Debreceni Egyetem
TERMÉSZETTUDOMÁNYI ÉS TECHNOLÓGIAI KAR

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. Sinkó Katalin (MTA doktora) bírálatára

Tisztelettel köszönöm Dr. Sinkó Katalin tanárnőnek, hogy alaposan áttekintette tudományos munkáim. Köszönöm konstruktív kritikai megjegyzéseit, kérdéseit és a megfogalmazott szakmai elismerést.

Az MTA tudományterületi referenseitől azt az információt kaptam, hogy nyilvános védésem magyar nyelven kell, hogy megtörténjen, ezért válaszaimat is célszerű magyarul megfogalmaznom. A bíráló által feltett kérdésekre azok sorrendjében válaszolok, minden esetben az eredeti kérdések és megjegyzések bemásolásával, amiket kék színű betűkkel emelek ki. A válaszaimban hivatkozott közleményeket a DOI azonosítójukkal adom meg.

Az 1.2. tézisponttal kapcsolatban kért magyarázat a következő.

1/2: This Thesis point is also accepted, however, the reason of different hydration behaviours of hybrid aerogels is missing.

Arra, hogy a szilika-kazein hibrid aerogélek morfológiája és pórusszerkezete vízzel telítve is gyakorlatilag megegyezik a kiindulási száraz állapotra jellemzővel, a kazein fehérje hidratációs és gélképző tulajdonságai alapján lehet választ találni. A kazein fehérje teljesen hidratált állapotában is primer nanorészecskékből álló aggregátumokat és micellákat alkot, de nem képez nagy kiterjedésű háromdimenziós térhálót, azaz gélt [10.1016/j.idairyj.2017.03.006]. A kiszárított kazein készítményekben a micellák szorosan tömörödnek. Az így kialakult aggregátumok víz hozzáadására már csak felületükön hidratálódnak, a víz a primer nanorészecskékbe már nem tud behatolni [10.1016/j.foodhyd.2016.05.021; 10.3168/jds.2009-2369]. Logikus feltételezni, hogy ez a hidratációs tulajdonság a szilika-kazein hibrid aerogélekben is megőrződik, ami végső soron a tiszta szilika aerogélek hidratációs tulajdonságaihoz teszi ezeket hasonlóvá.

A 3.1. és 3.2. tézispontokkal kapcsolatban a következőket kérem figyelembe venni.

III. From these points 3/1 and 3/2 points are not acceptable. 3/1: The adsorption of methylene blue on silicate aerogels is frequently investigated. More than 50 000 hits are on the internet for search of "adsorption of methylene blue on silicate aerogels". The description of the mathematic model application for adsorption does not give a right novelty.

A 3/1 tézispontban megadni kívánt újdonság az, hogy egy összetett szorpciós egyensúlyi folyamatot követő részecske-aggregálódást egy nagyon egyszerű módon, egy hagyományos UV-vis spektrofotometriás küvettában tudtunk olyan nagy időfelbontással követni, ami lehetővé tette az egymást követő, kapcsolt fizikai kémiai folyamatok részletes mechanisztikus modellezését. Ez az új metodika páratlan az irodalomban és lehetővé tette bonyolult heterogén rendszereknek, pl. BSA szorpciójának (3/3 tézispont) és funkcionalizált aerogélek redoxireakcióinak (3/4 tézispont) a részletes mechanisztikus vizsgálatát.

3/2: The adsorption of methylene blue on quartz glass is completely not understandable to give a new thesis point.

A tárgyalt szorpciós jelenséget az általunk kifejlesztett gyorskinetikai technikával olyan nagy időfelbontásban tudtuk vizsgálni, ami lehetővé tette egy részletes matematikai modell felállítását. Az időfelbontásos UV-vis spektrumok globális illesztésével – a metilénkék monomerek és dimerek spektrális tulajdonságainak ismeretében – megállapítottuk, hogy a dimerizáció nem kedvezőbb a kvarcfelületen, mint az oldatfázisban. Ezekkel az új eredményekkel feloldottunk az irodalomban egy már rég óta fennálló dilemmát.

A dolgozattal kapcsolatban megfogalmazott kérdésekre a válaszaim a következők.

Some remarks for Introduction

"gels can be made of inorganic oxides, metals, carbon" etc. "Metals" expression is not correct, instead of metals - metal-organic/ metallogel (metal-ion containing) gels should be used.

