőmérséklet csökkenésre (—□—) vonatkozó intravénás dózis-hatás görbék nyulakon. A görbék az 5–7 ábrákon szereplő maximális intenzitások alapján készültek. Az abszcisszán feltüntetett  $f(I)$  jelzés arra utal, hogy a dózis-hatás görbék a megfigyelt biológiai válaszok  $(I)$  átalakítására is használhatók relatív biofázisos gyógyszer-szint  $f(I)$  értékekké

nyoknak adott intravénás chlorpromazin hatására a dózis függvényében. Mindegyik esetben a farmakológiai válasz intenzitást  $I$  az adagolást követően eltelt idő függvényében ábrázoltuk.  $I$ -t az alábbi összefüggéssel  $I = \Delta X/X_0$  definiáltuk ahol  $\Delta X$  a 0 időpontra vonatkozó megfelelő értékhez viszonyított pozitív változás mely a mért fiziológiai változóban a gyógyszer hatására következett be. Noha a gyógyszer intravénás bőlustól eltérő módon is adható, az adatok ez esetben a legkönnyebben interpretálhatók és használhatók farmakokinetikai modellezéshez. Az intravénás adagolást így csupán egyszerű feldolgozása indokolja.

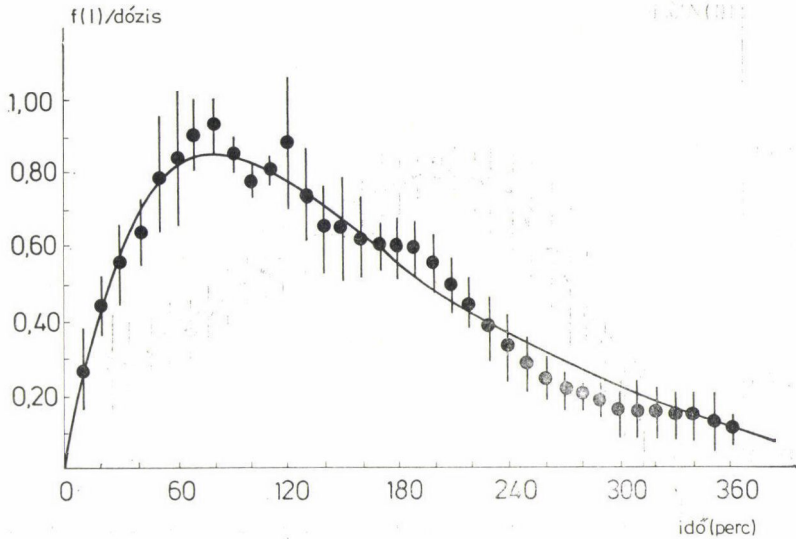
A modell kialakításának következő lépéseként a válasz görbék maximumát ábrázoltuk a dózis függvényében és megszerkesztettük a 8. ábrán bemutatott dózis-hatás görbéket mindhárom biológiai válaszra. A dózis-hatás görbék az egyes válaszokra vonatkozó átalakító függvényeket szolgáltatják mint ahogy ezt a 4. ábrán ábrázoltuk. Ezek a függvények kalibrációs

görbéként használhatók és lehetővé teszik a különböző időpontokhoz tartozó válasz intenzitásokból a megfelelő biofázisos gyógyszer-szintek meghatározását függetlenül az adagolás módjától. A mért farmakológiai adatokból szerkesztett dózis-hatás görbék használata analóg módon történik a nem lineáris Beer-törvény spektrofotometriás alkalmazásához, mely lehetővé teszi a vérminták mért fényelnyeléséből a gyógyszer-szint meghatározását. Míg a közvetlen mérési módszer a gyógyszer-szintet a plazmában határozza meg, a farmakológiai válasz a hatás helyén uralkodó gyógyszer koncentrációt jellemzi. A dózis-hatás görbék átalakítási célú alkalmazhatóságát, annak elméleti alapjait és az alkalmazásban rejlő implicit feltevéseket gondosan ellenőriztük és igazoltuk. A megfigyelt válasz intenzitásokból történő biofázisos illetve relatív biofázisos gyógyszer-szintek meghatározása ( $Q_B$  vagy  $f/I$ ) matematikailag korrektnek tekinthető.

A dózis-hatás görbének kalibrációs összefüggésként történt alkalmazását követően a megfigyelt válasz intenzitásokból rendelkezésre állnak a megfelelő biofázisos gyógyszer szintek. Ezeket az értékeket a dózissal való osztással normáltuk, és az eredményként kapott súlyfüggvényeket a 9—11. ábrákon mutattuk be. Az így meghatározott függvények a megfigyelt farmakológiai



9. ábra Az 5. ábrán bemutatott pupilla átmérő csökkenés átalakítása relatív biofázisos gyógyszer-szintté  $f(I)$ . Az ábra dózissal normalizált  $f(I)/D$  értékeket tartalmaz, melyek meghatározása a dózis-hatás kalibrációs görbék felhasználásával történt. Az átlagos  $f(I)/D$  értékeket valamint ezek szórását (—●—) jelzi. A kísérletileg talált értékek a számítógépes illesztéssel meghatározott biexponenciális súlyfüggvény körül szórnak. A súlyfüggvény matematikai alakja:  $f(I)/D = A_1 e^{-m_1 t} + A_2 e^{-m_2 t}$ , ahol  $A_1 = 3,85$ ,  $A_2 = 13,85$ ,  $m_1 = 0,0087$  és  $m_2 = 0,024$

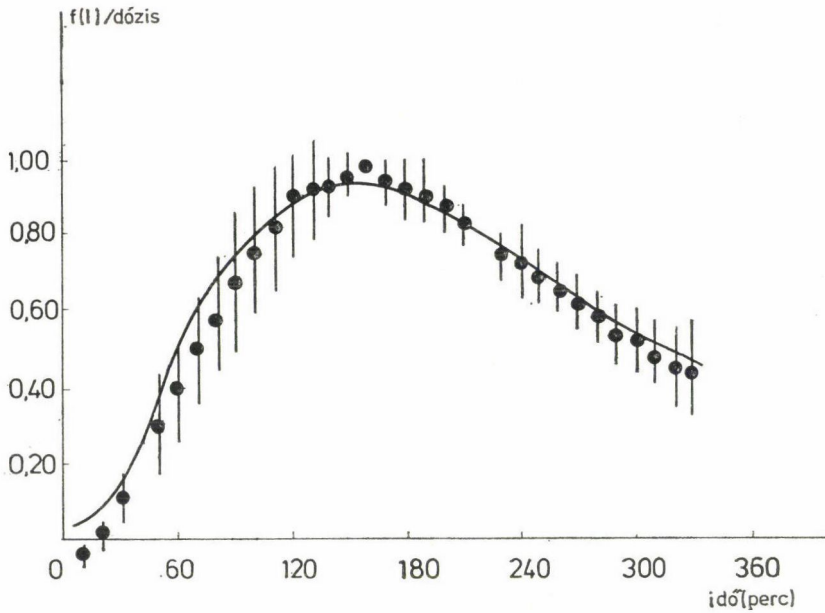


10. ábra A 6. ábrán bemutatott intraocularis nyomáscsökkenés átalakítása relatív biofázisos gyógyszer szintté,  $f(I)$ . Az ábra dózissal normalizált  $f(I)/D$  értékeket tartalmaz, melyek meghatározása a dózis-hatás kalibrációs görbék felhasználásával történt. Az átlagos  $f(I)/D$  értékeket valamint ezek szórását ( $-\bullet-$ ) jelzi. A kísérletileg talált értékek a számítógépes illesztéssel meghatározott biexponenciális súlyfüggvény körül szórnak. A súlyfüggvény matematikai alakja:  $f(I)/D = A_1 e^{-m_1 t} + A_2 e^{-m_2 t}$ , ahol  $A_1 = 3,85$ ,  $A_2 = 13,85$ ,  $m_1 = 0,0094$  és  $m_2 = 0,017$

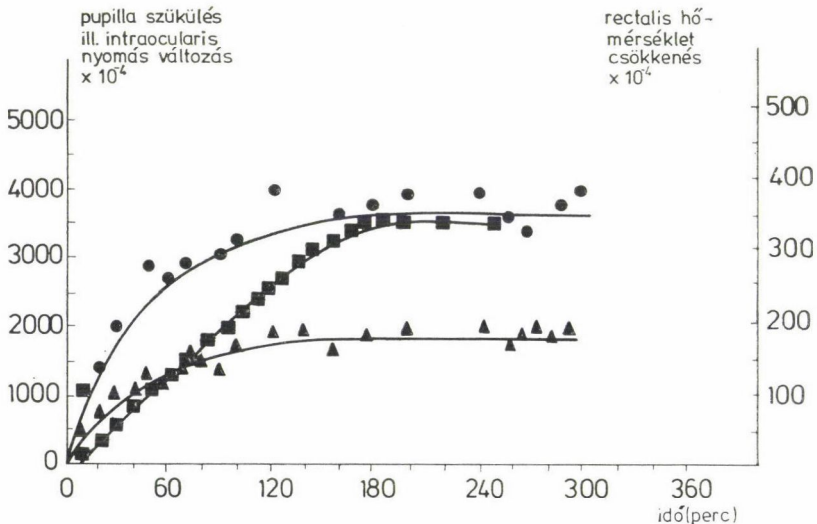
válasz intenzitások valamint a biofázisos gyógyszer input között teremtenek kapcsolatot a dózis-hatás görbék mint átalakító függvények közvetítésével.

Mielőtt a súly és átalakító függvényeket az abszolút gyógyszer input számítására használnánk, előzetesen célszerű érvényességüket megvizsgálni. E célra lassú intravénás infúzió adása során regisztrált biológiai hatás intenzitások szolgálnak. A biológiai válasz függvényéből a korábban számított súly és átalakító függvények segítségével számítható ugyanis a modell szerinti gyógyszer input. A ténylegesen beadott valamint számított gyógyszer input függvények összehasonlításával eldönthető, hogy a modellben szereplő függvények valóban helyesen írják-e le a lezajló folyamatokat.

A 12. ábrán lassú, állandó sebességű iv. infúzió adása során regisztrált biológiai válasz intenzitásokat tüntettük fel (pupilla méret, intraocularis nyomás, rectális hőmérséklet) az idő függvényében. Az idő függvényében adott ismert, kumulatív gyógyszer mennyiséget a 13. ábrán folytonos vonallal jelöltük. Az ismert gyógyszer inputot ábrázoló egyenes mentén elhelyezkedő pontok elméleti, számított értékek. Meghatározásukat a regisztrált biológiai válasz intenzitások alapján végeztük a korábban felvett dózis-hatás görbék, mint átalakító és az ugyancsak megelőzően számított súlyfüggvények felhasználásával. Matematikai eljárásként a dekonvolúciót alkalmaztuk. A mért és számított gyógyszer input függvények közötti lineáris korreláció a pupilla-

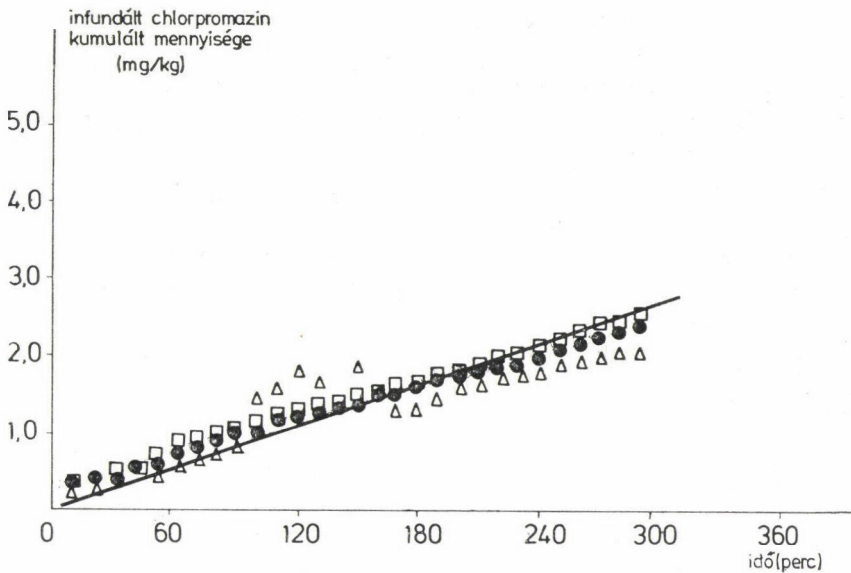


11. ábra A 7. ábrán bemutatott rectalis hőmérsékletcsökkenés átalakítása relatív biofázisos gyógyszer szintté  $f(I)$ . Az ábra dózissal normalizált  $f(I)/D$  értékeket tartalmaz, melyek meghatározása a dózis-hatás kalibrációs görbék felhasználásával történt. Az átlagos  $f(I)/D$  értéket, valamint ezek szórását ( $-\bullet-$ ) jelzi. A kísérletileg talált értékek a számítógépes illesztéssel meghatározott triexponenciális súlyfüggvény körül szóródnak. A súlyfüggvény matematikai alakja:  $f(I)/D = A_1 e^{-m_1 t} + A_2 e^{-m_2 t} + A_3 e^{-m_3 t}$ , ahol  $A_1 = 4,87$ ,  $A_2 = -9,27$ ,  $A_3 = 4,40$ ,  $m_1 = 0,00680$ ,  $m_2 = 0,0155$  és  $m_3 = 0,0268$



12. ábra Egy nyúlón mért pupilla szűkülés ( $-\triangle-$ ), intraocularis nyomás csökkenés ( $-\bullet-$ ), valamint rectalis hőmérsékletcsökkenés ( $-\blacksquare-$ ) 0,50 mg/kg/óra sebességű chlorpromazin infúzió hatására





13. ábra A pupillaméret változás (—●—), intraocularis nyomáscsökkenés (—□—), valamint rectalis hőmérsékletcsökkenés (—△—) alapján számított infundáltatott chlorpromazin mennyiség. A számítás a 9–11. ábrákon bemutatott megfelelő súlyfüggvények, valamint a 8. ábrán szereplő dózis-hatás görbék alapján történt. A 12. ábrán látható hatás intenzitások relatív biofázisos gyógyszer szintekké történt átalakítását követően a súlyfüggvényekkel elvégzett dekonvolúció szolgáltatja az illető hatásból számítható kumulatív gyógyszer inputot. A folytonos vonal az alkalmazott 0,50 mg/kg/óra sebességének megfelelő tényleges infundált mennyiséget mutatja

méret, a intraocularis nyomás valamint a rectális hőmérséklet változásra vonatkozó összefüggésekből számítva 0.996, 0.993, 0.930-nak adódott.

A most szemléltetett valamint a szerző laboratóriumában más gyógyszerek esetén nyert eredmények egyértelműen demonstrálják, hogy az idő függvényében regisztrált farmakológiai adatok a gyakorlatban kitűnően alkalmazhatók anélkül, hogy a gyógyszer által kiváltott hatásért felelős mechanizmusok ismertek lennének.

#### 4.3. Biofázisos és abszorpciót megelőző biológiai hozzáférhetőség

A gyógyszer input-output kapcsolat 4. ábrán bemutatott „fekete doboz” sémája teljesen általános, így alkalmas a biofázisos valamint preabsorptív biológiaiilag hozzáférhető inputok számítására is. A számítás az előzőekben a chlorpromazin példáján bemutatott szisztémás input meghatározásával analóg módon végezhető. Csupán néhány példát említünk: (1) a helyi kezelésre alkalmazott szteroidok eljutását a biofázishoz a „bőrfehérítő” hatás időbeli alakulásából számíthatjuk; (2) a szembe adagolt antiglaukomás készítmények behatolását a biofázisba a miotikus valamint intraocularis

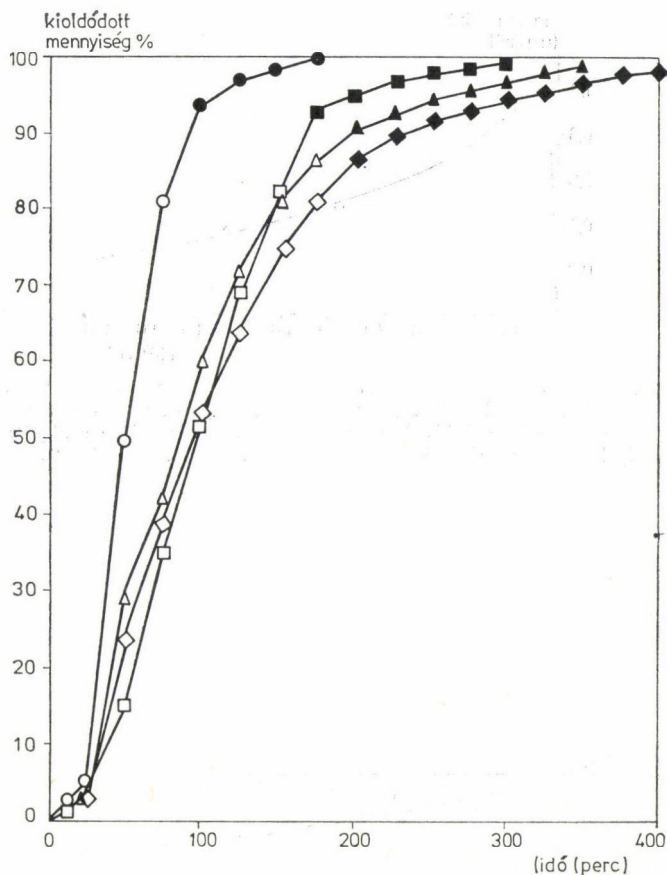
nyomást csökkentő hatásukon keresztül határozhatjuk meg; (3) bioadhezív gyógyszer részecskékből történő kioldódás sebességét számíthatjuk (preabsorptív biológiai hozzáférhetőség) a miotikus válasz időbeni regisztrálásával antiglaucomás készítményeknél; (4) a béltartalomba kerülő chlorpromazin preabsorptív biológiai hozzáférhetőségét szintén az intraoculáris nyomás változása alapján határoztuk meg. Számos egyéb alkalmazási területet érinthetnénk pl. intrauterin implantátumok, belégzés útján adott gyógyszerek, stb. esetében, ahol a vázolt általános módszer sikerrel alkalmazható a gyógyszer input, illetve a kiváltott farmakológiai válasz számítására. Ami azonban talán közvetlenül nem tűnik nyilvánvalónak, a „fekete doboz” szemléletű megközelítés *in vitro* gyógyszer input ismeretében is lehetővé teszi a várható biológiai válasz meghatározását.

#### 4.4. *In vitro* becsült biológiai hozzáférhetőség

A gyógyszer input-output kapcsolat e típusa jelenleg egyre nagyobb jelentőségre tesz szert annak következtében, hogy az US. Food and Drug Administration (FDA) újonnan kibocsájtott előírásaiban a bevezetésre kerülő készítményeknél *in vitro* bioegyenértékűségi követelményeket is támaszt. Az FDA álláspontja szerint az összehasonlító bioekvivalencia vizsgálatokat megfelelő *in vitro* kioldódási standard vizsgálatok kifejlesztésével jelentősen egyszerűsíteni lehet. A megfelelő kioldódási teszt ugyanis jól tükrözheti a szóbanforgó gyógyszerkészítmény biológiai hatékonyságát.

Az *in vitro* gyógyszerkioldódási vizsgálatok végső célja az, hogy lehetővé tegyék a humán adagolás során várhatóan kialakuló farmakológiai hatás valamint vér és szöveti gyógyszer szintek előrebecslését. E célkitűzés megvalósítására alkalmas két megközelítési módot mutatunk be az alábbiakban.

