

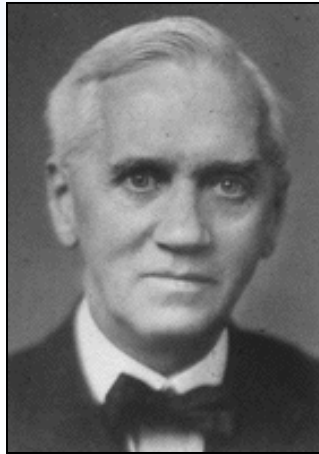
GYÓGYSZERKINETIKAI VIZSGÁLATOK STATISZTIKAI ALAPJAI

Semmelweis Egyetem

Doktori Iskola

2021. április 22.

EMPÍRIÁN ALAPULÓ GYÓGYSZER KUTATÁS EGYIK PÉLDÁJA



SIR ALEXANDER FLEMING

penicillin

1929



A GYÓGYSZERFEJLESZTÉS KONCENTRÁLT IPARI *K+F* TEVÉKENYSÉG

A gyógyszerkutatás fejlődése



Hosszú út az új innovatív gyógyszerekig



Forrás: Center for the Study of Drug Development,

GENERIKUS K+F SZAKASZAI

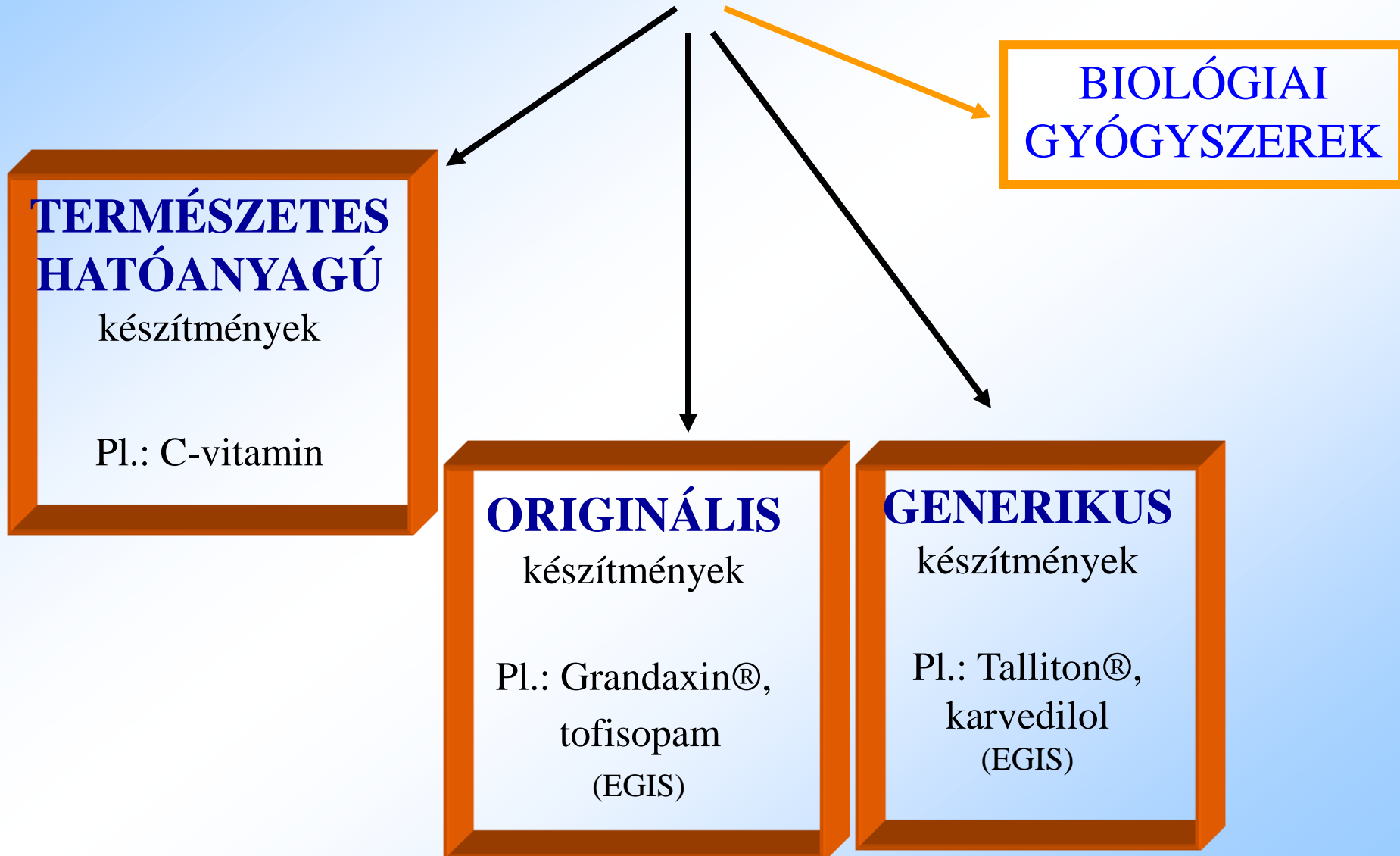


Fejlesztési költség

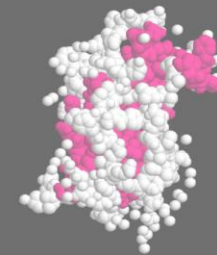
1 - xx M\$



GYÓGYSZEREK OSZTÁLYOZÁSA



Biosimilarok a piacon



- **Az első biosimilar: Omnitrope® (Novartis), 2006. április**
 - **Originális: Genotropin®, (növekedési hormon, Pfizer)**
- **Jelenlegi helyzet:**
 - **Fő területek:**
 - **GCSF, epoetin, human growth hormone – legjobban jellemzett készítmények**
 - **IFN-beta, IFN-alfa, véralvadási faktorok – új fejlesztési vonalak**
 - **IFN-gamma, parathyreoid hormon, GMCSF, inzulin-interleukin, EGF, FGF, IGF**
- **Biológiai készítmények:**
 - **HPV rekombináns vakcina (2006 június), HPV 6,11,16,18**
 - **Zoster vakcina, élő, 2006 május (Merck)**
 - **H5N1 influenza vírus vakcina, 2007 április (Sanofi Pasteur Inc.)**
 - **Smallpox vakcina (élő), 2007 augusztus (Acambis)**
 - **TNF-alfa gátlók, B sejtek, 2008**

Scientists capture first images of molecules before and after reaction

By [Robert Sanders](#), Media Relations | May 30, 2013

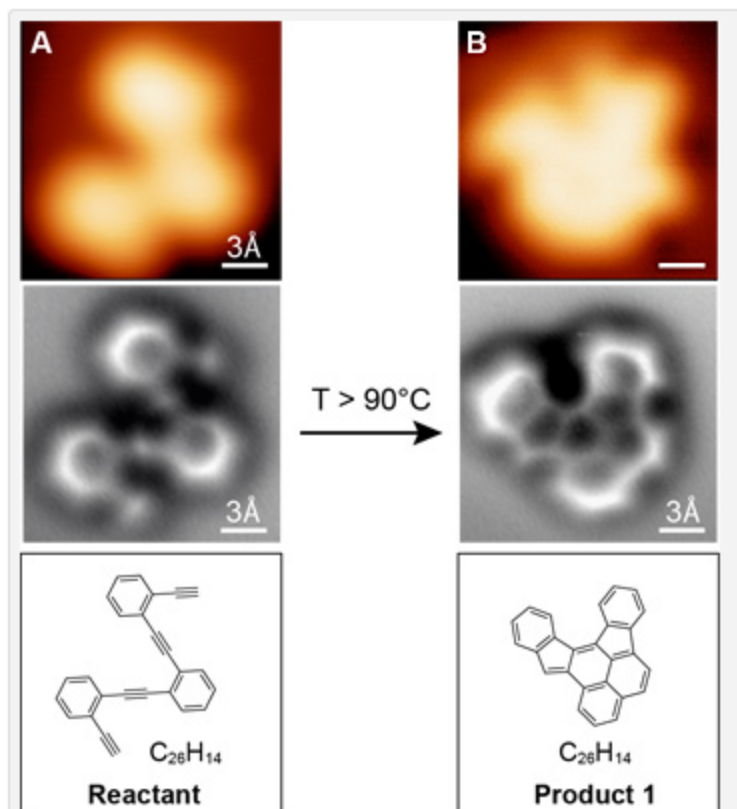
BERKELEY — Every chemist's dream – to snap an atomic-scale picture of a chemical before and after it reacts – has now come true, thanks to a new technique developed by chemists and physicists at the University of California, Berkeley.

Using a state-of-the-art atomic force microscope, the scientists have taken the first atom-by-atom pictures, including images of the chemical bonds between atoms, clearly depicting how a molecule's structure changed during a reaction. Until now, scientists have only been able to infer this type of information from spectroscopic analysis.

"Even though I use these molecules on a day to day basis, actually being able to see these pictures blew me away. Wow!" said lead researcher Felix Fischer, UC Berkeley assistant professor of chemistry. "This was what my teachers used to say that you would never be able to actually see, and now we have it here."

The ability to image molecular reactions in this way will help not only chemistry students as they study chemical structures and reactions, but will also show chemists for the first time the products of their reactions and help them fine-tune the reactions to get the products they want. Fischer, along with collaborator Michael Crommie, a UC Berkeley professor of physics, captured these images with the goal of building new graphene nanostructures, a hot area of research today for materials scientists because of their potential application in next-generation computers.

"However, the implications go far beyond just graphene," Fischer said. "This technique will find applications in the study of other



Share this story

Email [Twitter](#) [Facebook](#) [Google+](#) [YouTube](#) [LinkedIn](#) [+](#)

Latest News

Jennifer Doudna: Crispr goes global

Corporate-funded academic inventions spur increased innovation

Relay for Life cancer fundraiser comes to campus April 26

New technology spreading from campus faster than ever

Results of unprecedented campus-climate survey released

Popular Stories

Read

Mailed

What would Buddha do, economically speaking?

