



Szervetlen és Analitikai Kémiai Tanszék
H-4032 Debrecen, Egyetem tér 1.

☎: +36-52-512-900 / 22369 +36-30-388-9850
kalmar.jozsef@science.unideb.hu
<http://inorg.unideb.hu/oktatok/99>

dr. Kalmár József
habil. egyetemi docens, tanszékvezető

Válasz Dr. Kónya Zoltán (MTA doktora és tagja) bírálataira

Tisztelettel köszönöm Prof. Dr. Kónya Zoltán egyetemi tanárnak azt, hogy doktori művet alaposan átolvasta és elkészítette bírálatait. Köszönöm a részletesen kifejtett konstruktív kritikai megjegyzéseket és a jövőbe mutató kérdéseket, továbbá a szakmai elismerést is.

A bíráló által feltett kérdésekre azok sorrendjében válaszolok. Minden esetben feltüntettem, és kék betűszínnel kiemelem az eredeti kérdéseket. A válaszaimban hivatkozott közleményeket a DOI azonosítójukkal adom meg.

I. Hidratációs mechanizmusok és szerkezeti stabilitás

A dolgozat részletesen bemutatja a hibrid aerogélek vízgőz-adszorpcióját és szerkezeti változásait. Mik azok a kritikus páratartalom-küszöbök vagy szerkezeti jellemzők, amelyeknél a reverzibilis duzzadási folyamat átvált irreverzibilis pórus-összeomlásba? Létezik-e olyan optimális biopolimer/szilika arány, amely maximalizálja a nedvességtűrést?

A leírt hidratációs modellek mennyire általánosíthatók? Várhatóan hasonló mechanizmus szerint viselkednének-e más, a dolgozatban nem vizsgált biopolimer-alapú hibridek is (pl. kitozán- vagy cellulóz-szilika aerogélek), vagy a kazein/zselatin fehérjestruktúrája egyedi kölcsönhatásokat eredményez?

A válaszom megadását a hidratációs modellek általánosításának kérdésével kezdem. Ezzel kapcsolatban a többi bíráló is fogalmazott meg hasonló kérdést. A hibrid szilika-polimer aerogélek esetén a hidratációs és nedvesedési tulajdonságok felderítését minden esetben egy referenciaként használt tisztán szilika aerogél tulajdonságaival történő összehasonlítással kezdtük. Ezt a módszert a legrészletesebben a dolgozatom V-1.3.2. fejezetében írom le a 67. oldaltól

(*Localization of water in hydrated aerogels*) kezdődően. Emellett a teljesebb magyarázat érdekében érdemes megvizsgálni az alapanyagként alkalmazott polimerek jelentősen eltérő tulajdonságait, és ezeket összefüggésbe hozni a belőlük készített hibrid gélek tulajdonságaival. A tisztán szilika és a szilika-kazein aerogélek hidratációja és nedvesedése sok hasonlóságot mutat. Ettől kissé eltér a boroszilikát-PVA aerogélek viselkedése, mert itt a folyadék-fázisú NMR mérési eredmények arra utalnak, hogy a beépült PVA jól azonosítható módon nagy mennyiségű vízzel közvetlen kölcsönhatásban áll. Ez viszont nem okoz olyan nanoszerkezeti változásokat, ami a pórusrendszer bezáródását eredményezné vízzel telítve. Ezzel szemben a hibrid szilikazselatin aerogélekben 24(m/m)% zselatintartalom esetén a pórusrendszer bezáródik vízzel történő telítés során. Eddigi eredményeink alapján azt gondolom, hogy a különbséget a beépült polimerek „tisztá” állapotban mutatott jelentősen eltérő hidratációs és gélképző tulajdonságai okozzák. Az alapanyagként használt kiszáritott kazeint alkotó nanostruktúrált aggregátumok csak a felületükön hidratálódnak, a víz nem tud beépülni a szárítás után a protein nanorészecskék belsejébe, ahogyan azt a szakirodalom részletesen megadja [[10.1016/j.foodhyd.2016.05.021](https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2016.05.021); [10.3168/jds.2009-2369](https://doi.org/10.3168/jds.2009-2369)]. Ez a hidratációs tulajdonság valószínűleg megőrződik a belőlük készített hibrid aerogélekben is. Egy másik rendszerben az alapanyagként használt kis moláris tömegű ($M = 13\,000 - 23\,000$ g/mol) PVA jól hidratálódik, de csak nagy koncentrációban képez gél. A hibrid aerogélbe beépülő PVA makromolekulák sok vízmolekulát kötnek meg másodlagos kötésekkel, de ez a hibrid nanoszerkezetet nem változtatja meg olyan mértékben, hogy a pórusrendszer bezáródjon, vagy jelentősen torzuljon a száraz állapothoz képest. Végezetül, az alapanyagként használt, vízben jó gélképző, átlagosan 150 000 g/mol moláris tömegű zselatin azonban a hibrid gélvázban is olyan konformációs változásokon megy át hidratáció hatására, ami a pórusrendszer bezáródását és egy hidrogél-szerű struktúra létrejöttét eredményezi nagy zselatintartalom esetén. Ilyen összetételnél már a szilika társ-vázképző jelenléte sem tudja ezt meggátolni. Ezek mellett meg kell azonban azt is jegyezni, hogy a szilikával történő hibridképzés általánosan azt eredményezi, hogy egyik hibrid aerogél sem mutat jelentős makroszkopikus térfogatváltozást, pl. duzzadást még vízzel történő telítés hatására sem.

