

*"Messze látó tudomány:
felelős válaszok a jövőnek"*



FIATAL KUTATÓK FÓRUMA

Absztraktfüzet

Budapest, 2014. november 28.



A projekt megvalósítását az Új Széchenyi Terv TÁMOP-4.2.1/B-09/1/KMR-2010-0002 programja támogatja.

A **Fiatal Kutatók Fóruma** rendezvény szekcióbeosztása

Biotechnológia

Elnök: Szarka András - Salgó András

Simon Krisztina (Dr. Németh Áron **ABÉT**) A Clostridium butyricum anaerob glicerin metabolizmusának technológiai központú vizsgálata

Baranyai László (Dr. Németh Áron, Kiss Bernadett **ABÉT**) Fény-és sötétszakaszok váltakozásának mikroalgák növekedésére gyakorolt hatása

Bánszki Zsuzsanna (Dr. Németh Áron **ABÉT**) Tejsav kinyerése fermentléből

Czobor Ádám (Dr. Szarka András **ABÉT**) Harpin fehérjék, mint biopesticidek

Hajdinák Péter (Dr. Szarka András **ABÉT**) Biotikus stressz hatása az aszkorbinsav bioszintézisére

Bánóczy Gergely (Dr. Poppe László **SZKKT**) Molekulamodellzés a biotechnológiában

Horváth Gergely (Hajdu István **VIK**) Biológiailag lebomló áramköri hordozók

Kémiai és Környezeti Folyamatmérnöki

Elnök: Kócziné Székely Edit

Varga Zsófia (Székely Edit KKFT) 1-Feniletanol biokatalizált, kinetikus reszolválása légköri nyomáson és szuperkritikus szén-dioxidban

Kőrösi Márton (Székely Edit KKFT) Diasztereomer sók oldhatósági szorzatának meghatározása szuperkritikus szén-dioxid közegben

Fridrich Bálint (Dr. Mika László KKFT) Optikailag aktív biomassa alapú platform molekula előállítása

Kordé Máté (Dr. Mizsey Péter és Dr. Kovács András KKFT) Biodízel hidrogénezésére készült nikkel-oxiddal bevont ZSM-5 katalizátor minősítése

Mihály Zsolt (Mizsey Péter KKFT) Holtidős folyamatok irányítástechnikai megoldásainak vizsgálata

Pusztai Éva (Vágó Emese KKFT) Biodekontamináció sikerességének ellenőrzése biológiai indikátorokkal

Nagy Balázs, Ábrahám Dániel (László Krisztina FKAT) Széngél hordozós molibdén katalizátor biomassa hidrokonzverziójára

Szerves szintézis I.

Elnök: Hegedűs László

Nagy Dávid Illés (Dr. Keglevich György, Dr. Grün Alajos, Kovács Rita SZKTT) Benzidronát szintézisének vizsgálata

Juhász Kinga (Dr. Keglevich György, Bagi Péter SZKTT) Izopropil-3-metil-3-foszfólen-1-oxid szintézise, reszolválása és hasznosítása szintézisekben

Molnár Boglárka (Bölcskei Hedvig, Gerencsér János, Makara Gergely, Dr. Keglevich György ComInnex Inc.-SZKTT) Kondenzált, magas fsp3 karakterű piridazinon származékok előállítása

Sepsey-Für Csilla (Bölcskei Hedvig, Gerencsér János, Makara Gergely, Dr. Keglevich György ComInnex Inc.-SZKTT) Spiro-piridazinon származékok szintézise

Démuth Balázs (Dr. Bakó Péter, Dr. Rapi Zsolt SZKTT) L-Treitól alapú királis koronaéterek előállítása, monoszacharid alapú makrociklusokkal végzett aszimmetrikus, fázistranszfer reakciók vizsgálata

Szerves szintézis II.

