



BUDAPESTI MŰSZAKI ÉS GAZDASÁGTUDOMÁNYI EGYETEM
VEGYÉSZMÉRNÖKI ÉS BIOMÉRNÖKI KAR
OLÁH GYÖRGY DOKTORI ISKOLA

Innovatív gyógyszerhordozó rendszerek fejlesztése folyamatos gyógyszer technológiai eljárásokkal

Tézisfüzet

Szerző: Nagy Zsombor Kristóf

Témavezető: Dr. Marosi György egyetemi tanár

Szerves Kémia és Technológia Tanszék

2012

1. Bevezetés és célkitűzések

A gyógyszeripari innováción belül egyre növekszik a készítménytechnológiai fejlesztések jelentősége, ami részben gazdasági tényezőkre vezethető vissza, részben pedig a fejlesztett és piacra vitt hatóanyagok tulajdonságainak változásából adódik. A gazdasági tényezők között megemlítendő a nagy árbevételű generáló originális gyógyszerek csökkenő száma, a kutatás-fejlesztési költségek növekedése, a globalizálódott gyógyszerpiac, az erőteljes állami árkontroll, melyek mind a gyógyszerpiaci verseny kiéleződését eredményezik ¹. Az éleződő verseny következtében a fejlesztések sikeressége és költsége kiemelt jelentőségűvé válik. Az originális kutatások növekvő költségeivel és csökkenő sikerességével párhuzamosan nő a kisebb kockázatú (alapvetően gyógyszertechnológiai természetű) generikus fejlesztések, valamint a gyártástechnológiát optimaló fejlesztések jelentősége. A gyártástechnológiai fejlesztések területén kiemelt fontosságú a gyártás idő- és energiaigényének, valamint környezeti terhelésének csökkentése. Ezek a tendenciák, továbbá a hatósági szabályozás megváltozása, abba az irányba hatnak, hogy a gyógyszeripar területén minél több költséghatékony folyamatos technológia és folyamatos üzemű gyártósor kerüljön alkalmazásra, ami szükségessé teszi az ipari megvalósítást megalapozó kutatások végzését.

A gyógyszertechnológiai fejlesztések jelentőségének növekedése abból is adódik, hogy a fejlesztett és piacra vitt hatóanyagok között nagymértékben megnövekedett a rossz vízoldhatóságú molekulák, valamint a biotechnológiai eredetű, érzékeny hatóanyagok aránya. Ezek újabb kihívások elé állítják a gyógyszertechnológusokat. Vízben rosszul oldódó hatóanyagok esetén a kioldódást hatékonyan kell javítani, hogy a megfelelő biohasznosulás megvalósulhasson. Az egyre nagyobb jelentőségű - de érzékeny - biotechnológiai eredetű hatóanyagok esetében pedig kíméletes eljárások szükségesek a formulálás során, hogy azok biológiai aktivitása megmaradjon.

A kioldódás javítására alkalmazható folyamatos technológiák közül az olvadék extrúzió egyre nagyobb jelentőségűvé válik, ami a témával foglalkozó publikációk számának növekedésében is megmutatkozik.

¹ Nagy Zs. K., A magyar gyógyszeripar lehetőségei a magyarországi és a nemzetközi piaci helyzet elemzése alapján, Diplomadolgozat, NYME Közgazdaságtudományi Kar (2011)

Az **olvadék extrúzió szuperkritikus CO₂ használatával** a gyógyszer technológia egyik ígéretes új iránya, amiről csak néhány publikáció született, és ezeken belül is csak egy foglalkozott a kioldódás gyorsításával.²

Hasonló a helyzet az **elektrosztatikus szálképzés** esetében, mely ugyancsak folyamatos technológia, és elméleti megfontolások alapján kiválóan alkalmas lehet hatóanyagok kioldódásának javítására, mégis a doktori munkát megelőzően megjelent egyetlen ilyen témájú cikkben az így előállított szálas mintával csak gyengébb kioldódás javítást tudtak elérni az azonos összetételű öntött filmhez képest.³