Fierce solar magnetic storm barely missed Earth in 2012

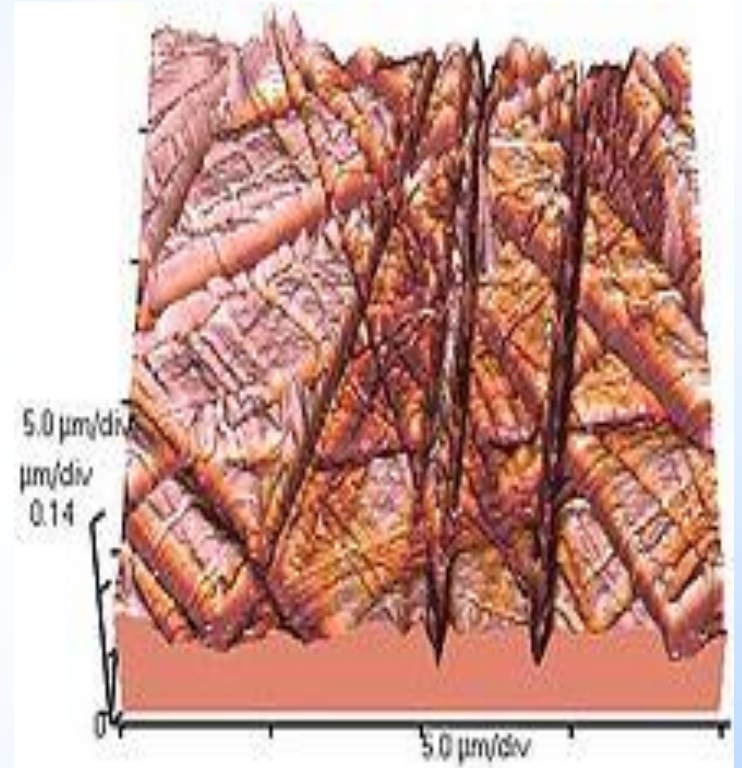
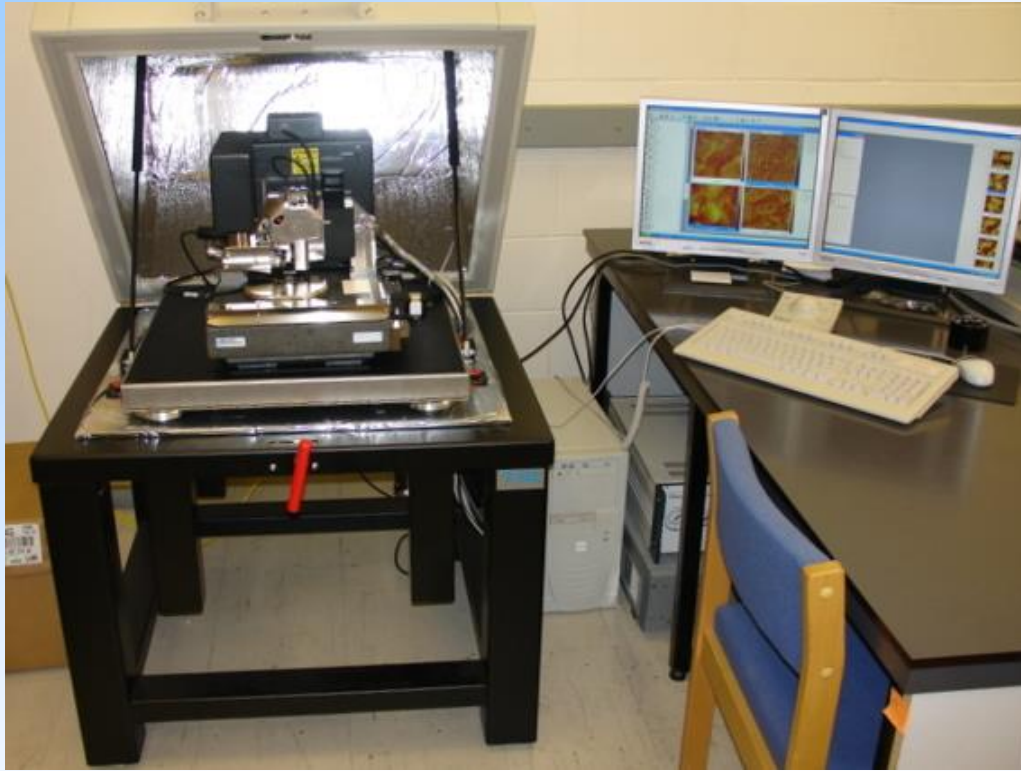


Berkeley physics Ph.D. takes 'Particle Fever' to the big screen

Iconic stadium transitions to multi-purpose venue

New DNA-editing technology spawns bold UC initiative

Atomic force microscope



Atomic force microscope topographical scan of a glass surface. The micro and nano-scale features of the glass can be observed, portraying the roughness of the material. The image space is $(x,y,z) = (20 \mu\text{m} \times 20 \mu\text{m} \times 420 \text{nm})$.

bioRxiv is receiving many new papers on coronavirus SARS-CoV-2. A reminder: these are preliminary reports that have not been peer-reviewed. They should not be regarded as conclusive, guide clinical practice/health-related behavior, or be reported in news media as established information.

New Results

[Comments \(5\)](#)

[Previous](#)

[Next](#)

Topography, spike dynamics and nanomechanics of individual native SARS-CoV-2 virions

 Bálint Kiss, Zoltán Kis, Bernadett Pályi,  Miklós S.Z. Kellermayer

doi: <https://doi.org/10.1101/2020.09.17.302380>

Now published in *Nano Letters* doi: [10.1021/acs.nanolett.0c04465](https://doi.org/10.1021/acs.nanolett.0c04465)

Posted September 17, 2020.

 [Download PDF](#)

 [Supplementary Material](#)

 [XML](#)

 [Email](#)

 [Share](#)

 [Citation Tools](#)

 Like 118

Abstract

Full Text

Info/History

Metrics

 Preview PDF

SUMMARY

SARS-CoV-2, the virus responsible for the current COVID-19 pandemic, displays a corona-shaped layer of spikes which play fundamental role in the infection process. Recent structural data suggest that the spikes possess orientational freedom and the ribonucleoproteins segregate into basketlike structures. How these structural features regulate the dynamic and mechanical behavior of the native virion, however, remain unknown. By imaging and mechanically manipulating individual, native SARS-CoV-2 virions with atomic force microscopy, here we show that their surface displays a dynamic brush owing to the flexibility and rapid motion of the spikes. The virions are highly compliant and able to recover from drastic mechanical perturbations. Their global structure is remarkably temperature resistant, but the virion surface becomes progressively

COVID-19 SARS-CoV-2 preprints from medRxiv and bioRxiv

Subject Area

Biophysics

Subject Areas

All Articles

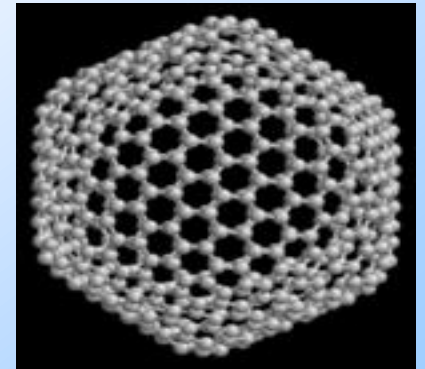
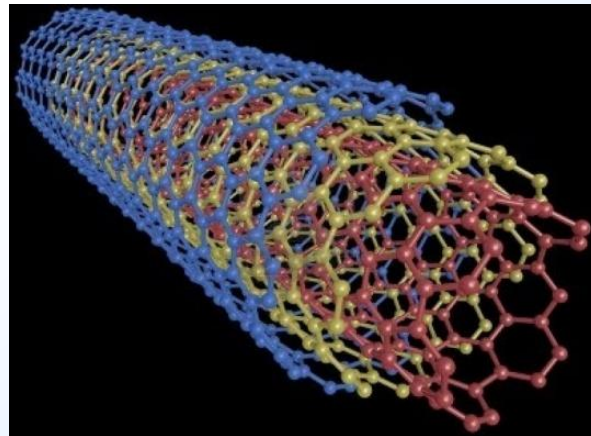
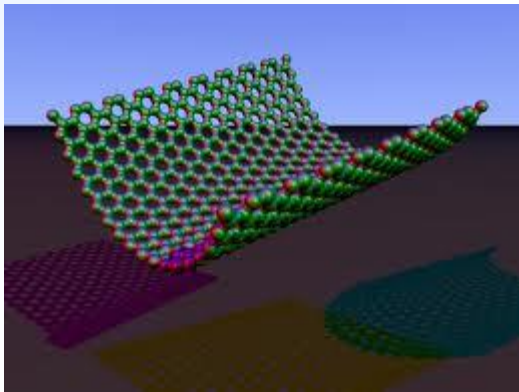
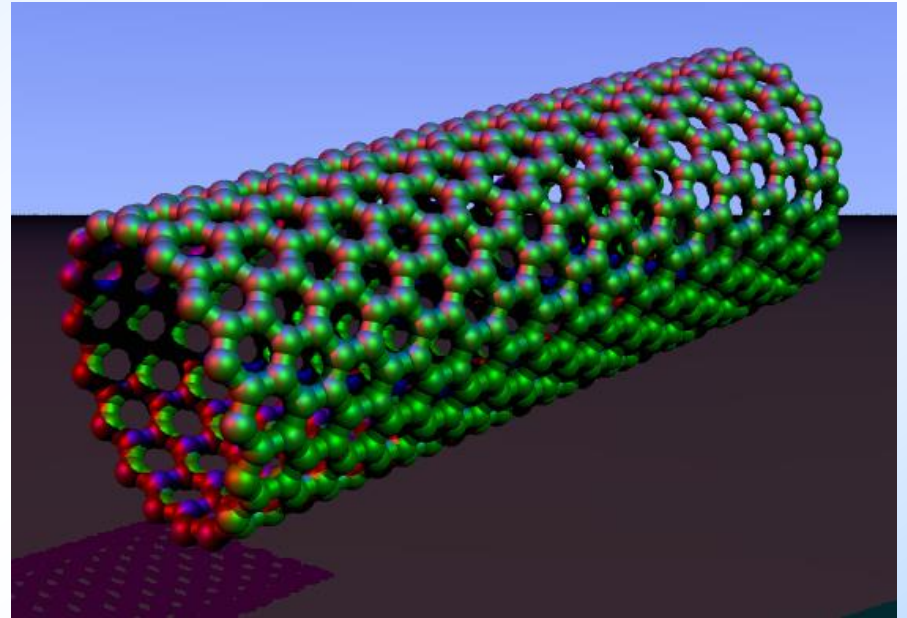
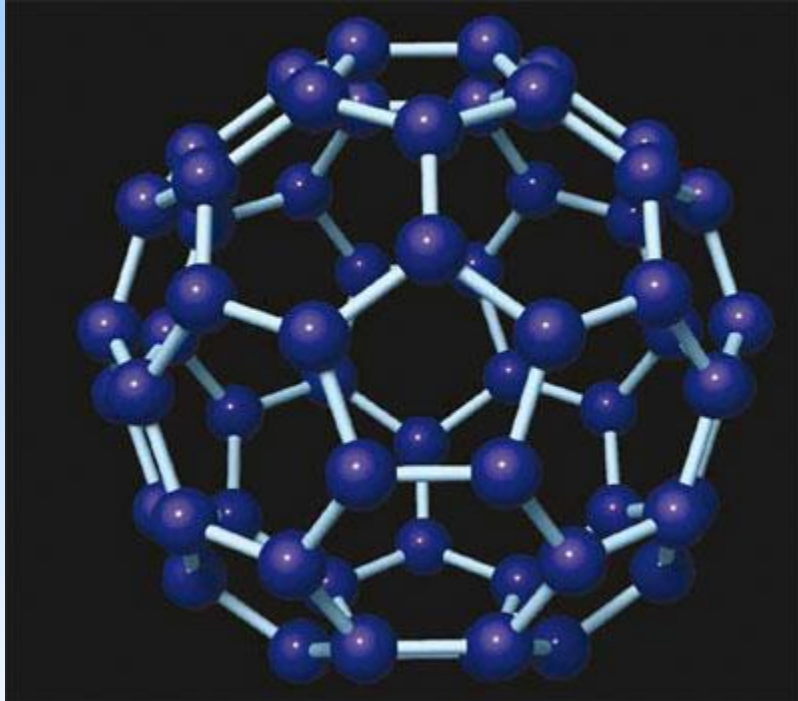
Animal Behavior and Cognition

