



GYTK ÚNKP



2022-2023

SZEGEDI TUDOMÁNYEGYETEM
GYÓGYSZERÉSZTUDOMÁNYI KAR

ÚNKP

Új Nemzeti
Kiválóság Program

ÚJ NEMZETI KIVÁLÓSÁGI PROGRAM

Az SZTE Gyógyszerésztudományi Kar
2022. évi ÚNKP díjazottjainak tudományos előadóülése

SZTE Gyógyszerésztudományi Kar, Szeged

2023. június 30.

Dr. Vasas Andrea (szerkesztő)

<https://doi.org/10.14232/gytk.unkp.2023.af>

Szegedi Tudományegyetem, Gyógyszerésztudományi Kar

Szeged

2023

ÚNKP ösztöndíjasok előadásai

Program

- A1 – 9:00-9:15** **Bajtel Ákos**
Kannabinoidok pirolízisének vizsgálata, analitikai módszerfejlesztése és pirolízis termékek további azonosítása
- A2 – 9:15-9:30** **Barta Anita**
Juncus fajok, mint ígéretes fenantrénforrások: a *Juncus kraussii* biológiailag aktív vegyületeinek izolálása
- A3 – 9:30-9:45** **Dávid Csilla Zsuzsanna**
A *Lepidium cartilagineum* biológiailag aktív vegyületeinek izolálása és szerkezetmeghatározása
- A4 – 9:45-10:00** **Falusi Fanni**
Bőr barrier funkciót támogató, innovatív dermális habok kutatása és vizsgálata
- A5 – 10:00-10:15** **Faragó Tünde**
Változatosan szubsztituált enantiomertiszta aliciklusos β -aminosav származékok szintézise és organokatalitikus alkalmazhatóságának vizsgálata izatin aszimmetrikus aldol reakciójával
- SZÜNET**
- B1 – 10:30-10:45** **Földes Frézia**
In situ gélesedő polimer micelláris rendszerek az orrüreg hatékony antibakteriális terápiájának megvalósítási érdekében
- B2 – 10:45-11:00** **Girst Gábor**
Új, nitrogén tartalmú, hidrokurkumin származékok félszintetikus előállítása, antioxidáns és farmakokinetikai tulajdonságainak vizsgálata
- B3 – 11:00-11:15** **Háznagy Márton Benedek**
Antimikrobiális ekdiszteroidok félszintézise és parazitaellenes aktivitásuk vizsgálata
- B4 – 11:15-11:30** **Hegedűs Dóra**
8-hidroxikinolin és indol vázat tartalmazó biokonjugátumok szintézise
- B5 – 11:30-11:45** **Katona Gábor**
Fajspecifikus albumin nanorészecskék hatásának vizsgálata a hatóanyag intranazális permeabilitására

SZÜNET

- C1 – 12:00-12:15** **Kemény Kata Kira**
Az AQP5 expresszió változása vemhes patkány, illetve terhes humán myometriumban
- C2 – 12:15-12:30** **Kondoros Balázs Attila**
Hatóanyagtartalmú, amorf ciklodextrin komplexek rövid távú stabilitásának vizsgálata
- C3 – 12:30-12:45** **Kovács Dávid**
Kombinált nedves őrlés léptéknövelhetőségének tanulmányozása nanonizált meloxikámot tartalmazó prediszperzió előállítására
- C4 – 12:45-13:00** **Lőrinczi Bálint**
KYNA amidok szerkezeti finomhangolása vér agy gát penetrációra
- C5 – 13:00-13:15** **Németi Gábor**
Potenciális királis farmakonok kromatográfiás kölcsönhatásainak vizsgálata királis állófázisokon
- SZÜNET**
- D1 – 14:00-14:15** **Party Petra**
„Nano-in-micro” szerkezetű inhalációs porok stabilitásvizsgálata és nagy dózisú ibuprofén tartalmú hordozómentes száraz porinhalációs rendszer fejlesztése
- D2 – 14:15-14:30** **Sipos Bence**
Alginát - polimer micella nanokompozitok fejlesztése a hatékony antidiabetikus terápia érdekében
- D3 – 14:30-14:45** **Szarvas Flóra**
Vinpocetin tartalmú mukoadhezív polimer micellák a központi idegrendszer kognitív betegségeinek hatékony kezelése érdekében
- D4 – 14:45-15:00** **Szatmári Péter**
Placentáris ABC transzporterek expressziójának és funkciójának *in vivo* vizsgálata skizofrénia hatására patkányban
- D5 – 15:00-15:15** **Tanács Dániel**
Proilnszármazékok királis UHPLC elválasztása makrociklusos glikopeptid szelektorokon

SZÜNET

- E1 – 15:30-15:45** **Törteli Levente**
Funkcionalizált 4-hidroxikinolin-2-karbonsavak szintézise és továbbalakításai
- E2 – 15:45-16:00** **Vágvölgyi Máté**
Ekdiszteroidok kémiai terének kiterjesztése: bioaktív, lánchasított származékok előállítása és vizsgálata
- E3 – 16:00-16:15** **Varga Patrícia**
Nazális bevétel céljából előállított meloxicám-kálium tartamú poralapú formuláció stabilitásvizsgálata

<https://doi.org/10.14232/gytk.unkp.2023.1>

A1

Bajtel Ákos

SZTE, Gyógyszerésztudományi Kar, Farmakognóziai Intézet

Kannabinoidok pirolízisének vizsgálata, analitikai módszerfejlesztése és pirolízis termékek további azonosítása

A kannabinoidok vizsgálata egészen az 1960-as évekig vezethető vissza, amikor leírták a CBD és a THC szerkezetét. A pirolízisről és folyamatainak felderítéséről már az 1970-es években is voltak tanulmányok [1]. A pirolízis során keletkező termékek meghatározása különböző kromatográfiai módszerekkel történt, amelyek azóta is a vizsgálatok alapját képezik. Manapság előtérbe kerültek a nagyobb érzékenységgel rendelkező, tömegspektrometriával kapcsolt módszerek.

A korábbi pirolízis vizsgálatainkra alapozva célul tűztük ki a pirolízis vizsgálatok folytatását, a körülmények optimalizálását és a keletkező vegyületek azonosítását.

Méretnőveltük a pirolízis reakciót, amely során nagyobb mennyiségű CBD-ből indultunk ki. A reakciót egy feldolgozási fázis követte, amelyet vékonyrétegekromatográfiai módszerrel monitoroztunk. A keletkezett termékek elválasztása során többféle oldószerkeveréket is teszteltünk. A legoptimálisabb oldószerrendszert kiválasztva, ánizsaldehid segítségével, magas hőmérsékleten hívtuk elő a vegyületeket a vékonyrétegeken. A keletkezett termékek részleges azonosítását referencia vegyületek segítségével végeztük el, így megállapítottuk, hogy a reakció sikeresen lejátszódott, és több érdekes vegyület képződött. A keletkezett pirolízis termékek további elválasztása sephadex és szilika oszlopokon történt. Az így kapott frakciók folyadékkromatográfiai és egyéb műszeres szeparációjáról egyeztettünk. Az ígéretes frakciók és az elválasztott tiszta vegyületek biológiai aktivitásának vizsgálata folyamatban van.

A korábbi pirolízis vizsgálatokban több minor kannabinoid és azok származékai is megfigyelhetők voltak [2]. Ezeknek a hatását még nem vizsgálták, így potenciálisan újabb ismeretek gyűjthetők a hatásokat tekintve. Mindemellett az elektronikus cigarettát használók biztonságához is hozzá tudunk járulni azzal, hogy felismerjük az esetlegesen káros és egészségre veszélyes vegyületeket egy-egy pirolízis vizsgálattal, így megakadályozhatjuk a szervezetbe jutásokat. A kannabinoidok vizsgálata egy izgalmas és egyre népszerűbb terület, amely számos kihívást rejt még magában.

Irodalom

[1] Küppers FJEM, Lousberg RJJCh, Bercht CAL, Saleminck CA, Terlouw JK, Heerma W, Laven A. Cannabis—VIII. Tetrahedron 1973, 29: 2797–2802

[2] Czégény Z, Nagy G, Babinszki B, Bajtel Á, Sebestyén Z, Kiss T, Csupor-Löffler B, Tóth B, Csupor D. CBD, a precursor of THC in e-cigarette. Sci Rep 2021; 11:1–6, doi: 10.1038/s41598-021-88389-z.

Témavezetők: Dr. Kiss Tivadar, Dr. Csupor Dezső

<https://doi.org/10.14232/gytk.unkp.2023.2>

A2

Barta Anita

SZTE, Gyógyszerésztudományi Kar, Farmakognóziai Intézet

Juncus fajok, mint ígéretes fenantrénforrások: a *Juncus kraussii* biológiailag aktív vegyületeinek izolálása

A *Juncus* fajok kumarinok, flavonoidok és terpenoidok mellett fenantréneket is tartalmaznak, amelyek az aromás vegyületek egy ritka csoportját alkotják, fenolkarbonsavakból keletkeznek, stilbén prekursorokon keresztül, gyűrűzáródással. Eddig csak néhány növény család fajaiból izoláltak ilyen típusú anyagokat, így előfordulásuk kemotaxonomiai jelentőséggel is bír. A fenantrének leggazdagabb forrásai egyes Orchidaceae fajok, de számos vegyületet közöltek a Juncaceae család fajaiból is. A fenantrének farmakológiai szempontból szintén jelentősek; számos vegyület esetén detektáltak antiproliferatív, gyulladáscsökkentő, antioxidáns, antimikrobiális, spazmolitikus és szorongásoldó hatást. A Farmakognóziai Intézetben indított kutatási program keretében eddig 9 hazai faj fitokémiai és farmakológiai vizsgálatát végezték el és több mint 100 fenantrént izoláltak vagy félszintetizáltak, amelyek közül több rendelkezik jelentős antiproliferatív, illetve antibakteriális hatással. Munkánk célja egy újabb Juncaceae családba tartozó faj, a *J. kraussii* fenantrénjeinek izolálása és szerkezetmeghatározása volt. A növény metanolos kivonata Dél-Afrikából érkezett. Betöményítés és 50%-os metanolban történő oldást követően folyadék-folyadék megosztást végeztünk *n*-hexánnal, kloroformmal és etil-acetáttal. Mivel a fenantrének a kloroformos fázisban dúsultak fel, így ezzel a frakcióval dolgoztunk tovább, amelynek során közepes nyomású folyadékkromatográfiát, vékonyréteg kromatográfiát, géliszűrést és nagy hatékonyságú folyadékkromatográfiát alkalmaztunk. Az izolált vegyületek szerkezetmeghatározása NMR és MS módszerekkel történt. Munkánk eredményeként eddig 4 fenantrént azonosítottunk, további 3 komponens szerkezetmeghatározása folyamatban van.

