

VÁLASZ

Prof. Dr. Marosi György akadémikusnak

„Szemcseméretcsökkentő eljárások a modern gyógyszerfejlesztésben; nazális és pulmonális hatóanyagbevitel” című az MTA doktora fokozat elnyerésére benyújtott értekezésem bírálatára

Tisztelettel köszönöm Marosi György Professzor Úr alapos, szakmai és formai szempontból is építő jellegű bírálatát. Köszönöm a téma és az eredmények jelentőségének méltatását, elismerő szavait, amelyekkel megerősíti a gyógyszer technológiai kutatások fontosságát.

A dolgozattal kapcsolatos észrevételekre, szakmai kérdésekre az alábbiakban válaszolok:

A szerteágazó munka számos érdekességet tartalmaz, s a szerző valamennyi területen igyekezett újat mondani, ami viszont azt eredményezte, hogy a terjedelmi korlátok miatt túl sok eredményt kellett limitált terjedelemben beszorítani. Ennek következményeként nem lehetett minden vizsgálati eredményt bemutatni, így esetenként az olvasónak el kell hinnie a nem túl konkrét megállapításokat.

Egyetértek a megjegyzéssel. Valóban a terjedelmi korlátok miatt nem tudtam minden vizsgálati eredményt részletesen bemutatni, bízom benne, hogy a publikált közleményekkel alátámasztható a munka hitelessége.

..túl nagy számban fordul elő anglicizmus, idegenszerűnek érzett, az angol nyelv sajátos szerkesztésmódjára emlékeztető szóhasználat, szókapcsolat és nyelvtani szerkezet. Emellett jóval nagyobb számban fordul elő helyesírási hiba

Köszönöm Opponensem kritikai észrevételeit, amelyek a nyelvhelyességi hibákra vonatkoznak. Nagyon sajnálom, hogy legnagyobb igyekezetem ellenére is maradtak szembetűnő elírások.

Tézispontok elfogadása:

Az új tudományos eredménynek bemutatására szolgáló tézisek száma 17, amelyek számát a bíráló véleménye szerint csökkenteni lehetett volna. Az 1-3 téziseket összevonva, a konkrét hatóanyagokra vonatkoztatva lett volna jobb ismertetni az általános jellegű megfogalmazás helyett. E tézisek esetleges elfogadásáról a védés során szeretnék dönteni.

Természetesen csökkenthető lett volna a tézispontok száma, azonban a disszertáció szakmai tartalmát tekintve úgy gondoltam, hogy a téma sokszínűségét jobban lefedi a nagyobb számú tézispont.

Az 1-3 tézisek összevonását az alábbiakban teszem meg:

T1-3. Bolygómalomban, a meloxikám száraz ko-őrléssel történő nanonizálása során, az acélgolyók mellett alkalmazott ko-őrle segédanyagok (PVP K25/C30, PEG 6000/20000),

mennyiségüktől függően, csökkentik az ütközés által átadott kumulatív őrlési energiát, és stabilizálják a terméket (K1). Az amorf (PVP), a szemikristályos (PVA) és a kristályos (mannit) ko-őrleő segédanyagok alkalmazásával, a vizsgált hatóanyagok (meloxikám, lamotrigin, nifluminsav) szemcseméret csökkentésén túl, azok kristályszerkezet letörésének mértéke, valamint oldódási sebessége is befolyásolható (K1, K2, EK1).

A száraz ko-őrleés kritikus minőségi paraméterei (CQA-k) közül a szemcseméret és annak eloszlása, illetve a hatóanyag felszabadulása, míg a kritikus gyártási folyamat-paraméterek (CPP-k) esetében a hatóanyag:segédanyag arány, valamint az őrlési idő és sebesség a legkritikusabb paraméterek a lamotrigin nanorészecskék előállítása során. A Design Space (tervezési tér) validálásával költség és időhatékony módon a mintaelőállítási módszer optimalizálható (K2, K3, EK2).

A megfogalmazásokat a többi tézis esetében is lehetne javítani (pl. a 8. tézisben kiemelni az „eletroporlasztás és plazma-szintézis a részecskék aggregációjával jár, amit ... preformulálás során ki lehet védeni” újnak tekinthető megállapítást), azokat magyarosabban lehetne megfogalmazni, de mivel szakmailag korrekt megállapításokat tartalmaznak, elfogadhatóak számomra.

Köszönöm a megjegyzést, valamint a 8. tézispont szakmai tartalmának megerősítését.

A 9. tézissel kapcsolatban megnyugtató lenne annak megadása, hogy a vizsgált eljárások miben térnek el a Yamasaki, K.; Kwok, P.C.; Fukushige, K.; Prud’homme, R.K.; Chan, H.K. Enhanced dissolution of inhalable cyclosporine nano-matrix particles with mannitol as matrix former. Int. J. Pharm. 2011, 420, 34–42, valamint a Duret, C.; Wauthoz, N.; Sebtí, T.; Vanderbist, F.; Amighi, K. New inhalation-optimized itraconazole nanoparticlebased dry powders for the treatment of invasive pulmonary aspergillosis. Int. J. Nanomed. 2012, 7, 5475–5489 közleményekben ismertett megoldásoktól?

A tüdő kezelésére szolgáló nanorészecske-alapú készítmények kutatása és fejlesztése a 2010-es években vett lendületet. Opponensem által feltüntetett közleményekben Yamasaki és munkatársai etanolos oldatból *antiszolvens kicsapással, 4 csatornás keverőberendezés* alkalmazásával laktóz, lecitin és mannit segédanyagokkal képezték a prediszepeziót, majd Büchi mini porlasztóval szilárdfázisú inhalációs terméket állítottak elő. Duret és kollégái *nagynyomású homogenizátorral, szintén szerves oldószer felhasználásával (izopropanol) képezték prediszepeziót*, majd Büchi mini porlasztóval szilárdfázisú terméket állítottak elő, segédanyagként mannit, nátrium-taurokolát és tokoferol-polietilén 1000 szukcinát került felhasználásra.

A szerves oldószeres technikákat már túlhaladta az idő, s a szub-mikronos részecskék is mélyebbre jutnak a légutakban, a nanonizált hatóanyag pedig nagyobb mennyiségben képes elérni a célsejteket. Ezért a fejlesztés során arra törekedtünk, hogy a készítmény hordozómentes legyen, továbbá környezetbarát, tehát az előállítás során nem használtunk szerves oldószert, valamint alkalmazása se igényeljen hajtógázt. Jelenleg még kevés hordozómentes készítmény van forgalomban, azonban előnyös tulajdonságaiknak köszönhetően, egyre elterjedtebbé válnak a terápiában. Az általunk fejlesztett kétlépéses

előállítási technológia (kombinált nedves őrlés + nano porlasztva-szárítás) összekapcsolása hatékony rossz vízoldékonyságú hatóanyagok inhalációs por formulációinak előállítására, amely az ipar számára is alkalmazható technológiai újítás. Az *in vitro* aerodinamikai mérésekkel 80 %-os emittált frakció értéket, és 90 %-os finom részecske frakció értéket értünk el, amely meghaladja a példaként említett kutatások eredményeit.

Észrevételekre és kérdésekre adott válaszok:

1. A „FOGALMAK MAGYARÁZATA” részben a „nanoanyag” definíciója nem tartalmaz a részecskeméretre vonatkozó utalást. Később, a 3.1. fejezetben szerepel az EMA és FDA szerinti meghatározás eltérése, de jó lett volna egyértelműen kijelenteni, hogy a disszertáció az FDA definícióját követi.

Köszönöm a megjegyzést, valóban célszerű lett volna feltüntetni, hogy a disszertáció a nanoanyag vonatkozásában az FDA definícióját követi.

2. A 3.1.2. fejezetben (és az egész dolgozatban) a plazmakezelés és a mikrohullám alkalmazása kapcsán nem releváns a szintézis szó alkalmazása. Bár használatosak ezek a technikák kémiai szintézisek megvalósítására is, itt azonban új vegyületek (várhatóan) nem keletkeznek. A mikrohullám egyébként nem a „minta egyenletesebb melegítésének köszönhetően” növeli a reakciósebességet és a termékhozamot, hanem éppen ellenkezőleg, un. „hot spot” centrumok jelenléte miatt.

Az alternatív energiák alkalmazásával valójában az oldószer minél gyorsabb elpárolgatása volt a célunk. Az alkalmazott eszközök esetében fizikus partnerünkkel a kommunikáció során a „szintetizáló reaktor” megnevezést használtuk, ebből adódott a félreérthető megfogalmazás.

Elfogadom Opponensem azon megjegyzését is, miszerint vitatható a minta egyenletesebb melegítése, éppen a „hot spot” centrumok jelenléte miatt.

