

DOKTORI (Ph.D.) ÉRTEKEZÉS TÉZISEI

Kovács Nikolett Alexandra

**Szérum albumin alapú hatóanyag hordozó
biokolloidok fejlesztése**

Témavezető:

Juhászné Dr. Csapó Edit

egyetemi adjunktus



**Szegedi Tudományegyetem
Természettudományi és Informatikai Kar**

Kémia Doktori Iskola

MTA-SZTE Lendület Nemesfém Nanoszerkezetek Kutatócsoport

Szeged

2024

1. Bevezetés és célkitűzés

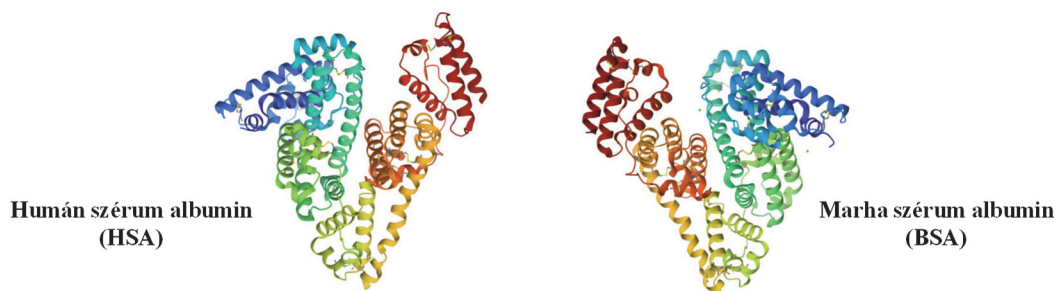
A modern kolloidkémia kiemelkedően vizsgált területei közé sorolhatóak a komplex hatóanyag-hordozó rendszerek fejlesztésére irányuló kutatások, melyek lehetőséget teremthetnek többek között hatóanyagok célzott transzportjára, programozott (időben kontrollált) leadására, illetve a terápiás hatás kifejtéséhez szükséges dózis bevitelére is, ezzel hozzájárulva a hatóanyag élő szervezetben belüli jobb hasznosulásához. A biokompatibilis és biodegradábilis sajátsággal rendelkező hordozók fejlesztése során kiemelt jelentőséggel bírnak a szérumfehérje alapú struktúrák alkalmazására irányuló kutatások. A humán szérum albumin (HSA) és a marha szérum albumin (BSA) az egyik legszármottevőbb mennyiségben megtalálható fehérje a vérplazmában. A szív alakú szérumfehérje jelentősége vitathatatlan, mivel egyedi szerkezeti sajátságai következtében mind endogén, mind exogén ligandumok megkötésére is alkalmas. Ezen sajátság előnyössé teszi felhasználását új típusú, (bio)kolloidális hordozórendszerek fejlesztéséhez, mely munkánk fő motivációját is adta.

Doktori munkám során olyan szérum albumin alapú egyszerű és összetett hatóanyag-hordozó struktúrák kialakíthatóságát igyekeztem feltérképezni és azokat megvalósítani, melyek alkalmazása révén lehetőség adódik különböző élettani hatással rendelkező hatóanyagok (pl. nem-szteroid gyulladáscsökkentők (NSAIDs), vitamin származékok vagy éppen neuroaktív hatású vegyületek) hatékony formulálására és azok szabályozott módon történő leadására. Célul tűztem ki a poli(allilamin-hidroklorid) (PAH) polielektrolittal stabilizált szérumfehérje alapú gyógyszerhatóanyag-hordozó rendszerek egyszerű és reprodukálható módon történő előállítását kétszatórnás áramlásos berendezés használatával, ahol az áramlásos elven működő technika lehetőségeire és előnyeire kívántam rámutatni. Az egykomponensű szérumfehérje alapú hordozó részecskék vizsgálata mellett igyekeztem feltérképezni az összetett BSA/HSA-hialuronsav (HyA) hordozórendszerek önszerveződéssel történő előállíthatóságát is. Vizsgáltuk egyrészt az összetett hordozót alkotó makromolekulák közötti ill. a makromolekulák és a modellhatóanyagként használt kismolekulák közötti kölcsönhatások jellegét és mértékét. Az így kialakított szérumfehérje-poliszacharid összetett biokolloidok felhasználásával az ibuprofén (IBU) vékonybélben történő felszívódására potenciálisan alkalmas formulációt hoztunk létre, melynek hatóanyag felszabadulási és modellmembrán penetrációs vizsgálatait is elvégeztük. Munkám harmadik részében a szérumfehérjék megtartása mellett hidrofób karakterű hatóanyagok formulálására is alkalmas E-vitamin származékkal (TPGS) stabilizált BSA-poli(tejsav-ko-glikolsav) (PLGA) alapú összetett hordozó kialakíthatóságán is dolgoztam, mely esetén a makromolekulák önszerveződése által kialakított hordozók összetételének változtatásával az egyes fizikai-kémiai sajátságai hangolhatóak.

