

Doktori (*Ph.D.*) értekezés tézisei



**Makromolekulás kolloidokból felépülő hatóanyag hordozó  
rendszerek tervezése**

**Varga Norbert**

okleveles vegyész

Témavezető:

Dr. Csapó Edit

egyetemi adjunktus

**Kémia Doktori Iskola**

Szegedi Tudományegyetem

Természettudományi és Informatikai Kar

Fizikai Kémiai és Anyagtudományi Tanszék

Szeged

2020

## 1. Bevezetés, előzmények és célkitűzés

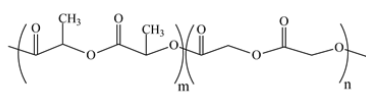
A polimer alapú nanoszerkezetű (gyógyszer)hatóanyag hordozó rendszerek egyre nagyobb szerepet töltenek be mind az orvosi biológia, a nanomedicina és a gyógyszerészet területén. Alkalmazásuk révén meghosszabbíthatjuk és fokozhatjuk gyógyszerek hatékonyságát, továbbá lehetőség nyílik olyan terápiás vegyületek szervezetbe vitelére is, amelyek célzott helyre juttatását jelentősen nehezíti az adott hatóanyag specifikus tulajdonsága (pl. hidrofilitás, töltés, degradáció). Biokompatibilis jellegűeknek és könnyű kezelhetőségüknek köszönhetően a különböző (bio)polimerek (pl. polikaprolakton (PCL), poli(laktid) (PLA), poli(laktid-ko-glikolid) (PLGA)) és poliszacharidok (pl. hialuronsav, kitozán) gyógyszerészeti alkalmazásában nagy potenciál rejlik. Nevezett makromolekulák szerkezeti módosítása révén (pl. kopolimerizáció, neutralizáció, keresztkötések kialakítása stb.) szisztematikusan változtathatjuk hidrofilitási tulajdonságukat, ami megkönnyítheti a hatóanyagok polimer részecskébe való juttatását. Mindezek mellett a komplex, pl. (bio)polimer/poliszacharid alapú összetett részecskék alkalmazása révén további előnyös tulajdonságok érhetőek el (pl. oldékonyság és kapszulázási hatékonyság növelése, mag-héj struktúra kialakítása, kontrollált hatóanyag leadás stb.) A nanoprecipitációs, emulziós, duplaemulziós és áramlásos elven működő preparatív technikák széles választékának köszönhetően napjainkban a hatóanyag-tartalmú kolloid részecskék előállítására számos módon kivitelezhető.

Kutatócsoportunkban már néhány éve kiemelt figyelmet kap főként szérum fehérje alapú hatóanyag hordozó kolloid részecskék előállítására, ahol idegtudományi kutatásokban releváns, neuroaktív hatással rendelkező vegyületek vér-agy gáton való transzportjának megvalósítása a cél. Ezen kutatásokhoz kapcsolódtam 2017. őszén, ahol egy újonnan elnyert GINOP-2.3.2 pályázat keretein belül, kiemelt feladatomban volt új típusú, főként polimer és poliszacharid alapú hatóanyag-hordozó rendszerek tervezése és reprodukálható szintézisek kidolgozása. Célul tűztük ki főként PLA, PLGA és hialuronsav (HyA) alapú makromolekulás kolloidokból felépülő hordozó rendszerek kialakítását, ahol tanulmányozni kívántuk a hordozó rendszerek hidrofilitásának, szerkezetének, felületi töltésének a modellként alkalmazott hidrofíll vagy hidrofób, aromás, vagy csak alifás csoportokat tartalmazó, töltéssel rendelkező vagy semleges kismolekulák kapszulázási hatékonyságára gyakorolt hatását. Meghatározni kívántuk, hogy a képződő részecskék méretét, szerkezetét, morfológiáját milyen kísérleti tényezők befolyásolják. Ahol arra lehetőség adódott, a hatóanyag felszabadulás kinetikáját is tanulmányozni kívántuk.