Irodalom

- [1] Tóth B, Hohmann J, Vasas A. Phenanthrenes: a promising group of plant secondary metabolites. *J Nat Prod* 2018; 81: 661–678
- [2] Bús Cs, Tóth B, Stefkó D, Hohmann J, Vasas A. Family Juncaceae: promising source of biologically active natural phenanthrenes. *Phytochem Rev* 2018; 17: 833–851

Köszönetnyilvánítás

A kutatást az Emberi Erőforrások Minisztériuma UNKP-21-3 kódszámú Új Nemzeti Kiválóság Programja és az NKFIH K128963 projekt támogatta.

Témavezető: Dr. Vasas Andrea

<https://doi.org/10.14232/gytk.unkp.2023.3>

A3

Dávid Csilla Zsuzsanna

SZTE Gyógyszerésztudományi Kar, Farmakognóziai Intézet

A *Lepidium cartilagineum* biológiailag aktív vegyületeinek izolálása és szerkezetmeghatározása

A Brassicaceae családba olyan ismert haszonnövények tartoznak, mint a karfiol, a brokkoli, a fejes káposzta, a mustár vagy a retek. A család fajainak jellemző tartalomanyagai a sokszor csípős ízű, kéntartalmú glükozinolátok. A család egyik genusza a *Lepidium*, amelynek gyógyászati szempontból legismertebb tagja a *Lepidium meyenii* (maca, perui zsázsa, perui ginzeng). Az általam vizsgált faj a macával azonos nemzetségbe tartozó *Lepidium cartilagineum*, azaz a pozsgás zsázsa, amellyel kapcsolatban a szakirodalomban eddig kevés fitokémiai vagy farmakológiai vizsgálatot közöltek [1]. Jelen kutatás keretében célul tűztük ki a *L. cartilagineum* biológiailag aktív vegyületeinek izolálását és szerkezetmeghatározását, valamint a növény illóolaj-összetételének meghatározását.

A pozsgás zsázsa metanolos kivonatából különféle kromatográfiás módszerek (CC, VLC, prep. TLC és HPLC) kombinált alkalmazásával tíz vegyületet, öt fenilpropán származékot (koniferin, dehidrodikoniferil alkohol-4 β -D-glükózid, *eritro*-citruzin A, sziringin és *eritro*-guaiaacilglicerol- β -O-4-szinapiléter), egy ionol-glükozidot (korchoionozid C) és négy nitrogéntartalmú komponenst (nikotinil-alkohol, niacin, *p*-hidroxibenzil-cianid és adenzin) izoláltam. A szerkezetmeghatározások 1D és 2D NMR (JMOC, COSY, HSQC, HMBC NOESY) és MS mérések segítségével történtek. Ezen kívül GC és GC-MS módszerrel meghatároztuk a növény virágzatából desztillált illóolaj összetételét, amelyben 15 vegyületet azonosítottunk és százalékos arányukat is meghatároztuk.

Eredményeink hozzájárulnak a hazai gyógynövénykincs megismeréséhez, feltérképezéséhez. Az új, farmakológiai szempontból is ígéretes természetes vegyületek későbbi gyógyszerfejlesztések modellanyagaiként szolgálhatnak. A kiemelkedően hatásos vegyületek mélyebb hatásmechanizmus vizsgálatra, illetve *in vivo* vizsgálatokra kerülhetnek.

Irodalom

[1] Grigore MN, Oprica L. Halophytes as possible source of antioxidant compounds, in a scenario based on threatened agriculture and food crisis. Iran J Public Health 2015, 44: 1153–1155.

Köszönetnyilvánítás

A kutatást az Emberi Erőforrások Minisztériuma UNKP-21-3 kódszámú Új Nemzeti Kiválóság Programja és a NKFIH (K135845) pályázat támogatta.

Témavezető: Dr. Vasas Andrea

<https://doi.org/10.14232/gytk.unkp.2023.4>

A4

Falusi Fanni

SZTE Gyógyszerésztudományi Kar, Gyógyszertechnológiai és Gyógyszerfelügyeleti Intézet

Bőr barrier funkciót támogató, innovatív dermális habok kutatása és vizsgálata

A gyógyszeres habok ígéretes lehetőséget kínálnak a gyógyszerforma-kutatás területén, mivel alkalmas alternatívái lehetnek a hagyományos dermális hordozórendszereknek. A habok alkalmazhatók kiterjedt vagy szőrrel borított területeken, valamint gyulladt bőrfelületeken, mivel gyorsan és kényelmesen felvihetők a kezelt területre. Könnyedén eloszlanak a bőrön, biztosítva a hatóanyagok azonnali felszívódását, ami kiküszöböli az intenzív dörzsölés szükségességét. Azonban kritikus pontnak számít a hatás kialakulásában a hab hordozórendszer hatóanyag-felszabadulásra és penetrációra kifejtett hatása, amelyhez a habok vizsgálatára alkalmas vizsgálmódszerek fejlesztése kihívást jelentenek a gyógyszertechnológiában.

Kutatómunkám célja, bőr barrier funkciójának biztosítására alkalmas innovatív, dexpanthenol és niacinamid tartalmú habrendszerek kidolgozása. További célom, diklofenák-nátrium modell hatóanyaggal egy azonnali hatóanyag-felszabadulást és mélyebb bőrpenetrációt biztosító hab gyógyszerhordozó-rendszer formulálása és tanulmányozása.

A kutatás első részében dexpanthenol- és niacinamid-tartalmú habkészítményeket formuláltam, majd ezek habstabilitását vizsgáltam makroszkópos „Cylinder” módszerrel. A habkészítmények habszerkezetét fénymikroszkóppal tanulmányoztam, majd Texture analyzer segítségével a habok szétterülő képességét vizsgáltam, a dermális alkalmazás modellezésére. Végül meghatároztam a vitamin tartalmú készítmények bőrfiziológiás paraméterekre (bőrhidratáció, transepidermális vízvesztés) kifejtett hatását.

Munkám második felében a hordozórendszerből történő hatóanyag-felszabadulást és penetrációt vizsgáltam, ahol modell hatóanyagként diklofenák-nátriumot alkalmaztam. Az *in vitro* hatóanyag-felszabadulás vizsgálatához zárt Franz diffúziós cellát használtam, majd Raman spektroszkópiával elemeztem a hatóanyag jelenlétét a bőr különböző rétegeiben. A kapott eredményeket egy azonos hatóanyag koncentrációjú hidrogéllal vettem össze. A diklofenák-nátrium tartalmú habkészítménynek is vizsgáltam a makroszkópos habstabilitását. A készítmény habszerkezetét fénymikroszkóppal elemeztem.

Az egyre növekvő, krónikus bőrbetegségek száma rávilágít az új, dermális, innovatív gyógyszerformák fejlesztésének jelentőségére. Összességében elmondható, hogy a habot képző rendszerekben nagy lehetőség rejlik, nem csak a gyógyszeripar, de a kozmetikai ipar számára is.

Irodalom

- [1] Parsa M, Trybala A, Malik DJ, Starov V. Foam in pharmaceutical and medical applications. *Curr Opin Colloid Interface Sci*. 2019; 44: 153–167.
- [2] Falusi F, Budai-Szűcs M, Csányi E, Berkó S, Spaits T, Csóka I, Kovács A. Investigation of the effect of polymers on dermal foam properties using the QbD approach. *Eur J Pharm Sci* 2022; 173: 106160.

Köszönetnyilvánítás

A kutatást az Emberi Erőforrások Minisztériuma UNKP-21-3-SZTE-149 kódszámú Új Nemzeti Kiválóság Programja támogatta.

Témavezetők: Dr. Berkó Szilvia, Dr. Kovács Anita

<https://doi.org/10.14232/gytk.unkp.2023.5>

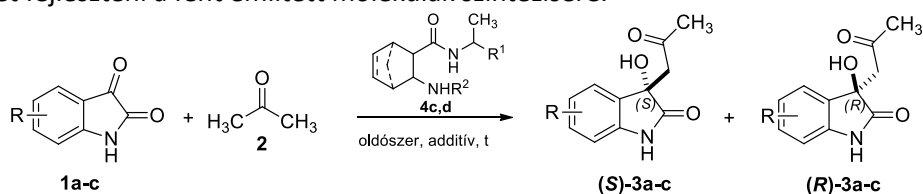
A5

Faragó Tünde

SZTE Gyógyszerésztudományi Kar, Gyógyszerkémiai Intézet

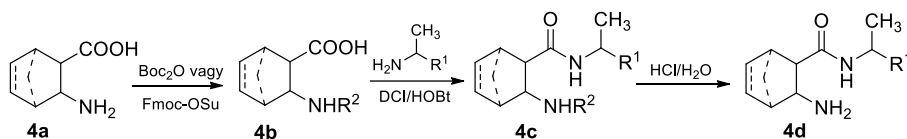
Változatosan szubsztituált enantiomertiszta aliciklusos β -aminosav származékok szintézise és organokatalitikus alkalmazhatóságának vizsgálata izatin aszimmetrikus aldol reakciójával

A természetes királis vegyületek szintézise régóta nagy kihívást jelent szintetikus szerves kémikusok számára, olyan terület, amely folyamatos fejlesztést igényel. Az indolvázás gyógyszerekre nagy igény mutatkozik, széleskörű alkalmazhatóságuk miatt [1]. A 'zöld' kémia egyre inkább központi szerepet kap a vegyiparban és a gyógyszeriparban egyaránt [2,3]. Az úgynevezett organokatalizátorok alkalmazása több szempontból is jó megoldásnak bizonyulhat, mivel egyszerűbb a használatuk, kevésbé toxikusak, hatékonyabbak, mint a fém és enzim katalizátorok [4,5]. Kutatómunkánkkal az antivirális és tumorellenes hatású oxindol tartalmú vegyületek, gyógyszermolekulák előállítását szeretnénk előremozdítani, miközben a fenntartható jövő képét szem előtt tartva próbáltunk zöldebb módszereket fejleszteni a fent említett molekulák szintézisére.



organokatalizátorok **4c,d**: R¹ = C₆H₅, 1-naftil, 2-naftil
R² = H, Boc, Fmoc

a: R = H, b: R = 5-I, c: R = 7-Cl, d: R = 5-F, e: R = 5-NO₂, f: R = 5-Me, g: R = 4,7-diklór, h: R = 5-Br



Az elmúlt évtizedben az indolvázás gyógyszermolekulák előállítását segítő organokatalizátorok fejlesztése és tesztelése kiemelt figyelemre tett szert, viszont ez idáig kevesen foglalkoztak az aliciklusos β -aminosav származékok ilyen jellegű felhasználásával és vizsgálatával. Jelen munka során a **4b** aliciklusos β -aminosav származékokból kiindulva állítottunk elő **4c,d** új, különbözőképpen szubsztituált organokatalizátorokat. Annak érdekében, hogy tanulmányozhassuk és tovább növelhessük a fent említett vegyületek által kifejtett katalitikus hatást, az izatin acetonnal való aszimmetrikus aldol reakcióját választottuk modell reakcióként. Az általunk szintetizált **4c,d** katalizátorok viszonylag jó hatékonysággal (ee% ~57%) eredményezték az (S)-3-hidroxi-3-alkil-2-oxindol (**3a**) terméket, additív jelenlétében, mindössze 30 perc elteltével. Számos szubsztituált izatint tanulmányoztunk, melyek közül kiváló enantiomerfelesleggel kaptuk az (S)-**3b**, (S)-**3c**, (S)-**3f** és (S)-**3h** aldol terméket. A fenti kutatás másik részét képezi az izatin acetonnal való reakciójának golyósmalomban történő vizsgálata.