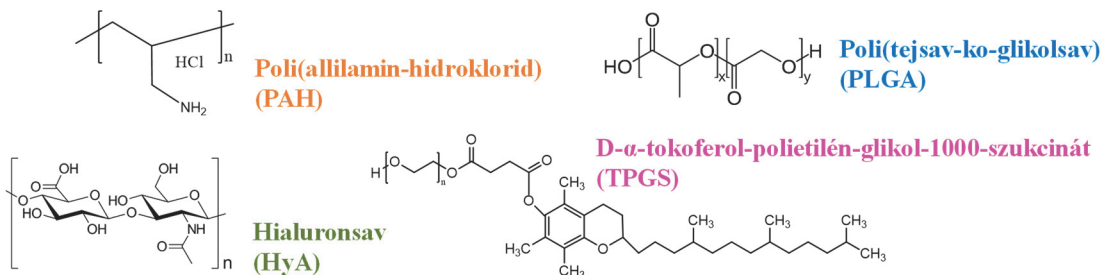
2. Szintézisek és vizsgálati módszerek

Az egyes szérumfehérje alapú hordozóként funkcionáló biokolloidok előállításához az elkészített törzsoldatokhoz, pufferekhez minden esetben nagy tisztaságú Milli-Q vizet (Millipore, MilliQ Integral 3, fajlagos vezeték 25 °C-on 0,055 $\mu\text{S}/\text{cm}$) használtam. A felhasznált vegyszereket további tisztítási eljárásoknak nem vettem alá. A kísérleti munka során használt makromolekulák, stabilizátorok és kismolekulák szerkezeti képletei az **1. ábrán** láthatóak.

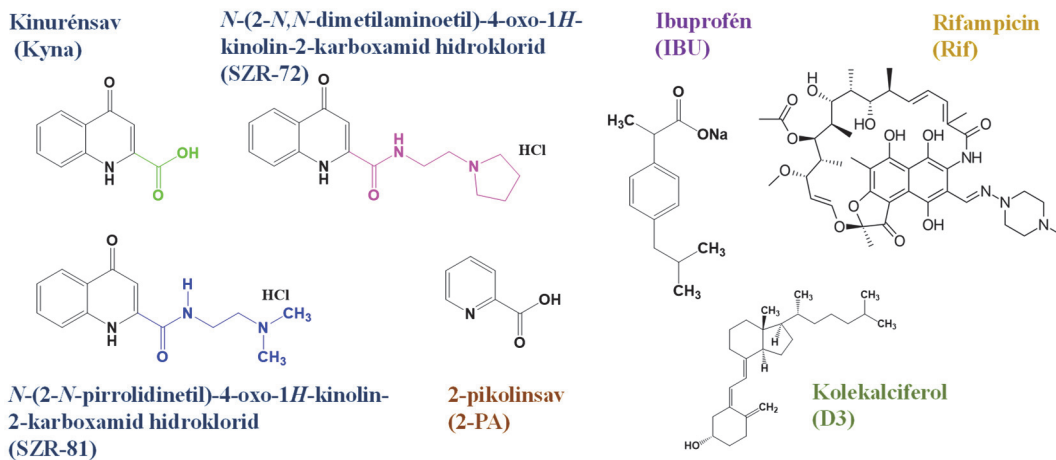
I. Szérum albuminok (HSA/BSA)