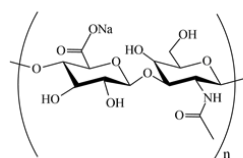
## 2. Szintézisek és vizsgálati módszerek

A szintézisekhez elkészített törzsoldatokhoz, pufferekhez, és a vizes közegű polimer részecskék előállításához minden esetben nagy tisztaságú Milli-Q vizet (Millipore, MilliQ Integral 3, vezetőképesség 25 °C-on 18,2 MΩ×cm) használtunk fel. A szintézisek és vizsgálatok kivitelezése analitikai tisztaságú vegyszerekkel történt, előzetes tisztítás alkalmazása nélkül. A hatóanyag hordozó részecskék előállításához felhasznált polimerek megfelelő monomeregységeinek, a stabilizátorként alkalmazott vegyületek és a (modell)hatóanyagok szerkezeti képletei a **1. ábrán** láthatóak.

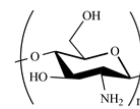
### Polimerek:



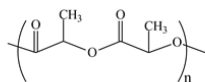
Poli(laktid-ko-glikolid) (PLGA)



Nátrium-hialuronát (HyA)

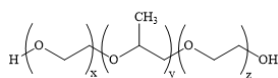


Kitozán (Chit)



Polilaktid (PLA)

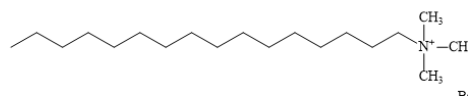
### Stabilizátorok:



Pluronic F127 (PLUR)

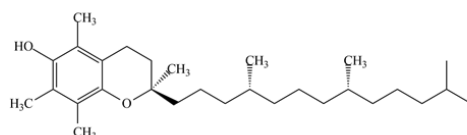


Polivinil alkohol (PVA)

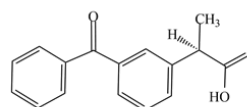


Cetiltrimetilammónium bromid (CTAB)

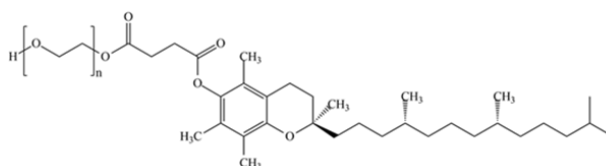
### Hatóanyagok:



(±)-α-tokoferol (TP)



Ketoprofen (KP)



D-α-tokoferol polietilén glikol 1000 szukcinát (TPGS)

**1. ábra:** A hordozó rendszerek előállításához használt polimerek megfelelő monomeregységei, a stabilizátorok és a hatóanyagok szerkezeti képlete

Az ábrán feltüntettük az egyes anyagok/vegyületek rövidítésként használt neveit is, így az egyes tézispontoknál már ezen rövidített neveket alkalmazzuk. A PLGA50/65/75 származékok esetén a feltüntetett számok a polimer laktid tartalmának százalékos arányát

jelzik. A különböző módosított polimerek szintézisét és a polimer alapú részecskék előállítási módszereit a doktori disszertációban részletezzük.

Az előállított polimer alapú hordozó rendszerek méretének, méreteloszlásának, szerkezetének, összetételének tanulmányozásához az alábbi mérés technikákat alkalmaztuk (a zárójelben dőlttel jelölve a mérés technikák rövidített nevei is feltüntetésre kerülnek):

- Fourier transzformációs infravörös spektroszkópia (*FT-IR*; Jasco FT/IR-4700)
- Differenciális pásztázó kalorimetria (*DSC*, Mettler-Toledo 822e)
- Termogravimetria (*TG*, Mettler-Toledo TG/SDTA 851°)
- Peremszög mérés (KRÜSS FM40Mk2 Easy Drop)
- Töltéstitrálás (Mütek PCD-04)
- Izoterm titrációs mikrokalorimetria (*ITC*, MicroCal VP-ITC)
- Turbidimetria (LP2000 Hanna Ins., Ocean Optics USB4000)
- Konduktometria (Radelkis OK-114)
- Reológia (Anton Paar MCR 301)
- Dinamikus fényszórás, molekulatömeg és  $\zeta$ -potenciál mérés (*DLS*, Horiba SZ-100 és Malvern NanoZS)
- Transzmissziós elektronmikroszkópia (*TEM*, Jeol JEM-1400plus)
- Nagyfelbontású transzmissziós elektronmikroszkópia (*HR-TEM*, FEI Tecnai G2 20 X-Twin)
- UV-Vis spektrofotometria (Shimadzu UV-1800)
- Tenziométer (KRÜSS K100MK2)
- Fagyasztva szárítás (Christ Alpha 1-2 LD)

