

TOVÁBBKÉPZŐ KÖZLEMÉNYEK

Gyógyszerészet 50. 667–675. 2006.

A pozitron emissziós tomográfia a központi idegrendszeri gyógyszerkutatásban

Dr. Gulyás Balázs

A pozitron emissziós tomográfia (PET) egy olyan nem-invazív biológiai képalkotó eljárás, mely alkalmas pozitron emittáló izotópokkal jelzett molekulák emberi testben történő eloszlásának anatómiai feltérképezésére és időbeli követésére. A PET érzékenysége lehetővé teszi pikomoláris molekula-koncentrációk in vivo mérését és azok időbeli változásának követését is. Az elmúlt években az új gyógyszer-jelölt molekulák radiokémiai jelölése és PET-tel történő in vivo követése vagy radioligandumokkal együtt történő vizsgálata a gyógyszerkutatás mindennapos eszköztárának része lett. Mindez különösen érvényes a központi idegrendszerre ható gyógyszerek kutatására-fejlesztésére. A PET segítségével a gyógyszerfejlesztés ideje és költségei jelentősen csökkenthetők. A jelen rövid összefoglaló a PET központi idegrendszeri gyógyszerkutatásban betöltött szerepének alapjait tekinti át.

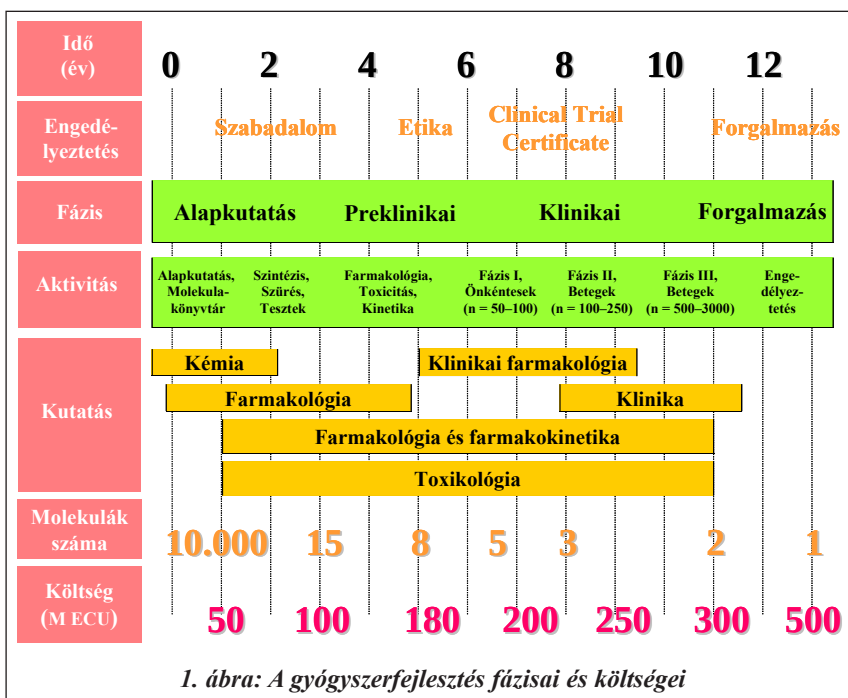
Bevezetés

A neurológiai és pszichiátriai megbetegedésekben használt új gyógyszerek fejlesztésének egyik alapvető problémája, hogy az esetek túlnyomó többségében megfelelő *in vitro* és *in vivo* állatmodellek hiányában kell a kutatást és fejlesztést folytatni. Az elmúlt évtizedekben az orvosbiológiai funkcionális képalkotási módszerek, ezen belül is elsősorban a pozitron emissziós tomográfia (PET), bekapcsolódása a gyógyszerkutatásba, e terület fejlődésében forradalmi változást hozott. A PET segítségével a jelzett molekulák sorsa az élő szervezetben belül, így a központi idegrendszerben is, közvetlenül követhető, megjeleníthető, mérhető, modellezhető. A PET jelentősen lerövidíti a központi idegrendszeri gyógyszerek fejlesztésének és tesztelésének időtartamát és csökkenti költségeit.

Egy új gyógyszermolekula kifejlesztése nemcsak sokéves, de rendkívül költséges feladat. A „molekulától gyógyszerig idő” a jelenlegi feltételrendszerek mellett jóval 10 év fölött van, és egy új gyógyszermolekula piacra vitele átlagosan 300–500 millió Euro körüli összegbe kerül, bár egyes felmérések még ennél jóval magasabb összegeket is emlegetnek (1. ábra). Az elmúlt két évtizedben a PET alkalmazása a gyógyszerkutatásban bebizonyította, hogy elsősorban a központi idegrendszerre ható molekulák esetében mind a gyógyszerfej-

lesztés ideje, mind annak költségei jelentősen lecsökkenthetők.

A legtöbb központi idegrendszerre ható gyógyszermolekula hatását a neurotransmitter-neuroreceptor rendszerek útján fejt ki. Az elmúlt évtizedek során több száz központi idegrendszeri receptort illetve hozzájuk kötődő transzmittert írtak le. Az esetek jelentős részében ezen rendszerek élettani szerepe ismert, s valamennyire ismerjük az egyes neurológiai vagy pszichiátriai betegségekben játszott szerepüket is. Számos receptor-transzmitter rendszer esetében azok pontos funkciója és patofiziológiai szerepe még tisztázásra vár. A központi idegrendszerre ható gyógyszermolekulák fejlesztésének jelenlegi fő iránya a funkcióiban



I. táblázat**A PET néhány lehetséges alkalmazása a központi idegrendszeri gyógyszerfejlesztésben****Farmakokinetika (gyógyszerek szervezetben belüli mozgása):**

- A vér-agy-gáton való áthatolás
- Agyi felvétel és eloszlás
- Dózis, plazmakoncentráció és agyi telítettség (okkupancia) viszonya
- Biohasznosíthatóság
- Abszorpció, eloszlás és elimináció

Farmakodinamika (terápiás hatások és mellékhatások):

- Receptorkötés, hatások és mellékhatások viszonya
- Regionális farmakológiai és élettani (vérátáramlás, anyagcsere stb.) hatások viszonya
- A gyógyszer beadása előtti és utáni élettani állapotok összehasonlítása

Gyógyszertesztesztelés:

- Állatkísérletes mérések és modellek tesztelése emberben
- Összehasonlító gyógyszerhatás vizsgálatok speciesek között (egér, patkány, majom, ember)
- Különböző gyógyszermolekulák hatásának összehasonlítása

Terápiatervezés:

- Egyéni terápiatervezés
- Terápiás hatások optimalizálása
- Mellékhatások csökkentése

azonosított és az egyes neuropszichiátriai betegségekben bizonyított szerepet játszó receptorrendszerek célbavétele.

