

# Klór-dioxid-felszabadító, polimer-alapú hordozórendszerek formulációja és jellemzése

Doktori értekezés

**dr. Palcsó Barnabás**

Semmelweis Egyetem  
Gyógyszertudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Zelkó Romána, D.Sc., egyetemi tanár

Hivatalos bírálók:

Komplex vizsga szakmai bizottság:

Elnök: Dr. Antal István, Ph.D., egyetemi tanár

Tagok: Szabóné Dr. Révész Piroska, D.Sc., egyetemi tanár

Dr. Klebovich Imre, D.Sc., egyetemi tanár

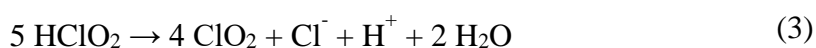
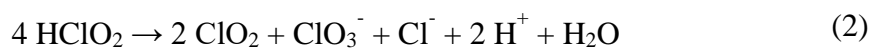
Budapest  
2022

## 1. Bevezetés

A biztonságos, megfelelő hatékonysággal rendelkező antiszeptikumok és sterilizáló szerek nélkülözhetetlen elemei az egészségügyi ellátásnak. Fontos eszközök a fertőző betegségek megelőzésében és a járványok leküzdésében, szerepük az elmúlt években hatványozottan felértékelődött. Az ideális fertőtlenítőszer hatékony és széles spektrumú, azaz rövid idő alatt, alacsony koncentrációban is képes baktériumok, vírusok, gombák és egyéb patogének elpusztítására, ugyanakkor biztonságos, emberre nézve nem toxikus. Az alkalmazhatóság fontos további feltételei az egyszerű szállítási és tárolási feltételek, valamint a költséghatékonyság. Doktori értekezésem fókuszában egy, a fent említett feltételek alapján ígéretes fertőtlenítőszer, a klór-dioxid ( $\text{ClO}_2$ ) polimer alapú formulációinak – viszkózus oldatoknak és nanoszálaknak - előállítása és vizsgálata áll.

A  $\text{ClO}_2$  egy klórra emlékeztető szagú, zöldsárga színű, vízben jól oldódó gáz, melyet elsősorban szennyvíz fertőtlenítésére, ivóvíz tisztítására használnak. A szennyvízkezelésben hagyományosan fontos szerepet betöltő klórral összemérhető, – egyes vizsgálatok szerint azt meghaladó –, hatékonysággal rendelkezik a mikroorganizmusok eliminálásában, ugyanakkor kevésbé képez toxikus szerves klórvegyületeket, így nagyobb biztonsággal használható. Fontos felhasználási területei közé tartozik továbbá az élelmiszeripar, ahol fertőtlenítésre és fehérítésre, valamint a papír ipar, ahol ugyancsak fehérítésre használják. Az egészségügyi alkalmazása napjainkban még korlátozottan fordul elő. Főként kórházban és mentésben használt eszközök, terek és a kórházi vízhálózat fertőtlenítésében fordul elő. Stabil szabadgyök formájában létezik, reakcióiban oxidálószerként viselkedik, melyek során klorid, klorit és klorát képződhet. Gáz formájában nem szállítható, mert adott koncentráció felett levegővel robbanékony elegyet képez, tárolása vizes oldat formájában történik. Vízrel nem lép reakcióba, azonban fény hatására bomlik, ezért sötét üvegben tartandó. A  $\text{ClO}_2$  igen volatil, könnyen diffundál műanyagokon keresztül, vizes oldatának tárolása ezért megfelelő edényzetben, hűtés mellett lehetséges, ekkor azonban hosszú hónapokig megőrzi eredeti koncentrációját. Előállításának több módja is ismert, ezek közül a leggyakoribbak a klorit – klór, valamint a klorit – sav rendszerek. A szállítási és tárolási nehézségek miatt előállításuk gyakran a felhasználás helyén történik. Laboratóriumi és

otthoni körülmények között a klorit gyenge sav hatására végbemenő protonálódási – diszproporcionálódási reakcióját használják ki:



A diszproporcionálódás két kinetika szerint mehet végbe, a keletkező klorid katalizátorként hatva a 3-as egyenlet szerinti reakció felé tolja el az folyamatot.