Irodalmak

- [1] Peddibhotla S. *Curr Bioact Compd* 2009, 5: 20–38
- [2] MacMillan DWC. *Nature* 2008, 455: 304–308.
- [3] Kinsella M, Duggan PG, Lennon CM. *Tetrahedron: Asymmetry* 2011, 22: 1423–1433
- [4] Abbasov ME, Romo D. *Nat Prod Rep* 2014, 31: 1318–1327
- [5] Gavendova M, Lennon CM, Coffey L, Manesiotis P, Kinsella M. *ChemistrySelect* 2019, 4: 8246–8254

Témavezető: Dr. Palkó Márta

<https://doi.org/10.14232/gytk.unkp.2023.6>

B1

Földes Frézia

SZTE Gyógyszerésztudományi Kar, Gyógyszertechnológiai és Gyógyszerfelügyeleti Intézet

In situ gélesedő polimer micelláris rendszerek az orrüreg hatékony antibakteriális terápiájának megvalósítási érdekében

A felső légúti megbetegedések között kiemelt szereppel bírnak a baktériumok okozta felső légúti fertőzések, melyeknek prevalenciája évről évre növekszik. Ennek egyik megoldási lehetősége a helyi, azaz orrüregen keresztüli kezelés, nanomedicinális formulációkkal. A kedvező fizikokémiai paraméterek javítása mellett lehetőségünk van nyújtott hatást is biztosítani, melyre az in situ gérendszerek kiváló megoldást nyújthatnak.

Célunk volt olyan nazális körülmények között in situ gélesedő polimer micellák fejlesztése, amelyek a pediátriában is alkalmazható antibakteriális hatású tobramicint tartalmazzák a szteroid gyulladáscsökkentő dexametazonnal kombinációban.

A polimer micellák a direkt fagyasztva szárítás módszerével készültek, melyeket vízben történő diszpergálás után karakterizáltunk. A gél optimalizáció során a gélesedési időt és hőmérsékletet vizsgáltuk. In vitro hatóanyag leadás és ex vivo permeabilitási vizsgálatainkat nazális körülmények között végeztük. A kapott hatóanyag leadási görbékre kinetikai illesztéseket végeztünk.

Összegzésként elmondható, hogy sikeres előállítást követően tudtuk karakterizálni a három polimerrendszert tartalmazó micelláris oldatokat. Felderítésre került, hogy a TPGS tartalmú, de leginkább a Soluplus®-TPGS rendszerek szignifikánsan magasabb permeációfokozó hatással bírnak, szemben a Soluplus® szolubilizálószerrel. A legoptimálisabb kolloidikai karakterisztikával a bináris rendszer jellemezhető. A termékek nano mérettartományúak és 90%-ot meghaladó bezárási hatékonysággal jellemezhetőek. A géloptimalizáció során sikerült kiválasztanunk azon Poloxamer 407 koncentrációkat, amelyek optimális gélesedési hőmérséklettel, idővel és mukoadhézióhoz vezettek. A megnövekedett mukoadhezív jelleg révén pedig egy nyújtott, de magasabb mértékű hatóanyag leadást és penetrációt tudtunk elérni, ahogy ezt in vitro nazális hatóanyag leadási és ex vivo nazális permeációs vizsgálataink is bebizonyították. Tehát elmondható, hogy az in situ gélesedő polimer micellás rendszerek képesek hosszútávú, kevésbé gyakori adagolás mellett is hatékony antibakteriális és gyulladáscsökkentő hatást kifejteni az orrüregben.

Témavezető: Dr. Katona Gábor

<https://doi.org/10.14232/gytk.unkp.2023.7>

B2

Girst Gábor

SZTE Gyógyszerésztudományi Kar, Farmakognóziai Intézet

Új, nitrogén tartalmú, hidrokurkumin származékok félszintetikus előállítás, antioxidáns és farmakokinetikai tulajdonságainak vizsgálata

A hidrokurkuminok a kurkumin fő I. fázisú metabolitjai. Ezen vegyületek az alapvegyülethez hasonlóan sokoldalú farmakológiai profillal rendelkeznek, de biohasznosulásuk a kurkuminhoz viszonyítva sokkal jobb. Farmakokinetikai tulajdonságai és antioxidáns aktivitása alapján a hexahidrokurkumin (HHC) tekinthető közülük a legígéretesebb vezérmolekulának [1]. A jóváhagyott gyógyszerek nagy része nitrogént tartalmaz, legtöbb esetben heterociklusos formában. A nitron csoport gyógyszervegyületekben ritka, de gyökfogó tulajdonsága miatt ígéretes építőelem lehet: pl. a trolox szerkezetébe építése jelentősen növeli annak antioxidáns potenciálját [2].

Jelen munkánk során célul tűztük ki új, nitrogén tartalmú diaril-heptanoid típusú félszintetikus hidrokurkumin származékok tervezését, előállítását, szerkezeti azonosítását, valamint antioxidáns tulajdonságaik és farmakokinetikai paramétereik vizsgálatát.

A természetben előforduló gingerenon A és dihidrogingerenon A mellett nitrogéntartalmú diaril-heptanoidokat állítottunk elő, mint például nitronokat, oximokat és heterociklusos származékokat. A szintetizált vegyületek antioxidáns tulajdonságait DPPH és oxigéngyök-elnyelő kapacitás (ORAC) teszttel vizsgáltuk. Az oldhatóságot és a membránpermeabilitást (PAMPA-modellen) is megmértük. Néhány farmakokinetikai tulajdonságot *in silico* számítottunk ki.

Változatos eredményeket kaptunk. A legtöbb vizsgált tulajdonság tekintetében néhány új vegyület hatásosabb volt, mint a HHC. Míg a DPPH-teszt során egyik új származék sem mutatott szignifikánsan jobb aktivitást a HHC-hoz képest, az ORAC-teszt során többnek alacsonyabb volt az IC₅₀-értéke. Ez utóbbin a leghatékonyabbnak egy metil-nitron származékot találtunk, amelynek IC₅₀ értéke 180 nM volt. Általában a nitron- és oximszármazékok jobb vízoldhatóságot mutattak, míg a heterociklusos vegyületeknek jobb volt a membrán permeabilitása a HHC-hoz képest. Eredményeink azt mutatják, hogy néhány új nitrogéntartalmú diaril-heptanoid a hexahidrokurkuminnal összehasonlítható gyógyszerkutató potenciállal rendelkezik, és érdemes további vizsgálatokat végezni.

Irodalom

- [1] Girst G, Ötvös SB, Fülöp F, Balogh GT, Hunyadi A. Pharmacokinetics-driven evaluation of the antioxidant activity of curcuminoids and their major reduced metabolites—A medicinal chemistry approach. *Molecules* 2021; 26: 3542
- [2] Balogh GT, Vukics K, Könczöl Á, Kis-Varga Á, Gere A, Fischer J. Nitron derivatives of trolox as neuroprotective agents. *Bioorg Med Chem Lett* 2005; 15: 3012-3015

Köszönetnyilvánítás

A munka a Kutatási és Innovációs Minisztérium ÚNKP-22-4-SZTE-164, NKFIH K-134704 és TKP2021-EGA-32 azonosítójú programjainak a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Alapból finanszírozott szakmai támogatásával készült.

Témavezető: Dr. Hunyadi Attila

<https://doi.org/10.14232/gytk.unkp.2023.8>

B3

Háznagy Márton Benedek

SZTE Gyógyszerésztudományi Kar, Farmakognóziai Intézet

Antimikrobiális ekdiszteroidok félszintézise és parazitaellenes aktivitásuk vizsgálata

A Chagas-kór - kórokozója a *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*), és a Cryptococcosis – melynek kialakulásáért a *Cryptococcus neoformans* (*C. neoformans*) felel - súlyos, életet veszélyeztető betegségek. A beszámoló témája e két betegség kórokozói ellen hatásos ekdiszteroidok előállítása és vizsgálata. Az ekdiszteroidok széles körben elterjedt szteroid vázas vegyületek az élővilágban. Változatos biológiai hatásokkal rendelkeznek [1], többek között antimikrobiális aktivitásuk is említésre kerül a szakirodalomban [2]. Előzetesen, egy nemzetközi együttműködés keretében 52 természetes és félszintetikus ekdiszteroid *T. cruzi* ellenes szűrővizsgálatát végeztük el [3]. Két farmakofórt, a fahéjsav észtert és a terc-butil-oxim étert azonosítottunk, mely elemek ekdiszteroid vázba való beépítésével a hatás erősödése várható. Ezek alapján célul tűztük ki új potens antimikrobiális aktivitású ekdiszteroidok félszintézisét és biológiai aktivitásuk vizsgálatát. Az antitripanoszóma hatású ekdiszteroidok esetén a két hatáshordozó beépítésével összesen 6 új 20-hidroxiekdizon (20E) származékot állítottunk elő. A vegyületek tisztítása fordított fázisú HPLC alkalmazásával történt. Szerkezeti azonosításuk NMR és MS mérésekkel történt. Biológiai vizsgálatuk során leghatékonyabbnak az egyszerűen fahéjsav észterezett terc-butil oxim éter származékok bizonyultak. A *Cryptococcus* ellenes vizsgálatokhoz a 20E-ből két oxim, majd egy új laktám került előállításra. Ezen vegyületek antifungális tesztelése során a kiindulási vegyület 20E csak mérsékelt aktivitást mutatott, míg az oximok hatékonyan gátolták a *C. neoformans* növekedését [4]. Az itt ismertetett eredmények jó példával szolgálnak arra, hogy egy természetes molekula félszintetikus módosításával biológiai aktivitása javítható.