Biochemistry

Bioengineering

Bioinformatics

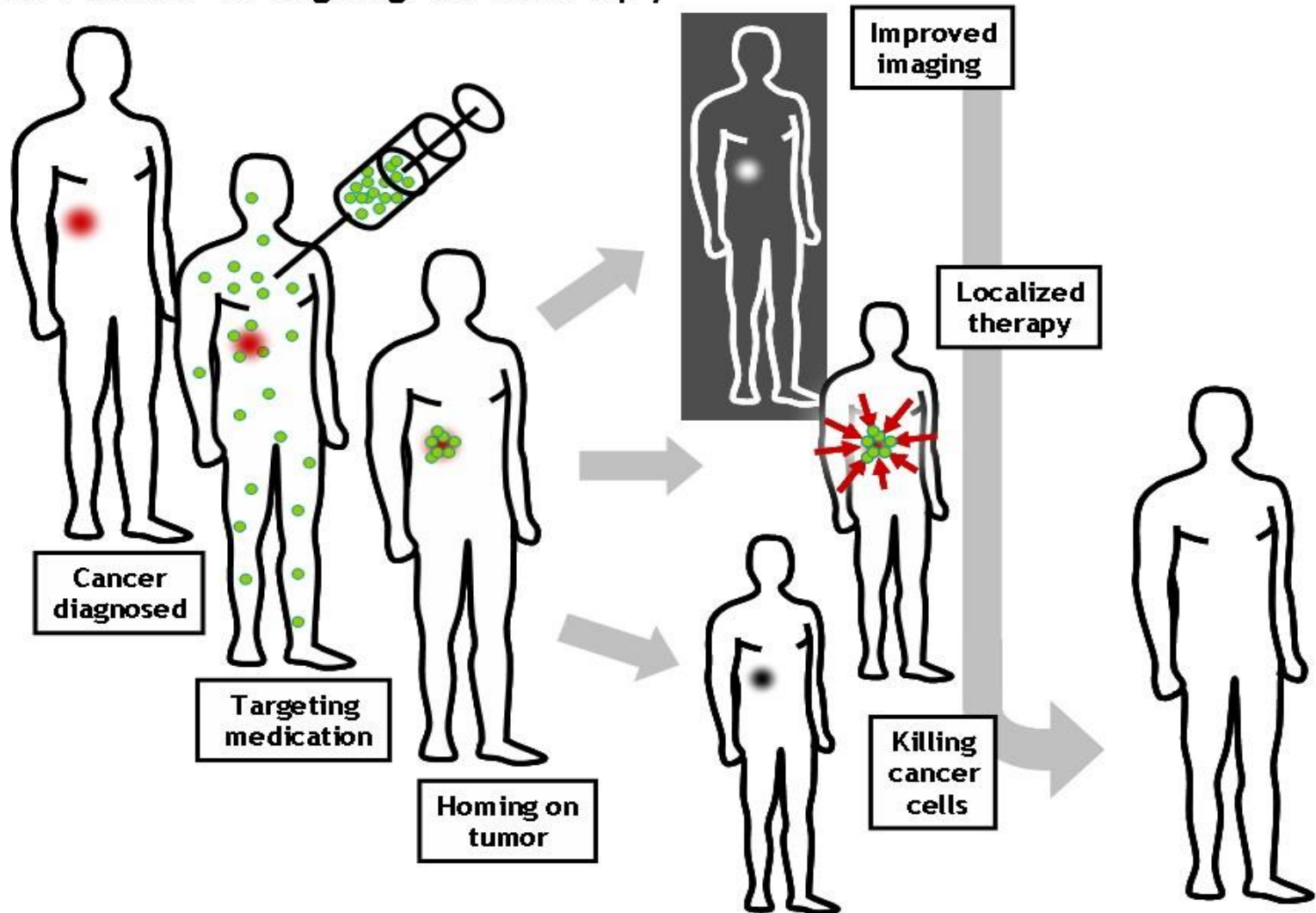
Fullerén



- A fulleréneket 1985-ben fedezte fel Harold Kroto (University of Sussex), Robert Curl és Richard Smalley (Rice University).
- Létezésüket Eiji Osawa 1970-ben megjósolta.
- A fulleréneket Richard Buckminster Fuller építész, költőről, a geodéziai kupola feltalálójáról nevezték el.
- A fullerénekekben minden szénatom három másik szénatomhoz kapcsolódik. Egyhez kettős, kettőhöz egyes kötéssel, így csak páros számú atomokból felépülő kalitkák képződhetnek, és az ötszögek száma mindig 12.
- A fullerének molekuláit kizárólag öt- és hattagú gyűrűk építik fel. Különösen stabilisak azok a szerkezetek, melyekben minden ötszöget hatszögek vesznek körül. Például a C_{60} molekula pontosan olyan alakú, mint a futball-labda (leszámítva, hogy a *varratok* egyenesek).
- A C_{60} vékony filmje mustárszínű, aromás szénhidrogénekekben oldva bíborvörös. A C_{70} vékony film formájában vörösesbarna, oldata borvörös.

Nanotechnológia a rák kezelésében

Molecular imaging & therapy



Farmakonok

- A medicina (orvostudomány) művelése elképzelhetetlen **farmakonok**, vagyis az élő szervezet működését már kis koncentrációban is számottevően befolyásoló molekulák alkalmazása nélkül.
- Az orvoslásban használt farmakonok többsége gyógyszer.

Farmakonok

- A farmakonok tulajdonságait, hatásmechanizmusát, használatuk általános szempontjait a farmakológia (gyógyszertan) írja le, amely két fő részre bontható: az élő szervezetnek a farmakonra kifejtett hatásával foglalkozó **farmakokinetikára**, és a farmakonnak az élő szervezetre kifejtett hatását tárgyaló **farmakodinámiára** (gyógyszerhatástan).

Biofarmácia

- Viszonylag új tudomány (magát a fogalmat Levy és Wagner alkotta meg 1961-ben), amely az egyre bonyolultabb gyógyszerformáknak és gyógyszerleadó rendszereknek az élő szervezetben való viselkedésével foglalkozik.
- Egy gyógyszerkészítmény (illetve adagolási protokoll) terápiás értékét a hatóanyag (ok) szervezeten belüli eloszlása illetve a koncentrációk időbeli alakulása határozza meg, melyek vizsgálata a *farmakokinetika* tárgykörébe tartozik.

A gyógyszerek sorsa a szervezetben

- **Gyógyszerészeti fázis**
 - hatóanyag felszabadulása a gyógyszerformulációból (szétesés, kioldódás)
- **Farmakokinetikai fázis**
 - **A**bszorpció (felszívódás)
 - **D**isztribúció (megoszlás)
 - **M**etabolizmus (lebomlás)
 - **E**limináció/exkréció (kiürülés)
- **Farmakodinamikai fázis**
 - **klinikai hatás**
 - **mellékhatás, toxikus hatás**

ADME profil

A: Absorption

D: Dispersion

M: Metabolism

E: Excretion



Gyógyszerek: mi segít az adagolás kiszámításában?

- **Klinikai farmakokinetika:** gyógyszerek szervezetbeni sorsával foglalkozó tudomány (a gyógyszer útját jelenti szervezetünkben):
szervezet → gyógyszer
- Lényegében matematikai jellegű megközelítéssel írja le, hogyan alakul a gyógyszer sorsa a szervezetben, milyen fázisokon megy át a bevételelőtől egészen a kiürülésig.

Farmakokinetika feladata

- Elemzési-modellezési módszerei:
 - biostatisztika,
 - kompartment-analízis (rekesz modellek),
 - nem kompartmentes analízis,
 - élettani (biológiai) modellek.

Farmakodinamika (farmakodinámia)

- A gyógyszer szervezetre kifejtett hatásával, a gyógyszerválasz folyamatával foglalkozik:

gyógyszer → szervezet

Farmakokinetikai elvek

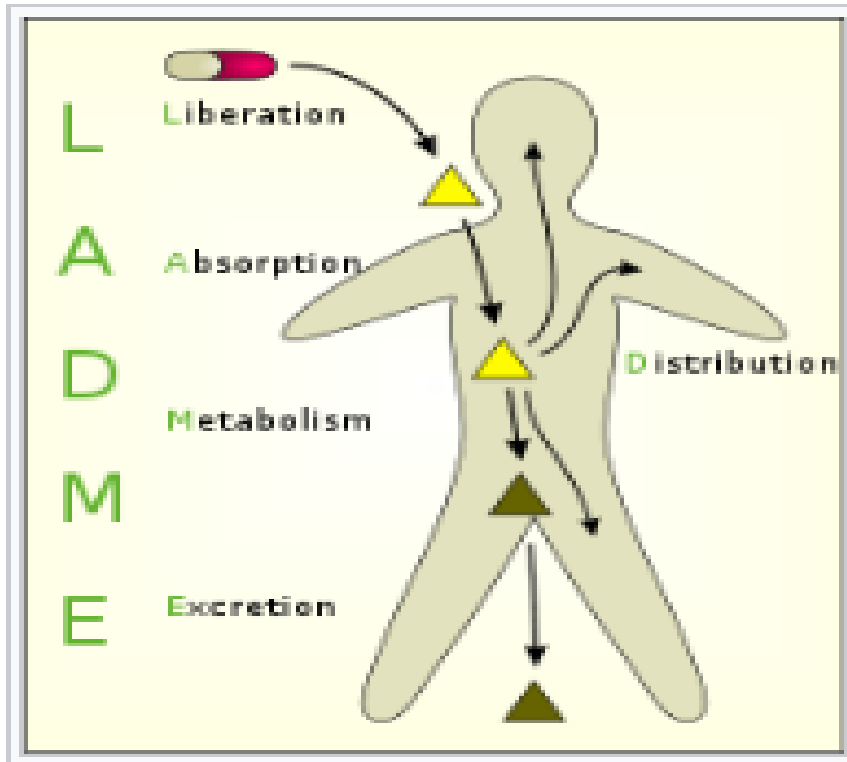
Kvalitatív farmakokinetika

A farmakokinetikát didaktikai megfontolásból kvalitatív és kvantitatív részre oszthatjuk.

- A kvalitatív farmakokinetika az élő szervezet azon működéseivel foglalkozik, amelyek meghatározzák a szervezetbe került farmakon sorsát.
- A farmakont érintő főbb eseményeket általában az ún. ADME felosztás keretében tárgyalhatjuk.

Farmakokinetikai elvek

- Ha a szer sorsát a gyógyszerformából való felszabadulástól (liberáció) vizsgáljuk, a LADME rövidítést használjuk.
- Időnként a LADMER kifejezéssel is találkozhatunk, amely a farmakonra adott választ (Response) is tartalmazza, ez utóbbival természetesen már túllépve a farmakokinetika kereteit.



Processes in pharmacokinetics

ADME-Tox or **ADMET**

LADME, ADMET, or LADMET

A gyógyszer sorsát a szervezetben az ún, LADMER rendszer írja le.

- L=Liberalizáció (a hatóanyag felszabadulása a gyógyszerformából)
- A=Abszorpció (a hatóanyag felszívódása a véráramba)
- D=Disztribúció (megoszlás a szervezet vízterei között)
- M=Metabolizáció (átalakítás olyan formává amely lehetővé teszi a kiürülést)
- E=Exkréció vagy elimináció (amely a kiürülést jelenti)
- R=Reszponz (vagy válasz ,amely maga a hatás)

Kvantitatív farmakokinetika

- A kvantitatív farmakokinetika elsődleges célja a farmakon koncentrációjának időbeli alakulását leírni az élő szervezet valamely kitüntetett részén vagy részein (általában ott, ahol az adott farmakon a várt illetve nemkívánatos hatásait létrehozza).
- A koncentráció-idő függvény birtokában lehetőség nyílik racionális adagolási protokoll, valamint gyógyszer technológiai vonatkozás szerint a terápiás kívánalmaknak megfelelő hatóanyag leadású gyógyszerforma tervezésére.
- Ehhez egyrészt analitikai háttérre van szükség, másrészt a mért illetve számolt (vagy sokszor inkább becsült) koncentrációértékek matematikai feldolgozására és a legmegfelelőbb farmakokinetikai modellbe való beillesztésére.

