

Bírálat
Juhászné Csapó Edit
NEMESFÉM- ÉS BOKOLLOID-ALAPÚ NANOSZERKEZETEK TERVEZÉSE ORVOSBIOLÓGIAI
ÉS GYÓGYSZERÉSZETI CÉLOKRA
című doktori értekezéséről

Az értekezés témája az anyagtudomány egyik leggyorsabb fejlődést mutató területéhez, a nanorendszerekhez kapcsolódik. A speciális célra felhasználható nanorészecskék előállítása és alkalmazása új utakat nyit meg számos területen, pl. a gyógyászatban, környezetvédelemben, energetikában.

Juhászné Csapó Edit kutatómunkájának lényege speciális funkcióval bíró nanorészecskék, hibrid rendszerek, nanoklaszterek, polielektrolit komplexek tervezése és előállítása új anyagokból, vagy ismert anyagok új kombinációjával, módosításával, mely rendszerek definiált mérete, összetétele, szerkezete alkalmassá teszik őket többek között szenzorikai, katalizátor, gyógyszerhordozó feladatokra. A preparációs eljárások kifejlesztésében lényeges szempont volt a zöld kémiai módszerek alkalmazása.

A dolgozat formai szempontból megfelel a követelményeknek. Alapját az utóbbi 14 évből válogatott 30 publikáció alkotja, melyek rangos nemzetközi folyóiratokban jelentek meg. Az értekezés terjedelme 130 oldal, melyben az egyes fejezetek arányosan jelennek meg. A tömör irodalmi áttekintést követi a célkitűzés, kísérleti rész, majd a dolgozat legnagyobb részét kitevő eredmények és értékelésük fejezet, az adott anyagi rendszerek szerint csoportosítva. A dolgozat stílusa gördülékeny, jól követhető, talán csak a központosással bánik takarékosan. Az eredmények táblázatos és ábrákon való megjelenítése jól szolgálja a megértést.

Általános megjegyzések

A munka lényeges részét teszi ki – a célkitűzésekben, az eredményekben (5.1.1., 5.1.2., 5.2., 5.3., 5.4.) és a tézispontokban (1.1., 3.3.) is kiemelve – reproduktív módszerek kifejlesztése a nanorészecskék, nanoklaszterek előállítására. Jó lett volna az új eljárásoknak ezt a fontos tulajdonságát adatokkal alátámasztani, utalni rá, hogyan mutatkozik ez meg más preparációs módszerekkel összehasonlítva.

A dolgozatban szereplő nanorendszerek tulajdonságainak bemutatását végigkíséri a kolloid stabilitás hangsúlyozása. Így van ez az 5.6.2 fejezetben, a PLGA részecskék esetében is. Pluronic-kal stabilizált nanorészecskék zeta-potenciálja -82, -88mV közötti értékeknek adódik. Ez az alapja a részecskék stabilitására tett megállapításnak. A kérdésem az, vajon a zeta-potenciál meghatározása elegendő-e a kolloid stabilitás meghatározásához? Különösen érdekes lehet ez a kérdés polimerrel stabilizált részecske esetében. Nem lenne szükség kontrollált körülmények között végrehajtott koagulációs vizsgálatokra?

Kérdések, megjegyzések

1.

5.1.1 fejezet

Az előállított kétfémes Au-Ag ötvözet típusú nanorészecskék összetételét EDX és XPS technikával is meghatározták. Az EDX eredmények összhangban vannak a nominális összetétellel, az XPS-sel kapott eredmények azonban az Ag jóval nagyobb arányát mutatják (2. táblázat). Az XPS felületérzékeny módszer. Jelen rendszerre a közepes szabad úthossz értékek $\lambda=1.53$ és 1.65nm az Ag (3d) és Au (4f) elektronokra, így a mintavételi mélység nem éri el az 5 nm -t [Tanuma, S.; Powell, C. J.; Penn, D. R. *Surf. Interface Anal.* 1991, 17, 911.] Ebből következően, az XPS-sel kapott fémarány nem annyira a tömbfázisbeli összetételt jeleníti meg, sokkal inkább a részecske felületi rétegének összetételét. Ehhez a tapasztalathoz hasonló ezüst felületi dúsulásról számoltak be kétfémes nanorészecskék esetében [Srnova-Sloufova, *Langmuir*, 20, 8, 3407-3415 2004 doi: 10.1021/la0302605].

2.

5.2. fejezet

A cisztein molekuláris helyigényét arany felületen QCM és SPR módszerekkel határozták meg, jó egyezéssel $0,3\text{ nm}^2$ körüli értéket kaptak. A kérdésem: hogyan volt lehetséges a felületi koncentráció számítása az SPR adatokból?

3.

