

ISSN 1453-0953 (print)
ISSN 2537-5059 (online)

Orvostudományi Értesítő

2022, 95. kötet, 2. különszám

Az Erdélyi Múzeum-Egyesület
Orvos- és Gyógyszerésztudományi
Szakosztályának
közleményei

**29. Tudományos Diákköri
Konferencia**

2022. május 11–14.
Marosvásárhely

**Conferința Științifică
Studentească, ediția a 29-a**

11–14. mai 2022
Târgu Mureș

**29th Students' Scientific
Conference**

11–14 May 2022
Târgu Mureș



Erdélyi Múzeum-Egyesület Kiadó
Kolozsvár

A DSC-vizsgálat kimutatta, hogy az általunk készített elegy viselkedése eltér a tiszta loratadin és citromsav olvadási hőmérsékletétől, vagyis szerkezeti változás állt be, ami a co-amorf rendszer létrejöttére enged következtetni. Az egyéb vizsgálatok eredményei is mind kielégítőek voltak, a szakirodalomban megtalálható határértékek között maradtunk. **Következtetés:** A co-amorf rendszer előállítása és a szájban diszpergálódó gyógyszerforma választása jelentős mértékben növelheti a loratadin oldékonyságát és biohasznosulását.

6. KOFFEINTARTALMÚ TABLETTÁK *IN VITRO* KIOLDÓDÁSI PROFILJÁNAK SPEKTROSKÓPIÁN ALAPULÓ BECSLÉSE MESTERSÉGES NEURÁLIS HÁLÓZATOK SEGÍTSÉGÉVEL

PREDICȚIA PROFILULUI DE DIZOLVARE *IN VITRO* A COMPRIMATELOR DE CAFEINĂ BAZATĂ PE SPECTROSCOPIE FOLOSIND REȚELE NEURONALE ARTIFICIALE

SPECTROSCOPY-BASED PREDICTION OF *IN VITRO* DISSOLUTION PROFILE OF CAFFEINE TABLETS USING ARTIFICIAL NEURAL NETWORKS

Szerző: Péterfi Orsolya (MOGYTTE, GYK 5)

Témavezető: dr. Galata Dorián tudományos munkatárs (Szerves Kémia és Technológia Tanszék, BME)

Bevezetés: Az utóbbi évtizedben a gyógyszeriparban is egyre nagyobb figyelmet kap a folyamatos gyártástechnológia, amelynek feltétele a minőség valós idejű mérése és szabályozása. A szilárd gyógyszerformák *in vitro* kioldásvizsgálata a minőségellenőrzés fontos eszköze, viszont időigényes módszer, és ezért nem fér össze a folyamatos gyártással. Mesterséges neurális hálózatok (ANN) segítségével megvalósítható a kioldódási profilok becslése in-line alkalmazható, gyorsan és roncsolásmentesen mérő analitikai szenzorokkal [Raman- és közeli infravörös (NIR) spektroszkópia] mért adatok alapján. **Célkitűzés:** Létrehozni egy olyan módszert, amely spektroszkópiai mérés segítségével kiválthatja a jelenleg alkalmazott off-line, destruktív *in vitro* kioldásvizsgálatot. **Módszer:** A hatóanyagtartalom (6,25%, 12%) és a dezintegránsként használt keményítő (0%, 5%, 10%) mennyiségének változtatásával hat porkeveréket készítettünk. Összesen 60 tablettát állítottunk elő (csoportonként 10 tablettával), ezek céltömege 200 mg volt. A tabletták NIR- és Raman-spektrumait transzmissziós és reflexiós üzemmódban is felvettük. A különböző összetételű tabletták spektroszkópia alapú megkülönböztethetőségét úgy vizsgáltuk, hogy a spektrumokat előkezeltek, majd főkomponens-elemzést végeztünk. A kioldódási vizsgálatok egy UV-VIS spektrofotométerhez kapcsolt Hanson SR8-Plus típusú kioldó készülékkel történtek. A létrehozott ANN-modellek bemeneti adatait a spektrumokból nyert két főkomponens-együttható képezte, kimenetként pedig a tabletták kioldódásgörbéjét becsülték. **Eredmény:** Az első és második főkomponens minden spektrum esetében megfeleltethető a koffein- és a keményítőtartalomnak. Az ANN segítségével NIR-spektrumok alapján sikerült a teszttabletták kioldódásprofilját 50 feletti f_2 hasonlósági értékkel előre jelezni. A Raman spektrumok felhasználásával pedig 70 feletti átlag f_2 értéket értünk el. **Következtetés:** Az ANN alkalmasnak bizonyult az *in vitro* kioldódásgörbe valós idejű becslésére. A Raman-spektrumból nyert adatokat alkalmazó modell pontosabb becslést adott. Eredményeink hozzájárulhatnak a valós idejű felszabadítás (*real time release*) iparban való megvalósításához.

