

Tisztelt Dr. Katona Gábor!

Szeretném ismételtlen megköszönni, hogy elvállalta opponensi felkérésünket. Alapos bírálatával, szakmai meglátásai segítségével a doktori disszertációm nyilvános védését remélhetőleg sikeresen abszolválhatom, az esetleg felmerült félreérthető részeket tisztázhatom. A bírálatban megfogalmazott kérdéseire az alábbiakban válaszolok, illetve a nyilvános vitán külön kitérnék majd ezekre.

- 1. Az értekezésben több helyen is szignifikanciát állapít meg a doktorjelölt, azonban az alkalmazott statisztikai próba nincs feltüntetve a módszerleírások között. Kérem ismertesse, hol, milyen statisztikai módszer alapján határozta meg a szignifikanciát!**

A disszertációm jónéhány különböző mérési technikát tartalmaz. Az egyes protokollok, illetve rendelkezésre álló eszközök alapján minden mérést minimum 3 párhuzamosan készített mintából, 3-8 párhuzamos méréssel végeztem el. A mérések eredményeiből szórást és relatív szórást számoltam, utóbbit fizikai-kémiai méréseknél (részecskeméret, folyadékkromatográfia, fotometria) 10% alatt fogadtam el, míg a biológiai kísérleteknél természetesen magasabb, néhol 20%-ot is meghaladó relatív szórással kaptam eredményeket, de a kísérleteket (pl. MTT teszt) megismételve mindig hasonló eredményeket kaptam.

A szignifikancia szót érdemes lett volna más szóval helyettesíteni, mert így valóban a statisztikai elemzésre utal.

- 2. Mit tudna a doktorjelölt mondani a polimer nanorészecske formulációk fizikai stabilitásáról, aggregációs hajlamukról? Mennyire stabilak folyékony formában a fejlesztett nanorészecskék? Milyen stratégiát lehetne alkalmazni a fizikai stabilitás növelése érdekében?**

Doktori értekezésemben nem tértem ki külön stabilitással foglalkozó vizsgálatokra, azonban a termékeket minden esetben elkészítéstől kezdve a vizsgálatok befejeztéig figyelemmel kísértem, az értekezésben bemutatott készítmények esetében ülepedést, aggregációt nem tapasztaltam, ezt az elektronmikroszkópos vizsgálatok is alátámasztják, melyek a minták elkészítéséhez képest (mintaelőkészítés, műszer rendelkezésre állása) több nap elteltével készültek. Azoknál a kísérleteknél – a mérettartomány és a polidiszperzitási index eredményeinek megfelelően – amelyek esetében jelentős aggregációt illetve ülepedést tapasztaltam, nem végeztem el a további vizsgálatokat.

A fizikai stabilitás, tárolhatóság növelése érdekében szóba jöhet még a fagyasztva szárítás. A csoportban PLGA és PEG-PLGA nanorészecskékkel történtek fagyasztva szárítási és visszadiszpergálási kísérletek, melyek megfelelő lioprotektor alkalmazása esetében a fagyasztva szárított készítmények kiváló tárolási stabilitására utaltak (Feczkó, T., Piiper, A., Pleli, T., Schmithals, C., Denk, D., Hehlhans, S., Rödel, F., Vogl, T.J., Wacker, M.G.: TheraNostic sorafenib-loaded polymeric nanocarriers manufactured by enhanced gadolinium conjugation techniques. *Pharmaceutics* 11 (2019) 489.). A PVA és PHB hordozókkal is hasznos lenne hasonló kísérletek elvégzése.

- 3. Milyen gyógyszerformában lehetne terápiásan alkalmazni az értekezésben bemutatott nanorészecske formulációkat?**

Parenterális formára terveztük a nanorészecske formulációkat, ugyanakkor megjegyzendő, hogy ehhez még a vizsgálatok neheze hátravan, hiszen az élő szervezetben még számos akadállyal találkozhat a gyógyszerhordozó rendszer.

Remélem, hogy válaszaim tisztázták a felmerült kérdéseket.

Tisztelettel:

Babos György
Doktorjelölt
Pannon Egyetem, Mérnöki Kar
Veszprém, 2023.10.28.