



**Csapó Edit, PhD**

Fizikai Kémiai és Anyagtudományi Tanszék  
MTA-SZTE Lendület Nemesfém Nanoszerkezetek Kutatócsoport  
6720 Szeged, Rerrich Béla tér 1.

Tel: +36(62) 544-476; +36(70) 430-83-79; Email: [juhaszne@chem.u-szeged.hu](mailto:juhaszne@chem.u-szeged.hu)

**BÍRÁLAT**

**Kántor Izolda** „HAGYOMÁNYOS KEMOTERÁPIÁS SZEREK ÉS SZINTETIKUS ANTOCIANIDIN RÁKELLENES HATÓANYAGOK MIKROKAPSZULÁZÁSA BIOKATALÍZISSEL ELŐÁLLÍTOTT POLIMEREKKEL” című doktori disszertációjához

Kántor Izolda doktorandusz hallgató doktori disszertációját a Pannon Egyetem Vegyészmérnöki- és Anyagtudományok Doktori Iskolában készítette el Dr. Feczko Tivadar és Dr. May Zoltán tudományos főmunkatársak témavezetése mellett. Doktori munkája során sorafenib, ciszplatin és szintetikus antocianidin rákellenes hatással rendelkező vegyületek mikrokapszulázási folyamatának optimalizálásával foglalkozott. A PhD disszertáció első változatát már előbírálat formájában értékeltem, melynek megfelelően a dolgozat egy nagyobb szerkesztési javításon átesett lényegesen javítva a dolgozat külső megjelenését. Továbbra is újszerűnek és aktuálisnak tartom a témaválasztást.

Kántor Izolda kutatómunkája során:

- Tanulmányozta az alkalmazott emulziós-oldószer elpárologtatási módszerrel kísérleti körülményeinek hatását az előállított polimer-alapú formulációk részecskeméretére és a kapszulázási hatékonyságára.
- Számos polimer-alapú formuláció előállítási folyamatát optimalizálta.
- Értelmezte a hatóanyag-fel szabadulási profilokat.
- Tanulmányozta a formulációk citotoxicitási és halokróm tulajdonságait.

A dolgozat eredményeit a jelölt 4 publikációban foglalta össze, melyek közül 2 esetén elsőszerző (4 Q1 besorolású nemzetközi folyóirat (scimagojr.com alapján), összesített hatástényező: ~ 22 (Megjegyzem, jó lett volna a téziszűzet végén ezen kumulatív impakt faktort is megadni). Megállapítom, hogy a PE Vegyészmérnöki- és Anyagtudományok Doktori Iskola követelményeit a fokozat elnyeréséhez maradandóan teljesíti publikációinak száma és minősége alapján.

**A tézispontok értékelése:** A magyar nyelvű téziszűzet felépítését, tagoltságát (Bevezetés, célkitűzés, Kísérleti és vizsgálati módszerek, Új tudományos eredmények, Publikációs jegyzék) és terjedelmét tekintve is megfelelő. Megjegyezném, hogy kicsit érdekesnek tartottam a téziszűzetben használt betűméretet. A jelölt új tudományos eredményeit 4 tézispontban foglalta össze, melyek mindegyikét, mint új tudományos eredmény elfogadom. Problémám az egyes tézispontok megfogalmazásával volt; a vonatkozó publikációk eredményeinek ismerete nélkül 2-3 mondat nehezen volt értelmezhető a nagyon általános megfogalmazás miatt. Pl. 1.b tézispont: „Az így előállított nanorészecskék nagyon hatékonyak voltak a HepG2 HCC sejtekkel szemben”. Miben rejlik a hatékonyság? 2.a tézispont: „A DCC szignifikánsan javította a kapszulázási hatékonyságot”. Mihez képest, mennyivel? stb. Néhány mondat elég „magyartalan” is volt. Az angol nyelvű tézispontok a magyar megfelelői.