II. Stabilizátorok (PAH, TPGS), Poliszacharid (HyA), Polimerek (PLGA)



III. Alkalmazott modellhatóanyagok



1. ábra: A hordozórendszerek előállításához használt makromolekulák és modellhatóanyagok szerkezeti képletei (a PLGA, PAH és HyA esetén azok monomeregységei láthatóak az ábrán, a BSA és HSA szerkezetek forrása a PDB (Protein Data Bank: 3V03, 1E78) adatbázis).

A szérum albumin alapú hordozórendszerek méretének, méreteloszlásának, szerkezetének, összetételének tanulmányozásához az alábbi mérés technikai módszereket alkalmaztuk.¹

Makromolekulák/kismolekulák, illetve az összetett makromolekulák közötti kölcsönhatások vizsgálatához alkalmazott fontosabb műszerek:

- Fourier-transzformációs infravörös spektroszkópia (*FT-IR; Jasco FT/IR-4700*)
- Felületi plazmon rezonancia spektroszkópia (*SPR, Prágai Egyetem fejlesztése*)
- Cirkuláris dikroizmus spektroszkópia (*CD, Jasco J1100*)
- Differenciális pásztázó kalorimetria (*DSC, Mettler-Toledo 822^e*)
- Termogravimetria (*TG, Mettler-Toledo TG/SDTA 851^e*)
- Peremszögmérő (*KRÜSS FM40Mk2 Easy Drop*)
- Áramlási potenciál mérésen alapuló felületi töltés meghatározására irányuló vizsgálat (*PCD, Mütek PCD-04*)
- Reológiai vizsgálatok (*Anton Paar MCR 301*)
- Izoterm titrációs mikrokolorimetria (*ITC, MicroCal VP-ITC*)

Szérum albumint tartalmazó kolloidális hordozó részecskék előállításához, karakterizálásához és a hatóanyag kioldódásos vizsgálatokhoz alkalmazott jelentősebb műszerek:

- Áramlásos kémiai berendezés (*Syrris Asia Flow (Syrris Ltd.)*)
- Dinamikus fényszórás és ζ -potenciál mérés (*DLS, Horiba SZ-100*)
- Transzmissziós elektronmikroszkópia (*TEM, Jeol JEM-1400plus*)
- Turbidimetria (*LP2000 Hanna Ins., Ocean Optics USB4000*)
- Fagyasztva szárítás (*Christ Alpha 1-2 LD*)
- UV-Vis spektrofotometria (*Shimadzu UV-1800*)
- Nagyhatékonyságú folyadékkromatográfia (*HPLC, Agilent 1260 HPLC*)
- Párhuzamos mesterséges membrán-permeabilitás vizsgálat (*PAMPA modellmembrán; Rapid Equilibrium Dialysis (RED) device (Thermo ScientificTM, Waltham)*)

¹ A zárójelben az adott mérés technika rövidített neve és az alkalmazott műszer típusa is feltüntetésre került.

3. Új tudományos eredmények

T1. Szérumfehérje alapú, hatóanyag nélküli, illetve neuroaktív hatással rendelkező kismolekulákat tartalmazó, kolloid részecskék reprodukálható módon történő előállítása áramlásos kémiai technika segítségével megvalósítható [1].

T1.1. Folyamatos áramú, áramlásos kémiai technika segítségével elsőként valósítottam meg a BSA/PAH összetétellel rendelkező, feltételezhetően mag-héj szerkezetű gyógyszerhatóanyag hordozóként funkcionáló biokolloidok előállítását. Igazoltam, hogy az áramlási sebességek szisztematikus növelésével – konstans relatív áramlási sebesség arány ($v_1:v_2 = 1:4$) mellett – a képződő biokolloidok átlagos átmérő értékei hangolhatóak 90 – 150 nm mérettartományban.