### 3. Új tudományos eredmények

**(T1.) Nanoprecipitációval előállított PLA/PLGA alapú kolloidális hatóanyag hordozó rendszerek méretét, szerkezetét és stabilitását a szintézishez alkalmazott oldószer, a stabilizátor és a hordozó/hatóanyag hidrofilitási tulajdonságai együttesen befolyásolják.**

- Gyűrűfelnýtásos polimerizációs eljárással sikeresen szintetizáltunk PLA és különböző laktid/glikolid arányú PLGA kopolimereket. A peremszög mérések által jellemzett nedvesedési tulajdonságok a kereskedelmi forgalomban kapható ugyanezen típusú polimerek peremszög értékeivel jó egyezést mutattak, továbbá igazolták, hogy a kopolimerek hidrofilitása szisztematikusan nő a glikolid mennyiségének növekedésével (PLA:  $74,55 \pm 0,82^\circ$ , PLGA75:  $70,50 \pm 0,25^\circ$ , PLGA65:  $68,18 \pm 0,61$ ). A fényszórási kísérletek által meghatározott átlagos molekulatömegek és a precipitációs titrálási görbék alapján az általunk előállított PLA/ PLGA makromolekulák viszonylag alacsony molekulatömegegél és szűk méreteloszlással rendelkeznek.

- Megállapítottuk, hogy az általunk szintetizált különböző hidrofilitású PLA/PLGA polimerekből nanoprecipitációs módszerrel előállított részecskék hidrodinamikai átmérője az alkalmazott oldószer (1,4-dioxán, aceton) anyagi minősége (pl. forráspont, felületi feszültség) és stabilizátorként alkalmazott molekulák (PLUR, PVA, CTAB) kémiai szerkezete (molekulatömeg, töltés) révén szabályozható. DLS mérések és a rögzített TEM felvételek rámutattak arra, hogy az 1,4-dioxánhoz képest kisebb felületi feszültségű és forráspontú aceton felhasználásával jelentősen kisebb (10-70 nm-rel) részecskék állíthatóak elő. A stabilizátor molekulákat nézve a legnagyobb hidrodinamikai átmérőt a pozitív töltéssel rendelkező CTAB alkalmazása esetében (pl. ~261 nm (PLGA75)), míg a legkisebb a PLUR felhasználásával érhető el (pl. 180 nm (PLGA75)). Mindezek mellett a polimerek hidrofilitási tulajdonsága is jelentős befolyással bír a hidrodinamikai átmérőre.

- A PLA/PLGA alapú makromolekulás kolloidok hatóanyag kapszulázási képességének tanulmányozásakor bebizonyítottuk, hogy eltérő hidrofilitású vegyületek (TP, KP és TPGS) esetében a molekulák hidrofilitásának csökkenésével lehetővé válik a mag-héj szerkezetű hatóanyag hordozó rendszerek képződése.

**(T2.) Megfelelő kolloid stabilitással rendelkező, jól definiált mag-héj nanoszerkezetű, tokoferol (TP)-tartalmú PLA/PLGA részecskék képződése csak adott hordozó/hatóanyag/stabilizátor koncentráció értékek beállítása mellett valósítható meg. A kapszulázott hatóanyag mennyisége és annak kioldódása a hordozó polimer hidrofilitási tulajdonságaival szabályozható.**

- Elektronmikroszkópos felvételekkel rámutattunk arra, hogy a TP-tartalmú PLA részecskék mag-héj szerkezetének kialakulása, az egyes komponensek koncentrációjának csökkenésével, kedvezőtlené válik. Optimalizált koncentráció paramétereket alkalmazva ( $c_{PLA/PLGA} = 10 \text{ mg/mL}$  és  $c_{TP} = 2,5 \text{ mg/mL}$  (1 mL aceton fázis),  $c_{PLUR} = 0,1 \text{ mg/mL}$  (10 mL vizes fázis)), a laktid/glikolid aránytól függően átlagosan  $d = 200 - 225 \text{ nm}$  nagyságú hidrodinamikai átmérő érhető el.