Szerves molekulákkal szembeni reaktivitás tekintetében a  $\text{ClO}_2$  jelentős szelektivitást mutat. Három aminosav, a cisztein, a tirozin, a triptofán, valamint a glutation esetében az oxidáció gyorsan végbemegy. Más aminosavak, valamint az egyéb szerves makromolekulák, mint a szénhidrátok, nukleinsavak és zsírok több nagyságrenddel kisebb sebességi állandó mellett lépnek reakcióba  $\text{ClO}_2$ -dal. A mikroorganizmusok inaktiválása a létfontosságú fehérjék roncsolásán alapszik, melyben az említett három aminosavnak kitüntetett szerepe van. Mivel a fehérjék és az őket felépítő reaktív aminosavak univerzális molekulák az élővilágban, ezért a  $\text{ClO}_2$  potenciálisan minden patogén ellen hatékony, valamint ellene rezisztencia-mechanizmus kialakítása sem lehetséges. Számos baktériumfaj és vírustörzs, valamint gombák és más egysejtű kórokozók ellen a  $\text{ClO}_2$  hatékonysága bizonyított. Vizes oldatából eltávolozva a nehezen elérhető helyeket is képes fertőtleníteni, jelentős biofilm-oldó képességgel rendelkezik, valamint elpusztítja az ellenálló baktérium spórákat is. A hatásmechanizmus univerzális volta ellenére az állati és emberi sejtek védettek a patogének számára toxikus  $\text{ClO}_2$  koncentrációkkal szemben. Relatív ártalmatlansága részben méreletszelektivitásának köszönhető, mely szerint a baktériumok és vírusok elpusztítása több mint egy nagyságrenddel alacsonyabb koncentrációk mellett megtörténik, pusztán a sejtek, illetve részecskék méretkülönbségei miatt. Az emberi és állati sejtek emellett rendelkeznek glutation raktárral, melynek fontos szerepe van az oxidatív anyagokkal szembeni védelemben.

A  $\text{ClO}_2$ -dal való munkavégzés esetében a megszabott expozíciós határérték levegőben 0,1 ppm 8 órán keresztül. Állatkísérletekben rövid és középtávon ennél magasabb testtömegre vonatkoztatott koncentrációk is elviselhetők voltak toxikus

tünetek nélkül. Orális alkalmazása emberben 20 ppm felett nem okozott mellékhatásokat. Közvetlenül a gyógyászatban, mint öblögetőszer, szájüregi fertőtlenítő és a fogászati kezelések alkalmával, mint gyökércsatorna fertőtlenítő kerül felhasználásra, valamint bőr- és sebfertőtlenítőként is kipróbálásra került. A ClO<sub>2</sub> időről időre (legutóbb a koronavírus járvány alkalmával) áldozatul esik áttudományos kampányoknak, melyek csodaszerként próbálják meg beállítani. A vegyülettel kapcsolatba hozható mérgező esetek túlnyomó részében otthon, savból és kloritból előállított oldat kerül elfogyasztásra, mely a ClO<sub>2</sub>-on kívül a kiindulási anyagokat és a reakció melléktermékeit is tartalmazza, ezért ezek toxicitása is figyelembe veendő. A ClO<sub>2</sub> gyógyászatban történő felhasználását korlátozza, hogy kizárólag vizes oldat formájában érhető el, mely az előállítási mód következtében szennyezőket tartalmaz, valamint a gáz gyorsan távozik az oldatból. Egy közelmúltban bejegyzett magyar fejlesztésű előállítási mód révén elérhetővé vált a ClO<sub>2</sub> tiszta vizes oldata.

