

# ÚJ TÍPUSÚ, BIKOMPATIBILIS POLIMER SZÁLRENDSZEREK KIFEJLESZTÉSE ORVOSI ÉS BIOLÓGIAI CÉLOKRA

Doktori Tézisek

**Molnár Kristóf**

Semmelweis Egyetem  
Elméleti és Transzlációs Orvostudományok  
Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Jedlovszky-Hajdú Angéla PhD,  
egyetemi adjunktus

Hivatalos bírálók: Dr. Marosi György, DSc, egyetemi tanár  
Dr. Ludányi Krisztina, PhD, egyetemi  
docens

Szigorlati bizottság elnöke: Dr. Mátyus Péter, DSc, egyetemi tanár  
Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Hórvölgyi Zoltán, DSc, egyetemi tanár  
Dr. Klebovich Imre, DSc, egyetemi tanár

Budapest  
2018

# 1 Bevezetés

Az orvostudomány egyik legnagyobb kihívása, a sérült szövetek gyógyítása vagy teljes lecserélése. Egy lehetséges megoldást nyújthatnak erre a problémára olyan mesterséges szövetek, amelyekben a páciensből biopsziával nyert sejteket beágyazunk, majd ezt követően beültetve a sérült területre, ott egy lokális regenerációt indítunk el. Ezt a tudományterületet szövetmérnökségnek nevezik (angolul: tissue engineering). Egy ilyen területen felhasználásra kerülő mátrixnak számos tulajdonsággal kell rendelkeznie, hogy kellő mértékben hasonlítson a szervezetben megtalálható megfelelőjére, úgy mint biokompatibilitás, biodegradabilitás, kémiai összetétel és fizikai tulajdonságok.

Elektrosztatikus szálképzéssel olyan polimer szálakat állíthatunk elő, melyek átlagos szálátmérője közel esik a szervezetben megtalálható kollagén szálakéhoz (~60 nm). Biológiai eredetüknek köszönhetően, kézenfekvő alapanyagok lehetnek a szervezetben megtalálható polimerek, mint például a kollagén vagy a hialuronsav. Azonban ezek a polimerek vízben oldódnak, így a belőlük készített implantátum vízzel vagy biológiai folyadékokkal érintkezve azonnal feloldódnak. Annak ellenére, hogy számos vízben nem oldódó polimer áll rendelkezésre, folyamatos igény van olyan technikák fejlesztésére, amelyek elérhetővé teszik a vízzel oldható polimereket, mint szálak szöveteket. Egy lehetséges megoldást nyújthat a szálakat alkotó polimer láncok keresztkötése, tehát vízben nem oldódó, csak duzzadó hidrogélek készítése.

A hidrogél szálakból felépülő szövetek nagymértékben hasonlítanak a szervezetben megtalálható lágy szöveti struktúrára, kiemelten akkor, ha megfelelő polimer alapanyagot használunk a szintézisükre. Azonban az elektrosztatikus szálképzésen alapuló hidrogél szálak készítésére alkalmas technikák és stratégiák általánosan nem alkalmazhatóak, ezért szükség van új technikák fejlesztésére. Ez adta a fő motivációt a dolgozat elkészítéséhez, melyben poliaminosav alapú, hidrogél szálak szintézisével és vizsgálatával foglalkozom.

## **2 Célkitűzés**

A kutatás fő célja, olyan poliaminosav alapú szálrendszerek fejlesztése, melyek hasonlítanak a szerkezeti lágy szöveti struktúrára és alkalmazhatóak gyógyászati célokra. A kutatásban a következő három fő célt fogalmaztam meg:

- Olyan technikák és szintézis utak kidolgozása, amelyek lehetővé teszik poliaszparaginsav alapú gél szálak szintézisét elektrosztatikus szálképzéssel. Továbbá, hogy a kifejlesztett technikák univerzálisan alkalmazhatóak legyenek, tehát nem csak a poliaszparaginsav esetén, hanem akár más polimer rendszerek esetén is;
- Hidrogél szövedékek és membránok fizikai és kémiai paramétereinek meghatározása: mivel több technika kifejlesztését tűztem ki célul, fontos volt azok és az általuk előállított szálhalmazok tulajdonságainak összehasonlítása. A legfontosabb vizsgált paraméterek a következők:

- szálas szerkezet és szálátmérő;
- termelékenység és főbb gyártási tulajdonságok (szakaszos vagy folyamatos gyártás) meghatározása;
- mivel a poliaszparaginsav alapú hidrogélek pH indukált duzzadási tulajdonságokkal rendelkeznek, ezen tulajdonság vizsgálata hidrogél szál membránok esetében;
- Membránok biokompatibilitásának és biodegradabilitásának meghatározása. Annak ellenére, hogy a poliszukcinimid enyhe lúgos körülmények között könnyen poliaszparaginsavvá alakítható, ez az átalakulás *in vivo* még sosem került bemutatásra. Ezért célom volt, hogy ezt az átalakulást *in vivo* patkány kísérletekben bizonyítsam és vizsgáljam az állatok reakcióját a membránokra.

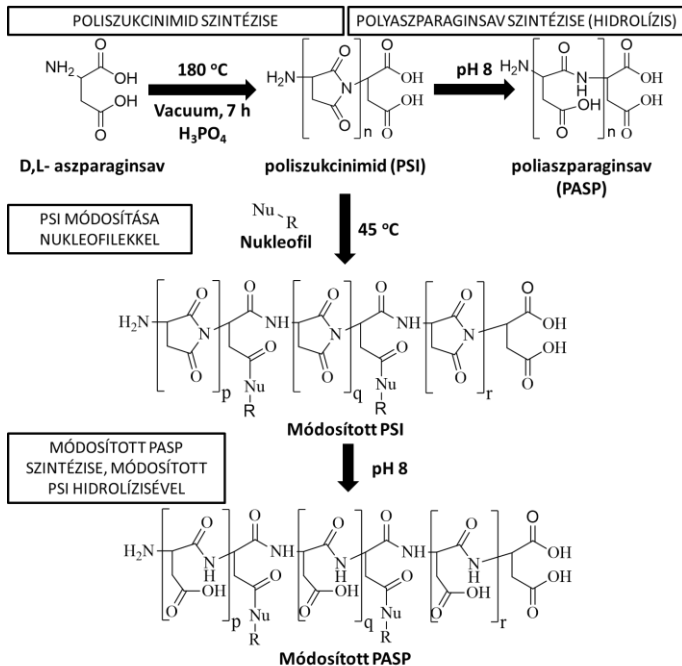
### 3 Módszerek

#### 3.1 Poliszukcinimid (PSI) és tiol oldalcsoportot tartalmazó poliszukcinimid szintézise (PSI-CYS)

A poliszukcinimidet, L-aszparaginsav termikus polikondenzációjával állítottam elő foszforsav katalizátor jelenlétében, vákuumban, 180 °C-on (**1. ábra**). A 7 órás szintézist követően a polimert dimetil-formamidban (DMF) oldottam, majd desztillált vízben kicsaptam és szűrtem. A szilárd polimert addig mostam vízzel és szűrtem, míg a felülúszó pH-ja semleges nem lett. A PSI molekulatömegét viszkozimetriás mérések segítségével (Sine-wave Vibro Viscometers (SV-10), A&D Company,

Limited, Japan) határozta meg, a Kuhn-Mark-Houwink egyenlet alapján [1-3].

A PSI ismétlődő egységei könnyen módosíthatóak primer amino csoportot tartalmazó vegyületekkel szobahőmérsékleten, katalizátor nélkül (**1. ábra**). Ennek köszönhetően, több primer amino csoportot tartalmazó vegyülettel keresztkötéseket hozhatunk létre a PSI láncok között. PSI-CYSE szintézisében ciszteamint (CYSE) használtam fel, amely egy primer amino és egy tiol csoportot tartalmaz. Mivel a tiol csoportok diszulfid hidakat alakítanak ki oxidáló környezetben, a szintézist levegő kizárásával argon gázban hajtottam végre. A tiol oldalcsoportok számát az egyenlet sztöchiometriai mennyiségei alapján változtattam [3-4]. Az előállított polimerek kémiai szerkezetét FT-IR és NMR spektroszkópiával igazoltam.