Elnök: Tóth Tünde

Urbanics Anita (Dr. Keglevich György, Kovács Tamara SZKTT) A foszfin-oxidok redukciójának jelentősége és megvalósítása

Rádai Zita (Dr. Keglevich György, Kiss Nóra Zsuzsa SZKTT) Primer aminok kétszeres foszforilezésének vizsgálata

Balázs László Bertalan (Jablonkai Erzsébet, Dr. Keglevich György SZKTT) P-Ligandummentes Pd- és Ni-katalizált P-C kapcsolási reakciók

Henyecz Réka (Jablonkai Erzsébet, Dr. Keglevich György SZKTT) Foszfinsavak észteresítése és amidálása T3P® reagens jelenlétében

Örkényi Róbert (Dr. Éles János, Dr. Beke Gyula, Dr. Keglevich György Richter-SZKTT) Az áramlásos kémia előnyei, egy gyógyszeripari példa környezetbarát szintézisút kidolgozására

Farkas Attila (Dr. Csontos István SZKTT) Visszacsatolt szabályozások alkalmazása kémiai reakciókban és kristályosításokban Raman spektrumok alapján (szintézissel, vagy folyamatmérnökökkel együtt)

Gyógyszerhatóanyagok felszívódása

Elnök: Marosi György

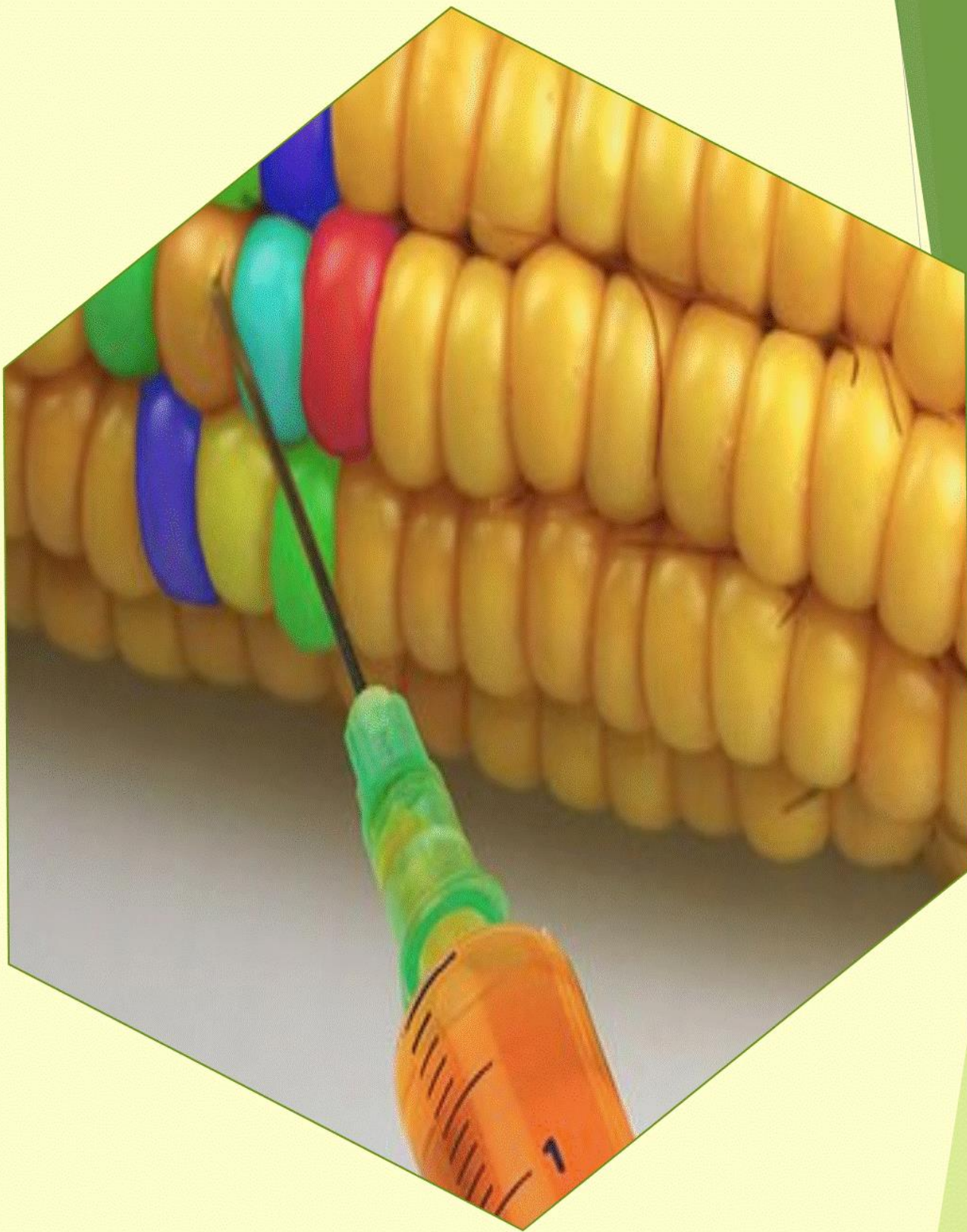
Borbás Enikő (Dr. Nagy Zsombor, Dr. Marosi György, Dr. Balogh György Tibor, Müller Judit Richter-SZKTT) Antipszichotikumok formulálása és *in vitro* analitikai vizsgálati módszerei

