

Válasz Dr. Nagy Zsombor Kristóf bírálatára

Mirankó Mirella

Először is szeretném megköszönni Dr. Nagy Zsombor Kristófnak a dolgozatom bírálatába fektetett idejét és energiáját mind a munkahelyi, mind a nyilvános vitára. A munkahelyi vitára megfogalmazott bírálatában az észrevételek és kérdések nagyban hozzájárultak és segítettek a kész dolgozat elkészítésében, melyet szintén köszönök!

Köszönöm a bírálatában feltett kérdéseket, melyekre az alábbi válaszokkal tudok szolgálni:

- 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.

A munkám során használt, Büchi cég által gyártott készülék hivatalos megnevezése "Nano spray dryer B-90", ezért is hívjuk a vele végezhető műveletet nano porlasztva szárításnak. Nevét onnan kapta, hogy a készülékkel gyártott szemcsék átmérőjének alsó határa körülbelül 300 nm. Piezo elektromos porlasztási technikával oldotta meg a gyártó a kellően homogén és kis méretű cseppek generálását. Annak érdekében, hogy ezek a kis méretű szemcsék is összegyűjthetők legyenek, a már megszokott ciklonos porleválasztó helyett egy elektrosztatikus részecskegyűjtőt építettek a készülékbe. A „nano” kifejezés használata a létrehozható szemcsék mérete miatt tudományos értelemben nyilvánvalóan nem teljesen helyénvaló, azonban a szakirodalomban így terjedt el a szóban forgó készülékkel megvalósítható eljárás elnevezése, ezért én is ezt használtam a dolgozatban.

- „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.

Valóban jobb lett volna a makro-gyógyszerleadó rendszer kifejezés.

- „A hatóanyag nanoszemcsés formájának előállítására 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.

Véleményem szerint a nanoszemcsés termékek előállítására nem alkalmasak az általánosságban használt porlasztófejek, maximum olyan híg oldatok esetében, melyekkel már nem gazdaságos dolgozni. Speciális cseppképzési eljárások alatt nem csupán a piezoelektromos, hanem például

az elektrosztatikus porlasztást is értettem, mellyel kis méretű, szűk méreteloszlású cseppeket érhetünk el. Csupán azért a piezoelektromos porlasztást részleteztem a következőkben, mert ezt a technológiát alkalmazza a készülék.

- „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 optimálják 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.

Valóban szerencsétlen a dolgozatban a megfogalmazás. Ebben az esetben emulziós elpárologtatásos módszert értettem hagyományos eljárás alatt, és a hasonló szemcseméretű termékek előállításához képest lehetséges jobb folyási tulajdonságú porok előállítása, ami csak relatíve jó. A jobb folyási tulajdonságot segíti az is, hogy a porlasztva szárításokat általában valamilyen segédanyag kíséretében végzik.

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

A különböző szárító kialakítások, valamint a különféle porlasztó típusok lehetővé teszik a célnak megfelelő eszköz megépítését. A megfelelő porlasztva szárító kiválasztásánál figyelembe kell venni a szárított termék tulajdonságait, mint a szemcseméret és nedvességtartalom, a cseppképzés módja, a kiindulási anyag nedvességtartalma, az alkalmazandó hőmérsékleti profil, valamint a termék gyűjtésének módja.

Véleményem szerint a porlasztva szárítók jellemzésénél csaknem ugyanolyan fontos a szárítók kialakítása is, mint a porlasztó típusa, ezért képezik a kialakítások is a dolgozatom bevezető részét.

Az általam használt nano porlasztva szárítón kívül egy nagylabor méretű porlasztva szárítót is használok, mely során tapasztaltam a kialakítás fontosságát.

- 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 termelékenység a folyamatnak.

Korábban számoltam a betáplált térfogatáramot, mely a következő okok miatt nem került be a dolgozatba: a készülék első alaplappja miatt a nyári időszakban időnként megállt a porlasztás, melyet gond nélkül újraindítottam, de nem tudni, hogy 5 vagy 15 percet állt-e a folyamat. A másik ok, hogy az új alaplap gyári beállítása szerint a porlasztás 20 másodpercenként egy pillanatra megáll, majd újraindul. A készülék hivatalos leiratában 200 ml/h a víz elpárologtatási kapacitás (szerves közeg esetén nagyobb).

- „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 fázisszeperál, feldúsul, amihez diffúzió kell. Ha nincs diffúzió, vagy nincs idő a diffúzióra, akkor dúsulás sem történik, és vélhetően kristályosodás sem, homogénabb marad a rendszer.

