



Opponensi vélemény

Babos György

Biokompatibilis polimer alapú, kemoterapeutikumokat tartalmazó gyógyszerhordozó nanorészecskék

című egyetemi doktori (Ph.D.) értekezéséről

Babos György magyar nyelvű Ph.D. értekezését napjaink egyik fontos gyógyszerfejlesztési területének szentelte, a dolgozatában daganatellenes hatóanyagokat tartalmazó nanoméretű gyógyszerhordozók előállítását és vizsgálatát mutatja be. A nanoméretű gyógyszerhordozók közül a polimer nanopartikulumokat fejlesztett, melyeket többféle polimer felhasználásával állított elő, felületi módosításokat végzett a tulajdonságaik javítása érdekében, valamint hatásosságukat rákos sejtek tenyésztésén tesztelte. A nanopartikulumok előállításához újonnan szintetizált és még nem vizsgált polimereket alkalmazott, mint polivinil-alkohol származékot, polihidroxibutirátot illetve jól ismert polimert, mint a poli(tejsav-glikolsav) kopolimert. Az egyik fő célkitűzésként a két eltérő tulajdonságokkal rendelkező hatóanyag a sorafenib és doxorubicin egy közös gyógyszerhordozó nanopartikulumba történő formulálásának megoldására tett kísérlet.

A PhD munka illik abba nemzetközi tudományos irányzatba, melyben nanoméretű gyógyszerhordozók fejlesztésével és alkalmazásával próbálnak nehezen gyógyítható betegségekre terápiás megoldásokat találni. A téma tehát korszerű és nagyban hozzájárul a nanogyógyszerek fejlődéséhez főként az új polimerek és eddig nanopartikulumokba nem formulált hatóanyagokkal végzett kísérletek révén.

Az értekezés értékelése formai és tartalmi szempontból

A disszertáció irodalomjegyzékkel együtt 98 oldal terjedelmű, 38 ábrát és 13 táblázatot tartalmaz. Az értekezés alaki és formai szempontból megfelel a tudományos dolgozatokkal szemben támasztott követelményeknek. A disszertáció felépítése arányos, egyes részeit következetesen egymásra épülnek. Az irodalmi háttér bemutatásában részletesen és szisztematikusan bemutatja a Szerző a gyógyszerhordozó nanorészecskéket, alapanyagokat, előállítási módszereket, illetve a tulajdonságaikra ható legfontosabb tényezőket. Az előállítási és vizsgálati módszerek bemutatása alapos. Az alkalmazott vizsgálati módszerek korszerűek, a



nanoméretű gyógyszerhordozók vizsgálatára elfogadott, alkalmas módszerek és megfelelnek a kérdések megválaszolására. A gyógyszerhordozó nanopartikulumok karakterizálásához szükséges méreteloszlás, zéta-potenciál, képkalkotó és hatóanyagleadási vizsgálatok a dolgozatban bemutatásra kerültek. A Célkitűzésben világosan megfogalmazza a kutatás céljait, melyek a doxorubicin és sorafenib különböző polimerekkel képzett nanopartikulumok formulálása és jellemzése volt. Különösképpen az új polimerek alkalmazása és a két hatóanyag ugyanazon nanopartikulumba történő egyidejű formulálása jelentette a legnagyobb kihívást és tudományos újdonságot. Az Eredmények rész tárgyilagosan és pontosan mutatja be a kapott eredményeket, az ábrák és táblázatok érthetőek, szerkesztésük megfelelő. Az Összefoglalás rész összefoglalja a legfontosabb új eredményeket és megállapítható, hogy a Célkitűzésben megfogalmazott kutatási célok megvalósultak, a következtetések helytállóak és mértéktartóak. Az Irodalomjegyzék megfelelően nagyszámú hivatkozást tartalmaz, a hivatkozások szerkesztése megfelelő.

Formai szempontból általánosságban elmondható, hogy hibát csak elvétve fedeztem fel a szövegben. Főbb formai észrevételeim, melyek az ábrák szerkesztéséhez kapcsolódnak, a következők:

- 34. A. ábra: y-tengelyfelirat vége hiányos.
- 38. ábra: y-tengely értékeit (100 és 120%-nál) a tengelyfelirat részben kitakarja.
- Több ábrán (pl.: 22-25, 38) az y-tengely egységének jele (%) duplán meg van adva a tengelyfelirat után és a számérték mellett is.