Ezek alapján a tapasztalataink alapján egyelőre nem tudok általános erőjelzést adni pl. poliszacharid-szilika hibrid gélek viselkedésére. Mindenesetre fontos kutatási iránynak tűnik, hogy vizsgálatainkat kiterjesszük ilyen típusú hibridekre is, mert lehetséges, hogy ezekben a rendszerekben megjelennek olyan trendek, amik az eddig általunk vizsgált rendszerekben nem.

A hidratáció reverzibilitása sarkalatos kérdés. Az a tapasztalatunk, hogy vízzel telített géleket, összetételüktől függetlenül nem tudunk a pórusrendszer összeomlása nélkül kiszáritani. Ez annak köszönhető, hogy a pórusokból elpárolgó folyadék olyan kapilláris erőket hoz létre,

amik összeroppantják a pórusokat még szilika aerogélek esetén is [[10.1021/acsanm.6c02001](#)]. Kicsi víztartalom, pl. 0,1 g g⁻¹ esetén, amikor még a pórusok nem telítettek, a szilika és a szilika-kazein aerogélekből eltávolítható a víz, úgy, hogy azok pórusosak maradjanak, de az eredeti nanoszerkezet így is jelentősek változik. Ezeknek a folyamatoknak a pontos leírására azonban még nem végeztünk kvantitatív méréseket. A jövőre vonatkozóan ez egy ígéretes kutatási irány, amit az is bizonyít, hogy sok kutatócsoport próbálja a dehidratáció miatti szerkezetváltozásokat a gélváz hidrofobizálásával elkerülni, anélkül, hogy a pontos hatások ismertek lennének.

II. Gyógyszeradagoló rendszerek

A tüdőn keresztüli, azaz pulmonális gyógyszerbevitel esetében a részecskék aerodinamikai átmérője (kritikusan az 1–5 µm közötti tartomány) határozza meg a célba érést. Az aerogélek porítása vagy formázása során mennyire reprodukálhatóan és hatékonyan szabályozható ez a szemcseméret-eloszlás ipari/félipari méreteken, porlasztásos szárítás vagy mechanikai aprítás alkalmazásával?