Irodalom

- [1] Dinan L. Phytoecdysteroids: biological aspects. *Phytochemistry* 2001; 57: 325–339
- [2] Aliouche L, Habiba L, Amrani A, León F, Brouard I, Samir et al. Isolation, antioxidant and antimicrobial activities of ecdysteroids from *Serratula cichoracea*. *Curr Bioact Compd* 2018; 14: 60–66
- [3] Háznagy M, Vágyvölgyi M, Krishnan SR, Gertsch J, Hunyadi A. *Planta Med* 2021; 87: 127211.
- [4] Szerencsés B, Vörös M, Bagi K, Háznagy M B, Hunyadi A, Vágyvölgyi Cs, Pfeiffer I, Vágyvölgyi M; Semi-synthetic ecdysteroid 6-oxime derivatives of 20-hydroxyecdysone possess anti-cryptococcal activity *Microbiol Res* 2022; 13: 985–994

Köszönetnyilvánítás

A munka az Új Nemzeti Kiválósági Program (ÚNKP-22-3-SZTE-151) és az NKFIH (K134704) támogatásával valósult meg.

Témavezetők: Dr. Hunyadi Attila, Prof. Dr. Szakonyi Zsolt

<https://doi.org/10.14232/gytk.unkp.2023.9>

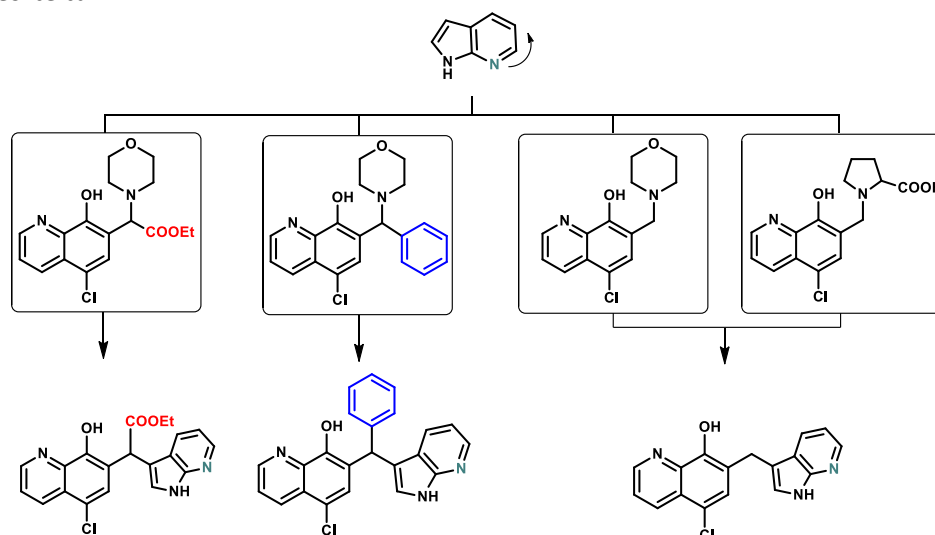
B4

Hegedűs Dóra

SZTE Gyógyszerésztudományi Kar, Gyógyszerkémiai Intézet

8-hidroxikinolin és indol vázat tartalmazó biokonjugátumok szintézise

Irodalmi feljegyzések alapján az enyhe reakciókörülmények között is új C-C kötés kialakítására alkalmas Mannich-reakció kiindulási anyagának tekinthető 8-hidroxikinolin számos biológiai szempontból releváns szerkezet építőeleme [1,2]. Az Intézetben végzett korábbi kutatómunka eredményeként 3-szubsztituált indol származékok előállítását valósították meg direkt aza-Friedel-Crafts reakció révén [3]. Elsődleges célul tűztük ki a Mannich-reakció kiterjesztéseként 5-klór-8-hidroxikinolin vázat tartalmazó prekursor előállítását, majd továbbalakíthatóságának vizsgálatát indollal, illetve 7-azaindollal. A tervezett prekursor előállítása 5-klór-8-hidroxikinolin, morfolin és etil-glioxilát reagáltatásával valósult meg, oldószerként toluolt alkalmazva, mikrohullámú körülmények között. A terméket diizopropil-éterrel való átkristályosítást követően megfelelő tisztasággal izoláltuk. A kívánt biokonjugátumok szintézise *orto*-kinon metid köztiterméken keresztül történt a prekursor vegyület és az indol, illetve 7-azaindol reakciója révén. A prekursor vegyület aldehid-, illetve amin komponensének változtatásával az átalakulásra gyakorolt hatást vizsgáltuk, ezen származékok továbbalakítását indollal, 7-azaindollal teszteltük.



Kutatómunkánk eredményeként a Mannich-reakció kiterjesztését 8-hidroxikinolin vázat tartalmazó prekursor vegyületet állítottunk elő, mely továbbalakítása révén indol vázat tartalmazó biokonjugátumok szintézisét valósítottuk meg.

Irodalom

- [1] Pagett LO, Ed. Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis: Wiley, UK, 19919; Vol. 4, p. 21982.
- [2] Saadeh HA, Sweidan KA, Mubarak MS. Recent advances in the synthesis and biological activity of 8-hydroxyquinolines. *Molecules* 2020; 25: 4321–4347
- [3] Szatmári I, Sas J, Fülöp F. Catalyst-free coupling of indole derivatives with 3,4-dihydroisoquinoline and related compounds. *Tetrahedron Lett.* 2013; 54: 5069–5071

Köszönetnyilvánítás

A munka a Kulturális és Innovációs Minisztérium ÚNKP-22-3 kódszámú Új Nemzeti Kiválóság Programjának a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Alapból finanszírozott szakmai támogatásával készült.

Témavezető: Prof. Dr. Szatmári István

<https://doi.org/10.14232/gytk.unkp.2023.10>

B5

Katona Gábor

SZTE Gyógyszerésztudományi Kar, Gyógyszertechnológiai-és Gyógyszerfelügyeleti Intézet

Fajspecifikus albumin nanorészecskék hatásának vizsgálata a hatóanyag intranazális permeabilitására

A neurodegeneratív betegségek hatékony terápiájában a legnagyobb kihívást a hatóanyag célba juttatása jelenti. A vér-agy gát, mint természetes barrier, védelmi funkciója révén meggátolja egyes hatóanyagok központi idegrendszerbe juttatásának lehetőségét, így jelenleg a terápiában alkalmazott hatóanyagok nagy része rossz biológiai hasznosulást mutat.

Intranazális bevitellel azonban a vér-agy gát megkerülhető, a hatóanyag a szagló idegen keresztüli felszívódásával közvetlen a központi idegrendszerbe („nose-to-brain”), vagy a szisztémás vérkeringésen keresztül közvetlen az agyba juttatható. Különböző fajspecifikus szérumban albuminok (patkány, szarvasmarha, humán) segítségével olyan biodegradábilis nano-gyógyszerhordozó rendszerek formulálhatók, amelyek egyedi szerkezetük révén különböző módon képesek az ornyálkahártyán keresztül felszívódni, ezáltal a bezárt hatóanyagot közvetlen a szisztémás vérkeringésbe, illetve az agyba juttatni [1].

Munkánk során modellhatóanyagként a szelektív nem szteroid gyulladáscsökkentő meloxicamot választottuk, amely hatóanyag előnyös lehet a neurodegeneratív betegségek kialakulásában szerepet játszó neuroinflammáció mérséklésében. Rossz vízoldékonysága révén azonban gyenge biohasznosulást mutat, így nanohordozóba történő inkorporálása terápiásan előnyös lehet.

Kísérleteink magába foglalta a módosított koacervációs eljárással [2] előállított albumin nanorészecskék formulálását és kolloidális tulajdonságainak (méret, polidiszperzitási index, zeta potenciál, bezárási hatékonyság) karakterizálását, valamint a „nose-to-brain” alkalmazhatóságuk vizsgálatát in vitro sejtvonalas (RPMI 2650), vér-agy gát permeabilitás (PAMPA) és hatóanyagleadás vizsgálatok segítségével.

Eredményeink alapján elmondható, hogy a különböző fajspecifikus albumin nanohordozó rendszerek sajátos tulajdonságokkal rendelkeznek, különböző mértékben jutnak át a biológiai barrieren és adják le a bezárt hatóanyagot. Terápiás szempontból a humán szérumban albumin alkalmazása fokozottan előnyös lehet.

Irodalom

- [1] Srivastava A, Prajapati A. Albumin and functionalized albumin nanoparticles: Production strategies, characterization, and target indications. *Asian Biomed* 2020; 14: 217–242
- [2] Katona G, Sipos B, Csóka I. Risk-Assessment-Based Optimization Favours the Development of Albumin Nanoparticles with Proper Characteristics Prior to Drug Loading. *Pharmaceutics* 2022;14: 2036

Köszönetnyilvánítás

A kutatómunka a Kulturális és Innovációs Minisztérium ÚNKP-22-5–SZTE-579 kódszámú Új Nemzeti Kiválóság Programjának a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs alapról finanszírozott szakmai támogatásával készült.

<https://doi.org/10.14232/gytk.unkp.2023.11>

C1

Kemény Kata Kira

SZTE Gyógyszerésztudományi Kar, Gyógyszerhatástani és Biofarmáciai Intézet

Az AQP5 expresszió változása vemhes patkány, illetve terhes humán myometriumban

Az aquaporin (AQP) vízcsatornák többek között a női reproduktív szövetekben is expresszálódnak, és feltételezhetően fontos szerepet játszanak a terhesség alatt [1]. Munkacsoportunk korábban az AQP5 izoformát találta dominánsnak a késői vemhes patkányok méhében, amely magas expressziója az ellés napjára drámaian lecsökkent [2]. Vizsgálataink célja az AQP5 szülésben betöltött jelentőségének bemutatása, illetve annak vizsgálata, hogy egy jelenleg terápiában használt tokolitikus hatóanyag (terbutalin) hogyan befolyásolja az AQP5 expressziót.

Vizsgálatainkat vemhes Sprague-Dawley patkányokon végeztük. A terbutalin kezelés a vemhesség 22. napján, majd az uterusok eltávolítása a kezelés után 30, 60 és 90 perccel történt. Az AQP5 terhesség hosszára kifejtett hatását AQP5 siRNS-sel vizsgáltuk, amellyel az állatokat a vemhesség 20. napján kezeltük. Molekuláris vizsgálataink során az mRNA, illetve a fehérje expressziókat RT-PCR és Western blot technikákkal határoztuk meg.