T1.2. Igazoltam, hogy az áramlásos elven működő technika felhasználásával a neuroaktív hatással rendelkező kinurénsav és szerkezeti analógjának (SZR-72) formulázása megvalósítható a BSA/PAH alapú részecskékbe, ahol a részecskék átlagos átmérői ~ 150 nm-nek adódnak. Igazoltuk, hogy közel azonos hatóanyag tartalom ($\sim 5\%$) és kapszulázási hatékonyság ($\sim 12\%$) mellett az áramlásos eljárással kialakított részecskékből a hatóanyag lényegesen nagyobb mennyiségben és gyorsabb folyamat révén szabadul fel. Rámutattunk arra, hogy a HSA/PAH hordozó részecskék előállítása is megvalósítható, azonban ezen eljárással a vizsgált hatóanyagok formulázása alacsonyabb áramlási sebesség alkalmazása esetében már kedvezőtlenebb, melyet a nevezett kismolekulák BSA és HSA szérumfehérjékhez történő kötődését igazoló molekulaszimulációs számolások is jósolnak.

T2. A szérumfehérje és a HyA alkotta, hatóanyag-hordozóként funkcionáló, összetett biokolloidok kialakíthatóak a nevezett makromolekulák közötti pH-függő kölcsönhatások ismeretében [2-3].

T2.1. Elsőként jellemeztük a BSA szérumfehérje és egy nagy mólsúlyú HyA poliszacharid közötti kölcsönhatást eltérő pH-értékeken ($\text{pH} = 3,5\text{--}5,5$) SPR, CD, reológiai és áramlási potenciál mérésen alapuló felületi töltés meghatározására irányuló vizsgálatok együttes eredményei alapján. Kísérletileg igazoltuk, hogy a makromolekulák önszerveződésével létrehozható BSA/HyA biokolloid részecskék kialakulását a makromolekulák töltése dominánsan befolyásolja. Rámutattunk, hogy a BSA izoelektromos pontja ($\text{pH} \sim 5,1$) feletti pH-értéktől a részecskék kialakulása nem kedvezményezett a monomerenként egy negatív töltéssel ($\text{pK}_{\text{HyA}} \sim 3\text{--}4$) rendelkező HyA poliszachariddal és a bruttó negatív töltéssel rendelkező BSA közötti elektrosztatikus taszító kölcsönhatás következtében.

T2.2. A makromolekulák közötti pH-függő kölcsönhatások ismeretében dolgoztunk ki egy egyszerű, vizes közegű eljárást BSA/HyA és HSA/HyA alapú kolloidális hatóanyag-hordozó részecskék előállítására. Kísérletileg igazoltuk, hogy az egyszerű töltéskompenzáción alapuló, a makromolekulák önszerveződésével létrejövő szérumfehérje-hialuronsav kolloidok mérete a közeg pH-értékével és a makromolekulák közötti tömegarány változtatásával szabályozható. Igazoltuk, hogy $m_{\text{fehérje}}:m_{\text{HyA}} = 2:1$ tömegarány mellett a képződő kolloid részecskék átlagos átmérői ~ 200 nm-nek adódnak mindkét fehérje esetében.

T3. Az ibuprofén (IBU) hatóanyag formulálása megvalósítható a BSA/HyA és HSA/HyA biokoloid részecskék felhasználásával, ahol a hatóanyag felszabadulása és membrán penetrációs folyamata a fehérjék anyagi minőségének változásával szabályozható vékonybélben történő felszívódást modellezve [3].