Az alkalmazott technika tulajdonképpen egy porlasztásos cseppképzés, majd egyben a cseppek befűvése egy gélesítő oldatba (*compressed air-assisted spray gelation*). Ez egy jól reprodukálható és jól léptéknövelhető módszer, azonban az ezzel kapcsolatos eredményeket nem mutattam be a dolgozatomban. A vonatkozó [P9] munkánkban nagylabor léptékben vizsgáltuk a fizikai paraméterek (áramlási sebességek, fűvóka méret, porlasztási távolság) hatását a végső aerogél szemcseméretre, alakra, és ezek reprodukálhatóságra. Ezek kiváló eredményeket mutattak. Egy másik technikával hasonló részecskéket lehet készíteni ugyanúgy pl. Ca-alginátból. Ebben a módszerben Na-alginát oldatból egy fűvókán át egy lamináris áramlású, folytonos folyadéksugarat képeznek, amit egy gyorsan forgó tányér fizikailag aprít, és képez cseppeket (*jet cutting*), amik a gélesítő oldatba jutnak [[10.3390/ma11081287](#)]. Ebből a berendezésből már létezik kb. 10 L/h kapacitású változat, amit kifejezetten aerogél részecskék készítésére fejlesztettek.

Az ingerekre (pH-változásra vagy enzimekre) reagáló intelligens hordozóknál kulcskérdés a szelektivitás. Tapasztaltak-e nemkívánatos hatóanyag-szivárgást a nem-célzott környezetben (például a gyomor savas közegében egy vastagbélre tervezett hordozó esetén)? Ha igen, ez milyen módon minimalizálható?

A metotrexáttal funkcionizált részecskék esetén ezt körültekintően vizsgáltuk, amit a dolgozat V-2.4.1. *Methotrexate release from the functionalized aerogel* fejezetében foglalom össze. Azt állapítottuk meg, hogy csak élő sejtek, sejt-lizátumok és sejtenyészet-felülűszók jelenlétében mérhető metotrexát felszabadulás, amit azzal magyaráztunk, hogy szükséges egy erős extracelluláris kollagenáz aktivitás ahhoz, hogy a kovalensen kötött metotrexát felszaba-

duljon a zselatin hidrolízise következtében. A pulmonáris adagolásra szánt Ca-alginát gél esetén *ex-vivo* vizsgálatokkal bizonyítottuk sertés tüdőszöveten, hogy ténylegesen a kívánt szöveti rétegbe jut a BDP hatóanyag, és ott nagy koncentráció lesz elérhető a Ca-alginát aerogél hordozó alkalmazásának köszönhetően. Ez előnyös terápiás hatást jelez előre. Ezeket a kísérleteket azonban a dolgozatomban nem részletezem, csak a vonatkozó [P9] munkánkban.

Az orális adagolásra szánt hordozók esetén általánosan csak azt vizsgáltuk, hogy erősen savas, valamint semleges közeli közegben milyen jellegű a hatóanyag-leadás. (Előbbi a gyomor, utóbbi a vastagbél viszonyait közelíti.) Természetesen az, hogy pl. a közeg pH-ja pontosan hogyan befolyásolja a hatóanyag-leadást az függ a hordozó kémiai szerkezetétől, morfológiájától, hidratációs tulajdonságaitól, valamint a hatóanyag oldhatóságától, kristályosságától, a hatóanyag és a gélváz közötti fizikai-kémiai kölcsönhatás jellegétől, a felület és hatóanyag-molekula töltésétől, protonáltságától. (Ezt alaposabban kifejtem az [R1] összefoglaló cikkünk 2.2. *Drug release mechanisms* fejezetében.) A dolgozatban bemutatott rendszerek esetén a Fe(III)-alginát gélek hatóanyag leadása jelentősen pH-függést mutat (dolgozat 44. ábra). Erősen savas közegben meglehetősen gátolt a hatóanyag-leadás, de semleges közeli közegben gyors a hatóanyag felszabadulása. Ez például egy olyan tulajdonság, ami szelektíven a vastagbélben történő leadásnak kedvezhet, ha a hatóanyag elég ideig csapdázódik a gélben savas közegben ahhoz, hogy túljusson a gyomron. Azonban pontosan az itt vizsgált modellhatóanyagok (pl. ibuprofen) esetén a gyomorban történő gyors felszabadulás és nagy koncentráció elérése lenne terápiás szempontból kedvező. Más hatóanyag esetén viszont még nem vizsgáltuk ezt a rendszert.