Az AQP5 mRNA és fehérje expressziója a kezelés után 30 és 60 perccel szignifikánsan megnőtt, viszont 90 perccel a kezelés után szignifikánsan csökkent. Az AQP5 siRNS kezelést követően az AQP5 mRNA és fehérje expressziója szignifikánsan csökkent, illetve a kezelt állatok szignifikánsan hamarabb ellettek, mint a kontroll társaik.

Az eredmények alapján megállapítható, hogy az AQP5 expresszió befolyásolható terbutalin kezeléssel, időfüggő módon. Továbbá megállapítható, hogy az AQP5 expresszió csökkenése az uterus kontrakciók fokozódásához vezet, ami a hamarabb bekövetkezett ellésben mutatkozik meg.

Kutatásaink hozzájárulhatnak a szülés és koraszülés pontos mechanizmusának megértéséhez, és egy új lehetséges tokolitikus támadáspont megismeréséhez.

Irodalom

- [1] Zhu C, Jiang Z, Bazer FW, Johnson GA, Burghardt RC, Wu G. *Front Biosci* 2015; 20: 838–871.
[2] Ducza E, Seres AB, Hajagos-Tóth J, Falkay G, Gáspár R. *Mol Reprod Dev.* 2014; 81: 524–530.

Állatetikai engedély: Az állatok kezelését az Európai Közösségek Tanácsának irányelvei (2010/63/EU) és a kutatás során az állatok védelméről szóló magyar törvény (XXVIII. törvény 32. cikk) szerint végeztük. Valamennyi állatkísérletet a Magyar Állatkutatói Etikai Bizottság jóváhagyásával végeztünk (nyilvántartási szám: IV/2767/2020).

Köszönetnyilvánítás

A munka a kulturális és Innovációs Minisztérium ÚNKP-22-3 -SZTE-153 kódszámú Új Nemzeti Kiválóság programja és a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal (NKFI-FK19-132499) pályázat szakmai támogatásával készült.

Témavezető: Dr. Ducza Eszter

<https://doi.org/10.14232/gytk.unkp.2023.12>

C2

Kondoros Balázs Attila

SZTE Gyógyszerésztudományi Kar, Gyógyszertechnológiai és Gyógyszerfelügyeleti Intézet
Hatóanyagtartalmú, amorf ciklodextrin komplexek rövid távú stabilitásának vizsgálata

A vízben nehezen oldódó hatóanyagok oldódási sebessége fokozható a szemcseméretük csökkentésével. Ehhez széles körben ismertek a laboratóriumi és ipari körülmények között alkalmazható őrlőeszközök. A tudományos publikációk egyre inkább összpontosítanak az őrlésre, mint kémiai átalakulásokat indukáló eljárásra. A mechanokémiai aktiváció alapú reakciók alkalmazása lehetővé teszi alapanyagok szintézisét és intermedierek (pl. ciklodextrines (CD-es) komplexek) előállítását egyaránt. A CD-ek vízoldékony ciklikus oligoszacharidok, melyek képesek a rosszul oldódó hatóanyagokat lipofil üregükbe zárni, ezzel növelve azok oldhatóságát és stabilitását. Mivel az őrléssel történő ciklodextrines komplexálás nem igényel oldószert, környezetvédelmi és gazdasági szempontból is előnyös. A témában két közleményünk jelent meg [1,2].

Munkánk során célunk volt a korábbi adatok alapján a komplexek előállítása, valamint különböző körülmények között tárolt, előre meghatározott időközönként vett minták vizsgálata.

A kutatásunk során terbinafin hidrokloridot (TER) és fenofibrátot (FEN) használtunk hatóanyagként, valamint dimetil- β -ciklodextrint (DIMEB) CD-származékként. Az őrlést bolygómalomban végeztük, és a folyamatot szakaszosan vett minták krisztallográfiai méréseivel monitoroztuk. Az elkészült mintákat lezárt fiolákban tároltuk, és valós idejű, valamint forszírozott stabilitási vizsgálatoknak vetettük alá.

Az oldószeres módszerrel és az őrlés során mindkét hatóanyaggal sikerült amorf terméket előállítanunk. Vibrációs spektroszkópiai mérések eredményei alapján mindkét hatóanyag intermolekuláris kölcsönhatásba lépett a CD-nel. A valós idejű stabilitási vizsgálatok során nem tapasztaltunk változást a termékek termoanalitikai és kristályos tulajdonságaiban. A TER esetében ugyanezt tapasztaltuk a forszírozott stabilitási vizsgálatok során is. Azonban a FEN ilyen körülmények között már kristályos tulajdonságokat mutatott, de a kikristályosodott anyag nem egyezett meg az eredeti hatóanyaggal. Tehát a különböző hatóanyagokkal előállított termékek stabilitása eltért, azonban az alkalmazott előállítási módszerek között nem találtunk különbséget.

Irodalom

- [1] Kondoros BA, Jójárt-Laczkovich O, Berkesi O, Szabó-Révész P, Csóka I, Ambrus R, Aigner Z. Development of solvent-free co-ground method to produce terbinafine hydrochloride cyclodextrin binary systems; structural and *in vitro* characterizations. *Pharmaceutics* 2022, 14: 744.
- [2] Kondoros BA, Berkesi O, Tóth Z, Aigner Z, Ambrus R, Csóka I. Cyclodextrin complexation of fenofibrate by co-grinding method and monitoring the process using complementary analytical tools. *Pharmaceutics* 2022, 14: 1329.

Köszönetnyilvánítás

A munka az Innovációs és Technológiai Minisztérium ÚNKP-22-3 kódszámú Új Nemzeti Kiválóság Programjának a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Alapból finanszírozott szakmai támogatásával készült.

Témavezető: Dr. Ambrus Rita, Prof. Dr. Csóka Ildikó

<https://doi.org/10.14232/gytk.unkp.2023.13>

C3

Kovács Dávid

SZTE Gyógyszerésztudományi Kar, Gyógyzertechnológiai és Gyógyszerfelügyeleti Intézet

Kombinált nedves őrlés léptéknövelhetőségének tanulmányozása nanonizált meloxicámot tartalmazó prediszperzió előállítására céljából

A 2021-es évben elkezdett kutatási téma során nano mérettartományú meloxicám hatóanyag kombinált nedves őrléses előállítását, és ennek a folyamatnak a tízszeres léptéknövelését tanulmányoztuk. A nanotechnológiai kutatócsoport előzetes eredményei alapján, először 200 ml per os bevételre szánt prediszperziót állítottunk elő laborméretben, majd ezt követően kezdtünk el a tízszeres léptéknövelés megvalósításán dolgozni.

Célkitűzésünk a kombinált nedves őrlés során bekövetkezett fizikai-kémiai változások feltérképezése, in vitro és gyógyszerforma vizsgálatok elvégzése, és a folyamat tízszeres léptéknövelése.

Őrléseink során azt tapasztaltuk, hogy laborméretben 50 percen át 500 RPM alkalmazásával tudjuk a legkisebb szemcseméretet elérni. A kritikus őrlési paraméterek meghatározása után dolgoztuk az őrlés tízszeres léptéknövelését. A prediszperziók léptéknövelt méretben való előállítását követően, pedig elkezdtük a két különböző méretben előállított minták összehasonlítását. Ezen vizsgálatok az alábbiak voltak:

- Fizikai-kémiai vizsgálatok: szemcsék morfológiája; szemcseméret vizsgálat; differenciál pásztázó kalorimetria; porröntgen diffrakció; nedvesedési peremszög; Fourier transzformációs infravörös spektroszkópia
- *In vitro* vizsgálatok: hatóanyag felszabadulás; kioldódás kinetika; citotoxicitás vizsgálat
- Gyógyszerforma vizsgálatok: reszuspendálhatóság; aggregáció vizsgálat; hatóanyag tartalom és egységesség vizsgálat

Eddigi eredményeink alapján elmondható, hogy munkánk során per os bevételre szánt nano méretű meloxicámot tartalmazó szuszpenziót állítottunk elő laborméretben, majd a kritikus őrlési paramétereket meghatározva léptéknövelt méretben egyaránt. A két méretben előállított termék összehasonlító vizsgálata során megállapítottuk, hogy a hatóanyag kristályos formában van jelen, valamint mindkét minta kioldódási görbéje közel azonos lefutást mutatott. Eddigi eredményeink alapján elmondható, hogy a léptéknövelt módszer ígéretesnek tűnik nanoméretű meloxicám előállítására, ami előrevetíti a gyártás ipari méretekben történő megvalósításának lehetőségét is.

Irodalom

- [1] Mio H, Kano J, Saito F. Scale-up method of planetary ball mill. *Chem Eng Sci* 2004; 59: 5909–5916
- [2] Rosenkranz S, Breitung-Faes S, Kwade A. Experimental investigations and modelling of the ball motion in planetary ball mills. *Powder Technol* 2011; 212: 224–230
- [3] Bartos Cs, Szabó-Révész P, Bartos Cs, Katona G, Jójárt-Laczkovich O, Ambrus R. The effect of an optimized wet milling technology on the crystallinity, morphology and dissolution properties of micro- and nanonized meloxicam. *Molecules* 2016; 21: 507

Témavezető: Dr. Ambrus Rita

<https://doi.org/10.14232/gytk.unkp.2023.14>

C4

Lőrinczi Bálint

SZTE Gyógyszerésztudományi Kar, Gyógyszerkémiai Intézet

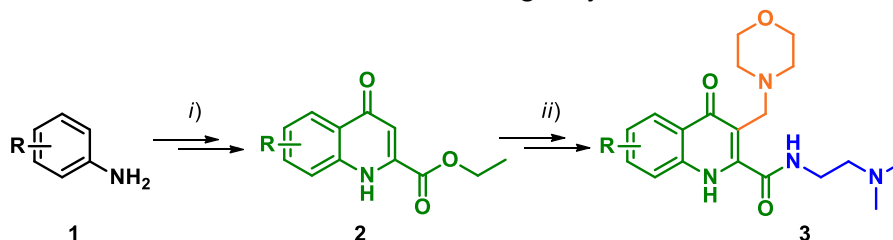
KYNA amidok szerkezeti finomhangolása vér-agy gát penetrációra

A WHO 2019-ban megjelent beszámolója alapján a világ halálozásainak 55 %-ért 10 betegségtípus felelős. Vezető helyen helyezkednek el az Alzheimer és demenciával kapcsolatos betegségek. Az egyik jelenleg is futó, többek között a Gyógyszerkémiai Intézetet is magába foglaló kutatómunka középpontjában a kinurénsav áll. Az elmúlt évtizedekben kimutatták, hogy ezen vegyület endogén neuroprotektív funkcióval bírhat [1,2], így kiemelt szerepet tölthet be az demenciával folytatott harcban. Ezen szervezetünkben betöltött fontos szerepe, illetve alacsony vér–agy gát penetrációjának megkerülésére célszerű új származékok szintézise.