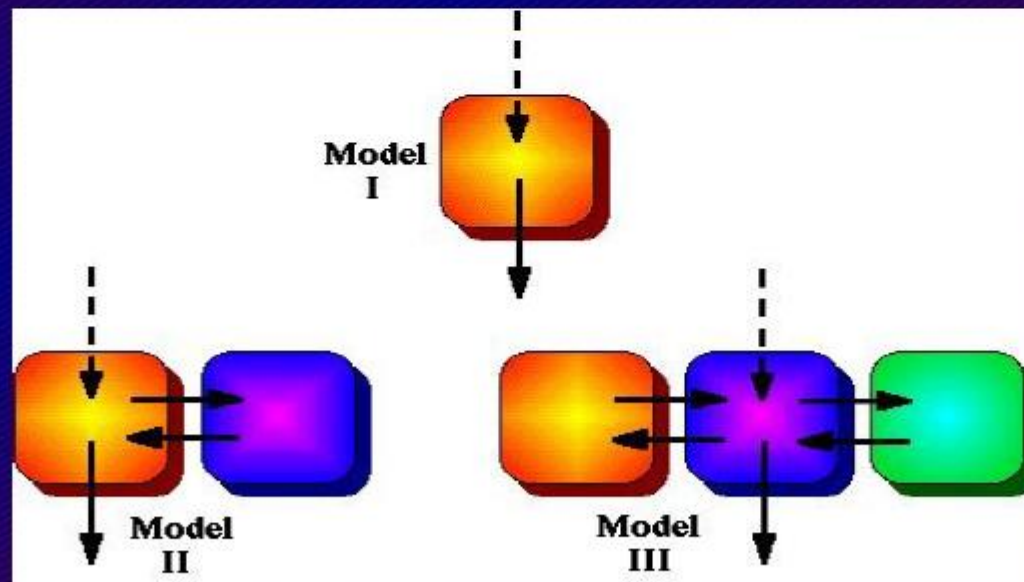
Farmakokinetikai modellek

- Minden farmakokinetikai számítás az élő rendszer farmakonra kifejtett hatásának matematikai modellezésén alapul.
- Ennek ellentmondani látszik, hogy régen a legáltalánosabb, vagyis legkevesebb előfeltevést tartalmazó számításokat „modellfüggetlen” módszereknek is nevezték, az ellentmondás azonban feloldható azzal, hogy esetükben a „modellfüggetlenség” csak a specifikusabb modellekre jellemző feltételek hiányát jelentette.
- A farmakokinetikai modellek előfeltevései lehetnek döntően fizikai-kémiai jellegűek, ilyenek a klasszikus **kompartment** (vagy rekesz) modellek, továbbá kiindulhatnak az élő szervezet szöveti szerveződésének sajátosságaiból is, ilyenek a fiziológiai (más néven anatómiai vagy biológiai és élettani) modellek.



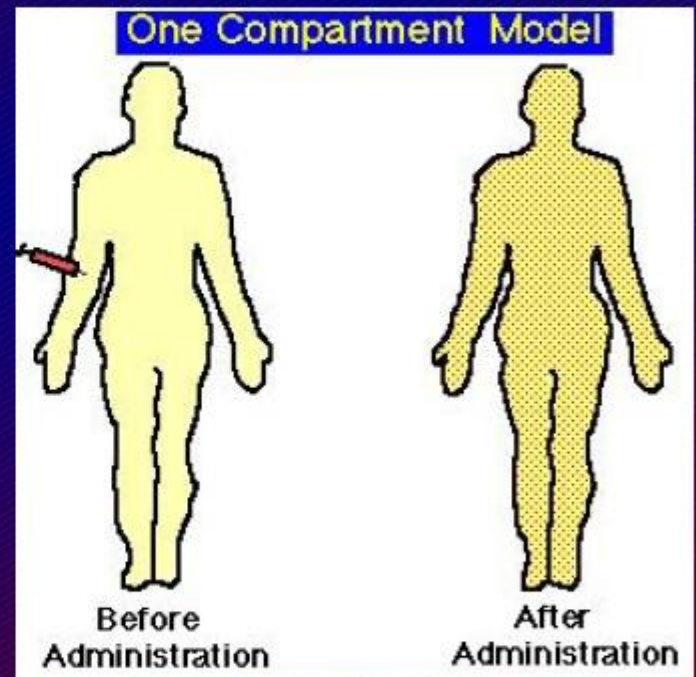
Kompartment-analízis = Rekesz-modellek

- kompartment = rekesz
- nem feltétlenül azonosak a szöveti rekeszekkel (v.ö. biológiai-élettani modell !)
- egy-, két- és három rekeszes modellekkel írhatóak le a vegyületek szervezeten belüli viselkedése



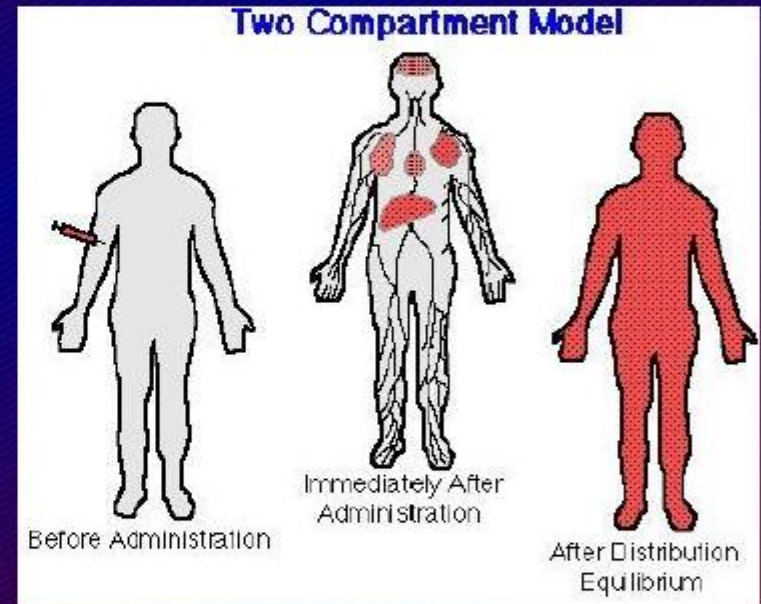
Egy-rekeszes modell

- A hatóanyag gyorsan eloszlik a rendelkezésre álló térben, és e térből kizárólag az elimináció révén távozhat.
- Egy-rekeszes modellel jellemezhető le pl. az összvíztérben gyorsan megoszló alkohol, illetve olyan adagolások, melyek során a gyógyszer közvetlenül a beadás helyszínén (folyadékterében) marad: pl. i.v. alkalmazást követően a vérpályában keringő plazmaexpander



Két-rekeszes modell

- A gyógyszer a centrális kompartmentet (pl. vérpálya) elhagyja és bejut a perifériás kompartmentbe (pl. célszerv).
- A megoszlás ütemét a rekeszek között különböző sebességi állandók, ú.n. *mikrokonstansok* (be- ill. kilépés az egyes rekeszekből) jellemzik.



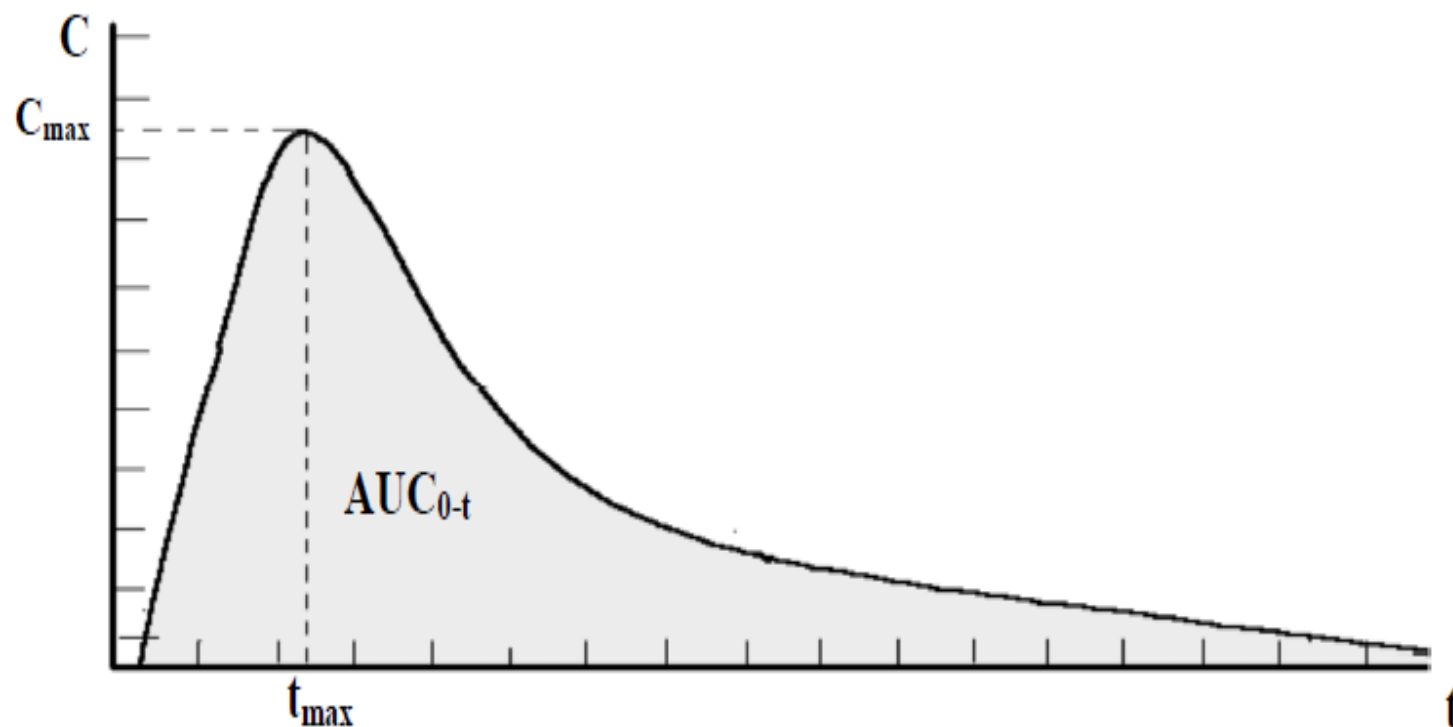
A legfontosabb közvetlenül mérhető és származtatott farmakokinetikai paraméterek

- **maximális plazmakoncentráció (c_{\max})**
- **maximális plazmakoncentráció eléréséhez szükséges idő (t_{\max})**
- **látszólagos megoszlási térfogat (V_d)**
- **plazma koncentráció-időgörbe alatti terület (AUC = Area Under Curve)**
- **eliminációs felezési idő ($t_{1/2}$)**
- **clearance (CL)**

