

Bírálat

Mirankó Mirella „Gyógyszerhatóanyag formulálása nano porlasztva szárítással” című doktori (Ph.D.) értekezésről

Az értekezés témaválasztása időszerű és indokolt, mivel a dolgozatban is bemutatott modern gyógyszerfejlesztési tendenciák miatt folyamatos az igény új technológiák és készítmények fejlesztésére a terápiás hatékonyság és a beteggyüttműködés javítása érdekében. Ezen belül kristályos és amorf szilárd diszperziók fejlesztése igen fontos terület, amely területen a „nano” porlasztva szárítást az utóbbi évtizedben kezdték el vizsgálni, hogy föltérképezzék a benne rejlő lehetőségeket és a limitációit.

A dolgozatban két hatóanyag esetében történtek „nano” porlasztva szárítási kísérletek. Ezekkel kapcsolatos eredményeket tárgyalja a dolgozat.

A dolgozat megfelelő, szerkesztése nyomon követhető. A dolgozat 105 számozott oldalt tartalmaz, melyből 19 oldal a szakirodalmi háttér ismertetése. A dolgozathoz 156 irodalmi hivatkozás tartozik.

Az ábrák átláthatóak. Az átnézett dolgozatban csak elvétve található elírás.

A dolgozat alapját 4 megjelent nemzetközi folyóiratcikk alkotja (summa IF >22), melyből egy az Advanced Powder Technology (Elsevier) és három MDPI-s folyóiratban jelent meg (Pharmaceutics, Molecules). Az összes felsorolt cikknek a jelölt az első szerzője. A publikációs teljesítmény tekintetében megállapítható, hogy a doktori iskola által támasztott követelményt a jelölt felülteljesítette.

Kiemelendő, hogy a jelölt az előállított anyagait széleskörű vizsgálatoknak vetette alá, mely részben a munkát övező öröndetes intézetek közti együttműködéseknek is köszönhető.

A dolgozattal kapcsolatos **főbb észrevételeket**, megjegyzéseket a következőkben foglalom össze.

- Nano porlasztva szárítás alatt mit kell érteni? Ez a berendezés márkanéve? Ilyen terméket kapunk? Ez egy technológiai megoldás (piezo elektromos porlasztási technika)? Tézisekben és a címben is megjelenik.

- „Ezen okból kifolyólag terjedtek el napjainkban a mikro-, és nanoméretű gyógyszerleadó rendszerek, melyek méretükben, szerkezetükben, hatóanyag-leadási módjukban is eltérnek a **makroméretű gyógyszerektől**.” – szerencsétlen kifejezés a „makroméretű gyógyszer”. Nem tudom, hogy létezik-e nem makroméretű gyógyszer.

- „A hatóanyag nanoszemcsés formájának előállítása csak speciális cseppképzési eljárások alkalmazásával kivitelezhető”

Ez mondat így, kikötések nélkül sajnos nem igaz. Ha a gazdaságosság a kikötés, még azzal is kérdéses, mert a piezo elektromos vibrációs porlasztásos technológiánál is kérdéses a gazdaságosság üzemi léptékek esetén.

- „a porlasztva szárítással kapott porok jobb folyási tulajdonságokkal rendelkeznek, mint a hagyományos eljárásokkal készült porok.”

Ez az állítás vélhetően nem igaz. Legtöbb porlasztva szárított minta nem gördül jól. Csak speciális esetekben igaz, hogy jól gördül! Amikor erre optimalizálják a folyamatot. Általában kisebb szemcseméretet ad, mint egy tálcás, dobos, centrifugás hatóanyag szárítás. 10-50 mikronos szemcsék általában nem gördülnek jól. Nem csak a „nano porlasztottak” nem gördülnek jól.

- Porlasztva szárító típusok (légáramlás) a dolgozat szempontjából nem annyira fontosak. A közvetlen szakirodalmi előzményekre nagyobb hangsúlyt érdemes fektetni, amiket meghalad a munka.

- Jó lenne kimérni az adagolási sebességet ml/h-ban fogyásból vagy kiadagolt mennyiségből adott idő alatt, így összevethető lenne más technológiákkal, és számolható lenne a termelékenysége a folyamatnak.

- „A 120°C-os szárítólevegő hőmérséklet esetén a párolgási sebesség nagyobb, mint 100 °C-os hőmérsékletet alkalmazva, ami a hatóanyag gyorsabb kristályosodását is eredményezte az oldatcseppekből, és nem hagyott elég időt az MTZ diffúziójára a polimer belsejébe.”

Vélhetően homogén oldatot porlasztott, így nehezen értelmezhető a hatóanyag diffúziója a „polimer belsejébe”. Maga a „polimer belseje” kifejezés nehezen értelmezhető. Alapvetően homogén a rendszer, és kristályosodáskor a hatóanyag fázisszeparál, feldúsul, amihez diffúzió kell. Ha nincs diffúzió, vagy nincs idő a diffúzióra, akkor dúsulás sem történik, és vélhetően kristályosodás sem, homogénabb marad a rendszer.

Jellemzően nagyobb hőmérséklet gyorsabb száradást szokott jelenteni, és a gyorsabb száradás általában az amorf termék kialakulásának kedvez, mert ebben az esetben nincs idő (kevesebb az idő) a diffúzióra. Lásd: <https://pubs.acs.org/doi/full/10.1021/acs.molpharmaceut.0c00965>

A nagyobb hőmérséklet esetén az összegyűjtött, gyűjtőn levő szárított anyag hőmérséklete magasabb lehet, ami kedvezhet a hatóanyag diffúziójának a mátrixban, és a kristályosodának. Tg-t érdemes megvizsgálni. Vélhetően a 120°C a polimer Tg-je fölött van. 100°C pedig alatta lehet.

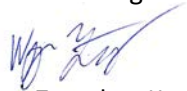
- „A Raman-korrelációs térképek kiértékelése alapján megállapítható, hogy az elkészített oleogélek jó hordozóként működtek az LC hatóanyag számára, amely nagymértékben feldúsult az epidermiszben és a dermis felső régiójában” – Hatóanyag feldúsulására nincs közvetlen információnk, mert a hatóanyagot gyakorlatilag nem lehetett mérni. A hordozó rendszert valamikorra dúsulására lehetett következtetni, amiből feltételezhetjük, hogy (ha a hatóanyag együtt mozog a hordozó mátrixával) akkor a hatóanyag is bejut. De ha menet közben kristályosodna a hatóanyag, akkor a hatóanyag vélhetően nem tudna bejutni a bőr rétegeibe, és ezzel a Raman vizsgálattal ezt nem vennénk észre.

Tézisben: „Az *ex vivo* penetrációs vizsgálatok Raman-mikroszkópos korrelációs térképezéssel igazolták a készítmény dúsulását az epidermiszben és a dermisz felső részében.” – Ez OK. Következő:

„A mentol penetrációfokozó hozzáadása feldúsította a hatóanyagot az emberi hasi bőr felső dermisz rétegében” – Ez már véleményes. Feltételezhető.

Összességében megállapítható, hogy a dolgozatban bemutatott munka tartalma, színvonala megfelel a Ph.D. fokozat elnyerésével szemben támasztott követelményeknek. A kérdések megválaszolása után az értekezés elfogadását és a PhD fokozat odaítélését javaslom.

Budapest, 2023.10.06.


Nagy Zsombor K.