Polimer alapú antiszeptikus formulációk előállíthatók antimikrobás makromolekulák segítségével, valamint ilyen hatóanyagok mátrixban való inkorporálásával. Egyes polimerek, mint a polimetakrilát, polinorbornén vagy a kitozán, önmagukban képesek patogének eliminálására. Megfelelő hordozóban eloszlatott antiszeptikus hatóanyagok kereskedelmi forgalomban is elérhetők, mint a povidon-jód, a klórhexidin vagy az oktenidin. Érdekes, hogy bakteriális rezisztenciát már a legtöbb gyakran használatos antiszeptikummal szemben regisztráltak az elmúlt években.

Az elektrosztatikus szálképzéssel előállított nanoszálak felhasználási köre az egészségügyben rendkívül széles. Mérettartományuknak, nagy fajlagos felületüknek és háromdimenziós szerkezetüknek köszönhetően az extracelluláris mátrixot imitáló struktúra képezhető belőlük, mely szövetpótlóként, sebfedőként kerülhet felhasználásra. A szálképezhető polimerek száma nagy, változatos hatóanyagleadási profillal rendelkező hordozó rendszerek állíthatók elő belőlük, melyek a polimer szálakba ágyazva, vagy azok felületén tartalmazzák a hatóanyagot. Antiszeptikus formulációk előállíthatók antimikrobás polimerek, például kitozán felhasználásával vagy fertőtlenítő hatású hatóanyag hozzáadásával.

## 2. Célkitűzések

Munkám céljaul olyan  $\text{ClO}_2$  felszabadítására képes formulációk előállítását tűztem ki, melyek révén növelhető az antiszeptikus vegyület felhasználási köre és nyújtott hatóanyagleadás érhető el. Vizsgálataim az alábbi elemekből épültek fel:

- $\text{ClO}_2$  tartalmú hidrogélek előállítása és vizsgálata. A viszkózus oldatok, gélek alapjául a poli(akrilsav)-at (PAA-t) választottam.
  - A különböző összetételű viszkózus oldatok, gélek  $\text{ClO}_2$ -megtartó képességének vizsgálata,
  - A PAA és  $\text{ClO}_2$  koncentrációjának hatása a  $\text{ClO}_2$ -megtartó képességre,
  - A formuláció szerkezeti jellemzése a szupramolekuláris rendezettség és a  $\text{ClO}_2$ -megtartó képesség közötti összefüggés vizsgálatára,
  - A  $\text{ClO}_2$  tartalmú viszkózus oldatok antibakteriális aktivitásának vizsgálata.
- Poli(etilén-oxid) (PEO) alapú, nátrium-klorit ( $\text{NaClO}_2$ ) tartalmú,  $\text{ClO}_2$  felszabadítására képes nanoszálak előállítása elektrosztatikus szálképzéssel.
  - A kiindulási anyagok és nanoszálak szövedékek morfológiai, valamint mikroszerkezeti jellemzése,
  - A  $\text{NaClO}_2$ -tartalmú szálak  $\text{ClO}_2$ -termelő képességének vizsgálata, különös tekintettel a mintatömeg és elért koncentráció közötti összefüggés jellemzésére (az értékeket a  $\text{ClO}_2$  termelés elméleti maximumával hasonlítottam össze),
  - A  $\text{ClO}_2$  előállítás során beállított környezeti tényezők hatása a minták  $\text{ClO}_2$ -termelő képességére,
  - A  $\text{NaClO}_2$ -tartalmú nanoszálak antibakteriális aktivitásának vizsgálata az emberi kilélegzett levegőt hőmérséklet, páratartalom és szén-dioxid koncentráció szempontjából modellező körülmények között. Az antiszeptikus hatékonyság lezárt reakciótérben, a gázfázisban került megállapításra.