Ennek a folyamatnak egyik korlátozó tényezője az, hogy számos pszichiátriai megbetegedés nem modellezhető állatban, vagy a gyógyszerfejlesztés során használt korábbi állatkísérletes modellek eredményeit nem lehet egyértelműen a működésében rendkívül fejlett és bonyolult emberi agyra alkalmazni. Így például szorongásban a beteg szubjektív élményei vagy schizofréniában a pozitív tünetek nem modellezhetők állatokban. Emiatt a központi idegrendszeri gyógyszerfejlesztés során alapvető igényként jelentkezik egy-egy gyógyszermolekula-jelölt mielőbbi emberben történő vizsgálata. Mind ennek a „közvetlenebb” kapcsolatnak a kialakításában, mind a gyógyszerfejlesztés egyes fázisainak felgyorsításában az elmúlt évek során kiemelkedő szerepet kapott a PET (**I. táblázat**).

A PET módszer alapjairól

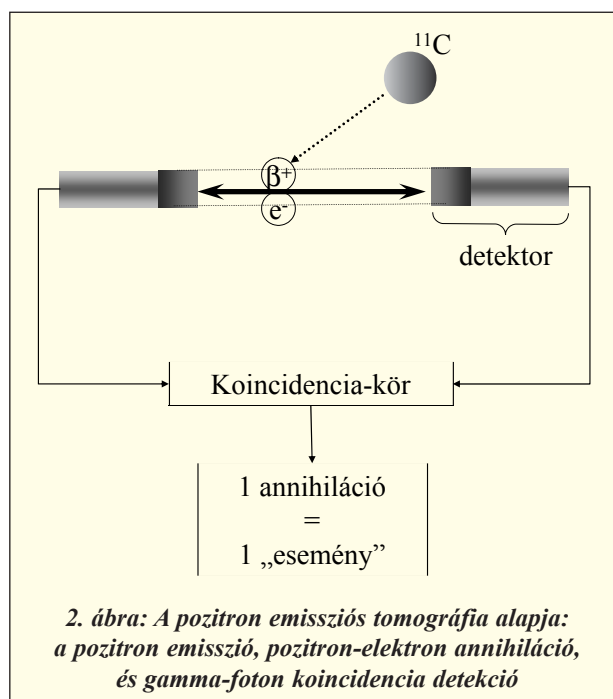
A PET lényege, hogy pozitron kibocsátással bomló izotóppal jelzett, biológiailag aktív jelzőmolekulákat juttatunk a szervezetbe, majd a szervezetből származó szétsugárzó fotonokat egy detektorrendszerrel érzékeljük. A jeleket számítógép memóriájában tároljuk, majd számítógépes program segít-

ségével két- illetve háromdimenziós „térképekké” rekonstruáljuk.

A PET módszerben felhasznált radioaktív izotópok pozitívan töltött elektron, azaz pozitron vagy más néven béta részecske (β^+) kibocsátásával bomlanak. A pozitron néhány millimétert (1–2 mm) megtéve találkozik egy elektronnal (e^-), s a két azonos típusú, de ellentétes töltésű elemi részecske „annihilálódik”: energiataartalmuk a találkozás helyétől egy egyenes mentén ellenkező irányban két 511 keV energiájú gamma foton formájában sugárzik szét. A két egyidejűleg kibocsátott gamma fotont szcintillációs kristálydetektorokkal regisztrálni tudjuk. Amennyiben a detektorokat úgynevezett „koincidencia-hálózat” segítségével egymással úgy kapcsoljuk párba, hogy a hálózat csak akkor adjon kimenő jelet, ha a detektorpár mindkét tagja néhány nanoszekundumon belül egy-egy 511 keV-os gamma fotont észlel, akkor egy kimenő jel arra utal, hogy a két detektor által meghatározott hasáb („detektorcsatorna”) térfogatán belül egy elektron-pozitron annihiláció történt (**2. ábra**).

A detektorokat körgyűrű mentén elhelyezve egy detektor számos más detektorral hozható pár-kapcsolatba, így egy detektorgyűrű síkjában számos detektorcsatorna alakítható ki. A PET kamera számos detektorgyűrűt tartalmaz, így axiális látótere az agyat vagy az emberi test egy nagyobb részét magába tudja foglalni.

A számos, pozitron kibocsátással bomló izotóp közül elsősorban azok alkalmasak biológiailag aktív molekulák jelzésére, melyek (i) az élő szervezetek gyakori alkotóelemei közé tartoznak, s (ii) melyek felezési ideje rövid, így az általuk okozott biológiai sugárterhelés alacsony. A PET-ben felhasznált izotópokat (úgyne-