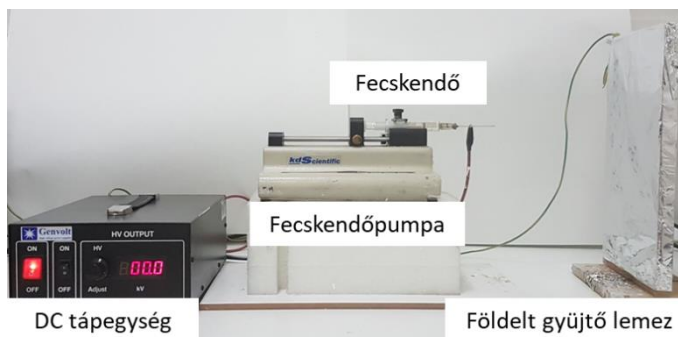


*1. ábra PSI szintézise és módosítása, valamint PASP előállítása PSI hidrolízisével*

### 3.2 Poliszukcinimid szálak szintézise standard, reaktív és koaxiális elektrosztatikus szálképzéssel

Az elektrosztatikus szálképzéshez használt készülék egy üveg fecskendőből (Fortuna Optima 7.140-33), fém Hamilton tűhegyből (tompá, G21), egy fecskendőpumpából (KD Scientific KDS100) és egy egyenáramú tápegységből (GENVOLT 73030P) állt. A pozitív pólus (6-20 kV) a fémtűre, míg a negatív pólus egy a tűvel szemben elhelyezett alufóliával beborított gyűjtő lemezre volt kapcsolva (2. ábra) [2-3]. A PSI

elektrosztatikus szálképzéséhez a PSI oldat koncentrációját 15 és 25 m/m%, míg a gyűjtőlemez távolságát 5 és 25 cm között változtattam. Térhálós polimert tartalmazó szál membránok előállításához két, egymástól különböző szintézisutat alkalmaztam. A szálak utólagos módosításában az előzőleg elkészített PSI szál membránokat 1,4-diaminobután (DAB) vagy 2,2,4(2,4,4)-trimetil-1,6-hexándiamin (THD) keresztkötők oldatába áztattam különböző időkig (néhány perctől néhány óráig) [1]. A másik út estén reaktív elektrosztatikus szálképzésben: a) vagy a tiol oldalcsoportokat tartalmazó PSI-t használtam, amellyel diszulfid hidakat tartalmazó PSI szálakat gyártottam (PSI-CYS), b) vagy koaxiális elrendezésben köpeny folyadékként PSI oldatot, míg mag folyadékként keresztkötő (THD) oldatot adagoltam, hogy keresztkötött PSI szálakat kapjak (PSI-THD). Ez utóbbi esetben polietilénoxid (PEO) hozzáadásával PSI-THD-PEO membránokat is előállítottam. [1]. Ahhoz, hogy valós 3D kiterjedéssel rendelkező szöveteket készítsék, különböző koncentrációban magnetit részecskéket kevertem az elektrosztatikus szálképzésben használt PSI-CYSE oldathoz. A szövetek szálás tulajdonságainak és szálátmérőjének vizsgálatához fény, atomerő és elektronmikroszkópot használtam [1, 3].



2. ábra Elektrosztatikus szálképző berendezés

### 3.3 Poliaszparaginsav (PASP) alapú gél szál membránok szintézise és tulajdonságai

Poliaszparaginsav alapú membránokat a PSI alapú membránok enyhe lúgos hidrolízisével állítottam elő (**1. ábra**). A hidrolízist követően a mintákat úgy neveztem el, hogy a PSI-t a korábbi nevekben lecseréltem PASP-ra. Tehát a PSI-CYS membrán hidrolízist követően PASP-CYS lett, stb. A PASP alapú gélek pH függő duzzadási tulajdonságokkal rendelkeznek. Ezen tulajdonságot a PASP-DAB és PASP-THD-PEO membránok esetén vizsgáltam. E kísérletekben több cikluson keresztül a membránokat pH 8 majd pH 3 pufferoldatokba helyeztem és a duzzadási egyensúlyt elérve tolmérővel mértem a membránok átmérőjét [1].