### 3. Módszerek

#### *PAA alapú viszkózus oldatok előállítása*

A polimer oldatok előállításához 47000 mPas látszólagos viszkozitású PAA-t (ACRYPOL ELT-10, Corel Pharma Chem, Gujarat, India) használtunk. A polimer gélesítéséhez használt nátrium-hidroxid analitikai reagens minőségű volt. A ClO<sub>2</sub> 3000 ppm-es Solvacid (Zoltán Noszticzius, Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem) formájában került felhasználásra. PAA-ra nézve 0,1, 0,2 és 1,3 m/m%-os oldatokat állítottunk elő. A ClO<sub>2</sub> koncentrációja 0,05, 0,15 és 0,25 mg/g, azaz 50, 150 és 250 ppm volt. A mintakészítés első lépése a viszkózus oldatok előállítása volt, mely homogenizálásból, majd egy éjszakán át történő 6°C-os tárolásból állt. A hatóanyag 1000 ppm-es oldat formájában, fecskendő segítségével, lassú ütemben került hozzáadásra. A mintákat 2-8°C, ClO<sub>2</sub>-ot át nem engedő kupakkal ellátott barna üvegben tároltuk.

#### *ClO<sub>2</sub> koncentráció meghatározása*

A minták ClO<sub>2</sub> tartalmát jodometriás titrálással határoztuk meg. A kéthetes tárolás során kétnaponta a 8. napig, majd a 14. napon végeztünk koncentrációmérést. A viszkózus oldatokból 1-g vettünk 10 ml-es fecskendő segítségével, majd kénsavas (pH 2), kálium jodidos közegben 5 perc várakozási idő után nátrium-tioszulfáttal, keményítő indikátor jelenlétében titráltuk. Kontroll mintaként a ClO<sub>2</sub> megfelelő koncentrációjú vizes oldatait használtuk.

#### *Statisztikai kísérlettervezés*

Kétváltozós, háromszintes, szimmetrikus elrendezésű faktortervet alkalmaztunk annak vizsgálatára, hogy a PAA- és ClO<sub>2</sub>-koncentrációk miként befolyásolják a maradék ClO<sub>2</sub>-koncentrációt.

| Szintek | x: PAA koncentráció<br>(m/m%) | y: ClO <sub>2</sub> koncentráció<br>(mg/g) |
|---------|-------------------------------|--|
| -1      | 0,1                           | 0,05                                       |
| 0       | 0,2                           | 0,15                                       |
| +1      | 0,3                           | 0,25                                       |

Az alábbi másodfokú polinom (4) illesztéshez és a polinom koefficienseinek kiszámításához a Table Curve 3D V4.0 programot használtuk.

$$z = a + bx + cy + dx^2 + ey^2 + fxy \quad (4)$$

### ***Pozitron annihilációs élettartam spektroszkópia (PALS)***

A mintán belüli szabadterefogatok méreteinek és eloszlásának vizsgálatát PALS módszerrel végeztem. A pozitron forrás (szilárd  $^{22}\text{NaCl}$ ) aktivitása  $\sim 10^6$  Bq volt. Az orto-pozitronium élettartamok meghatározása RESOLUTION<sup>®</sup> programkóddal, az élettartam eloszlások kiértékelése MELT<sup>®</sup> programkóddal történt.

### ***Viszkózus oldatok antibakteriális aktivitása***

A mintákat a kéthetes tárolást követően *Enterococcus faecalis* (*E. faecalis*) törzsszel fertőztük. A géleket 2 ml-es Eppendorf csőbe helyeztük, majd három ciklusban 100-100  $\mu\text{l}$ ,  $6,8 \times 10^8$  CFU koncentrációjú szuszpenziót kevertünk hozzájuk. Minden ciklusban a fertőzött mintákból 3 párhuzamost kioltottunk véres agar táptalajra. A táptalajokat 24 órán át  $37^\circ\text{C}$ -on inkubáltuk, majd leszámoltuk a kitenyészett telepeket.