-Radacis N. et al Microwave-Assisted Evaporative Crystallization of Niflumic Acid for Particle Size Reduction Cryst. Growth Des. 2013, 13, 10, 4186–4189

3. A 4.2. fejezetben hiányzik a felhasznált szerves oldószerek tisztaságának megadása.

Professzor Úr megjegyzésére az oldószerek minőségét illetően a következő választ adom:

Szerves oldószerek: etanol – Ph.Eur. 11,1 96 %; metanol-analitikai reagens, HPLC tisztaságú; acetone - analitikai reagens; etil-acetát HPLC tisztaságú $\geq 99,7\%$, benzil-alkohol $\geq 99\%$, FCC, FG, triacetin- 99%, FCC, FG (Sigma Aldrich, Magyarország/VWR International Kft., Magyarország)

4. Az 5.1. fejezetben ellentmondás van a következő részben: „egyenáramú tápegységet alkalmaztunk. Egyenáram és váltóáram biztosította a potenciál különbséget.” Gondolom váltóáramot nem alkalmaztak, mert ahhoz különleges biztonsági körülményekre lett volna szükség.

A módszer leírását igyekeztem tömören közölni, ez okozhatta, hogy nem volt teljesen egyértelmű a folyamat. Impulzusos váltóáramú feszültség létrehozásával valósult meg a plazmakezelés különleges biztonsági körülményekkel felszerelt plazma laborban. Az elrendezés megépítését ún. plazma-fizikusok végezték, amelyről az alábbi publikációban közöltek mérési adatokat.

-Radacsi N et al Nanoparticle generation by intensified solution crystallization using cold plasma ChemEng. Proc. 2013. 71, 51–58

5. Az 5.4. fejezetben felsorolt kioldóközegek „mesterséges gyomornedv, bélnedv, nazális, illetve tüdőfolyadék” összetételéről jó lett volna valami információt megadni.

A terjedelmi korlátok miatt nem adtam meg az összetételeket. A kioldó közegek összetételéről a referáló közleményekből, Gyógyszerkönyvből lehet információt kapni. Az alábbiakban részletezem:

pH 1,2 puffer oldat:

NaCl 2g/l; 37 % HCl 7,884 ml/l

EUROPEAN PHARMACOPOEIA 7.0 4.1.3. Buffer solutions pp. 489-493

pH 7,4 puffer oldat:

NaCl 8,0 g/l; KCl 0,20 g/l; Na₂HPO₄ * 2 H₂O 1,44 g/l; KH₂PO₄ 0,12g/l

EUROPEAN PHARMACOPOEIA 7.0 4.1.3. Buffer solutions pp. 489-493

Mesterséges nazális elektrolit oldat:

NaCl 8,77 g/l; KCl 2,98g/l; CaCl₂ 0,59g/l pH=5,6-ra állítva sósavval

Castile J. et al Development of in vitro models to demonstrate the ability of PecSys®, an in situ nasal gelling technology, to reduce nasal run-off and drip Drug Dev Ind. Pharm. 2012. 39, 816-824

Mesterséges tüdőfolyadék pH 7,4

NaCl 0,68 g/l, NaHCO₃ 2,27 g/l, Glicin 0,37 g/l, NaH₂PO₄ 0,1391 g/l, CaCl₂ 0,02 g/l, H₂SO₄ 0,1 M 5,56 ml (H₂SO₄ Mw= 98,079 g/mol)

-Parlati Ch. Respirable microparticles of aminoglycoside antibiotics for pulmonary administration PhD theses 2008. University of Parma p. 143

6. A 8. táblázatban szereplő polimerekre milyen hatást gyakorolt az őrlési eljárás (különös tekintettel a többinél kisebb stabilitású hialuronsavra)?

Köszönöm kérdését. Egy szakdolgozati munka részeként megvizsgáltuk az őrlés polimerekre gyakorolt hatását. A ko-őrle anyagok (PVP-amorf, PVA-szemikristályos, NaHA-amorf) esetében előkísérleteket végeztünk. 2 órán keresztül őrltük (R, Retsch malmos őrlés) 400 rpm-en az anyagokat, majd a termékeket mikrometriai és kristályszerkezeti, termodinamikai és kémiai azonosítási (méret, morfológia, XRPD, DSC, FT-IR) értékelésnek vetettük alá. A száraz ko-őrle esetén azt tapasztaltuk, hogy a malomban 20-25 °C -ról 40-45 °C-re emelkedett a hőmérséklet, illetve a páratartalom is változott 38 % RH-ról 44 % RH-ra.

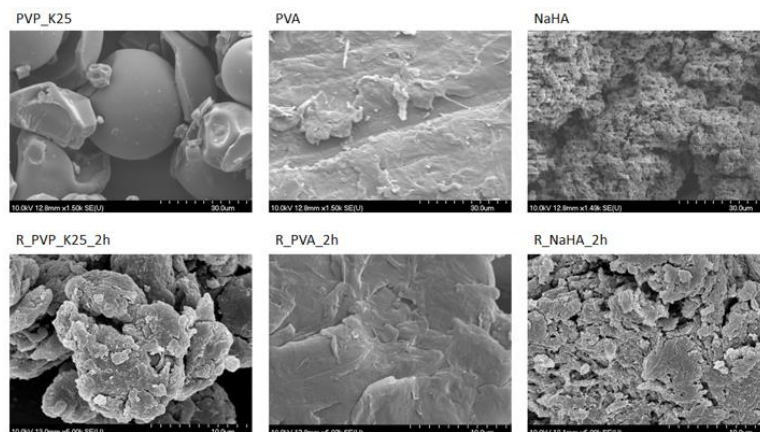
Megállapítottuk, hogy az őrlési eljárás csupán a polimerek szemcseméretét befolyásolta. s még a kisebb stabilitású HA sem szenvedett szerkezeti változást.

A polimerek átlagos szemcsemérete a felére csökkent, s változott a habitusuk is. A polimerek amorf sajátsága (PVP, HA), valamint a PVA szemikristályos szerkezete megtartott csupán a PVA röntgen diffrakciós csúcs intenzitása csökkent és kissé kiszélesedett. Ennek az az oka, hogy az őrlés hatására a PVA-láncok közötti intermolekuláris kölcsönhatás csökkent és ez a kristályossági fok minimális csökkenését eredményezte. Ettől függetlenül a PVA megtartotta szemikristályos jellegét az őrlés után is. A másik két segédanyag diffraktogramja alapján mindkét esetben megmaradt a PVP-K25 és NaHA amorf tulajdonsága, melyet a DSC méréseink is alátámasztottak. Mivel a jellegzetes FT-IR csúcsok mindhárom esetben megjelennek az őrlt mintákban változatlan pozícióban, összességében elmondható, hogy nem történt bomlásra vagy új kölcsönhatás kialakulására utaló változás, még a csoportban legkisebb stabilitású hialuronsav tartalmú minta esetén sem.

PEG polimer vonatkozásában ilyen jellegű vizsgálatokat nem végeztünk, azonban a hatóanyag-PEG fizikai keverékeivel összevetve az őrlt mintáknál azt tapasztaltuk, hogy a PEG kristályos állapotában változás nem történt, illetve FT-IR jellemző csúcsai változatlan pozícióban találhatók.

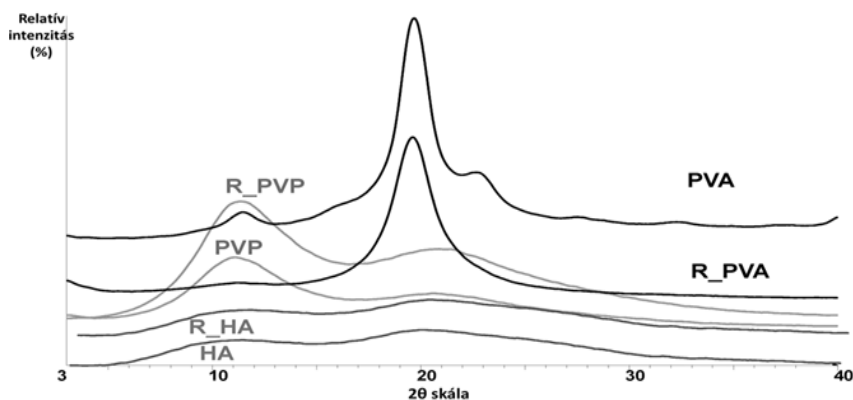
A kapcsolódó vizsgálati eredményeket/adatokat a következőkben mutatom be:

A méret és morfológiai változás az elektronmikroszkópos képeken jól látható.