### 3.4 1,4-diaminobutánnal és diszulfid hiddal keresztkötött poliszukcinimid membránok *in vivo* biokompatibilitása és biodegradabilitása

A PSI-CYS és PSI-DAB biokompatibilitását és biodegradabilitását 12-12 Wistar (250 g) patkányon



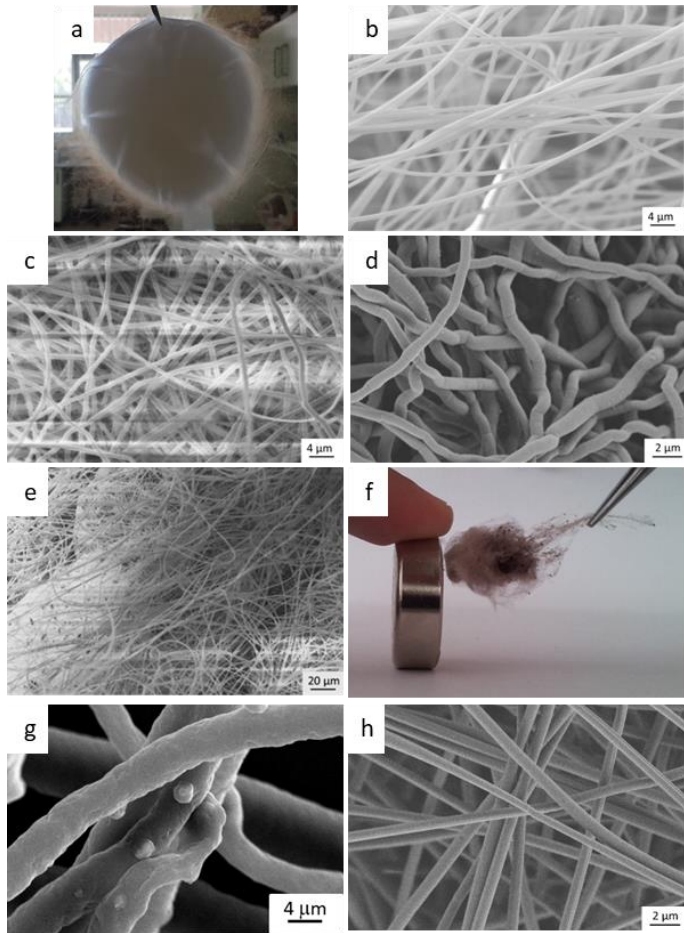
vizsgáltuk. Az előkészített mintákat (préselt és fiziológiás sóoldattal nedvesített) *sub cutan* a nyak hátsó oldalára ültettük és rögzítettük egyetlen öltéssel. 6-6 állat 3 napot követően (A csoport), míg további 6-6 állat 7 napot követően (B csoport) került terminálásra, minden esetben a beültetés helyéről mintát gyűjtöttünk. Az eltávolított mintákat formalinban fixáltuk és hisztológiai vizsgálatra küldtük. Továbbá PSI-DAB esetén fagyasztva szárítást követően SEM felvételeket is készítettem. A hisztológiai vizsgálatban standard hematoxylin-eozin festést alkalmaztunk. Az *in vivo* kísérletek megfeleltek az Európai Unió által lefektetett, kísérleti állatokkal kapcsolatos állatjóléti és állatvédelmi elveinek, valamint a Semmelweis Egyetem Állatjóléti Bizottságának engedélyével történtek. A laboratórium akkreditációs száma: 25/2/2015.

## **4 Eredmények**

A PSI szintézise egy szürkésfehér port eredményezett. A mérési eredményeim alapján a PSI átlagos molekulatömege 23000 és 310000 g/mol közé esett. A kémiai szerkezetet  $^1\text{H-NMR}$  és FT-IR spektroszkópiával is igazoltam [3-4].

### **4.1 Poliszukcinimid szálak szintézise elektrosztatikus szálképzéssel (T1)**

22,5 m/m%-nál alacsonyabb PSI koncentrációk esetén az elektrosztatikus porlasztás, ennél magasabb oldatkonzentrációk esetén szálak és részecskék együttes, míg 25 m/m% esetén szálképzés történt.



3. ábra Elektrosztatikus szálképzéssel készített PSI membrán (a) és PSI szálak (b); PSI-DAB szálak (c), PSI-THD szálak (d), PSI-CYS szálak (e), magnetit részecskéket tartalmazó PSI-CYS membrán mágnesezhetősége (f) és szálai SEM-el fotózva (g) PSI-THD-PEO szálak (h)

A SEM felvételek alapján a 25 m/m%-os PSI oldatból készített szálak átlagos átmérője  $911 \pm 41$  nm (**3. ábra a és b**). A céltárgy távolságának változtatása nem volt hatással az átlagos szálátmérőre, viszont befolyásolta a céltárgy beborítottságát. Minél nagyobb volt a céltárgy és a tű közötti távolság, a szálak annál nagyobb felületet borítottak be a céltárgyon [3].