### ***Prekurzor oldat előállítása szálképzéshez***

A prekurzor oldat előállításához a PEO-t ( $M_w = 600000$  g/mol, Sigma Aldrich, Budapest) forrásban lévő vízhez mértem úgy, hogy az oldat PEO-ra nézve 5 m/m%-os legyen. Az oldószerként használt desztillált vizet előzetesen  $0,22 \mu\text{m}$ -es PES szűrőn engedték át. Az oldathoz kihűlés után adtuk hozzá a  $\text{NaClO}_2$ -t 20 m/m%-os törzsoldat formájában úgy, hogy a koncentrációja 0,1 m/m%-os legyen. Az elkészült prekurzort  $23 \pm 1^\circ\text{C}$ -on kevertettük egy éjszakán át.

### ***Elektrosztatikus szálképzés***

A nanoszálak előállítása a Spin Split Kft. készülékén történt 3 ml-es fecskendő és 22G-s tű segítségével. Az üres PEO és a  $\text{NaClO}_2$  tartalmú PEO prekurzor oldatok áramlási sebessége 0,07 és 0,08  $\mu\text{l/s}$  volt, a feszültséget 10,5 és 14,8 kV-ra állítottuk. A kollektortávolság mindkét esetben 21,5 cm volt. A vizsgálatokhoz 1, 5, 10, 15, 20 és 30 mg tömegű szálakat állítottunk elő.

### ***Fourier transzformációs infravörös spektroszkópia (FTIR)***

A spektrumokat Jasco FTIR-4200 készülék segítségével rögzítettük  $4000$  és  $500 \text{ cm}^{-1}$  között  $4 \text{ cm}^{-1}$ -es felbontásban.

### ***Pasztázó elektronmikroszkópos vizsgálat (SEM)***

A minták aranyozását JEOL JFC-1200 Fine Coater készülékkel végeztük (JEOL Ltd., Tokyo, Japan). A felvételek egy JEOL JSM-6380LA készülék (JEOL Ltd., Tokyo, Japan) segítségével készültek. A gyorsítófeszültség  $10 \text{ kV}$ , a távolság  $10 \text{ mm}$  volt. A

szálátmérő meghatározása és a hisztogramok elkészítése 100 egyedi szál alapján történt ImageJ (National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, USA) és Origin(Pro) (Version 2018, OriginLab Corporation, Northampton, MA, USA) szoftverek segítségével.

### ***ClO<sub>2</sub> termelődés vizsgálata***

A kísérleteket speciális kupakkal ellátott barna üvegekben végeztük, melyekben elhelyeztünk egy vízzel teli, 0,5 ml térfogatú kisméretű edényt, valamint beállítottuk a szén-dioxid koncentrációját 5%-ra. A szén-dioxid koncentrációját Ventis Pro5 multi-gas detektorral végeztük. A szálás mintákat kétoldali ragasztó segítségével rögzítettük az üveg belső falán. A szálás mintákat 37°C-on tároltuk, majd 24 óra elteltével mértük a keletkezett ClO<sub>2</sub> mennyiségét. A ClO<sub>2</sub> képződés alapja a széndioxidból és vízgőzből keletkező szénsav és nátrium klorit reakciója volt. A koncentrációméréshez a belső, vizet tartalmazó edényből vettünk mintát, melyet Jasco V-750 típusú UV-Vis detektorral 360 nm-en mértünk. A gáztérben lévő ClO<sub>2</sub> koncentrációjának meghatározása a vizes oldatban mért koncentrációból az alábbi egyenlettel történt:

$$[\text{ClO}_2]_g (\mu\text{L/L}) = k \times K_\theta \times V_m \times [\text{ClO}_2]_{\text{aq}} (\text{M}) \quad (5)$$

ahol  $V_m$  a moláris térfogat,  $K_\theta$  a disztribúciós koefficiens és  $k=10^6$  egy konstans. A disztribúciós koefficiens 37°C-hoz tartozó értékének meghatározása az irodalomban elérhető adatokból képzett egyenlet segítségével történt.