Itt a "Metals" kifejezést valóban elemi fém aerogélekre értettem Alexander Eychmüller és kollégái munkájára utalva [10.1021/ar500237c; 10.1007/978-3-030-27322-4_41].

Some remarks in the Experiments

From gelation processes only the hydrolysis has been mentioned, the condensation reaction not at all. However, continuous 3D network of gel can be obtained only by condensation.

Ez valóban hiányosság a dolgozatban. Ezen folyamatok jelentőségével és lefolyásával tisztában vagyok, még egy nemzetközi konzorciumban is részt veszünk, aminek pontosan a kapcsolt hidrolitikus és kondenzációs elemi folyamatok modellezése a célja részletes kinetikai mérések alapján [10.1016/j.surfin.2026.110347].

Various and contradictory pressure values are written in the part for supercritical drying: 140 bar, 140 kPa, 120 kPa, 5,4MPa. kPa seems to be not correct measurement unit.

Elnézést, a ”kPa” hibás, a valós értékek a 140 bar és a 120 bar. Az 5,4 MPa, azaz 54 bar a folyadék halmazállapotú CO_2 nyomására vonatkozik, amivel az előzetes öblítést végeztük.

IV/1 What was the temperature in the silica gel preparation? 24 h seems to be too long for formation of alcogel in a basic conditions

A szintézist szobahőmérsékleten végeztük (23 – 24 °C-on), és a gélesedés valóban gyors volt, néhány perc alatt bekövetkezett. Még az 5 cm magas alkogél oszlopokat is el lehetett távolítani az öntőformákból már egy óra múlva is, de általában ezt csak egy nap állás után tettük meg. A dolgozatban tehát rossz a megfogalmazás, helyesen: „After 24 h, the alcogel was transferred into a perforated mold ...”, ahogyan azt már a [P15] cikkünkben jól írtuk.

What was the reason of the soak of methanol-containing gel in methanol?

Tiszta metanolban történő áztatást azért használtunk, hogy az ammónia tartalmú anyalúgot lemossuk legalább a gél tömbök felületéről.

What kind of condition was used for solvent change before supercritical drying? Simple soak is not enough for the solvent change.

Sajnos ezt a dolgozatban valóban nem részleteztem. A tiszta acetonban történő áztatást követően a gél tömbökön folytonosan acetont áramoltattunk keresztül legalább 1 napig egy házilag épített extrakciós berendezésében. Az acetont a berendezés részeként folytonosan desztilláltuk, és az ilyen módon tisztított aceton áramlott át a géleken. Tapasztalataink szerint ez elegendő volt még 5 cm^3 térfogatú gél tömbök oldószercseréjének megvalósításához is. A módszer részletes leírása a következő publikációban található meg: [10.3390/gels2040026].

IV/3 Hydration and wetting of aerogels: “a 24–48 h equilibration period before the measurements” What kind of measurement? The measurement is mentioned only as characterization measurement. Perhaps, swelling or NMR cryoporometry?

Igen, közvetlenül az NMR csőbe, vagy SANS mintatartóba már bejuttatott aerogél mintát nedvesítettük meg, finoman kevertük egy vékony spatulával, vízfürdőbe mártva a csöveket szonikáltuk, majd lezártuk és legalább 1 napig állni hagytuk. Csak ezután végeztük el az adott NMR, vagy SANS méréseket a részlegesen hidratált mintákkal. A reprodukálhatóságat úgy ellenőriztük, hogy ugyanazt a víztartalmú mintát több részletben hozzáadott vízzel is elkészítettük, majd megismételtük az adott mérést.

IV/7 Why must be much higher pressure (200 bar) used during the impregnation of aerogels with drug than in supercritical drying of aerogels (120, 140 bar)?

Azért kellett nagyobb nyomáson végrehajtani az impregnálásokat, mert ilyen körülmények között nagyobb az alkalmazott hatóanyagok (ibuprofen, ketoprofen és beklometazon-dipropionát) oldhatósága a szuperkritikus fluidumban [10.1134/S1990793113070105]. A beklometazon esetén még segédoldószert (acetont) is kellett alkalmazni az impregnálás során annak érdekében, hogy növeljük a gélekben a végső hatóanyag-tartalmat.

IV/8 In this part "the released nicotine acid" is mentioned only here, but no before and no after anymore. What is the role of nicotine acid?