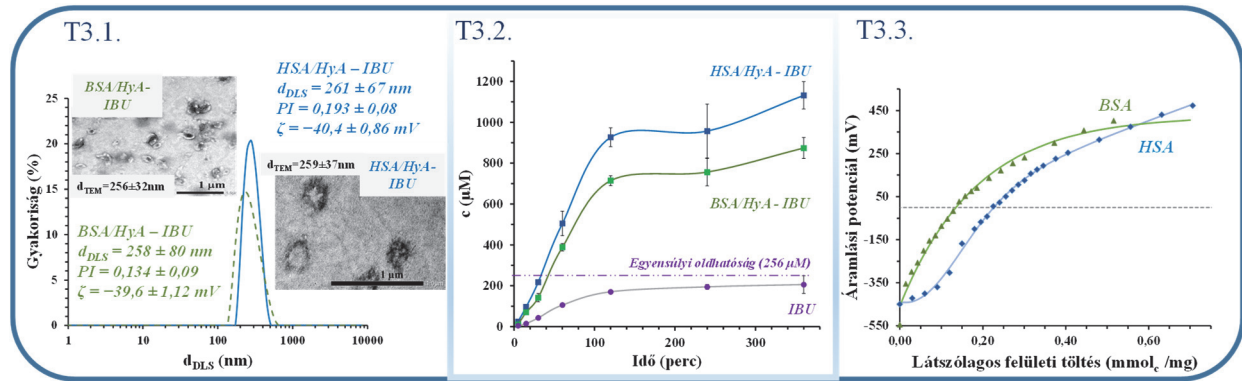
T3.1. Számos eltérő élettani hatással rendelkező kismolekula (IBU, 2-pikolinsav, kinurénsav és annak két szintetikus származéka (SZR-72, SZR-81) kapszulázhatóságát vizsgálva a BSA/HyA és HSA/HyA kolloid részecskékbe igazoltuk, hogy az IBU esetén érhető el egy közel 20 %-os hatóanyag-tartalom, mely révén $m_{\text{IBU}}/m_{\text{fehérje}}/m_{\text{HyA}} = 2:1:0,5$ tömegarányok kialakítása esetén $d \sim 260$ nm átlagos átmérőjű kolloid részecskék állíthatóak elő. A nevezett kismolekulák szérumfehérjékhez történő kötődésének igazolására elvégzett molekulaszimulációs számolások (MM/GBSA kölcsönhatási értékek alapján²) is megerősítik a kísérleti tapasztalatokat.

T3.2. Az IBU-tartalmú BSA/HyA és HSA/HyA formulációkból történő kioldódást tanulmányozva, vékonybélben történő felszívódást modellező közegben (pH = 6,5 (foszfát pufferes sóoldat, NaCl, 0,9 %)), igazoltuk, hogy közel 3–4-szeres mennyiségű hatóanyag juttatható át a membránon a formuláció kialakítása révén, tehát az IBU vizes közegbeli oldhatósága ilyen módon növelhető. Rámutattunk arra, a BSA alapú formuláció nagyobb IBU visszatartást eredményez, míg ilyen módon a HSA alapú részecskék felhasználásával egy gyorsabb felszabadulás és membrán penetráció valósítható meg.

T3.3 Áramlási potenciál mérésen alapuló felületi töltés meghatározására irányuló vizsgálatok révén bizonyítottuk, hogy azonos kísérleti körülmények (pH = 6,5, vizes közeg, $c_{\text{fehérje}} = 0,36$ mg mL⁻¹) mellett a BSA ($q = 0,131 \pm 0,024$ mmol/mg) és a HSA ($q = 0,226 \pm 0,012$ mmol/mg) eltérő bruttó felületi töltéssel rendelkeznek, mely magyarázhatja a T3.2. tézispontban megfogalmazott kísérleti eredményeket. Nevezetesen, pH = 6,5 esetén a már negatív töltésű IBU molekulák és a nagyobb negatív töltéssel rendelkező HSA szérumfehérjék közötti nagyobb mértékű

² MM/GBSA: *Molecular mechanics with generalised Born and surface area solvation, elméleti kémiai számítási módszer a Born-közelítés figyelembevételével.*

elektrosztatikus taszítás is generálhatja a gyorsabb hatóanyag leadást. Ezen kísérleti eredményt a molekulaszimulációs számolások is alátámaszthatják, ugyanis a BSA-IBU rendszerben nagyobb MM/GBSA kölcsönhatási értékek határozhatóak meg (~ -50 – 60 kcal/mol), mint a HSA-IBU rendszerben (~ -40 – 50 kcal/mol) (2. ábra).