Számos eddigi származék közül az oldalláncukban tercier nitrogént tartalmazó amidok bizonyultak a leghatásosabbaknak [3]. Ezen kationos centrum bevitelére egy új lehetőség a kinurénsav módosított Mannich reakcióban (*mMr*) történő továbbalakítása, amivel sikerült a központi idegrendszerbe potenciálisan átjutó aminoalkilezett származékok szintézisét megvalósítani [4].

A kutatómunka során célkitűzésünk a korábbi penetrációs vizsgálatokban legjobbnak bizonyuló származék B-gyűrűn szubsztituált analógjainak szintetizálása volt. Ugyanakkor kooperáció keretén belül tervünk volt ezen származékok vér–agy gát penetrációjának vizsgálata is *in vitro* körülmények között.

A reakcióhoz első ízben 2-, 3- és 4-klór szubsztituált anilineket terveztünk felhasználni, amit később a metoxi és fluor funkcionális analógokra is kiterjesztettünk. A megfelelően szubsztituált származékok szintézisét korábbi kutatómunkánk során sikeresen optimalizált eljárással hajtottuk végre [5]. Az így előállított észter származékokat ezt követően direkt amidálással alakítottuk tovább a tercier nitrogént tartalmazó analógokká. Az utolsó aminoalkilezési reakciót –és így a céltermékek előállítását– a vegyületek *mMr*-ban történő átalakításával terveztük végrehajtani.



A reakciók eredményeként 12 darab irodalomban még nem ismert amid, illetve ezek 11 aminoalkilezett származékát sikerült előállítanunk. A következő lépés, azaz a kooperációs partnereink által végzett *in vitro* vér-agy gát penetrációs vizsgálatok jelenleg is folyamatban vannak.

Irodalom

- [1] Fülöp F, Szatmári I, Vámos E, Zádori D, Toldi J, Vécsei L. Syntheses, transformations and pharmaceutical applications of kynurenic acid derivatives *Curr Med Chem* 2009; 16: 4828–4842
- [2] Nilsson LK, Linderholm KR, Engberg G, Paulson L, Blennow K, Lindström LH, Nordin C, Karanti A, Persson P, Erhardt S. Elevated levels of kynurenic acid in the cerebrospinal fluid of male patients with schizophrenia *Schizophr Re.* 2005; 80: 315-322
- [3] Zádori D, Nyiri G, Szőnyi A, Szatmári I, Fülöp F, Toldi J, Freund FT, Vécsei L, Klivényi P. Neuroprotective effects of a novel kynurenic acid analogue in a transgenic mouse model of Huntington's disease *J Neural Transm* 2011; 118: 865–875
- [4] Molnár K, Lőrinczi B, Fazakas C, Szatmári I, Fülöp F, Kmetykó N, Berkecz R, Ilisz I, Krizbai AI, Wilhelm I, Vécsei L. SZR-104, a novel kynurenic acid analogue with high permeability through the blood–brain barrier. *Pharmaceutics* 2021; 13: 61
- [5] Lőrinczi B, Csámpai A, Fülöp F, Szatmári I. Synthesis of new C-3 substituted kynurenic acid derivatives *Molecules* 2020; 25: 937

Köszönetnyilvánítás

A munka a Richter Gedeon Nyrt. Centenárium Alapítvány kutatási támogatásával támogatásával készült.

<https://doi.org/10.14232/gytk.unkp.2023.15>

C5

Németi Gábor

SZTE Gyógyszerésztudományi Kar, Gyógyszeranalitikai Intézet

Potenciális királis farmakonok kromatográfias kölcsönhatásainak vizsgálata királis állófázisokon

A kiralitás kiemelt fontosságú a modern gyógyszeriparban, hiszen számos készítmény tartalmaz királis hatóanyagot, melyek sztereoiszomerei különböző hatást fejthetnek ki. *N*-azol és *N*-benzoazol funkciós csoportokat tartalmazó lakton- és amid alapvázú potenciális királis farmakonok enantiomereinek elválasztását sikeresen elvégeztük poliszacharid típusú királis állófázisokon. A sav és bázis adalékok kis mértékben hatással voltak az állófázis enantiomerfelismerő képességére és a retencióra is mind normál fázisú, mind poláris szerves módban. Az eluensösszetétel jelentős hatással volt az elválasztásra mindkét kromatográfias módban, számos esetben megfigyeltük az enantiomerek elúciós sorrendjének megfordulását is. A kromatográfias paraméterek elemzésével szerkezet-retenciós összefüggéseket tártunk fel az állófázis szelektora és a mintavegyületek között. vizsgálatát normál fázisú és poláris szerves módban is elvégeztük. A poliszacharid állófázisokat elterjedten, széles körben alkalmazzák, ennek ellenére a rájuk jellemző hiszterézist csak nemrégiben írták le először tudományos igényű részletességgel [1]. A hiszterézis vizsgálatát normál fázisú és poláris szerves módban is elvégeztük, számos mintavegyület jelentős mértékű hiszterézist mutatott, elsősorban az amilóz *trisz*-(3,5-dimetil-fenil)-karbamát (ADMPC) alapú Amylose-1 kolonna esetén. Az így kapott kromatográfias paraméterekkel tovább számolva sikerült konfiguráció-hiszterézis összefüggéseket is megállapítanunk.

Irodalom

- [1] Horváth S, Németh G. Hysteresis of retention and enantioselectivity on amylose tris(3,5-dimethylphenylcarbamate) chiral stationary phases in mixtures of 2-propanol and methanol. *J Chromatography A* 2018; 1568: 149–159

Köszönetnyilvánítás

A munka az Innovációs és Technológiai Minisztérium ÚNKP-22-3-SZTE-156 kódszámú Új Nemzeti Kiválóság Programjának a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs alpból finanszírozott szakmai támogatásával készült.

Témavezető: Prof. Dr. Ilisz István

<https://doi.org/10.14232/gytk.unkp.2023.16>

D1

Party Petra

SZTE Gyógyszerésztudományi Kar, Gyógyszertechnológiai-és Gyógyszerfelügyeleti Intézet
„Nano-in-micro” szerkezetű inhalációs porok stabilitásvizsgálata és nagy dózisú ibuprofén tartalmú hordozómentes száraz porinhalációs rendszer fejlesztése

Különböző tüdőmegbetegedések terápiájában a lokális gyulladás kezelésére alkalmazhatóak nem-szteroid gyulladásgátló gyógyszerek. Per os bevitellel a hatóanyagokból nagy dózis szükséges, azonban közvetlen a tüdőbe juttatásukal kevesebb mennyiség is elegendő, így csökkenthetőek a nemkívánt mellékhatások [1].

Célul tűztük ki nanonizált meloxicám tartalmú száraz porinhalációs rendszerek stabilitásvizsgálatát és mikronizált ibuprofén tartalmú inhalációs porok fejlesztését. Mindkét esetben kombinált előállítás technikát alkalmaztunk: a hatóanyag nedves őrlése után a száraz porinhalációs készítményeket formuláltunk porlasztva-szárító berendezéssel. Formulációktól szférikus alakot, gyors hatóanyag-leadást és megfelelő aerodinamikai tulajdonságokat vártunk.

A meloxicámot polivinil-alkohol oldatban diszpergálva őrlöttük. A kapott nanoszuszpenzióból leucin alkalmazásával nano porlasztva-szárítással formuláltuk az inhalációs port. A következő vizsgálatokat végeztük el 1 nap, 6 és 12 hónap után: szemcseméret analízis (lézer diffrakció, dinamikus fényszórás mérés) morfológia (pásztázó elektronmikroszkóp) szerkezet (porröntgen diffraktométer, differenciális pásztázó kaloriméter), in vitro kioldódás mesterséges tüdőfolyadékban, in vitro aerodinamika (Andersen-féle kaszkádimpaktor) [2]. Ibuprofén tartalmú preszuszpenziót állítottunk elő bolygómalomban történő nedves őrléssel. Mini porlasztva-szárító berendezés alkalmazásával, inhalációs porokat formuláltunk a mikro szuszpenzióból. Mannitot és leucint alkalmaztunk segédanyagként. A következő vizsgálatok végeztük el: szemcseméret analízis, sűrűségmérés, morfológia, szerkezet, in vitro kioldódás in vitro aerodinamikai vizsgálat [3].

A stabilitási vizsgálat eredményei azt mutatták, hogy a formuláció 6 és 12 hónapos tárolás után is megőrizte kritikus paramétereit. Sikeresen állítottunk elő IBU tartalmú mikroszuszpenziót, majd porlasztva-szárítással száraz, inhalációra alkalmas, szférikus, kis sűrűségű részecskéket formuláltunk. Az IBU megnövelt felülete és amorfizációja gyorsabb hatóanyag felszabadulást eredményezett. Az in vitro aerodinamikai vizsgálat alapján nagy tüdődepozíció és megfelelő aerodinamikai átmérő volt jellemző.

Mindkét készítmények innovatív kezelést nyújthat tüdőbetegségek kezelésére, javítva a betegek életminőségét.

Irodalom

- [1] Scherließ R, Bock S, Bungert N, Neustock A, Valentin L. Particle engineering in dry powders for inhalation. *Eur J Pharm Sci* 2022; 172
- [2] Party P, Kókai D, Burián K, Nagy A, Hopp B, Ambrus R. Development of extra-fine particles containing nanosized meloxicam for deep pulmonary delivery: in vitro aerodynamic and cell line measurements. *Eur J Pharm Sci* 2022; 176: 106247
- [3] Party P, Klement ML, Révész PS, Ambrus R. Preparation and characterization of ibuprofen containing nano - embedded - microparticles for pulmonary delivery. *Pharmaceutics* 2023; 15: 1–16.

Köszönetnyilvánítás

A munka a Kulturális és Innovációs Minisztérium ÚNKP-22-SZTE-157 kódszámú Új Nemzeti Kiválóság Programjának a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Alapból finanszírozott szakmai támogatásával készült

Témavezető: Dr. Ambrus Rita

<https://doi.org/10.14232/gytk.unkp.2023.17>

D2

Sipos Bence

SZTE Gyógyszerésztudományi Kar, Gyógyszertechnológiai és Gyógyszerfelügyeleti Intézet

Alginát - polimer micella nanokompozitok fejlesztése a hatékony antidiabetikus terápia érdekében

A polimer micellák értéknövelt jelleggel bírnak, hiszen képesek növelni a hatóanyagok biohasznosulását. Egyik legfőbb előnyük a gyors, azonnali hatóanyag-leadás, amelyet azonban nem minden terápiás protokoll igényel, csakúgy, mint a 2. típusú diabétesz esetén, ahol fontosabb a stabil vércukorszint megtartása, mintsem az azonnali válaszreakció [1]. Ezt módosított hatóanyag-leadással bíró mátrixrendszerekkel képesek vagyunk kontrollálni és lassítani, mint például nátrium-alginát gyöngyökkel [2].

