

Opponensi vélemény

Ambrus Rita: **Szemcseméretcsökkentő eljárások a modern gyógyszerfejlesztésben; nazális és pulmonális hatóanyagbevitel** című akadémiai doktori értekezéséről

Ambrus Rita értekezése fontos témában végzett gyógyszertechnológiai munkákon alapul és jelentős eredményeket foglal össze.

A hatóanyagok és az őket segítő, farmakokinetikai tulajdonságaikat javító, hozzájuk nemkovalensen kapcsolódó segédanyagok szervezetbe juttatásának orron ill. tüdön keresztüli útja viszonylag kevésbé feltárt, komoly perspektívákkal rendelkező gyógyszerfejlesztési terület, melyben nagy szerepe van a szemcseméretnek. E témakörben valóban kiemelkedő jelentőségű a 10^{-9} m nagyságrendű méret és a sok más területen napjainkra divattá vált nanotechnológia. A fent nevezett mérethez nagyobb szemcsék aprításával és kisebb szemcsék aggregációjával, vagy a hatóanyag oldatból való kicsapásával egyaránt el lehet jutni, de egyik megoldás sem egyszerű. Ambrus Rita munkáiban mindezen közelítések megtalálhatók, amelyek eredményeit 32 + 10 közleményben foglalta össze, nagyrészt a témakör jelentős nemzetközi folyóirataiban. E közlemények konkrét eseteket tárgyalnak, belőlük fakadó nagy, általános összefüggésekkel nem találkozunk.

Az értekezéssel kapcsolatos legfontosabb észrevételek, kérdések, megjegyzések az alábbiak:

A „Fontosabb fogalmak magyarázata” című fejezetben 10 esetben nem adja meg, hogy honnan származik a meghatározás, 4 esetben pedig zárójelben az áll, hogy „EU definíció”. Ehhez több megjegyzés is kívánkozik: Az „EU definíció” igen pongyola, egy tudományos munkához nem méltó utalás, amely nem mondja meg, hogy milyen konkrét dokumentum mely oldaláról, mikori kiadásból származik a definíció. Szerencsére, a munka későbbi részeiben találunk közelebbi hivatkozásokat is. Az „EU definíció” szemléleti okból is kifogásolható: Az Európai Gyógyszerkönyvben, vagy más, az Európai Unióban elfogadott dokumentumban megjelenő definíció szükségszerűen régebbi munkáknak (nem ritkán tudományos kompromisszumok árán született) eredménye. Egy tudományos munkának – amilyen egy disszertáció is, ami friss eredményeket tartalmaz – korántsem szükséges hibrid típusú dokumentummal szentesíteni magát.

A 12. oldalon az áll, hogy „szemcseméretcsökkentő (dezintegráló és integráló) eljárásokat igényel”. Az integráló eljárás nem inkább növeli a szemcseméretet? Ugyanez az ellentmondás az 1. ábra aláírásában is megjelenik.

A 13. oldalon lévő, „Célkitűzések” fejezethez tartozó, furcsa alakzatban tált 1. ábra leginkább csak címszavak ömlesztésének tűnik, melyek közt az olvasó nehezen találja meg az összefüggést. Pl. egy sorban „oldószer evaporáció, szárítási eljárások, citotoxicitás” vagy „szilárd fázisú termékek optimalizálása, köztitermék= végtermék”. Ezen az ábrán nem találunk magyarázatot arra, hogy mit jelentenek a (-), 1, 2, 3, (+) jelölések és a színezések (ha van ezeknek is jelentése).

A 15. oldalon azt írja: „A hatóanyagok fizikai-kémiai sajátosságaira a szemcseméreteloszlás, s azok specifikus felülete és az egyes szemcsék morfológiai sajátossága nagy befolyással van” Ebben az állításban felcserélődik az ok és okozat. A legfőbb bioreleváns fizikai-kémiai sajátosságok (savasság, bázikusság, lipofilitás, termodinamikai oldhatóság) molekuláris

jellemzők, melyek nem függenek a szemcsemérettől. Természetesen, függenek a szemcsemérettől egyes fontos gyakorlati tulajdonságok (pl. az oldódás sebessége) de ezek nem az anyag inherens fizikai-kémiai tulajdonságai.

A 17. oldalon található (számozatlan, a 3. sorban lévő) összefüggés magyarázatában azt találjuk, hogy „h: diffúziós réteg”, ami pontosabban a diffúziós réteg vastagsága.