**Csapó Edit, PhD**

Fizikai Kémiai és Anyagtudományi Tanszék  
MTA-SZTE Lendület Nemesfém Nanoszerkezetek Kutatócsoport  
6720 Szeged, Rerrich Béla tér 1.

Tel: +36(62) 544-476; +36(70) 430-83-79; Email: [juhaszne@chem.u-szeged.hu](mailto:juhaszne@chem.u-szeged.hu)

**A disszertáció formai és szerkezeti bírálata:**

A bírálatra kapott, magyar nyelven íródott, PhD dolgozat, 104 számozott oldalt tartalmaz, beleértve a 44 ábrát, 24 táblázatot, melyet a > 200 irodalmi hivatkozást felsorakoztató Irodalomjegyzék zár. (Az Irodalomjegyzék a 104 számozott oldalon belül található) A dolgozat elején Rövidítések jegyzéke, valamint Ábra- és Táblázatjegyzék is található, melyet kifejezetten hasznosnak ítélek meg. Felépítését tekintve az értekezést arányosnak tartom. A dolgozatot egy 1,5 oldalas Bevezetés indítja, melyet a közel 26 oldalas „Irodalmi áttekintés” fejezet követ. Ezen fejezetben a hallgató kellő mértékben összefoglalja a tématerület korábbi eredményeit, így a szakirodalom feldolgozását színvonalasnak tartom. Az 1 oldalas „Célkitűzés” fejezetben a jelölt, az előbírálatra kapott PhD dolgozattal ellentétben, már megfelelő részletességgel foglalja össze kutatómunkájának főbb céljait. A „Kísérleti rész” közel 12 oldal. Az „Eredmények és kiértékelésük” fejezetben a jelölt 40 oldalon keresztül mutatja be kutatómunkájának főbb eredményeit, melyet az 1 oldalas magyar nyelvű „Összefoglalás” követ. Az értekezés a magyar és angol nyelvű tézispontok felsorolásával zárul.

**A dolgozathoz kapcsolódó, inkább szerkesztési megjegyzéseim/észrevételeim a következők:**

1. Megfelelőbb lett volna, ha a jelölt a releváns publikációkat számozással látja el a vezetéknev, évszám formátum helyett (kicsit ez megtörte az olvasást), de ez természetesen semmit sem von le a dolgozat szakmai értékéből.
2. Az előbírálathoz már említettem, hogy nem célszerű a nanorészecske kifejezést a 200-400 nm átmérőjű részecskékre használni. A Jelölt ezen javaslatomra reflektálva megjegyezte, hogy „a mikrokapszulázás szakirodalmában ez elfogadott és gyakorta használt kifejezés”, amit természetesen elfogadok. Ennek a válasznak kicsit azért ellentmond a 2. ábra, ahol szintén az 1-100 nm-t jelöli meg a nanorészecskék mérettartományának. Megjegyzem viszont, hogy a dolgozat 1. oldalán említett „nanorészecskék a < 100 nm alatti mérettartomány” nem kizárólag kolloidkémiai definíció, ahogyan a Jelölt írta, hanem IUPAC és más szervezetek által is elfogadott definíció.
3. A dolgozat stílusa megfelelő ugyan, az eredmények konzekvensen követhetőek, de a dolgozat elég meghatározó részében „magyartalan” kifejezéseket, esetenként kicsit „szleng”, értelmetlen megfogalmazásokat tartalmaz. Néhány pl.: 1. o. „nanohordozók...felületi kémiájuk módosítható”. *A felületi kémia hogyan módosítható?* 28. o. „Amino PEG”: *ennek van elnevezése*, 31. o: „a szerves fázisom”, 31. o „a fehérje hozzáadása ...történhet kötéssel a részecske felületére”, 32. o. „követtem a komplexek viselkedését”, 44. o: „száraz méret”, 46. o: „a felszabadulási kinetikájuk”, 70. o. 37. ábra ábraalírásban: „vizes komplexek”. *Mit takar a vizes komplexek kifejezés?* Gépelési hiba szinte nem fordul elő a dolgozatban (1-2 helyen találtam csak, pl. 39. o kontr-ollhoz).