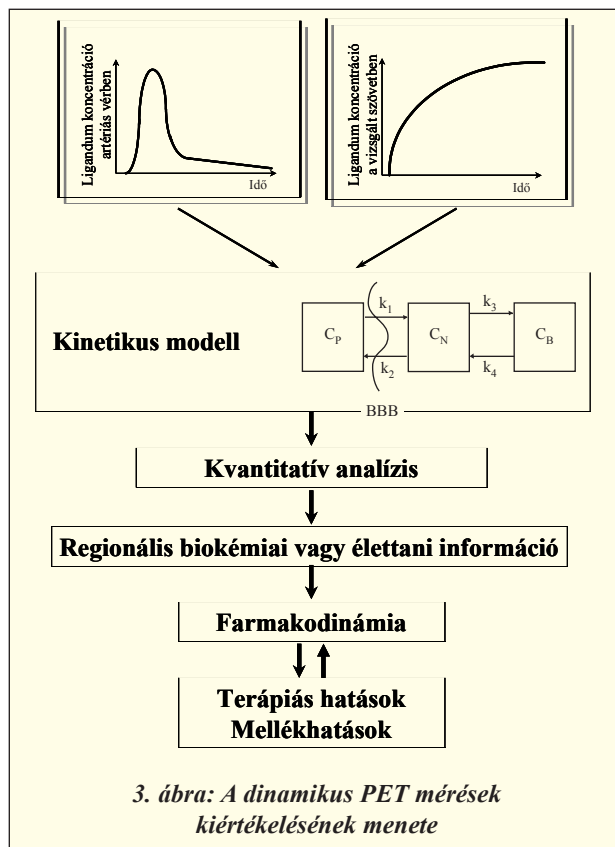
II. táblázat

A PET által vizsgált élettani, biokémiai paraméterek

Vérátáramlás
Vértérfogat
Fehérje szintézis
Molekuláris diffúzió
Szöveti pH
Anyagszere: oxigén, glükóz, aminosavak stb.
Receptor és transzporter rendszerek: felvétel, eloszlás, kötődés, telítettség
Farmakodinamika
Farmakokinetika

vezett „bioizotópokat”) ciklotron segítségével állítják elő. A leggyakrabban használt izotópok a ^{18}F és a ^{11}C , a ritkábban használtak közé elsősorban a ^{13}N és a ^{15}O tartoznak. A bioizotópokat rádiokémiai reakciók során biológiailag aktív jelzőanyagokba építjük be. Amennyiben a jelzőanyag egy receptorhoz kötődik, neve radioligandum. A jelzőanyagok segítségével számos biokémiai, élettani funkció vizsgálható állatban illetve emberben (II. táblázat).

Az emberi szervezetbe beadott jelzőanyagok koncentrációja általában a nanomoláris-pikomoláris tartományba esik, s így a legkülönbözőbb jelzőanyagok használhatók humán vizsgálatokban farmakológiai aktivitás kiváltása illetve kémiai toxicitás veszélye nélkül. Klinikai PET vizsgálatok során leggyakrabban az anyagszere mérésére szolgáló 2-deoxi-2- ^{18}F fluoro-D-glukózt (FDG-t) használják. A klinikai kutatásokban, a ligandum- illetve gyógyszerfejlesztés során az elsődlegesen használt radionuklid a ^{11}C , melynek 20 perces felezési ideje egyszerre jelent előnyt és hátrányt. Előnye, hogy a radioaktivitás hamar távozik a testből, vi-



szonylag kicsiny sugárterhelést okoz, a vizsgálatok egy napon belül többször ismételhetők. Hátránya viszont, hogy a radiokémikusoknak kevés idő áll a rendelkezésükre a szintézisre, nem mindig érhető el vele egyensúlyi állapot stb. A szénatom önmagában is – mint a szervezkémia és biokémia legfontosabb eleme – ideális kémiai jelölt a radiokémiai jelölésre, hiszen általa a szervezet kémiai folyamataiban résztvevő szinte minden molekula jelölhető. Korábban ritkábban, az el-

III. táblázat

A PET vizsgálatra alkalmas molekulák kiválasztási szempontjai

Radiokémiai jelölés lehetősége	- Bioizotóppal jelölhető legyen (^{11}C vagy ^{18}F) - A radiokémiai jelölés magas specifikus aktivitást adjon - A radiokémiai jelölés ne változtassa meg a molekula tulajdonságait - A radiokémiai jelölés ne eredményezzen olyan metabolitokat, amelyek átjutnak a vér-agy gáton
Biokémiai paraméterek	- Megfelelő affinitás a megcélzott receptor rendszerhez (0,01–5 nM között; az ideális affinitás az adott receptorrendszertől függ) - Nagy szelektivitás az adott receptor rendszer irányába (optimálisan százszorosnál magasabb, mint más receptorok irányába) - Alacsony nem-specifikus aktivitás - Az agyon belül kevés vagy semmi jelzett metabolit; amennyiben ilyen van, annak koncentrációja gyorsan csökkenjen
Agyi felvétel és eloszlás	- Jó penetráció a vér-agy gáton keresztül - Lipofilitás: log P 1-4 - Alacsony 'volume of distribution' (Vd) - Alacsony plazma protein kötődés - Alacsony vagy semmi ilyen kötődés a periférián

múlt időben egyre gyakrabban használják a 110 perces felezési idejű ^{18}F -et, főleg olyan esetekben, amikor a rövidebb felezési idejű ^{11}C -ligandummal nem érhető el a mérésekhez szükséges egyensúlyi állapot.

Statikus PET vizsgálatok során a jelzőanyag jelenlétét a vérben és szövetekben állandónak tételezzük föl, s a regionális radioaktivitás koncentrációkból (nCi/cm^3) megfelelő állandók segítségével közvetlenül tudunk a regionális jelzőanyag koncentrációkra (nmol/cm^3) következtetni. Dinamikus PET vizsgálatok során a rövid időtartamú mérések egymást követik, s így a radioaktív jelzőanyagok szöveti kinetikáját követni tudjuk. A dinamikus vizsgálatok kiértékelése során a PET-tel vizsgált paraméterek (pl. vérátáramlás, anyagcsere, receptor-sűrűség) változásai alapján matematikai modellek segítségével lehet a jelzett molekula szöveti eloszlását és az eloszlás kinetikáját modellezni (3. ábra).