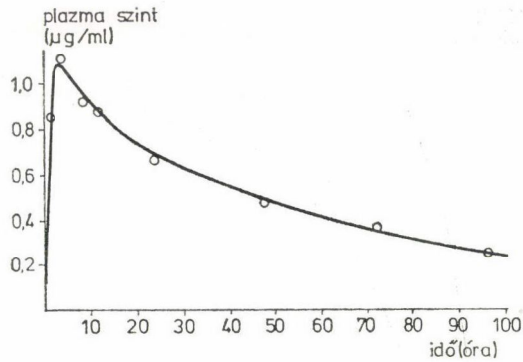
Az első módszer a hagyományosan alkalmazott *in vitro* kioldódás vizsgáló berendezésekkel („FDA paddle”, USP forgó kosár, Sartorius abszorpciós, ill. oldékonysági szimulátor) nyerhető információ maximalizálására szolgál. Ennél a megközelítésnél a gyógyszer kioldódási sebességének időfüggvényét transzformáljuk matematikai módszerekkel *in vivo* hatóanyag input, ill. biológiai válasz output függvényekké. A módszer annak a súly (transzfer) függvénynek meghatározását tartalmazza, mely az *in vitro* mért kioldódási sebesség valamint a humán vizsgálati személyeknél regisztrált biológiai válasz függvény között áll fenn. A súlyfüggvény meghatározására természetesen ugyanazzal a gyógyszer készítménnyel végzett *in vitro*, ill. *in vivo* kísérletek adatai szolgálnak. Az így meghatározott súlyfüggvény a későbbiekben már lehetővé teszi tetszés szerinti készítménynél várható biológiai hatás, gyógyszerkoncentrációk valamint vizeletben ürített mennyiségek előrebecslését, ha a kérdéses készítmény kioldódási profilját előzetesen meghatároztuk. Amennyiben újabb *in vitro*, ill. *in vivo* adatok születnek a külön-



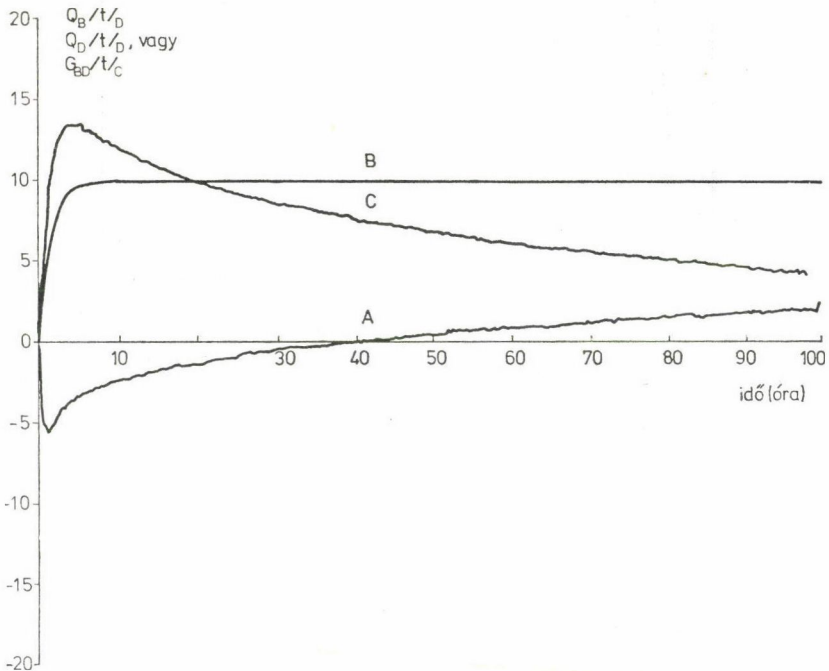
14. ábra In vitro gyógyszer kioldódási görbék A(○), B(□), C(△), valamint D(◇) típusú warfarin tablettákra vonatkozóan. A görbék végső szakaszán látható extrapolált értékek (●, ■, ▲, ◆) a mérési pontokra illesztett matematikai függvény alapján számított adatok. A függvény alakja:  $Q_D(t) = 100(1 - e^{-kt})$ , ahol  $Q_D(t)$  a kioldódott gyógyszer %-os mennyisége és  $k$  az oldódás sebességi állandója

böző gyógyszerformulákkal, a korábban meghatározott súlyfüggvény finomítható és állandó javításával az előrebecslések jósága is fokozható.

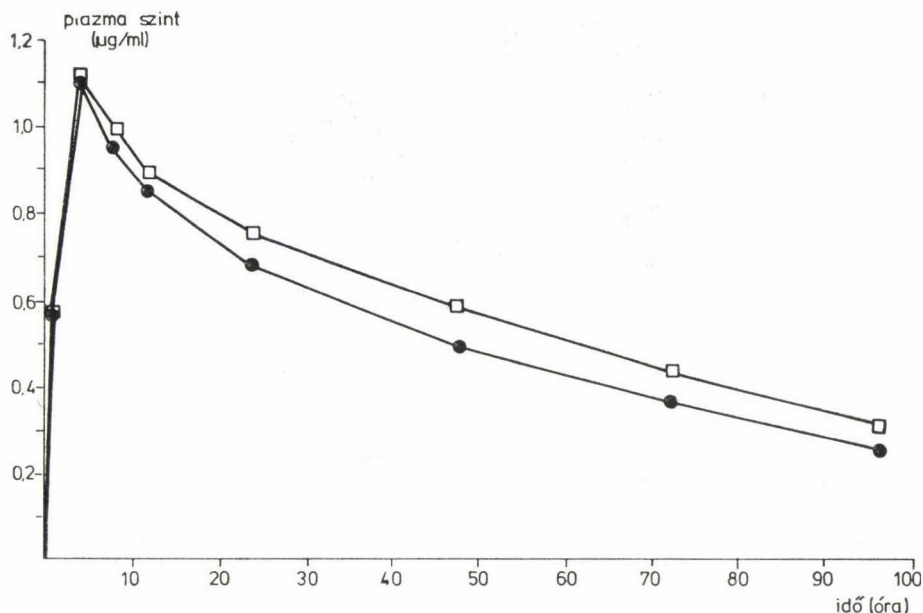
A 14. ábra a warfarin négy különböző készítményével kapott kioldódási görbéket mutatja. Az irodalomban leírt mérések a kioldódást nem követték annak teljes lejátszódásáig. Az ábrán eltérően jelölt pontok exponenciális görbeillesztést követően számított extrapolált értékek, melyek segítségével a kioldódási folyamat egésze leírható. A 15. ábrán a C jelzésű warfarin tablettá adását követően 12 vizsgált személynél mért plazma szintek átlagát tüntettük fel. A 16. ábrán szerepel a dekonvolúcióval meghatározott súlyfüggvény, melyet a C tablettával végzett kioldódási vizsgálatok valamint humán adást követő plazma szint mérésekből számítottunk. A D tablettával mért kioldó-



15. ábra Átlagos plazma warfarin szint  $2 \times 5$  mg C típusú tabletta adását követően az idő függvényében ( $n = 12$ ). A szemléltetett plazma görbének a 14. ábrán szereplő, C tablettára vonatkozó in vitro kioldódási profiljával végrehajtott dekonvolúciója szolgáltatja a  $G_{DB}(t)_C$  súlyfüggvényt, mely lehetővé teszi a kialakuló plazmaszintek előrebecslését in vitro adatokból



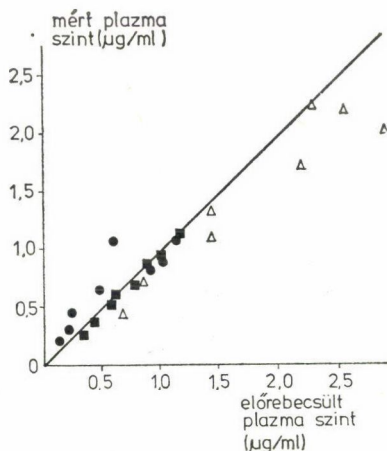
16. ábra Számítógéppel előállított időfüggvények, melyek a D típusú tablettára vonatkozóan szemléltetik az in vivo plazma szintek számítását in vitro kioldódási adatokból. Az A görbe a  $G_{BD}(t)_C$  súlyfüggvény, melynek meghatározása az in vitro kioldódási profil  $Q_D(t)_C$ , valamint a megfigyelt in vivo plazma görbe  $Q_B(t)_C$  dekonvolúciójával történt. C a referencia tablettatípus. Az így meghatározott  $G_{BD}(t)_C$  súlyfüggvény, valamint a D tablettára vonatkozó in vitro kioldódási függvényének  $Q_D(t)_D$  konvolúciójával (B görbe az ordinátán  $10^{-1}$  léptéktattal) áll elő az előrebecsült in vivo plazma görbe (C görbe az ordinátán  $10^{-1}$  léptéktattal)



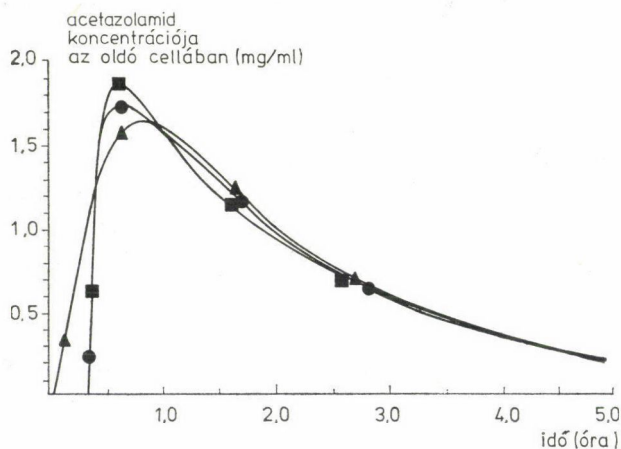
17. ábra Számítással előrebecsült (□) warfarin plazma görbe, valamint 12 személyen mért plazma szintek (●) összehasonlítása a D típusú tablettá adását követően. A dózis  $2 \times 5$  mg volt. A számítás in vitro kioldódási görbe alapján történt

dási profil és az előbbieken meghatározott súlyfüggvény konvolúciójával számított várható plazma szinteket a 17. ábrán tüntettük fel a D tablettára vonatkozóan. A számított és a D tablettá adását követően mért plazma szinteket a 17. ábrán hasonlítottuk össze. Ha figyelembe vesszük, hogy 12 betegnél várható átlagos plazma szinteket 100 óráig terjedő időtartományban egyetlen, 200 percnél rövidebb in vitro kioldódási kísérlet alapján jó közelítéssel becsültük előre, nyilvánvalóvá válik a 17. ábrán bemutatott eredmények jelentősége. A 18. ábra a számított és mért plazmaszintek korrelációs célzatú összehasonlítását mutatja. Teljes egyezés esetén mindegyik pont az origón áthaladó egységnyi meredekségű egyenesen helyezkedne el.

A Sartorius<sup>R</sup> abszorpciós és oldékonysági szimulátor kereskedelmi forgalomban lévő berendezés, mely többek között lehetővé teszi a gyógyszer in vivo abszorpciós sajátosságainak előrebecslését, ill. szimulációját. A gasztrointestinalis rendszerből történő felszívódás vizsgálata egyben a készítmény biológiai hozzáférhetőségére is információt nyújt. Lipid membránokkal végzett permeabilitási vizsgálatok lehetővé teszik, hogy az abszorpciós szimulátorban az in vivo viszonyokat szimulálva (mesterséges gyomor, bél és plazma fázisok alkalmazásával) meghatározzuk azokat a körülményeket, melyeket a további vizsgálatoknál célszerű beállítani az oldékonysági szimulátorban.

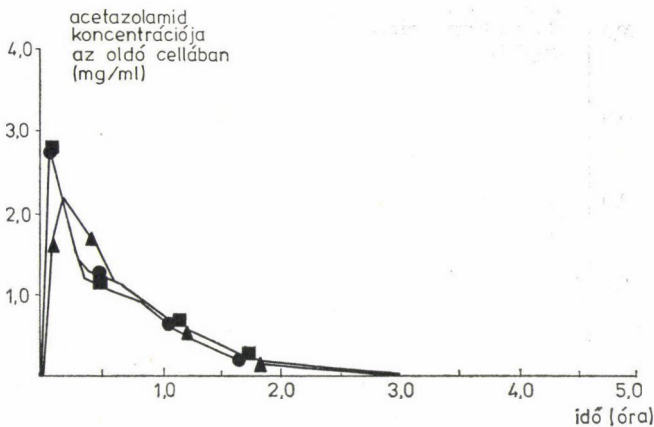


18. ábra Lineáris korrelációs vizsgálat a számítással előrebecsült warfarin plazma szintek, valamint a megfelelő időpontokban végzett in vivo vizsgálatok során mért plazma értékek között. Az A(●)  $2 \times 5$  mg, B(△) 25 mg és D(■)  $2 \times 5$  mg tabletták esetén. A vizsgálatban az A és D típusú tabletták esetén ugyanaz a 12 személy vett részt, míg a B tabletták vizsgálata 6 további önkéntes személyen történt

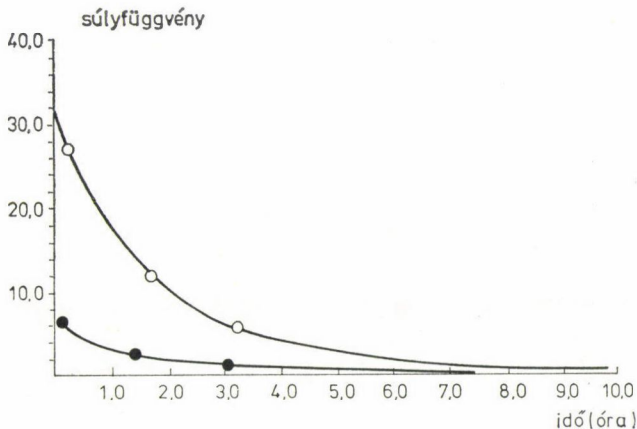


19. ábra 1,2 → 6,5 pH értékek között mért kioldódási profilok a C(●), D(△), valamint E(■) tablettákra vonatkozóan. A görbe illesztést a MULTIFIT program végezte. A mérési pontoknak az illesztett függvényről mért, az eltérések négyzetösszegével definiált távolsága 0,2391, 0,3666 és 0,1302

Ezek a körülmények szimulálják a változó in vivo oldó és abszorpciós környezetet. A 20. ábrán ugyancsak az acetazolammal ugyanabban a készületekben felvett disszolúciós görbéket mutatjuk be, melyek során önkényes választással borát puffert (pH = 10) alkalmaztunk oldó közegként. A tesztet

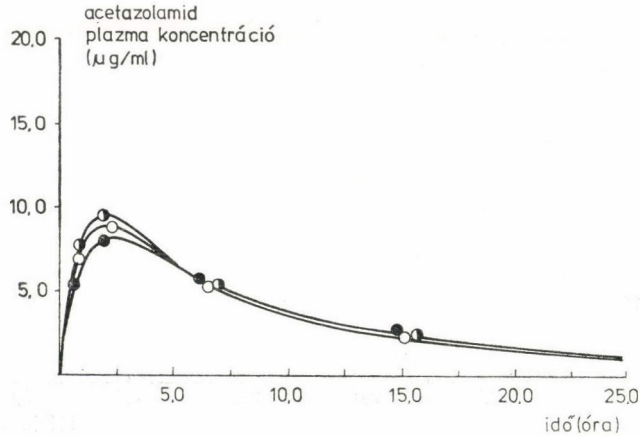


20. ábra pH = 10 értéken mért kioldódási profilok a C(●), D(▲), valamint E(■) tablettákra vonatkozóan. A görbe illesztést a MULTIFIT program végezte. A mérési pontoknak az illesztett függvénytől mért, az eltérések négyzetösszegével definiált távolsága 3,059, 3,002 és 0,8336

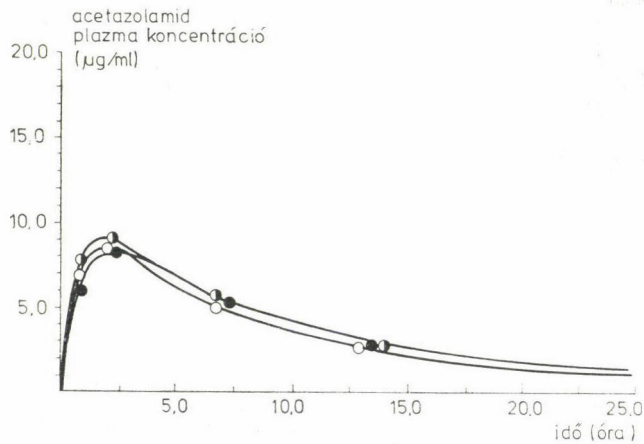


21. ábra Súlyozott átlagolással meghatározott acetazolamid súlyfüggvények pH = 10 (○), illetve pH = 1,2 → 6,5(●) mellett végzett kioldódási folyamatokra

tehát nem fiziológiás környezetben folytattuk le. Mindegyik esetben a disszolúciós görbéket nem lineáris görbeillesztéssel exponenciális függvények összegeként írtuk le. Az illesztésre a szerző által kidolgozott MULTIFIT programot használtuk. A 21. ábrán a számított súlyfüggvényeket tüntettük fel, melyeket az egyes tablettákra meghatározott függvények súlyozott átlagolásával határoztunk meg. A súlyfüggvények lehetővé tették, hogy a fiziológiás (pH = 1,2 → 6,5), illetve nem fiziológiás (pH = 10) körülmények között meghatározott disszolúciós görbékből becsüljük a várható plazmaszint-idő profilt. Az így számítással nyert, valamint kísérletileg a különböző típusú



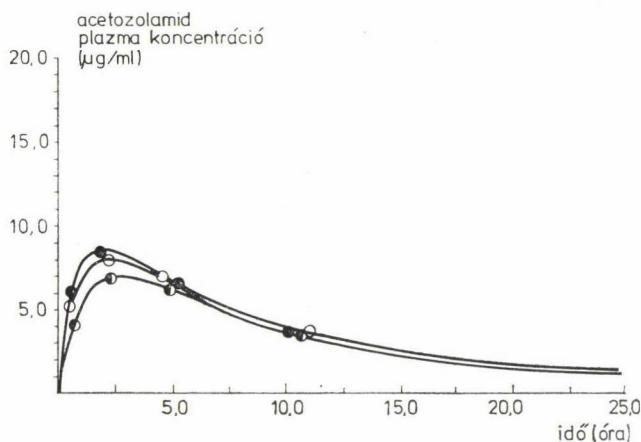
22. ábra Számítással meghatározott acetazolamid plazma szintek valamint in vivo mérésekkel nyert plazma koncentráció profilok összehasonlítása a C típusú tablettára vonatkozóan pH = 10(○), valamint (●) pH = 1,2 → 6,5 körülmények mellett végzett kioldódási vizsgálatok alapján. Az in vivo értékek (●) 20 személy adatainak átlagai, melyekre illesztett MULTIFIT görbe jóságát jellemző eltérés négyzetösszeg 2,806



