

AEROSZOL GYÓGYSZEREK LÉGÚTI KIÜLEPEDÉSÉNEK ÉS TISZTULÁSÁNAK SZÁMÍTÓGÉPES MODELLEZÉSE

Farkas Árpád¹, Jókay Ágnes¹, Fűri Péter¹, Horváth Alpár², Czitrovszky Blanka¹,
Balásházy Imre¹

¹Magyar Tudományos Akadémia, Energiatudományi Kutatóközpont
1121 Budapest, Konkoly Thege Miklós út 29-33, E-mail: farkas.arpad@energia.mta.hu

²Chiesi Hungary Kft., 1052 Budapest, Kristóf tér 4, E-mail: a.horvath@chiesi.com

Bevezetés

Az aeroszol gyógyszerek egyre elterjedtebbé válnak elsősorban az asztma és a krónikus obstruktív tüdőbetegség (COPD) terápiájának részeként, de intenzív kutatások folynak egyéb, nem légzőrendszeri betegségek gyógyszereinek a légutakon keresztül a szisztémás keringébe juttatásának területén is. Számos tanulmány és a klinikai tapasztalat is azt mutatja azonban, hogy különböző okok miatt a terápia számos esetben nem eléggé hatékony. A hatékonyság növelésének egyik lehetséges útja az egyén sajátosságait (légzési paramétereit) is figyelembe vevő gyógyszerválasztás és a gyógyszerbeviteli mód optimalizálása, Jókay *et al.* (2015). Ha pontosan ismerjük a gyógyszer légzőrendszeren belüli célterületét (receptorok lokalizációját) és el tudjuk érni, hogy a gyógyszer a megfelelő mennyiségben e megfelelő területre jusson, akkor növelhető a hatékonyság és csökkenthető a nem kívánt mellékhatások valószínűsége. Mindez azonban csak akkor lehetséges, ha azonosítjuk az összes, a légúti gyógyszerdepozíciót alapvetően befolyásoló paramétert és ezeket úgy kontrolláljuk, hogy kedvező légúti kiülepedésseloszlást kapjunk. Rendkívül fontos továbbá a légutakban kiülepedett gyógyszer sorsának az ismerete, különösen az, hogy a primer kiülepedésseloszlás hogyan változik a nyáktisztulás hatására. Jelen munka célja az asztma terápiájában használt leggyakoribb kombinált aeroszol gyógyszerek légúti kiülepedésseloszlásának és tisztulásának modellezése.

Módszer

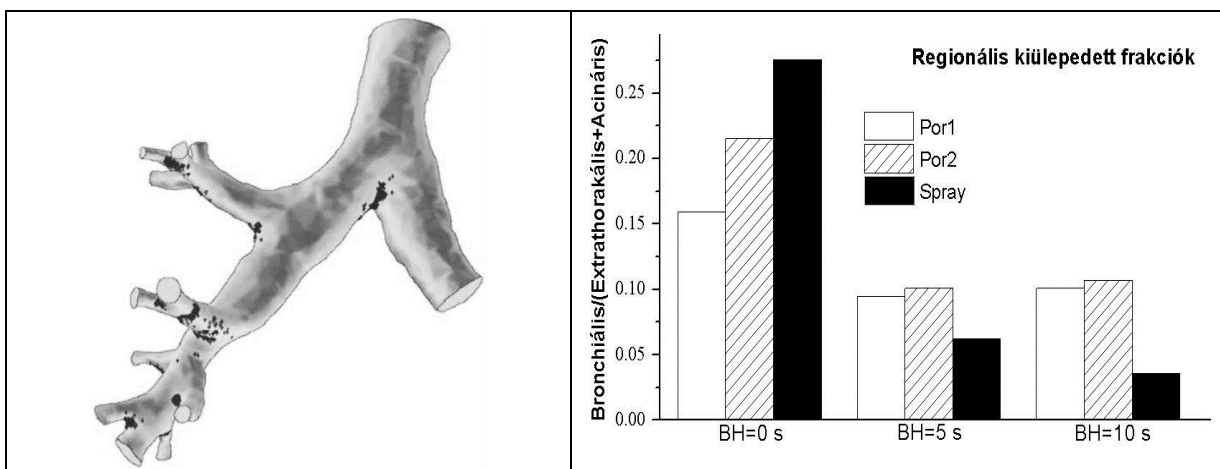
Az aeroszol gyógyszerek légzőrendszeri kiülepedésének szimulációját a Sztochasztikus Tüdőmodellel (Balásházy *et al.* 2007) végeztük. A modellezés bemenő adatait 10 páciens (5 felnőtt nő és 5 felnőtt férfi) valós légzésfunkciós adatai és a modellezett gyógyszerek tömeg szerinti aerodinamikai medián átmérői képezték. A felső légúti, a bronchiális és az acináris régiókban kiülepedett frakciókat két ismert por és egy túlnyomásos inhalációs oldat formájában adminisztrált aeroszol gyógyszerre számítottuk ki. A lokális kiülepedési mintázatokat numerikus áramlástan (CFD) módszerekkel határoztuk meg. Ugyancsak CFD módszerrel modelleztük a már kiülepedett részecskéknek a nyákmozgás és a diffúzió hatásaként kialakuló tisztulási pályáit.