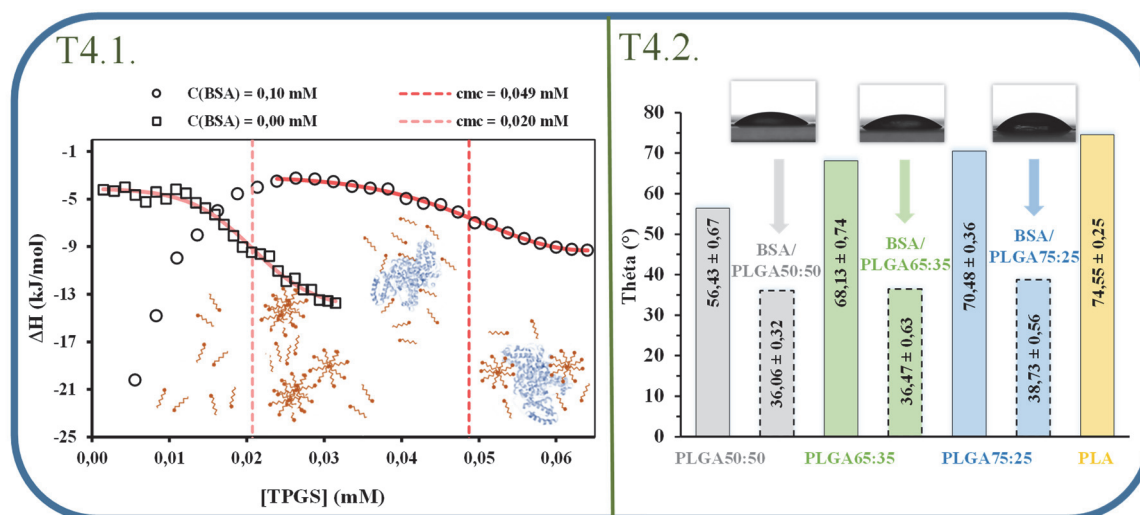
2. ábra: A T3 tézispont fontosabb eredményeinek szemléletes ismertetése; **(T3.1.)** Az előállított BSA/HyA-IBU és HSA/HyA-IBU formulációk átlagos hidrodinamikai átmérőjének és morfológiai sajátosságainak bemutatása; **(T3.2.)** A formulátlan hatóanyag és az IBU tartalmú formulációk esetében regisztrált kioldódási profilok speciális vékonybélhártya modellmembránon keresztül; **(T3.3.)** A tiszta fehérjék (BSA, HSA) nettó töltésbeli különbsége áramlási potenciál mérésen alapuló felületi töltés meghatározás révén [2,3].

T4. A szérum albumin (BSA) valamint eltérő monomerarányú PLGA kopolimerek (50:50; 65:35; 75:25) kombinálása révén egy egyszerű, reprodukálható módon történő preparatív eljárást kidolgozva, kialakíthatóak összetett, nem-ionos tenziddel (biokompatibilis E-vitamin származék) stabilizált szérumfehérje/PLGA kolloid részecskék, ahol a makromolekulák kombinálása révén a PLGA hidrofób karaktere csökkenthető, amit a monomerek arányának változtatásával tovább szabályozható [4].

T4.1. Elsőként vizsgáltuk a BSA-TPGS és a BSA-PLGA közötti kölcsönhatást mikrokolorimetria (ITC), CD; Fourier-transzformációs infravörös (FT-IR) spektroszkópia és termoanalitikai mérések segítségével. Kísérletileg meghatároztuk a kolloid részecskék kialakíthatóságát meghatározó főbb kísérleti körülményeket (pl. makromolekula tömegarány, TPGS tartalom stb.), mely révén optimalizáltuk előállítási folyamatukat.