Dávid Barnabás (Dr. Balogh György Tibor, Dr. Hell Zoltán, Müller Judit Richter-SZKTT) Új szövetspecifikus *in vitro* permeabilitási modell kidolgozása gyógyszerhatóanyagok eloszlásának előrejelzésére

Dargó Gergő (Dr. Balogh György Tibor Richter-SZKTT) Gyógyszermolekulák ciklodextrinekkel való komplexképzésének vizsgálata felszívódásuk javításában

Merkei Viktória (Dr. Balogh György Tibor, Dr. Nagy József Richter-SZKTT) Kismolekulás hatóanyagok és glükózaminoglikánok komplexálódási folyamatainak azonosítása

Rendes Kata (Dr. Balogh György Tibor, Könczöl Árpád Richter-ABÉT) *Ginkgo biloba* kivonatok vér-agy gát specifikus permeabilitási profiljának vizsgálata PAMPA-BBB/LC-MS segítségével



Biotechnológia

A *Clostridium butyricum* anaerob glicerín metabolizmusának technológiai központú vizsgálata

Simon Krisztina

Témavezető: **Dr. Németh Áron**

Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudományi Tanszék

Kutató csoportunkban a glicerín – 1,3-propándiol anyagcsere kutatása a Fehérbiotechnológiai kutatások zászlós hajója, mely évtizedes múltat tekint vissza. Ennek célja olyan enzimes technológia kidolgozása, amelyben az anaerob glicerín metabolizmus enzimeit úgy alkalmazzuk, hogy koenzimregenerálás közben a glicerín diszproporcionálódik 1,3-dihidroxi-acetonná és 1,3-propándiollá.

Az utóbbi időben a glicerín alapú *Clostridium butyricum* fermentáció útján termeltetett biokatalizátorok rögzítésére fektetjük a hangsúlyt. Vizsgáltunk már fizikai rögzítést ultraszűrős membrán reaktorban, kitozángyöngyökre történt kovalens immobilizálást illetve célul tűztük ki egy potenciálisan antimikrobiális hatású hordozó TiO₂ alkalmazását is.

Fény-és sötétszakaszok váltakozásának mikroalgák növekedésére gyakorolt hatása

Baranyai László

Témavezetők: **Kiss Bernadett, Dr. Németh Áron**

Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudományi Tanszék

A mikroalgák számos célra felhasználhatóak, ipari mértékben történő termesztésük már évtizedekkel ezelőtt elindult. Az emelkedő üzemanyagáraknak köszönhetően az utóbbi években ismét intenzív kutatások középpontjába kerültek. Sejtjeikben a lipidek nagyarányban felhalmozódhatnak, melyek potenciális nyersanyagforrást jelentenek az energiaipar számára. Az algák növekedését számos tényező befolyásolja, többek között a hőmérséklet, a tápoldat összetétele, a megvilágítás intenzitása, az alkalmazott fény hullámhossza és a fény-és sötétszakaszok hossza. Az utóbbival foglalkozó publikációk ellentmondásosak a legtöbben pedig egyszerű, folyamatos megvilágítást alkalmaztak. Azonban ezen paraméter optimalizálása is fontos lenne a magas szárazanyag-és lipidtartalom elérése érdekében, valamint ez a termesztési költségeket befolyásolja. Kísérleteink fókuszában a *Chlorella vulgaris* Tihanyban és Hamburgban izolált törzsei, valamint *Nannochloropsis* species állnak. Ezen algák növekedését 24:0 és 16:8 órás (fény-sötét) ciklusok mellett vizsgáljuk, célunk a lipidtartalom meghatározása a különböző megvilágítási módok mellett.