Elimináció

- **Clearance (CL)**
 - az a plazmamennyiség, amely egy adott eliminációs úton időegység alatt a gyógyszertől "megtisztul"
 - mértékegysége tehát pl. ml / perc
 - $CL_{\text{teljes test}} = CL_{\text{vese}} + CL_{\text{máj}} + CL_{\text{tüdő}} + CL_{\text{egyéb}}$
- **Eliminációs felezési idő ($t_{1/2}$)**
 - adott helyen a gyógyszerkoncentráció felére csökkenéséhez szükséges időtartam

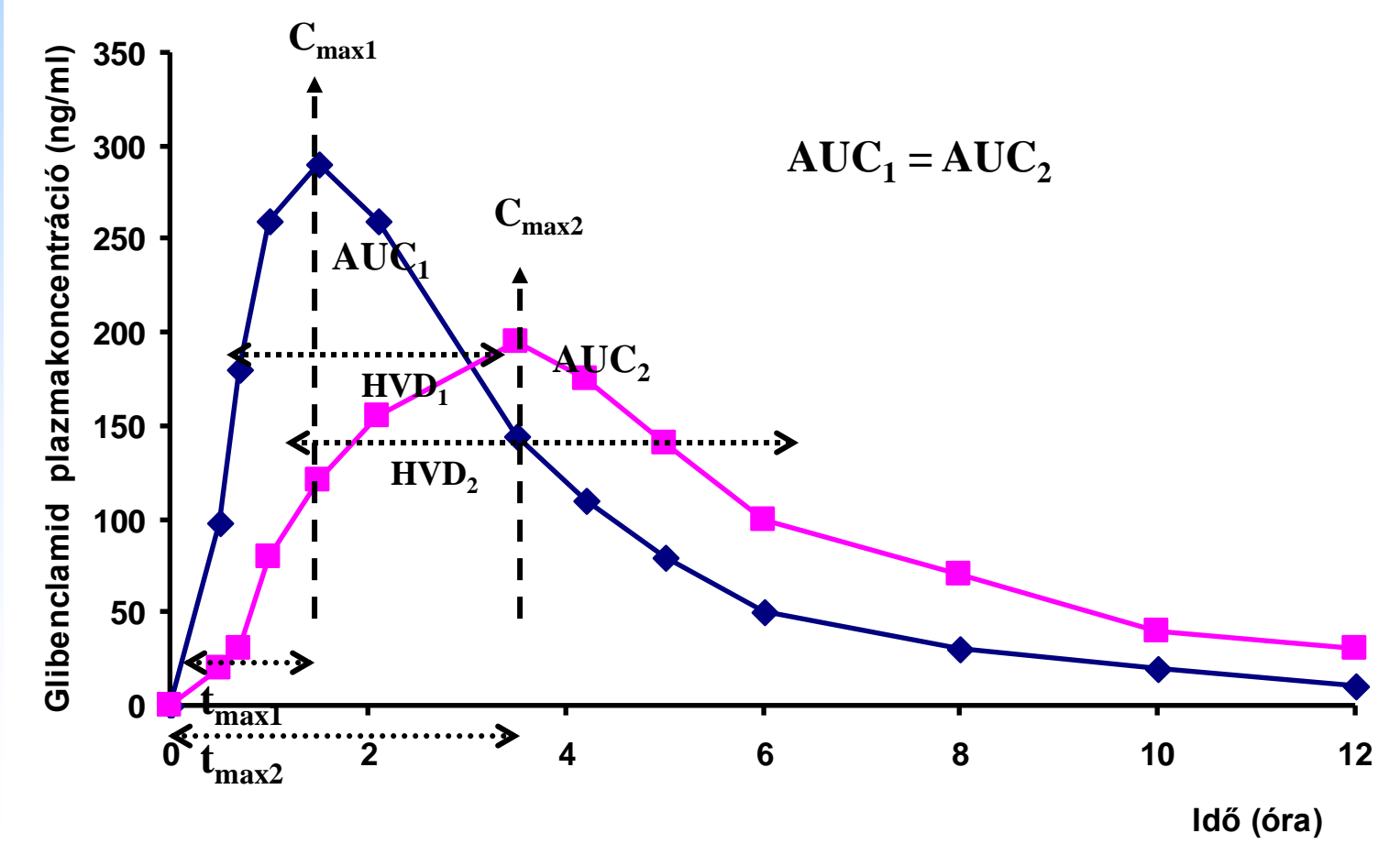
Fő farmakokinetikai paraméterek



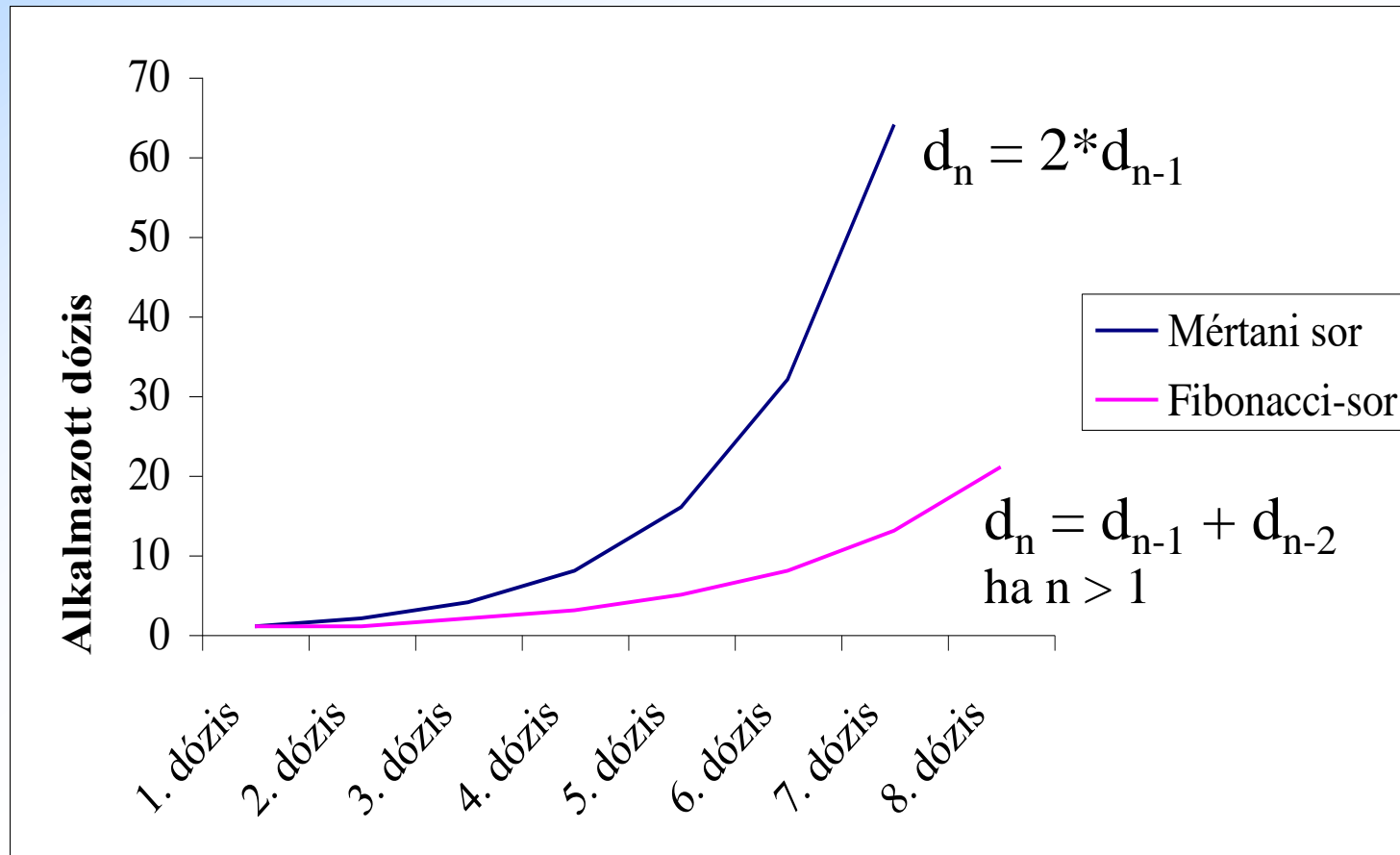
Plazmakoncentráció - idő görbe a fő paraméterekkel: C_{max} , AUC , t_{max}

AUC : görbe alatti terület ($0-t$, $0 - \infty$), C_{max} : csúcskoncentráció, t_{max} : csúcskoncentráció időpontja

ELTÉRŐ FARMAKOKINETIKAI PROFIL



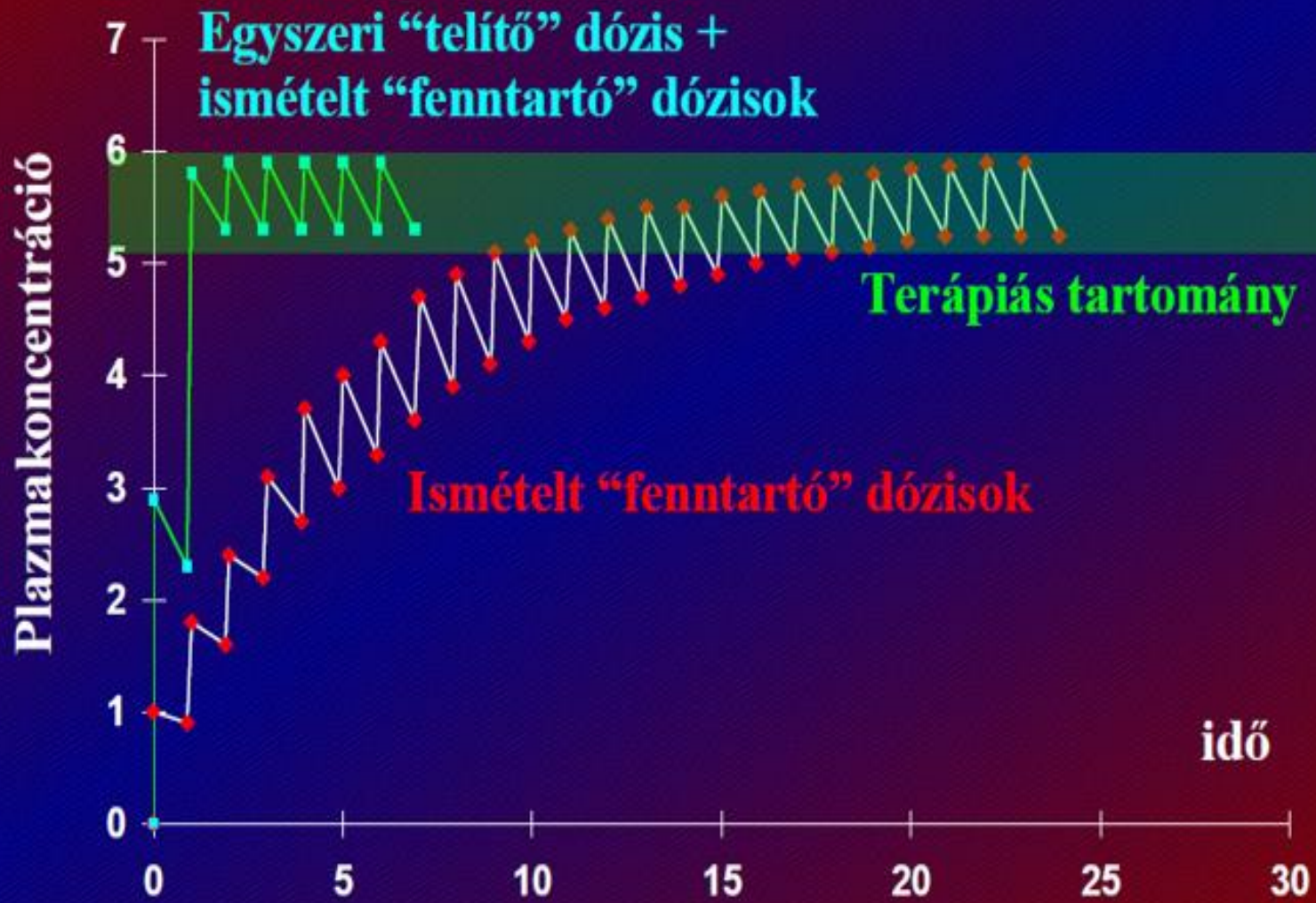
Mértani haladvány és Fibonacci-sor szerinti dózisemelés