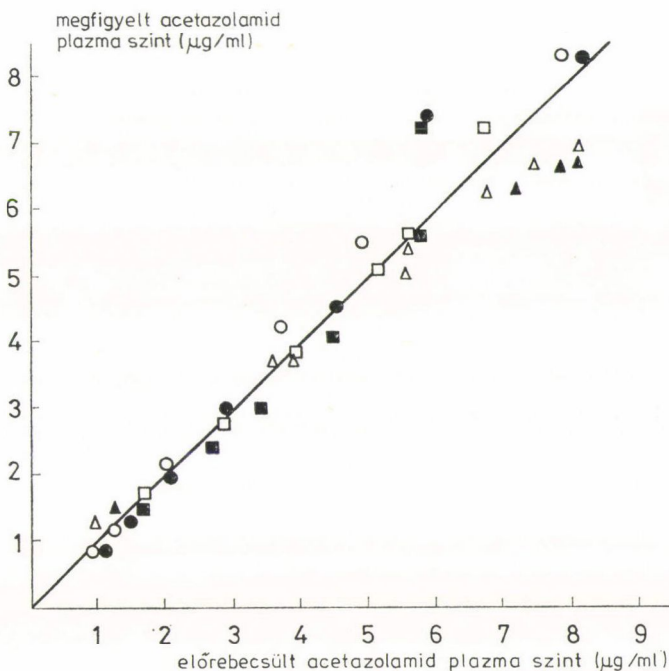
23. ábra Számítással meghatározott acetazolamid plazma szintek, valamint in vivo mérésekkel nyert plazma koncentráció profilok összehasonlítása a D típusú tablettára vonatkozóan pH = 10(○), valamint (●) pH = 1,2 → 6,5 körülmények mellett végzett kioldódási vizsgálatok alapján. Az in vivo értékek 20 személy adatainak átlagai (●) melyekre illesztett MULTIFIT görbe jóságát jellemző eltérés négyzetösszeg 1,783

tabletták adását követően mért plazmaszinteket a 22–24. ábrákon tüntettük fel. Lineáris korrelációs összefoglaló összehasonlításukat a 25. ábra mutatja. A 25. ábrával kapcsolatban meg kell jegyezni, hogy noha a nem fiziológiás környezetben végzett kioldódási teszt esetén (pH = 10, borát puffer) a kioldódás nagyobb sebességgel zajlik, a becsült in vivo plazma-





24. ábra Számítással meghatározott acetazolamid plazma szintek, valamint in vivo mérésekkel nyert plazma koncentráció profilok összehasonlítása az E típusú tablettára vonatkozóan pH = 10(○), valamint pH = 1,2 → 6,5 (●) körülmények mellett végzett kioldódási vizsgálatok alapján. Az in vivo értékek 20 személy adatainak átlagai (⊙), melyekre illesztett MULTIFIT görbe jóságát jellemző eltérés négyzetösszeg 2,611

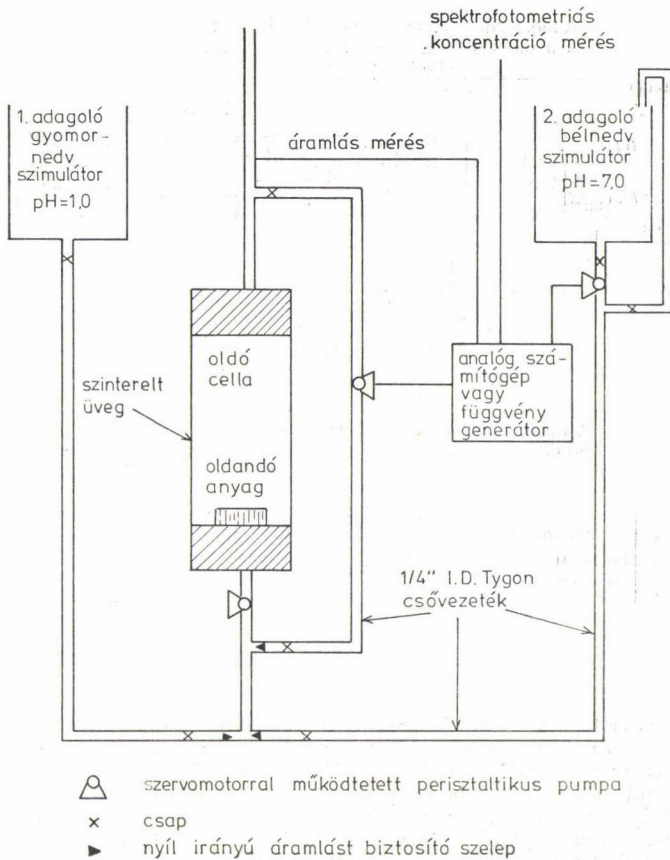


25. ábra Lineáris korrelációs összehasonlítás számítással előrebecsült acetazolamid plazma szintek valamint in vivo méréssel kapott plazma értékek között pH = 10 mellett végzett kioldódási vizsgálatok alapján a C(○), D(□), illetve E(△) típusú tablettára vonatkozóan továbbá pH = 1,2 → 6,5 mellett végzett kioldódási vizsgálatok alapján a C(●), D(■), valamint E(▲) típusú tablettára vonatkozóan

szintek ennek ellenére jó egyezést mutattak. Valójában az ily módon nyert eredmények megbízhatósága felülmúlta az *in vivo* viszonyokat szimuláló feltételek mellett kapott eredményekét. Fiziológias körülmények természetesen nem szimulálhatók az USP disszolúciós berendezéssel, ennek ellenére — éppen az előbbi kísérleti tapasztalatok alapján — nem meglepő, hogy az utóbbi készülék viszonylag jó *in vivo* becsléseket tesz lehetővé az általa meghatározott kioldódási profilokból.

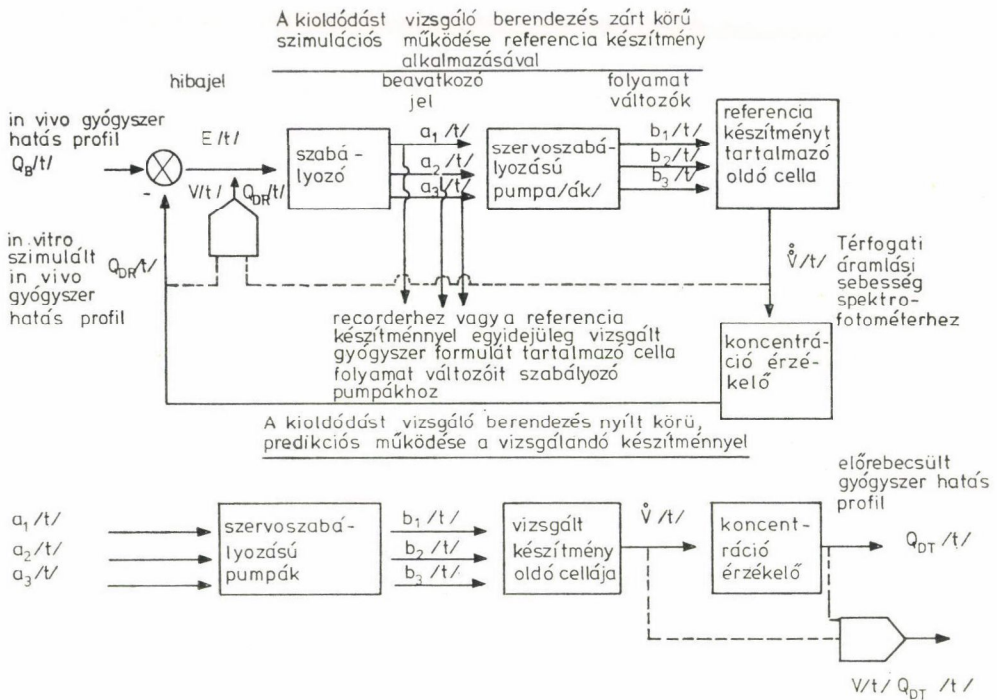
A második módszerrel a gyógyszerkészítmény *in vivo* hatékonyságának becslésére szolgáló disszolúciós tesztrel nem teszünk kísérletet a fiziológias viszonyok szimulációjára. Ennél az eljárásnál szabályozás technikai valamint optimalizálási módszerekkel határozzuk meg azokat a kioldódási vizsgálati körülményeket, melyek a várható *in vivo* biológiai hozzáférhetőség optimális becslését teszik lehetővé. Az eljárás minimális számú *in vivo* biológiai hatás adatot igényel, melyek egy vagy néhány különböző kioldódási profillal rendelkező készítmény vizsgálatából származnak. Az *in vivo* adatok egy viszonylag egyszerű, számítógéppel vezérelt, folytonos átáramoltatásos típusú készülék kalibrálására szolgálnak. A kalibráció során meghatározzuk az optimális (1.) kezdeti áramlási sebességet, (2.) az oldó közeg időbeni változó összetétel programját, és (3.) az időben ugyancsak változó recirkulációs áramot az oldó közegre vonatkozóan, melynek célja a készülékből történő anyagkilépés folytonos változtatása. A kalibrációnál alkalmazott célfüggvény biztosítja, hogy az *in vitro* mért disszolúciós, valamint az *in vivo* abszorpciós profilok eltérése (1.) minimális, (2.) különböző kioldódási karakterisztikával bíró készítményeknél azonos, valamint (3.) az időtől független lesz. Amennyiben a kalibrált készülék a fenti követelményeknek eleget tesz, a berendezés lehetővé teszi az *in vivo* várható farmakológiai válasz, szöveti szintek, vizeletben ürített gyógyszer mennyiségek valamint input-idő függvények optimális előrebecslését. Az így kapott becslések azokra a személyekre vonatkoznak, melyek gyógyszer adást követő farmakológiai válaszainak felhasználásával a készülék kalibrációja történt. Ezzel az eljárással a kalibrált készülék a továbbiakban a vizsgálati személyeket helyettesíti. Más szavakkal, a vizsgált személyek átlagos gyógyszer abszorpciós és megoszlási jellemzőit optimálisan átvittük az *in vitro* készülék programjába. Noha kétségtelenül mindegyik disszolúciós teszt rendelkezik korlátokkal, a most tárgyalt megközelítési mód azzal tűnik ki, hogy adott gyógyszer és *in vivo* adatházis esetében matematikai biztonsággal állítható módon az optimális előrebecslést szolgáltatja.

A 26. ábrán tüntettük fel az átáramoltató készülék sematikus diagramját. A jelenleg működő disszolúciós cellát a szerző oly módon tervezte, hogy még az igen gyorsan oldódó sublingvális tabletták teljes disszolúciós profilja is felvehető legyen. A 27. ábrán bemutatott blokk diagram a készülék zárt-körű, visszacsatolt (feedback) szabályozású működését szemlélteti, melynél referencia készítmény szerepel. Az utóbbi által kiváltott és korábban meg-



26. ábra Az áramlásos kioldódási készülék vázlatos diagramja

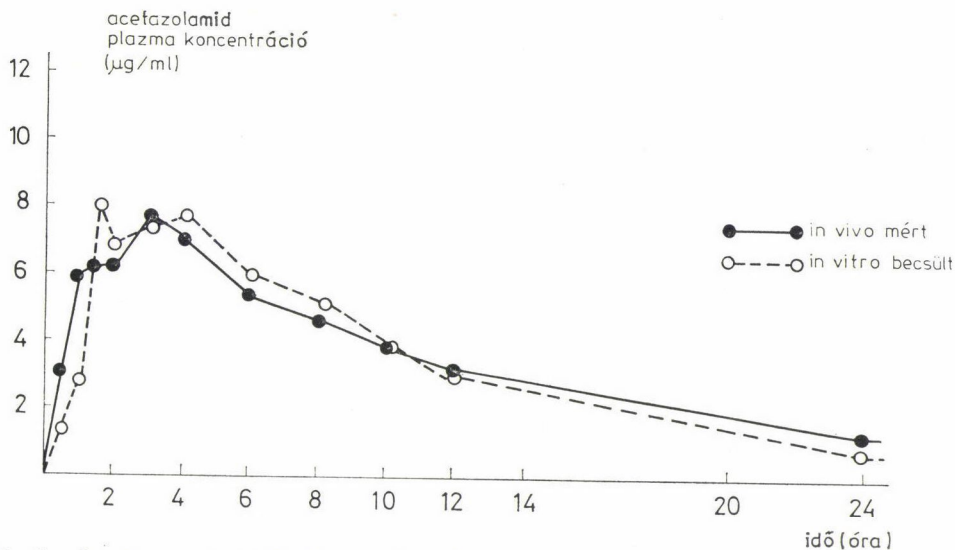
határozott *in vivo* választ szimuláló folyamat alatt a referencia gyógyszer-készítmény szolgál arra a célra, hogy a kioldódási sebességet befolyásoló folyamat változók (a disszolúciós folyadék időben változó összetétele, a készüléken áthaladó térfogatáram, valamint a visszacirkuláltatási arány) értékét regisztráljuk, illetve, hogy a program által szolgáltatott ezen értékek alapján a vizsgálandó készítményeket tartalmazó cellák működését vezéreljük. A vizsgálat az egyes készítmények valamint a referencia formula bioekvivalenciájának meghatározását célozza. A disszolúciós profilok mérése a vizsgált készítményekre vonatkozóan tehát ugyanolyan körülmények között történik, melynél a referencia készítmény esetében szimuláltuk az ismert, *in vivo* választ. Emiatt az így elvégzett teszt *in vivo* megalapozottságának és biológiai szempontból relevánsnak tekinthető, annak ellenére, hogy a kioldódási vizsgálat körülményei egyáltalán nem emlékeztetnek a fiziológias viszonyokra. A „fekete doboz” szemléletű megközelítési mód így ismét megfelelő gyakor-



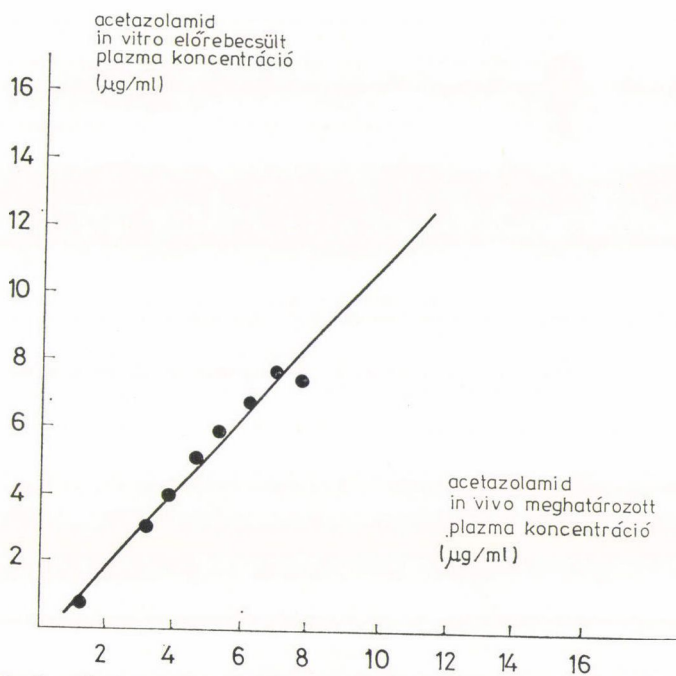
27. ábra A gyógyszer kioldást vizsgáló berendezés zártkörű (szimulációs), valamint nyíltkörű (predikciós) működésének blokk vázlata. A berendezés zárt szabályozási körű működésénél az átlagos in vivo humán biológiai válasz profilt  $Q_B(t)$  a referencia készítmény adása esetén a készülék koncentráció-idő profilja  $Q_{D,R}(t)$  reprodukálja egy vagy több folyamat változó  $b_i(t)$  értékének folyamatos feed back szabályozásának útján. A disszolúciós cellában uralkodó viszonyokat meghatározó  $b_i(t)$  változók módosíthatják az oldó közeg összetételét (pl. pH-t), keveredési viszonyokat (áramlási sebesség) és/vagy a tartózkodási időt a közeg visszacirkuláltságával az oldó cellába). A vizsgált készítmény in vivo várható válasz profilját úgy állíthatjuk elő, ha a referencia készítmény cellájának pumpáit működtető beavatkozó jeleket,  $a_i(t)$  átviszük a vizsgálandó készítményeket tartalmazó cellák pumpáihoz. A  $Q_B(t)$  input függvény analóg adat tárolóról elektromos jelként érkezik a készülékekhez. A szoróba vezető szaggatott vonal azt jelzi, hogy az in vivo válasz in vitro analógja a készüléket elhagyó térfogat áram sebesség  $V(t)$ , valamint az áramló elegy gyógyszer koncentrációjának szorzataként áll elő, azaz  $V(t) Q_{D,R}(t)$  vagy  $V(t) Q_{D,T}(t)$

lati eredményeket szolgáltatott, mert „a priori”, a lezajló folyamatok mechanizmusára vonatkozó ismeretek hiányában is, lehetővé tette a szóban forgó készítmények bioegyenértékűségének megállapítását. Nyilvánvaló azonban, hogy bármelyik disszolúciós készülékkel végzett vizsgálat esetén a készítmények in vivo várható hatásának in vitro alapon végzett előrebecslése a tényleges viszonyokat annál jobban közelíti meg, minél nagyobb az összetételbeli és kioldódási hasonlóság a vizsgált valamint referencia készítmény között.

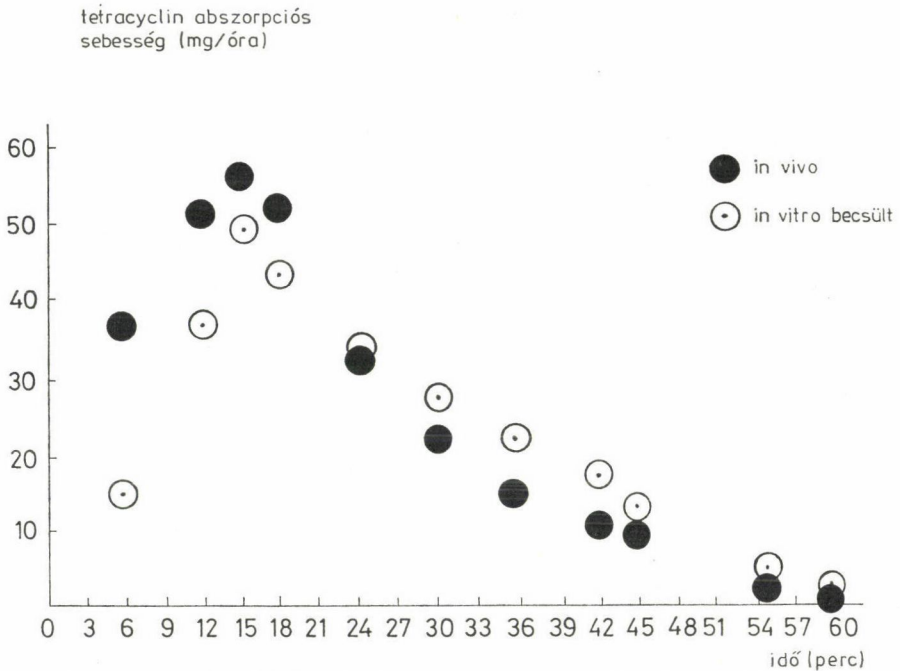
A 28. és 29. ábrán a fenti berendezéssel acetazolamid vizsgálatánál kapott előzetes eredményeket tüntettük fel. A készülékben borát puffert



28. ábra In vitro mérésekből előrebecsült, valamint kísérletileg mért plazma szintek (E jelű készítmény)



29. ábra Az előrebecsült és megfigyelt plazma szintek közötti korreláció vizsgálata — Lineáris korrelációs koeficiens = 0,98. (E jelű készítmény)



30. ábra Orális készítményekből történő tetracyclin abszorpciós sebességek összehasonlítása ismert kísérleti in vivo adatok és in vitro előrebecsült értékek alapján. Az in vivo abszorpciós sebesség számítás 6 személynél a gyógyszer vizelettel ürített mennyiségeire illesztett biexponenciális modell felhasználásával történt

(pH = 10) alkalmaztunk oldó közegként és csupán arányos szabályozást valósítottunk meg a visszacirkuláltatott áram megfelelő változásával. Az utóbbival a készülékből történő anyagkilépést szabályoztuk, valamint az oldódó részecskék és az oldó közeg közötti érintkezés idejét befolyásoltuk. A 29. ábra az egyedül arányos szabályozás esetén várható viszonyokat mutatja, az eredmények lényegesen javultak az integrális szabályozás egyidejű alkalmazásával. Ezt a tényt jól szemléltetik a tetracyclinnel nyert előzetes eredmények, melyeket a 30. ábrán mutattunk be. Ez esetben a készüléket az in vivo abszorpciós profil előrebecslésére programoztuk a korábban bemutatott acetazolamidtól eltérően, ahol az in vivo plazmaszintek predikciója volt a cél. A módszerrel kapott és a 28–30. ábrákon bemutatott eredmények egyedül a recirkulációs áram szabályozásával születtek. A módszerben rejülő hatalmas lehetőségek nyilvánvalóvá válnak, ha figyelembe vesszük, hogy programozott vagy mikroprocesszoros vezérléssel, bonyolult szabályozási algoritmusok alkalmazásával lehetőség nyílik a korábban említett mindhárom folyamat változó folytonos és egyidejű változtatására.