7. A TRAMADOL HATÁSAI A REM-ALVÁSRA POTENCIÁLIS ANTIDEPRESSZÍV HATÁSRA UTALNAK

EFFECTELE TRAMADOLULUI ASUPRA SOMNULUI REM SUGEREAZĂ UN POTENȚIAL EFECT ANTIDEPRESIV

THE EFFECTS OF TRAMADOL ON REM SLEEP SUGGEST A POTENTIAL ANTIDEPRESSANT EFFECT

Szerző: Pothorszki Dóra (ELTE, Természettudományi Kar 5)

Témavezetők: dr. Bagdy György egyetemi tanár (Gyógyszerhatástani Intézet, SE), dr. Koncz Szabolcs egyetemi tanársegéd (Gyógyszerhatástani Intézet, SE), dr. Papp Noémi rezidens (Gyógyszerhatástani Intézet, SE)

Bevezetés: A tramadol egy centrálisan ható, gyenge opioid fájdalomcsillapító, valamint szerotonin és noradrenalin visszavétel gátló is, melynek révén antidepresszáns-hatást fejthet ki. Az antidepresszánsok alváásra gyakorolt hatása, például a gyors szemmozgással kísért (rapid eye movement, REM) alvás gátlása, valamint az ezt követő átmeneti fokozódása (REM rebound) a szakirodalom alapján igazolt jelenség. A tramadol alvásszerkezetre gyakorolt hosszú távú hatása azonban nem ismert. **Célkitűzés:** Célunk a különböző dózisban történő tramadol adagolást követő 24 órában bekövetkező alvásszerkezeti változások vizsgálata volt patkányokban. Ezen belül különös figyelmet fordítottunk az aktív és a passzív fázisban létrejött REM-alváásra gyakorolt hatásokra. **Módszer:** Hím Wistar patkányokat altatással végzett műtét során elektroencefalográfiás (EEG) elektródokkal és nyaki izomelektrodokkal láttunk el. 8–10 nap regenerációt követően a passzív fázis elején beadott 5, 15 vagy 45 mg/kg intraperitoneális (i.p.) tramadol injekciót követően 24 órán keresztül regisztráltuk az állapotok EEG-jelét, nyaki izomaktivitását és motilitását. Az adatok kiértékeléséhez a SleepSign alváselemző programot alkalmaztuk. A statisztikai elemzésekhez kétutas ANOVA-t, valamint kevert hatás modellt alkalmaztunk Bonferroni-korrekcióval. **Eredmény:** Mindhárom vizsgált dózis szignifikánsan csökkentette a REM-alvásban töltött időt az adagolást követő első 4 órában, a legnagyobb dózis a második 4 órában is. Az első 8 órát követően 5 mg/kg i.p. tramadol az adagolás követő 16. óráig, míg a két magasabb dózis a 20. óráig növelte a REM-alvás idejét, azonban ez csak a 45 mg/kg i.p. hatóanyag esetén volt statisztikailag szignifikáns. A beadást követő 21. órát követően nem látható különbség a vívóanyag és a kezelés között. **Következtetés:** A tramadol esetében a passzív fázisban az antidepresszánsoknál már korábban igazolt REM-gátlást tapasztaltunk, mely megerősíti potenciális antidepresszív hatását. Az aktív fázisban a kiesett REM-alvás kompenzációját figyeltük meg. Mindkét fázisban a tramadol dóziszfüggő hatását tapasztaltuk, mely fontos szempont lehet a humán adagolás idejének és mennyiségének meghatározásához.

8. T4 KOVALENS FÚZIÓ, MINT A MEMBRÁNFEHÉRJÉK HATÉKONYABB KRISTÁLYOSÍTÁSÁNAK LEHETŐSÉGE

APLICAREA FUZIUNII COVALENTE A LIZOZIMEI T4 PENTRU STUDIILE STRUCTURALE ALE TRANSPORTORILOR MEMBRANARI

APPLICATION OF T4 LYSOZYME COVALENT FUSION FOR STRUCTURAL STUDIES OF MEMBRANE TRANSPORTERS

Szerző: Rajki Eszter (SZTE, GYK 5)

Társszerző: Galgóczi Emese Zsuzsanna (SZTE, GYK 4)

Témavezetők: dr. Szakonyi Gerda egyetemi docens (Gyógyszeranalitikai Intézet, SZTE)