Az 5.6.2. fejezetben közölt zeta-potenciálok nehezen vethetőek össze irodalmi adatokkal (pl. M. Snehalatha et al., *Drug Delivery*, 15:5, 267-275, 2008, DOI: 10.1080/10717540802174662; D. Betbeder et al., *Int. J. Nanomedicine* 2015:10 5355–5366, doi.org/10.2147/IJN.S84760; S. Streck et al. *Int. J. Pharmaceutics: X* 1 (2019) 100030 doi.org/10.1016/j.ijpx.2019.100030), mivel nem találtam utalást a mérési körülményekre.

4.

5.6.3.1. fejezet, P22

A TEM képek alapján arra következtet, hogy a tokoferol mennyiségének növelésével a részecske magjában lévő hatóanyag jelentős része kristályos formát vesz fel. Ez hogyan értelmezhető, tekintve, hogy a tokoferol olvadáspontja $2,5 - 3,5^\circ\text{C}$?

5.

Ömledék filmen végzett víz peremszög-méréssel mutatták ki a PLA, PLGA polimerek hidrofilitásának mértékét, ami PLA-tól PLGA65-ig 6 fokot változott. Próbálták-e más módon jellemezni a PLA és a különböző PLGA kopolimerek polaritását?

6.

Az 5.6.3.1 fejezetben tárgyalja a hatóanyag felszabadulást a különböző polaritású hordozókból. A felszabaduló relatív mennyiség 6 óra után a PLA-nál a legnagyobb, 30%, míg a PLGA50-ből 10%. Megjegyzendő ugyanakkor, hogy az abszolút mennyiségek közel állnak egymáshoz. A felszabadulás profilokat úgy értelmezi, hogy 6 óráig a felület közelében

megkötődött és onnan felszabaduló tokoferolt látjuk, majd ezt követi, de követi-e a magból való felszabadulás? Felmerül a kérdés, hogyan alakul a további felszabadulás, és ehhez kapcsolódóan milyen előnyét látja a mag-héj szerkezetű gyógyszerhordozóknak?

7.

Az 5.7.1. fejezetben a hialuronsav gél hatóanyag-hordozók előállításánál közli a keresztkötés mértékével növekvő zeta-potenciál értékeket. Ez annak ellenére volt tapasztalható, hogy a keresztkötés során csökken a negatív töltésű csoportok száma. Mi lehet erre a magyarázat?

8.

5.7.3 fejezet, 72. ábra

Az albumin/hialuronsav részecskébe ibuprofent „kapszulázott”, melynek felszabadulását bélrendszeri körülmények között vizsgálta. A RED-del kapott felszabadulási profil értelmezésekor az ibuprofen egyensúlyi oldhatóságára hivatkozik: 256 ± 9 mikromol (0,053g/L). Erre hasonló körülmények (pH=6.8) között Potthast [*H. Potthast et al., Biowaiver Monographs for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms: Ibuprofen, J. Pharm. Sci., 2005, 94(10), 2121–2131, DOI: 10.1002/jps.20444*] jóval nagyobb értéket ad meg: 2,47g/L (20°C), illetve 3,37g/L (37°C). Így a relatív felszabadult mennyiség telítésbe fordulásának lehet más oka is. Ugyankor a nagyobb oldhatóságból az is következik, hogy a szükséges „sink condition” biztosítása a kísérletben nem sérül.

9.

5.7. fejezet

A hatóanyagot hordozó töltéskompensációs polimer részecskék (kitozán/hialuronsav, BSA/hialuronsav) egy bizonyos pH tartományban állíthatóak elő előnyösen. Milyen változások következnek/következhetnek be ezek szerkezetében az alkalmazás körülményei között?

Tézisek

A téziszűzetben tudományos munkáját hét téziscsoportba, ezen belül összesen 21 tézispontba foglalja. Ezek megfelelően írják le a legfontosabb új eredményeket.

Néhány, a megfogalmazást érintő megjegyzés:

6.1. Az első mondatot ebben a formában nem tekintem új eredménynek. A PLA/PLGA polimerek nanoprecipitációs alkalmazásának kidolgozása óta, a szokásos kísérleti körülmények között a leggyakrabban nyert méret éppen a 170-220nm.

7.3. „Az ibuprofen bélben történő felszívódását *megvalósítva*” helyett a *modellezve* kifejezést tartom a RED és PAMPA kísérletekre illő, pontos megnevezésének.

Ezektől az apró részletektől eltekintve a téziseket elfogadom új, tudományos eredménynek. A dolgozatot nyilvános vitára javaslom.

A dolgozatban bemutatott munka, mely az adott kolloid rendszerek előállítására és a szükséges jellemzésre koncentrált, magában foglalja, kínálja a különböző irányú alkalmazást, így értéke, jelentősége vitathatatlan, túlmutat önmagán.

Budapest, 2024. április 28.



Kiss Éva
prof. em.