Az in vitro biológiai hozzáférhetőségi tesztekkel kapcsolatban összefoglalóan elmondható, hogy a biológiai hatékonyságot befolyásoló fizikai,

kémiai és biológiai faktorok előzetes ismerete megkönnyíti a megfelelő *in vitro* disszolúciós tesztek kidolgozását és rávilágíthat az azokból levonható következtetések határait. Ugyanakkor biológiailag releváns disszolúciós tesztek kifejlesztésénél szükségtelen a fiziológiás viszonyok szimulációjára törekedni csupán azért, hogy a befolyásoló tényezők igen nagy számát és bonyolult kapcsolataikat kompenzáljuk. A kioldódási vizsgálat alapvető célja ugyanis az így kapott eredmények *in vivo* becslésre történő alkalmazása. Éppen ezért az előzőekben bemutatott két „fekete doboz” szemléletű megközelítési mód viszonylag egyszerű és általános módszert nyújt optimális *in vitro* bioegyenértékűségi vizsgálatok kidolgozásához.

### 5. A biológiai válasz jellemző paraméterének kiválasztása

Annak eldöntése, hogy egy vizsgálat során valamely farmakológiai válasz, vérszint vagy vizeletben ürített gyógyszer mennyiség mérésére kerüljön-e sor, a rendelkezésre álló módszerek, a vizsgálat célja valamint az egyes mérésekkel detektálható kémiai komponensek, illetve hatások alapján történik. Az alkalmazott kémiai vagy radiológiai módszerek specifikusak lehetnek a beadott vegyület detektálására, valamelyik metabolitjának mérésére, illetve az *in vivo* lebomlás során képződő metabolitok nyomonkövetésére. Egyes esetekben a kiinduló gyógyszerformulában már jelenlévő bomlástermékek mérésére is sor kerülhet. Hasonló lehetőségek kínálkoznak a különböző farmakológiai válaszok regisztrálásánál, melyek ugyancsak tükrözhetik a beadott vegyület, a képződő metabolitok vagy ezek együttes hatását. Általában a farmakológiai válasz mindazon aktív kémiai anyagok együttes hatását jelzi, melyek a biofázisban jelen vannak.

Hogy végülis egy adott vizsgálat farmakológiai, közvetlen kémiai vagy radiológiai mérések vagy ezek kombinációit igényli, az alábbi szempontok döntik el: (1.) a mérésből a készítmény terápiás, ill. toxikus hatására levonható következtetések, (2.) a mérés érzékenysége különböző adagolás és így eltérő biológiai hozzáférhetőségű inputok esetében (dózisfüggés az időben regisztrált válasz jelben a biológiai hozzáférhetőség különbségek detektálására alkalmas), (3.) a mérési adatok ugyanazon személynél tapasztalt szórása, valamint az egyéni különbségekből fakadó szórás (természetesen a szórás csökkenésével a szükséges vizsgálatok száma alacsonyabb), (4.) a placebóra jellemző alapvonal stabilitása (e tekintetben általában a farmakológiai adatok informatívabbak), (5.) az adatok gyűjtésének nehézsége (a folyamatos, nem invázív farmakológiai mérések előnyösebbnek tekinthetők ebből a szempontból, miután a vér minta vételek invázív beavatkozást jelentenek és nyilvánvalóan csupán diszkrét időpontokban szolgáltatnak eredményt), (6.) a vizsgálati módszer közvetlensége (ebből a szempontból farmakológiai mérés esetén előnyösebbek a direkt módszerek pl. pupillometria. A bonyolult jel-

feldolgozást igénylő, pl. EEG vizsgálatoknál, kémiai mérés esetén azok alkalmazása célszerű, melyek nem tesznek szükségessé időigényes minta előkészítést) és végül (7.) a nyert adatok alkalmazhatósága az abszolút biológiai hozzáférhetőségi és farmakokinetikai számításokhoz továbbá a matematikai modellezéshez.

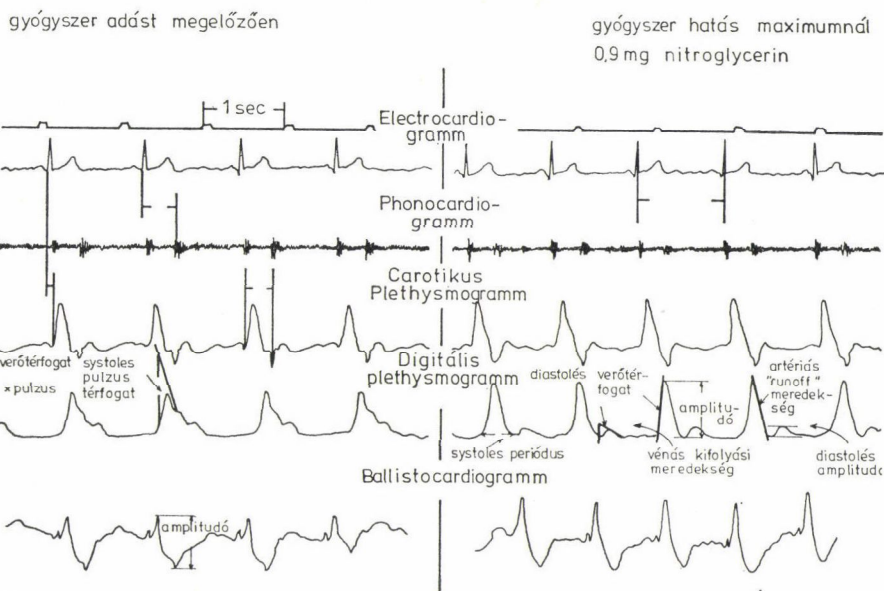
### *5.1. Farmakokinetikai adatok meghatározása biológiai jelekből*

A vérnyomást, illetve vércukorszintet csökkentők, antiglaukomás szerek, midriatikumok, miotikumok, adrenerg és antikoaguláns készítmények hatását a vérnyomás, vércukorszint, intraocularis nyomás, pupillaméret, szívverés, illetve a véralvadási idő közvetlen mérésével követhetjük nyomon. Hogy az ilyen típusú mérések kvantitatív farmakokinetikai analízishez használhatók és alkalmasak az abszolút biológiai hozzáférhetőség számítására, jól dokumentált tény. Az orvosi műszerek növekvő teljesítőképessége valamint a biológiai jelek számítógépes feldolgozása területén elért jelentős eredmények ugyanakkor lehetővé teszik, hogy olyan gyógyszerkészítmények hatását is számszerűsítsük, melyekre nézve a közvetlen mérés lehetetlen. A hatást a biológiai jelek jellemző paramétereinek időbeli változásából, számítógépes értékeléssel jellemezhetjük. A gyógyszer indukálta biológiai jelek végső analízisben farmakokinetikai válasz profilként állnak elő, melyek az időben mért plazma gyógyszer szintek megfelelőinek tekinthetők. Gyakori eset, hogy egyetlen jel időbeli regisztrálásával több válaszfüggvény is konstruálható. Ez a helyzet a kiváltott, ill. spontán elektroencefalográfiás EEG, electrocardiográfiás EKG, plethysmográfiás, elektroenterogastrográfiás, elektromyográfiás, ballistocardiográfiás és phonocardiográfiás jelek esetében. Néha a jelekben bekövetkező változásokból a gyógyszer hatásmechanizmusára vonatkozóan is nyerhető információ. A gyógyszer hatására a válaszjelben bekövetkező módosulás időtartományban végzett vagy a jel frekvenciatartományba történt transzformációját követő számítógépes identifikációval vizsgálható. Mindkét megoldási módszer alkalmazására mutatunk példát a következőkben.

### *5.2. Biológiai jelek farmakodinamikai jellemzői az időtartományban*

A biológiai jelek időtartománybeli feldolgozása jól szemléltethető a Szerző által antianginás hatású szerves nitrátokkal végzett vizsgálatok eredményeivel. A biológiai jelek mérésénél az erre a gyógyszer családra kidolgozott eljárásokat alkalmaztuk, melyek lehetővé teszik a készítmények biológiai hozzáférhetőségének, valamint farmakológiai hatékonyságának meghatározását. Az ebbe a csoportba tartozó gyógyszerek orálisan, szabályozott kioldódási sebességű termékek formájában alkalmazhatók hatékonyan. A betegeken végzett klinikai vizsgálatok eredményei ellentmondásosak a talált válasz igen nagy változékonysága miatt és a klinikai végpont észlelésének

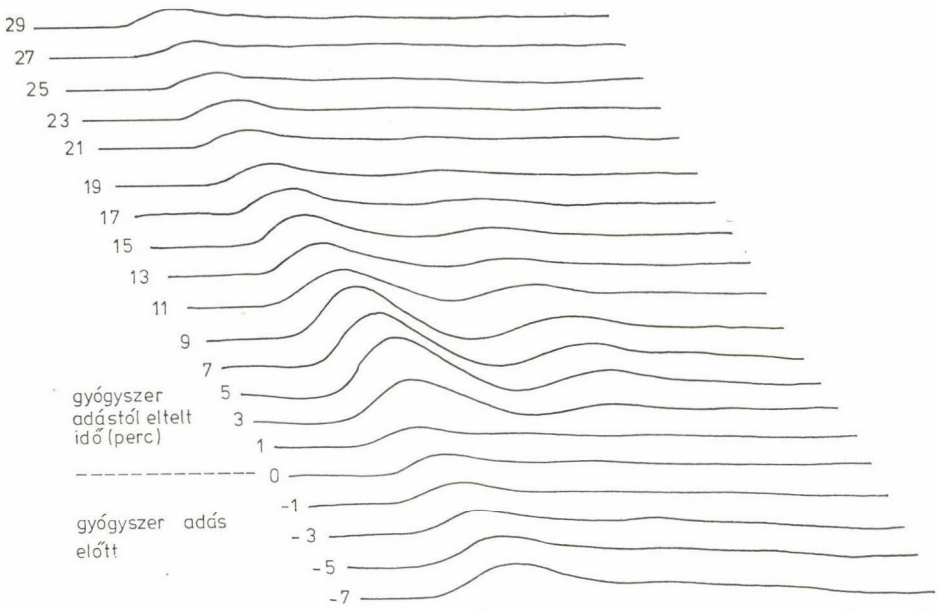




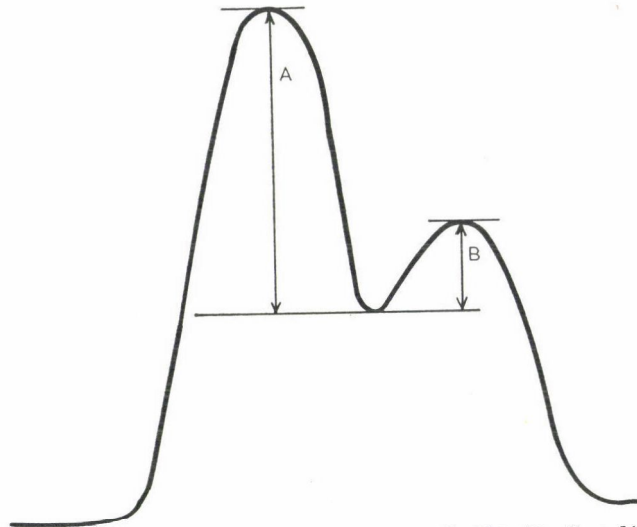
31. ábra Antianginás hatású szerves nitrát készítmény hatása egészséges önkéntesek cardiovascularis funkciójára. Az ábra jellegzetes gyógyszeradást megelőző, valamint annak nyomán kialakuló biológiai jeleket szemléltet

érzékletlensége folytán egyértelmű megállapítások levonására sem nyújtanak lehetőséget. Az FDA a Szerző által kidolgozott módszert javasolta e gyógyszer-csoport vizsgálatára, mely a gyógyszer indukált fiziológiás válaszok folyamatos méréséből áll. A biológiai jeleket szigorúan rögzített körülmények mellett, nem invazív módon egészséges egyéneknél határoztuk meg.

A 31. ábra a sublinguálisan adott nitroglycerin hatását mutatja a vizsgált személyek electrocardiogramjára, phonocardiogramjára, carotikus és digitális plethysmogramjára, valamint ballistocardiogramjára. Az ábrán ugyancsak feltűntettünk a megközelítően 20 klinikailag érzékelhető cardiovascularis válaszfüggvényből néhányat, melyeket a regisztrált biológiai jelekből számítógépes analízissel határoztunk meg. Az utóbbiak a szív verőterfogatával, a vér áramlással valamint a perifériás ellenállással hozhatók kapcsolatba. Különösen érdekes a szerves nitrátnak a digitális plethysmogramra (DPG) kifejtett igen jelentős hatása, melyet az újra helyezett piezoelektromos átalakító által szolgáltatott nyomás hullámként regisztráltunk. A sublinguálisan adott nitroglycerin hatását a DPG hullámformájának alakjára a 32. ábrán mutattuk be. A DPG jel alakulásából meghatározható nagyszámú, gyógyszer indukálta változás közül a jel systolés, ill. diastolés amplitúdójának megváltozását tartjuk klinikai szempontból a legjellemzőbbnek és a legérzékenyebbnek. Ezeket az amplitúdókat a 33. ábrán szemléltetett módon definiáltuk. A válasz intenzitást az előzőeknek megfelelően az  $I = \Delta X/X_0$  összefüggéssel definiáltuk.

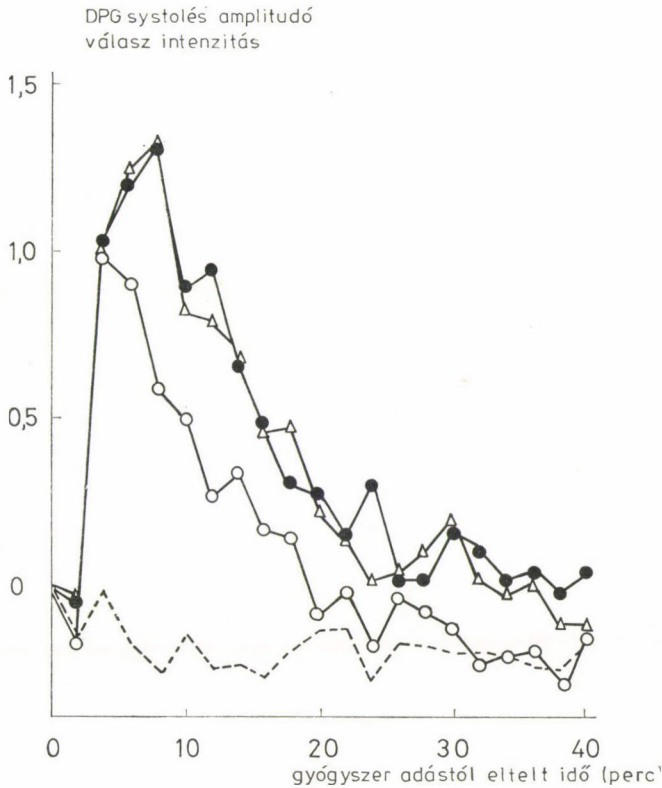


32. ábra Jellegetes digitális plethysmografiás (DPG) hullám alakok sublinguálisan adott 0,9 mg nitroglycerin hatására. Az ábrán a gyógyszer adása előtti hullám alak is szerepel. Az eredmények a DPG jelek jellemzőinek a gyógyszer hatására bekövetkező jelentős módosulását szemléltetik

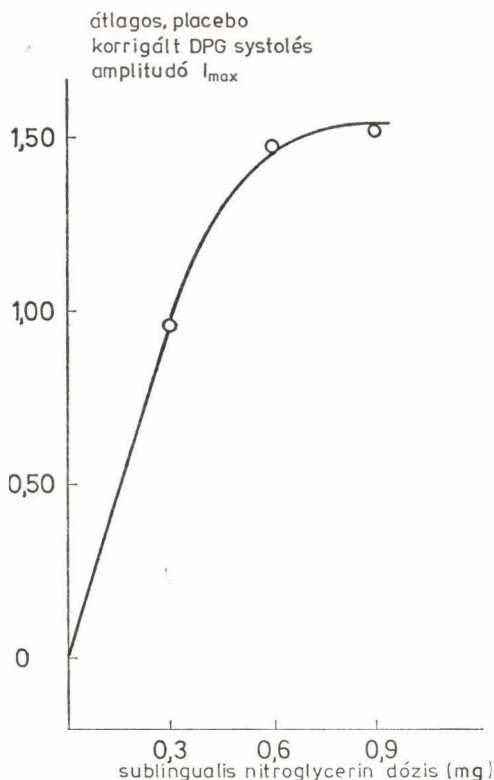


33. ábra Digitális plethysmogramm: A, systolés amplitúdó; B, diastolés amplitúdó

A 34. ábrán placebo, valamint 0,3, 0,6, 0,9 mg sublinguálisan adott nitroglycerin hatására mért átlagos DPG amplitudókat tüntettük fel az idő függvényében. A bemutatott görbék 12 személy vizsgálata során regisztrált átlagértékek. A megfelelő dózishatásgörbét a 35. ábra mutatja. A 36. ábrán ugyancsak 12 vizsgált személlyel végzett „crossover” mérések eredményeit tüntettük fel, melyeknél az alkalmazott sublingualis nitroglycerin dózis 0,6 mg (Parke-Davis), illetve 0,8 mg (Warner-Lambert) volt. A 36. ábrán szereplő pontokat a 35. ábrán szemléltetett dózis-hatásgörbe segítségével biofázisos gyógyszer-szintekké alakítottuk, a dózis nagyságával osztva normalizáltuk és az így nyert relatív biofázisos gyógyszer-szinteket a 37. ábrán mutattuk be. A 37. ábra alapján számítható görbe alatti területek a szokásos plazmagörbék alatti területekkel azonos módon jellemzik a biológiai hozzáférhetőséget, azaz egyenesen arányosak a dózis szisztémásan abszorbeálódott és biológiailag hozzáférhető hányadával. A biológiai hozzáférhetőség különbségek jól megfigyelhetők a 37. ábrán. Hasonló, de még kifejezettebb és statisztikailag is

