

OPPONENSI VÉLEMÉNY

Fodorné Kardos Andrea

" Funkcionális mikro- és nanorészecskék létrehozása szférikus agglomerációval és emulziós módszerrel"

című PhD értekezéséről

Fodorné Kardos Andrea PHD munkája során gyógyszerhordozó és hőtároló mikro- és nanorészecskéket állított elő különböző szemcseképzési módszerekkel és jellemezte azokat. A választott téma releváns, a modern orvosbiológiai és funkcionális anyagok előállítása és jellemzése területén a mikro- és nanorészecskék kiemelt jelentőséggel bírnak, amelyek klinikai és gyakorlati felhasználására már számos példát találunk.

A magyarul írt dolgozat 181 számozott oldalt tartalmaz, amelyből 17 oldalt tesznek ki a mellékletek. Ez utóbbit nem számítva a dolgozat összesen 64 ábrát, 28 táblázatot és 165 irodalmi hivatkozást tartalmaz. Már az ábrák és a táblázatok figyelemre méltóan magas száma is utal a dolgozat alapjául szolgáló kutatómunka során elvégzett kísérletek nagy számára, ugyanakkor a dolgozat terjedelme messze meghaladja egy átlagos PhD dolgozatét. Összességében a dolgozat szerkesztési stílusa és külső megjelenése megfelel a PhD dolgozattal szemben támasztott követelményeknek.

A dolgozat két fő szemcseképzési eljárás, a szférikus agglomeráció és az emulziós módszer, felhasználásával két gyógyszerhordozó és két hőtároló szemcsés rendszer előállítását és jellemzését foglalja magában. A munka fő eleme a rendszerek előállítása és a legkedvezőbb tulajdonságokkal rendelkező részecskék azonosítása a különböző paraméterek hatásának elemzése révén. Az alkalmazott vizsgálati módszerek korszerűek, ami a részecskék sokoldalú jellemzését teszi lehetővé. A diszkusszió egyes esetekben kiterjed a különböző képződési mechanizmusok és a kialakuló szerkezetek közötti összefüggések tárgyalására is.

A szakirodalom feldolgozásának színvonala megfelel a PhD dolgozattal szemben támasztott követelményeknek, tartalmazza a témával összefüggő fontosabb tudományos előzményeket. A jelölt elemző módon dolgozta fel a téma irodalmát. A célkitűzések megfogalmazásakor a jelölt támaszkodott a már ismert tudományos eredményekre. Az eredmények tanúsága szerint a választott módszerek alkalmasak a célokban megfogalmazott részecskék előállítására illetve azok jellemzésére. A szerkesztéshez kapcsolódó kritikai észrevételem, hogy előnyös lett volna az egyes szemcsés rendszerekre a dolgozat minden fejezetében egységes elnevezéssel utalni (ez csak a „tímsó agglomerátumokra” áll fenn).

A dolgozathoz kapcsolódó szakmai észrevételeimet és kérdéseimet a következőkben foglalom össze.

Az eredményeket bemutató rész első fejezete a HSA tartalmú kitozán-PSS polimer szemcsék előállítását és jellemzését mutatja be. Ezen részecskék jellemzése kapcsán több

utalás is történik a szemcsék stabilitására, azonban a jelölt nem fejt ki, hogy ez milyen jellemzőre vonatkozik, illetve, hogy milyen módszerrel kapott eredmények alapján jellemzi a stabilitást. Egyes minták esetén említésre kerül, hogy mállási törmelékek is megfigyelhetők, ami kapcsán felmerül a kérdés, hogy a szubmikronos mérettartományban találunk-e részecskéket ezen minták esetén? Szintén ehhez a részhez kapcsolódó kérdésem, hogy mi indokolta, hogy egyes ábrákon térfogat szerinti sűrűségeloszlásokkal (pl. 5.8 ábra) mutatja be a méreteloszlásokat, más esetekben (pl. 5.11 és 5.12 ábrák) pedig kumulatív méreteloszlásokat használ? Így a méreteloszlások direkt összehasonlítása nehézkes. A bíráló véleménye szerint szerencsésebb lett volna egységesen sűrűségeloszlásokat bemutatni, és azok log-normális eloszlással való leírását, vagy éppen az attól való eltérést függvényillesztéssel demonstrálni.