T4.2. Elsőként bizonyítottuk, hogy a szérum albumin fehérje eltérő monomerarányú (tejsav: glikolsav arány = 50:50; 65:35; 75:25) PLGA kopolimerekkel történő „kölcsönhatása” révén $d \sim 200$ nm átlagos átmérővel rendelkező kolloid részecskék alakíthatóak ki, melyek

stabilitásának biztosítása végett a biokompatibilis tulajdonsággal rendelkező E-vitamin származék, a TPGS alkalmazhatóságára is rámutattunk. Kísérletileg igazoltuk, hogy PLGA hidrofób karaktere (peremszög (PLGA50:50) = 56,43°; peremszög (PLGA75:25) = 70,48° (vízzel szemben)) lényegesen csökkenthető a szérumfehérjével történő összetett kolloid részecske kialakítása révén (peremszög (BSA/PLGA50:50) = 36,06°; peremszög (BSA/PLGA75:25) = 38,73° (vízzel szemben)) (3. ábra).



3. ábra: A T4 első kettő tézispontjának szemléletes ismertetése; (T4.1.) A TPGS cmc értékének meghatározása izoterm titrációs mikrokolorimetriás mérések révén a fehérje hiányában és jelenlétében, (T4.2.) A peremszögmérés eredményeinek bemutatása a különböző monomerarányú a tiszta PLGA és PLGA/BSA összetett hordozók esetén [4].

T4.3. Hidrofób karakterű modell hatóanyag kapszulázását is megvalósítottuk a TPGS-tal stabilizált BSA/PLGA hordozó részecskébe ($d \sim 150$ nm). Eredményeink igazolták, hogy a TPGS többféle szerepet is betölt a formuláció esetén. A kolloid részecskék stabilizátoraként történő funkciója mellett önmaga egy funkcionális vitamin hatóanyag, valamint karakterisztikus szerkezeti tulajdonsága (amfifil vegyület) következtében hidrofób karakterű modell hatóanyagok szolubilizálásában is domináns szerepet tölthet be.

3. Az eredmények várható hasznosítása

Az új típusú gyógyszerhordozó rendszerek fejlesztése kiemelt érdeklődés tárgyát képezi a modern gyógyszerészeti kutatásokban, és folyamatos az igény új gyógyszerészeti készítmények előállítására. Ennélfogva, a biokompatibilis és biodegradábilis, kolloid mérettartományba eső innovatív hatóanyag-hordozó rendszerek előállítását kiemelt figyelem övezi a célzott hatóanyagleadást megvalósító terápiás készítmények és a hatóanyag biohasznosulásának javítása érdekében. A doktori munka során eltérő összetételű makromolekulás kolloidokból felépülő hordozó részecskék kialakítását valósítottuk meg, ahol rámutattunk arra, hogy a hordozók anyagi minőségének és összetételének szisztematikus változtatása révén változatos funkcióval rendelkező vegyületek is formulálhatóak. Eredményeink főként korszerű gyógyszer technológiai fejlesztésekhez járulhatnak hozzá.

Publikációs lista

A dolgozat alapját képező publikációk

MTMT (Magyar Tudományos Művek Tára) azonosító: 10073570

- [1.] **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
DOI: 10.1007/s41981-020-00088-4
IF = 3,622; Q1 (2020)
- [2.] **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 = 9,381; D1 (2021)
- [3.] **A. N. Kovács**, G. Katona, Á. Juhász, Gy. T. Balogh, E. Csapó: Albumin-hyaluronic acid colloidal nanocarriers: Effect of human and bovine serum albumin for intestinal ibuprofen release enhancement; *Journal of Molecular Liquids*, 351 (2022) 118614
DOI: 10.1016/j.molliq.2022.118614
IF = 6,633; Q1 (2022)
- [4.] **A. N. Kovács**, N. Varga, J. Bogner, Á. Juhász, E. Csapó: Enhancing the hydrophilicity of poly(lactic-co-glycolic acid) with serum albumin by creating colloidal drug carriers; *Journal of Molecular Liquids*, 398 (2024) 124271
DOI: 10.1016/j.molliq.2024.124271
IF = 6,165; Q1 (2024)