**Csapó Edit, PhD**

Fizikai Kémiai és Anyagtudományi Tanszék  
MTA-SZTE Lendület Nemesfém Nanoszerkezetek Kutatócsoport  
6720 Szeged, Rerrich Béla tér 1.

Tel: +36(62) 544-476; +36(70) 430-83-79; Email: [juhaszne@chem.u-szeged.hu](mailto:juhaszne@chem.u-szeged.hu)

4. Néhány ábra/táblázat esetén a koncentráció (pl. abszorbancia spektrumok, 41. ábra) vagy ionerősség (pl. Zeta-potenciál értékek, pl. 8. táblázat) megadása érdemes lett volna.

5. A 28-29. oldalon a felhasznált vegyszerek (oldószer, reagensek, makromolekulák stb.) esetén a megfelelő tisztaság, molekulaképlet,  $M_w$  megadása hiányos. Random módon hol szerepel, hol nem.

6. A dolgozat 31-33 oldalain mutatja be az egyes formulációk kialakítására optimalizált előállítási folyamatokat. Néhány esetben tételelesen leírja a preparálási körülményeket, néhol viszont azt írja, hogy a „módszert részletes optimalizálásnak vettem alá a fő előállítási paraméterek változtatásával, melyet az eredmények részben taglalok”. Alkalmasabb lett volna, ha az optimálisnak vélt pontos koncentrációk, arányok stb. feltüntetésével, ismerteti az egyes előállítási folyamatokat, megjegyezve, hogy az Eredmények és értékelések fejezetben részletesen bemutatom az egyéb arányok mellett készült formulációk főbb jellemzőit. Az olvasó így nehezen találja meg a pontos előállítási folyamat lépéseit.

**A dolgozat áttekintése közben néhány szakmai kérdésem is felmerült:**

1. A dolgozat 12. oldalán említi, hogy a „sorafenib magas lipofilitása miatt, mely rossz biológiai hozzáférhetőséget eredményez, nagy dózisosk szükségesek a kezelések során”. Ennek kiküszöbölésére a „nanohordozóba csomagolt hatóanyag célzott bejuttatását és szabályozott felszabadulását kiemelt helyen kezelik”. A formuláció kialakítása révén sikerült-e oldhatóság növekedést elérni? Ha igen, ez hányszoros? Milyen kapcsolatban áll egymással a kezelés során alkalmazott jelenlegi (nagy) dózis és a Jelölt által formulázott mennyiség (drug loading)?

2. Az értekezés 44. oldalán a Jelölt írja, hogy annak eldöntésére, hogy a hatóanyag a részecskékben kapszulázott formában található vagy éppen a polimer részecskék felületén elektronmikroszkópos felvétel elkészítése szükséges. Be is mutat egy felvételt a 18. ábrán, de a fenti kérdésre nem válaszol. Mi állapítható meg tehát a felvételtől? Hogyan lehetne egy fényszórásméréssel (amit szintén említi a Jelölt) igazolni, hogy a hatóanyag formulázva van-e?

3. A dolgozat 44. oldalán olvasható az alábbi kijelentés a SOR felszabadulás tanulmányozása kapcsán: „Ebben a kezdeti lemosódás mértéke 62% volt, melyet egy tartós hatóanyag-felszabadulás követett (20. ábra). Kérem a védésen adjon magyarázatot a fentebbi mondatra, hogy mit ért „le mosódáson” (ez a szó többször is előfordul a dolgozatban), ha a hatóanyag formulázva van és mit ért „tartós hatóanyag-felszabaduláson”, ha a 20. ábra alapján 1-70 óras időintervallumban közel konstans a hatóanyag-tartalom (a hiba mértékét figyelembe véve).

