

## **Dr. Feczkó Tivadar**

### **„Gyógyszermolekulák és fázisváltó hőtároló anyagok mikrokapszulázása polimerekkel”**

c. MTA doktori értekezésének bírálata

A *Jelölt* fő kutatási területe a szabályozott és célzott hatóanyag-leadású gyógyszerrendszerek fejlesztése, valamint fázisváltó hőtároló anyagok mikrokapszulázása és alkalmazása építő- és szigetelőanyagokban. Kutatásai középpontjában a mikrokapszulázás, valamint funkcionális nano- és mikrorészecskék előállítása áll egyszerű és összetett emulziós módszerekkel, nanoprecipitációval. A vizsgált rendszerekhez kapcsolódóan foglalkozik enzimrögzítéssel precipitációs, emulziós-keresztkötéses és ionos gélképzésen alapuló módszerekkel, továbbá porlasztva szárítással előállított rendszerekkel.

A dolgozat első látásra különböző kutatási területeket kapcsol össze, amelyek koherenciáját a közös technológiai alap, a mikrokapszulázás biztosítja. Mindkét alkalmazási területen fontos szerepet kapnak az emulzió–oldószer-elpárologtatáson alapuló előállítási módszerek, továbbá mind a gyógyszerhatóanyagok, mind a fázisváltó hőtároló anyagok kapszulázásához nagymértékben szintetikus polimereket alkalmaznak.

A két kutatási irányt az alkalmazott fiziko-kémiai jellemzési módszerek is összekapcsolják. A részecskeméret, a morfológia, az összetétel és a termikus tulajdonságok meghatározása nagyrészt azonos analitikai technikákkal történt, függetlenül a konkrét alkalmazási területtől. Az értekezés így kifejezetten interdiszciplináris jellegű: a szerves kémiai preparátumoktól a komplex kolloid rendszerek előállításáig terjedő kutatási spektrumot ölel fel.

#### **A doktori mű felépítése**

A doktori értekezés 119 számozott oldalt tartalmaz, amelynek megértését 73 ábra és 18 táblázat segíti. A tartalomjegyzéket követően a *Jelölt* felsorolja az értekezéshez szorosan kapcsolódó közleményeit (22), majd az egyéb kapcsolódó publikációkat (16). Ezt követi egy mintegy másfél oldalas rövidítésjegyzék.

Az értekezés végén részletes, mintegy kétoldalas köszönetnyilvánítás, valamint 104 tételt tartalmazó irodalomjegyzék található; a legfrissebb hivatkozás 2024-ből származik.

A szöveg gondosan szerkesztett, zavaró elírás csak kis számban fordul elő (például a „széleskörű” helyesírása a 44. oldalon; továbbá a mozaikszók és az azokat követő főnevek írásakor a kötőjel használata indokolt, pl. TEM-felvétel).

#### **A doktori mű tartalmának áttekintése**

A *Szerző* az „Előszó” fejezetben ismerteti kutatói pályáját, amelynek során két fő kutatási irány rajzolódik ki:

egyrészt gyógyszerhatóanyagok szabályozott leadása polimer nano- és mikrorészecskék segítségével, másrészt fázisváltó hőtároló anyagok (PCM-ek) mikrokapszulázása energiatárolási célokra.

A „Bevezetés” fejezetben bemutatja a mikrokapszulázás fogalmát, céljait és ipari jelentőségét. Ismerteti a fő részecsketípusokat (mag–héj, többmagvú és mátrix rendszerek), az alkalmazott

fizikai és kémiai előállítási eljárásokat, valamint az alkalmazásfüggő követelményeket. Rámutat arra is, hogy a gyógyszeripari és az energetikai alkalmazások számos közös technológiai alapra épülnek.

Az értekezés ezt követően két fő részre tagolódik:

I. Gyógyszermolekulák mikrokapszulázása

II. Fázisváltó hőtároló anyagok mikrokapszulázása

A fő fejezetek szerkezete azonos: rövid bevezetés és célkitűzések után irodalmi áttekintés, majd az alkalmazott módszerek és az elért eredmények bemutatása következik.

### **Előállítási és vizsgálati módszerek**

Az „Előállítási és vizsgálati módszerek” fejezetekben a Jelölt ismerteti a felhasznált anyagi rendszereket, az alkalmazott előállítási eljárásokat és a jellemzési módszereket.

