

Dr. Ambrus Rita

**„Szemcseméretcsökkentő eljárások a modern gyógyszerfejlesztésben;
nazális és pulmonális hatóanyagbevétel”
című MTA doktori értekezésének**

bírálata

Dr. Ambrus Rita MTA doktori disszertációja gazdag tudományos anyagot foglal magában, amely rendkívül sikeres kutatómunkáról tanúskodik. A nazális és pulmonális készítmények fejlesztése és az azokhoz kapcsolódó szemcseméret-szabályozás fontos és aktuális téma, amellyel Magyarországon, hiánypótló módon, a szegedi gyógyszertechnológiai kutatócsoport kezdett foglalkozni. E hagyományokra alapozva - Révész Piroska professzorasszony, és néhai Dr. Aigner Zoltán magas szintű szakmai és emberi példájának méltó követőjeként - hozott létre a Jelölt önálló iskolát. Mára a szakterület kiemelkedő magyar szakemberévé vált, akit nemzetközileg is elismernek. Fontos példát nyújt a női kutatóknak, ahogy édesanyaként és sok hallgató témavezetőjeként egyaránt helyt állva, vállalta a disszertációírás többlet terhét, mert felismerte, hogy a szakmának is fontos, hogy minél több MTA doktora fokozatú képviselője legyen.

A kutatómunka során a választott, jól fókuszált téma minden aspektusát feltérképezték és ezek főbb eredményeit tárgyalja a 132 oldalas disszertáció. Az alternatív beviteli kapuként szolgáló innovatív nazális és pulmonális készítmények előállítására szolgáló módszerek között az utóbbi évtizedekben a disszertáció fókuszában levő nanodiszperziók új korszakot nyitottak. Ezek fejlesztésére szolgáló célkitűzések a dolgozat elején egy szemléletes ábrában és három pontban összefoglalva található, előrevetítve egy átfogó innovatív tevékenység részletes ismertetését.

A disszertáció hagyományos felépítésű, arányos szerkezetű. A kutatómunkát megalapozó szakirodalmi előzményeket 20 oldal terjedelemben, 239 releváns forrásra alapozva tárgyalja szerző. A felhasznált anyagok és az alkalmazott módszerek ismertetése 13 oldalt, az új eredmények bemutatása és diszkussziója 60 oldalt tesz ki. A tézisekhez szorosan kapcsolódó 32 publikált közleményre 481 független hivatkozás érkezett, valamint további 10 folyóiratcikk kapcsolódik még a munkához. E jelentős visszhangot kiváltó közlemények publikálására a szakterület vezető folyóirataiban került sor.

A korábbi hazai és nemzetközi előadásokból részleteiben ismert eredmények a disszertációban együtt, egymást erősítve jelennek meg, példaértékű módon bemutatva a megtervezett minőség-anyagtudomány-technológia egységét napjaink és főként a jövő gyógyszeriparában. A kutatómunkához kapcsolódó hazai és nemzetközi együttműködések bemutatásával a disszertáció kiváló példát ad a sikeres fizikus-vegyésszáműnök-biológus-gyógyszerész együttműködésre.

Mindez együtt hatalmas kísérleti munkát foglal magában, amelynek bemutatása során az áttekinthetőséget jól szolgálják a fejezetek elején szereplő összegző táblázatok és a fejezetek végén tett utalások a vonatkozó tézisekre. A doktori munka eredményei számos esetben olyan hatóanyagmodelleken kerülnek bemutatásra, amelyeket hasonló célra korábban egyáltalán nem tárgyaltak, vagy amelyekkel kapcsolatban alapvetően új megállapításokat közöl a disszertáció. A tárgyalásmód felépítése a logikai sorrendet követi, mégis – kissé zavaró módon - gyakori az időrendre utaló kifejezés (pl. „ezt követően”, „következő munkánkban”, stb.). A bemutatott eredmények szerteágazó részleteinek jobb megértését számos esetben szép kiállítású, szemléletes ábrák és a fejezeteket lezáró diszkussziók segítik.

A bíráló véleménye szerint a legkiemelkedőbb eredmények, s azok főbb újdonságai a következők:

- a választott hatóanyagok kívánt szemcseméretének eléréséhez szükséges örlési paraméterek, valamint a polimer minőségének és mennyiségének meghatározása,
- az ultrahangos kezelés integrálása az örlési eljárásba,
- az elektroporlasztással és plazmakezeléssel - segédanyag alkalmazása nélkül - képezett nanoméretű kristályos hatóanyagok aggregációjának elkerülése hordozófelületeken történő elosztatással,
- nanorészecskéket tartalmazó nazális viszkózus folyadékok előállítása és alkalmazási lehetőségeik bemutatása,
- meloxikám nanorészecskéket tartalmazó orodiszperz liofilizátum kifejlesztése,
- meloxikám-tartalmú készítmények alkalmazása új indikációkra,
- új készítmények alkalmazásával elért nagyobb relatív felhalmozódás az agyban az axonális transzport révén, meghaladva az IV adminisztráció eredményét,
- új eljárási protokoll kidolgozása nanorészecskék tüdőbe juttatására „nano-in-micro” inhalációs termék fejlesztéséhez, in silico aerodinamikai modell beépítésével.