Tejsav kinyerése fermentléből

Bánszki Zsuzsanna

témavezető: **Dr. Németh Áron**

Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudományi Tanszék

Napjainkban nagy a kereslet a tejsav iránt, hiszen számos iparág használja alapanyagként. Főként fermentációval állítják elő, a folyamat paramétereinek optimalizálásával már többen foglalkoztak. A tejsav fermentléből való kinyerésére számos eljárás ismert, mint például a klasszikus gipszes módszer vagy a különböző membránműveletek segítségével történő elválasztás. Ezek hátránya, hogy sok lépésből állnak és költségesek, ezért még mindig folytatnak kísérleteket, hogy megtalálják a megfelelő módszert, ami magas kihozatalt és nagy tisztaságú tejsavat eredményez, emellett egy lépésben megvalósítható és nem jár magas költségekkel. Ezen elvárások kielégítésére nyújthat megoldást a reaktív desztilláció, ezért ennek vizsgálatával foglalkoztam a szakdolgozatom készítése során.

Harpin fehérjék, mint biopeszticidok

Czobor Ádám

Témavezető: **Dr. Szarka András**

Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszer-tudományi Tanszék

A mezőgazdaság számára jelentős problémát okoz a növények bakteriális, gombás, virális és egyéb kártevőkkel történő fertőződése. Ezek ellen jelenleg főleg kémiai növényvédőszerrel védekezünk, amelyek egy része súlyos és hosszú távú környezeti hatásokat okozhat. Több törekvés irányul arra, hogy a hagyományos növényvédőszereket környezetbarát biopeszticidokra cseréljük. A környezetkímélő megoldások egyik ígéretes vonala lehet az elicitor (aktivációs szignál) hatású harpin fehérjék alkalmazása. Harpin fehérjék segítségével számos növényben ki lehet váltani rezisztenciát rovarokkal, vagy éppen bakteriális eredetű fertőzésekkel szemben, de alkalmasak lehetnek a növények növekedésének, termés hozamának javítására is. Ennek hátterében az elicitor által kiváltott biotikus stressz áll, amely során a patogén közvetlen károsítására alkalmas, illetve szignálként is funkcionáló reaktív oxigénvegyületek (ROS) mennyisége hirtelen megemelkedik, ezzel beindítva a növényi immunválaszt, így a környezet elhanyagolható mértékű terhelése mellett fokozható a növény vitalitása.

Nagy reaktivitásuknak köszönhetően a reaktív oxigénvegyületek azonban nem csak a patogént, hanem a gazdasejtet is károsíthatják, ezért a sejteknek reagálniuk kell a stressz miatti ROS akkumulációra. Az oxidatív károsodások kivédésére, ezzel az esetleges sejthalál elkerülésére a növényi sejtek enzimatis és nem enzimatis antioxidánsokat termelnek. Az egyik legfontosabb nem enzimatis antioxidáns az aszkorbinsav, amely közvetlenül, illetve aszkorbát-peroxidázok elektrondonorjaként is részt vehet a reaktív oxigénvegyületek eliminálásában.

Munkánk során, elicitor hatású harpin fehérjékkel biotikus stresszt váltottunk ki *Arabidopsis thaliana* szuszpenziós sejt kultúrákban, majd vizsgáltuk, hogyan változik a sejtekben a kulcsfontosságú antioxidáns, aszkorbinsav mennyisége és redox státusza, illetve az aszkorbinsav szintézisében és regenerációjában részt vevő egyes kulcsenzimek aktivitása.

A kísérleteink során kapott adatok segíthetnek a növényi válaszreakciók megértésében, ezen keresztül pedig a biopeszticidok hatékonyságának növelésében, amely lehetővé teheti egyes manapság is használatos környezetre káros permetszerek természetes, környezetre ártalmatlan anyagokra való cseréjét.