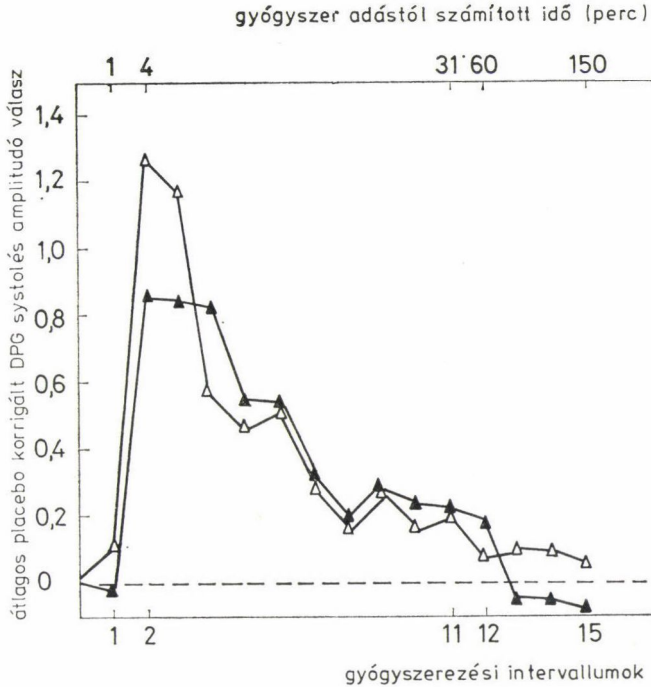


34. ábra Átlagos DPG systolés amplitúdó időbeli változása 12 férfi önkéntesen sublinguálisan adott nitroglycerin hatására: ———, placebo; ○, 0,3 mg; ●, 0,6 mg; △, 0,9 mg

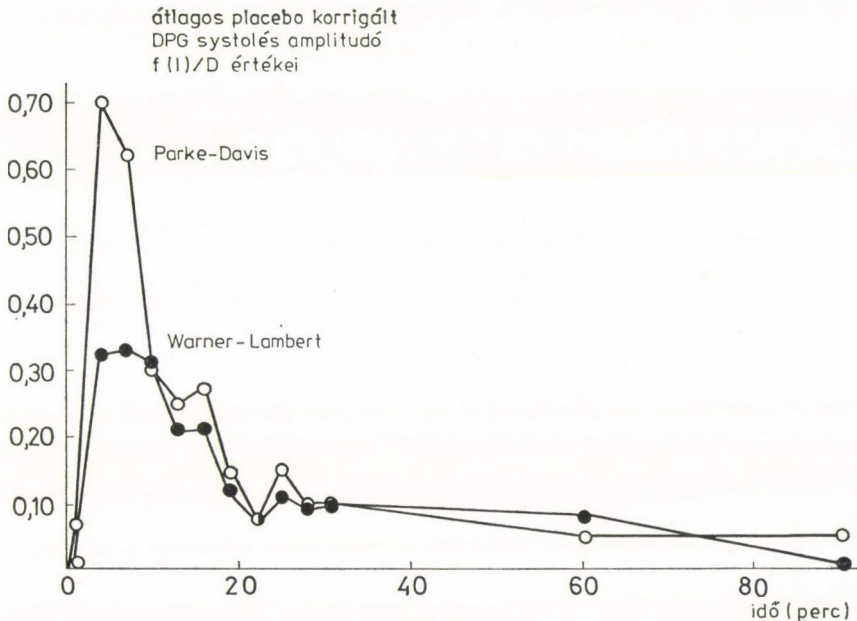


35. ábra Sublinguálisan adott nitroglycerin által kiváltott átlagos DPG systolés amplitúdó növekedésre vonatkozó dózis-hatás görbe. A görbe megszerkesztése férfi önkénteseken (12) végzett mérések alapján a maximális hatás figyelembevételével történt

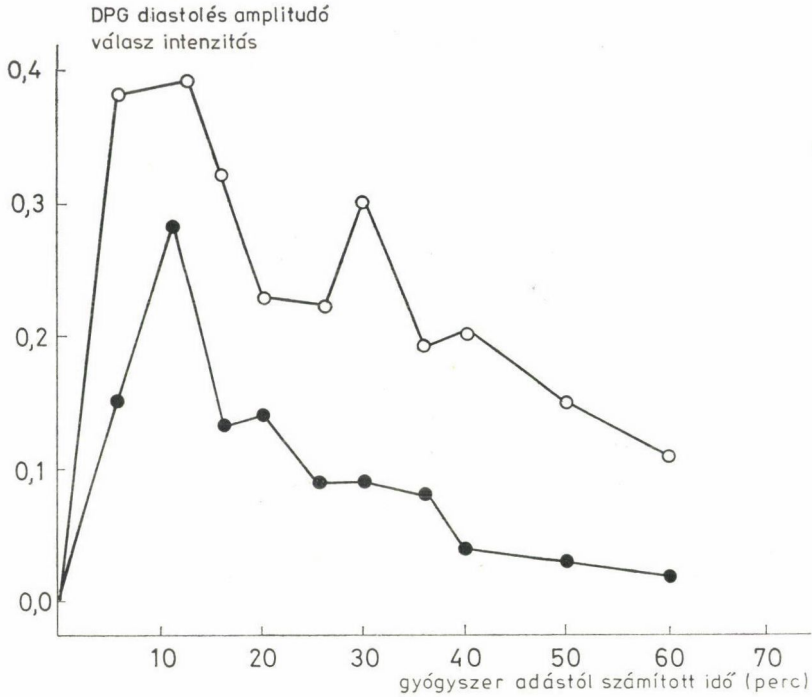
szignifikáns különbség jelenik meg a 38. ábrán, ahol Isosorbid dinitrát tabletták két csoportjának (X = Surbitrat<sup>R</sup>, Y = Isordil<sup>R</sup>) biológiai hozzáférhetőségét hasonlítottuk össze. A 39,40 és 41. ábrákon a DPG görbék amplitúdó-változását szemléltettük, mely alkalmas a nitroglycerin, isosorbid dinitrát valamint pentaerythritol tetranitrat eltérő dózisaival elérhető hatások megkülönböztetésére. 11 személy átlagos DPG amplitúdóváltozását nitroglycerin kenőcs (Nitrong<sup>R</sup>), valamint 0.6 mg sublingualis nitroglycerin és placebo hatására a 42. ábrán tüntettük fel. 12 személy vizsgálata alapján a Forest Laboratórium 10 mg-os orális, valamint 5 mg-os buccalis tablettájának hatását a 0.6 mg-os sublingualis nitroglycerinnel összehasonlítva a 43. ábrán mutatjuk be. Ahol azt külön nem jeleztük az ábrázolt intenzitások a placebo hatással korrigált értékek, azaz valamennyi vizsgált személynél a gyógyszer hatására bekövetkezett válaszból minden időben kivontuk a megfelelő placebo hatás értékét.



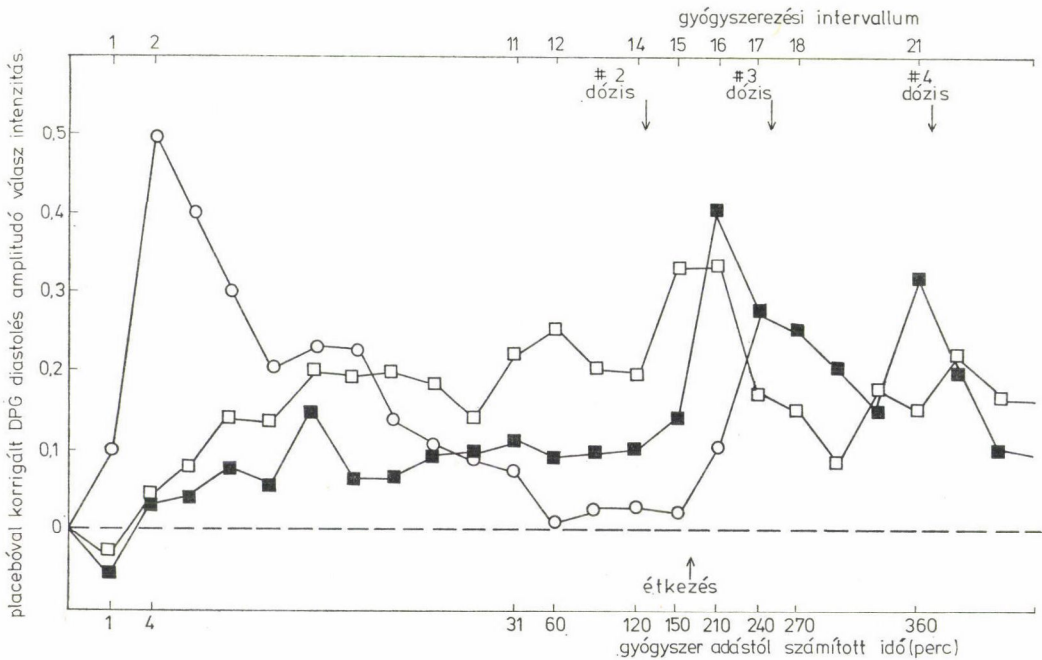
36. ábra Sublingualisan adott különböző nitroglycerin készítmények indukálta placebo korigált DPG systolés amplitúdó válasz intenzitások összehasonlítása 12 egészséges férfi önkéntesen: (Δ), 0,6 mg nitroglycerin; (▲), 0,8 mg nitroglycerin (Warner-Lambert)



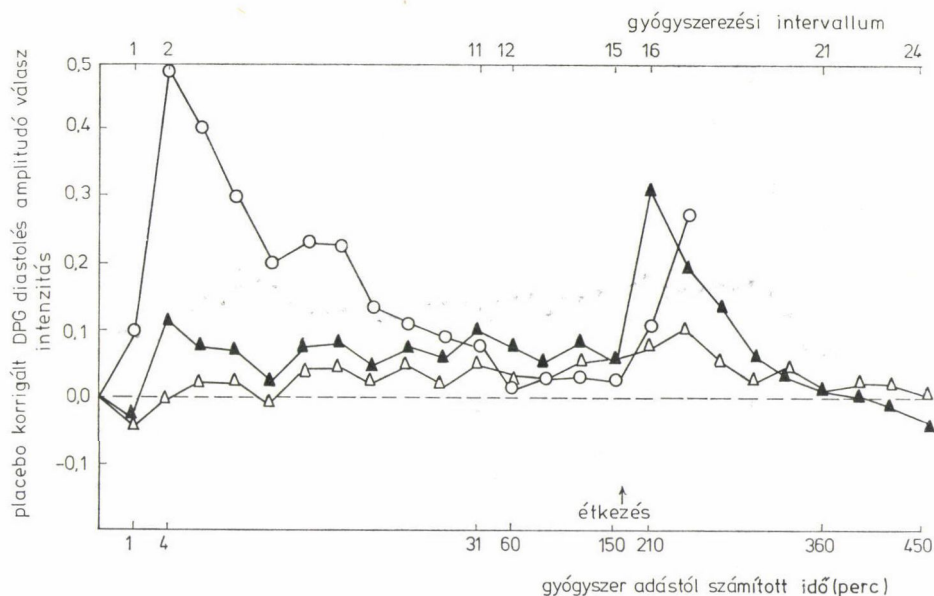
37. ábra Relatív biofázisos gyógyszer szintekké f(I) alakított DPG systolés amplitúdó válasz intenzitások. Az átalakítás a sublinguális nitroglycerin dózis-hatás görbéjének felhasználásával majd ezt követően a dózissal végzett normalizálással történt: (○),  $2 \times 0,3$  mg öntött nitroglycerin tabletta; (●),  $2 \times 0,4$  mg préselt, popovin tartalmú tabletta. A két görbe alatti területek a szisztémás biológiai hozzáférhetőséget reprezentálják



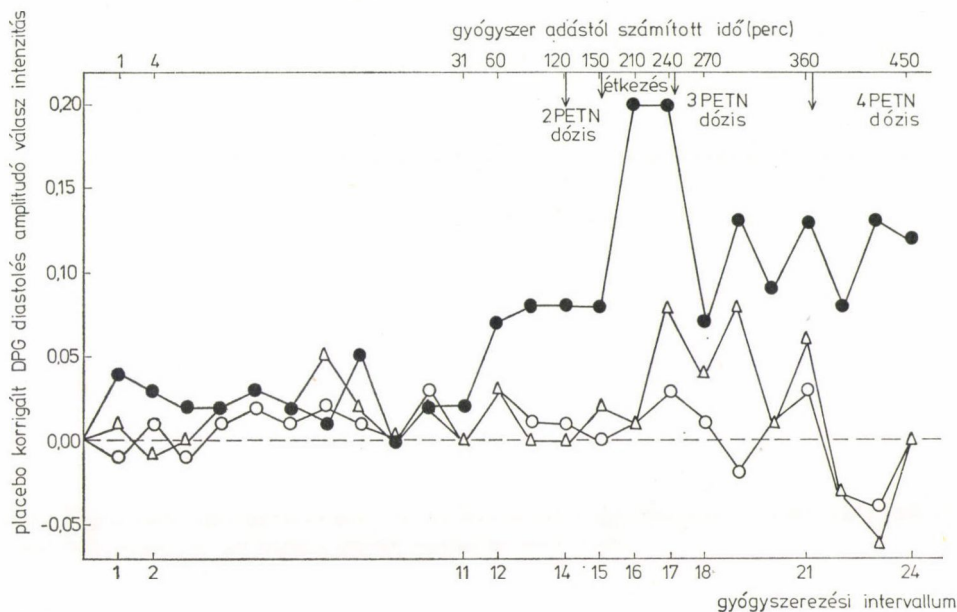
38. ábra 5 mg isosorbid dinitrat tabletták által kiváltott átlagos DPG diastolés válasz intenzitások időbeli alakulása sublingvális adás esetén 6 egészséges férfi önkéntesen: (○), Brand X tablettá; (●), Brand Y tablettá



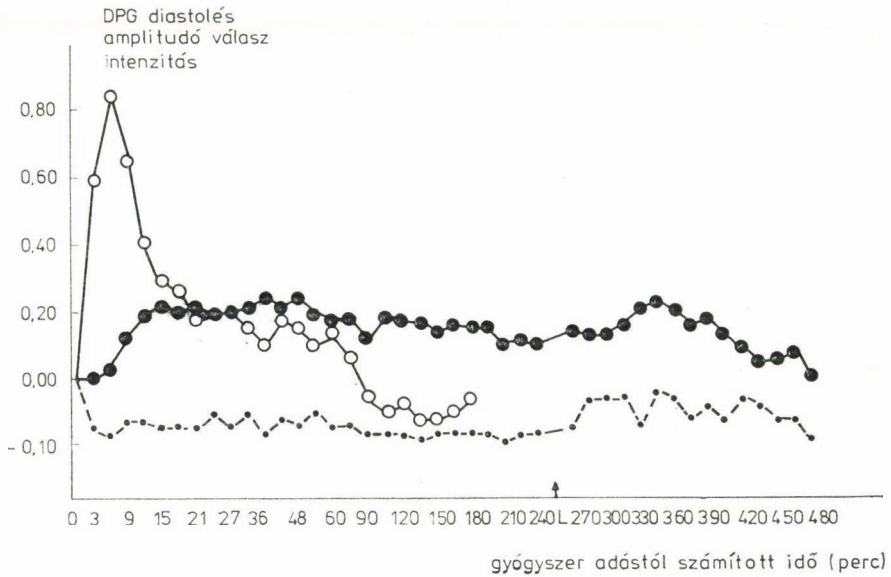
39. ábra A placebo korrigált DPG diastolés amplitúdó válasz intenzitás időbeli alakulása 12 egészséges önkéntesen nitroglycerin (NG) és isosorbid dinitrat (ISDN) hatására: (□), 10 mg orális ISDN tablettá 2 óránként adagolva; (■), 40 mg orális késleltetett hatású ISDN; (○) 0,6 mg sublingvális NG. (NG: nitroglycerin)



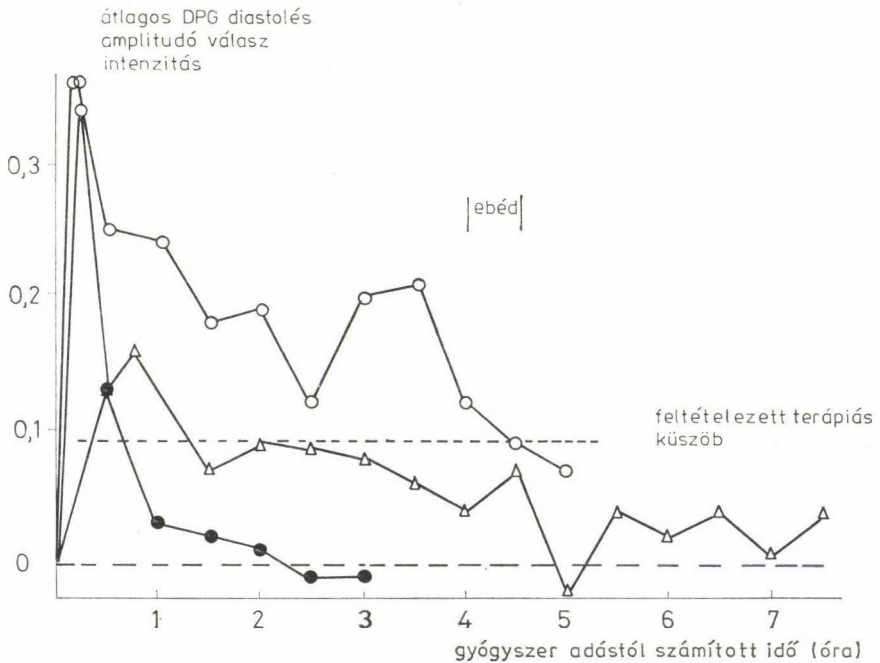
40. ábra Nitroglycerin tablettákkal kezelt 12 egészséges férfi önkéntesen mért átlagos placebo korrigált DPG diastolés amplitúdó válasz intenzitás időbeli alakulása: ( $\Delta$ ), 2,6 mg orális késleltetett hatású; ( $\blacktriangle$ ) 6,5 mg orális; ( $\circ$ ), 0,6 mg sublingvális



41. ábra 12 egészséges férfi önkéntesen mért átlagos placebo korrigált DPG diastolés amplitúdó válasz intenzitások összehasonlítása a következő orális gyógyszeradást követően: ( $\bullet$ ), 20 mg PETN tabletta 2 óránként 4 dózisban; ( $\Delta$ ), 10 mg PETN tabletta; ( $\circ$ ), 80 mg késleltetett kioldású PETN tabletta. (PETN: penta-eritritol-tetranitrat)



42. ábra Átlagos diastolés amplitudó válasz intenzitások 11 egészséges férfin (—○—), placebo; (○) 0,6 mg sublingvális Nitrostat<sup>R</sup>, (●), 2 inch Nitrong<sup>R</sup> 2 %-os kenőcs hatására



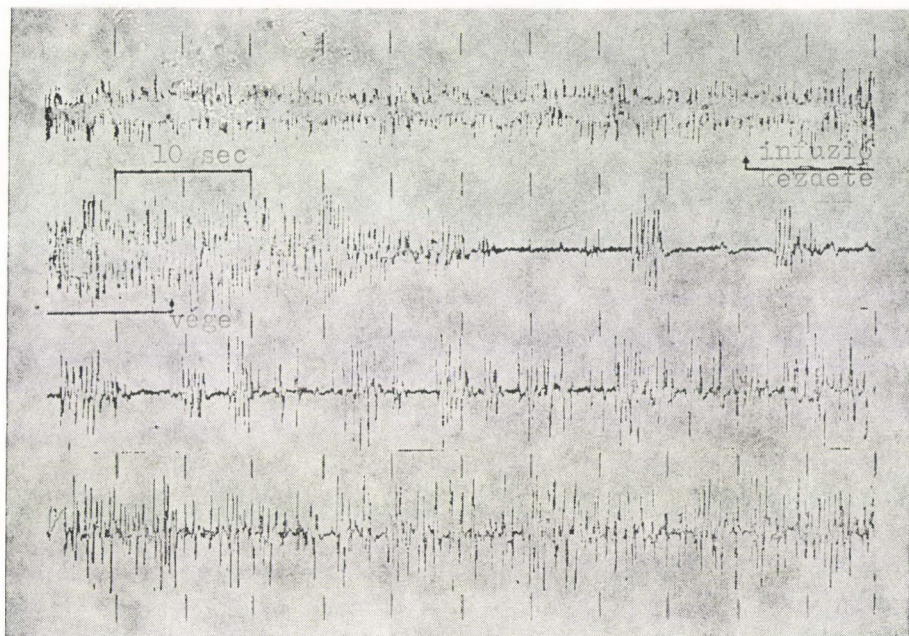
43. ábra Nitroglycerinnel (NG) kezelt 12 egészséges férfi önkéntesen mért átlagos DPG diastolés amplitudó válasz intenzitások placebo hatással korrigált értékei: (○), 5 mg NG buccalis tabletta; (●) 2 × 0,3 NG sublingvális tabletta; (△), 10 mg NG orális tabletta (Forest Laboratories)



A fent leírt eredmények világosan bizonyítják hogy a választott biológiai jel klinikailag releváns, megfelelően érzékeny és így a farmakológiai mérések módját nyújtják arra, hogy a szerves nitrovegyületek különböző kikészítésű formái között fennálló biológiai hozzáférhetőség különbségeket detektálják. Érdekes egyébként megjegyezni, hogy a fenti nitro származékokra vonatkozóan hasonlóan érzékeny kémiai mérési módszert ezidáig nem fejlesztettek ki. Amennyiben ilyen eljárások születnének is a jövőben, az általuk nyerhető mérési adatok nem rendelkeznek azzal a közvetlen klinikai jelentéssel mely a farmakológiai adatok sajátja.