#### **4.2 Térhálós PSI szálak előállítása utólagos térhálósítással (T2)**

A PSI szálak és DAB (**3. ábra c**) valamint THD (**3. ábra d**) közötti heterogén reakció egyenletes vastagságú és minőségű térhálós szálakat eredményezett, melyek átlagos szálátmérője közel azonos volt a szintézisben felhasznált PSI-ével. DAB esetén a minimális keresztkötési idő, amely után a szálak már nem oldódtak fel oldószerükben, 5 perc volt, míg 10 perc kellett a szálak tulajdonság teljes megőrzéséhez. Azonban 1 órás vagy hosszabb áztatási idő mellett a korábbi szálak felépítés mikroszkópiai mérésekkel igazoltan megmaradt. THD esetén 3 órás áztatás volt a szükséges, hogy megfelelő minőségű térhálós szálak szövetet eredményezzen a kémiai módosítás [1].

#### **4.3 Tiol-diszulfid kötésen alapuló reaktív elektrosztatikus szálképzés (T3)**

Az optimális reakcióidő a PSI-CYSE szintézisében 50 percre adódott, amely után 1 órán keresztül lehetett egyenletes minőségű PSI-CYS szálakat készíteni elektrosztatikus szálképzéssel (**3. ábra e**). Annak ellenére,

hogy a szintézist lezárt edényben, argon gáz alatt hajtottam végre, a keresztkötési reakció a fecskendőben is lejátszódott. Ennek következtében az oldat viszkozitása folytonosan nőtt, míg gélesedés következtében el nem dugította a fecskendőötűt. Ennek eredményeképpen az elektrosztatikus szálképzés kezdeti szakaszában  $90 \pm 30$  nm, míg a végén  $850 \pm 40$  nm volt a PSI-CYS szálak átlagos szálátmérője SEM és AFM felvételek alapján [3].

#### **4.4 Valós 3D kiterjedéssel rendelkező szálak membránok szintézise tiol-diszulfid reaktív elektrosztatikus szálképzés és magnetit részecskék felhasználásával (T4)**

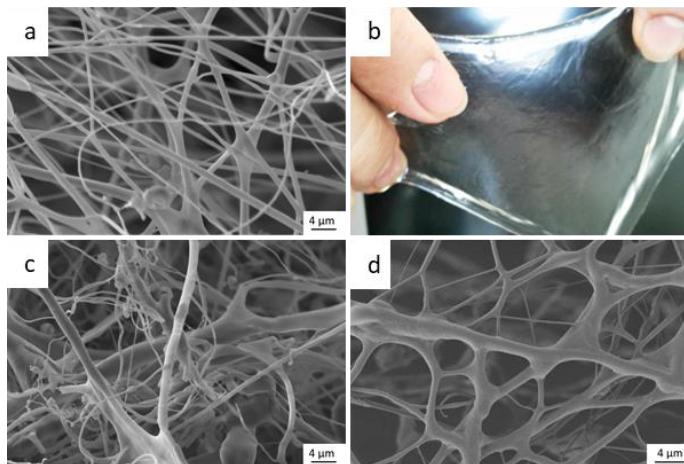
Mágneses tulajdonságokkal rendelkező PSI és PSI-CYS szálakat készítettem, a szálképzéshez használt oldatokhoz kevert magnetit részecskék segítségével. A magnetit részecskéknek köszönhetően a membránok színe fehérről feketére változott. Továbbá, a mágneses részecskék nem csak az oldatok viszkozitását növelték, hanem PSI esetén az átlagos szálátmérő  $1.43 \pm 0.5$   $\mu$ -re változott. A magnetit nagymértékben befolyásolta a PSI-CYSE elektrosztatikus szálképzését is. Abban az esetben, amikor a magnetit és a tiol csoportok koncentrációja is magas volt, a keverék idő előtt gélesedett, alkalmatlanná vált az elektrosztatikus szálképzésre. Azonban alacsonyabb koncentrációk esetén a szálképzés valós 3D kiterjedéssel rendelkező szálhalmazokat eredményezett, amelyek reagáltak a külső mágneses térre (**3. ábra f és g**) [2].