- A PLGA makromolekulákban lévő glikolid mennyiségének növelésével a TP kapszulázási hatékonysága növelhető. A kolloid részecskék hatóanyag tartalmát vizsgálva igazolást nyert, miszerint a legnagyobb kapszulázási hatékonyság a PLGA65 esetében figyelhető meg (PLA: 69 %, PLGA75: 76%, PLGA65: 88 %)

- *In vitro* körülmények között rögzített kioldódási görbéi alapján meghatároztuk, hogy a polimerek hidrophil jellegének és a hordozó hatóanyag töltöttségének növelésével egyre nagyobb hatóanyag visszatartás érhető el (PLA: 35,0 %; PLGA75: 28,3 %, PLGA65: 19,8 %). A kioldódási adatokra nemlineáris regresszióval illesztett kinetikai modellek közül a legjobb illesztést a Weibull és a Korsmeyer-Peppas egyenletek adják ( $R^2 \approx 0,99$ ). A sikeresen definiált kinetikai paraméterek igazolták a kioldódási folyamatok főként diffúzió kontrollált jellegét.

**(T3.) Elsőként állítottunk elő mag-héj nanoszerkezetű, TP-tartalmú PLGA50 kolloid részecskéket folyamatos áramú, áramlásos kémiai technikával.**

- Egy mikroreaktorral ( $\mu$ -mixer cella) ellátott folyamatos áramú (Asia Flow) berendezésben sikeresen állítottunk elő TP nélküli és TP-tartalmú PLGA50 kolloid mérettartományú részecskéket. A szintézis paramétereket optimalizálva megállapítottuk, hogy a nanoprecipitációs módszerhez képest ( $\sim 160 \text{ nm}$ ) ezen eljárással kisebb hidrodinamikai átmérővel rendelkező mag-héj nanoszerkezetű részecskék állíthatóak elő ( $\sim 135 \text{ nm}$ ).

- Rámutattunk arra, hogy a klasszikus és gyakorta alkalmazott nanoprecipitációs eljárással szemben ezen áramlásos kémiai technikával költséghatékonyan, rövidebb idő alatt és nagyobb mennyiségben is előállíthatunk PLGA alapú TP-tartalmú, vagy ezen hatóanyaghoz hasonló szerkezetű és oldékonyságú molekulákat tartalmazó kolloid részecskéket. Igazoltuk,

hogy a kapszulázási hatékonyság vonatkozásban hasonló értékek érhetőek el. (~ 67,1 % (nanoprecipitációs módszer), ~ 71,5% (áramlásos módszer)).

**(T4.) Keresztkötött és CTAB –dal részlegesen hidrofóbizált hialuronsav (HyA) nanorészecskék alkalmasak a hidrofób karakterű ketoprofen (KP) kapszulázására. A KP kioldódása a keresztkötések mértékének növelésével és a HyA/CTAB aránnyal szabályozható.**

- Dinamikus fényszórás mérésekkel és TEM felvételekkel sikeresen igazoltuk, hogy 200-500 kDa átlagos molekulatömegű HyA, diaminnal történő részleges (50-75 % cl-HyA) és teljes (100 % cl-HyA) keresztkötése révén, eredményesen alkalmazható tisztán HyA alapú kolloid részecskék előállítására. Megállapítottuk továbbá, hogy a keresztkötés mértékének növelésével a képződő részecskék hidrodinamikai átmérője  $d \sim 45 \text{ nm}$  -ről (50 % cl-HyA)  $d \sim 110 \text{ nm}$  -re (100 % cl-HyA) növelhető. A legnagyobb kolloid stabilitást a 100 %-ban keresztkötött származéknál állapítottuk meg ( $\zeta \sim -23,6 \text{ mV}$ ).

