Válasz

Prof. Zelkó Romána
„Új lehetőségek hatóanyagok fizikai-kémiai jellemzésére a gyógyszerkutatásban" című
az MTA Doktora pályázatomra vonatkozó bírálatára

Elsőként szeretném megköszönni Zelkó Romána professzor asszonynak a pályázatom bírálatára fordított idejét, hasznos kritikai észrevételeit és kérdéseit és alapvetően pozitív, támogató véleményét munkámra vonatkozóan.

A külön pontba szedett kritikai észrevételeit egységesen elfogadom, tekintettel a jellegükre, ezekre külön válaszban nem tartom fontosnak reagálnom, hisz ezek jellemzően formai észrevételek, de természetesen a dolgozatra vonatkozóan fontosak. A rövidítésjegyzék, fogalommagyarázat valóban hiányzik a pályázatom elejéről, ennek hiányára Noszál Béla professzor úr szintén rámutatott, ha lehetőség volna rá pótolnám is. Ugyanakkor a pályázatban igyekeztem fejezetenként, témakörönként még akár az ismétlődő rövidítéseket is újra feloldani. Ettől függetlenül készséggel elfogadom, hogy a jegyzék megléte segítette volna a fogalmak, paraméterek könnyebb értelmezését.

Válaszaim Prof. Zelkó Romána kérdéseire:

1. A bőr-PAMPA modell kialakításánál a dodekán szilikon olajra történő cseréjét mi indokolta? Miért nem más, hidrofilebb C-tartalmú vegyületre esett a választás?

Válasz:

Professzor Asszonynak adott válaszomat részben Noszál professzor úr „Nem lenne-e még egzaktabb a vizsgálat és a rendszer, ha a szilikonolaj valamely komponensét használta volna?" kérdésére adott válaszom kiegészítéseként írom, ugyanakkor remélem alábbiakat önállóan is elfogadható válasznak fogja tekinteni. A szilikonolajok (például a polidimetil-sziloxán, PDMS) gyakran alkalmazott membrán komponensek, mivel képesek imitálni a lipid-membránok tulajdonságait, hatékony mátrixképzők. Erre vonatkozóan példákat Ottaviani és mtsai közleményében (2006, DOI: 10.1021/jm060230+) több példa is található. A szilikonolajok jól definiált, nanopórusos, hidrofób réteget képesek létrehozni, melyek jól elegyíthetők más polimerekkel. Kiemelendő emellett inert jellegük, mely révén számos hatóanyaggal kompatibilisek lehetnek.

2. (**a**) Mivel magyarázza, hogy a PVP-HPBCD öntött filmből történő risperidon permeabilitási eredménye jobb, mint az azonos összetételű szálas formulációból? (**b**) A bukkális hatóanyag-hordozó rendszer oldódási sebessége és a hatóanyag felszívódás mértéke között milyen összefüggést tapasztalt? (**c**) A bukkális permeabilitási modellnél a formuláció membránfelületen történő kontakt idejének meghatározásával javítható-e a modell előrejelző képessége?

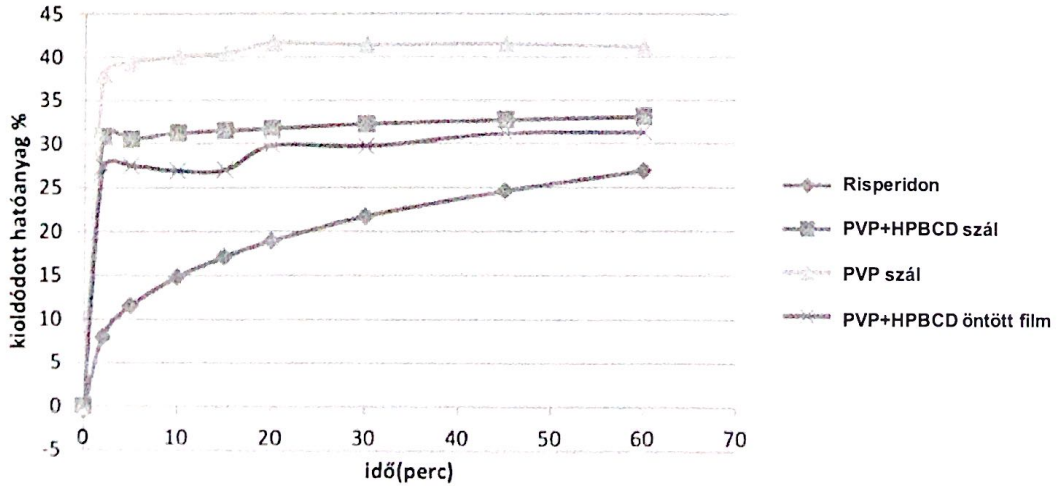
Válasz:

Professzor asszony kérdését három pontba foglalva válaszolom meg az alábbiakban.