### 5.3. Biológiai jelek farmakodinamikai jellemzői a frekvenciatartományban

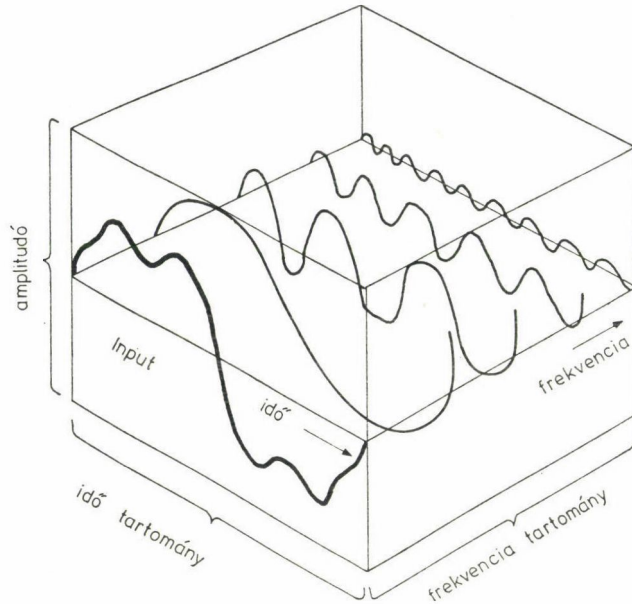
Az idő függvényében regisztrált gyógyszer indukálta biológiai jelek kiértékelését sok esetben a frekvenciatérben a Fourier transzfomációt követően célszerű elvégezni. A 44. ábra példaként intravénás infúzióval adott thiopental hatását szemlélteti az EEG alakulására. A legtöbb gyógyszer hatása az EEG változására azonban csupán ritkán olyan kifejezett mint ez a 44. ábrán látszik és vizuálisan sok esetben alig vagy egyáltalán nem észrevehető. Annak ellenére hogy a thiopental esetében ez a hatás nyilvánvaló, a kapott eredmények közvetlenül nem alkalmasak kvantitatív farmakodinamikai értékeléshez.



44. ábra 25 mg/kg intravénás thiopental bolus hatásra kialakuló 4 perces folytonos EEG válasz regisztrátum. Az EEG jel sáv szűrése 0,53 és 100 Hz között történt

Mi a Fourier analízátor?

olyan eszköz, mely tetszés szerinti időben változó input jelet frekvencia összetevőire bont fel.

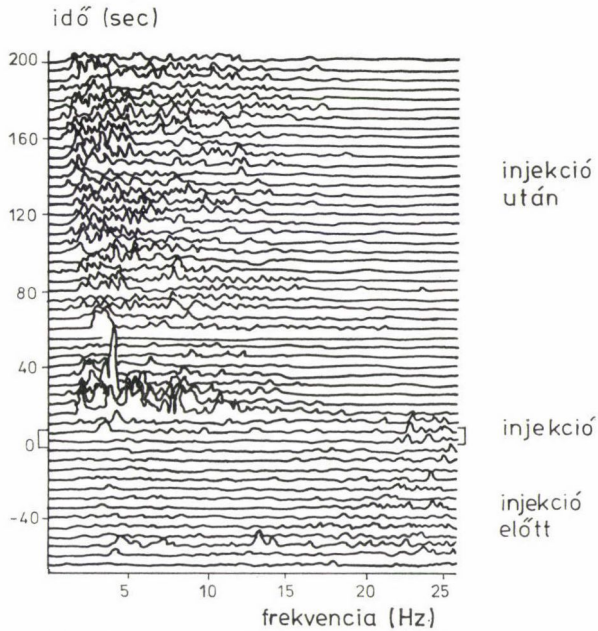


Jel feldolgozás: Adott inputra vonatkozóan meghatározni a különböző frekvenciájú összetevőit.

45. ábra Időben váltakozó jel felbontása sinusos összetevőire majd ezt követő ábrázolása a frekvencia tartományban

A 45. ábrán szemléltetett módon valamely idő függvényében regisztrált jel sinus-hullámok összegeként is felfogható és a Fourier transzformációval éppen ez a különböző frekvenciájú, amplitudójú és fázisú sinus-hullám összetevőkre való felbontás végezhető el. Más szavakkal, mint ahogy ezt a 45. ábra szintén mutatja, az időben változó amplitúdó függvény a transzformációval amplitúdó-frekvencia függvényé alakítható.

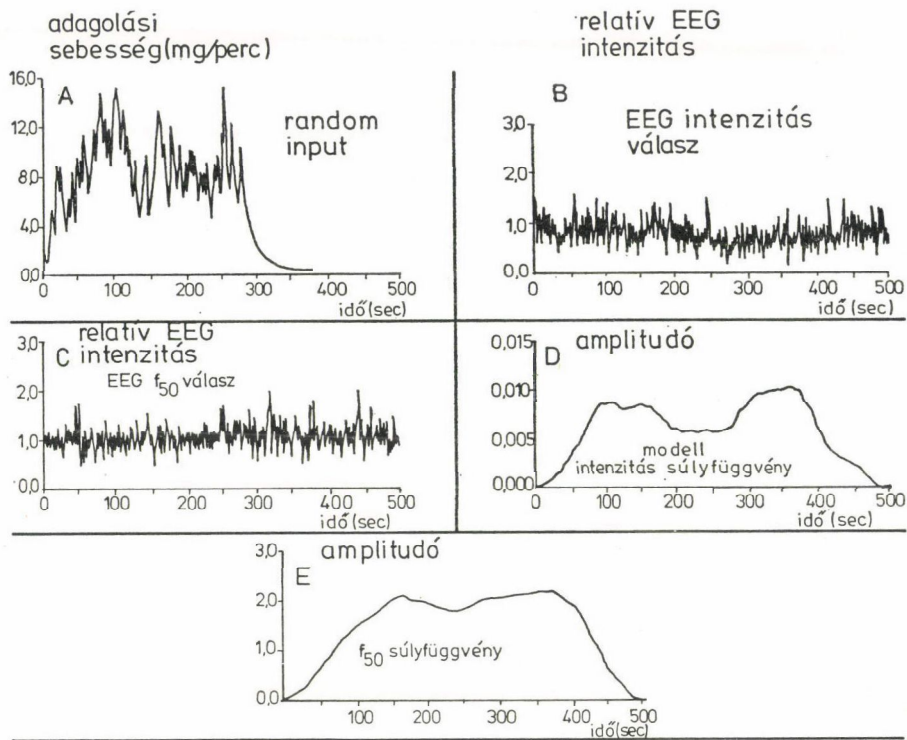
Az EEG jel spektrális sűrűségfüggvényét (PSD) az időjel Fourier transzformáltjából annak komplex konjugáltjával történő szorzással állíthatjuk elő. Ezt a műveletet a Szerző laboratóriumában lévő Hewlett-Packard S451B/2 100S Fourier Analízátor-számítógépes rendszer hajtja végre. A 46. ábrán a PSD analízis eredményeit szemléltetjük, melyet a 44. ábrán szereplő EEG időjel 5 másodpercenkénti mintavételezésével végeztünk el. Megfigyelhető, hogy a thiopental injekció az EEG kezdeti aktiválódását idézi elő, melyet az alacsony frekvenciájú összetevők intenzitásának növekedése jelez. Az idő előrehaladtával a PSD görbe ellaposodik, később azonban az intenzitás emel-



46. ábra EEG válasz 25 mg/kg intravénás thiopental adást követően: intenzitás spektrális sűrűség. A spektrumokat egymást követő 5 sec-os minták analízise szolgáltatta. Az EEG jelek sávszűrése 0,53 és 50 Hz frekvenciák között történt, a digitalizálás üteme 50 minta/sec volt

kedés újra jelentkezik. A 46. ábrán bemutatott eredmények még mindig nem alkalmasak a közvetlen farmakodinamikai értékelésre. E célból ugyanis a PSD jelet minden időpontban egyetlen, a gyógyszer indukálta változást érzékenyen mutató változóval kell jellemeznünk. A PSD válasz-idő felület vizsgálata arra enged következtetni, hogy az intenzitás-frekvencia görbe alatti terület „p”, valamint az a frekvenciaérték, melynél a teljes intenzitás 50%-a jelenik meg  $f_{50}$ , lehetnek azok az érzékeny válasz változók, melyek alkalmasak a gyógyszer input és az EEG output válasz között fennálló összefüggés (súlyfüggvény) definiálására.

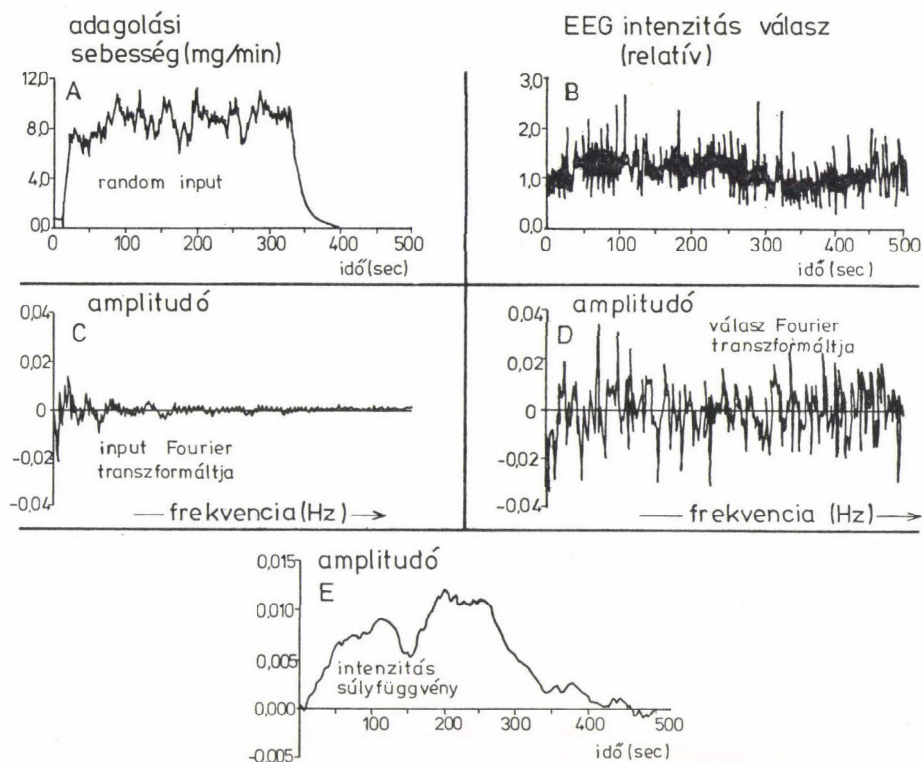
Mint ahogy azt a „fekete doboz” szemléletű modellezés tárgyalásánál említettük, tetszés szerinti gyógyszer input alkalmazható a rendszer súlyfüggvényének meghatározására. A fehér zaj alkalmazása a mérnöki gyakorlatban elterjedt módszerré vált dinamikus rendszerek sztochasztikus input függvényrel történő gerjesztésénél. Felhasználása azzal a néha igen jelentős előnnyel jár, hogy a rendszer input-output kapcsolatának felderítése az állandósult állapotú működés megzavarása nélkül végezhető el. Másik előnye a módszer gyorsaságában és lényegesen nagyobb pontosságában rejlik. Ezen technika felhasználásával nyert eredményeket szemléltetik a 47/A-E ábrák.



47. ábra Sztochasztikus gyógyszer inputtal végzett modellezés. Az inputot pseudo-random bináris jel állította elő, melynek maximális frekvenciája 3,75 Hz

A 47/A ábrán azt a véletlenszerűen változó gyógyszer inputot mutattuk be, melyet a vizsgálatoknál alkalmaztunk és számítógép által generált pseudo véletlen bináris jel vezérelte szervoszabályozású infúziós pumpával való-sítottunk meg. A 47/B ábra a véletlen gyógyszer inputra adott p-ido válasz-függvényt mutatja, melyet a korábban említett módon az EEG görbéből generált PSD alapján határoztunk meg. A 47/C, D ábrák az A, B grafikonon látható görbék Fourier transzformáltjait szemléltetik. A 47/E ábra a rendszer súlyfüggvényét mutatja, melyet a C, ill. D ábrákon lévő függvények komplex osztásával majd ezt követően az inverz Fourier transzformáció felhasználásával határoztunk meg az idő tartományban. Súlyfüggvények további példái szerepelnek a 48/A-E ábrákon, melyeket az előzőekhez hasonlóan határoztunk meg a p, ill.  $f_{50}$  válasz-változók, valamint a véletlen input függvény Fourier transzformáltjain keresztül.

Annak ellenére, hogy a 47., ill. 48. ábrákon szereplő függvények információszegény zajnak tűnnek, az eredményként kapott súlyfüggvények a szokásos plazmaszint görbékre emlékeztetnek. A thiopental esetében szemléltetett példából levonható az a következtetés, hogy első rátekintésre csupán



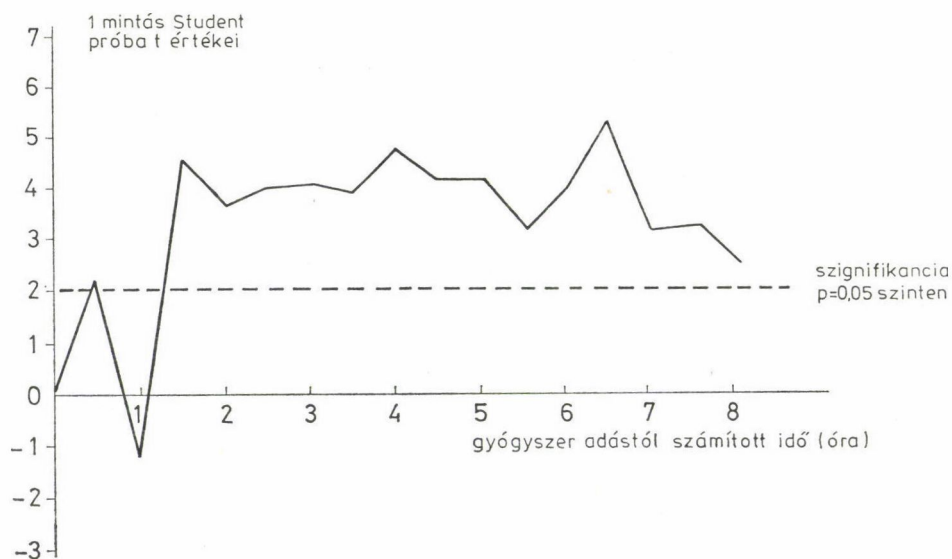
48. ábra Sztochasztikus gyógyszer inputtal végzett modellezés. Az inputot pseudo-random bináris jel állította elő, melynek maximális frekvenciája 0,4 Hz

véletlen zajnak és így farmakodinamikai szempontból haszontalannak tűnő biológiai jelekből megfelelő számítógépes „fekete doboz” típusú analízissel gyakorlatilag értékes eredmények nyerhetők. A thiopental most tárgyalt esetében fehér zaj input modellezéssel lehetőség nyílik a kezelt személy súlyfüggvényének periódikusan ismétlődő meghatározására, miközben az állandó sebességű intravénás infúzióra adott válaszát nem befolyásoljuk. Ez könnyen érthető, hiszen az állandó sebességű gyógyszer infúzióra szuperponálódó véletlen „zavarások” kiegyenlítik egymást, eredőjük zérus. Ily módon a beteg gyógyszerre adott válaszában változása a súlyfüggvény jellemző paramétereinek módosulásából folyamatosan nyomon követhető, és ennek alapján a gyógyszer adása is megfelelően módosítható. A beteg gyógyszerrel szembeni érzékenységének változását tolerancia, hyperérzékenység, patofiziológiás változások és egyéb tényezők okozhatják.

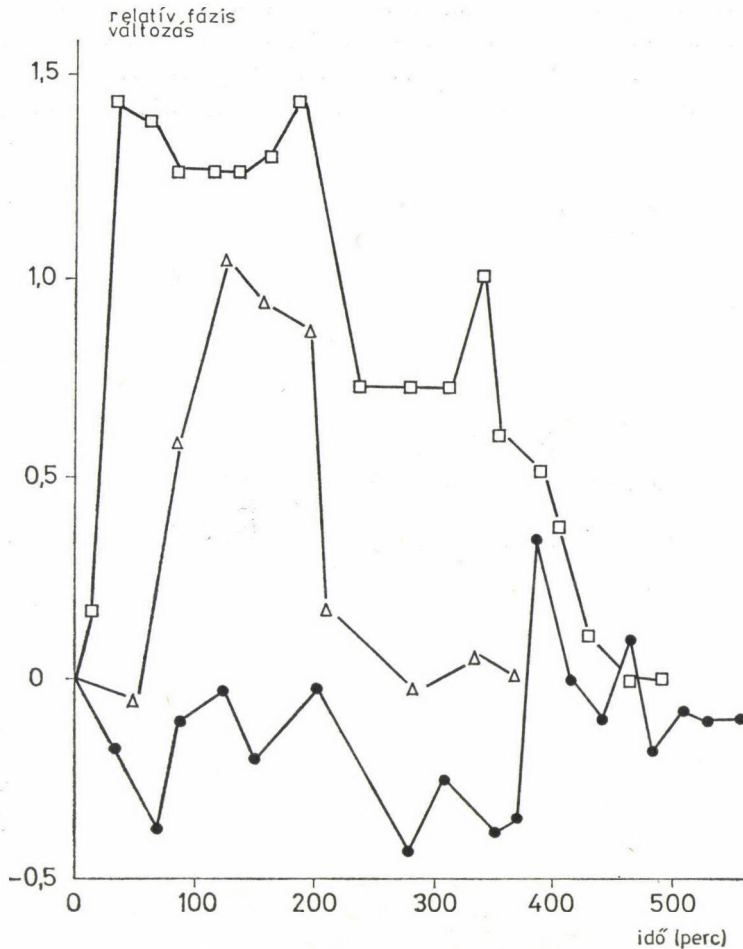
Az adaptív elvek alapján a Szerző laboratóriumában kifejlesztett egy adaptív, optimális automatikus thiopental adagoló rendszert, mely folytonosan észleli a beteg gyógyszerre adott válaszában változását és ennek meg-

felelően a beavatkozó szervek átprogramozásával állandóan biztosítja az optimális gyógyszer adagolási sebességet. Ennek az automatikus thiopental adagoló készüléknek fejsérült kómás betegek kezelésénél történő alkalmazása igen célszerűnek látszik, a thiopentalhoz hasonló barbiturátokról ugyanis kimutatták jelentős agyduzzanat csökkentő hatásukat és fejsérült személyeknél történő adagolásuk 65%-kal csökkentette az ilyen esetekben korábban jellemző halálzási arányt. Ugyanakkor az automatikus adagoló berendezés alkalmazása főlegessé teszi a jelenleg intravénásan adagolt barbiturátok esetén szükséges állandó monitorozást, valamint az infúziós sebesség időközönkénti módosítását.