#### **4.5 Keresztkötött szálak folyamatos technológiájú gyártása koaxiális reaktív elektrosztatikus szálképzéssel (T5)**

Folyamatos gyártási technológia kidolgozása koaxiális tű használatával a THD és PSI gyors keresztkötési reakcióján alapult. PEO-t adagolva a keresztkötő oldatához egyenletes vastagságú szálakat készítettem, amelyek átlagos szálátmérője  $320 \pm 42$  nm volt (**3. ábra h**) [1].

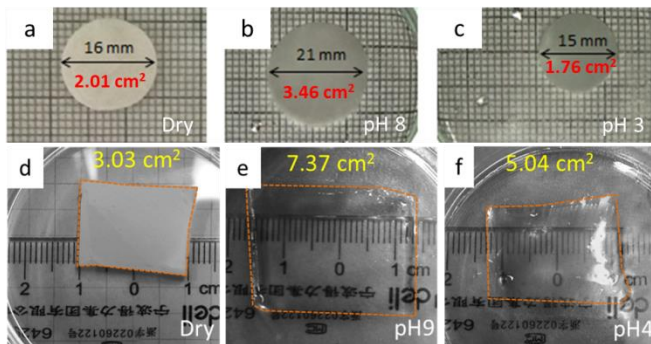
#### **4.6 pH érzékeny poliaszparaginsav gél szál membránok szintézise (T6)**

A PASP alapú hidrogél szál membránok, a térhálós PSI membránok enyhe lúgos hidrolízisével készültek. A hidrolízis következtében a szálak szerkezete minden esetben enyhén megváltozott: a szöveteket alkotó szálak összeolvadtak egy hálózatot, vagy lemezeket kialakítva. SEM alapján a PASP-DAB szálak átlagos szálátmérője  $940 \pm 60$  nm volt (**4. ábra a**). A hidrolízis következtében a membránok átmérője enyhén megnőtt. **4. ábra b** egy PASP-CYS makroszkopikus felvételét tartalmazza, amelyen jól látszik, hogy a membrán fehérből transzparenssé vált hidrolízist követően. Fontos megjegyezni, hogy a PASP alapú tömbfázisú gélekkel ellentétben a gél membránok sokkal rugalmasabbak és hajlékonyabbak voltak. Azonban mind a PASP-CYS (**4. ábra c**), mind a PASP-THD-PEO (**4. ábra d**) esetén a membránokat felépítő szálak valamilyen mértékben összeolvadtak, ezzel megakadályozva a szálátmérő meghatározását [1, 3].



*4. ábra* *PASP-DAB* szálak SEM felvétele (a), makroszkópikus felvétel *PASP-CYS* membránról (b), SEM felvételek *PASP-CYS* (c) és *PASP-THD-PEO* (d) szálakról

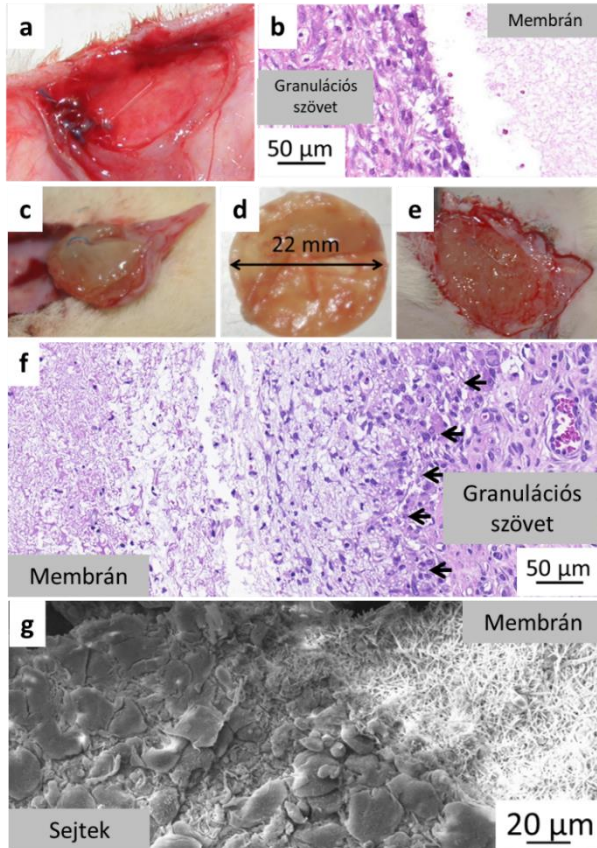
A *PASP* alapú gél membránok duzzadási tulajdonságait *PASP-DAB* és *PASP-THD-PEO* membránokon vizsgáltam úgy, hogy meghatároztam a membránok méretét különböző pufferoldatokban. A száraz *PSI* alapú membránokhoz képest a membránok hidrolízist követően, azaz pH 8 pufferben duzzadtak, míg pH 3 pufferoldatban zsugorodtak (**5. ábra**). A pH 3 és pH 8 puffereket váltogatva 4 cikluson keresztül a membránok minden esetben felvették a korábbi méretüket.