Kutatómunkánk célja volt egy olyan készítmény fejlesztése, amely polimer micellába zárva tartalmaz pioglitazon-hidrokloridot, melyet metformin-hidrokloriddal együtt ko-formulálva alginát gyöngyökbe építettünk, majd e készítmény hatóanyag-leadás profiljának vizsgálata.

A polimer micellák optimalizációja sikeresen lezajlott 2^3 faktoriális kísérlettervezés segítségével, eredményeképpen monodiszperz, megfelelő kolloidális stabilitású nanorészecskék kerültek előállításra. A gyöngyök optimalizációja Box-Behnken-féle faktoriális kísérlettervezéssel szintén sikeresnek bizonyult. A hatóanyag-leadás nyújtott lett, mely igazodik a stabil vércukorszint biztosításának igényéhez. Emellett kedvező duzzadási értékkel is bírnak a fagyasztva szárított gyöngyök.

Összességében elmondható, hogy sikeresen bebizonyítottuk, hogy a polimer micellákra jellemző burst-effektust, azaz azonnali hatóanyag-leadást képesek voltunk kontrollálni a nátrium-alginát gyöngyök formulálása segítségével, így igazodva a folyamatos vércukorszint csökkentő terápiás igényekhez.

Irodalom

[1] Croy SR, Kwon GS. Polymeric micelles for drug delivery. *Curr Pharm Des* 2006; 12: 4669–4684.

[2] Sachan NK, Pushkar S, Jha A, Bhattcharya A. Sodium alginate: the wonder polymer for controlled drug delivery. *J Pharm Res* 2009; 2: 1191–1199.

Köszönetnyilvánítás

A munka az Innovációs és Technológiai Minisztérium ÚNKP-22-3-SZTE-160 kódszámú Új Nemzeti Kiválósági Programjának a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Alapból finanszírozott szakmai támogatásával készült.

Témavezető: Dr. Katona Gábor

<https://doi.org/10.14232/gytk.unkp.2023.18>

D3

Szarvas Flóra

SZTE Gyógyszerésztudományi Kar, Gyógyszertechnológiai-és Gyógyszerfelügyeleti Intézet

Vinpocetin tartalmú mukoadhezív polimer micellák a központi idegrendszer kognitív betegségeinek hatékony kezelése érdekében

A demencia – mint kognitív betegség - terápiájában kiemelt szerepet játszik hatóanyagként a vinpocetin, amely lokális keringésjavító hatása mellett képes a kognitív funkciók kiesésének progresszióját elnyújtani. A hatóanyag csekély vízdékonysága nagy kihívást jelent, emiatt hagyományos gyógyszerformákban gyakori adagolás és magas dózis mellett alkalmazzák, amely sok mellékhatással és a beteg compliance csökkenésével járhat.

Célunk volt nazális körülmények között mukoadhezív jelleggel rendelkező polimer micella formulációk kifejlesztése, amelyek magas permeabilitási készségük miatt képesek a központi idegrendszerbe hatékonyan eljuttatni a hatóanyagot és biztosítják a megfelelő koncentrációt biztosítani. A terméket nano porlasztva szárítással állítottuk elő, majd a micellák karakterizációját követően nazális körülmények között megvizsgáltuk a mukoadhezív sajátságukat, valamint reológiai jellegüket. In vitro vizsgálataink során hatóanyagleadást, nazális és vér-agy gát lipideken keresztüli permeabilitást modelleztünk, amely biztosítja a gyors hatóanyag leadást. A megfelelő szemcse- és részecskekarakterisztikával rendelkező polimer micella formulációk a kiválasztott mukoadhezív segédanyagok hatására nagymértékű mukoadhezív erővel és munkával jellemezhetőek kiegészülve az optimálisan alacsony viszkozitással.

Összességében elmondható, hogy sikeresen állítottuk elő vinpocetin tartalmú formulációkat, amelyek hatékonyak lehetnek a sikeres központi idegrendszerbe történő hatóanyag bevitelben, és ezzel új utat nyithatnak a demencia terápiájában.

Irodalom

- [1] Pepić I, Lovrić J, Filipović-Grčić J. How do polymeric micelles cross epithelial barriers? Eur J Pharm Sci. 2013; 50: 42–55.
- [2] Kashyap K, Shukla R. Drug delivery and targeting to the brain through nasal route: mechanisms, applications and challenges. Curr Drug Deliv 2019; 16: 887–901

Köszönetnyilvánítás

A munka az Innovációs és Technológiai Minisztérium ÚNKP-22-3-SZTE-143 kódszámú Új Nemzeti Kiválósági Programjának a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Alapból finanszírozott szakmai támogatásával készült.

Témavezető: Dr. Katona Gábor

<https://doi.org/10.14232/gytk.unkp.2023.19>

D4

Szatmári Péter

SZTE Gyógyszerésztudományi Kar, Gyógyszerhatástani és Biofarmáciai Intézet

Placentáris ABC transzporterek expressziójának és funkciójának *in vivo* vizsgálata skizofrénia hatására patkányban

A magzati gyógyszer expozíció kialakításában kitüntetett szereppel bírnak a placentáris ABC transzporterek, melyek közül a legjelentősebbek a P-glikoprotein (P-gp, ABCB1), valamint a mellrák-rezisztencia fehérje (BCRP, ABCG2). Expressziójuk számos faktorok által kontrollált a terhesség során és megváltozásuk esetén módosulhat a gyógyszerek magzatba jutott koncentrációja. Célunk megvizsgálni a skizofrénia hatását a placentáris P-gp és BCRP mRNS és fehérje expresszióra, valamint a magzati gyógyszer koncentrációra és a placenta epigenetikai mintázatára patkányban.

A skizofrénia modellezésére szelektíven szaporított, szociálisan izolált és ketaminnal kezelt Wistar patkányokat, kontrollként kezeletlen állatokat használtunk (állatetikai engedély száma: XIV/1248/2018). Az ABCB1a/b és ABCG2 mRNS és fehérje expressziójának meghatározását a placentában RT-PCR és Western blot technikával végeztük a vemhesség 15., 18., 20., 21., 22. napján, míg a placenta epigenetikai mintázatait kolorimetriás kittel detektáltuk. A magzati vérplazmaszintet HPLC módszerrel vizsgáltuk *per os* fexofenadinnal (10 mg/ttkg) kezelt állatokon a vemhesség 21. és 22. napján.

A skizoid patkány modellben az ABCB1a mRNS expressziója lecsökkent a vemhesség 20., 21. és 22. napján, míg az ABCB1b mRNS szintje megemelkedett a 22. napon a kontroll csoporthoz képest. A BCRP fehérje expressziója az utolsó vemhességi napon a felére csökkent a skizoid állatokban, míg a P-gp fehérje expressziója az ABCB1a mRNS expressziójával van korrelációban. A placenta hiszton-acetiltransferáz aktivitása lecsökkent, míg a DNS-metiláltsági foka és a magzatok fexofenadin plazmakoncentrációja szignifikánsan megemelkedett a vemhesség utolsó napjain a skizoid egyedekben.

Eredményeink alapján megállapíthatjuk, hogy a skizofrénia megváltoztathatja a placenta epigenetikai mintázatát, ami szerepet játszhat a transzporterek expressziójának csökkenésében a vemhesség utolsó napjain, ezáltal magasabb gyógyszerkoncentrációt eredményezve a magzatban.

Köszönetnyilvánítás

A munka az Innovációs és Technológiai Minisztérium ÚNKP-22-3-SZTE-161 kódszámú Új Nemzeti Kiválósági Programjának a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Alapból finanszírozott szakmai támogatásával készült.

Témavezető: Dr. Ducza Eszter

<https://doi.org/10.14232/gytk.unkp.2023.20>

D5

Tanács Dániel

SZTE Gyógyszerésztudományi Kar, Gyógyszeranalitikai Intézet

Prolinszármazékok királis UHPLC elválasztása makrociklusos glikopeptid szelektorokon

A királis vegyületek enantiomereinek vizsgálata rendkívül fontos a gyógyszeripar számára, mivel az egyes enantiomereknek rendkívül eltérő biológiai hatásai lehetnek. Számos esetben az enantiomertiszta szintézis vagy nem lehetséges, vagy rendkívül bonyolult és drága eljárás, így gyakran a nem enantiomertiszta elegyeket választják szét. Erre elterjedt módszer a királis kromatográfia.

Aminosavakat és peptideket régóta alkalmaznak gyógyszerként és egy ideje előtérbe kerültek olyan aminosavak alkalmazása is, amik a természetben nem fordulnak elő. A prolin az egyetlen természetesen előforduló szekunder aminosav és nagyon fontos szerepe van bizonyos másodlagos fehérjeszerkezetek kialakításában. A prolin módosításának hatásait régóta kutatják, azonban a funkcionizálás elsősorban a 3., 4. és 5. szénatomon történtek és ezek királis elválasztását többen is leírták. Ezzel szemben kevesen foglalkoztak a 2. szénatomon történő funkcionizálással és az ezzel járó hatások kivizsgálásával.

A munkám során egy ultranagyhatékonyságú folyadékkromatográfiás rendszert alkalmaztam, amely tartalmazott egy tömegspektrométert is detektorként. Az elválasztásokhoz héjszerkeztű szilikagyönggyökkel töltött oszlopokat alkalmaztam, amelyeken szelektorként makrociklusos glikopeptideket voltak kémiaiilag megkötve. Vizsgáltam több eluensösszetétel hatását is a visszatartásokra és elválasztásokra, továbbá a poláris módosítók minőségének és mennyiségének hatását, valamint az oszlop hőmérsékletének és az áramlási sebességnek a hatását is. Az eredményekből szerkezet-retenciós összefüggéseket lehetett megállapítani, illetve termodinamikai és kinetikai összefüggéseket levonni.

A prolinszármazékok királis elválasztásában a vankomicin és teicoplanin-aglikon bizonyult a leghatékonyabbnak és sikerült mindegyik minta enantiomereit legalább egy körülményen elválasztani. A leghatékonyabbnak az ecetsav bizonyult poláris módosítónak, ami tömegspektrometriás mérésekkel is kompatibilis. Az elválasztások minden esetben entalpiavezéreltek voltak. A kinetikai vizsgálatokkal megállapítottam, hogy minden esetben a 2,1 mm belső átmérővel rendelkező oszlop hatékonyabb volt, mint a 3,0 mm belső átmérővel rendelkező, azonban minden esetben az ideálistól eltérő van Deemter görbékét tapasztaltam.