Sajnos a nikontinsav szerepeltetése egy elírás. Ezt a kioldódás vizsgálatok módszertanát bemutató részt egy friss publikációnk alapján írtam, ahol valóban nikotinsavval dolgoztunk, de ez a cikk már nem lett része a doktori műveimnek [10.1016/j.colsurfa.2025.138320]. Helyesen: "The concentration of the released active pharmaceutical ingredient was calculated ..."

Results and Discussion

Chapter V-1. "Hydration mechanisms of aerogels, structures of hydrated aerogels"

A relevant results: "the carriers with low gelatin contents are rapid release systems, while the hybrid aerogels of high gelatin-content show sustained release properties." However, the specific surface area of aerogels is strongly reduced in the function of increasing gelatin content: 20% growth in gelatin yields about 65 % shrinkage in surface area. This reduction results in less adsorption/interaction possibility to drug. On the basic: What is the advantage of the using gelatin?

Az az érdekes, hogy az aerogélbe impregnálható ibuprofen hatóanyag mennyiségé viszont nem csökken arányosan az aerogélek hozzáférhető fajlagos felületének csökkenésével. Míg a 4(m/m)% zselatint tartalmazó aerogél látszólagos fajlagos felülete 799 m^2/g és az impregnált aerogél hatóanyag-tartalma 24(m/m)%, addig a 24(m/m)% zselatint tartalmazó aerogél látszólagos fajlagos felülete 285 m^2/g és az impregnált aerogél hatóanyag-tartalma 19(m/m)%. Tehát a hordozó látszólagos fajlagos felülete valóban 35%-ára csökken, de a felvett hatóanyag mennyisége csak 79%-ára. Ennek valószínűleg a jelentősen eltérő morfológia a magyarázata; a nagyobb zselatintartalmú aerogél makropórusos szerkezete kedvez az impregnálás hatékonyságának. Ezzel együtt természetesen nem kedvező a kisebb hatóanyag-tartalom, de a kutatásunk célja nem is ennek a tulajdonságnak az optimalizálása volt. A hatóanyag-kioldódási profilok egyértelmű tendencia szerint változnak a zselatintartalommal. Ennek a makroszkopikus jelenségnek a nanoszerkezeti és molekuláris szintű magyarázatára szerettünk volna rájönni. Végső soron a zselatin beépítése egy lassabb hatóanyag-leadást tesz lehetővé, ami egyes hatóanyagok esetén kedvező a terápiás hatékonyságra nézve.

What does regulate the hydration and wetting of silica and hybrid aerogels? Sometimes "the pores of a number of biopolymer-silica hybrids (e.g. silica-gelatin) close in water" in the other cases (e.g. borosilicate-PVA aerogels hybrid aerogel) does not close.

Ez a kérdés kutatócsoportom munkájának egyik alapkérdése. A többi bíráló is fogalmazott meg hasonló kérdést. A módszertanunk az, hogy részletes, kvantitatív mérések alapján felderítjük minél több nanostruktúrált anyag hidratációjának és nedvesedésének molekuláris szintű mechanizmusát, majd megpróbálunk általános következtetéseket levonni. Az irodalomban több tanulmány foglalkozik tisztán szilika aerogélek nedvesedésével, de több ellent mond egymásnak. A mi általunk javasolt általános mechanizmust a dolgozatom V-1.3.2. fejezetében írom le a 67. oldaltól (*Localization of water in hydrated aerogels*) kezdődően. A tisztán szilika és a szilika-kazein aerogélek hidratációja és nedvesedése sok hasonlóságot mutat, ahogyan azt már a mostani válaszom legelső pontjában részleteztem. Ettől valamelyest eltér a boroszilikát-PVA aerogélek viselkedése, mert itt az NMR mérési eredmények arra utalnak, hogy bár 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 szilika-zselatin aerogélekben 24(m/m)% zselatintartalom esetén a pórusrendszer bezáródik vízzel történő telítés során. Eddigi eredményeink alapján azt gondolom, hogy a különbséget a beépült polimerek jelentősen eltérő hidratációs és gélképző tulajdonságai okozzák. Az alapanyagként használt kiszárított kazein-készítményt alkotó nanostruktúrált aggregátumok csak a felületükön hidratálódnak, a víz nem tud beépülni a protein nanorészecskék belsejébe, amely tulajdonság valószínűleg megőrződik a belőlük készített hibrid aerogélekben is. Az alapanyagként használt kis moláris tömegű (M = 13 000−23 000 g/mol) PVA jól hidratálódik, de csak nagyon nagy koncentrációban képez gélt. 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. 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, amit már a szilika társvázképző jelenléte sem tud kompenzálni, ezért nagy zselatintartalom esetén bezáródik a pórusrendszer és egy hidrogél-szerű struktúra jön létre. Ezek mellett meg kell azonban azt is jegyezni, hogy a szilikával történő hibrid-képzés általánosan azt eredményezi, hogy egyik hibrid aerogél sem mutat jelentős makroszkopikus térfogatváltozást, pl. duzzadást még vízzel történő telítés hatására sem.