A 17. oldalon azt olvassuk: „...mikronizálásával, nanonizálásával gyorsabb oldódási sebességet érünk el”. Ez helyes fogalmazásban vagy úgy hangzik, hogy „gyorsabb oldódást” vagy úgy, hogy „nagyobb oldódási sebességet” érünk el.

Szintén, a 17. oldal 9. sorában lévő összefüggés jelmagyarázatában az R mennyiségről mindössze az áll, hogy konstans.

A 21. oldalon lévő abláció kifejezés nem található meg a „Fontosabb fogalmak magyarázata” című fejezetben. A 21. oldalon azt írja továbbá, hogy lézeres besugárzás hatására „plazmaállapotú anyagfelhő lép ki.” Ez utóbbi állítást célszerű lenne bizonyítani, tekintettel arra, hogy a plazma állapot, mint negyedik halmazállapot, melyben az elektronok leszakadnak az atomtörzsről, csak igen nagy energiák befektetése esetén, pl. a Napban vagy részecskegyorsítókban fordul elő. Úgyszintén érdekes kérdés, hogy mi lesz a „kilépő anyagfelhő” sorsa. Csökken-e ezáltal a méretcsökkentendő anyag mennyisége?

A 22. oldalon lévő – szintén számozatlan – összefüggéssel kapcsolatban célszerű lett volna megjegyezni, hogy ez csak akkor érvényes a túltelítettségre, mint metastabil állapotra, ha értéke meghaladja az 1-et. Itt jegyzendő meg az is, hogy a szuperszaturáció kifejezésnek van magyar megfelelője is, a túltelítettség.

Szintén a 22. oldalon tárgyalt nanoprecipitáció leírásához célszerű lett volna hozzátenni, hogy az itt említett kisózószer (anti-szolvens) akkor működik, ha molekulái vagy ionjai erősebben szolvatálódnak mint a kicsapni szánt nanopartikulák molekulái vagy ionjai.

A „Nanoprecipitációs folyamatok” című fejezetben azt írja, hogy „Amikor az anti-oldószerrel való gyors elegyítés után az oldott anyag koncentrációja a telítési koncentrációig (C^*) emelkedik és eléri a kritikus gócképződési koncentrációt (C_n), a kicsapódási folyamat kezdetét veszi.” Valójában, a kicsapódás nem azért veszi kezdetét, mert a kérdéses anyag koncentrációja az anti-oldószerrel való elegyítés után a telítési koncentrációig emelkedik, hiszen az anti-oldószerrel való elegyítéskor a nano-precipitálandó anyag koncentrációja nem emelkedik, hanem csökken, ami könnyen belátható azzal, hogy az ugyanannyi anyag nagyobb térfogatban található. A precipitáció annak következtében indul meg, hogy az anti-szolvens anyag elvonja a nanoprecipitálandó anyag oldatban tartásához szükséges oldószer molekulák egy részét, vagyis a kicsapandó anyag fokozatosan deszolvatálódik, aminek következtében a gócképződés, ezzel a precipitáció megkezdődik.

A 23. oldalon olvasható olvadék-emulgeálási eljárásnál célszerű lett volna megemlíteni, hogy ez abban az esetben működik, melyben a hatóanyag olvadáspontja alacsonyabb, mint az oldószer forráspontja.

Szintén, a 23. oldalon azt írja, hogy mikrohullám alkalmazásánál „...szilárdfázisú formulálásra alkalmas köztitermék állítható elő”. Hogyan értendő itt a „köztitermék” kifejezés?

A porlasztva szárításos eljárásnál (24. oldal) azt írja, hogy „a folyékony minta atomizációja valósul meg.” Itt nyilvánvalóan megmarad minden anyag molekuláris integritása, tehát nem szerencsés az atomizáció kifejezés használata.

A 26. oldalon azt írja, hogy „A nagy energiájú amorf részecskék instabilak, s a tárolás során rekrisztallizálódhatnak.” Mivel az amorf anyag nem kristályos, ezért az ő kristályossá válásuk nem rekrisztallizáció, hanem krisztallizáció. Ugyanez előfordul a 37. oldalon is.

A 28. – 27. oldalon az „agglomeráció megakadályozása” kifejezéssel találkozunk. Mivel a nevezett idegen szó településföldrajzi összefüggésben használatos (lásd idegen szavak szótára, etimológiai szótár), szerencsésebb lett volna helyette egyéb lehetőleg magyar kifejezést keresni.