- A keresztkötések kialakítása mellett kationos felületaktív anyag (CTAB) alkalmazásával is eredményesen állítottunk elő HyA/tenzid komplex nanorészecskéket. Konduktometriás, izoterm titrációs mikrokolorimetriás, rotációs viszkozitás és  $\xi$ -potenciál mérésekkel kvantitatív módon jellemeztük a makromolekula és a felületaktív anyag kölcsönhatását, ahol rámutattunk arra, hogy a HyA monomer egységenkénti egy negatív töltése közel egy CTAB molekula révén kompenzálható. A teljes töltéskompenzálás eléréséig kolloid részecskék képződése a preferált ( $d \sim 50 \text{ nm}$  ( $m_{\text{CTAB}}/m_{\text{HyA}} = 0,75$ )), de a töltéskompenzálás után a részecskék nagymértékű aggregációja figyelhető meg, mely már kedvezőtlen gyógyszerhordozó rendszerként történő felhasználáshoz.

- Reológiai vizsgálatok megerősítették, hogy a polimer oldatok, valamint a hidrogélek a HyA koncentráció növekedésével (0,05 mg/mL –től 100 mg/mL–ig) Newtoni-, pszeudoplasztikus, majd viszkoelasztikus viselkedést mutatnak. A hidrogélek esetében elvégzett oszcillációs mérések alapján kimutattuk, hogy a koncentráció növekedésével, 100 mg/mL HyA koncentrációt elérve a gélek elasztikus viselkedése a domináns a viszkózus sajátsággal szemben. Megállapítottuk továbbá, hogy a keresztkötött hidrogéleknél a keresztkötés mértékének növekedésével, a koherens gél szerkezet felbomlása miatt, a viszkózus-, míg a kationos tenziddel neutralizált asszociációs kolloidok esetében a tenzidkoncentráció növelésével az elasztikus sajátság válik meghatározóvá.

- A keresztkötött és a HyA/CTAB nanorészecskéket eredményesen alkalmaztuk KP molekulák kapszulázására, ahol a kioldódási görbék alapján igazoltuk, hogy mérhetően nagy hatóanyag visszatartás érhető el a HyA/CTAB nanorészecskék alkalmazása esetén. Az adatokra legjobban illeszkedő Korsmeyer-Peppas és a Weibull kinetikai modellek rámutattak, hogy a cl-HyA mintáknál minden esetben a főként diffúzió kontrollált hatóanyag kioldódás a domináns, míg a HyA/CTAB rendszerénél a CTAB mennyiségének növelésével a diffúzió kontrol mellett az eróziós folyamatok hatása egyre erősebbé válik.

**(T5.) Összetett fizikai-kémiai mérés technikákkal sikeresen jellemeztük a monomer egységenként eltérő töltéssel rendelkező HyA és kitozán (Chit) makromolekulák közötti elektrosztatikus kölcsönhatások mértékét, mely ismeretében optimalizáltuk a Chit-módosított HyA alapú hatóanyag hordozó részecskék előállítási protokolljait.**

- Kvantitatív módon tanulmányoztuk a Chit és a HyA makromolekulák kölcsönhatását. Igazoltuk, hogy a monomer egységenként egy pozitív (Chit) és egy negatív töltéssel (HyA) rendelkező makromolekulák közötti elektrosztatikus kölcsönhatás mértékét, ezáltal a várt 1:1 monomer molarány szerinti teljes töltéskompenzálást, a közeg pH-ja és a Chit deacetilezési foka erősen befolyásolja. FT-IR és termoanalitikai mérésekkel alátámasztottuk, hogy a kezdeti Chit:HyA tömegaránytól függetlenül a kialakuló elektrosztatikusan kompenzált komplexek állandó összetétellel rendelkeznek.