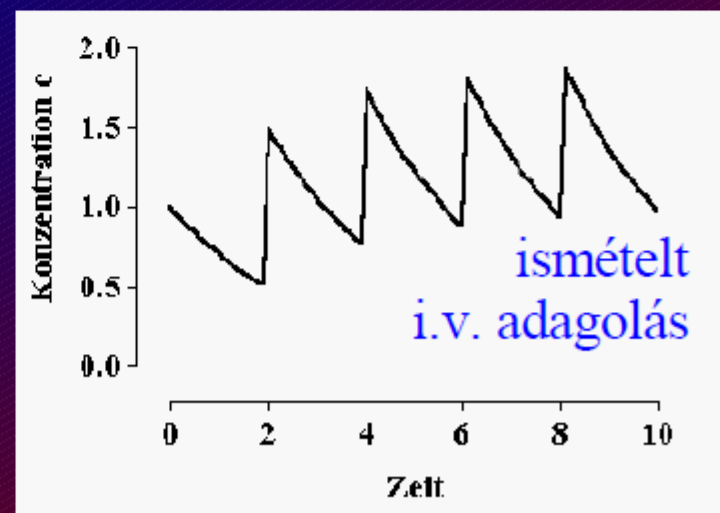
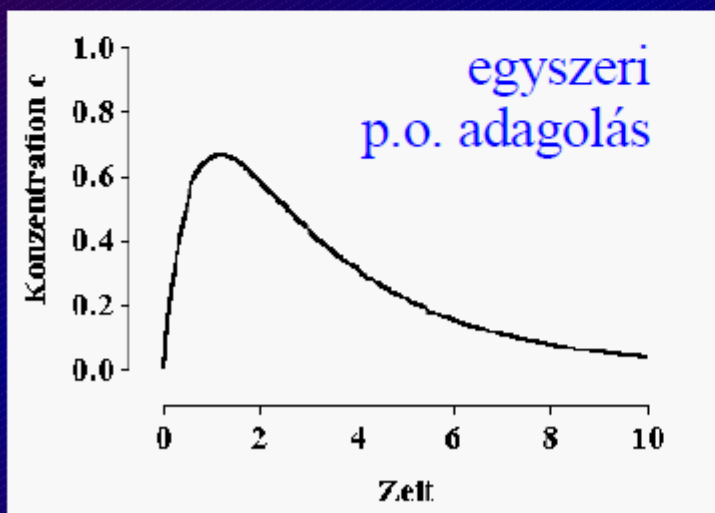
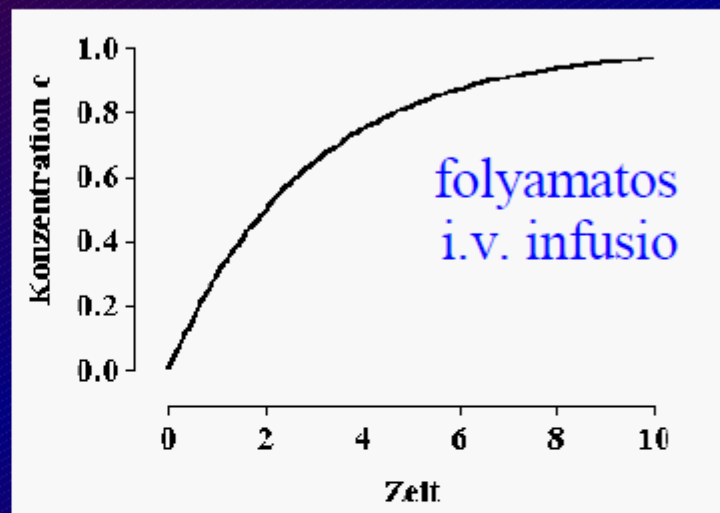
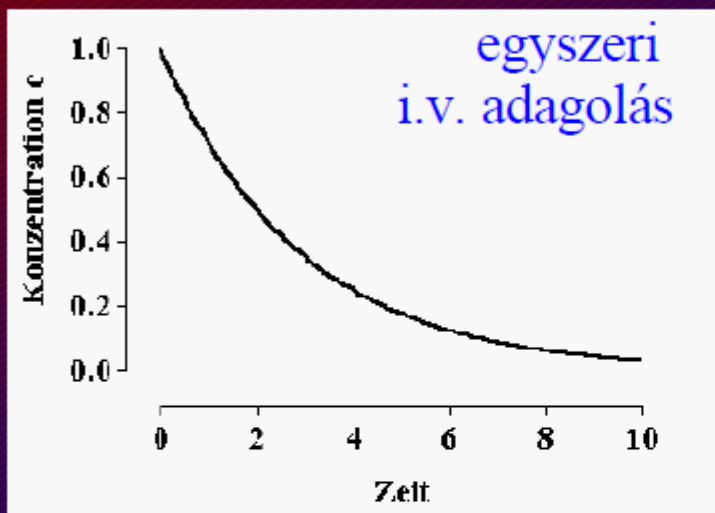
1202-ben Fibonacci, aki **Liber Abaci** (Könyv az abakuszról) című művében egy képzeletbeli nyúlcsalád növekedését adta fel gyakorlófeladatként: hány pár nyúl lesz n hónap múlva, ha feltételezzük, hogy

- az első hónapban csak egyetlen újszülött nyúlpár van;
- az újszülött nyúlpárok két hónap alatt válnak termékennyé;
- minden termékeny nyúlpár minden hónapban egy újabb párt szül; és a nyulak örökké élnek?