A biotechnológiai eredetű hatóanyagok számának növekedése a gyógyszer technológia területén is új kihívásokat hozott, melyek közül az egyik legjelentősebb a **biohatóanyagok szilárd formába hozása**. Ezt napjainkban elsősorban fagyasztva szárítással oldják meg, mely technológiának számos komoly hátránya van. Biohatóanyagok szilárd formulálása területén az elektrosztatikus szálképzés ígéretes technológia a pillanatszerűen, szobahőmérsékleten megvalósítható szárítási folyamatának köszönhetően, ezért gyógyszer technológiai alkalmazhatóságának vizsgálata rendkívül időszerű az idő és energiaigényes fagyasztva szárítás kiváltásának elősegítésére.

A szakirodalom elemzése során azonosított gyógyszer ipari trendeket és kihívásokat figyelembe véve a kísérleti **munka fő célkitűzései** a következők voltak:

- Szuperkritikus CO₂-dal kombinált extrúzió gyógyszer technológiai alkalmazhatóságának vizsgálata vízben rosszul oldódó hatóanyagok kioldódásának javítására, valamint összehasonlítása az olvadék extrúzió technológiájával.
- Elektrosztatikus szálképzés technológiájának vizsgálata és alkalmazása vízben rosszul oldódó hatóanyagok kioldódásának javítására, szájon pillanatszerűen oldódó készítmények fejlesztésére, valamint összehasonlítása az olvadék extrúzió és filmöntés technológiájával
- Biohatóanyagok szárítására, szilárd formulálására és alkalmazására szolgáló új módszerek kifejlesztése.

Az új technológiák, gyógyszer formák, gyógyszer hordozó rendszerek fejlesztésénél kiemelt cél volt az ipari igények és a megvalósíthatóság szem előtt tartása.

² G. Verreck, A. Decorte, K. Heymans, J. Adriaensen, D. Cleeren, A. Jacobs, D. Liu, D. Tomasko, A. Arien, J. Peeters. The effect of pressurized carbon dioxide as a temporary plasticizer and foaming agent on the hot stage extrusion process and extrudate properties of solid dispersions of itraconazole with PVP-VA 64. European Journal of Pharmaceutical Sciences. 26:349-358 (2005)

³ G. Verreck, I. Chun, J. Peeters, J. Rosenblatt, M.E. Brewster. Preparation and characterization of nanofibers containing amorphous drug dispersions generated by electrostatic spinning. Pharmaceutical research. 20:810-817 (2003)

2. Kísérleti és vizsgálati módszerek

Kísérleti módszerek

Olvadék extrúzió

Minilab Haake Rheomex CTW5 ikercsigás extruder

Szuperkritikus CO₂-dal kombinált extrúzió

SCAMEX Rheoscam egy csigás extruder

ISCO 260D szuperkritikus CO₂ pumpa

Elektrosztatikus szálképzés

MA2000 NT-35 nagyfeszültségű tápegység

Aitecs SEP-10S infúziós pumpa

Schlick porlasztófej

Vizsgálati módszerek

Reológia

TA Instruments AR2000 rotációs reométer

Pásztázó elektronmikroszkópia és energia diszperzív Röntgen spektrometria

JEOL JSM-6380LA pásztázó elektronmikroszkóp

JEOL 1200 aranyozó berendezés

Differenciális pásztázó kalorimetria (DSC)

Setaram DSC92 differenciális pásztázó kaloriméter

Fourier-transzformációs infravörös spektrometria (FTIR)

Bruker Tensor 37 infravörös spektrométer

Raman mikrospektrometria

Horiba Jobin Yvon LabRAM Raman-mikroszkóp

Transzmissziós Raman spektrometria

Horiba Jobin Yvon Acura transzmissziós Raman spektrométer

Röntgen pordiffrakció (XRPD)