- A makromolekulák közötti kölcsönhatások ismeretében, eltérő előállítási protokollokat alkalmazva, sikeresen hoztunk létre elektrosztatikusan kompenzált HyA/Chit, tripolifoszfáttal (TPP) keresztkötött Chit-TPP/HyA és mag-héj szerkezetű Chit-TPP<sub>mag</sub>/HyA<sub>héj</sub> kolloid részecskéket. A DLS eredmények alapján megállapítottuk, hogy a kisméretű részecskék képződése ( $d = 100 - 300$  nm), a fenn felsorolt részecskék típusától függetlenül, jelentősebb Chit ( $m_{\text{Chit}}/m_{\text{HyA}} = 20:1 - 80:1$ ) vagy HyA ( $m_{\text{Chit}}/m_{\text{HyA}} = 1:8 - 1:2$ ) makromolekula túlsúly esetén a kedvezményezett.



#### 4. Publikációs lista

Magyar Tudományos Művek Tára (MTMT) azonosító: 10067813

##### A doktori munkához közvetlenül kapcsolódó tudományos közlemények:

- [1] Á. Turcsányi, **N. Varga**, E. Csapó, *Chitosan-modified hyaluronic acid-based nanosized drug carriers*, International Journal of Biological Macromolecules, 148 (2020) 218-225. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2020.01.118

IF<sub>2019</sub> = 5,162

- [2] **N. Varga**, Á. Turcsányi, V. Hornok, E. Csapó, *Vitamin E-Loaded PLA- and PLGA-Based Core-Shell Nanoparticles: Synthesis, Structure Optimization and Controlled Drug Release*, Pharmaceutics, 11 (2019) 357. doi: 10.3390/pharmaceutics11070357

IF<sub>2019</sub> = 4,421

- [3] **N. Varga**, V. Hornok, L. Janovák, I. Dékány, E. Csapó, *The effect of synthesis conditions and tunable hydrophilicity on the drug encapsulation capability of PLA and PLGA nanoparticles*, Colloids and Surfaces B: Biointerfaces, 176 (2019) 212-218. doi: 10.1016/j.colsurfb.2019.01.012

IF<sub>2019</sub> = 4,389

- [4] E. Csapó, H. Szokolai, Á. Juhász, **N. Varga**, L. Janovák, I. Dékány, *Cross-linked and hydrophobized hyaluronic acid-based controlled drug release systems*, Carbohydrate Polymers, 195 (2018) 99-106. doi: 10.1016/j.carbpol.2018.04.073

IF<sub>2018</sub> = 6,044

- [5] Á. Juhász, **N. Varga**, Á. Turcsányi, E. Csapó, *Relation between Rheological, Structural and Dissolution Properties of Covalently and Ionically Modified Hyaluronic Acid-based Drug Carriers*, Conference Proceedings of 10th Anniversary International Conference on Nanomaterials - Research & Application, October 17th - 19th 2018, Brno, Czech Republic, pp.330-336, ISBN 978-80-87294-89-5.

**Σ IF = 20,016**

##### Egyéb tudományos közlemények:

- [6] A. N. Kovács, **N. Varga**, Á. Juhász, E. Csapó, *Serum protein-hyaluronic acid complex nanocarriers: structural characterisation and encapsulation possibilities*, Carbohydrate Polymers, 251 (2021) 117047, doi: 10.1016/j.carbpol.2020.117047

IF<sub>2019</sub> = 7,182

- [7] A. N. Kovács, **N. Varga**, Gy. Gombár, V. Hornok, E. Csapó, *Novel feasibilities for preparation of serum albumin-based core-shell nanoparticles in flow conditions*, Journal of Flow Chemistry, 10 (2020) 497-505. doi: 10.1007/s41981-020-00088-4

IF<sub>2019</sub> = 3,622

- [8] L. Mérai, **N. Varga**, Á. Deák, D. Sebők, I. Szent, Á. Kukovecz, Z. Kónya, I. Dékány, L. Janovák, *Preparation of photocatalytic thin films with composition dependent wetting properties and self-healing ability*, Catalysis Today, 328 (2019) 85–90.  
doi: 10.1016/j.cattod.2018.10.015

IF<sub>2019</sub> = 5,825

- [9] B. Kutus, **N. Varga**, G. Peintler, A. Lupan, A. A. A. Attia, I. Pálinkó, P. Sipos, *Formation of mono- and binuclear neodymium(III)-gluconate complexes in aqueous solutions in the pH range 2-8*, Dalton Transactions 46 (2017) 6049-6058. doi: 10.1039/C7DT00909G