Σ IF = 25,801

További publikációk

- [5.] V. Hornok, Á. Juhász, G. Paragi, **A. N. Kovács**, E. Csapó: Thermodynamic and kinetic insights into the interaction of kynurenic acid with human serum albumin: Spectroscopic and calorimetric approaches, *Journal of Molecular Liquids*, 313 (2020) 112869
DOI: 10.1016/j.molliq.2020.112869 (2020)

IF = 5,075; Q1 (2020)

- [6.] N. Varga, L. Seres, **A. N. Kovács**, Á. Turcsányi, Á. Juhász, E. Csapó: Serum albumin/hyaluronic acid nanoconjugate: Evaluation of concentration-dependent structural changes to form an efficient drug carrier particle, *International Journal of Biological Macromolecules*, 220 (2022) 1523
DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2022.09.125

IF = 8,025; Q1 (2022)

- [7.] V. Hornok, K. W. K. Amin, **A. N. Kovács**, Á. Juhász, G. Katona, Gy. T. Balogh: E. Csapó: Increased blood-brain barrier permeability of neuroprotective drug by colloidal serum albumin carriers, *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 220 (2022) 112935
DOI: 10.1016/j.colsurfb.2022.112935

IF = 5,999; Q1 (2022)

Független hivatkozások száma (a dolgozat alapját képező publikációk): 32

Független hivatkozások száma összesen: 51

$$\frac{\sum \text{IF} = 25,801}{\sum \sum \text{IF} = 44,900}$$

Konferencia-előadások és poszterek a doktori munka témájában

1. **A. N. Kovács:** Serum albumin/hyaluronic acid complex nanocarriers; structural characterisation and encapsulation possibilities, 13th International Conference on Nanomaterial, 2021, Brno, Czech Republic (előadás, angol)
2. **A. N. Kovács:** Serum albumin/hyaluronic acid complex nanocarriers; structural characterisation and encapsulation possibilities, 18th European Student Conference, 2022, Szeged, Hungary (előadás, angol)
3. **A. N. Kovács, N. Varga, G. Katona, Á. Juhász, Gy. T. Balogh, E. Csapó:** Protein-polysaccharide complex colloidal carriers: synthesis, optimization and applicability possibilities, 11th International Colloids Conference, Lisbon, Portugal, 2022 (poszter)
4. **A. N. Kovács, N. Varga, Á. Juhász, E. Csapó:** Protein-based complex colloidal structures: design of effective drug carrier particles, 12th International Colloids Conference, Mallorca, Spain, 2023 (poszter)
5. **Kovács N. A., Hornok V., Csapó E.:** Szérum albumin alapú kompozitok előállítási lehetőségeinek vizsgálata, Szeged, XLII. Kémiai Előadói Napok, 2019, Szeged, Magyarország (előadás, magyar)
6. **Kovács N. A., Varga N., Juhász Á., Csapó E.:** Szérum albumin-hialuronsav alapú komplex hatóanyaghordozó rendszerek. XLIII. Kémiai Előadói Napok 2020, Szeged, Magyarország (előadás, magyar)
7. **Kovács N. A., Csapó E.:** Fehérje-alapú kolloidális gyógyszerhordozók modellezése „kvázi” 2D és 3D technikákkal, XXIV. Tavaszi Szél Konferencia 2021, Miskolc, Magyarország (előadás, magyar)

Egyéb konferencia szereplések

8. P. Béltéky, V. E. Resch, **A. N. Kovács**, I. Y. Tóth, A. Rónavári, Z. Kónya: Colloidal stability of silver nanoparticles in biorelevant conditions, Szeged, 8th Szeged International Workshop on Advances in Nanosciences, 2018, Szeged, Hungary (poszter)
9. Á. Juhász, **A. N. Kovács**, E. Csapó: Thermodynamic evidence for a predicted intermolecular salt-bridge between kynurenic acid and biomimetic sensor surface, 9th International Colloids Conference, 2019, Barcelona-Sitges, Barcelona (poszter)
10. V. Varga, H. Szokolai, **A. N. Kovács**, N. Varga, E. Csapó: Investigation of different human serum albumin-based composites for kynurenic acid drug delivery, 9th International Colloids Conference, 2019, Barcelona-Sitges, Spain (poszter)