PANalytical X'Pert Pro MPD Röntgen pordiffraktométer

In-vitro kioldódás

Erweka DT6 kioldódás vizsgáló

Kapilláris elektroforézis

Agilent HP^{3D}CE kapilláris elektroforézis készülék

3. Tézisek

1. Elsőként állítottam elő polivinilkaprolaktám – polietilén-glikol – polivinilacetát ojtott kopolimerből mikro- és nanoszálakat elektrosztatikus szálképzéssel, melyeket gyógyszerhordozóként alkalmazva a vízben rosszul oldódó spironolakton kioldódását jelentősen – >8 órától 10 percre – sikerült javítani, elsősorban a hatékony amorfizációnak és a kialakított nagy fajlagos felületnek köszönhetően. A korábbi módszerek (XRPD, DSC) érzékenységét meghaladó érzékenységgel mutattam ki transzmissziós és mikro-Raman spektrometriai módszerrel kristályos hatóanyagot az amorf forma mellett. [3]

2. Szuperkritikus CO₂-dal kombinált extrúziós módszer és Eudragit E mátrix alkalmazásával jelentősen – több órától 5 percre – sikerült a vízben rosszul oldódó carvedilol savas közegű kioldódását javítanom annak eredményeként, hogy a pH 5 alatt vizes közegben jól oldódó polimer mátrixszal hatékony amorfizációt és homogén eloszlást sikerült elérni. Megállapítottam, hogy a szuperkritikus CO₂ – a vizsgálatok során megfigyelt – jelentős lágyító hatásának köszönhetően az extrúzió hőmérséklete csökkenthető, nagyobb termelékenység és kisebb tartózkodási idő érhető el, valamint a termékből távozó CO₂ hatására a termék fajlagos felülete is növelhető, ami a kioldódást ugyancsak gyorsítja. [4,17]

3. Elektrosztatikus szálképzés segítségével sikeresen állítottam elő Eudragit E mátrixú szubmikronos szálakból álló szövedékeket, és ezzel az új gyógyszerhordozó rendszerrel a vérnyomáscsökkentő hatású carvedilol kioldódási idejét – az extrudátumok eredményeit is jelentősen meghaladó módon – 1 percre sikerült javítani. Ezt az eredményt (SEM, XRPD és DSC eredmények alapján) a szubmikronos szálak nagy fajlagos felületével és a stabil amorf morfológiájával magyaráztuk.[5,22]

4. Sikerült a kioldóközeg pH-jától függetlenül pillanatszerűen oldódó gyógyszerhordozó rendszert kifejleszteni PVP K30 polimer mátrixú hordozó és elektrosztatikus szálképzés együttes alkalmazásával. Ily módon a vízben rosszul oldódó carvedilol pillanatszerűen oldatba vihető, továbbá a carvedilol egyensúlyi oldhatóságát sokszorosán meghaladó koncentrációjú oldat alakítható ki. Ez a rendszer alkalmas szájban pillanatszerűen oldódó készítmények előállítására is.[2,7,20,21]

5. Az újonnan kifejlesztett PVP alapú nanoszálás gyógyszerhordozót felhasználva olyan szívószál alapú gyógyszerbejuttató rendszert alakítottam ki és minősítettem, amelyből a hatóanyag több, mint 91%-a az első 20 ml átszívott folyadékban feloldódik, és 40 ml-rel pedig a teljes hatóanyag mennyiség kijut a szívószálból. Ez az új gyógyszerbejuttató rendszer ötvözni képes a szilárd és a folyadék gyógyszerformák által nyújtott számos előnyt, úgymint jó stabilitás, jól kontrolált dozírozás, gyors hatás, jó beteg-együtműködés.[2]