Az első témakörben a szabályozott hatóanyag-leadás és a biohasznosulás javítása érdekében biokompatibilis, elsősorban PLGA-alapú polimerekkel fehérje jellegű hatóanyagok és kemoterapeutikumok kapszulázását vizsgálja, továbbá porlasztva szárított gyógyszerformák fejlesztéséről számol be. Részletesen ismerteti a nanorészecskék szintézisét, felületmódosítását és gadolíniumkomplexek rögzítését.

A jellemzési módszerek között fiziko-kémiai vizsgálatok (DLS, lézer-diffrakció, SEM, DSC, XRD), hatóanyag-tartalom meghatározása (UV-Vis, HPLC), valamint kioldódási, sejtbiológiai és *in vivo* vizsgálatok szerepelnek.

A második témakörben kalcium-alginát és szintetikus polimer héjú PCM-kapszulák előállítását mutatja be emulziós és szuszpenziós módszerekkel. A vizsgálatok fiziko-kémiai (FTIR, XPS, ICP-MS, lézer-diffrakció), morfológiai (SEM), termikus (DSC, TG), stabilitási és antimikrobiális méréseket foglalnak magukban.

Az emulziók beszárításával keletkező mikrokapszulák morfológiáját a felületi feszültség méréséből származtatott szétterülési együtthatók alapján jelzi előre.

### **Eredmények és következtetések**

Az „Eredmények és következtetések” fejezetekben bemutatott eredmények egyértelműen igazolják, hogy a polimer alapú mikro- és nanokapszulák mind a gyógyszer technológia, mind az energiátárolás területén hatékony és az adott alkalmazáshoz jól illeszthető megoldásokat kínálnak.

A kutatás az anyagtudomány területén több jelentős eredményt hozott. Sikertült nagy hatékonyságú és nyújtott hatóanyag-leadást biztosító fehérje- és interferonkapszulázást megvalósítani. NGF-et és vas-oxidot tartalmazó teranosztikus rendszerek fejlesztésével igazolta azok potenciális szerepét az idegrendszeri regenerációs folyamatokban. Szorafenib-tartalmú nanorészecskék és MRI-kontrasztanyagot hordozó rendszerek előállítására is sor került.

Porlasztva szárítással stabil, célzott alkalmazásra alkalmas metronidazol-, levocetirizin- és valsartan-formulák készültek. A PCM-rendszerek esetében nagy töltetű, stabil kalcium-alginát-paraffin és kókuszolaj kapszulák előállítását valósította meg, továbbá ezüst

nanorészecskékkel funkcionalizált kapszulák antibakteriális hatását is igazolta. Kimutatta, hogy szintetikus polimer hordozók (pl. etil-cellulóz, PMMA) alkalmasak fázisváltó hőtároló anyagok kapszulázására és stabil tárolására.

A munka egyik fontos erénye, hogy számos esetben szisztematikusan vizsgálta a mikrokapszulák jellemzőit – különösen a részecskeméretet – befolyásoló paraméterek hatását, hatékony kísérlettervezési módszerek alkalmazásával.

Külön figyelmet érdemel a hőtároló rendszerek gyakorlati alkalmazhatóságának vizsgálata. A fő fejezeteket záró „Gyakorlati aspektusok” alfejezetekben a Jelölt a léptéknövelés lehetőségeit és a potenciális ipari alkalmazásokat is tárgyalja.

Az eredmények áttekintését segíti, hogy a Szerző a fejezetek végén tézisek formájában foglalja össze új tudományos megállapításait. Megjegyzendő azonban, hogy a tézisek és az összefoglalás funkciója eltérő, és egyik nem helyettesítheti a másikat.