Legfrissebb kutatásainkban azt a stratégiát követjük hibrid és biopolimer-keverék gél-rendszerek esetén is, hogy több, eltérő kémiai tulajdonságú hatóanyag, és több hordozó-összetétel mellett vizsgáljuk az adott rendszerre jellemző leadást, és így próbálunk meg előnyös tulajdonságokat elérni. Ezek a munkák már nem szerepelnek a dolgozatomban [[10.1016/j.ap-sadv.2025.100765](#); [10.1016/j.colsurfa.2025.138320](#)], illetve még most állnak bírálat alatt.

Az irodalomban szereplő egyik legszofisztikáltabb módszer aerogél részecskék esetén (is) a hatóanyag-leadás hangolására a bevonatképzés [[10.1007/s10570-021-04032-0](#)].

III. Határfelületi folyamatok és katalízis

Az aerogél vázon rögzített makrociklusos réz(II)-komplexek kiváló SOD-mimetikus és redoxi katalitikus aktivitást mutattak. Vizsgálták-e a katalizátor újrafelhasználhatóságát és stabilitását? Mennyire hajlamos a réz(II) ion, vagy maga a komplex a kimosódásra többszöri katalitikus ciklus, vagy fiziológiás pufferoldatok jelenléte során?

A réz(II) kimosódását részletesen vizsgáltuk. Első kísérletként különböző, pH = 4 és pH = 10 közötti kémhatású vizes oldatokban rázattuk a szuszpendált aerogéleket. Ezekből pH = 5

alatt már mérhető mennyiségű réz(II) oldódott ki, jellemzően a teljes mennyiség 10 – 20%-a. Azonban a felülúszók UV-vis spektruma azt mutatta, hogy ezek maguk a makrociklusos komplexek, nem pedig hidratált réz(II). Ezt csak a [P17] cikkünkben részletezzük, a dolgozatomban nem szerepel. Amikor a funkcionizált aerogéleket 0.01 M koncentrációjú HNO_3 oldatban ráztuk, akkor már a teljes rézmennyiség 25 – 30%-a felszabadult, nagyrészt hidratált réz(II) formájában, amit a [P16] munkánkban írnak le részletesen. A biológiai rendszerekből egyelőre nincs ötletünk, hogyan lehetne visszanyerni az aerogél részecskéket, emiatt itt újrafelhasználással nem foglalkoztunk. A fenolos reakciórendszerből a funkcionizált aerogélt centrifugálással ki tudtuk nyerni. Ez a gél vízzel mosva, majd újból szuszpendálva 50 – 60% katalitikus aktivitást mutatott a friss aerogél készítményhez képest. Ez a gyakorlati alkalmazáshoz kevés, azonban a mechanisztikus vizsgálatok úgy gondolom, hogy ennek ellenére is tanulságosak.

A fehérje-adszorpció vizsgálatoknál (albumin) történt-e szerkezetvizsgálat arra vonatkozóan, hogy a fehérjék megőrzik-e a natív konformációjukat az aerogél belső felületén, vagy a nagy felületi energia hatására részleges denaturáció megy végbe? (Ez a szempont a biokompatibilitás és a toxicitás miatt lényeges).

Sajnos ennek a fontos kérdésnek a megválaszolására eddig még nem tudunk szerkezetvizsgálatokat végezni a fehérjével borított aerogél részecskéken. Amit figyelembe tudunk venni az az, hogy a BSA adszorpció folyamat sebességi állandója (k_9) lényegesen kisebb $\text{pH} = 6,4$ foszfát pufferben, mint $\text{pH} = 4,6$ acetát pufferben, míg a deszorpció folyamat sebességi állandója (k_{10}) gyakorlatilag ugyanakkora a két közegben (dolgozat 18. táblázat). Érdekes, hogy foszfát pufferben ($\text{pH} = 6,4$) a szilika gélváz és a BSA felületi polaritása is negatív (dolgozat 59. ábra), ennek ellenére a fehérje deszorpciója mégsem gyorsabb, mint acetát pufferben, csak az adszorpciója lassabb. Ez jelentheti azt, hogy a fehérje konformációja nem változik jelentősen a felületen, de semmiképpen sem direkt kísérleti bizonyíték erre nézve.