6. Sikerrel állítottam elő és alkalmaztam PVA-montmorillonit (MMT) alapú fimbevonó rendszereket, melyek jó párazáró hatás mellett gyors oldódást biztosítanak. A kapott jó párazáró hatást a montmorillonit diffúzió gátló hatásával magyaráztam. A MMT mennyiségét optimalva nedvességre érzékeny készítmények eltarthatóságát javító, gyors szétesésű szilárd gyógyszerformák előállítása vált lehetővé.[1]

7. Alzheimer kór elleni donepezil HCl hatóanyag pillanatszerű kioldódását sikerült biztosítani elektrosztatikus szálképzéssel előállított PVA alapú nanoszálás gyógyszerhordozó rendszerrel. A gyors oldódást a viszonylag kis molekulatömegű polimer mátrixszal, a nagymértékben megnövelt fajlagos felülettel és a hatékony amorfizációval magyaráztam, amit számos vizsgálati módszerrel (pl. SEM, XRPD, Raman mikrospektrometria) igazoltam. A hatóanyag kristályosodását a vizsgált 12 hónapos periódusban sikerült meggátolni, ami a nanoszálak hatékony diffúziógátlását bizonyítja.[6]

8. *Lactobacillus acidophilus* probiotikus baktériumokat tartalmazó polimer oldatokból elektrosztatikus szálképzés alkalmazásával olyan nanoszálás szövedékeket állítottam elő, melyek nagy mennyiségben tartalmaztak szaporodásra képes *Lactobacillus acidophilus* baktériumokat. PVP K30 és PVP K90 esetében 400 milliót és 600 milliót, míg PVA alkohol esetében pedig az 1 milliárdot is meghaladta az életképes baktériumok grammonkénti száma. A 7°C-on tárolt nanoszálás termékek még 90 nap után is, több mint 10 millió életképes *Lactobacillus acidophilus* csírát tartalmaztak grammonként mindhárom alkalmazott szálképző polimer esetében (ami összevethető a sokkal költségesebb fagyasztva szárítási technológia esetében elért túlélési százalékokkal). Így a fejlesztett rendszerek hatékonyan alkalmazhatók bacterialis vaginosis kezelésében.[2,7,21]

4. Az elért eredmények ipari hasznosíthatósága

A fejlesztett gyógyszerhordozó rendszerek méretnövelt, ipari léptékű gyártása az olvadék extrúzió és superkritikus CO₂-dal kombinált extrúzió esetében várhatóan nem ütközik akadályba, figyelembe véve a kísérleti eredményeket és az eddigi gyógyszeripari gyakorlatot. A szálképzés esetében a gyógyszeripar kutatás-fejlesztési területén, ahol kisebb mennyiségű mintákkal dolgoznak, a laboratóriumi egy szórófejes elektrosztatikus szálképző berendezéssel jelenleg is elegendő mennyiségű nanoszálás szövedéket tudunk előállítani számos vizsgálat elvégzéséhez (pl. toxikológia vizsgálat, biohasznosulás vizsgálat, in-vitro kioldódás vizsgálat, amorfizáció, szilárd oldat kialakítás, stb.). Az elektrosztatikus szálképzés ilyen jellegű hasznosítása gyógyszergyártó partnerekkel együttműködve már több esetben megvalósult, és a technológia elterjedése várható elsősorban az originális gyógyszerkutatást végző laborokban.

A fejlesztett szálás gyógyszerhordozó rendszerek gyógyszeripari tömeggyárthatóságának vizsgálata során a kísérleteink és a szakirodalom elemzése alapján megállapítottuk, hogy a nanoszáltermelés elérheti, ill. meghaladhatja a napi 10 kg-ot. Így a termelési kapacitás elegendően nagy lehet ahhoz, hogy kielégítse gyógyszeripar mennyiségi igényeit. A bemutatott potenciális gyógyszerformák gyártása várhatóan könnyen kivitelezhető, amennyiben a nanoszálképzést a már jelenleg is létező gyártási lépésekkel integráljuk (pl. szájjban oldódó filmek gyártásának és csomagolásának filmképzést követő lépéseivel).