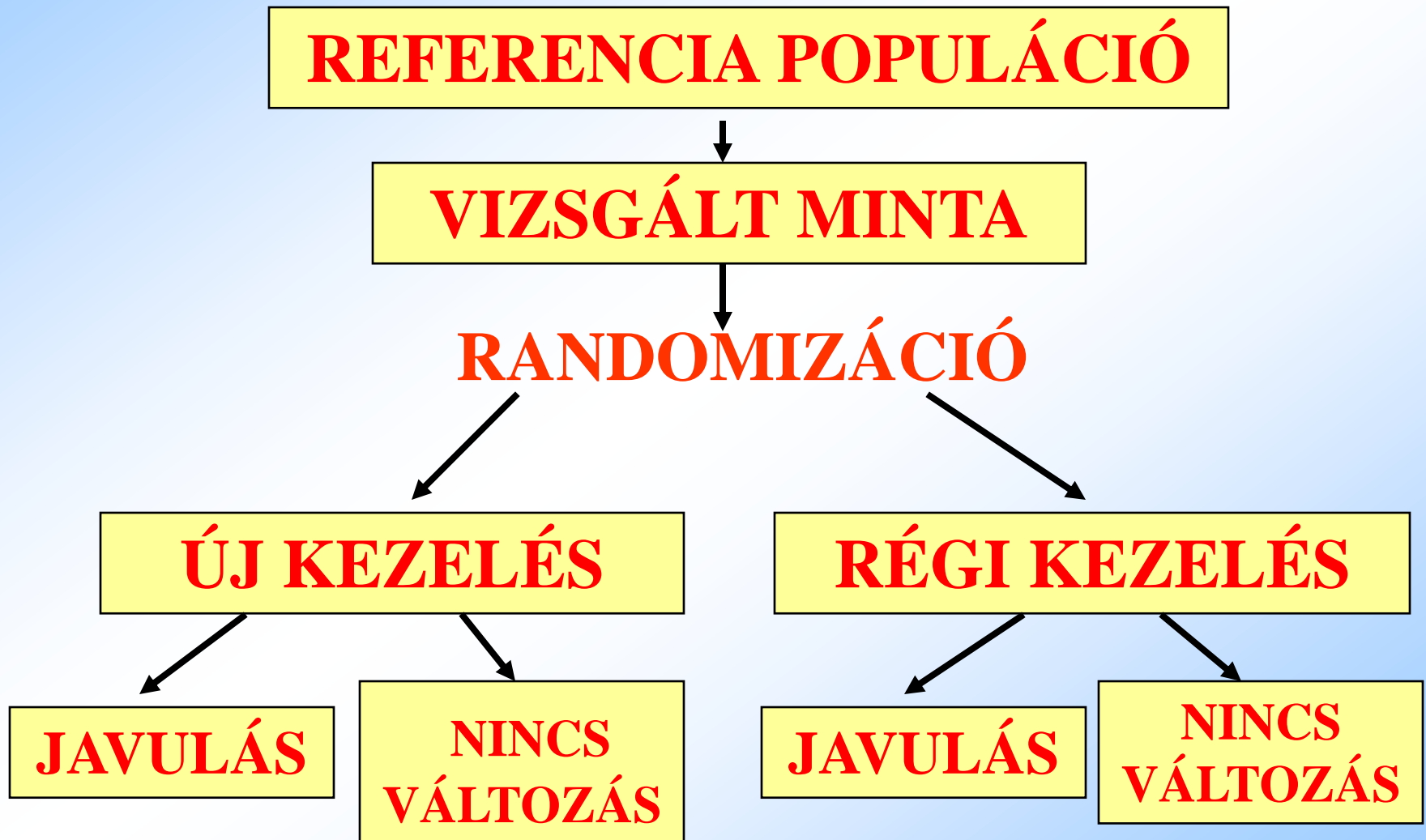
Egyensúlyi állapot



Koncentráció-idő görbék, különböző adagolási típusoknál

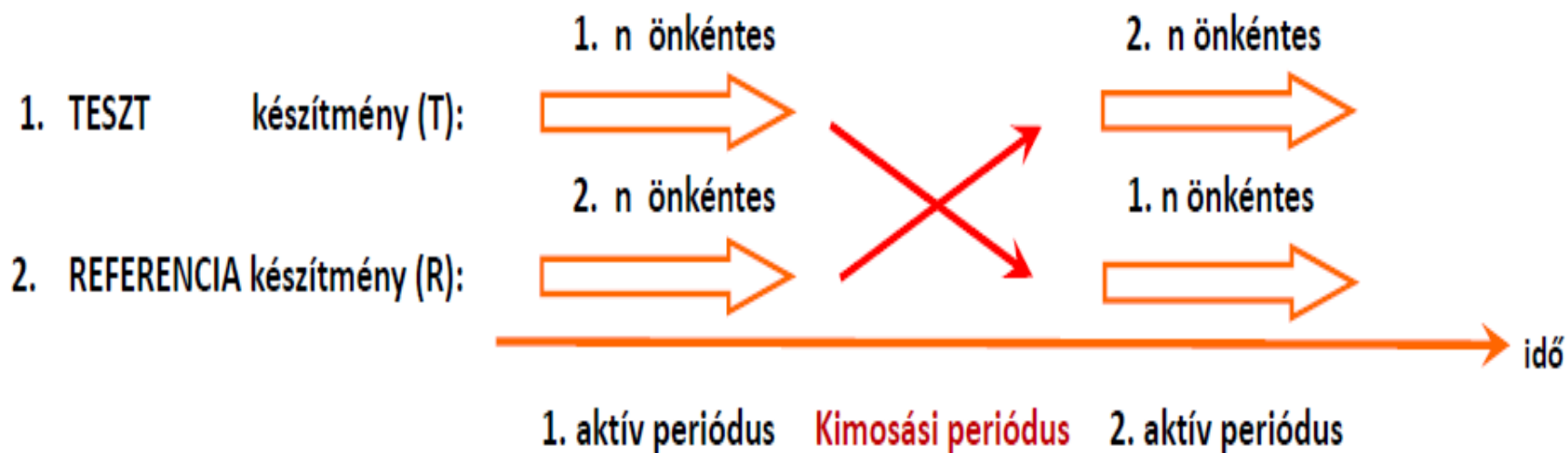


KLINIKAI VIZSGÁLAT SÉMÁJA



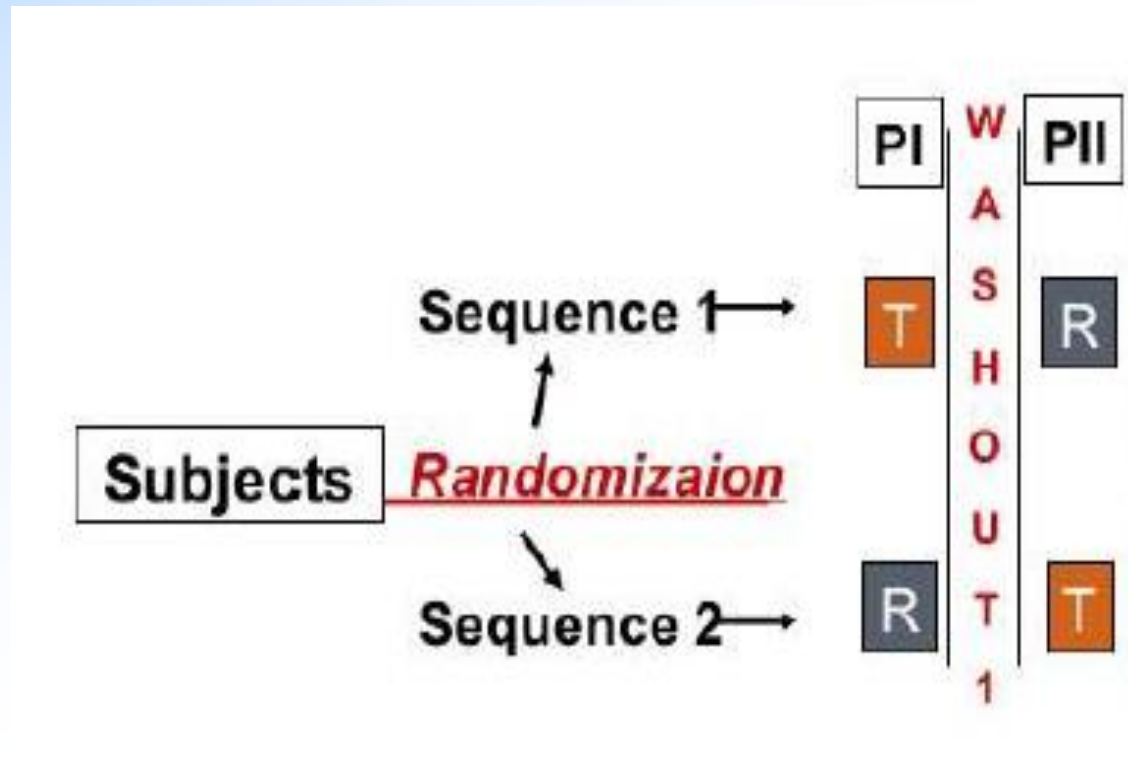
Leggyakoribb vizsgálati elrendezés

- Klasszikus: 2 készítmény, 2 periódus, 2 szekvencia (2x2-es kereszttezett), egyszeres dózis



Randomizált, nyílt, egészséges önkéntesekben, 2 azonos elemszámú csoport (Teszt, Referencia). Mindegyik önkéntes kapja mind a Referencia-, mind a Teszt készítményt, egy, a vizsgált hatóanyag felezési idejétől függő kimosási periódus közbeiktatásával (T-R, vagy R-T sorrendben).

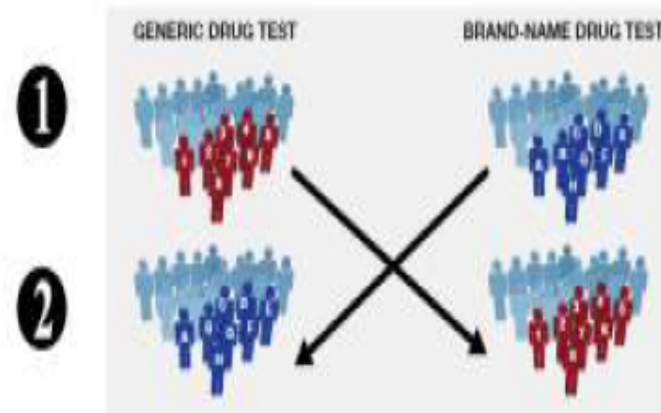
2x2 cross-over vizsgálat



Standard elrendezés előnyei, hátrányai

• Előnyei:

- Általánosan elfogadott protokoll.
- Világos statisztikai analízis.
- Skálázott átlag bioekvivalencia értékelés, benne van a statisztikai- és a terápiás ekvivalencia mértéke is.
- Nem kell külön interpretálni az eredményt.



• Hátrányai:

- Hosszú felezési idejű készítményeknél megnöveli a vizsgálat időtartamát (pl. amlodipin).
- Önkéntesek szempontjából nem ideális (túl hosszú ideig tart).
- Nem optimális nagy variabilitású készítmények esetén (ismételt vizsgálat).
- Carry-over (áthúzódó) hatás esetén nem lehet bizonyítani a BE-t.

BE Guideline (4.1.1): A készítmény hatást meg lehessen különböztetni az egyéb hatásoktól.
Kimosási periódus: legalább 5-szöröse a hatóanyag felezési idejének.

Vizsgálatba bevont önkéntesek száma

- **Minimum: van**
 - 12 (BE Guideline, 4.1.3)
 - Általában többet vonnak be
 - Variabilitástól erősen függ
- **Maximum: nincs**
 - Finanziális megfontolások
 - Etikai követelmények
 - Optimalizálás
 - Esetszám becslése fontos!

Mindig ellenőrzésre kerül, mivel összefügg az eredmények általánosíthatóságával!

Hipotézis tesztek – Bioekvivalencia

Vizsgálat fő célja → Kísérlet típusa

- **Non-inferioritás (non-inferiority)**
- **Bioekvivalencia (bioequivalence)**
- **Statisztikai superioritás (statistical superiority)**
- **Klinikai superioritás (clinical superiority)**

Klinikai és statisztikai ekvivalencia

Cél: Se klinikailag, se statisztikailag ne legyen szignifikáns különbség a Teszt- és a Referencia készítmény között.

- A statisztikai szignifikancia nem feltétlenül jelent klinikai relevanciát.
- A klinikailag releváns különbség nem biztos, hogy statisztikailag is szignifikáns.

A kétféle szignifikanciát egyszerre vizsgálja. Négyféle eredménye lehet:		Statisztikailag van-e szignifikáns különbség?	
		<i>VAN</i>	<i>NINCS</i>
Klinikailag van-e releváns különbség?	<i>VAN</i>	<i>VAN+VAN</i>	<i>VAN+NINCS</i>
	<i>NINCS</i>	<i>NINCS+VAN</i>	<i>NINCS+NINCS</i>

- A döntés a klinikai ekvivalencián alapul!

ANOVA - 4 faktoros – I.

- **Az összvariancia az alábbi hatások varianciáinak összege:**
 - ① Kezelés (készítmény hatása)
 - ② Szekvencia hatása: Teszt-Referencia, vagy Referencia-Teszt sorrend
 - ③ Periódus (idő hatása)
 - ④ Egyén (subject) a szekvenciába ágyazva (csak egyféle sorrendben kapja)
 - ⑤ Maradék, vagy hibatényező: egyénen belüli variabilitásnak tekinti a modell (variancia, ami nem magyarázható a fenti 4 hatás egyikével sem)
- **Interakciók: Kezelés - Szekvencia hatás lehet (áthúzódó, carry-over)**

Ha C_{\max} 5%-ánál nagyobb a pre-dose koncentráció) érték a 2. periódus elején (feltételezés: kimosási periódus elég az áthúzódó hatások kiküszöbölésére)

(BE Guideline, 4.1.8, 15. old.)

ANOVA - 4 faktoros – II.

- **Lehetséges problémák:**

1. Nagy egyénen belüli variabilitás elfedhet nagy készítmények közötti különbségeket → bioekvivalenciára következtetünk, pedig csak nem volt kimutatható a különbség.
2. Terápiás szempontból kis különbségek statisztikailag szignifikánsak lehetnek kismértékű egyénen belüli variancia miatt → nem állapítunk meg bioekvivalenciát, pedig van.

PROBLÉMA FELVETÉS!

- NIFEDIPINE bioekvivalencia vizsgálatot végzünk: bizonyítani kell a generikum bioegyenértékűségét.
- Megtörtént:
 - a) klinikai vizsgálat (cross-over),
 - b) szükséges vérmintákat levétele,
 - c) analitikai mérések,
 - d) vizsgálati adatok rendelkezésünkre állnak:
- Az adatok kiértékeléshez a SAS statisztikai programrendszert használjuk (GLM).