IV. Általános és gyakorlati alkalmazhatósági kérdések

Az aerogélek kutatása során a laboratóriumi méretről a felskálázásra történő átállás gyakran a szuperkritikus szárítás költségessége és technikai korlátai miatt akadályozott. Hogyan látja a dolgozatban kifejlesztett hibrid és biopolimer aerogélek gazdaságos, ipari léptékű gyárthatóságának realitását a közeljövőben?

Három irányvonalat látok kibontakozni az innovációs szektorban jellemzően *start-up* vagy *spin-off* kezdeményezésként. Az első irányvonal a szuperkritikus CO_2 teljes elhagyása az oldószer végső eltávolítása során. Erre bizonyos polimerek, jellemzően poliimidek esetén már van jó gyakorlati példa, és a létrehozott termékek valóban mezopórusos gélek. Ilyen gyártósor létesül most az USA-ban az [Aerogel Technologies](#) cégnél. Franciaországban már működik egy

olyan ipari léptékű technológia, ami folytonos üzemű berendezésben, az oldószeres és a CO₂ minimális, néhány százalékos vesztesége mellett képes szuperkritikus fluidumokat használva szilika aerogél granulátumot előállítani ([Keey Aerogel](#)). Végezetül a „klasszikus”, szakaszos, szuperkritikus CO₂-ot alkalmazó technológia 800 L-es sarzsokra történő léptéknövelésére is van törekvés a Német Űrkutatási Központ (DLR) [Aerogel Launch Factory \(ALF\)](#) projektében. Véleményem szerint az első két technológiai megoldás költségek és fenntarthatósági szempontok alapján is kedvezőbb a kereskedelmi célú gyártás megvalósítására.

A dolgozat jellemzően a 2015–2025 közötti időszak eredményeit foglalja össze. A szerző véleménye szerint melyik bemutatott anyagtípus vagy alkalmazási irány áll a legközelebb a tényleges piaci/klinikai hasznosításhoz, és mik a legfőbb technológiai gátak, amiket még le kell küzdeni?

A dolgozatban bemutatott rendszerek közül egyértelműen a pulmonáris adagolásra fejlesztett Ca-alginát rendszer áll a legközelebb a tényleges hasznosításhoz, de még ez is rendkívül messze van akár a tényleges klinikai teszteléstől. (Limitált rálátásom onnan van, mert a feleségem klinikai vizsgálatokat tervez egy multinacionális gyógyszercégnek.) A gyógyszerészeti irányt célzó termékeknél már a fejlesztési szakaszban is, az előállítás és a laboratóriumi vizsgálatok GMP körülmények között, adott gyógyszerkönyvi előírásoknak megfelelően kell, hogy történjenek, aminek a finanszírozását csak egy multinacionális gyógyszergyár biztosíthatja a termék jogvédelme mellett. A szituációt spanyol együttműködő partnerem megvizsgálta, de nem kívántak szabadalmi bejelentést tenni. Érdekes módon a dolgozatban nem szereplő rendszereink között több olyan van, amire azonban a Debreceni Egyetem szabadalmi bejelentést tett, vagy ezt jelenleg fontolja. Ilyenek aerogél alapú szelektív szorbenseink oldott fémvegyületek megkötésére, valamint egy [EU-s projekt](#) keretében fejlesztett hőszigetelő rendszereink.

Válaszom végén még egyszer köszönöm Dr. Kónya Zoltán tanár úr munkáját, az alaposan kifejtett konstruktív kritikai megjegyzéseket és az elgondolkodtató kérdéseket. A kérdésekre adott válaszok okot adtak nekem arra, hogy az általunk művelt kutatási irányok gyakorlati jelentőségét átgondoljam, és még kézzelfoghatóbbá próbáljam tenni esetleges innovációban közvetlenül érdekelt partnerek számára.

Debrecen, 2026. szeptember 14.



dr. Kalmár József