Témavezető: Prof. Dr. Ilisz István

<https://doi.org/10.14232/gytk.unkp.2023.21>

E1

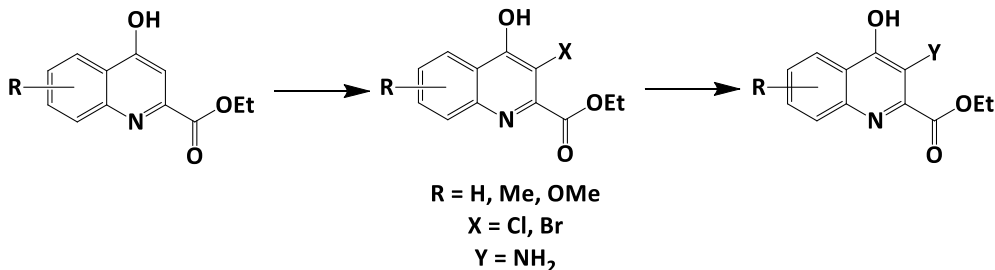
Törteli Levente

SZTE Gyógyszerésztudományi Kar, Gyógyszerkémiai Intézet

Funkcionalizált 4-hidroxi-kinolin-2-karbonsavak szintézise és továbbalakításai

A kinurénsav (4-hidroxi-kinolin-2-karbonsav, KYNA) egy a központi idegrendszerben triptofánból keletkező molekula, amely több receptor endogén ligandja. Egyes körképekben koncentrációjának változása tapasztalható, például csökkenése figyelhető meg Parkinson-kór, Huntington-kór és Alzheimer-kór esetében, míg Down-szindrómás, illetve skizofréniában szenvedő betegeknél növekedett szintjét tapasztalták. A központi idegrendszerben betöltött komplex szerepe miatt ígéretes gyógyszerterápiás célpont [1].

Irodalmi adatok alapján a központi idegrendszerben gyulladásszerű folyamatok során 3-klórkinurénsav, illetve 3-brómkinurénsav is keletkezhet [2]. Elsődleges célunk ezen molekulák megfelelő mennyiségű preparatív kémiai előállítását volt. További célkitűzésünk a halogénezett KYNA továbbalakítása volt.



A kísérleteink során sikeresen megvalósítottuk a kinurénsav származékok 3-as helyzetű bróm-, illetve klór- szubsztitúcióját. Továbbá a brómozott vegyületeket átalakítottuk 3-amino vegyületekké, amellyel egy új továbbalakítható funkciós csoportot vittünk a molekulába. A C3-as pozíció egyéb reakcióit mindenképp érdemes ezek után is tovább tanulmányozni, hogy a molekula farmakológiai és farmakodinámiai tulajdonságai a legmegfelelőbbek legyenek.

Irodalom

- [1] Tóth F, Fülöp F, Szatmári I, Toldi J, Dékány I, Vécsei L. Kynurenines and drug research. *Orvosi Hetilap* 2020; 161: 443–451
 [2] Suzuki T, Morishita H, Fukuhara K. Reactions of kynurenic acid with hypobromous acid and hypochlorous acid. *J Clin Biochem Nutr* 2021; 68: 215–220

Témavezető: Prof. Dr. Szatmári István

<https://doi.org/10.14232/gytk.unkp.2023.22>

E2

Vágvölgyi Máté

SZTE Gyógyszerésztudományi Kar, Farmakognóziai Intézet

Ekdiszteroidok kémiai terének kiterjesztése: bioaktív, lánchasított származékok előállítása és vizsgálata

Az ekdiszteroidok a növény- és az állatvilágban is jelen vannak, változatos szerepkörökben. [1] Emlősökben a vegyületeik nem toxikusak és számos előnyös bioaktivitást képesek kifejteni, mint például anabolikus, adaptogén vagy citoprotektív hatásokat. [2,3] Előzetes kutatási eredményeink alapján az ekdiszteroidok szterol oldalláncának oxidatív eltávolítása egy értékes kémiai átalakítás lehet a származékaik farmakológiai sajátosságainak optimálásában. [4]

Jelen pályázati munkánk középpontjában egy természetes, ugyanakkor félszintetikus úton is előállítható ekdiszteroid, a kaloniszteron áll. [5] A kaloniszteronon oxidatív lánchasítást végezve, munkánk célja új, nitrogéntartalmú funkciók kialakítása (oxim, oxim-éter) volt az újonnan keletkezett vegyület 20-as karbonilcsoportján. Kísérletes munkánk során az oxidatív úton kapott kiindulási anyagot eltérően szubsztituált hidroxilamin származékokkal reagáltattuk, melynek eredményeként 6 új, érdekes, nitrogéntartalmú kaloniszteron származékot állítottunk elő. A vegyületeken kromatográfiás tisztítást végeztünk, szerkezetüket pedig egy- és kétdimenziós NMR technikákkal igazoltuk. Ezt követően megvizsgáltuk a termékek humán agyi mikrovaszkuláris endothél (hCMEC/D3) sejtek életképességére és barrier integritására gyakorolt hatását. Előkísérleteink során a legerősebb bioaktivitást a benzil-oxim-éter származéknál tapasztaltuk, mely már 0,01 μM koncentrációban pozitívan hatott a sejtek barrier integritására. Az említett származék 10 μM koncentrációban, terc-butil-hidroperoxiddal kombinálva, jelentős citoprotektív hatást mutatott a reaktív oxigéngyökök sejtkárosító hatásával szemben.

Irodalom

- [1] Dinan L, Lafont R. Chapter Two - Ecdysteroids as defensive chemicals. *Adv In Insect Phys* 2022; 63: 107–154
- [2] Parr MK, Botrè F, Naß A, Hengevoss J, Diel P, Wolber G. Ecdysteroids: A novel class of anabolic agents? *Biol Sport* 2015; 32: 169–173
- [3] Hu J, Luo CX, Chu WH, Shan YA, Qian ZM, Zhu G, Yu YB, Feng H. 20-Hydroxyecdysone protects against oxidative stress-induced neuronal injury by scavenging free radicals and modulating NF- κ B and JNK pathways. *PLoS One* 2012; 7: e50764.
- [4] Hunyadi A, Csábi J, Martins A, Molnár J, Balázs A, Tóth G. Backstabbing P-gp: side-chain cleaved ecdysteroid 2,3-dioxolanes hyper-sensitize MDR cancer cells to doxorubicin without efflux inhibition. *Molecules* 2017; 22: 199.
- [5] Issaadi HM, Hunyadi A, Németh K. Capillary electrophoresis study on the base-catalyzed formation of bioactive oxidized metabolites of 20-hydroxyecdysone. *J Pharm Biomed Anal* 2017; 146: 188-194.

Köszönetnyilvánítás

A munka a Kulturális és Innovációs Minisztérium ÚNKP-22-4-SZTE-169 kódszámú Új Nemzeti Kiválóság Programjának a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Alapból Finanszírozott szakmai támogatásával készült.

<https://doi.org/10.14232/gytk.unkp.2023.23>

E3

Varga Patrícia

SZTE Gyógyszerésztudományi Kar, Gyógyszertechnológiai-és Gyógyszerfelügyeleti Intézet

Nazális bevitel céljából előállított meloxicám-kálium tartamú poralapú formuláció stabilitásvizsgálata

Az orron keresztül történő hatóanyagbevitellel gyors felszívódás valósulhat meg a szisztémás keringésbe, kiválthatja akár az orális vagy parenterális bevitelt. A nazális gyógyszerformák közül a porok hosszabb időn keresztül képesek a nyálkahártyán maradni, így a hatóanyagoknak több idejük van felszívódni, illetve alacsony nedvességtartalmuk miatt stabilabbak is a folyékony gyógyszerformáknál [1]. A stabilitásvizsgálatok elengedhetetlen részei a gyógyszerfejlesztéseknek, általuk megállapítható a gyógyszerek lejáratí ideje, eltarthatóságuk körülményei. Munkánk céljával az előzetes kísérleteink alapján előnyös tulajdonságokkal rendelkező formulációk stabilitásvizsgálatát tűztük ki. A meloxicám-kálium (MELK) tartalmú porokat nano porlasztva szárító berendezéssel állítottuk elő segédanyagokként 2-fél ciklodextrint (α CD és HP β CD) és egy vízdékony polimert (PVA) alkalmazva. A mintákat jellemzésüket követően kapszulákba töltöttük, és klímakamrába tettük a gyorsított stabilitásvizsgálat körülményeit biztosítva (40 ± 2 °C; 75 ± 5 % RH). 1, 3 és 6 hónap eltelté után vizsgáltuk a szerkezeti stabilitást, a hatóanyagtartalom- illetve a hatóanyag permeációjának változását. Porlasztva szárítással nano méretű, szférikus szemcséket állítottunk elő, a MELK amorfizálódott és komplexálódott, *in vitro* permeációja pedig mindkét minta esetén (α CD_MELK_PVA, HP β CD_MELK_PVA) javult a kontroll, kezeletlen hatóanyaghoz képest. Az α CD_MELK_PVA formuláció 3 hónap elteltével kismértékű visszakristályosodást mutatott, amely néhány részecske morfológiáján is látszott. Hatóanyagtartalma a 90%-os elfogadási határon belül maradt, viszont a MELK permeációja csökkent. A HP β CD_MELK_PVA formuláció kristályosság szempontjából stabil volt 6 hónap alatt, azonban az egyedi szemcsék nem maradtak meg. Hatóanyagtartalma szintén az elfogadási határon belül maradt, és a MELK diffúziója sem romlott szignifikánsan nazális körülményeket modellezve. Az előállított formulációk stabilitása a megfelelő csomagolóanyag megválasztásával javulhat, hozzájárulhatnak a későbbiekben egy nazálisan alkalmazható fájdalomcsillapító hatású szilárd készítmény kifejlesztéséhez.

Irodalom

[1] Keller LA, Merkel O, Popp A. Intranasal drug delivery: Opportunities and toxicologic challenges during drug development. Drug Deliv Transl Res 2022; 12: 735–757

Köszönetnyilvánítás

A munka az Innovációs és Technológiai Minisztérium ÚNKP-22-3-SZTE-163 kódszámú Új Nemzeti Kiválósági Programjának a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Alapból finanszírozott szakmai támogatásával készült.

Témavezető: Dr. Ambrus Rita, Dr. Balla-Bartos Csilla