Az 5 mg-os minta felhasználásával vizsgáltuk a szén-dioxid koncentráció hatását a ClO<sub>2</sub> termelődésre. Ehhez 5, 10 és 15 %-os szén-dioxid koncentrációkat állítottunk be. Ugyanezen minta esetében vizsgáltuk az expozíciós idő hatását a ClO<sub>2</sub> termelődésre. A 24 órás adatok mellett a 48 és 72 óra után mért adatokat rögzítettük.

### ***Antibakteriális hatás vizsgálata***

A koncentrációméréshez hasonló elrendezésben vizsgáltuk a szálak antibakteriális aktivitását. A modell organizmus (*E. faecalis*) 2,8 x 10<sup>9</sup> koncentrációjú szuszpenziójából oltókaccsal vettünk mintát és rögzítettük az üveg belsejében úgy, hogy a baktériumok a gáztérben helyezkedjenek el, a szállal vagy egyéb elemmel közvetlenül ne érintkezzenek.



A kacsot 24 óra után eltávolítottuk, és a túlélő baktériumokat kioltottuk véres agar táptalajra, melyet 24 órán át inkubáltunk. Kontrollként hatóanyagmentes PEO szálakat használtunk.

#### 4. Eredmények

1. ClO<sub>2</sub> tartalmú, PAA alapú viszkózus oldatokat állítottam elő a ClO<sub>2</sub> antiszeptikus hatástartamának növelése céljából. A PAA koncentráció függvényében vizsgált ClO<sub>2</sub>-megtartó képesség 0,2 m/m%-nál maximumot mutatott. [I]
2. A ClO<sub>2</sub> – polimer rendszer szerkezeti tulajdonságait PALS méréssel vizsgáltam. A mérés segítségével megállapíthatóvá vált, hogy a ClO<sub>2</sub> jelenléte megváltoztatja a polimer rendszerben lévő szabad térfogatok méreteloszlását, valamint, hogy a nagyobb strukturális rendezettség és kisebb szabadtérfogatok kedveznek a ClO<sub>2</sub> megtartó képességnek. [I]
3. Az újonnan kifejlesztett ClO<sub>2</sub>-PAA formuláció a kéthetes tárolási időt követően is rendelkezett antibakteriális hatékonysággal. Megállapítható, hogy a baktérium-elimináló képesség mértéke a maradék ClO<sub>2</sub> koncentrációval összefüggésben adott polimer koncentráció mellett optimumot mutat. [I]
4. Meghatározott körülmények (T = 37°C, c<sub>CO2</sub> = 5%, RH>95%) között ClO<sub>2</sub> felszabadítására képes PEO alapú nanoszálal rendszert állítottam elő, melyben a NaClO<sub>2</sub> szolgált a ClO<sub>2</sub> képződés alapanyagaként. Elsőként vizsgáltam a formuláció ClO<sub>2</sub>-felszabadító képességét az emberi kilélegzett levegő összetételét modellező körülmények között. [II]
5. A nanoszálal szövedék tömege nagyban befolyásolja a rendszer ClO<sub>2</sub> termelő képességét, a ClO<sub>2</sub> felszabadulás sebességét. A vizsgált rendszerben a széndioxid, mint fő reagens koncentrációja nem befolyásolta a termelődött ClO<sub>2</sub> koncentrációját, a reakcióidő azonban arányosan növelte. A reaktánsok közötti kémiai reakciót a szálal nedves közegben tapasztalható duzzadásával kialakuló géles réteg diffúziós gátként akadályozza, csökkentve a ClO<sub>2</sub> felszabadulás sebességét. [II]

6. Az irodalmi források alapján elsőként vizsgáltuk a nanoszálak szövetek által képzett  $\text{ClO}_2$  antibakteriális hatását gázfázisban az adott körülmények mellett. A vizsgálat elvégzéséhez egy saját kísérleti elrendezést dolgoztunk ki. [II]