Bevezetés: A membránfehérjék szerkezetének tanulmányozására többféle módszer ismert. Ezek közül a röntgenkristallográfia tekinthető a leggyakrabban alkalmazott módszernek, de ezeknek a proteineknek a kristályosítása sokszor akadályokba ütközik. **Célkitűzés:** Célunk az, hogy *Haemophilus influenzae* HI0610 fukózztranszporterét egy kristályosítást elősegítő chaperon fehérjével, a T4 lizozimmal összekapcsoljuk, majd ennek a fúziós fehérjének a szerkezetét tanulmányozzuk klónozást, expresszást, tisztítást

és kristályosítást követően röntgenkristallográfia módszerével. A fehérje részletes megismerése hatékonyabb védekezést tehetne lehetővé a kórokozó ellen. **Módszer:** Rekombináns DNS technológia felhasználásával a HI0610 transzmembránfehérjét pTTQ18 vektorba klónoztuk. A célfehérjéhez a klónozás során kovalens fúzióval T4 lizozim fehérjét kapcsolunk C-terminálisan, amely sikerességéről DNS szekvenálással győződöttünk meg. A vektort BL21(DE3) sejtekbe transzformáltuk, majd IPTG segítségével indukáltuk a fehérje expresszióját. Ezt követően gélelektroforézissel ellenőriztük a kívánt makromolekula kifejeződését. Elvégeztük a fehérjetermelés optimalizációját is, majd a kinyert fehérjét először affinitás-kromatográfiával tisztítottuk, összehasonlítva a Ni-, NTA- és a Talon-gyanták hatékonyságát. Ezután méretkizárásos folyadék-kromatográfia, valamint ioncserélő kromatográfia alkalmazásával tovább tisztítottuk a célfehérjét. **Eredmény:** A gélelektroforézis igazolta, hogy a kívánt makromolekula expresszáldott. A fehérje-expresszió optimális körülményeit is sikerült megállapítani. A kromatográfias eljárásokkal a célfehérjét nagy tisztaságban sikerült kinyernünk. **Következtetés:** A gélelektroforézis eredményei alapján megállapítottuk, hogy a *Haemophilus influenzae* célfehérje és C-terminális T4 lizozim kovalens fúzió eredményes volt, az általunk összeépített gén megfelelően expresszáldott. A fehérjetisztítás során a Ni-NTA-gyanta hatékonyabban kötötte meg a célfehérjét, amelyet ezután gélzúrással és ioncserélő kromatográfia alkalmazásával tudtunk megfelelően elválasztani a szennyezőktől. A fehérje-expresszió optimalizálása során meghatároztuk az ideális IPTG-koncentrációt (0,5 mM). A maximális fehérjekoncentrációt pedig az indukciót követő 12. órában érték el.

9. NUKLEOZID OXAGRANATÁNOK SZINTÉZISE

SINTEZA NUCLEOZIDELOR DE TIP OXAGRANATAN

SYNTHESIS OF OXAGRANATANE-TYPE NUCLEOSIDES

Szerző: Sándor Krisztina (MOGYTTE, GYK 4)

Témavezetők: dr. Bege Miklós tudományos munkatárs (Gyógyszerési Kémia Tanszék, DE), dr. Borbás Anikó egyetemi tanár (Gyógyszerési Kémia Tanszék, DE)

Bevezetés: A természetes nukleozidszármazékok minden élőlény számára nélkülözhetetlenek, szintetikus analógjaikat pedig a gyógyászat több területén is felhasználják. Molekuláikban egy nukleobázis a ribofuranóz gyűrűhöz kapcsolódik. Az oxogranatán váz a gránátalmafa gyökerének kérgében előforduló pszeudopelletierin 3-oxa analógja. Az oxogranatán nukleozidokban a ribofuranóz helyett az uracil egy oxogranatán szerkezetű molekulához kapcsolódik. **Célkitűzés:** Kutatásunk céljaul olyan oxogranatánoszármazékok előállítását tűztük ki, melyek más nukleozid-analógokhoz hasonlóan molekulajelöltek lehetnek a daganattellenes vagy antivirális terápiában. **Módszer:** Tanulmányunk alapjául egy multikomponensű reakció szolgált, a három reaktánsból álló Robinson–Schöpf-reakció. A szintézis egyik kiindulási anyagául szolgáló dialdehydet egy megfelelően védett nukleozidból állítottuk elő, a ribózgyűrű metaperjodátos oxidációjával. Az így kapott szekodialdehydhez acetondikarbonsavat és egy primer amint adva metilalkoholos közegben kialakult a 3-oxogranatánvázas nukleozid molekula. A reakciók lefutását vékonyréteg kromatográfiával monitoroztuk. A nyerstermékeket flash kromatográfiával tisztítottuk. A vegyületek szerkezetét MALDI-ToF tömegspektroszkópiával és NMR-mérésekkel határoztuk meg. **Eredmény:** Először uridin 2',3'-szekoaddehydből és benzilaminból kiindulva optimalizálási reakciókat végeztünk. A legmegfelelőbbnek a következő eljárás bizonyult: a dialdehydet 1 órán át kevertettük szobahőmérsékleten, majd 2 ekvivalens amint és 8 ekvivalens acetondikarbonsavat adtunk hozzá, egy éjszakán át kevertettük, majd feldolgoztuk a reakcióelegyet és megtisztítottuk a terméket. Ezt az eljárást alkalmazva közepes hozamot sikerült elérni. Ugyanezzel az optimált módszerrel a reakciót 5 különböző primer aminnal végeztük el: triptamin, dopamin, tiramin, allil-amin, feniletilamin. Az allil-amin reakciójában keletkezett termék a kettős kötés jelenléte miatt tovább funkcionálizálható, ennek köszönhetően