Eredmények

A belélegzett aeroszol gyógyszerek lokális kiülepedésseloszlása messzemenően inhomogén (lásd 1. ábra, bal panel), de az inhomogenitás mértéke erősen függ a részecskemérettől. A kiülepedett nagyobb részecskék (pl. mikrométer feletti aerodinamikai átmérővel rendelkezők) egyenetlenebbül oszlanak el a légutak felületén, mint a kisebb (mikrométer alatti) részecskék.

Az aeroszol részecskék regionális kiülepedéseloszlása erősen függ a részecskemérettől és a légzési módtól, ezért egyén és gyógyszer specifikus. A vizsgált tíz egyénre kiátlagolva a konduktív légutakban és az egyéb légutakban kiülepedő részecskék hányadára az 1. ábra jobb paneljén található eloszlásokat kapjuk. Látható, hogy e hányadosok a gyógyszer benntartási idejétől is nagymértékben függenek.

Mivel a bronchusok falát borító nyákréteg a garat felé mozog, a benne megtapadt gyógyszerészecskék általában elmozdulnak eredeti kiülepedési helyüktől. E tisztulási mechanizmus másként nyilvánul meg a mikrométernél nagyobb részecskénél, mint az annál kisebbeknél. Míg a nagyobb részecskék gyakorlatilag együtt mozognak a nyákkal, felvéve annak sebességét, addig a szubmikronos részecskék termikus mozgással a nyákon belül is elmozdulhatnak. Számításaink alapján minden esetben létrejön egy lassú tisztulási zóna az elágazások csúcsában, éppen ott, ahol az egységnyi felületre kiülepedett részecskék száma a legnagyobb (Farkas és Szőke, 2013). Amennyiben az oda jutó gyógyszernek létezik receptora e zónában, a receptorokra történő tapadásnak itt lesz a legnagyobb a valószínűsége.



1. ábra. Aeroszol gyógyszerészecskék bronchiális kiülepedési képe (bal panel) és a modellezett két por és egy spray gyógyszer bronchiális/(acinárís+extrathorakális) kiülepedési frakciói különböző hosszúságú légzési szünetek (BH) esetében (jobb panel)

Köszönetnyilvánítás

A kutatást a KTIA_AIK_12-1-2012-0019 szerződés számú projekt támogatta.

Irodalom

- Jókay Á., Farkas Á., Fűri P., Balásházy I., Horváth A., Müller V., 2015. Az asztma kezelésében néhány gyakran használt kombinált (ICS-LABA) aeroszol gyógyszer légúti kiülepedéseloszlásának numerikus modellezése. *Med. Thor.* 68, 43-54.
- Farkas Á., Szőke I., 2013. Simulation of bronchial mucociliary clearance of insoluble particles by computational fluid and particle dynamics methods. *Inhal. Toxicol.* 25, 593-605.
- Balásházy, I., Alföldy, B., Molnár, A.J., Hofmann, W., Szőke, I., Kis, E., 2007. Aerosol drug delivery optimization by computational methods for the characterization of total and regional deposition of therapeutic aerosols in the respiratory system. *Curr. Comp. Aid. Drug Des.* 3, 1, 13-32.