A 31. oldalon az olvasható, hogy „Az oldhatóság és a permeabilitás is hatékonyan fokozható a szemcseméret-csökkentéssel.” Szögezzük le, hogy – minden egyéb elképzelés ellenére – a termodinamikai oldhatóság nem függ a szemcsemérettől. Az itt hivatkozott [134] irodalom sem tűnik úgy, hogy erről szólna.

A 43. oldalon említett kémhatás-meghatározásnál nem írja, hogy történt-e és ha igen, milyen pufferekkel pH-kalibrálás.

Szintén a 43. oldalon azt írja, hogy FT-IR abszorbanciát mértek. Biztos, hogy nem transzmittanciát?

A 47. oldalon azt írja, hogy HPLC-vel detektáltak. Egyrészt, ez valószínűleg HPLC, másrészt az e rövidítésbe foglalt folyadék kromatográfia nem detektálási, hanem elválasztási módszer, amelyhez kapcsolódik a detektálás, pl. UV, MS stb. technikával.

A 48. oldalon a hatóanyag célbajuttatásának hatékonyságára utalva azt írja, hogy egy adott képlettel számolták, ami nem éppen képlet.

Lehetne-e magyar megfelelőt használni a számos helyen, többek közt az 51. oldalon előforduló evaporáció és kollízió szavakra?

Az 54. oldalon úgy fogalmaz, hogy „Kijelenthető, hogy a termék minőségét a szemcseméret és annak eloszlása, a ható- és segédanyagtípus, azok aránya, valamint az őrlési paraméterek befolyásolják.” Ehhez annyi kommentár fűzhető, hogy e kijelentésben semmi meglepő nincs, az teljesen megfelel a várakozásoknak, a szerzőnek és munkatársainak érdeme, hogy vizsgálataikkal a fentieket példákkal és kvantitatíve igazolták.

Igen érdekes szakmai kérdés, hogy milyen kölcsönhatásoknak tulajdonítja, hogy a mannit, mint kristályos segédanyag megnöveli a niifluminsav őrlésének hatékonyságát?

Az értekezés – nagyon helyesen – magyar nyelven íródott, összhangban Akadémiánknak a magyar szaknyelv fejlesztésére és ápolására irányuló kizárólag a szakemberek által megvalósítható küldetésével. Mindamellet, e téren maradtak még az értekezésben ki nem használt lehetőségek, pl. az 55. oldalon imígy hangzó mondatrészben: „A száraz őrléses eljárás optimalizálható DoE (azaz design of experiment) módszerrel, amely során meghatároztuk és validáltuk a ko-őrlés Design Space-ét.”

A 22. ábrán egyes feliratok a majdhogynem szubmikronos mérettartományba tartoznak.

Az orodiszperz és antiszolvens kifejezések hiányoznak a fogalom-jegyzékből.

A 25. ábrán különböző összetételű, meloxikám (MEL) tartalmú, nanonizált és referencia minták kioldódási profilját látjuk. A nanonizált minták kioldódási profilja – érthető módon – telítési görbe jellegű, míg a referencia anyagoké az idő függvényében lineáris vagy közel lineáris lefutású. Mi a magyarázata ez utóbbi jelenségnek?

A 79. oldalon az áll, hogy „Az eredmények ($85 - 110 \mu\text{g}/\text{cm}^2$) kiemelkedőek voltak, ha azokat a tüdő teljes felületére interpoláljuk.” Hogy értendő itt az interpolálás?

A 84. oldalon azt írja, hogy „...ez a HA (hialuronsav) és a MEL (meloxicám) közötti interakcióval magyarázható, mely komplexet eredményezett a HA-ban található karboxilcsoportok és a MEL-ben a protonálható csoportok között [224].” Hogyan magyarázza ezt a komplexképződést, tekintettel arra, hogy a hialuronsav anionossá pH 3 fölött válik, a meloxicám pedig pH=1 alatt kationos, pH 1 és 4.1 között ikerionos ill. enolos, pH 4.1 fölött pedig anionos formában van jelen.

A 85. oldalon azt olvashatjuk, hogy „Összevetve a MEL 0.04 mg/ml oldhatóságával a MELK 13.10 mg/ml oldhatósági koncentrációt mutatott, míg pH 5.6 és 7.4 pufferben ezt a jelenséget nem tapasztaltuk, az oldhatósági adatokban jelentős változás nem volt kimutatható.” Hogyan magyarázza az oldhatóság növekedésének elmaradását a nevezett puffer oldatokban, figyelembe véve, hogy pH=4.1 fölött a MEL már változatlan anionos (azaz MELK) formában van.