A PET-tel történő ligandum- és gyógyszerfejlesztés szempontjai

A PET segítségével történő gyógyszerfejlesztés és -tesztelés, valamint a PET radioligandum-fejlesztés

IV. táblázat
A radiokémiailag megjelölt gyógyszermolekulák legfontosabb paraméterei

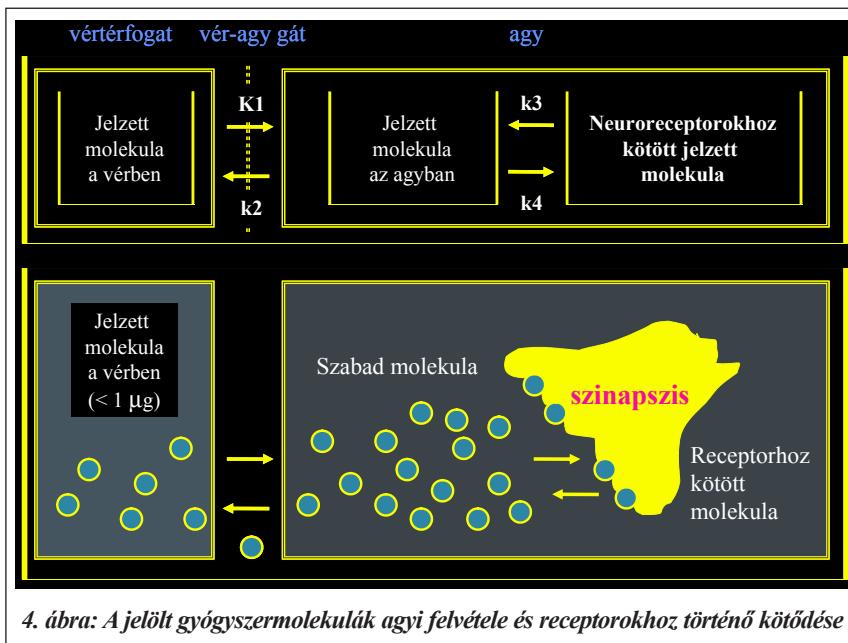
Paraméter	Jelölés	Egység
<i>In vitro</i> affinitás az adott receptorhoz	$K_d / K_i / IC_{50} / K_m$	nM
Szelektivitás (az adott receptorhoz és egyéb receptorokhoz való affinitás aránya)		
A kötőhelyen való koncentráció	$B_{\max}$	pM/ml
Kötési affinitás	$k_{-1} / k_{\text{off}} / k_4$	$\text{sec}^{-1}, \text{min}^{-1}$
A kötődés reverzibilitása	k_{off}	
Disszociációs állandó	K_d	
Egyensúlyi disszociációs állandó	Ratio	
Specifikus affinitás/nem-specifikus affinitás aránya		
Potencia	EC_{50}	μM
Toxicitás	LD_{50}	mg/kg
Specifikus kötődés	$B_{\max}$	
Nem-specifikus kötődés	Log P	
Plazma protein kötődés		
Vér-agy gát permeabilitás	Log P	
Szöveti clearance		
Eloszlási térfogat	Distribution volume	
Kötési potenciál	BP	
Receptor telítettség	%	

sok szempontból azonos elemeket tartalmaz, hiszen egy receptorrendszerhez jól kötődő gyógyszerjelölt molekula radioligandum formájában akár PET diagnosztikumként is hasznosítható, mint azt többek között a ^{11}C -flumazenil példája is mutatja. A molekulának több szempontból alkalmasnak kell lennie a PET vizsgálatok céljára (III. táblázat).

A fejlesztés folyamata során figyelembe veendő legfontosabb paramétereket a IV. táblázat mutatja. Különös szempont a molekula target-mechanizmusainak megértése, hiszen a radiokémiai jelölés végcélja valójában nem

V. táblázat
Gyógyszer- és ligandummolekulák receptoron kifejtett aktivitásának és hatékonyságának viszonyai a GABA-benzodiazepin receptorrendszer példáján bemutatva

Intrinsic activity: Intrinsic efficacy:	-1 max <<<	<	0 min -	>	+1 max >>>
Agonizmus-Antagonizmus	Agonista		Antagonista	Inverz agonista	
	teljes	részleges		részleges	teljes
Példák: Klasszikus benzodiazepinek	Diazepam Flunitrazepam Alprazolam Flurorodiazepam Lorazepam Triazolam		2-Oxoquazepam		
Újabb benzodiazepinek	Midazolam Bretazenil Suriclone	Ro-16-6028 Flumazenil	Ro-15-1788	Ro-15-4513	Ro-19-4603
Ciklopirrolonok Egyéb		Abecamil	ZK 93426		



egy magányos molekula megjelölése, hanem egy neurotransmitter-neuroreceptor komplexum jelölése. Azaz a radiokémiai jelölés nem befolyásolhatja a megjelölt neurotransmitternek a receptorral szembeni viselkedését.

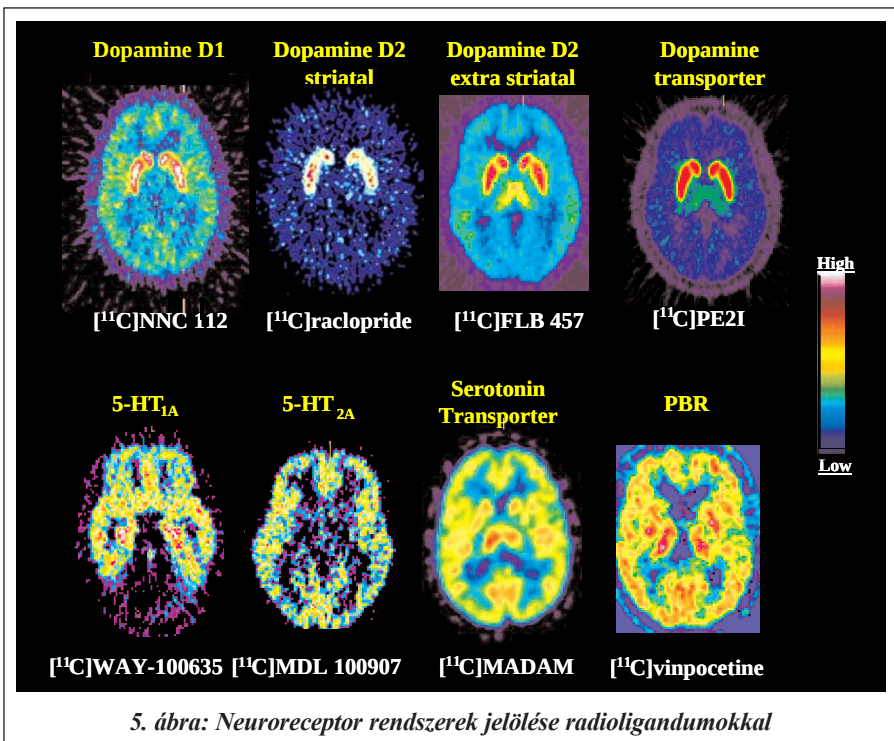
További fontos szempont a megjelölt ligandumok vagy gyógyszer-molekulák receptorrendszeren történő belső aktivitása (intrinsic activity) és hatékonysága (intrinsic efficacy) (*V. táblázat*), amelyek megértése nélkülözhetetlen az eredmények értékelésekor.