Az értekezésben ismertetett új eredmények a Jelölt saját kutatási eredményeinek fogadhatók el, melynek a főbb megállapításait a Tézispontokban összegezte:

1. Egy újonnan szintetizált polivinil-alkohol polimerrel először formulált sorafenib hatóanyagot magas kapszulázási hatékonysággal (93,6 %) és hatóanyagtartalommal (12,0 %) nanopartikulumokban. Az így előállított nanorészecskék bejutottak a rákos sejtekbe és citotoxikus hatást mutattak HT-29 sejteken.
2. PLGA és PEG-ilált PLGA polimerekkel először állított elő sorafenib és doxorubicin hatóanyagokat együttesen tartalmazó polimer nanorészecskéket. A kétféle hatóanyag eltérő felszabadulást mutatott a különféle kioldó közegben, de általában a PEG-ilálás javította mind a daganatos sejtekbe történő felvételt, mind a citotoxikus hatást.
3. PEG-ilált PLGA gyógyszerhordozó nanorészecskék felületét sikeresen módosította iRGD tumor penetrációs peptiddel, mellyel javította a nanopartikulumok felvételét a daganatos sejtekbe.



4. Elsőként állított elő polihidroxi-butirát (PHB) hordozó polimerrel sorafenibet és doxorubicint együttesen tartalmazó gyógyszerhordozó nanorészecskéket és jellemezte hatóanyagleadási tulajdonságaikat.
5. A sorafenib és doxorubicin hatóanyagokat tartalmazó PHB nanorészecskék PEG-ülésével előnyösebb hordozó rendszereket állított elő.

A PhD dolgozattal kapcsolatban és tartalmi szempontból felmerült kérdéseim és észrevételeim a következők:

- 1.) 14. oldal: „Nemcsak biológiailag lebonthatók, hanem biológiailag felszívódó anyagok, ami azt jelenti, hogy természetes úton eltávolíthatók a szervezetből szűrésen vagy anyagcsereutakon keresztül [33].” Pontosan mit ért a szűréssel történő eltávolításon?
- 2.) Milyen hullámhosszon végezte az MTT teszt mérését? (50. oldalon a módszer leírásánál 540 nm szerepel, míg az 51. oldalon 590 nm)
- 3.) 64. oldal és 24. ábra: „A sorafenib felszabadulása 6 nap elteltével fejeződött be.” A 24. B. ábra csak 25 óráig mutatja az adatokat a sorafenib felszabadulásáról és a görbe kb. 5 óra elteltével eléri a 100%-ot, a felszabadulás nem változik. Pontosan hogyan értelmezhető a 6 napos hatóanyagfelszabadulás?
- 4.) A Pluronic F-68-at felületaktív stabilizátorként alkalmazta. Ismert, hogy a Pluronic F-68 egy kopolimer, amely hidrofób és hidrofil részeket is tartalmaz, micellás szerkezet kialakítására is alkalmas. Részt vehet-e a Pluronic F-68 a PVA-val és PHB-val közösen a nanopartikulum kialakításában, vagy inkább, mint felületaktív anyagként van szerepe?
- 5.) Mivel magyarázható a szokatlan, köbös alakú, sorafenib tartalmú nanorészecskék kialakulása (14. A. ábra) PVA-5 kapszulázó polimer alkalmazásával? Elképzelhető valamiféle kristályképződés?
- 6.) Több formuláció esetén tapasztalható egy nagymértékű kezdeti hatóanyag felszabadulás („burst” hatás). Mivel akadályozható meg ez a fajta gyors kioldódás, hogyan lehetne javítani a hatóanyagleadás kinetikáján?
- 7.) Mi a véleménye a kétféle hatóanyag egyféle nanopartikulumba történő egyidejű formulálásának hatékonyságáról? Célszerűbb lehet-e a kétféle hatóanyag kétféle nanopartikulumba csomagolni és inkább keverékként egyidejűleg adagolni?



A PhD disszertáció elfogadása

Babos György a Pannon Egyetem Mérnöki Karán, a Vegyészmérnöki- és Anyagtudományok Doktori Iskolája keretében Anyagtudományok és technológiák tudományágban készítette el egyetemi doktori értekezését. A Jelölt PhD dolgozata két elsőszerzős és egy társszerzős, magas impakt faktorral rendelkező közleményen alapul, összesített impakt faktor értékük 14,284. A doktori értekezés tartalmilag és formailag megfelel a PhD dolgozatokkal szemben támasztott követelményeknek. A Jelölt teljesíti a fokozatszerzés tudományos követelményeit. A kérdések és észrevételek inkább a bíráló kíváncsiságát tükrözik, a munka értékéből nem vonnak le. A fentiek alapján javaslom a Doktori Tanácsnak a nyilvános vita kitűzését és sikeres vitát követően az értekezés elfogadását.

Debrecen, 2023. 10. 18.

Dr. Fenyvesi Ferenc

DE GYTK Gyógyszertechnológiai Tanszék