Chapters of "Structural characteristics of silica and hybrid aerogels"

There are inconsistent sentences, which make difficult the text to understand. It is written: “The general conclusion is that during the hydration of silica aerogels, the monoliths disintegrate into microparticles, but the silica network and the pore structure of the microparticles remain intact.” Disintegrate into micropart and the structure is remaining intact – simultaneously?? (Page 46)

Amikor a tárgyalt aerogél tömböket (monolitokat) vízbe helyezzük, azok spontán aprózódnak olyan szabálytalan alakú hidratált részecskékre, amelyek jellemző mérete 5 – 150 µm közé esik, ahogyan az a Figure 5 ábrán (46. oldal) látható. Természetesen ezt a folyamatot gyorsítja bármilyen kevertetés. A méréseink azt bizonyítják, hogy ennek az aprózódásnak az ellenére szilika, szilika-kazein, kis zselatintartalmú szilika-zselatin és boroszilikát-PVA aerogélek esetén a diszpergált (szuszpendált) mikrorészecskék nanoszerkezete, azaz pórusszerkezete és morfológiája nagyrészt megegyezik az eredeti száraz aerogél tömbökre jellemzőkkel.

Many times, the application of aerogel’ term is not adequate. The aerogel term is used in Dissertation even for solid foam or branched polymer structure. “The results show that macropore contribution significantly increases with the increasing gelatin content of the hybrid aerogels.” Increasing macropores in nanoporous aerogels? Already at 4wt% gelatin content the macropores is larger than 60%. That is rather a solid foam. In the case of silica-casein hybrid aerogel is written: “macropores is negligible” and mesopores are in the borosilicate-PVA hybrid aerogels, too. What is the explanation of this difference in hybrid aerogels?

Elfogadom a bíráló kritikai megjegyzését a nevezéktannal kapcsolatban. A 2018-2023 között működő AERoGELS COST Action CA18125 egyik célja az volt, hogy elérjék az IUPAC nevezéktan felülvizsgálatát. Az egyik munkaanyagban nálam tapasztaltabb kollégák a következőket fogalmazták meg 2022-ben: „*The motivation for this endeavor results from our conviction that the current IUPAC definition - "... a gel that is comprised of a microporous solid in which the dispersed phase is a gas." - is out of touch with reality, since most of our materials – no matter if prepared from inorganic or (bio)organic precursor compounds – feature hierarchical morphologies, i.e. comprise of multiscale porosity typically including micro (< 2 nm), meso (2-50 nm) and macropores (> 50 nm). Application-wise, only a small fraction of technical processes, such as hydrogen storage, relies on open-microporous materials while the vast majority of aerogel applications demands for multiscale nanoporosity, sometimes even including micron-size pores (e.g., cell scaffolding).*”

A kérdés második felére, azaz arra, hogy mi okozza a jelentős morfológiai különbségeket a különböző összetételű, általunk előállított hibrid pórusos anyagok között, nehéz általánosan érvényes választ adni. Az adott szilika-prekurzor (pl. TMOS) hidrolízisét és hidrolizált köztitermékek kondenzációját alapvetően befolyásolja a társ-vázképző makromolekula jelenléte.

A társ vázképző, amellett, hogy közvetlen reakcióba lép a köztitermékekkel, megváltoztathatja a pH-t, ionerősséget, a közeg viszkozitását, reakciódiffúzió frontok kialakulást eredményezheti, ami mind hatással van a kialakuló hibrid gélváz végső szerkezetére. Azt, hogy ezek az összetett hatások végső soron hogyan befolyásolják egy hibrid gél szerkezetét, pont boroszilikát-PVA rendszerekkel kapcsolatban magyaráztuk meg a legalaposabban [10.1021/acsanm.3c05668]. Ezt a cikkünket és a vonatkozó eredményeket azonban nem tárgyaltam a doktori műveimben.