Ily módon nagy mennyiségben és standardizáltan gyártott, a betegeknek beadható/elfogadható gyógyszerforma a nanoszálak alkalmazásában valamint a gyógyszer technológia területén is nagy áttörést hozhat, ami további új gyógyszerbejuttatási lehetőségek előtt nyitná meg a kaput kismolekulás és biohatóanyagok esetében egyaránt.

5. Az értekezéshez kapcsolódó publikációk

Szabadalmi bejelentések

[1*] Fekete P., Nagy Zs.K., Marosi Gy. Bevonó készítmény, Szabadalmi bejelentés ügyszáma: P1100541 (2011)

[2*] Molnár K., Nagy Zs.K., Vas L.M., Czigány T., Karger-Kocsis J., Marosi G., Elektrosztatikus eljárás és berendezés részecskék nano- és mikroszerkezetű funkcionális bevonatának előállítására, Szabadalmi bejelentés ügyszáma: P1200119 (2012)

Közlemények

Impakt faktoros folyóiratokban

[3*] Z.K. Nagy, A. Balogh, B. Vajna, A. Farkas, G. Patyi, Á. Kramarics, G. Marosi. Comparison of electrospun and extruded Soluplus®-based solid dosage forms of improved dissolution. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 101: 322–332 (2012) if: 3,031 I: 6

[4*] Z.K. Nagy, M. Sauceau, K. Nyúl, E. Rodier, B. Vajna, G. Marosi, J. Fages. Use of Supercritical CO₂-aided and Conventional Melt Extrusion for Enhancing the Dissolution Rate of an Active Pharmaceutical Ingredient. *Polymers for Advanced Technologies* 23: 909-918 (2012) if: 1,776 I: 1

[5*] Z.K. Nagy, A. Balogh, I. Wagner, P. Sóti, H. Pataki, K. Molnár, G. Marosi. Nanofibrous drug delivery systems for enhanced dissolution prepared by electrospinning, *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 44, Suppl. 1: 152-153 (2011) if: 3,291 I: 0

[6*] Z.K. Nagy, K. Nyúl, I. Wagner, K. Molnár, G. Marosi, Electrospun water soluble polymer mat for ultrafast release of Donepezil HCl, *Express Polymer Letters* 4: 763–772 (2010) if: 1,575 I: 14

[7*] I. Wagner, H. Pataki, A. Balogh, Z.K. Nagy, A. H. Harasztos, Á. Suhajda, G. Marosi, Electrospun nanofibers for topical drug delivery, *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 44, Suppl. 1: 148 (2011) if: 3,291 I: 0

[8] B. Vajna, I. Farkas, A. Farkas, H. Pataki, Z.K. Nagy, J. Madarász, G. Marosi. Characterization of drug–cyclodextrin formulations using Raman mapping and multivariate curve resolution, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 56: 38-44 (2011) if: 2,733 I: 3

[9] G. Patyi, A. Bódis, I. Antal, B. Vajna, Z.K. Nagy, G. Marosi. Thermal and spectroscopic analysis of inclusion complex of spironolactone prepared by evaporation and hot melt methods, *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry* 102: 349-355 (2010) if: 1,752 I: 8

[10] B. Vajna, G. Patyi, Z.K. Nagy, A. Bódis, A. Farkas, G. Marosi. Comparison of chemometric methods in the analysis of pharmaceuticals with hyperspectral Raman imaging. *Journal of Raman Spectroscopy* 42: 1977–1986 (2011) if: 3,137 I: 3

[11] H. Pataki, B. Vajna, Z.K. Nagy, G. Marosi, Investigation of crystallization processes using in-line Raman spectroscopy, *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 44, Suppl. 1: 116 (2011) if: 3,291 I: 0