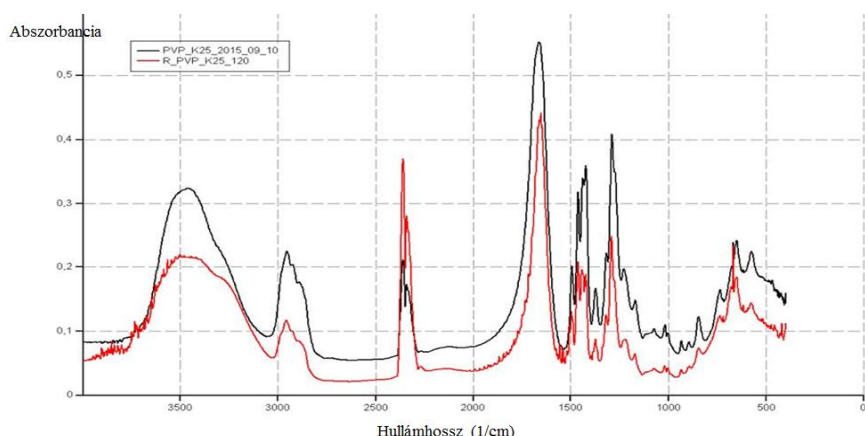
A segédanyagok szemcséinek kiindulási és őrlés utáni morfológiája

Az XRPD eredmények azt mutatták, hogy a PVA-ra jellemző csúcs $2\theta=19^\circ$ szórési szögnél jelent meg, amely a tipikusan szemikristályos szerkezetet jelzi. Az őrlt minták esetén a PVA diffrakciós csúcs intenzitása csökkent és kissé kiszélesedett. Ennek az az oka, hogy az őrlés hatására a PVA-láncok közötti intermolekuláris kölcsönhatás csökkent és ez a kristályossági fok minimális csökkenését eredményezte. Ettől függetlenül a PVA megtartotta szemikristályos jellegét az őrlés után is. A másik két segédanyag diffraktogramja alapján mindkét esetben megmaradt a PVP és NaHA amorf tulajdonsága, melyet a DSC méréseink is alátámasztottak.



XRPD diffrakciós mintázat

A 3000-2800 $1/\text{cm}$ tartományban a kiindulási és őrlt minták esetén is megjelennek a PVP-re jellemző C-H nyújtórezgések átfedő jelei, amelyek a szimmetrikus és aszimmetrikus CH_2 nyújtórezgésekhez illetve a harmadrendű szénatom jellegzetes rezgéséhez rendelhető. Ezen kívül az 1659 $1/\text{cm}$ -nél lévő legintenzívebb csúcs az amid-karbonil csoport rezgéséhez rendelhető, mely szintén változatlan pozícióban jelenik meg az őrlt minta esetén. Az 1463–1424 $1/\text{cm}$ -nél illetve 1317-1271 $1/\text{cm}$ -nél lévő csúcsok a CH_2 deformációs rezgéseinek jellegzetes pozícióiban mutatkoznak.

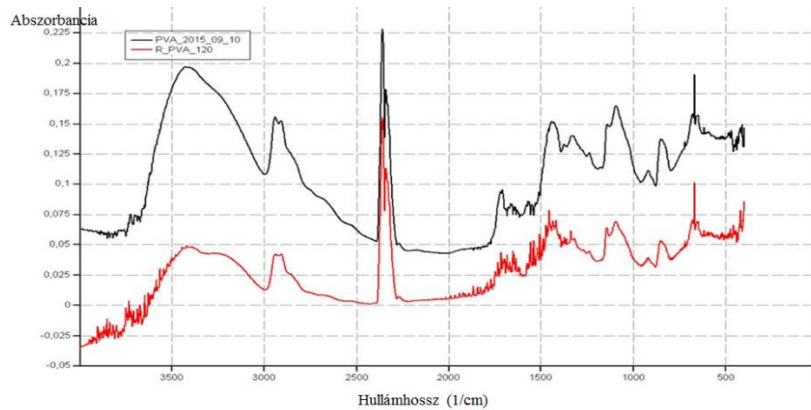


A PVP kiindulási és őrlés utáni FT-IR spektruma

A tiszta PVA referencia és az őrlt minta FT-IR spektruma egyaránt tartalmazza a PVA-hoz kapcsolható karakterisztikus csúcsokat. A szabad- és hidrogénkötésekkel kapcsolt tipikus O-H

sáv 3660-3000 1/cm között látható. Megfigyelhető az alkil csoport széles C-H nyújtó sávja (2990-2800 1/cm) is. Ez a változás a molekulaláncok közötti H-hidak részbeni felszakadására utal, ami összhangban van az XRPD eredményeivel.

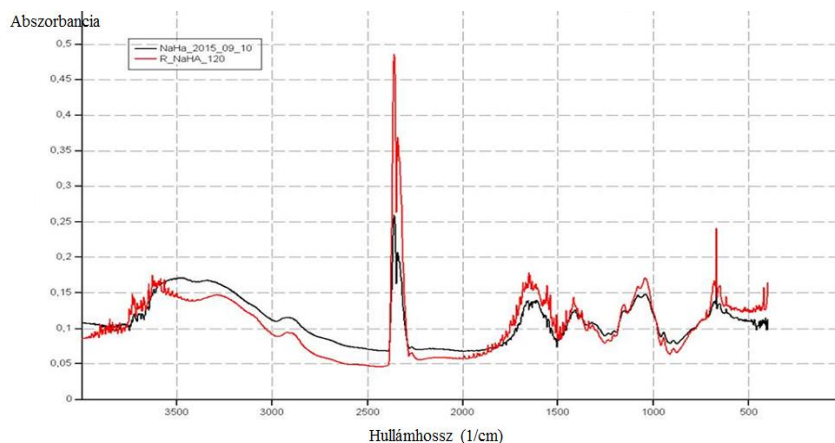
-Abdelghany AM. et al. Combined DFT/FTIR structural studies of monodispersed PVP/Gold and silver nano particles. Journal of Alloys and Compounds, 2015. 646 326-332



A PVA kiindulási és őrlés utáni FT-IR spektruma

A hialuronsav spektrumát vizsgálva szintén a 3600–3000 1/cm tartományban az –OH mutatkozik, csatolva az N-H nyújtórezgéssel, 2900-2800 1/cm tartományban pedig a –CH₂ nyújtórezgések jelennek meg. 1650 és 1400 1/cm környékén jelennek meg a karbonilcsoporthoz tartozó szimmetrikus és aszimmetrikus rezgések, míg a csúcs 1040 1/cm-nél a C-O-C nyújtórezgéshez rendelhető mindkét minta esetén.

-Herman S. Characterization of poly(vinyl alcohol)/poly(ethylene glycol) hydrogels and PVA-derived hybrids by small-angle X-ray scattering and FTIR spectroscopy. Polymer, 2004. 45, 7193-7202



A NaHA kiindulási és őrlés utáni FT-IR spektruma

-Gieszinger P Nanonizált lamotrigin tartalmú nazális por előállítás ko-őrléssel SZTE GYTFI Szakdolgozat 2016

- Jamal AA. et al. Characterization of enzymatically digested hyaluronic acid using NMR, Raman, IR, and UV-Vis spectroscopies. J Pharm Biomed Anal 2003, 31, 545-550

7. A 6.1.1. fejezetben tárgyalt anyagok esetében hogyan történt a részecskeméret meghatározása? Az „optimalizációs folyamat” bizonyosan globális, vagy esetleg lokális optimumot eredményezett?

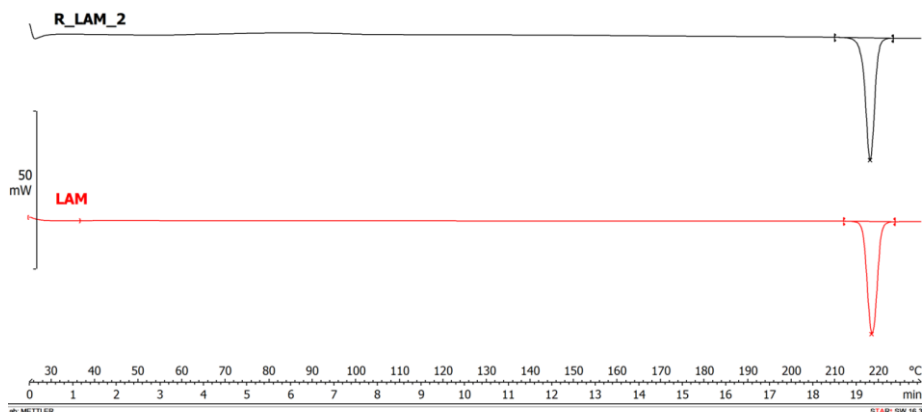
A szemcseméret meghatározást rendszerint többféle vizsgálati módszerrel végeztük, minimum 3 párhuzamos méréssel (eltérő mintavételi helyekkel). A végtermék méretének (hosszúság, szélesség) meghatározása optikai mikroszkópos (LEICA) méréssel történt 500-1000 szemcse analizálásával. A szemcseméret-eloszlás vizsgálat elvégzéséhez lézerdiffrakciót, Mastersizer 2000 készüléket alkalmaztunk. A porkeverékek vizsgálatánál száraz feltétet (Scirocco egység száraz mintákhoz) használtunk. A termékekben lévő hatóanyag méretét Image J képanalizáló program segítségével is meghatároztuk pásztázó elektronmikroszkópos felvételek felhasználásával minimum 500-1000 szemcse esetén.

A fentiek alapján az optimalizációs folyamat globális optimumot eredményezett.

8. „Szerkezeti (!) vizsgálatokkal igazoltuk, hogy míg a kiindulási anyagok őrlést követően szerkezeti változást nem mutattak...” – milyen vizsgálatokra került sor? A kémiai szerkezet stabilitását igazolták-e HPLC-al?