Az 5.2 fejezet a timsó agglomerátumok előállítását és jellemzését írja le. Az eredmények alapján a különböző mechanizmussal képződő kristályos és amorf agglomerátumok eltérő hőtároló kapacitással bírnak. A jelölt a 103. oldalon azt írja, hogy a felhasználás szempontjából a hőtartalom a fontosabb tulajdonság, azonban a kétféle részecske mérete között markáns az eltérés. A kérdésem, hogy milyen szerepe van a méretnek és a morfológiának a felhasználás szempontjából ezen szemcsés rendszerek esetén?

Az 5.3 fejezet a hexadekán tartalmú mikroszemcsékkel kapott eredményeket tárgyalja. A fejezet kiemelkedő része az 5.3.4 alfejezet, amelyben a jelölt a felületi energiára vonatkozó modellszámításokkal támasztja alá a kialakuló morfológiákat.

Az 5.4 fejezet az IFN-béta tartalmú PLGA és PEG_PLGA nanorészecskék előállítását mutatja be. A részecskék előállításához kapcsolódó kérdésem a diklórmétán (DCM) használatára irányul: A DCM besorolás szerint „valószínűsíthetően rákkeltő” hatású (IARC Group 2B). Felmerülhet-e, hogy a DCM akár nyomnyi mennyiségben a kész mintában megtalálható, és ha igen, ez mekkora problémát jelenthet az in vivo felhasználás során?

Az elvégzett in vitro kioldódási vizsgálatokhoz kapcsolódóan a kérdésem: A megfigyelt fehérje degradációt a jelölt a PLGA bomlása során kialakuló savas mikrokörnyezetnek tulajdonítja. Ha ez így van, elképzelhető-e, hogy nagyobb pufferkapacitású oldatot használva ez a hatás csökkenthető? Kapcsolódó kérdésem, hogy a PBS oldatban végzett vizsgálatok mennyire közelítik a plazmában tapasztalható körülményeket? A PLGA részecskék in vivo vizsgálataihoz kapcsolódóan a kérdésem, hogy milyen lehetőséget lát a tapasztalt vesetoxicitási tünetek kiküszöbölésére? Végezettül ehhez, és az 5.1 fejezetben tárgyalt kitozán-PSS polimer szemcsés rendszerhez együttesen kapcsolódó kérdésem: Mind az interferon-alfa, mind az interferon-béta mikrokapszulázási vizsgálatai során a jelölt ELISA tesztet alkalmazott, ami az interferon kimutatására alkalmas, de a fehérje aktivitásáról nem ad információt. Milyen módszert alkalmazna az interferon aktivitásának vizsgálatára, amennyiben lehetősége lenne folytatni a kísérleteket?

A fenti kérdésektől függetlenül a négy tézispontban leírt eredményeket, mint új tudományos eredményeket elfogadom.

Összeségében Fodorné Kardos Andrea a benyújtott disszertáció és a kapcsolódó publikációk alapján magas színvonalú, önálló kutatómunkáról tett tanúbizonyságot. A disszertációt nyilvános vitára alkalmasnak találom, **elfogadásra javaslom**.

Budapest, 2023.12.10.



.....

Dr. Varga Zoltán
tudományos főmunkatárs, csoportvezető
HUN-REN Természettudományi Kutatóközpont
Anyag- és Környezetkémiai Intézet
Biológiai Nanokémia Kutatócsoport

egyetemi docens
Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem
Vegyészmérnöki és Biomérnöki Kar
Fizikai Kémia és Anyagtudományi Tanszék