[12] B. Vajna, H. Pataki, Z.K. Nagy, I. Farkas, G. Marosi. Characterization of melt extruded and conventional Isoptin formulations using Raman chemical imaging and chemometrics, *International Journal of Pharmaceutics* 419: 107-113 (2011) if: 3,607 I: 0

Egyéb folyóiratokban és kiadványokban

- [13] Nagy Zs. K., Patyi G., Bodzay B., Vajna B., Marosi Gy.: Kompozitoktól a nano-gyógyszerekig, Műanyag és Gumi, 12, 450-454 (2009)
- [14] Z.K. Nagy, G. Patyi, B. Bodzay, B. Vajna, G. Marosi. Prüfungen und Herstellungsverfahren von Composites bis zu Nanomedikamenten, Gummi Fasern Kunststoffe 64: 100-104 (2011)
- [15] Vajna B., Nagy Zs.K., Patyi G., Zsigmond Zs., Antal I., Marosi Gy., A kémiai térképezés alkalmazási lehetőségei a gyógyszer technológiában, Acta Pharmaceutica Hungarica 79: 104-116 (2009)
- [16] Marosi Gy., Patyi G., Nagy Zs.K., Vajna B., Szabó A., Anna P., Néhány példa a szabályozott szerkezetű gyógyszerkészítmények technológiájára és analízisé területéről, Magyar Kémiai Folyóirat 114: 137-140 (2008)
- [17*] Z. K. Nagy, M. Saucéau, G. Marosi, E. Rodier, J. Fages. **Control of the dissolution rate of an active pharmaceutical ingredient by using melt extrusion coupled with supercritical CO₂**. In: T. Gamse, J. Fages and M. Perrut, Editors, Proceedings 12th European Meeting on Supercritical Fluids Graz, p. CO72 (2010)

Disszertáció

- [18] Nagy Zs. K., A magyar gyógyszeripar lehetőségei a magyarországi és a nemzetközi piaci helyzet elemzése alapján, Diplomadolgozat (knl-11/8), NYME Közgazdaságtudományi Kar (2011)

Fontosabb előadások

Angol orális

- [19] Zs. K. Nagy, A. Balogh, T. Horváth, I. Wagner, K. Nyúl, P. Sóti, T. Vigh, Gy. Marosi, Application of nanofibers in pharmaceutical technology, Czech-Hungarian bilateral research program meeting, Liberec, 2011. nov. 7.
- [20*] Z. K. Nagy, K. Molnár, K. Kovács, K. Nyúl, G. Marosi: **Incorporation of drugs into nanofibers for achieving amorphous drug morphology and controlled drug release**, Young Pharmaceutical Scientists Meet in Nice, Pre-Satellite Meeting of PharmSciFair, Nice, France, June 7-8 2009

Angol poszter

- [21*] Z. K. Nagy, K. Nyúl, I. Wagner, G. Marosi: **Improving oral dissolution using orally dissolving web (ODW) manufactured by electrospinning**, 4th FIP Pharmaceutical Sciences World Congress & AAPS Annual Meeting and Exhibition, New Orleans, USA, 2010. november 13-18.
- [22*] Z. K. Nagy, K. Nyúl, K. Kovács, K. Molnár, G. Marosi: **Ultra-fast drug dissolution by electrospun nanofibers**, 7th World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology, Valetta, Malta, March 8-11 2010
- [23] Z. K. Nagy, K. Molnár, K. Kovács, K. Nyúl, G. Marosi: Incorporation of drugs into nanofibers for achieving amorphous drug morphology and controlled release, 2nd PharmSciFair, Nice, France, June 8-12 2009
- [24] Z. K. Nagy, P. Fekete, G. Marosi: Barrier properties of new nanostructured pharmaceutical coatings, 7th Central European Symposium on Pharmaceutical Technology and Biodelivery Systems – CESPT 2008, Ljubljana, Slovenia, September 18-20 2008
- [25] Z. K. Nagy, P. Fekete, Gy. Marosi, Barrier properties of pharmaceutical coatings enhanced by nanoparticles, 6th World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology, Barcelona, April 7-10. 2008
- [26] Z. K. Nagy, P. Anna, P. Fekete, Gy. Marosi, Bionanocomposites for Pharmaceutical Technology, 3rd China-Europe Symposium, Processing and Properties of Reinforced Polymers, Budapest, 2007. 06.11-15.