5. ábra Száraz PSI membrán (a), ugyanaz a membrán DAB-os térhálósítás után pH 8 pufferben (b) és pH 3-as pufferben (c), száraz PSI-THD-PEO membrán (d), PASP-THD-PEO membrán pH 9 pufferben (e) és pH 4 pufferben (f)

#### 4.7 PSI alapú, térhálós szálás membránok biokompatibilitása és biodegradabilitása (T7)

Az *in vivo* kísérletek során a PSI alapú membránok hidrolizáltak és poliaszparaginsav alapú membránokká alakultak át, éppúgy, mint *in vitro* körülmények között. Mind a diszulfid, mind a DAB keresztkötött membránok a hidrolízist követően, 3 nap alatt elfogadható mértékű, enyhe idegen test reakciót indukáltak az állatokban (Error! Reference source not found.. **a és b ábrán** PSI-DAB membrán látható 3 nappal beültetést követően). Továbbá fontos megjegyezni, hogy a membrán méretének *in vivo* növekedése megegyezik az *in vitro* körülmények között mérttel. 7 nappal a beültetést követően a PSI-CYS implantátumok a feltárás során makroszkopikusan a legtöbb esetben eltűntek vagy egy fibrines új szövet borította be őket (**6. d ábra**).



6. ábra PSI-CYS 7 nappal beültetés után (a) és hisztológiai metszete (b), PSI-DAB 3 (c, d) és 7 nappal (e) beültetés után és hisztológiai metszete (f) és SEM felvétel PSI-DAB-ról 7 nappal beültetés után (g)

Azonban a hisztológiai felvételeken minden esetben megtalálhatóak voltak (Error! Reference source not found.. **6. ábra e**). 7 nappal a beültetést követően a PSI-DAB membránok meggyengültek, csipesszel könnyen szakíthatók voltak (**6. ábra c**). Mindkét membrán felületét



fibroblasztokból álló granulációsszövet és enyhe akut gyulladásra utaló hisztiociták borították be, valamint megfigyelhetők voltak új erek is (**6. ábra e és f**). Annak ellenére, hogy mindkét háló kellő mértékben beágyazódott és integrálódott a környező új szövetekhez, számottevő szöveti benövés a membránba csak a PSI-DAB membránok esetén volt megfigyelhető (**6. ábra f és g**).

## **5 Következtetések**

Elektrosztatikus szálképzéssel készített polimer szálak egyre előkelőbb helyet foglalnak el az orvosi-biológiai kutatásokban, ezzel egyre nagyobb igényt teremtve új polimerekre, amelyek alkalmasak a szálképzésre. A poliaminosavak, a fehérjékhez hasonló kémiai felépítésükkel, kiváló biokompatibilis és biodegradábilis alapanyagok lehetnek az orvosi célú fejlesztésekhez. Azonban többnyire vízzoldhatók, amely tulajdonságuk meglehetősen korlátozza használhatóságukat, mint szálal implantátumok. Ezért a kutatásom fő célja olyan új elektrosztatikus szálképzésen alapuló stratégiák fejlesztése, amelyek lehetővé teszik poliaminosavak, pontosabban a poliaszparaginsav alapú szálal, beültetésre alkalmas membránok készítését. Ebben a munkában megvalósítottam és optimalizáltam a poliszukcinimid szálképzését, mely a poliaszparaginsav anhidridje (**3. ábra a és b**). Kidolgoztam három, e polimerre épülő módszert térhálós poliszukcinimid, valamint hidrolízisével poli(aszparaginsav) alapú szálal szövetek előállítására:

- keresztkötések létrehozása szálképzést követően a szálak keresztkötő oldatába való áztatásával (DAB, THD) (**3. ábra c és d**);
- reaktív elektrosztatikus szálképzés, ahol a tiol (CYSE) oldalcsoportokat tartalmazó polimeren szálképzés közben diszulfid hidak keletkeznek (**3. ábra e**);
- folytonos reaktív elektrosztatikus szálképzés koaxiális tűvel, ahol a keresztkötőt (THD) magfolyadékként, míg a polimert köpeny folyadékként tápláltam (**3. ábra h**).