## 5. Következtetések

A  $\text{ClO}_2$  hatékony, relatíve biztonságos antiszeptikum, melynek formulálására a polimer alapú hordozórendszerek optimális megoldást jelentenek. Polimer alapú viszkózus oldatok és gélek segítségével a  $\text{ClO}_2$  mátrixból történő felszabadulása elhúzódik, mely révén nyújtott antibakteriális hatás érhető el. Ennek folytán a viszkózus oldatok a  $\text{ClO}_2$  vizes oldatához képest hosszabb ideig képesek megőrizni antimikróbás aktivitásukat. A hidrogélek által biztosított alkalmazási módok új lehetőségeket nyithatnak a  $\text{ClO}_2$ , mint antiszeptikum felhasználásában. A nanoszálak gyógyszerhordozók mérettartományuk és nagy fajlagos felületük folytán intenzív kölcsönhatást tesznek lehetővé a szálak körülvevő közeggel. Szén-dioxid koncentrációra nézve 5%-os, 37°C-os, magas páratartalmú közegben a  $\text{NaClO}_2$  tartalmú nanoszálak képesek  $\text{ClO}_2$  előállítására. A  $\text{ClO}_2$  felszabadulás sebessége függ a szálak szövetek tömegétől, vastagságától, mert a magas páratartalom jelenlétében, intenzív duzzadással kialakuló külső géles réteg akadályozza a reaktánsok diffúzióját. A formuláció így a tömegtől függő, nyújtott  $\text{ClO}_2$  felszabadulást biztosít, azonban a szövetek dezintegrációjával, gélesedésével a szálak formuláció nyújtotta lehetőségek és előnyök csökkennek. A polimer alapú formulációk biztosítják a  $\text{ClO}_2$  antiszeptikus aktivitását, a hatóanyag tartalmú formulációk jelentős antibakteriális hatást fejtenek ki.

## 6. Saját publikációk jegyzéke

### *Tézisek alapjául szolgáló közlemények*

- I. **Palcsó B**, Kazsoki A, Herczegh A, Ghidán Á, Pinke B, Mészáros L, Zelkó R. (2022) Formulation of Chlorine-Dioxide-Releasing Nanofibers for Disinfection in Humid and CO<sub>2</sub>-Rich Environment. *Nanomaterials*, 12(9): 1481.
- II. **Palcsó B**, Moldován Zs, Süvegh K, Herczegh A, Zelkó R. (2019) Chlorine dioxide-loaded poly(acrylic acid) gels for prolonged antimicrobial effect. *Mater Sci Eng C*, 98: 782-788.

### *Egyéb közlemények*

- III. Kazsoki A, **Palcsó B**, Omer SM, Kovacs Z, Zelkó R. (2022) Formulation of Levocetirizine-Loaded Core–Shell Type Nanofibrous Orally Dissolving Webs as a Potential Alternative for Immediate Release Dosage Forms. *Pharmaceutics*, 14(7): 1442.
- IV. Kazsoki A, **Palcsó B**, Alpár A, Snoeck R, Andrei G, Zelkó R. (2022). Formulation of acyclovir (core)-dexpanthenol (sheath) nanofibrous patches for the treatment of herpes labialis. *Int J Pharm*, 611: 121354.
- V. Herczegh A, **Palcsó B**, Lohinai Zs, Zelko R. (2019). Tracking of the degradation process of chlorhexidine digluconate and ethylenediaminetetraacetic acid in the presence of hyper-pure chlorine dioxide in endodontic disinfection. *J Pharm Biomed Anal*, 164: 360–364.
- VI. **Palcsó B**, Zelkó R. (2018). Different types, applications and limits of enabling excipients of pharmaceutical dosage forms. *Drug Discov Today Technol*, 27: 21–39.
- VII. Kovács A, **Palcsó B**, Zelkó R. (2018) Elektrosztatikus szálképzéssel előállított szálalag hatóanyag-hordozó rendszerek vizsgálatának lehetőségei. *Acta Pharm Hung*, 88: 1 pp. 27-43. , 17 p.