A porlasztva szárítás során egy időben játszódik le a komponensek diffúziója és a közeg elpárologtatása. A termék tulajdonságait ennek a két folyamatnak az aránya határozza meg. A porlasztott oldatok homogének voltak. A diffúzió azért játszódik le a folyamat során, mivel a közeg párolgása a csepp felületéről történik. Amennyiben csupán polimer oldatot porlasztva szárítanék, úgy a magasabb hőmérsékletek esetében a felületi párolgás következtében hamar megtörténne a polimer oldat túltelítődése a felületen, az kíválna, így nem hagyna elegendő időt a polimernek, hogy bediffundáljon a csepp belsejébe, ahol még kisebb koncentrációban van jelen. Ilyen esetekben könnyedén alakulnak ki üreges szemcsék. Alacsonyabb hőmérsékletet alkalmazva viszont a polimernek van elegendő ideje a csepp belsejébe diffundálni a felületről, mivel kisebb a felületen a párolgási sebesség. Esetemben a polimer mellett hatóanyag is jelen volt, mely lényegesen hamarabb éri el ezt a túltelítést, mint a polimer, így magasabb hőmérsékleten az kívülre kristályosodik (némi diffúzió persze itt is lejátszódik, ezért is képes kristályokká szerveződni a hatóanyag), míg alacsonyabb hőmérséklet esetén van elegendő ideje a csepp belsejébe diffundálni.

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>

Való igaz, hogy a gyorsabb szárítás az amorf termék kialakításának kedvez. De nagyban függ a termék tulajdonsága a hatóanyag kristályosodási hajlamától is. A metronidazol jellemzően gyorsan kristályosodik, a nagyobb hőmérséklet hatására is kialakulnak kristályok, az amorf tartalmat valószínűleg az okozza, hogy a hatóanyagot a polimer molekuláris diszperzióként is tartalmazza. Míg a másik hatóanyagom, a levocetirizin dihidroklorid esetében a precipitációs kísérleteimnél is látható volt, hogy a hatóanyag nagyon lassan kristályosodik ki, mely tükröződik a porlasztva szárítás eredményeiben is, azaz mind hordozó polimer jelenlétében, mind pedig anélkül is amorf állapotát kaptam termékként. A metronidazol precipitációs kísérletei során nem sikerült amorf terméket előállítani.

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 készülék méri a belépő és kilépő levegő hőmérsékletét is. Feljegyzéseim szerint, mikor 120 °C volt a belépő hőmérséklet, a kilépő hőmérséklet maximum 45 °C volt, mely néhány fokot csökkent a porlasztás indítása után. Ezt a hőmérsékletet a készülék alján méri a készülék, de mivel a porgyűjtő után már nem történik víz elpárologtatás, ami elvinné a hőt, így ott is közel azonos hőmérsékletet ér csak el a gyűjtött por. Véleményem szerint ezen hőmérsékleten nem, vagy csak csekély mértékben történik diffúzió a már megszáradt por formájában.

Az irodalom alapján a HPMC E5 üvegesedési hőmérséklete 170-180 °C, a PVP K30 polimeré pedig 149 °C. Ennek fényében a hordozó polimerek, még ha el is érhetnék a maximális belépő hőmérsékletet is (120 °C), akkor sem érnék el az üvegesedési hőmérsékletüket.

- „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 valamekkora dúsulásra 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.

Tény, hogy a Raman-korrelációs vizsgálat csupán tájékoztató jellegű, főként, mivel a hordozó spektruma elfedte a hatóanyag karakterisztikus csúcsait, így a referencia anyagok a készítmények voltak, mind a kezeletlen mind a kezelt bőrnél. Mivel a hatóanyag hidrofíll, így valószínűsíthető, hogy diffúzióját a bőrben az olajgél és polimer hordozó segíti elő. Csak tájékoztató jellegűek az eredmények ezzel a vizsgálattal, viszont a módszer eredményeit az in vivo kísérletek teljes mértékben alátámasztják.

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.

A hatóanyag dúsulása helyett valóban precízebb lett volna a készítmény dúsulása kifejezés. Az ex vivo vizsgálatokat a Szegedi Tudományegyetemen végezték, akik sok éves tapasztalattal kiértékeltek az eredményeket. A hatóanyag és az oleogél készítmények spektrális tulajdonságainak összehasonlításával megállapították, hogy az értékelési módszer alkalmazható a hatóanyag bőrbe való behatolásának mérésére.

Mivel ez a módszer valóban némiképp tájékoztató jellegű, ezért is volt feltétlen szükség az in vivo vizsgálatokra, melyek maradéktalanul alátámasztották ezen vizsgálat eredményeit.

A konstruktív és pozitív bírálatot, és a bele fektetett időt és energiát még egyszer köszönöm!

Tisztelettel:



Mirankó Mirella

Veszprém, 2023.10.24.