Továbbá, a szálképzéshez használt oldatokhoz mágneses részecskéket adagolva, valós 3D kiterjedéssel rendelkező szöveteket hoztam létre (néhány cm vastagságig) (**3. ábra f és h**). Poliszukcinimid alapú szálrendszerek enyhe lúgos hidrolízisével poliaszparaginsav alapú szálrendszereket állítottam elő. Megfigyeltem, hogy a hidrolízis következtében a szálak különböző mértékben összeolvadtak (**4. ábra**). A poliaszparaginsav alapú szálak szövetek pH indukált duzzadási tulajdonsággal rendelkeztek: a szövetek mérete savas környezetben csökkent, míg lúgosban nőtt (több cikluson keresztül) (**5. ábra**). Két, kémiai összetételében eltérő szövetek *in vivo* biokompatibilitását és biodegradabilitását vizsgálva kiderült, hogy a poliszukcinimid alapú szövetek a szervezetben hidrolizálnak, valamint egy hetes megfigyelés alatt enyhe idegentest reakciót okoznak (**6. ábra**).

A kutatómunkában kifejlesztett stratégiák alkalmasak lehetnek más polimer rendszerek esetén is, így elérhetővé tehetik a vízben oldódó polimereket is mint

szálas implantátumok. Továbbá a kifejlesztett poliaszparaginsav alapú szövetékek kiváló alapanyagok lehetnek, mint implantátumok és gyógyszerhordozó rendszerek az orvostudományban.

A dolgozat új tudományos eredményeit következő pontokban foglalom össze:

- T1. Kidolgoztam a poliszukcinimid elektrosztatikus szálképzését.
- T2. Térhálós poliszukcinimid szálat állítottam elő a poliszukcinimid szálok keresztköti oldatába való áztatásával.
- T3. Kidolgoztam a tiol-disszulfid kémián alapuló reaktív elektrosztatikus szálképzést módosított poliszukcinimid felhasználásával.
- T4. Valós 3 dimenziós kiterjedéssel rendelkező poliszukcinimid és cisztaminnal keresztköti poliszukcinimid szárendszeret hoztam létre elektrosztatikus szálképzéssel mágneses részecskék jelenlétében
- T5. Kidolgoztam egy koaxiális, reaktív elektrosztatikus szálképzés alapú technikát, amely folyamatos üzemi gyártásra alkalmas.
- T6. pH érzékeny poliaszparaginsav alapú gél szövetékeket állítottam elő.
- T7. Poliszukcinimid alapú térhálós polimer szövetékek (-S-S- és DAB) *in vivo* hidrolizálnak és biokompatibilisek.

## 6 Publikációk

### 6.1 Értekezéshez kapcsolódó közlemények

- [1] Molnar K, Jedlovszky-Hajdu A, Zrinyi M, Jiang S, Agarwal S (2017) Poly(amino acid)-Based Gel Fibers with pH Responsivity by Coaxial Reactive Electrospinning. *Macromol Rapid Commun* 201700147:1700147. IF<sub>2016</sub>: 4.638
- [2] Jedlovszky-Hajdu A, Molnar K, Nagy PM, Sinko K, Zrinyi M (2016) Preparation and properties of a magnetic field responsive three-dimensional electrospun polymer scaffold. *Colloids Surfaces A Physicochem Eng Asp* 503:79–87. IF<sub>2016</sub>: 2.765
- [3] Molnar K, Juriga D, Nagy PM, Sinko K, Jedlovszky-Hajdu A, Zrinyi M (2014) Electrospun poly(aspartic acid) gel scaffolds for artificial extracellular matrix. *Polym Int* 63:1608–1615. IF<sub>2014</sub>: 2.409

### 6.2 Értekezéshez nem kapcsolódó közlemények

- [4] Varga Z, Molnár K, Torma V, Zrínyi M (2010) Kinetics of volume change of poly(succinimide) gels during hydrolysis and swelling. *Phys Chem Chem Phys* 12:12670–12675. IF<sub>2010</sub>: 4.116