Ezeknek az új eredményeknek a hitelességét az is alátámasztja, hogy meggyőző példák vetítik előre alkalmasságukat ipari hasznosításra.

Az egyáltalán nem teljes felsorolás is mutatja az elvégzett hatalmas munkát, az angol nyelvű publikációkba fektetett energiát, amelyek tömör magyar nyelvű bemutatása hibalehetőségeket is hordoz magában. A dicséret mellett bíráló feladata, hogy ezekre is kitérjen.

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. Érthető módon nehéz lemondani a sok szép eredmény megemlékezéséről, ami viszont néhány esetben szétaprózódáshoz vezetett.

Magyar nyelvű disszertációk elkészítése általában külön terhet jelent, hiszen az eredményeket elsődlegesen angol nyelven fogalmazza meg a szerző. Ebben a disszertációban ez azzal a következménnyel járt, hogy 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 is, mint amit a szövegszerkesztők használata korábban az olvasó megszokott.

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 elfogadásról a védés során szeretnék dönteni. 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. 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.; Sebti, T.; Vanderbist, F.; Amighi, K. New inhalation-optimized itraconazole nanoparticle-based dry powders for the treatment of invasive pulmonary aspergillosis. *Int. J. Nanomed.* 2012, 7, 5475–5489 közleményekben ismertetett megoldásoktól?

A következőkben felsorolt - lényegét nem érintő - észrevételeket és kérdéseket elsősorban a bíráló fokozott érdeklődésének megnyilvánulásaként kell értelmezni, nem szorosán vett kritikaként.

Észrevételek, kérdések:

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.
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, ún. „hot spot” centrumok jelenléte miatt.
3. A 4.2. fejezetben hiányzik a felhasznált szerves oldószerek tisztaságának megadása.
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.
5. Az 5.4. fejezetben felsorolt kioldóközegek „mesterséges gyomornedv, bélmedv, nazális, illetve tüdőfolyadék” összetételéről jó lett volna valami információt megadni.
6. A 8. táblázatban szereplő polimerekre milyen hatást gyakorolt az őrlési eljárás (különös tekintettel a többinél kisebb stabilitású hialuronsavra)?
7. A 6.1.1. fejezetben tárgyalt anyagok esetében hogyan történt a részecskeméret meghatározása? Az „optimalizációs folyamat” bizonyosan globális, vagy esetleg lokális 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?
9. A 13. táblázatban a stabilitással kapcsolatban csak részecskeméret adatok szerepelnek. Kristályosodás nem volt megfigyelhető?

10. Jó hír, hogy a PVA és PVP megfelelő ko-örlő segédanyagoknak bizonyultak, de tanulságos lenne azt is tudni, hogy a PEG és a HA miért nem.
11. A 6.1.2. fejezetben ismertetett nedves ko-örléssel előállított részlegesen kristályos diszperzió kristályossági foka hogyan változik az idővel? A későbbi liofilizálás hatással volt-e a kristályossági fokra?
12. Ellenőrizték-e HPLC-vel, hogy a 14. táblázatban szereplő felületaktív anyagok nem okoztak-e a hatóanyagbomlást azáltal, hogy „növelik az örlőgolyók mozgási sebességét/energiáját nedves örlés során”?
13. A 6.1.3.1 fejezetben ismertetett eljárások esetében vizsgálták-e a maradékoldószert a termékekben?
14. A 6.1.3.2 fejezetben ismertetett eljárások során FTIR, XRPD vizsgálatokkal igazolták, „hogy a folyamat során kémiai változás nem történt”. Megfelelő érzékenységűnek találták ezeket a vizsgálatokat?
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?
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?
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”?
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?
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?

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?
21. A 34. táblázatban megadott termelési adatok szerint adódó veszteségeket mi okozta? Elkerülhetők-e ezek egy esetleges üzemi gyártás során?
22. Az ammónium-bikarbonát (AB) „melegítés hatására CO₂-ra és H₂O-ra bomlik” megállapítás pontatlan, mert ammónia is keletkezik az endoterm bomlás során.

Ez a viszonylag hosszú felsorolás a bemutatott kutatómunka újdonságát és érdekességét jelzi és azt, hogy egy izgalmas témát soha nem lehet véglegesen lezárni. A felmerült kérdésekből is látszik, hogy egy ilyen kiterjedt munka összegzése egy disszertáció szűk keretei között nem könnyű vállalkozás, és nagy nehézségek elé állítja a szerzőt az a döntés, hogy az egyes fejezetek megfogalmazása során mit tekintsen magától értetődőnek és mi szorul magyarázatra.

Végezetül egyértelműen kijelentem, hogy Dr. Ambrus Rita MTA Doktori értekezését messzemenően alkalmasnak találom benyújtásra, nyilvános védésre és annak várható sikere után a DSc cím odaítélésére.

Budapest, 2023. október 1.



Marosi György
egyetemi tanár,
az MTA levelező tagja