(**a**) Általánosan elmondható, hogy a nanoszálas formulációk egyik előnye, a nagy fajlagos felület, mely a hatóanyag kioldódását nagymértékben segíti. Ezért valóban érdekes, Professzor asszony észrevétele, hiszen a tömbfázisúnak tekinthető filmmel szemben a nanoszálas hordozótól várnánk a gyorsabb és/vagy nagyobb mértékű hatóanyag leadást mely jobb permeabilitási eredményeket eredményezhetne. Mivel a két készítmény (nanoszál és film) anyagi összetétele megegyezik, így feltehetően a preparátumok morfológiai különbsége okozhat eltéréseket. Az egyszerű, laboratóriumikörülmények között előállítható (sok esetben kézzel öntött) filmek esetében sajnos nehezen kiküszöbölhetőek az alábbi hibák, nehézségek, melyek egyúttal a filmekből történő hatóanyag időbeli kioldódását is egyenetlenné tehetik:

- a hatóanyag tökéletes diszpergálása a polimer elegyben nehézkes, ezért magasabb hatóanyag koncentrációjú „gócpontok" keletkezhetnek, akár a film külső felületéhez migrálva.
- a filmek, különösen a PVP alapúak ridegek, ezért sérülékenyek. Felületükön keletkezett mikrorepedések mentén a hatóanyag könnyeben kidiffundál, látens kioldódás fokozódást okozva.
- a film száradása lényegesen több időt igényel, mint a nanoszálas formuláé, valamint több oldószer zárványt is tartalmazhat (a gátoltabb átjárhatósága miatt), mely szintén befolyásolhatja a hatóanyag migrációját és a végső formula oldhatóságat is.

(**b**) A risperindon hatóanyaggal végzett előkísérleteink kiterjedtek a vizsgált formulációk kioldódás vizsgálatára is. Ugyanakkor ezt a formulák kioldódási porfiljának telítődése miatt csupán 1 órás időablakban végeztük el (a mérési eredményeket az alábbi ábrán mutatom be). Látható, hogy ez a fenti megállapítást, illetve a felvetett kérdést annyiban alátámasztja, hogy az 1 órás időablakban a formulációk kioldódását tekintve mégis a nanoszálas formula mutatkozik a legjobbnak. Ugyanakkor szembetűnő, hogy a maximális kioldódáshoz képest még a PVP szál esetében sem közelítettük meg a 100 %-os kioldódást, így a PAMPA vizsgálat 4 órás inkubációja során a fenti, filmekre vonatkozó hibák miatt a kioldódási profil még változhatott. Sajnos az előkísérletekben a kioldódás vizsgálatot csak az 1 órás időintervallumban végeztük, így e kísérlet esetében bővebb információval nem szolgálhatok.



(c) A formuláció membránfelületen való kontakt idejének és a permeabilitási modell előrejelző képességének kérdésére vonatkozóan elöljáróban el kell mondanom, hogy a PAMPA modell kidolgozása alapvetően a teljes munka előkészítése volt, melynek során a bukkális permeabilitási modell kidolgozása, illetve a μflux kioldódás – permeabilitás rendszer alapplatformjaként szolgált. Ebben az értelemben a vizsgált hatóanyagok ex vivo adataival való korrelációját vizsgáltuk a PAMPA modell kidolgozása során, a formulációk vizsgálatát is csupán előkísérletes szinten vizsgáltuk, ahol a hatóanyagok formulálatlan, eredeti formáinak vizsgálatához hasonlóan 4 órás inkubáció mellett végeztük a vizsgálatokat. Ugyanakkor a kioldódás – permeabilitás vizsgálatok során már értelemszerűen van ennek jelentősége, sőt itt lehetőség is van arra, hogy pl. in-line spektofotometria segítségével időben is kövessük a formulák donor oldali kioldódását, illetve a fogadó oldali hatóanyagkoncentráció változását.

3. Milyen gyógyszerforma paraméterek figyelembe vételével lehetne a hatóanyag-permeabilitási modelleket gyógyszerkészítményekre is kiterjeszteni?

Válasz:

A gyógyszerformák morfológiai tulajdonságaira vonatkozóan a rétegvastagság, szemcseméret, porozitás, átlagos csatorna/pórus hossz, míg addhezivitási sajátságra vonatkozóan formula – membrán addhézió, addhéziós erő paraméterek figyelembevétele jelenthet véleményem szerint segítséget ebben a kérdésben.

Ugyanakkor a PAMPA rendszer elrendezését, geometriai korlátait is figyelembe véve egyéb gyógyszerforma paraméterekre is szükséges tekintettel lenni a vizsgálatok kivitelezése során. Egyik ilyen geometriai korlát a szilárd formulák mérete, mely komoly korlátot jelent a párszáz μl térfogatú mérőtálcalyukakat tekintve. Másfelől a viszkózus folyadékok, kenőcs formák és tapaszok vizsgálata szintén nehézkes lehet. A PAMPA vizsgálati módszer elsődleges alkalmazási területe, saját vizsgálataimra is utalva, a hatóanyag-optimalizálási szakaszban a vizsgált vegyületek fizikai kémiai jellemzése, azok összehasonlítása, osztályozása. A gyógyszerformák permeabilitási modelleként az előző pontban említett kioldódás – permeabilitás vizsgálatok, vizsgálati módszerek alkalmazását tartom megfelelőbb választásnak.

Bízom benne, hogy a kérdésekre adott válaszaimmal sikerült Professzor Asszony által felvetett problémaköröket megfelelően körbejárnom, a vizsgálati eredmények kiegészítésével azokat megválaszolnom. Szeretném még egyszer megköszönni Zelkó Romána professzor asszonynak a pályázatom bírálatára fordított idejét, kérdéseit, mellyel különösen a gyógyszerformulációra vonatkozóan alternatív megközelítésbe jelentette meg az általam alkalmazott permeabilitási modellt, és végül támogató szavait munkámra és a beadott pályázatomra.

Budapest, 2020. május 16.

Balogh György Tibor