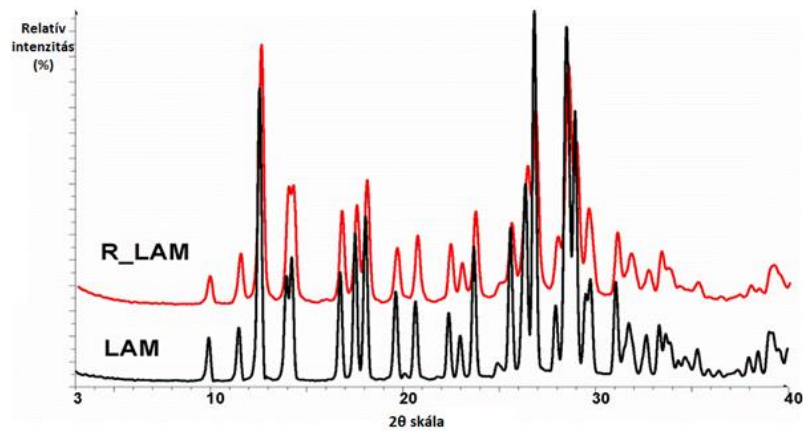
A termékeket spektroszkópiai vizsgálatnak vetettük alá, s ott mindig a kiindulási termékhez viszonyítva értékeltük az eredményeket. Ezen túl XRPD, termoanalitikai és oldódási sebesség vizsgálatokat is végeztünk. Szakterületünkön ezek az általánosan elfogadott vizsgálatok a kutatási fázisban. Az itt kapott eredmények természetesen nem pótolják a kémiai stabilitási vizsgálatot, amit általában a termékfejlesztés (léptéknövelés) fázisban végzünk el.

A termoanalitikai vizsgálatok szerint a lamotrigin (LAM) szerkezeti letörése az őrlés hatására nem ment végbe, hiszen az őrlés nélküli és a kettő órán keresztül őrlött mintában (R_LAM) is az olvadáspont, illetve a normalizált integrál alapján kristályossága nem változott.

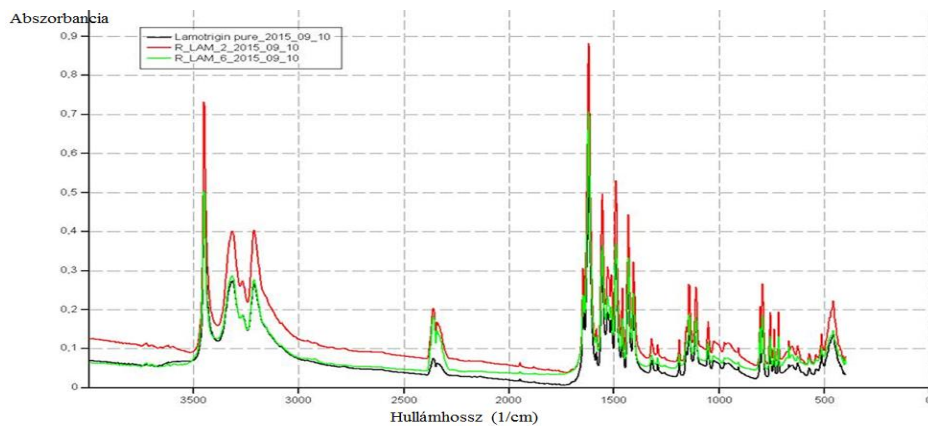


A LAM kiindulási és őrlés utáni DSC görbéi

A kristályszerkezeti vizsgálat alapján a LAM karakterisztikus csúcsai 12,57; 27,04; 27,19 és 28,92 2θ -nál voltak megfigyelhetők, amelyek intenzitása és helye őrlés hatására nem változott, tehát az anyag megtartotta kristályos sajátságát.



A LAM kiindulási és őrlés utáni XRPD karakterisztikus csúcsai és azok intenzitása



A LAM kiindulási és őrlés utáni FT-IR spektrumai

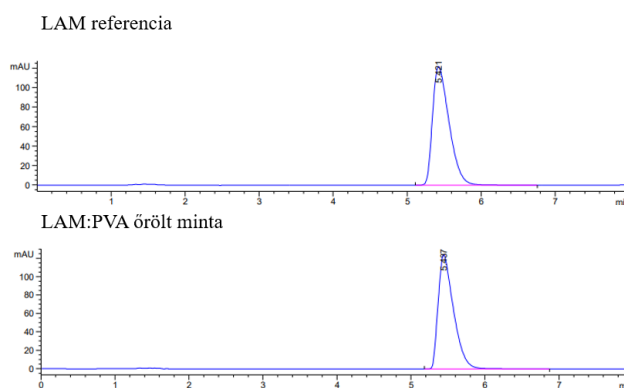
A kezeletlen és őrlött LAM-t is tartalmazó FT-IR spektrumok összehasonlítása esetén a LAM fő karakterisztikus abszorpciós csúcsai mind megjelennek az őrlött mintákban változatlan pozícióban, vagyis azt feltételezzük, hogy nem történt bomlásra vagy új kölcsönhatás kialakulására utaló változás.

A LAM:PVA diszperzió esetén HPLC módszerrel történő kémiai tisztasági vizsgálatot is végeztünk. Az eredmények azt mutatták, hogy a kromatogramokon nem jelent meg új csúcs, ami bomlástermék keletkezésére utalna. Továbbá, sem a csúcsok alakjában, sem a retenciós időben, sem pedig a csúcs intenzitásokban-csúcs alatti területekben nem történt jelentős változás, ami a LAM esetleges szerkezeti változására utalna.

A vizsgálat részletei a következők:

A száraz őrléssel készített LAM:PVA összetételek esetében Agilent 1260 típusú nagy teljesítményű folyadékkromatográfias vizsgálatot alkalmaztunk (Agilent Technologies, Santa Clara, Amerikai Egyesült Államok). Az állófázis Kinetex® EVO C18 oszlop volt (5 μm , 150

mm x 4.6 mm (Phenomenex, Torrance, CA, Amerikai Egyesült Államok). A LAM vizsgálatához 10 µl mintát injektáltunk és izokratikus elúciót alkalmaztunk 30°C-on, 1 ml/perc áramlási sebességgel. Eluensként 10 mM KH₂PO₄ puffer oldatot (pH 3,5 ortofoszforsavval beállítva) (A) és metanolt (B) használtunk, 70:30 A:B arányban. A kromatogramok detektálása 275 ± 4 nm hullámhosszon, UV-Vis diódasoros detektorral történt. Az adatokat ChemStation B.04.03 szoftverrel (Agilent Technologies, Santa Clara, CA, Amerikai Egyesült Államok) értékeltük ki.

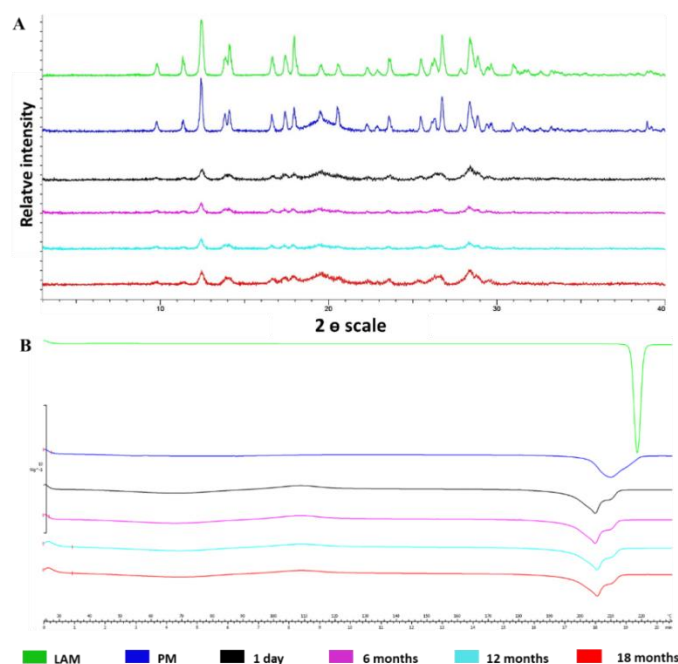


Kémiai tisztasági vizsgálat száraz őrléssel készült lamotrigin minták esetén

9. A 13. táblázatban a stabilitással kapcsolatban csak részecskeméret adatok szerepelnek. Kristályosodás nem volt megfigyelhető?

A stabilitási vizsgálat során a kristályszerkezet változását is vizsgáltuk.

Az XRPD diffraktogramok alapján a PVA-val történő együttes őrlés következtében a lamotrigin (LAM) kristályossága csökkent (71,38%), azonban tárolás következtében rekrisztallizáció nem történt (ábra A része).



LAM, fizikai keverék (PM), tárolt minták kristályosságának tanulmányozása

A kezeletlen LAM olvadáspontja 216°C volt, amely a PVA és őrlés hatására kristályszerkezeti letörés következtében az olvadás alacsonyabb hőmérsékleten kezdődik és ~204°C-on megy végbe. Az endoterm csúcs karaktere, területe és normalizált integrálja azonban minden mintavizsgálati pontban közel azonos a nanonizált készítmény esetén (ábra B része). Ez azt jelenti, hogy a termoanalitikai görbék entalpiaváltozásai alapján ez az érték nem változott. A minták kristályossági foka a fizikai keverékekhez képest 70% és 75% között volt.