A 49., ill. 50. ábrák további példákat mutatnak arra vonatkozóan, hogy a spontán és fényel kiváltott EEG válaszjeleket, melyek látszólag információtartalom nélkül zajok, hogyan lehet farmakodinamikai szempontból hasznos jelekké transzformálni. Mindkét ábrán tipikus, egyedi eredmények láthatók. A 49. ábrán bemutatott eredményeket szolgáltató számítógépes spontán EEG analízis elvét az ábra lábjegyzete tartalmazza. A Szerző laboratóriumában kimutatták, hogy a kiváltott EEG jelek a spontán EEG válasznál érzékenyebb és farmakokinetikai szempontból jobban használható eredményeket szolgáltatnak. Az 50. ábrán a placebo, valamint 25, ill. 100 mg



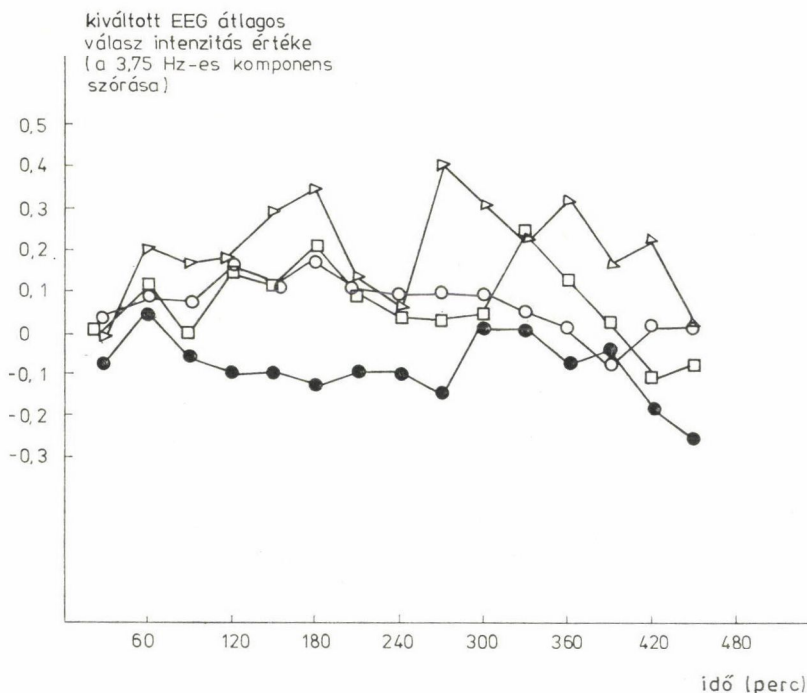
49. ábra 1 mintás Student (t) próbából származó t értékek számítógéppel előállított alakulása az idő függvényében 4,15–7,81 Hz sávszélességben emberen felvett spontán EEG teljes intenzitás alapján. Az EEG görbe regisztrálása orális 100 mg/70 kg dózisú chlorpromazin szirup adását követően történt. A t értékek számítása a gyógyszer adását megelőző, illetve követő időszakban regisztrált 3 perces EEG jelminták összehasonlításával történt. Az intenzitás spektrumok meghatározása a 3 perces regisztrátumok 4 sec hosszúságú mintáiból történt. A t statisztika számítását megelőzte a teljes sávartományban végzett integrálás, valamint átlag képzés



50. ábra Fénnyel kiváltott EEG jelek fázisainak relatív megváltozása az idő függvényében emberen (●) placebo, (—△—) 25 mg, illetve (□) 100 mg chlorpromazin szirup orális adását követően

orális chlorpromazin dózis hatását szemléltetjük egyetlen személy fényel kiváltott EEG válaszára. Viszonylag alacsony frekvenciájú (15 Hz) vizuális gerjesztésre adott EEG válaszban a stimulációs frekvenciánál a spontán EEG megfelelő intenzitásához viszonyítva kis összetevő jelenik meg (tipikusan 40 db az intenzitás csökkenés). Az ábra a gyógyszeradást megelőző értékhez viszonyított relatív fáziseltolódást mutatja. A fáziseltolódás mérésére „lock-in” erősítőt használtunk. Mivel az EEG jel igen zajos és a fényel kiváltott válasz meglehetősen gyenge intenzitású, egyetlen gerjesztést követően jelenleg lehetetlen megállapítani a fáziseltolódást. Ezért számítógépi módszert alkalmaztunk az átlagos amplitúdó, szórás, fázis és számos egyéb gyógyszerhatást

jellemző EEG paraméter meghatározására. A fenti számítást a gyógyszer adagolását megelőzően, ill. azt követően különböző időkben mért EEG jelekből végeztük, oly módon, hogy a 90 sec-os teljes regisztrálási intervallumokból 35—40 sec adatait vettük figyelembe. Azt találtuk, hogy a fényel kiváltott



51. ábra Egészséges férfiakon (n = 4) mért EEG átlagos válasz intenzitás (a 3,75 Hz-es összetevő szórása) időbeli alakulása (●) placebo; (○), 25 mg promethazin szirup; (□), 50 mg promethazin szirup; és (△), 75mg promethazin szirup adását követően

EEG paramétereit a dózis nagyságára és a dózizálás módjára egyaránt érzékenyek, olyannyira, hogy lehetővé tették a nagyon hasonló phenotiazin gyógyszerek (a perphenazin és chlorpromazin) megkülönböztetését. Az 51. ábra az alapszinthez viszonyítva mutatja a kiváltott válaszjel szórás intenzitásának változását zárt szemhéj mellett végzett 3,75 Hz-es gerjesztésnél. A fenti stimulációs frekvenciát, valamint válasz változót találtunk a promethazin (Phenergan<sup>R</sup>) esetén a legérzékenyebbnek. Az 51. ábrán szereplő I értékeket az 1—3 egyenletek definiálják, ahol X a kiváltott válasz fázis összetevője, Y a kiváltott válasz kvadrátúrája, U a számítógépes mintavételek száma (DEC 11/40) a 35—40 sec-os intervallumban (tipikusan 800), M és V az amplitudó nagysága, ill. szórása.

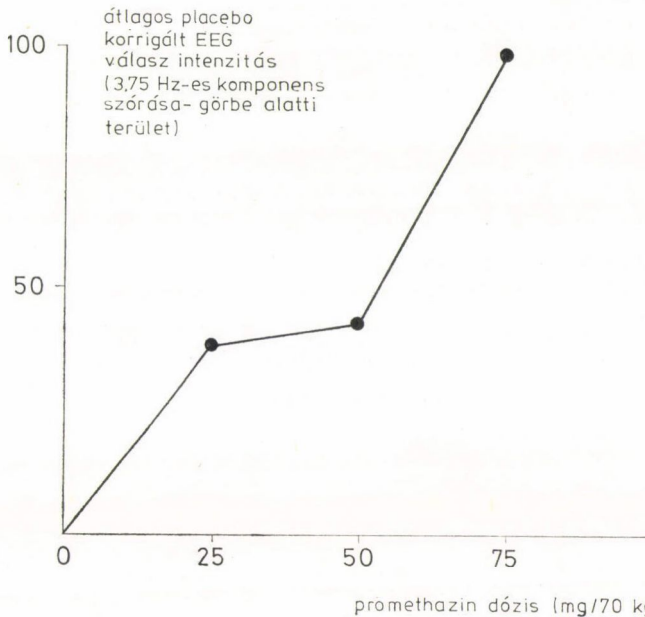


$$M = \frac{\sum_{I=1}^U \sqrt{X_I^2 + Y_I^2}}{U} \quad (1)$$

$$V = \frac{\sum_{I=1}^U \sqrt{X_I^2 + Y_I^2 - M^2}}{U - 1} \quad (2)$$

$$I = \frac{V_{\text{gyógyszer adás után}} - V_{\text{gyógyszer adás előtt}}}{V_{\text{gyógyszer adás előtt}} \times 100} \quad (3)$$

Az 51. ábrán bemutatott eredmények 4 személyen végzett mérések átlagai. Figyelembe véve a vizsgálati személyek kis számát, a kiváltott EEG válasz megfelelően érzékenynek és jellemzőnek tűnik ahhoz, hogy a vizsgált gyógyszer különböző kikészítésű formáival végzett bioegyenértékűségi vizsgálatok céljaira szolgáljon. A válasz változó dózistól és így a biológiai hozzáférhetőségtől való függését szemléletesen mutatja a promethazin dózis-hatás-görbéje az 52. ábrán.



52. ábra 4 egészséges férfin meghatározott dózis-hatás görbe a kiváltott EEG válaszra (a 3,75 Hz-es komponens) vonatkozóan. A mérési pontok a 25, 50, illetve 75 mg promethazin szirup adását követően regisztrált adatok átlagai. Az ordinátán feltüntetett paraméter az EEG válaszgörbe placebo hatással korrigált 7,5 órás görbe alatti területe

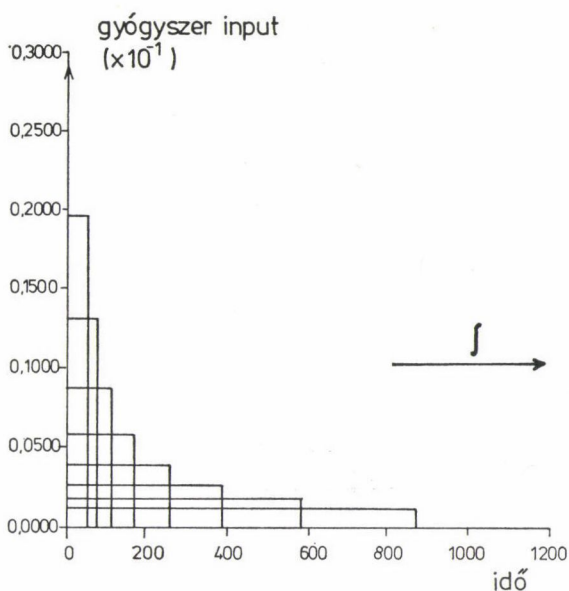
## 6. Gyógyszeradagolás optimalizálása

Az eddig elmondottak annak bizonyítását szolgálták, hogy gyakran (1) közvetlen klinikai jelentéssel bíró farmakológiai változók definiálhatók és határozhatók meg számítógépes analízissel még látszólag igen összetett biológiai válaszok esetén is, (2) a gyógyszer input, valamint biológiai válasz output közötti összefüggések felállíthatók és segítségével a válasznak megfelelő gyógyszer input számítható. Mindez abban az esetben is megvalósítható, amikor a gyógyszer hatásmechanizmusára vonatkozó ismeretek hiányoznak.

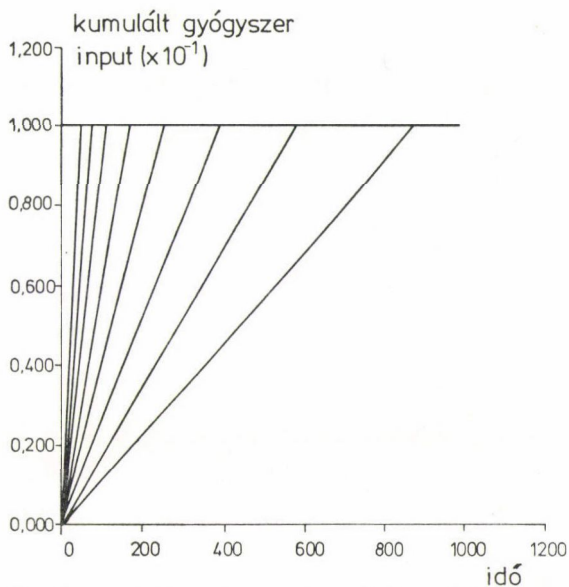
Mindezen lehetőségek birtokában felmerül a kérdés: milyen legyen adott gyógyszer esetén annak inputja? A válasz nyilvánvalóan az, hogy valamilyen ésszerűen választott farmakológiai hatás kritérium értelmében az optimális gyógyszeradagolási módot kell választanunk. Szemelőtt tartva, hogy gyakorlatilag alig létezik olyan gyógyszer, mely csupán a kívánt terápiás hatást fejtené ki, az optimális gyógyszer input a következőképpen definiálható: optimálisnak akkor nevezhetjük az alkalmazott gyógyszeradagolást, amennyiben az általa időben kiváltott terápiás hatás az elérni kívánt ideális viselkedést a lehető legjobban megközelíti, ugyanakkor a kialakuló mellékhatások nem lépik túl az ugyancsak előre definiált, biztonsággal megengedhető határokat. Az ilyen farmakológiai válasz esetén a gyógyszeres kezelést a maximális terápiás hatékonyság jellemzi. A továbbiakban az optimális gyógyszer input megközelítő számításának két példáját mutatjuk be.

### 6.1. Optimális gyógyszer input egyetlen biofázis esetén

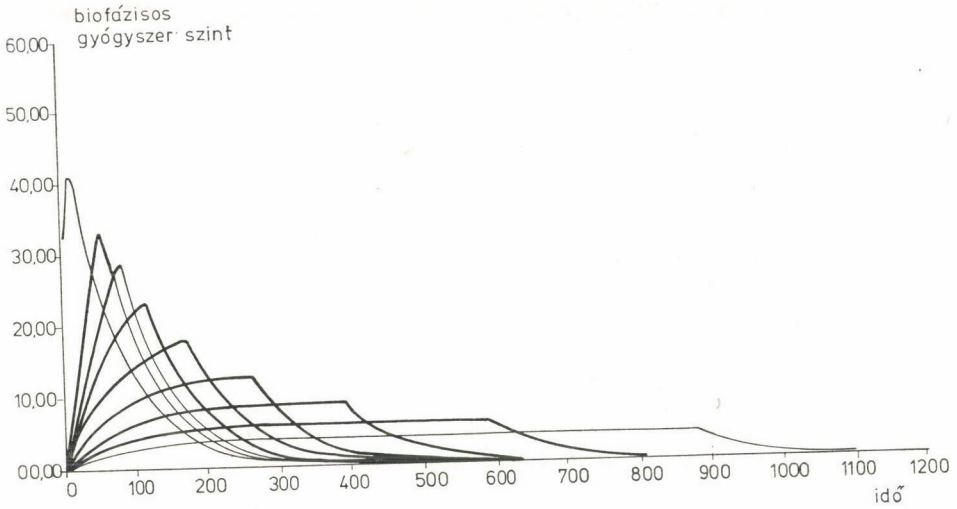
Az 53—58. ábrákon a tridihexethyl-chlorid, részben megfigyelt viselkedésén nyugvó számítógépes szimuláció eredményeit szemléltettük. Az eredmények azt mutatják, hogy egy gyógyszer terápiás, illetve toxikus hatását megfelelően alkalmazott gyógyszer adagolási sebességgel különbözőképpen lehet befolyásolni, még abban az esetben is, ha mindkét hatást ugyanabban a biofázisban fejti ki. A szimulációkat különböző ideig adagolt egységnyi dózissal végeztük, mely fizikailag egységnyi gyógyszer mennyiség lassú intravénás infúzióval történő bevitelének vagy nulladrendű kioldódási profillal bíró orális készítményből történő adagolásának felel meg. Az ilyen nulladrendű kinetikával jellemezhető hatóanyag kioldódású készítmények az Alza Corporation (Palo Alto, California) készítményeire jellemzők. Az alkalmazott input függvényeket az 53. és 54. ábrákon mutattuk be. Az 54. ábrán szemléltetett kumulatív input az 53. ábrán szereplő egységnyi impulzus függvény integrálja. Az 55. ábra az előző ábrákon szereplő inputok hatására kialakuló biofázisos gyógyszer szinteket mutatja az idő függvényében. A gyógyszer terápiás valamint toxikus hatásait jellemző dózis-hatás görbéket az 56. ábrán tüntettük fel. A két görbe távolságával nő a szóban forgó gyógyszer terápiás



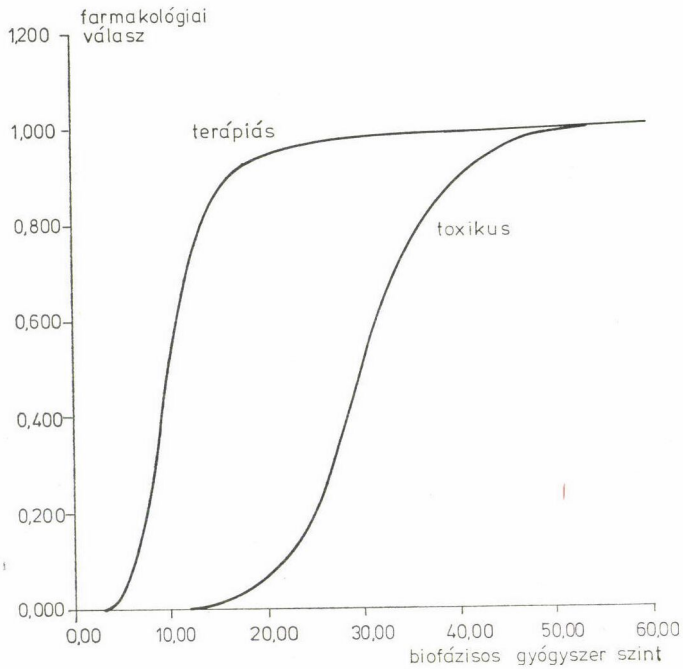
53. ábra Feltételezett készítmény terápiás hatékonyságát vizsgáló számítógépes szimulációhoz használt gyógyszer input függvények. A beadott teljes gyógyszer mennyiség valamennyi esetben egységnyi. Az ábrán látható téglalapok magassága, ill. szélessége a lassú i. v. infúzió sebességét, ill. időtartamát jelzi



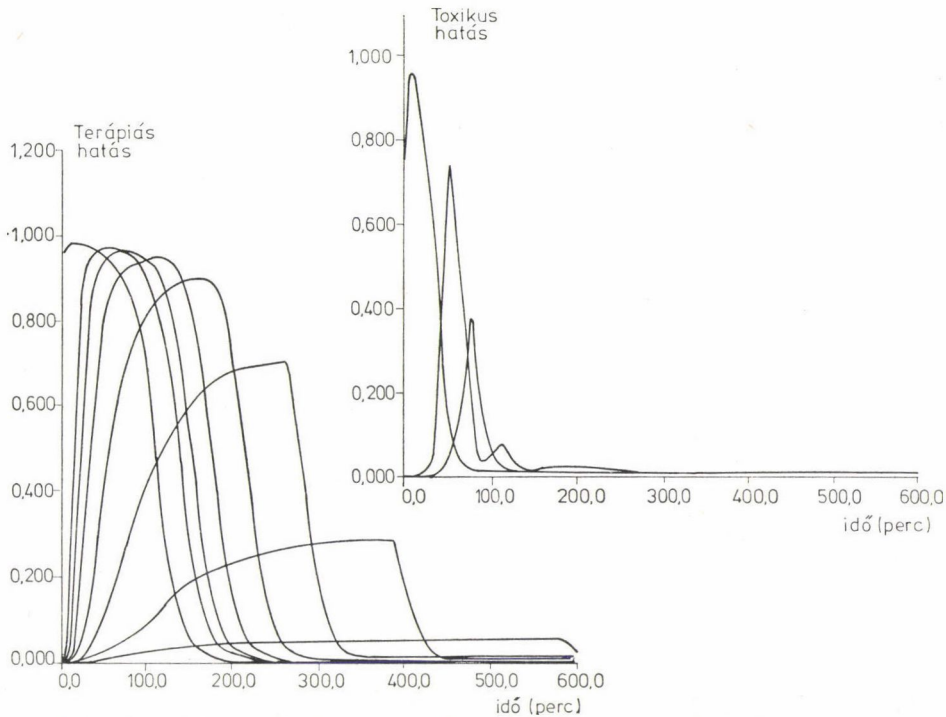
54. ábra Az 53. ábrán bemutatott gyógyszer inputok kumulált mennyiségeket feltüntető ábrázolása