Why can the polyamide structure characterised as aerogels? It is written: "In this architecture "pores" are best defined as the void spaces among interweaved fibrils. Mesopores are evidently not visible in this magnification, but large macropores are." The specific surface area of polyamide system is only 251 m^2/g (95 Page). That is very low for aerogels.

Természetesen elfogadom a bíráló kritikai megjegyzését a nevezéktannal kapcsolatban.

What represents the SANS "p" values from Beaucage model in Table 2? The explanation of the p' role is missing. That is the result of evaluation of Porod-region; represents the mass fractal dimension? If yes, those show more or less compact structure in silica-gelatin aerogels, the structure of silica-casein may be fractals. In V.1.4.2.Chapter is written about Ca alginate:" CaAG is a surface fractal (p = 3.5)"; on next page (on Scheme 6): "volume fractal (3 < p < 4)". Volume or surface fractal? Generally at Porod evaluation: -μ = 3-4 means surface fractal dimension. What is the difference between p in Beaucage model and p derived from Power-law model (e.g. in Table 11, Page 91)?

A tárgyalt *p* állandót a szakirodalom gyakran a Porod-kitevővel (*Porod exponent*) azonosítja. A Beaucage modellt körültekintően használva, egyetlen folytonos függvénnyel illeszthető egyben mind a Guinier, mind a Porod (*power-law*) régiója egy szórásgörbének, amennyiben mindkét régióban informatív a görbe. Az is bizonyított, hogy a Beaucage modell helyes használata esetén ugyanazokat a becsült R_g (girációs sugár) és *p* állandókat szolgáltatja, mintha külön-külön elemeztük volna a régiókat [10.1107/S0021889810033856]. Az adatértékelés során azonban, ha egy szórásgörbét már csak egy hatványtörvény (*power-law*) régió jellemez, akkor azt csak az erre vonatkozó modellel illesztettük, és így becsültük a *p* állandót. A *p* állandó értékelésével kapcsolatban igaza van a bírálónak, a 3 – 4 közötti *p* érték felületi fraktálokra jellemző; a Scheme 6 ábrán lévő „*volume*" elírás. Sajnos ez az eredeti cikkben is rosszul szerepel.

Chapters of "Mechanism of drug release from aerogel carriers" V-1.1.2. and "Redox responsive drug release" V-2.1.2.

The hydration mechanism of Fe(III)-alginate is strongly missing for its application as drug carriers. Thus, it is essential to understand the mechanism of the aerogels' hydration the consequent

changes in the aerogel structure in biomedical or environmental engineering application. The mechanical properties of Fe(III)-alginate and silica-gelatin aerogel are also missing.

Egyetértek a bíráló véleményével, hogy informatív lenne összevetni a Fe(III)- / Fe(II)-alginát aerogélek hidratációjának és hatóanyag-leadásának jellemzőit, de erre sajnos akkoriban nem gondoltunk. Ezt azonban megtettük Ca(II)-alginát aerogélek esetén, amit a [P9] publikációnkban, és a doktori dolgozat V-2.2. fejezetében mutatok be. Itt rendkívül érdekes hatóanyag-leadási tulajdonságokat mértünk, amit kvalitatívan magyarázni tudunk ennek az adott Ca(II)-alginát aerogélnek a szokatlan hidratációs tulajdonságaival

V. 3. Chapter

First two parts of V. 3, Chapter should have skipped, because the research work was dealing with not pure silica aerogel and these part introduce the methylene blue adsorption on pure silica aerogel and - even more incomprehensible – on quartz glass. Many research data have already been published in this area. (As already mentioned: more than 50 000 hits are on the internet for search of "adsorption of methylene blue on silicate aerogels". The description of the mathematic model application for adsorption does not give a right novelty.)

Ezzel kapcsolatban kérem megfontolni azokat az újdonságokat, amiket a válaszom elején a 3.1. és 3.2. tézispontokkal kapcsolatban kiemeltem.

Végezetül szeretném még egyszer megköszönni Dr. Sinkó Katalin tanárnő munkáját és építő jellegű megjegyzéseit. Bírálatára adott válaszaim elkészítése közben is sok újat tanultam, és sok új ötletem támadt kutatásaim folytatásához.

Debrecen, 2026. szeptember 14.

.....

dr. Kalmár József