-Gieszinger P. et al Stability study of nasal powder formulation containing nanosized lamotrigine, Acta Pharm Hung. 2020. 90, 27-31

10. Jó hír, hogy a PVA és PVP megfelelő ko-őrleő segédanyagoknak bizonyultak, de tanulságos lenne azt is tudni, hogy a PEG és a HA miért nem.

A vizsgálataink alapján a PEG és HA alkalmazása esetén is megvalósítható a hatóanyag nanonizálása, ko-őrleő segédanyagként alkalmazhatóak ezek a segédanyagok is. Azonban a gyógyszerforma összetétel meghatározásánál az *in vitro* preformulációs vizsgálati eredmények alapján, a hatóanyag kedvezőbb kioldódási sebességét és permeabilitását figyelembe véve, a PVP és a PVA került kiválasztásra.

Jelen munka kimutatta, hogy a nanorészecskékké történő együttes őrlés során az őrlési energia csökkentésére használt polimerek csökkenthetik a meloxicám (MEL) kristályosságát. Ezek a polimerek különböző mértékben képesek a hatóanyagot amorfizálni. Az XRPD mérések igazolták, hogy a két különböző típusú PEG (PEG 6000 és 10 000; 2:0,5, 1:1; 1:2 arányok) nem volt szignifikáns hatással az MEL kristályosságára. A PEG szemikristályos, őrlés során bevonatot képez (alacsony olvadáspont miatt), ezáltal a hatóanyag kristályossága megtartott, az oldódási sebességet kevésbé befolyásolja. A SEM-felvételek igazolták a nagymértékű részecskeméret-csökkenést és a különböző polimerekkel készült minták kristályszerkezetre gyakorolt hatását.

-Mártha et al, Effects of polymers on the crystallinity of nanonized meloxicam during a co-grinding process, Eur Polimer J. 2013. 49, 2426-2432

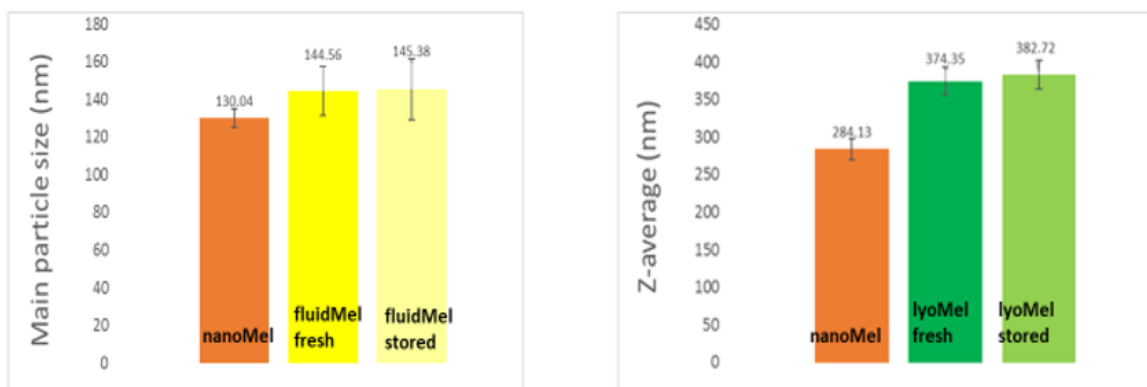
Lamotrigin (LAM) modell vegyület esetében PVP K25, PVA és HA ko-őrleő segédanyagok hatását vizsgáltuk. A ko-őrleés minden esetben nanoméretű hatóanyag szemcsék előállítását eredményezte, csupán a hatóanyag kristályosságának csökkenésében volt különbség. A LAM-PVA formuláció kiválasztása a további vizsgálatokhoz szintén az *in vitro* kioldódási és permeabilitási eredmények alapján történt.

A HA-val történő ko-őrleő minta esetében azt tapasztaltuk, hogy a HA visszatartotta a hatóanyag kioldódását és csökkentette a permeabilitást, ezért annak ellenére, hogy mint ko-őrleő anyag segíti nanorészecskék előállítását a további formulálási lépéseknél nem ezt az anyagot választottuk.

11. A 6.1.2. fejezetben ismertetett nedves ko-őrléssel előállított részlegesen kristályos diszperzió kristályossági foka hogyan változik az idővel? A későbbi liofilizálás hatással volt-e a kristályossági fokra?

Az alábbi ábra szemlélteti a „friss” meloxicám nano-diszperzióban (nanoMel) a hatóanyag kristályossági fokát, ami 13,43 %, az átlagos szemcseméret 130,04 nm és a hidrodinamikai átmérő pedig 284,13 nm. Ezek az adatok ugyan 2 hétig ($25^{\circ}\text{C}\pm 1^{\circ}\text{C}$) nem változtak, de célszerű a diszperzió stabilizálását, szilárd fázisú terméké alakítását, 24 órán belül elvégezni. Mi ezt a protokollt követtük.

A táblázatban feltüntetett eredmények azt mutatják, hogy a fluidizációs technika (hordozó: mikrokristályos cellulóz) alkalmazásával a kristályossági fok 6 hónap alatt nem változott. A liofilezés viszont 3-szoros kristályossági fok növekedést mutatott a kiindulási diszperzióhoz viszonyítva, ami összefüggésbe hozható a hosszú műveleti idejével (74 óra).



Minta	Mel kristályossági foka (%) (friss termék)	Mel kristályossági foka 6 hónapos tárolás után (%)
nanoMel	13,43	-
fluidMel	12,98	13,02
lyoMel	40,11	40,16

- ⇒ nincs szignifikáns különbség a fluidMel és a nanoMel szemcsemérete és kristályossági foka között, s tárolás során sincs változás
- ⇒ a lyoMel és a nanoMel paraméterei szignifikáns különbséget mutatnak, tárolás során azonban nincs változás

Friss és tárolt minták szemcsemérete és kristályossági foka ($23\pm^{\circ}\text{C}$ és $45\pm 5\%$, 6 hónap)

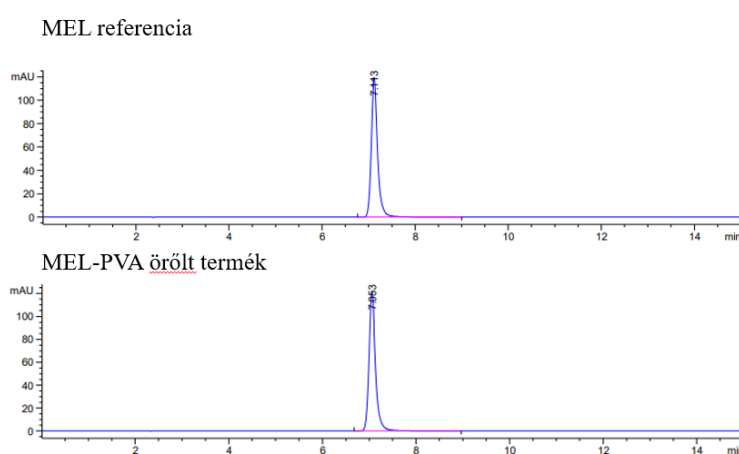
-Bartos C et al Transformation of Meloxicam containing nanosuspension into surfactant-free solid compositions to increase the product stability and drug bioavailability for rapid Analgesia, Drug Design, Develop Ther 2019. 13, 4007-4020

12. Ellenőrizték-e HPLC-vel, hogy a 14. táblázatban szereplő felületaktív anyagok nem okoztak-e a hatóanyagbomlást azáltal, hogy „növelik az őrlőgolyók mozgási sebességét/energiáját nedves őrlés során”?

Tény és való, hogy a felületaktív anyagok csökkentik a víz, a golyók és a hatóanyag közötti felületi feszültséget. Emiatt a golyók könnyebben gyorsulnak a centrifugális erő hatására, ezáltal nő az ütközési energia, ami a hatóanyag bomlásához vezethet.

Ismerve ezt, s figyelembe véve azt a tényt, hogy a később tervezendő gyógyszerforma szempontjából a felületaktív anyag mentesség előnyt jelent, ebben a munkában a hatóanyagon kívül csak őrlést elősegítő anyagokat, elsősorban polimereket, alkalmaztunk. Meloxicám (MEL) nedvesőrlését ezért őrlőgyöngökkel végeztük PVA polimer jelenlétében.

Ebben az esetben a korábban beállított HPLC-s vizsgálat igazolta, hogy bomlás nem feltételezhető az őrlés hatására (lásd ábra). A MEL vizsgálatához 10 µl mintát injektáltunk és kétlépéses gradiens elúciót használtunk 30°C-on, 1 ml/perc áramlási sebességgel. Eluensként 65 mM KH₂PO₄ puffer oldatot (pH 2,8 ortofoszforsavval beállítva) (A) és metanolt (B) használtunk. A 20 perces gradiens program a következők szerint futott: 0. perc 50:50 A:B; 14. perc 25:75 A:B; 20. perc 50:50 A:B. A kromatogramok detektálása 355 ± 4 nm hullámhosszon, UV-Vis diódasoros detektorral történt.