IF<sub>2017</sub> = 4,099

- [10] B. Kutus, D. Ozsvár, **N. Varga**, I. Pálinkó, P. Sipos, *ML and ML<sub>2</sub> complex formation between Ca (II) and D-glucose derivatives in aqueous solutions*, Dalton Transactions 46 (2017) 1065-1074. doi: 10.1039/C6DT04356A

IF<sub>2017</sub> = 4,099

**Σ IF = 24,827**

**ΣΣ IF = 44,843**

#### **Konferencia részvételek (poszter, előadás) a PhD munka témájában:**

- 1) Á. Turcsányi, **N. Varga**, V. Hornok, Á. Juhász, E. Csapó: *Encapsulation efficiency of chitosan, hyaluronan and chitosan/hyaluronan composite nanoparticles*, 9th International Colloids Conference, 16-19 June, 2019, Barcelona-Sitges (poszter)
- 2) **N. Varga**, V. Hornok, L. Janovák, I. Dékány, E. Csapó: *Biocompatible PLA and PLGA nanoparticles: effect of synthesis conditions and tunable hydrophilicity on the drug encapsulation efficiency*, 9th International Colloids Conference, 16-19 June, 2019, Barcelona-Sitges (poszter)
- 3) **Varga N.**, Csapó E.: *PLA és PLGA nanorészecskék szerkezetének és kapszulázási hatékonyságának vizsgálata*, Tavasz Szél Konferencia 2019, május 3-5, 2019, Debrecen (előadás)

- 4) **Varga N.**, Hornok V., Janovák L., Dékány I., Csapó E.: *PLA és PLGA nanorészecskék szerkezetének és kapszulázási hatékonyságának vizsgálata*, XLI. Kémiai Előadói Napok, 2018. október 15–17, Szeged (előadás)
- 5) **N. Varga**, V. Hornok, J. Dusnoki, Á. Juhász, E. Csapó, I. Dékány: *Preparation and characterization of PLGA nanoparticles for drug delivery*, SIWAN8, 8th International Workshop on Advances in Nanoscience, 7-10 October, 2018, Szeged (poszter)
- 6) Á. Juhász, **N. Varga**, H. Szokolai, E. Csapó: *Cross-linked and neutralized hyaluronic acid-based drug delivery systems*, 9th Global Chemistry Congress, 22-23 July, 2018, Lisbon (poszter)
- 7) I. Dékány, E. Csapó, V. Hornok, Á. Juhász, Á. Deák, **N. Varga**, L. Janovák: *Self-assembled nanostructures for drug delivery: structural properties and thermodynamic state functions*, 11th Conference on Colloid Chemistry (11CCC), 28-30 May, 2018, Eger (előadás)

**Egyéb konferencia szereplések (poszter, előadás):**

- 1) **Varga N.**, Juhász Á., Csapó E., *Polimer alapú kolloidális gyógyszerhordozók „kvázi” kétdimenziós szenzortechnikák általi jellemzése*, XLII. Kémiai Előadói Napok, 2019. október 28–30, Szeged (előadás)
- 2) V. Varga, H. Szokolai, A. N. Kovács, **N. Varga**, E. Csapó, I. Dékány: *Investigation of different human serum albumin-based composites for kynurenic acid drug delivery*, Chemistry Physics and Biology of Colloids and Interfaces, 2-6 June, 2019, Eger (előadás)
- 3) B. Kutus, **N. Varga**, G. Peintler, I. Pálinkó, P. Sipos, *Equilibria and structure of neodymium(III)-gluconate complexes forming in acidic to slightly basic medium*, YoungChem 2016, October 5-10, 2016, Czestochowa (előadás)
- 4) **Varga N.**, Kutus B., Peintler G., Pálinkó I., Sipos P., *Neodímium-glükonát komplexek oldategyensúlyi és –szerkezeti jellemzése*, 50. Komplexkémiai Kollokvium, május 30. – június 1, 2016, Balatonvilágos (előadás)