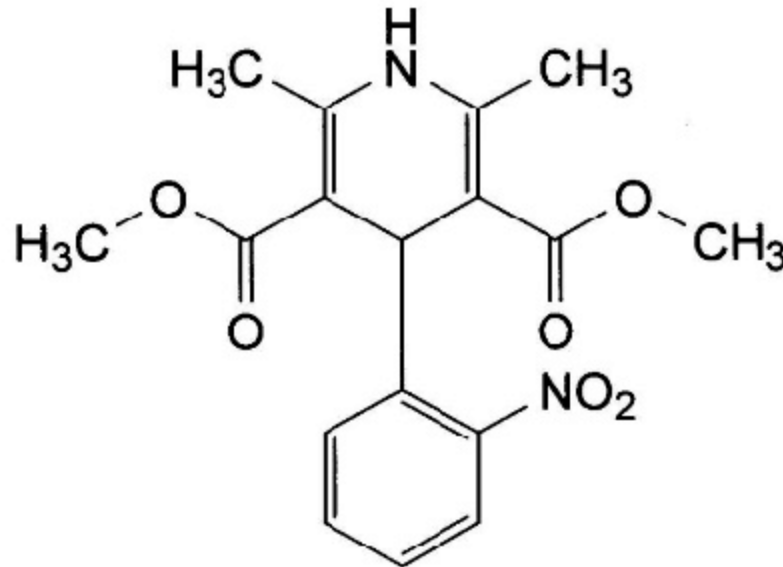
c_{max}

auc_t

auc_{inf}

Nifedipine

- Originális: ADALAT GITS[®] (Bayer HealthCare)
(A=Referens)
- B=Generikus: CORDAFLEX[®] (EGIS Nyrt.)
(B=Teszt)
- Terápiás javallat:
 1. Szívkoszorúér megbetegedések:
 - Krónikus stabil angina pectoris (effort angina)
 2. Hypertonia



Bioekvivalencia (BE)

- **Gyógyszerkészítmények biológiai egyenértékűsége (Teszt - Referencia)**
 - Biohasznosulás alapján, összehasonlító farmakokinetikai vizsgálattal.
 - A (szájon át bevett) gyógyszerből mennyi jut be a szisztémás keringésbe.
- **Elvárás: Azonos hatóanyag tartalmú gyógyszerkészítmények azonos terápiás hatást fejtsenek ki.**
- **Lehetséges módszerek az ekvivalencia bizonyításra:**

Farmakológiai-

azonos hatóanyag
mennyiségek,
gyógyszerforma és
kioldódási profil

Biológiai-

hatóanyag a keringésbe
azonos mennyiségben
és sebességgel jut be/
szívódik fel (bioekvivalens)

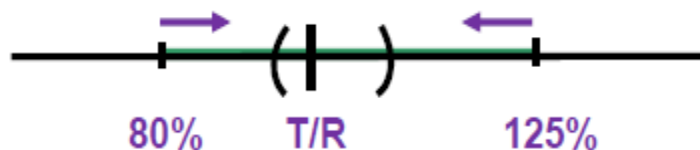
Terápiás ekvivalencia

azonos terápiás hatást hoznak
létre (terápiában felcserélhetők)

(Metzler C.M., 1974)

Klinikai ekvivalencia C_{max} és AUC - re

- Nincs benne a statisztikai összehasonlításban a Teszt és a Referencia készítmény klinikailag elfogadott eltérésének maximum értéke, a *klinikai ekvivalencia* mértéke. Ez az eltérés a guideline szerint **maximum 20%**.
- A döntési modellben benne van: BE akkor teljesül, ha a C_{max} , és AUC_t csoport átlagok arányának 90%-os konfidencia intervalluma benne van a $\pm 20\%$ -os elfogadási tartományban, log-transzformáció esetén a (80.00 - 125.00%) tartományban:



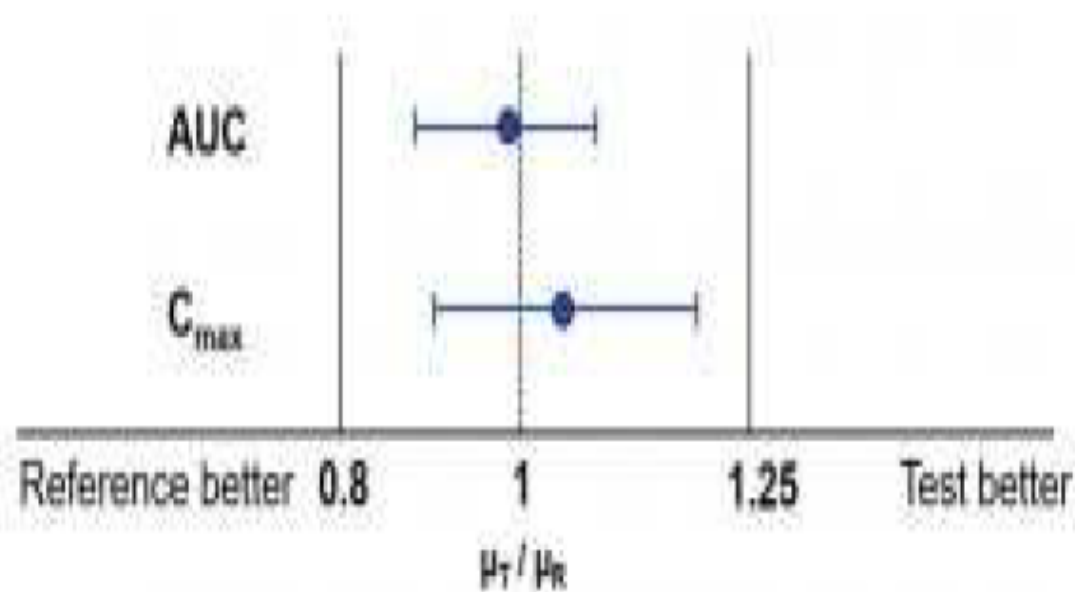
Pharmacokinetic Parameter	Test/Reference Ratio of Geometric Means (90% Confidence Interval)	Intra-Subject CV (%)
AUC_{72}	102.26% (97.03% - 107.77%)	12.03%
C_{max}	104.24% (98.45% - 110.36%)	13.53%

Bioekvivalencia kritérium - klasszikus

➔ Két készítmény bioekvivalensnek tekinthető, ha a fejlesztett (Teszt), és az originális (Referencia) készítmény fő farmakokinetikai paramétereire teljesül:

Nem különbözik jobban az originális készítménytől a fejlesztett készítmény (generikus), mint 20%.

A Teszt és Referencia átlagok aránya, és ezek 90%-os konfidencia intervalluma benne van a 0.80-1.20 tartományban (log-transzformáció esetén 0.80 – 1.25).



Kioldódási profilok összehasonlítása másképp

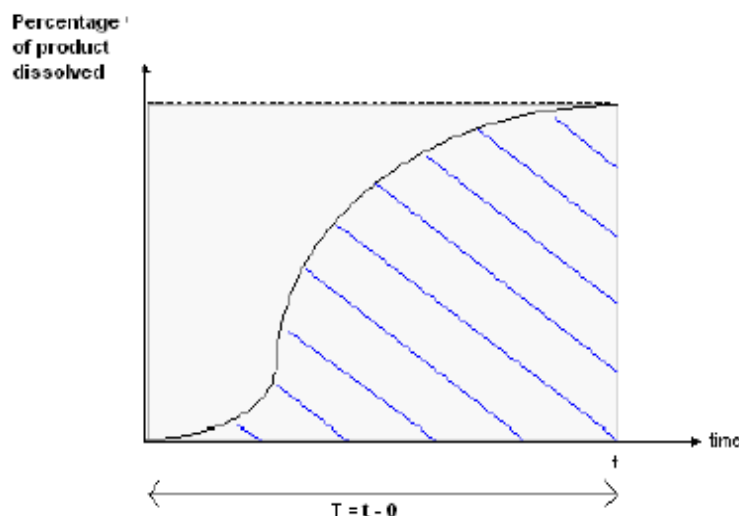
➤ Többváltozós statisztikai módszerek (ha RSD% nagy)

- Mahalanobis távolság alkalmazása:
Képes figyelembe venni az egyes mérési időpontokban mért különböző variabilitásokat a profilok összehasonlítás során.
- „ f_2 bootstrap” módszer:
 - Sok ezer számítógépes szimulációt végzése a mért adatok alapján f_2 -re,
 - 90 % konfidencia intervallum meghatározása az f_2 -khöz.
 - Ha az alsó határa > 50 , akkor hasonlónak tekinthetők a profilok.
- Fentiek ún. „computer intensive” módszerek:
 - Alkalmazott szoftvernek validálnak kell lennie (pl. DDSolver, SAS).

(BE Guideline, 21. old.)

RSD=Relative standard deviation or coefficient of variation

Kioldódási profilok összehasonlítása kioldódási hatékonyság (%DE) alapján



Ha az f_2 teszt nem használható, mert nem teljesülnek a feltételek (pl. nagy a variabilitás, lsd. guideline 21. old.), akkor:

Kioldódási hatékonyságokat (% DE) hasonlítanak össze. Ennek értéke függ a választott modelltől.

$$\% DE = (\text{vonalkázott terület} / \text{téglalap területe}) * 100$$

Itt is görbe alatti területeket számolnak, majd ezek %-os arányai alapján történik az összehasonlítás.

Simpson vagy Weibull modell a kioldódási hatékonyság kiszámításához?

- Weibull : kiugró értékekre és mérésből eredő variabilitásra kevésbé érzékeny, robusztusabb (kvadratikus módszert alkalmaz az AUC számításhoz)
- Simpson: általános, mindenre jó módszer (trapéz szabállyal számol AUC- t)

Esetszám ellenőrzéshez - nQuery Advisor

The screenshot displays the nQuery Advisor software interface. The main window title is "nQuery Advisor - [MTE1tg-3]". The menu bar includes "File", "Edit", "View", "Options", "Assistants", "Randomize", "Plot", "Window", and "Help". The toolbar contains various icons for file operations and analysis. The main content area is titled "Two-group t-tests (TOST) of equivalence in means (equal n's)" and features a "Study Goal and Design" dialog box.

The "Study Goal and Design" dialog box has three sections:

- Goal: Make Conclusion Using**
 - Means
 - Proportions
 - Survival (Time to Event)
 - Agreement
 - Regression
- Number of Groups**
 - One
 - Two
 - > Two
- Analysis Method**
 - Test
 - Confidence Interval
 - Equivalence

Below these sections, there is a list of test options under the heading "Equivalence of two means":

- Two one-sided equivalence tests (TOST) for two-group or crossover design
 - Two one-sided equivalence tests (TOST) for two-group design
 - Two one-sided equivalence tests (TOST) for crossover design
- TOST for ratio of means (log scale) for two-group or crossover design
 - TOST for equivalence for ratio of means (logscale) for two-group design
 - TOST for equivalence for ratio of means (logscale) for crossover design
 - TOST for ratio of means for two-group design (original scale)
 - TOST for ratio of means for crossover design (original scale)

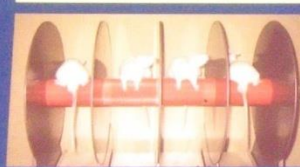
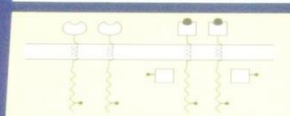
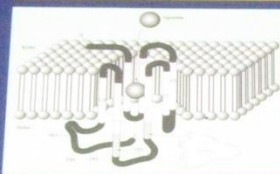
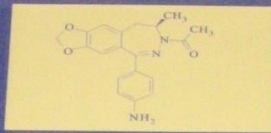
At the bottom of the dialog box, there are checkboxes for "Unequal n's" and "Finite Population", along with "OK" and "Cancel" buttons.

On the right side of the main window, there is a help pane titled "Two-group t-tests (TOST) for equivalence in means" with the following text:

Enter a value for alpha, α , the significance level for each of the one-sided t-tests. Enter the lower equivalence limit difference in means, the upper equivalence limit, the expected true difference in means, and the common standard deviation, and then specify power or sample size and nQuery Advisor will compute the other.

Below the help pane, there is a section titled "REFERENCES for MTE1tg-3" with a citation: "Schummann, D.J. 'A comparison of the two one-sided tests procedure and the power approach for assessing the equivalence of average bioavailability' Journal of...".

At the bottom right of the main window, there is a section titled "STORED STATEMENTS for MTE1tg-3" which is currently empty.



HUMÁN GYÓGYSZER- FEJLESZTÉS

A MOLEKULATERVEZÉSTŐL
A TERÁPIÁIG

Szerkesztette
DINYA ELEK

MEDICINA

DINYA ELEK

BIOMETRIA A KLINIKUMBAN

HEADATÉK MEGOLDÁSA
SAS ENTERPRISE GUIDE HASZNÁLATÁVAL

medicina

Köszönöm a figyelmet!