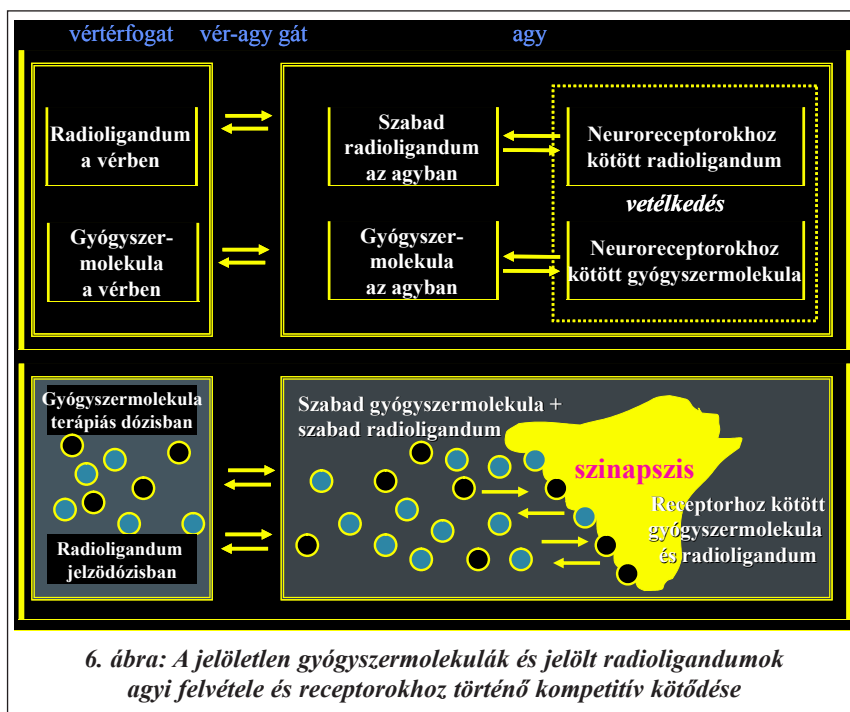
A közvetlen út: gyógyszer-molekulák radiokémiai jelölése

A biológiai képalkotó eljárások megjelenése előtt nem volt lehetőség gyógyszerek agyi koncentrációjának közvetlen mérésére. A PET megjelenése ezt lehetővé tette: PET-tel a radiokémiai megjelölt gyógyszer-molekulák agyi felvételét, globális és regionális agyi koncentrációját mérni tudjuk. A módszerrel a szubpikomoláris (10^{-12} M/l) tartományokban is pontos kvantitatív mérés végezhető. A hatékony radiokémiai jelölés magas specifikus aktivitást eredményez, azaz a végtermékben magas a jelzett/nem-jelzett gyógyszer-molekulák aránya. Ennek eredményeképpen a jelzett molekula már mikrogrammos-nanogrammos mennyiségben is elegendő egy

PET vizsgálat elvégzéséhez. Ez a „tracer dose”, azaz jelző dózis, amely a kvantitatív PET mérésekre elégséges, de farmakológiai hatása nincsen, így még a preklinikai fázisban lévő gyógyszerjelölt molekulák is használhatók PET vizsgálatokban. Az általános nemzetközi gyakorlat szerint a rágszálakon végzett toxicitási teszt eredményei és negatív genotoxicitási teszt alapján a nemzeti gyógyszerészeti hatóságok engedélyezik a tracer dózissal történő PET vizsgálatok elvégzését. Így nagyszámú gyógyszer- vagy gyógyszerjelölt-molekula vizsgálható hatékonyan PET segítségével.

A jelölt gyógyszer-molekulát intravénásan juttatjuk be a kísérleti állat vagy ember szervezetébe, majd az a vér-agy gáton át jut az agyba és az idegsejteken lévő receptorokhoz kötődik (*4. ábra*). Az agytérfogatban mért radioaktivitás mértékéből következtetni tudunk a teljes agyi felvételre, a beadott össz-radioaktivitás arányában. A központi idegrendszerre ható, PET-tel eddig vizsgált molekulák többsége 1%-nál nagyobb mennyiségben (általában 1 és 8% között) jut be az agyba. A 0,4% alatti agyi aktivitás gyakorlatilag azt jelenti, hogy az anyag nem jut át a vér-agy gáton és csupán az agyi vaszkulaturában lévő mennyiségét mérjük PET-tel. Természetesen az egyes re-





ceptorrendszerekhez magas affinitást mutató ligandumoknak az agyon belül specifikus kötődést (*specific binding*) kell mutatnia, s mivel az agyi receptorrendszerek térbeli eloszlása nem homogén, a specifikus kötődést mutató radioligandumok agyon belüli eloszlása inhomogén és hűségesen követi az adott receptorrendszer agyon belüli sűrűségeloszlását (5. ábra).

A közvetett út: ligandum-gyógyszer kölcsönhatások vizsgálata

Számos gyógyszerjelölt molekula kiváló gyógyszernek bizonyulhat, de előfordulhat, hogy radiokémiai jelölésre nem alkalmas (például a kémiai szerkezete a pozitron emittáló izotóppal történő igen rövid jelölési folyamatot nem teszi lehetővé), vagy valamilyen megfontolásból nem is áll szándékunkban radiokémiai

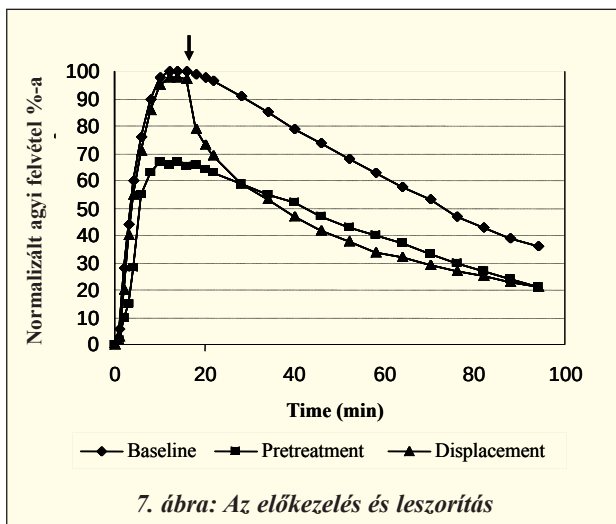
lés, pretreatment), illetve a ligandum beadása után (leszorítás, displacement) (7. ábra).