Kémiai tisztasági vizsgálat nedves őrléssel készült meloxicám minta esetén

Alkalmaztunk azonban felületaktív anyagokat (Poloxamer, Tween, Solutol) is a szónikus és a hidrodinamikai kavitációs őrlés esetében azzal a céllal, hogy a szemcsék aggregációját megakadályozzuk.

A legkisebb részecskeméretet a Poloxamerrel értük el a szónikus kavitáció során ahol az átlagos méret körülbelül 11 µm volt. A Poloxamer alkalmazásakor ez a stabilizátor erős sztérikus stabilizáló hatást fejtett ki, megakadályozva a részecskék aggregációját. A polimerek (pl. Poloxamer) fontos funkciója, hogy mechanikai és termodinamikai gátat képeznek a határfelületen, ami késlelteti az egyes emulziócseppek közeledését és összeolvadását.

Poloxamer kristályosodásgátló hatása kifejezett mind szónikus mind hidrodinamikai kavitáció alkalmazásánál az alacsony olvadáspontú ibuprofen illetve magas olvadáspontú meloxicám hatóanyagok esetén.

Összeségében az elvégzett kristályszerkezeti, termoanalitikai vizsgálatok alapján nem feltételeztünk kavitáció hatására bekövetkező bomlást, nem tartottuk indokoltnak a HPLC vizsgálatot.

13. A 6.1.3.1 fejezetben ismertetett eljárások esetében vizsgálták-e a maradékoldószert a termékekben?

A szerves oldószer eltávolítása céljából, szobahőmérsékleten 24 órán át kevertettük a loratadin (LOR) tartalmú nanoszuszpenziót (LOR 1 ml etanosos oldata - 40 ml 0,2% Poloxamer tartalmú vizes fázis szonikálása).

Az EMA ICH guideline Q3C (R8) on impurities: guideline for residual solvents (<https://www.ema.europa.eu/en/ich-q3c-r8-residual-solvents-scientific-guideline>)

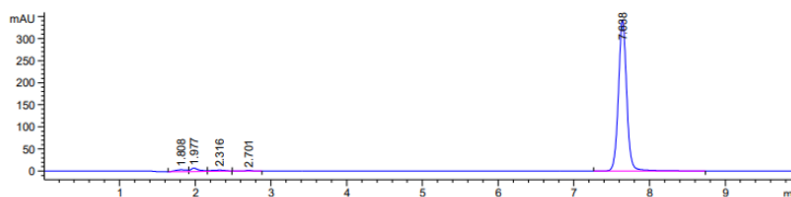
iránymutatása alapján a 3. osztályba tartozó oldószerek megengedett mennyisége 50 mg per nap vagy kevesebb, ami megfelel 5000 ppm-nek vagy 0,5%-nak. Úgy gondoljuk, hogy a maradékoldószert ez az érték alatt van, hiszen összevetve a szakirodalomban fellelhető koncentrációkkal, 10 % alatti etanol alkalmazásával maradék oldószert nem vagy a megengedett mennyiség alatt mutatható ki. Természetesen a termék fejlesztési szakaszában a maradék oldószert meghatározásától nem lehet eltekinteni.

-Akira T. et al. Influence of Ethanol on Physical State of Freeze-Dried Mannitol, Pharm Research 2009. 261112-1120.

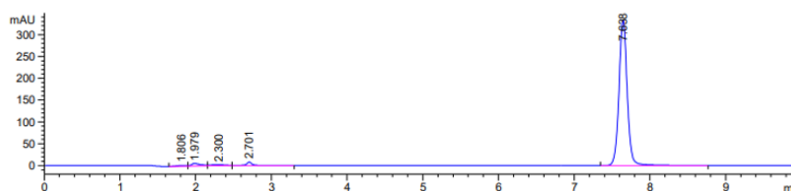
-Shuying Ji et al. Investigation of factors affecting the stability of lysozyme spray dried from ethanol-water solutions, Int J Pharm 2017. 534, 263-271.

A nanoprecipitációs eljárásoknál szónikus kavitáció alkalmazása során (LOR) hatóanyag mellett szintén használtunk felületaktív anyagként Poloxamert. Az etanol vízzel -történő elegyedését és elpárologtatását követően kémiai stabilitási vizsgálatot végeztünk. A LOR vizsgálatához 50 µl mintát injektáltunk és izokratikus elúciót alkalmaztunk 30°C-on, 1 ml/perc áramlási sebességgel. Eluensként 10 mM KH₂PO₄ puffer oldatot (pH 3,6 ortofoszforsavval beállítva) (A) és acetonitrilt (B); használtunk 53:47 A:B arányban. A kromatogramok detektálása 275 ± 4 nm hullámhosszon, UV-Vis diódasoros detektorral történt. Az eljárás után nem mutatható ki bomlástermék.

LOR referencia



LOR szuszpenziós termék



Kémiai tisztasági vizsgálat nanoprecipitációval készült loratadin tartalmú minta esetén

14. A 6.1.3.2 fejezetben ismertetett eljárások során FTIR, XRPD vizsgálatokkal igazolták, „hogyan a folyamat során kémiai változás nem történt”. Megfelelő érzékenységűnek találták ezeket a vizsgálatokat?

Ezeknek a mintáknak a kémiai szerkezeti stabilitását sajnos HPLC vizsgálatokkal nem volt lehetőségünk alátámasztani, ezért a nemzetközi szakirodalmak gyógyszer-nanotechnológiai témájú közlemények vizsgálati módszertanát követve, mikrometria, kristályszerkezeti (XRPD), termoanalitikai (DSC) és kémiai egyezőségi (FT-IR) valamint gyógyszerforma vizsgálatokat végeztünk el az alapkutató fázisban.

Az XRPD vizsgálóberendezésünk (Bruker D8 Advance) esetén a gyártó általánosságban 1-2 m/m% kimutatási határt állapított meg, de ez anyagfüggő, egyes esetekben 0.2% m/m is elérhető. Kristályszerkezeti változások nyomon követése, amorf és polimorf módosulatok tanulmányozására megfelelő az eszköz.

Az FT-IR mérőműszer (AVATAR 330) esetében a 3,5 ppm (3,5 mg/kg) érzékenység is elérhető. Az abszorbancia 0,1 és 1 közé kell, hogy essen.

Megjegyezném azonban, hogy az utóbbi időben a lézeres ablációval (anyagréteg lézerekkel történő eltávolítása) kezelt minták vonatkozásában a magas hőmérsékletű plazmafelhő keletkezése miatt indokoltnak tartottuk a HPLC módszerrel történő tisztasági vizsgálatok elvégzését. Azt tapasztaltuk, hogy az ablált meloxicam részecskék FT-IR és Raman spektrumai többnyire megegyeztek a referenciaértékkel, ami a meloxicam domináns jelenlétét jelzi az ablált mintákban. Méréseink kimutatták az FT-IR és Raman spektroszkópiák korlátait is, amelyek nem tudták kimutatni az eredeti molekulában lévő kis mértékű szennyeződés jelenlétét. Az ablált mintákban a meloxicam B-szennyező csak HPLC-MS-sel volt azonosítható 5% alatti mennyiségben. A meloxicam B-szennyező (kémiai neve: 2-amino-5-metiltiazol), a meloxicam egyik fő lúgos metabolitja, heterociklusos építőelem, elsődleges gyógyszerészeti standard.

Vizsgálataink és szakirodalmi adatok alapján feltételezzük, hogy a korábban optimalizált prediszperzióból formulált gyógyszerformák bomlásterméket nem tartalmaznak, mivel a lézeres ablációhoz képest kíméletesebb technológiai eljárásokkal készültek (nedves / száraz őrlés, hidrodinamikai kavitáció). Azonban a kutatás és fejlesztési fázisban vizsgált összetételek esetében mindenképpen indokolt a tisztasági vizsgálatok elvégzése.

15. A kémiai stabilitás kérdése a mikrohullámú kezelés során is felmerül, mert a hőmérséklet lokálisan magasabb lehet a mért értéknél és az oldószer teljes elpárolgása esetén a szilárd anyag beégése is megtörténhet. Nem tapasztaltak kémiai stabilitási problémákat?