55. ábra Különböző időtartamok alatt beadott egységnyi gyógyszer mennyiség által kialakuló biofázisos gyógyszer szintek



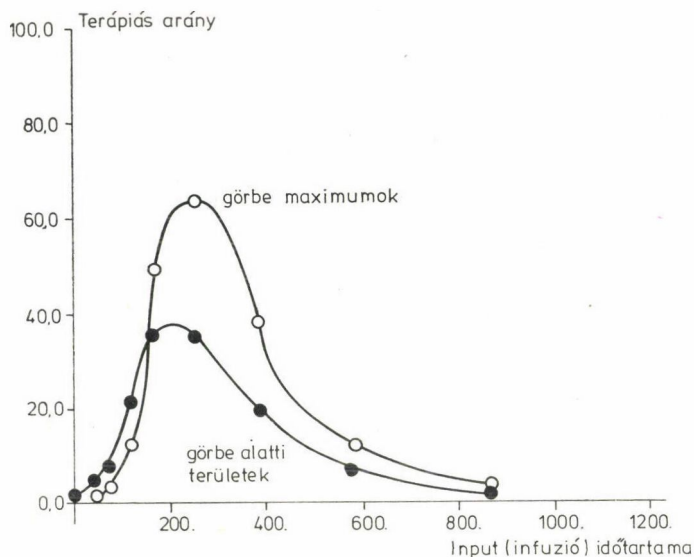
56. ábra Az 55. ábrán látható biofázisos gyógyszer szinteket terápiás, valamint toxikus hatás intenzitásokká alakító dózishatás görbék



57. ábra Különböző időtartamok alatt beadott egységnyi gyógyszer mennyiség által kiváltott terápiás, valamint toxikus hatás

indexe. A korábbiakban elmondottak szerint, a dózis-hatás görbéket kalibrációs összefüggésként felhasználva, a biofázisos gyógyszer szintekből a várhatóan kialakuló biológiai hatás számítható. Az 57. ábrán az így meghatározott terápiás valamint toxikus hatás — idő görbék szerepelnek a különböző idők alatt beadott egységnyi dózist követően.

A hatás profilok alakja nyilvánvalóan a megfelelő dózis-hatás görbék alakjában meglévő eltéréseket tükrözi, mivel a közös biofázisos feltételezésével a különböző hatásokért ugyanaz a biofázisos gyógyszer szint a felelős. Megjegyzendő, hogy a hatás-idő görbék maximumában valamint a görbe alatti területben az azonos nagyságú összdózis ellenére jelentős különbségek vannak. Amennyiben az infúziós sebesség túlságosan lassú, a hatás majdnem teljesen megszűnik, szemléltetve azt a tényt, hogy 100%-os biológiai hozzáférhetőségű készítmény nem megfelelő adagolás esetén farmakológiailag teljesen hatástalan maradhat. Az 58. ábra a terápiás, illetve toxikus válasz görbe maximális intenzitásainak valamint görbe alatti területeinek viszonyát mutatja az infúziós idők (az infúziós sebességek reciprokanak) függvényében. Ezeket az eredményeket használva kritériumként, az optimális nulladrendű



58. ábra Egységnyi dózis által kiváltott terápiás (—○—), valamint toxikus hatás intenzitás időfüggvények (—●—) maximumainak és görbe alatti területeinek aránya az adagolási idő függvényében

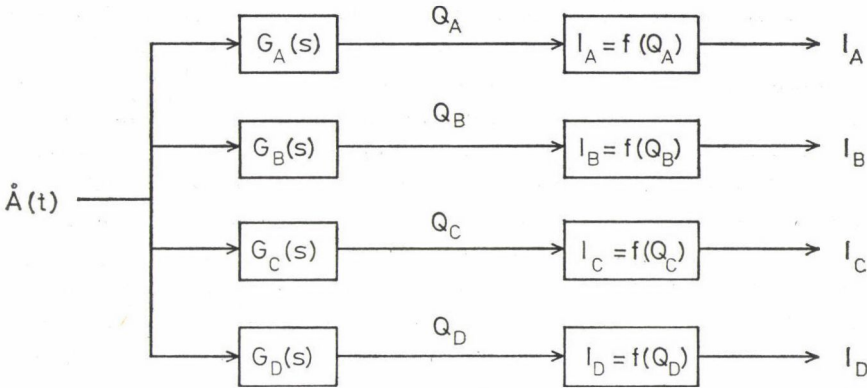
infúziós sebesség alkalmazása éppen a terápiás arány maximumát biztosítja. Ebben az esetben a gyógyszer a kívánt terápiás aktivitását fejt ki és egyben az adott készítmény maximális terápiás hatékonyságú alkalmazása valósul meg.

#### 6.2. Optimális gyógyszer input időbeli meghatározása különböző biofázisok esetén

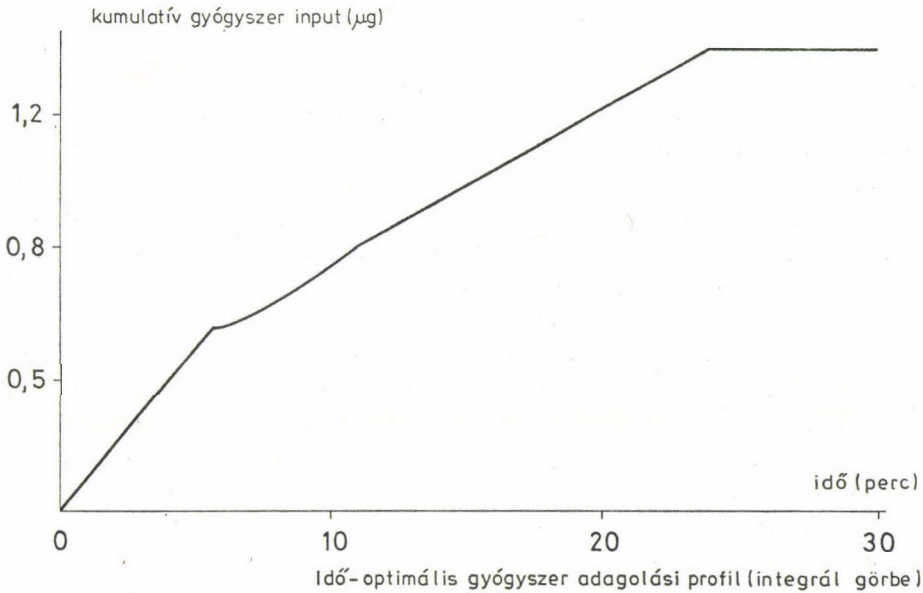
Egy idő-optimális gyógyszeradagolási példát mutatunk be az alábbiakban, melyet szintén számítógépes szimulációval tanulmányoztunk. Az alábbi feladatot tételeztük fel: biztosítsuk a maximális terápiás gyógyszerhatás 80%-ának elérését minimális idő alatt, miközben nem haladjuk meg a megengedhető toxikus mellékhatások intenzitásainak 50, 40, ill. 20%-át. A feladat az így definiált gyógyszer adás időfüggvényének meghatározása. A terápiás valamint toxikus mellékhatásokat A, B, C, D betűkkel jelöltük. Noha rendszerünk feltételezett, az egyes hatásokra vonatkozó alábbi összefüggések megfigyelt farmakokinetikai viselkedésből származnak. Valamennyi készítményre a kívánt terápiás választ, valamint még megengedhető toxikus szinteket klinikusokból, farmakokinetikusokból, farmakológusokból és toxikológusokból álló csoportnak kell rögzíteni előzetesen a gyógyszerrel kapcsolatban szerzett ismeretek alapján.

Vizsgált rendszerünk block diagramját az 59. ábrán tüntettük fel. A 60. ábra a számítások eredményeként kapott időoptimális gyógyszer input

INPUT  $\longrightarrow$  ÁTVITEL  $\xrightarrow{\text{biofázisos gyógyszer szint}}$  ÁTALAKÍTÁS  $\longrightarrow$  FARMAKOLÓGIAI VÁLASZ



59. ábra Egyetlen gyógyszer input, valamint négy, szimultán fellépő farmakológiai válasz között fennálló összefüggések bloksémája



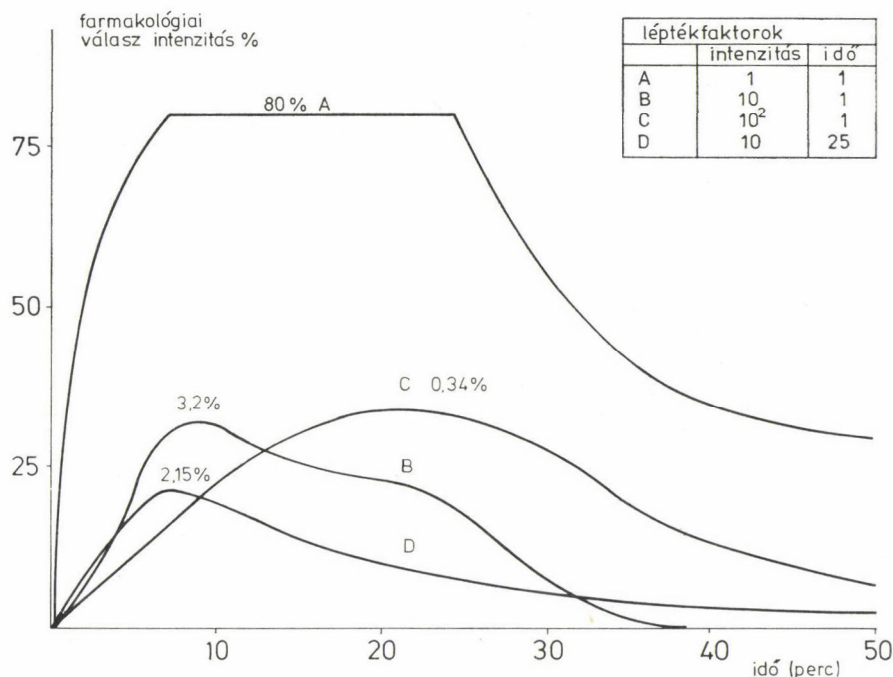
60. ábra Idő-optimális gyógyszer adagolási profil (integrál görbe)

függvényt mutatja. Az adagolást kumulatív mennyiségekkel jellemeztük, azaz az ábra a megfelelő időpontig beadott gyógyszer mennyiségeket mutatja. A számításainknál használt matematikai módszert (funkcionális analízis), valamint számítógépi programot korábban a kőolajfeldolgozó iparban desztillációs kolonnák optimalizálására alkalmazták. A meghatározott optimális gyógyszer input az ábrán látható módon három szakaszból áll. Az első periódusban 5.56 percig 0.1 mcg/min állandó infúziós sebességet állítunk be. Ezt követi egy exponenciálisan csökkenő sebességű infúziós szakasz, míg végül a stacionárius 0.0464 mcg/min infúziós sebességet alkalmazzuk. Ez utóbbi infúzió állandósult állapotban biztosítja az A terápiás hatás 80%-ának fenntartását. Mint ahogy ez a 61. ábrából kitűnik, a kívánt terápiás szintet 5.56 perc alatt érjük el. Érdekes megjegyezni, hogy amennyiben az infúziós sebességét végig arra az értékre állítanánk, mely állandósult állapotban biztosítja az előírt 80%-os terápiás hatást, 50 percre lenne szükség ahhoz, hogy a kívánt szintet 1%-ra megközelítsük. Látható, hogy az optimális input a szükséges időt kilenced részére csökkenti. Még ennél is jobb eredményt érhetünk volna el, ha a lehetséges inputok körét nem korlátozzuk nulladrendű, ill. exponenciális függvény szerinti adagolásokra, illetve ha impulzuszerű (bólus) adagolás lehetőségével is számolunk.

A 61. ábrából ugyancsak kitűnik, hogy a toxikus mellékhatások szintjei jóval a megengedett 50, 40, ill. 20%-os határokon belül esnek. A D válasz ábrázolásánál az időkoordinátát 1/4-ére zsugorítottuk — a jobb ábrázolhatóság végett — és így az ott látható 10 perc a valóságban 40 percre felel meg. A D válasz alakulásából egyébként az is megállapítható, hogy az olyan „mély kompartmentumbeli” gyógyszer szint függvénye, melyet lassú transzport folyamatok szabnak meg. A gyógyszer nem szabályozott, krónikus adagolását követően, magas gyógyszer szint alakulhat ki e mély kompartmentumban, mely súlyos toxikus hatásokat eredményezhet. Ez utóbbiak hosszú ideig fennmaradhatnak.

Az elmondottakból következik továbbá, hogy amennyiben példánkban éppen a D hatás lenne a terápiás cél, gyorsan abszorbeálódó dózis egyszeri adása viszonylag hatástalannak bizonyulna. Az elmondottak arra figyelmeztetnek, hogy potenciálisan hatékony gyógyszereket esetlegesen nem alkalmazunk látszólagos hatástalanságuk miatt, noha megfelelő dózizálás mellett igen jelentős hatást fejthetnének ki. Az ilyen megfontolások csak aláhúzzák a szabályozott gyógyszeradagolás jelentőségét. A szisztémás keringésbe juttatandó, elméletileg szükséges gyógyszer input programozott intravénás infúzióval a gyakorlatban pontosan megvalósítható. Ugyanakkor, megfelelő gyógyszer adagoló rendszerek tervezésével, ez a cél — ha csak megközelítően is — de más utakon történő gyógyszer adással is elérhető.

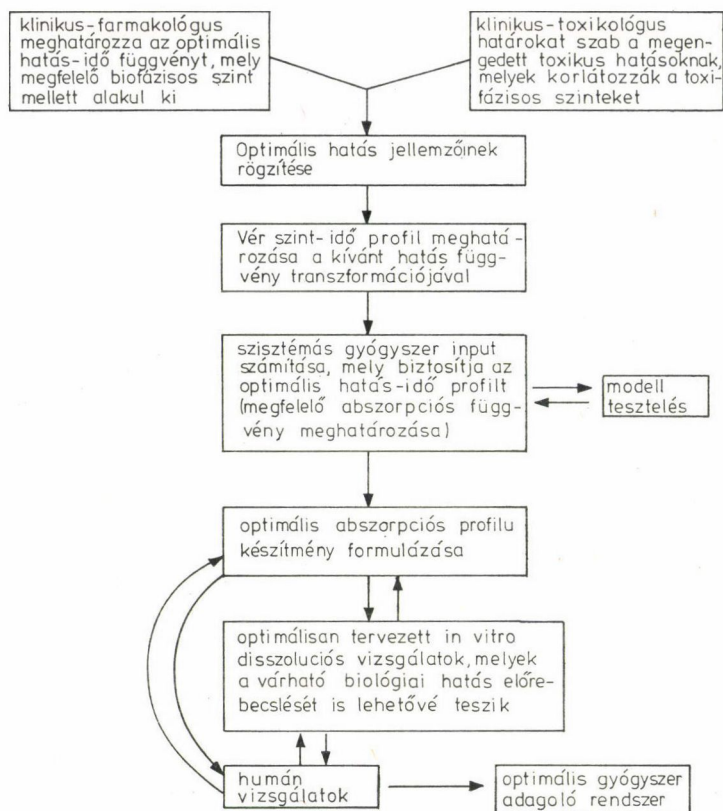




61. ábra Az idő-optimalis gyógyszer input hatására fellépő terápiás A valamint toxikus hatások B, C, D intenzitása az idő függvényében

### 7. Gyógyszeradagoló rendszerek tervezésének elméleti szempontjai

A 62. ábrán szemléltetett folyamatára optimális gyógyszer termékek tervezésének és készítésének idealizált modelljét mutatja. Mivel új kémiai szerkezetű gyógyszerek piacra hozatala egyre növekvő költségeket igényel, előrelátható, hogy gazdaságilag előnyössé válik majd már meglévő termékek terápiás hatékonyságának növelése. Várhatóan a gyógyszeripar is egyre nagyobb figyelmet szentel majd ennek a törekvésnek, mely új, hatékonyabb felhasználást lehetővé tevő gyógyszer adagoló rendszerek kidolgozását jelenti. Figyelembe véve továbbá, hogy 1. az új gyógyszerekkel kapcsolatos marketing költségek rohamosan emelkedtek az elmúlt években és 2. az US. Food and Drug Administration állásfoglalása szerint a gyógyszergyártóknak a leg-hatékonyabb készítményt kell szolgáltatniuk az eredeti, elsőként piacra hozott készítmény helyett, nem nehéz előre látni, hogy a gyógyszergyártók a közeli jövőben fokozottabban felismerik az új gyógyszerformulák kidolgozásának gazdasági előnyeit. Mivel a biológiai hatékonyság a kiváltott farmakodinamiás válasz alapján ítéltető meg, az előadásban említett szabályozás technikai módszerek, mint pl. a „fekete doboz” analízis, valamint optimalizálási eljárások alkalmazása az ilyen növelt hatékonyságú készítmények



62. ábra Optimális hatású gyógyszerkészítmények előállításának idealizált folyamatábrája

kifejlesztését segíthetik elő. Az itt közreadott eljárások olyan esetekben is lehetővé teszik az optimális gyógyszer adagoló rendszerek gyakorlati megvalósítását, melyeknél a gyógyszer hatásmechanizmusa még nem ismert.

#### IRODALOM

- Cosgrove, R. J. és Smolen, V. F.: Systems for automatic feedback-controlled administration of drugs: Analog and digital optimal adaptive control of thiopental anesthesia. Innovations in Biomedicine: Proceedings of the San Diego Biomedical Symposium 1978, J. I. Martin (Ed.), Academic Press, New York. (1978).
- Smolen, V. F.: Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol., **18**, 495 (1978).
- Smolen, V. F.: Proc. Int. Conf. Cybern. Soc., 340 (1976).
- Smolen, V. F., Williams, E. J., és Kuehn, P. B.: Can J. Pharm. Sci. **10**, 95 (1975).
- Smolen, V. F.: J. Pharmacokinet. Biopharm. **4**, 337 (1976).
- Smolen, V. F.: J. Pharmacokinet. Biopharm. **4**, 355 (1976).
- Smolen, V. F., Turrie, B. D., és Weigand, W. A.: J. Pharm. Sci. **61**, 1941 (1972).
- Smolen, V. F., Williams, E. J., és Kuehn, P. B.: Drug Dev. Commun. **1**, 143 (1974–1975).
- Smolen, V. F., Williams, E. J., és Kuehn, P. B.: Drug Dev. Commun. **1**, 231 (1974–1975).
- Smolen, V. F., és Erb, R. J.: J. Pharm. Sci. **66**, 297 (1977).
- Smolen, V. F., és Weigand, W. A.: J. Pharm. Sci. **65**, 1718 (1976).
- Smolen, V. F.: J. Pharma Sci. **60**, 878 (1971).