4. Mi volt a mérési elgondolás a 38. oldalon a 3.5.4. Hatóanyagleadás fejezetben említett SOR-tartalom meghatározására vonatkozóan? A centrifugálás/mosás után feltételezte, hogy a meghatározott SOR-tartalom a polimer mátrixban még kötött formában van? Feltételezte, hogy ami nincs a részecskékben az mind felszabadult? Ezt nem ellenőrizte?



**Csapó Edit, PhD**

Fizikai Kémiai és Anyagtudományi Tanszék  
MTA-SZTE Lendület Nemesfém Nanoszerkezetek Kutatócsoport  
6720 Szeged, Rerrich Béla tér 1.

Tel: +36(62) 544-476; +36(70) 430-83-79; Email: [juhaszne@chem.u-szeged.hu](mailto:juhaszne@chem.u-szeged.hu)

5. A rákos sejtek mikrokörnyezetének modellezésére a  $\text{pH} = 5,5$  biztosítása ugyan megfelelő, de a kb. 100 mM  $\text{Cl}^-$ -ion koncentráció beállítása is kellett volna. Ha a sejten belüli állapotot modellezték, ott a sókoncentráció valóban lényegesen kisebb. Melyik környezet modellezése történt meg itt?

6. A hatóanyagleadási vizsgálatokhoz kapcsolódva megjegyezném, hogy a dolgozat egészében bemutatott méréstípus inkább a formulációk stabilitásvizsgálatának felelne meg. Természetesen ilyen módon is vizsgálható, hogy adott kísérleti körülmények mellett (pl.  $\text{pH} = 5,5$  vagy 7,4) a formulációból a hatóanyag felszabadulása időben hogyan történik. Ha a 4. kérdésre adott válasz az, hogy a sejten kívüli mikrokörnyezet modellezése volt a cél, akkor kérdésként merül fel, hogy a felszabadult hatóanyag képes-e a sejtbe bejutni? Erősen hiányoltam membrán penetrációs méréseket (pl. Hanson-cella), ahol a tiszta hatóanyag és a formulázott membrán penetrációs folyamata is tanulmányozható, ezáltal összehasonlítható.

7. A Jelölt a célkitűzésekben azt fogalmazta meg, hogy a formulációk kialakítása révén irányított és szabályozott hatóanyagleadás valósítható meg, ...késleltetve a hatóanyagok kioldódását. Látva a dolgozatban bemutatott hatóanyagleadási profilokat mennyire gondolja, hogy a kitűzött célok teljesültek?

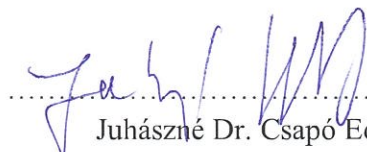
8. A 26. és 31. ábrán az látszik, hogy a kialakított formuláció éppen savasabb környezetben „stabilisabb”, hiszen  $\text{pH} = 7,4$  esetén a hatóanyag szinte teljes egésze visszamérhető. Mennyire tartja relevánsnak így a formulációkat? Ez a tapasztalat arra enged következtetni, hogy a hatóanyag formulázva el sem tud jutni a célhelyre, mert azonnal szétesik (Figyelembe véve a Jelölt által javasolt lokális beadást is).

**Összességében a dolgozatról alkotott véleményem:**

A dolgozat témája időszerű, a választott témakör tudományos érdeklődésre, főleg gyógyszer technológia fejlesztések területén, tarthat számot. A dolgozat felépítése, szerkezete arányos, az ábrák szép kivitelezésűek, de a dolgozatban előforduló sok „magyartalan” mondat elkerülhető lett volna egy utolsó körös átolvasás alkalmával. Az értekezés témájában megjelent közlemények színvonalasok. A disszertációban megfogalmazott új tudományos eredményeket, elfogadom.

**Kántor Izolda PhD értekezését elfogadásra javaslom.**

Szeged, 2024. 02. 26.

  
.....  
Juhászné Dr. Csapó Edit  
habilitált egyetemi adjunktus