### **Fontosabb kérdéseim a következők:**

1. Milyen elvek mentén tudta javítani a kapszulázási hatékonyságot és a hatóanyag-tartalmat?
2. A porlasztva szárítás révén keletkező részecskék méretét vajon hogyan befolyásolja az oldat vagy szuszpenzió felületi feszültsége? I. 2.5.3 fejezet (27. o.)
3. A szorafenibet tartalmazó polimer nanorészecskék előállítása során (I. 3.1.3 első bekezdése, 30. o.) az emulgeátoroknak milyen szerepe van? Keletkezik egyáltalán emulzió a nanoprecipitációs eljárás során?
4. Az emulziós-oldószer elpárologtatási módszer esetén a szerves oldószer eltávozása a vízfázison keresztül valósul meg. Ennek révén mindig kinetikailag stabil vizes közegű diszperzió keletkezik? pl. I. 3.1.3 (második bekezdése, 30. o.)
5. Lát-e lehetőséget, hogy az egyes hatóanyagokra kifejlesztett receptúrák más hatóanyagokra is alkalmasak lehetnek? Erre utalhat, hogy az IFN (interferon)- $\beta$  modellezésére (41-42. o.) BSA-t használt.
6. Mi a BBB-modell lényege? 47. oldal.
7. PCM-rendszereknél: hogyan befolyásolja a héjvastagság a hővezetési ellenállást és a ciklusállóságot?
8. Hogyan határozható meg mért peremszögekből a szilárd-folyadék határfelületi feszültség? 80. oldal 6-os összefüggés.
9. A kevertetési elpárologtatás hogyan járul hozzá a részecskeméret és alak végső kialakításához. Nem törjük meg a PCM-et borító kérget? II. 3.2, első bekezdés.
10. A hűtésre használt PCM-kapszulák esetében beszámol a túlhűtés jelenségéről. Hogyan befolyásolja ez a gyakorlati alkalmazásokat, és hogy lehet ezt kiküszöbölni (II. 4. 1. 4.)?
11. Miért érdemes nagyobb HLB-értékű tenzideket választani a kísérletekhez (97. oldal, II. 4.2.1. harmadik mondat)?

12. Lehet-e tudni a szilika nanorészecskékkel borított pórusos polietilén-dimetakrilát és poli(glicidilmetakrilát-etilén-dimetakrilát) polimer hordozó mikrorészecskék pórusainak méretéről (II.4.2.2, 100. o.)?

13. A szol-gél eljárással előállított szilikarészecskék mikrofázisok vagy polisziloxán-polimerek voltak? Milyen közegből (pH) történt a leválasztásuk (II. 4.2.2)? Ebből talán megítélhető ez.

Néhány apró észrevétel:

a) Általában helyesen használja az optimalizálás kifejezést. Elvértve jelenik meg a ma sem preferált optimálás, ill. optimálásával (37. és 40. oldal).

b) A 3. táblázatban lemaradt a „Hozam” mellől a %-jel (45. o.).

c) A folyadék-levegő fázisokra a felületi feszültséget használjuk. Két kondenzált fázis érintkezése esetén szoktuk a határfelületi feszültség kifejezést használni. 80. oldal

d) A 62. ábrán a színek minden bizonnyal felcserélődtek. A szövegben a PMMA-val előállított részecskék a legkisebbek (85  $\mu\text{m}$ )

e) A 14. és 15. táblázatban fel kellene tüntetni a vizsgálatok hőmérsékletét is (99. o.). A 15. táblázat számsorai nem teljesen érthetőek. Hiányzik a szétterülési együtthatók mértékegysége is. A kontaktszögek minden bizonnyal fokokban vannak megadva.

f) A 100 és 103 hivatkozások specifikációi hiányosak.

### Összegzés

Az értekezés tartalma még anyagtudományi összehasonlításban is igen komplex. Számos, egymással részben összefüggő kutatási területen mutat be új eredményeket, amelyek egyaránt bővítik a mikrokapszulázási technológiák alapkutatói és alkalmazási ismereteit.

A Jelölt hét pontban foglalja össze új tudományos eredményeit. Az egyes pontok az előállított és vizsgált anyagi rendszerek alapján tovább bonthatók, így összesen 16 tézis különíthető el:

tíz a gyógyszermolekulák mikrokapszulázása, hat pedig a fázisváltó hőtároló anyagok mikrokapszulázása témakörében.

A tézisek megfogalmazása helyenként tömörebb lehetne, ugyanakkor mindegyiket új tudományos eredményként fogadom el.

Összegzésképpen megállapítom, hogy **Feczkó Tivadar doktori értekezése jelentős és értékes tudományos-műszaki fejlesztő munkáról számol be.**

Az értekezést **alkalmasnak tartom nyilvános vitára**, és sikeres védést követően **javaslom a Jelölt számára az MTA doktora cím odaítélését.**

Budapest, 2026. március 14.

Prof. Dr. Hórvölgyi Zoltán  
MTA doktora, hivatalos bíráló