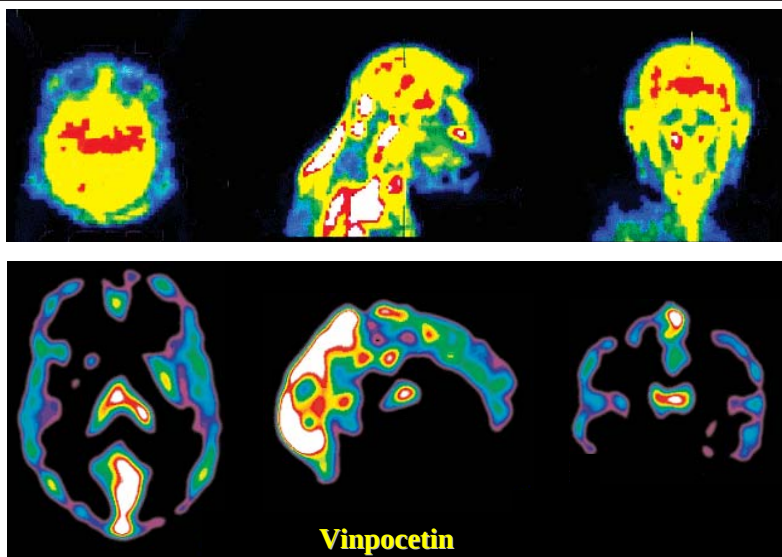
A receptor okkupancia a teljes receptorállomány azon része (%-a), amelyiket a jelöletlen molekula leköt. Az elmúlt években PET-tel legrészletesebben az antipszichotikumok kötését vizsgálták. Gyakorlatilag minden neuroleptikum nagy affinitással kötődik a dopamine D2/D3 receptorokhoz, így jól karakterizált D2/D3 radioligandumokkal receptorkötődésük, okkupanciájuk nagy pontossággal mérhető.

Farmakológiai és élettani hatások együttállásának követése – a vérátáramlásra és anyagcserére gyakorolt gyógyszerhatások mérése

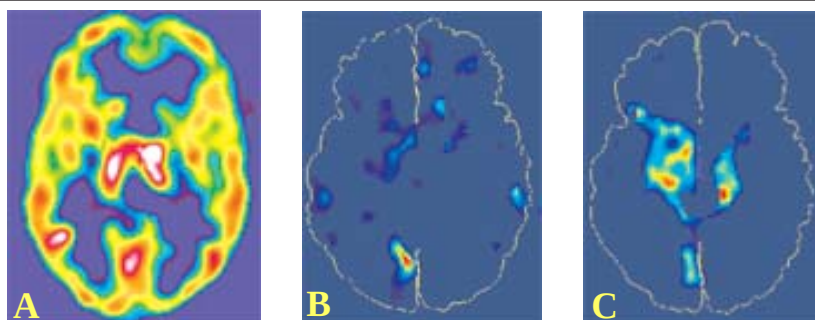
Habár a gyógyszerek fejlesztésében leggyakrabban magát a gyógyszer-molekulát jelöljük meg, a gyógyszerek hatásának tanulmányozásában a PET más típusú alkalmazása is szerepet játszik, hiszen a PET segítségével számos élettani és biokémiai folyamatot követni és mérni tudunk, így a gyógyszereknek ezen folyamatokra gyakorolt hatása is mérhető. Leggyakrabban a glukózanycsere és a vérátáramlás regionális paramétereit mérjük a gyógyszeradást megelőzően, illetve azt követően. Így a gyógyszer farmakológiai hatását az élettani hatásaival lehet korrelálni. Amennyiben pedig a gyógyszer-molekulát is megjelöljük és annak szerkezetén, agyon belüli regionális eloszlásáról is részletes parametrikus információknak van, a regionális farmakológiai hatásokat a regionális biokémiai vagy élettani hatásokkal tudjuk összehasonlítani.

A vinpocetin, egy neuroprotektív hatású vincaalkaloid, a Cavinton hatóanyaga, a regionális agyi vér-





8. ábra: Jelölt gyógyszermolekulával (^{11}C -vinopocetin) történő agyi PET felvétel majomban (felső sor; IV adagolás) illetve emberben (alsó sor; orális adagolás)



9. ábra: A. Tracer dózisban adott ^{11}C -vinopocetin agyi felvétele IV adagolást követően. B. Egyszeri terápiás dózisban (30 mg) adott vinopocetin kezelés hatása a regionális agyi metabolizmusra (a szignifikánsan megnövekedett FDG felvételt mutató területek színessel jelölve). C. Egyszeri terápiás dózisban (30 mg) adott vinopocetin kezelés hatása a regionális agyi vérátáramlásra (a szignifikánsan megnövekedett ^{15}O -butanollal mért agyi vérátáramlást mutató területek színessel jelölve).