Az eljárás paramétereit korábbi tanulmány alapján határoztuk meg kooperáló partnereinkkel. Amikor mikrohullámú kezelést használtunk az oldószer elpárologtatására, az 5 ml-es oldat 4 másodpercen belül a maximális mikrohullámú teljesítmény mellett (300 W), a maximális mikrohullámú teljesítmény (150 W) felénél pedig 8 másodpercen belül forrni kezd. Az

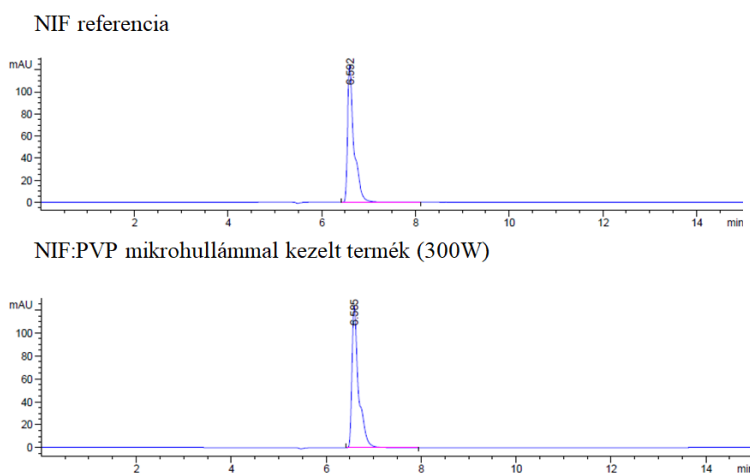
oldószer 300 W-on 21 másodpercen belül teljesen elpárolog, 150 W-on pedig 43 másodpercen belül. Az oldószer elpárolgásakor a berendezést azonnal leállítottuk.

-Radacsi N. et al Microwave-assisted evaporative crystallization of niflumic acid for particle size reduction Cryst. Growth Des. 2013. 13, 4186-4189

A nifluminsav (NIF) szerves oldószeres oldata mikrohullámú kezelés során 70°C és 150 °C hőmérsékletű volt, a hatóanyag olvadáspontja 203 °C. A NIF 220-340 °C intervallumban bomlik hő hatására. DSC, XRPD és FT-IR vizsgálatokat tudunk végezni szerkezeti analízis céljából, amelyek alapján a hatóanyag bomlását nem feltételeztük, kristályossága nem változott, azonban PVP jelenlétében amorf szerkezettel jellemezhető.

-Irina Kacso et al. Structural characterization of ambazone salt with niflumic acid , Spectroscopy 2012. 27, 49–58

A NIF:PVP tartalmú mikrohullámmal kezelt minta HPLC vizsgálatához 10 µl mintát injektáltunk és kétlépéses gradiens elúciót alkalmaztunk 30°C-on, 1 ml/perc áramlási sebességgel. Eluensként 65 mM KH₂PO₄ puffer oldatot (pH 2,8 ortofoszforsavval beállítva) (A) és metanolt (B) használtunk. A 20 perces gradiens program a következők szerint futott: 0. perc 50:50 A:B; 8. perc 25:75 A:B; 15. perc 50:50 A:B. A kromatogramok detektálása 355 ± 4 nm hullámhosszon, UV-Vis diódasoros detektorral történt. Az adatokat ChemStation B.04.03 szoftverrel (Agilent Technologies, Santa Clara, CA, Amerikai Egyesült Államok) értékeltük ki.



Kémiai tisztasági vizsgálat nifluminsav tartalmú minta esetén

16. A 6.2.1. fejezetben (a 85. oldalon) tett megállapítás szerint „lassú felszívódása a disszociált formának alacsony transzepiteliális aktivitásával magyarázható, ami csökkentette a mukoadhéziót”. Nem fordított az ok-okozati összefüggés?

Igen, köszönöm a megjegyzést, a hidofil só-forma a kismértékű mukoadhézió és lipofilitás következtében alacsony transzepiteliális aktivitást mutatott.

17. A 31. ábra (valójában táblázat) szerint a hatóanyag intranazális bejuttatása „a készítmény nagyobb relatív felhalmozódását (% DTE) eredményezte az agyban az axonális („orr-agy” és BBB („vér-agy”) transzport révén, mint az IV adminisztráció”. Hogy kell érteni és mi befolyásolja a „felhalmozódást”?

A nanonizált meloxikám (MEL) és sóformájából előállított készítményt *in vivo* vizsgálatok segítségével vizsgáltuk patkányokon. A vérplazmában illetve az agyban a gyógyszerkoncentráció változását tanulmányoztuk az idő függvényében a spray forma nazális beadása és kontrollként az IV injekció beadása után.

A hatóanyag targetálási hatékonysága a következőképpen számítható:

$$DTE = \frac{(AUC_{\text{agy}}/AUC_{\text{vér}})_{\text{IN}}}{(AUC_{\text{agy}}/(AUC_{\text{vér}})_{\text{IV}})}$$

ahol az AUC_{agy} a hatóanyag koncentráció / idő görbe alatti területe az agyban (a teljes agyban, annak egy meghatározott részében vagy az agyfolyadékban), az AUC_{vér} a koncentráció alatti terület vs. a gyógyszer időgörbéje a szisztémás keringésben (vér, plazma vagy szérum), intranazálisan (IN) és intravénásan (IV)(vagy más parenterális úton). A DTE értéke $-\infty$ és ∞ között változhat, és az 1-nél magasabb értékek az intranazális beadást követően hatékonyabb gyógyszer szállítást jeleznek az agyba, mint a szisztémás adagolás.

-Kozlovskaya L et al. Quantitative analysis of drug delivery to the brain via nasal route J. ContRelease (2014) 189, 133-140

Az agyban történő felhalmozódást nem csak az axonális transzport biztosította, hanem a vér-agy gáton is érkezett anyag. Tehát a nevezőben levő 100 % hatóanyag az IV beadásra vonatkozik, s ezt haladja meg az IN. Az intranazális beadás során a nanoméretű MEL és polimer molekulák, például HA, PVA a nyálkahártyában lévő mucin láncokkal kölcsönhatást eredményeznek, ezért figyelemreméltóbb mukoadhezivitást és hosszabb tartózkodási időt mutatnak. Mindkét esetben a gyógyszerek szabályozott felszabadulását figyeltük meg egy órával az IN spray-készítmények beadása után.

18. A 6.2.1.2. fejezetben tett megállapítás szerint a (részlegesen kristályos nanoLAM) „nanorészecskék fontos tulajdonságai” pl. a „kristályossági tulajdonságok” „nem mutattak szignifikáns változást”. Milyen körülmények között és mennyi ideig történtek ezek a vizsgálatok?

A stabilitási tesztek Binder KBF 240 (Binder GmbH, Tuttlingen, Németország) berendezésben, állandó klímakamrával végeztük 25 ± 2 °C-on, $50 \pm 5\%$ relatív páratartalom mellett. A mintavétel 0, 3, 6, 9, 12 és 18 hónap elteltével történt.

A vizsgálati eredményeket a 9. kérdésre adott válaszban ismerttettem.

19. A 33. táblázat szerint jelentős eltérés adódott, amikor „két analitikai műszert (offline, inline spektrofotometria)” alkalmaztak. Mi volt konkrétan ez a kétféle műszer és mi az oka az eltéréseknek?

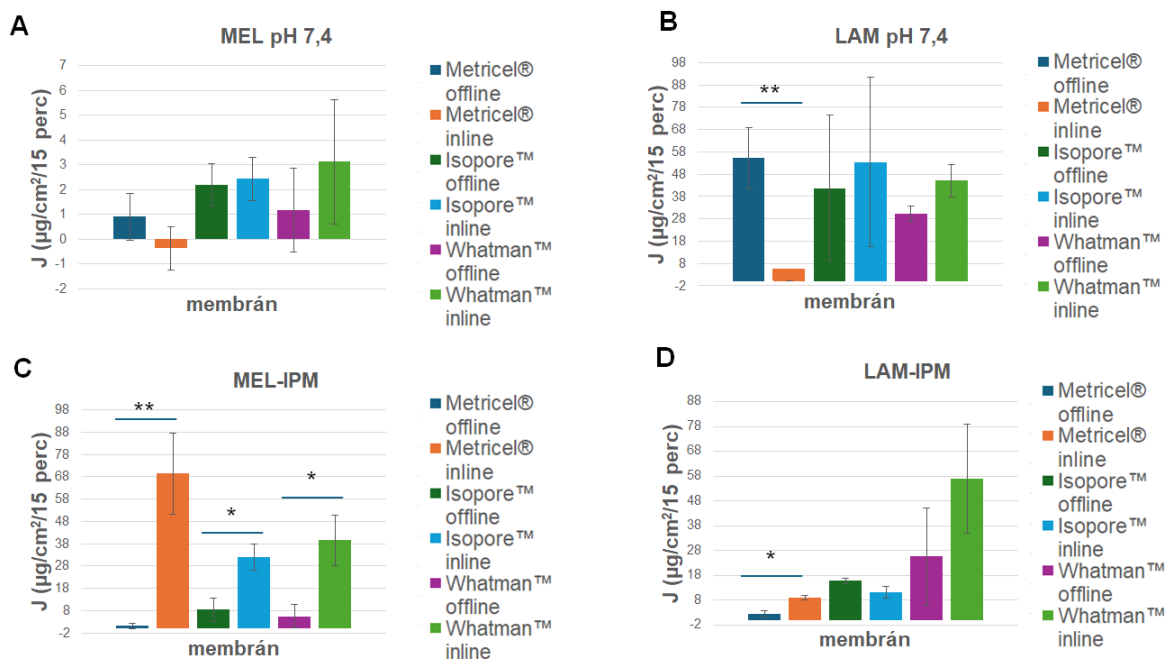
-Offline spektrofotométerrel végzett mérések

A mérés során az akceptor fázisból meghatározott időpontokban (5, 10, 15, 30, 45 és 60 perc) 2,0 ml-es mintát vettünk, amit visszapótolunk, így az akceptor fázist minden alkalommal hígítottuk, ami magyarázatot jelenthet a mérések közötti eltérésekhez. Az oldott hatóanyag mennyiségét spektrofotometriás méréssel határoztuk meg (PerkinElmer, Lambda 20 spektrofotométer, Dreich, Németország). Az optikai út hossza 1 cm volt. A meloxicám (MEL), lamotrigin (LAM) és levodopa mennyiségét 366 nm, 307 nm és 281 nm hullámhosszon határoztuk meg.