A 86. oldalon érdekes módon mind a szövegben, mind az aláírásban 31. ábrának nevezi azt, ami táblázat.

A 31. táblázatban az NF4 2.5:5 arány nemde 1:2 arány?

A 32. ábrán – jelmagyarázat hiányában – több minden csak sejthető, mindamellett több kérdés is felvetődik: a kioldódott LOR %-nál a referenciamintában ugyanannyi LOR volt-e mint az NF4 formulációban? Ha igen, akkor a referenciaminta kioldódási görbéje miért nem emelkedik tovább a hozzávetőlegesen leolvasható 10%-nál, ha viszont nem, akkor mi az előnye az NF4-nek, tekintve, hogy a maximum érték mindkettőnél, egyformán a 15. percnél beáll. Továbbá, a diffundált LOR görbénél miért nem tapasztalunk platót még 60 percnél sem?

A 32. táblázatban lévő fluxus adatok hatalmas mértékben és nem tendenciózusan eltérnek a Franz ill. a Side-Bi-Side cellákon. Mi ennek az oka? Célszerű lett volna ezen értékek mellé megbízhatósági intervallumokat is rendelni.

A 93. oldalon a horizontális elrendezésű off line eredményeknek az in vivo eredményekkel mutatott korrelációja ($R=0.9580$) – mint írja – szorosabb, mint a Side-Bi-Side készülékkel mért adatoknak az in vivo eredményekkel mutatott korrelációja ($R=0.9532$), de vajon ez az eltérés szignifikáns-e?

A 109. oldalon azt írja, hogy „az inhalációra szánt termékek teljes körű fizikai-kémiai, szerkezeti, morfológiai és aerodinamikai (in vitro és in silico) analízisét teszi lehetővé.” Helyesebb lett volna a „teljes körű” helyett úgy fogalmazni, hogy „széles körű”.

Az értekezésben fordulnak elő fogalmazási pontatlanságok és helyesírási hibák, melyeknek egy kivonatos listája (zárójelben az oldalszám megjelölésével) az alábbi:

Összeségében (14., 99., 109.)

ütköztett (20.)

errodálódhat (20.)

anyagai tulajdonságai anyagi helyett (21.)

porinahlációs (34.)

infiltrálták (45.)

szereinti (49.)

nagymétékű (66.)

kontorllálásával (66.)

hatóanyagfelszabadulsát (71.)

őrültük (77.)
kapuszala (100.)
kagyszlószerű (102.)
bentartási (103.)
nanoaggregárumoknál (108.)
zárványkomplexálással (87.)
szememéret (87.)
munkánink (89.)
infiltrálták (92.)

Hiányos vagy zavaros vagy magyartalan, vagy indokolatlan ismétléseket tartalmazó mondatok találhatóak a 34., a 37., a 43.a 48., az 58., a 87., a 93., a 99. oldalon.

Az értekezés összeállításában jónéhány szokatlan formai megoldás jelenik meg. Például, diszkussziók, a hozzájuk tartozó tézispont-sorszámok, valamint a kapcsolódó publikációk a folyóiratok hatástényezőivel fejezetenként is megtalálhatók, a tézispontokba rendszerezett, szövegesen kifejtett megállapítások pedig a disszertáció végén felsorolva jelennek meg. Itt jegyzem meg, hogy a tézispontokat elfogadom.

A saját közlemények felsorolása és a másutt általában glosszáriumnak nevezett, rendszerint az értekezések végére helyezett fogalom-magyarázati lista e disszertációnak az elejére került, és – az egyébként kis számú – egyenlet nincs megszámozva, így inkább csak az igen likvid oldalszám alapján azonosítható.

A fenti kritikai észrevételek nagyrészt formaiak, és nem befolyásolják azt a – már előljáróban leszögezett – tény, hogy az értekezés fontos témában végzett gyógyszertechnológiai munkákon alapul és jelentős eredményeket foglal össze, melynek alapján a nyilvános vitára bocsájtást javaslom, és – sikeres védést feltételezve – Ambrus Rita számára az MTA doktora fokozat megítélését támogatom.

Budapest, 2023. december 6.



Dr. Noszál Béla