átáramlást és metabolizmust javítja. A ^{11}C -vel jelölt vinopocetin mind majomban, mind emberben inhomogén regionális agyi eloszlást mutat: a legmagasabb felvétel a talamuszban, a törzsdúcokban és a látókéregben van. Mindez elsősorban a Cavinton PBR-hez (perifériás benzodiazepin receptor) kötődésének tulajdonítható (8. ábra). Ugyancsak ezekben az agyi struktúrákban mérhető FDG-vel illetve ^{15}O -butanollal regionális agyi vérátáramlás és metabolizmus növekedés, jelezve azt, hogy a szernek nemcsak szisztémás (a keringési rendszerre gyakorolt) hatása van, ha-

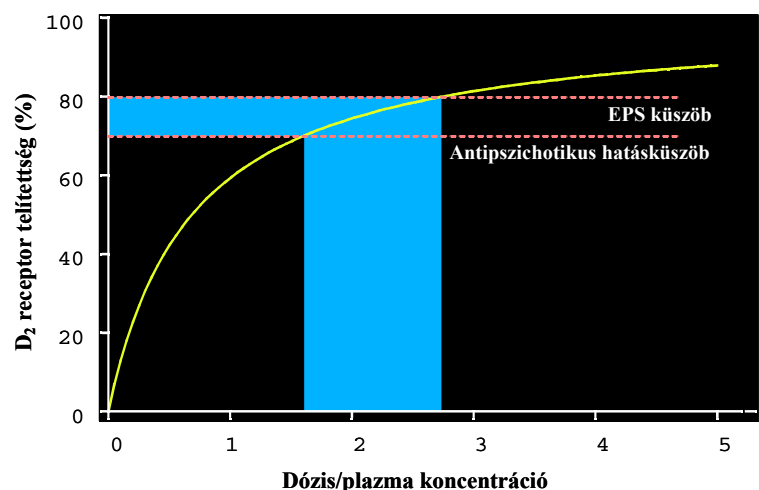
nem közvetlen központi idegrendszeri hatása is (9. ábra), és a farmakológiai hatás (amely a PBR-en keresztül érvényesül) illetve az élettani hatás (regionális vérátáramlás és metabolizmus növekedés) azonos agyi struktúrákban jelentkezik.

Receptor telítettség/okkupancia vizsgálata

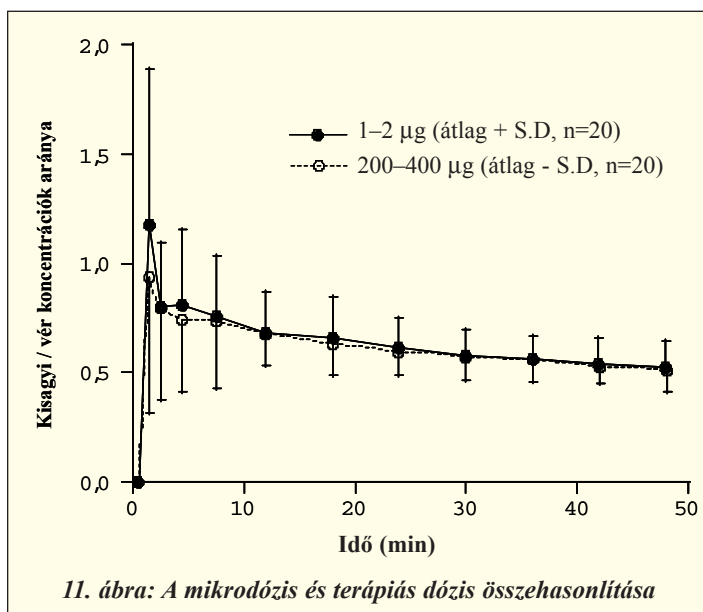
A receptorok telítettségének (okkupancia) vizsgálata a gyógyszeradagolás megtervezésénél kiemelkedő fontosságú, hiszen például a legtöbb központi idegrendszerre ható gyógyszer esetében az optimális hatás eléréséhez egy meghatározott receptor telítettség/okkupancia szint kell. Amennyiben

ezen telítettség alatt vagyunk, a terápiás hatás nem jelentkezik; ezen szintet jelentősen meghaladva viszont számos mellékhatás jelentkezhet. Erre tipikus példa a dopamin D2 receptorokon érvényesülő haloperidol hatás. A haloperidol terápiás hatását 75%-os telítettség mellett éri el; 80%-os telítettség felett már extrapiramidális mellékhatások jelentkeznek. Így a „telítettség/okkupancia-hatás” vizsgálatok kiemelkedő szerepet töltenek be a PET-tel történő gyógyszerkutatásban (10. ábra).

A telítettség vizsgálatának további jelentősége az alkalmazott dózis megválasztásánál van, ame-



10. ábra: A haloperidol 'receptor-telítettség – plazma koncentráció' hatás görbéje



lyet a „dózis-okkupancia/telítettség” összefüggés vizsgálatával mérünk. Ez az összefüggés általában egy hiperbolikus görbével írható le, amely azt mutatja, hogy a dózis egy idő utáni jelentős növelése számottevően már nem befolyásolja a telítettséget. Így az optimális dózis eléréséhez kisebb adagok is elegendők. Példa erre a szelektív 5HT_{2A} antagonistá MDL100907 alkalmazása: 9 mg-os dózisonál már

100%-os telítettség jelentkezett, amely – természetesen – nem volt tovább növelhető a dózis növelésével. Így a maximális terápiás dózis megállapításánál döntő szerepet játszhat a PET vizsgálat.

Amint a receptor telítettségi szintet jól lehet mérni PET segítségével, úgy az ilyen típusú mérések az optimális terápiás dózis beállítására is alkalmasak.