Magyar orális

- [27] Nagy Zs. K., Balogh A., Horváth T., Nanoszálak alkalmazása a gyógyszertechnológiában, X. Clauder Ottó Emlékverseny, Budapest, 2011. október 13-14.
- [28] Nagy Zs. K., Marosi Gy., Gyógyszerhordozó nanoszálak, MTA Műszaki Osztály Szál- és Kompozittechnológiai Bizottságának ülése, Budapest, 2010. március 31.
- [29] Nagy Zs. K., Nyúl K., Wagner I., Marosi G., Az elektrosztatikus szálképzés gyógyszertechnológiai lehetőségei, MTA Szerves és Biomolekuláris Kémiai Bizottság, Gyógyszerkémiai és Gyógyszertechnológiai Munkabizottsága, Gyógyszerkémiai és Gyógyszertechnológiai Szimpózium'10, Velence 2010. október 4-5.
- [30] Nagy Zs. K., Wagner I., Nyúl K., Marosi Gy., Elektrosztatikus nanoszálképzés alkalmazási lehetőségei a gyógyszertechnológiában, XVI. Gyógyszertechnológiai Konferencia - VIII. Gyógyszer az Ezredfordulón Konferencia, Siófok, 2010. október 20-22.
- [31] Nagy Zs. K., Pataki H., Marosi Gy.: Gyógyszertechnológia kihívásai és az anyagtudomány válaszai a termikus analízis és a spektrometria segítségével, Francelab konferencia, 2009. február 19.
- [32] Nagy Zs. K., Vajna B., Patyi G., Marosi Gy.: Kontrollált bevonási technológiák fejlesztése, MTA Gyógyszerkémiai és Gyógyszertechnológiai Szimpózium, Zalakaros, 2008. szeptember 22-23.
- [33] Nagy Zs. K., Fekete P., Marosi Gy.: Új filmbevonó anyagok és technológiák, VIII. Téli iskola, Balatonfüred, 2008. február 6-8.
- [34] Nagy Zs. K., Fekete P., Anna P., Marosi Gy.: Biokompozitok az egészség szolgálatában, Mechanoplast 2007, XV. Műanyagok műszaki alkalmazása és feldolgozás-technológiája konferencia, Gyula, 2007. március 20-22.
- [35] Nagy Zs. K., Anna P.: Biokompozitok. Magyar Tudományos Akadémia Műszaki Osztály Szál- és Kompozittechnológiai Bizottságának ülése, Budapest, 2007. február 27.
- [36] Nagy Zs. K., Fekete P., Anna P., Marosi Gy.: Új anyagok és analitikai módszerek a gyógyszer-technológiában. XII. Nemzetközi Vegyészkonferencia, Csíkszereda, 2006.10.3-8.

* Tézisek alapjául szolgáló publikációk

A értekezéshez nem kapcsolódó további publikációk

- [37] E. Kostakova, M. Chotebor, J. Gregr, L. Mészáros, Z.K. Nagy: Unconventional substrates for cvd production of carbon nanostructures, World Journal of Engineering, 7, Suppl. 1, 48 (2010)
- [38] Nagy Zs.K., Toldy A., Csigabíbor vizsgálata, Csókos Varga Györgyi Festés-mesterség című könyvében, Pytheas Könyvkiadó és Nyomda, Budapest, 147-150 o. (2011)

JEGYZETEK