-Inline mérések optikai szálas spektrofotométerhez csatlakoztatott szondával

Egy AvaLight DH-S-BAL optikai szálas spektrofotométert (AVANTES, Hollandia) AvaSpec-2048L transzmissziós merülőszondához (AVANTES, Hollandia) csatlakoztattunk a hatóanyag mennyiségének meghatározásához. Az optikai út hossza 1 cm volt. Az elrendezések szórását a 3 párhuzamos mérés alapján számítottuk ki, amelyek az offline vizsgálatok során egy időben (5, 10, 15, 30, 45, 60 perc) történtek.

Az inline és offline diffúziós mérések összehasonlíthatósága érdekében ábrázoltuk mindkét hatóanyag esetében a pufferrel kezelt membrán (A, B) és az izopropil-mirisztáttal impregnált membrán (C, D) esetében is a 15. percben mért fluxus értékeket (lásd ábra)



MEL pufferrel kezelt membránon (A) és az izopropil-mirisztáttal impregnált membránon (C), valamint a LAM pufferrel kezelt membránon (B) és az izopropil-mirisztáttal impregnált membránon (D) keresztüli fluxus értéke a mérés 15. percében

Az eredmények alapján megállapítható, hogy jellemzően az inline mérés során rendre magasabb fluxust kaptunk. Az offline mérés során hátránynak tekinthető a pipettázásból eredő hiba és a nagymértékű hígulás befolyása az eredményekre. Tekintettel arra, hogy a 9 ml-es akceptor térfogatból minden mintavételi időpontban 2 ml aliquotot le kellett vennünk a spektrofotometriás meghatározáshoz (amit friss pufferrel visszapótolunk) a detektált abszorbancia értékek rendre alacsonyok voltak ($< 0,1$) a mérés kezdeti fázisában, ami a Lambert-Beer törvény linearitási határán van. Ez a tény is megerősíti korábbi megállapításunkat, miszerint az inline rendszerrel, amellet, hogy automatizálható a mérés, megbízhatóbb diffúziós adatok kaphatók.

Az inline/valós idejű mérések a folyamatok hatékonyabb irányíthatóságát, valós idejű monitorozását eredményezik. Az *in vivo* és az *in vitro* adatok közötti szoros korreláció miatt arra a következtetésre jutottunk, hogy a módosított cellarendszer inline analitikával rendelkező elrendezés alkalmas az orrpor penetrációs vizsgálatokra.

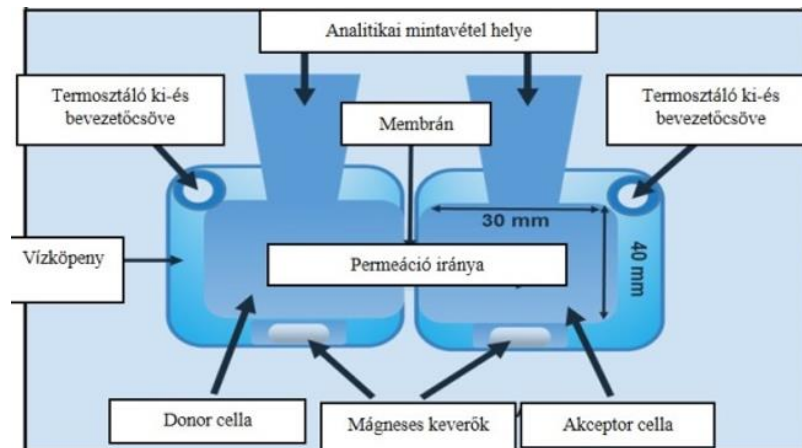
20. A „módosított horizontális cella” miben tér el a „Side-Bi-Side” cellától? A VIII. fejezetben található utalás szerint az eltérés: „real time”, membrán impregnálás, kis térfogat. Mit jelent ez?

Diffúziós cellák összehasonlítása

	A Side-Bi-Side™ horizontális diffúziós cella kialakítása	A módosított horizontális cella tervezése
Cella térfogat	3 ml	9 ml
Membrán beilleszthetősége	0,69 cm ²	0,785 cm ²
Mágneses keverő idomok	A mintatérben	A mintatér alatti üregben
Mintavételi portok, mérés	Túl szűk mintavételi port a szonda bemenetéhez, pipettával kivett minta mérése	A mintavételi port kialakítása a szonda bemenetéhez illeszkedik, valós idejű mérés

A módosítás során változtattunk a geometriai elrendezésen: a donor és akceptor fázis térfogata 9 ml volt, és 0,785 cm² területű membránfelületet használtunk (az orrüregben történő felszívódás modellezésére), amelyet egy szűkítővel kisebb felületet igénylő, *ex vivo* mérésekhez is alkalmassá tudunk tenni. A változtatások célja az orr fiziológiás környezetének modellezése és a folyamat pontosabb monitorozása volt. A kamrák geometriai kialakításán túl a tér alkalmas valós idejű (real time) analízisre merülőszonda bemenettel. A berendezést vízköpeny termosztálta. A hőmérsékletet 32 °C-ra állítottuk be, ami az emberi orrüregben szokásos hőmérséklet. Mágneses keverőket a folyadék alatt helyeztük el egy speciálisan kialakított üregben, és az oldatok homogenitásának elérésére, valamint az orr intenzív légáramlásának imitálása céljából. A mágneses keverőrudakat CS-DSD1 digitális mágneses keverővel mozgatjuk 2 × 6 pozícióval (CS-Smartlab Devices Ltd., Magyarország). Javaslatot tettünk membrán típusokra (azok jellemzésével) illetve izopropil-mirisztáttal és foszfát

pufferrel történő impregnálásra. A porok diszpergálása megfelelően biztosított a donor fázisban, ami a reprodukálható mérések feltétele.



Módosított horizontális cella

A vizsgálatokhoz három különböző membrán típust alkalmaztunk:

- Metricel® (0,45 μm , 25 mm) -kevert cellulóz-észter
- Isopore™ (pórus mérete: 0,40 μm , 25 mm), polikarbonát membrán
- Whatman™ (0,45 μm , 25 mm), regenerált cellulóz membrán

Két hasonló membrán (Metricel® és Isopore™) és egy polárisabb membrán (Whatman™) alkalmazhatóságát vizsgáltuk két impregnálószer használatával, eltérő lipofilitású (különböző logP) hatóanyagok esetében.

21. A 34. táblázatban megadott termelési adatok szerint adódó veszteségeket mi okozta? Elkerülhetők-e ezek egyes esetleges üzemi gyártás során?

A 34. táblázat Büchi Mini porlasztóval előállított mikro-formulációk jellemzőit mutatja be. A gyártói és irodalmi adatok alapján általában a laborméretű berendezés 50-70 %-os kitermelést biztosít. Gyártói információ szerint minél nagyobb térfogatban végezzük a porlasztást, annál nagyobb kitermelés érhető el (200-500 ml minta esetén akár 80-85 %). A veszteség megoszlik a porlasztó különböző egységeiben: kimeneti szűrő, aspirátor, üveg egységek réseiben. A porlasztóban maradt nedvesség, minta esetleges ragacsos szerkezete szintén rontja a kitermelés mértékét.

Az általunk vizsgált összetételeket 20-50 ml oldatból vagy szuszpenzióból porlasztottuk.

Az ipari méretű porlasztás azonban nagy mintatartályból, megfelelő szórófej alkalmazásával, egyedi kialakítású szárító kamrával, másodlagos szárítási mechanizmus biztosításával tudja csökkenteni a veszteség mértékét.

Megjegyzem, hogy a laboratóriumi szárítás gyártási üzemelésére a berendezést gyártó cégnek saját ajánlása van.

22. Az ammónium-bikarbonát (AB) „melegítés hatására CO₂-ra és H₂O-ra bomlik” megállapítás pontatlan, mert ammónia is keletkezik az endoterm bomlás során.

A segédanyag bomlásával kapcsolatos helyesbítést köszönöm szépen.

Akadémikus Úrnak ismételten köszönöm, hogy a tézispontok elfogadásával a munkámat hitelesnek és értékesnek találta, és az értekezés nyilvános vitára tűzését, sikeres védelem esetén pedig számomra az MTA doktori fokozat megítélését támogatja.



Szeged, 2024. február 29.

Dr. Ambrus Rita