Mikrodózisú gyógyszeradagolás

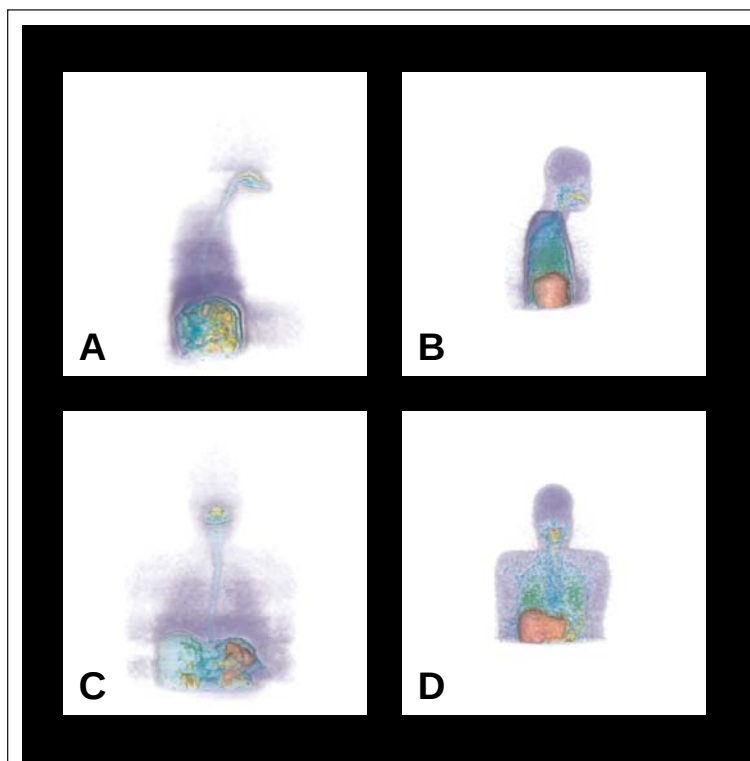
Az elmúlt évek tapasztalatai azt mutatják, hogy a legtöbb esetben a mikrodózisban (mikrogramm tartomány) adott jelzett gyógyszermolekulák sorsa teljesen hasonló a farmakológiai dózisban (milligramm tartomány) adott molekulák sorsához a leglényegesebb paraméterek tekintetében (agy-plazma koncentrációk aránya; az agyba bejutott frakció/szervezetbe bejutott teljes mennyiség viszonya stb.) (11. ábra). Számos esetben azonban a molekula plazmafehérjéhez történő kötődése az alkalmazott dózissal párhuzamosan változik, amely befolyásolja az agyba bejutott gyógyszermolekulák mennyiségét, hiszen csak a plazmában szabad állapotban található molekulák tudnak átjutni a vér-agy gáton. Ennek ismerete azonban továbbra is lehetővé teszi

mikrodózisú adagolásokból nyert ismeretek alkalmazását a terápiás dózist érintő kérdésekben. Azaz a mikrodózis-kísérletek eredménye prediktív értékű a teljeskörű gyógyszeralkalmazás esetére.

A mikrodózissal történő kísérletek előnye, hogy számos országban a hatóságok könnyebben engedélyezik a farmakológiai hatást nem okozó mikrodózisú alkalmazásokat a gyógyszerfejlesztés folyamatában. Így Európában és az Egyesült Államokban a gyógyszerfelügyeleti szervek (EMA, 2003; FDA, 2006) új szabályokat vezettek be mikrodózisú alkalmazások esetére. Az EMA (European Agency for the Evaluation of Medicinal Products) a mikrodózis fogalmát a farmakológiai dózis 1%-ánál kisebb (de 100 mikrogrammot meg nem haladó) dózissal alkalmazza.

A gyógyszermolekulák szervezeten belüli sorsa

A PET vizsgálatok során a jelzett molekulák szervezetbe való bejuttatása szinte kizárólag intravénás úton történik. A jelzett gyógyszermolekula perorális bevitelére



12. ábra: Egész test PET vizsgálat orálisan beadott jelzett gyógyszermolekulákkal. Szagittális (A és B) illetve koronális (C és D) felvételek 5 perccel (A és C) illetve 2 órával (B és D) az orális adagolást követően.

után történő egész-test PET felvételek viszont részletes információval szolgálhatnak a perorális gyógyszeradagolás „normális” viszonyairól: az idő múlásával mely szervek közt oszlik el a felvett radioaktivitás (12. ábra), azaz a jelzett gyógyszermolekula, és mennyi jut be a bélrendszerből a keringésbe, majd onnét az agyba. Természetesen a jelzett gyógyszermolekula a szervezetben belül metabolizálódik, ezért a PET vizsgálatok során a vérben illetve a plazmában lévő anyavegyületnek és metabolitjainak arányát folyamatosan mérni kell.

Záró gondolatok

A PET módszer az elmúlt évtized során a központi idegrendszeri gyógyszerkutatás nélkülözhetetlen elemévé nőtte ki magát. Az elmúlt években a nem központi idegrendszerre ható gyógyszerek kutatása és fejlesztése során is egyre intenzívebben veszik igénybe a PET vizsgálatokat. A módszer ugyan igen költséges, de segítségével mégis rendkívül költség-hatékonyan és gyorsan választ lehet kapni a gyógyszerfejlesztés egyes kritikus stádiumaiban (preklinikai fázis, klinikai I. fázis) eldöntendő kérdésekre.

IRODALOM

1. Farde, L.: The advantage of using positron emission tomography in drug research. Trends Neurosci., 19, 211–214. 1996. – 2. Halldin, C., Gulyás, B., Langer, O. and Farde, L.: Brain radioligands – State of the art and new trends. Q J Nucl. Med. 2., 139–152. 2001. – 3. Halldin, C., Gulyás, B. and Farde, L.: PET studies with Carbon-11 radioligands in neuropsychological drug development. Current Radiopharm. Design, 7., 1907–1929, 2001. – 4. Halldin C, Gulyás B, Farde L.: PET for drug development. Ernst Schering Res Found Workshop. 48., 95–109, 2004. – 5. Lee, C. M. and Farde, L.: Using positron emission tomography (PET) to facilitate CNS drug development. Trends Pharm Sci. 27, 310–316 (2006).

B. Gulyás: *PET in drug research of the central nervous system*

Positron Emission Tomography (PET) has revolutionised drug development strategies by being able to quantitatively measure and localise in precise anatomical context labelled molecule concentrations in picomolar ranges in the living body. The pharmaceutical industry extensively uses now-a-days PET in its everyday practice. With the help of PET investigations in late pre-clinical and early clinical phases of the drug development process, both the drug-to-molecule time and the costs of the development of a new drug can significantly be reduced.

Department of Neuroscience and Psychiatry Section, Department of Clinical Neuroscience, Karolinska Institute, S-171 77 Stockholm, Sweden (balazs.gulyas@ki.se)



MEDICOMM
Nyelviskola
Érdeklődni: 06 30 270 7316
www.medicomm.hu

ANGOLUL A GYÓGYSZERTÁRBAN!
INTENZÍV SZAKNYELVI TANFOLYAMOK GYÓGYSZERÉSZEKNEK!

Szituációk a patikában
Tünetek, betegségek megismerése
- Escetlírások a gyógyszerész és az orvos szemszögéből
Időpont: 2007. Január 22-26.

Egyéb ajánlataink:
- **Felzárkóztató tanfolyamok!**
- **Állásinterjúra előkészítő tanfolyamok!**