egy további, fotoiniciált tiol-alkén addíciónak vetettük alá, így 1-tio-N-acetil-glükózaminnal konjugáltuk. **Következtetés:** A nukleozidaldehidek Robinson–Schöpf-reakciója kiválóan alkalmas új, változatosan szubsztituált oxogranatán vázas nukleozidok előállítására, az így kapott vegyületek akár tovább is funkcionálizálhatóak. Az anyagok potenciálisan rendelkezhetnek vírusellenes vagy citotoxikus hatással, ezért tervezzük biológiai vizsgálatokba való bevonásukat.

10. KLÓRZOXAZONTARTALMÚ NANOSZÁLAS RENDSZEREK ELŐÁLLÍTÁSA ÉS VIZSGÁLATA

PREPARAREA ŞI ANALIZA UNOR SISTEME NANOFIBROASE CU CONȚINUT DE CLORZOXAZONĂ

PREPARATION AND EVALUATION OF CHLORZOXAZONE-LOADED NANOFIBERS

Szerző: Simion Orsolya (MOGYTTE, GYK 5)

Témavezető: dr. Szabó Zoltán-István egyetemi docens (Ipári Gyógyszerészet- és Menedzsment Tanszék, MOGYTTE)

Bevezetés: A klórzoxazon egy centrálisan ható izomrelaxáns, amelyet a vázizomgörcsök, és ezek okozta kellemetlenség, fájdalom kezelésére használnak. A klórzoxazon magas lipofiltsága alacsony biohasznosulást eredményez. Ezen tulajdonság kedvezően módosítható a hatóanyag nanoszálalás rendszerekbe való beágyazásával, melyek nagy fajlagos felülettel rendelkeznek. Ilyen szálalás struktúrájú rendszerek előállíthatóak polimer alapú folyékony fázisból magas elektromos erőter hatására. Ezt a módszert elektrosztatikus szálképzési eljárásnak nevezzük. **Célkitűzés:** Kutatásunk célja a klórzoxazon oldhatóságának növelése a hatóanyag nanoszálalás rendszerekbe való ágyazásával. **Módszer:** A nanoszálalás rendszereket elektrosztatikus szálképzéssel hoztuk létre, melyhez polivinil-pirrolidon K-29/32-t tartalmazó viszkózus oldatokat használtunk. Az így készült szálalás rendszerek morfológiai vizsgálatát optikai-, illetve pásztázó elektronmikroszkóppal valósítottuk meg. Továbbá szétesés-, kioldódásvizsgálatokat, illetve hatóanyagtartalmi meghatározásokat végeztünk UV-spektroszkópia segítségével. A szálképzés során végbemenő fizikokémiai változásokat differenciál pásztázó kalorimetriával követtük. **Eredmény:** Az optimális szálképzési paraméterek felhasználásával (20 kV, 1 ml/óra adagolási sebesség, 10 cm tű-kollektor távolság), a kapott szálalapan homogén, cseppmentes, a szálak felülete sima; a képződött nanoszálak átlag átmérője 827 nm. A hatóanyag fázisátalakuláson megy keresztül az elektrosztatikus szálképzés során, ezt az elvégzett DSC-vizsgálat is alátámasztja. Ennek eredménye a vízdoldhatóság jelentős növekedése, a szálak vízzel érintkezve pillanatok alatt szétesnek, azonnali hatóanyag-leadást biztosítva. Az *in vitro* kioldódási vizsgálatok során a klórzoxazont tartalmazó szálalás struktúrákból 1 perc alatt kioldódott hatóanyag-mennyiség meghaladja a tiszta hatóanyagból 30 perc alatt kioldódott mennyiséget. **Következtetés:** Az elvégzett vizsgálatok bizonyítják, hogy a klórzoxazontartalmú nanoszálalás szerkezetű rendszerek előállítása sikeres volt, a hatóanyag oldhatósága számottevően növekedett.