Biotikus stressz hatása az aszkorbinsav bioszintézisére

Hajdinák Péter

Témavezető: **Dr. Szarka András**

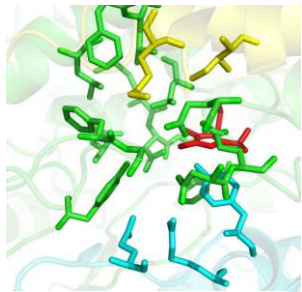
Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszer-tudományi Tanszék

A reaktív oxigénvegyületek magas reaktivitású szabadgyökök és molekulák, amelyek keletkezhetnek a növényi sejtek normál működése során, valamint kedvezőtlen környezeti hatások által kiváltott abiotikus, és patogén által okozott biotikus stressz hatására.

A növény-patogén interakció során az egyik legkorábbi sejtválasz az úgynevezett oxidatív kitörés, amely során a reaktív oxigénvegyületek mennyisége hirtelen megemelkedik. Ezért a folyamatért főként a növényi sejtek plazmamembránjában található NADPH oxidázok felelősek. Az ilyenkor termelődő reaktív oxigénvegyületek kettős szerepet töltenek be a patogének elleni védekezésben. Egyrészt magas reaktivitásuknak köszönhetően közvetlenül károsíthatják a patogént, másrészt szignálként szolgálnak a további védekező mechanizmusok beindítására.

Az oxidatív kitörés, ezen keresztül pedig a növényi immunválasz kiváltásához nem szükséges a teljes patogén, elegendő annak valamilyen jellegzetes fehérjéje is. Ilyen elicitor fehérjék a hőstabil, glicinben és leucinban gazdag harpin fehérjék. A harpin fehérjékkel kezelt növényekben fokozható a patogénnel szembeni rezisztencia, valamint egyéb előnyös hatások, például megnövekedett termés hozam figyelhető meg, így a harpin fehérjék ígéretes biopeszticidek lehetnek.

A biotikus stressz során termelődő reaktív oxigénvegyületek azonban nem csak a patogént, hanem a növényi sejtet is károsíthatják. Ezen oxidatív károsodások kivédéséért a sejtek antioxidáns védelmi rendszere felelős, amelynek vannak enzimátikus és nem enzimátikus elemei. Munkánk során azt vizsgáltuk, hogy hogyan változik biotikus stressz során az egyik legfontosabb nem enzimátikus antioxidáns, az aszkorbinsav bioszintézisében résztvevő egyes enzimek expressziója, valamint az aszkorbinsav mennyisége és redox státusza.



1.*

Molekulamodellzés a biotechnológiában

Bánóczy Gergely

Témavezető: **Dr. Poppe László**

Szerves Kémia és Technológia Tanszék

Doktori munkám témája a biotechnológia és molekulamodellzés, a két diszciplína metszetének alkalmazása gyakorlati problémák megoldására. A biotechnológia több ágból áll, ebből kutatócsoportunkban a fehér, ipari biotechnológiával foglalkozunk, ami zöld kémiai módszereket kínál kis molekulák előállítására, átalakítására. További előnyük más módszerekhez képest is igazán a királis vegyületek sztereoselektív szintéziseinél, és bonyolult, többlépéses reakciók katalizálásánál mutatkozik meg.

A molekulamodellzés és azon belül a biomolekulák modellezése egy dinamikus fejlődő, korszerű, innovatív kutatási terület. Napjainkra a számítástechnika könnyen hozzáférhetővé tette a nagy számítási kapacitással rendelkező számítógépeket, ezáltal a régebben csak nagy költségvetéssel rendelkező kutatócsoportok számára rendelkezésre álló bioinformatikai/molekulamodellzési módszerek ma már bárki számára elérhetővé váltak.

Munkám során főleg az úgynevezett MIO prosztetikus csoportot tartalmazó enzimekkel foglalkozok. Ezek egyszerű akirális vegyületekből enantiomertiszta alfa és béta aminosavakat képesek előállítani, amelyeknek gyógyszeripari felhasználásuk is van, terméként és intermedierként is, például tumorellenes szerekben.

Az ipari felhasználás természetesen stabil, aktív, szelektív katalizátorokat kíván. Ezek fejlesztésére teszek kísérletet munkám során. Először bioinformatikai eszközökkel azonosítom a megfelelő enzimeket, amelyek szerkezetét modellezem. Ezután az enzim-szubsztrátum kölcsönhatásokat és a reakció mechanizmust igyekszem feltérképezni. Az addig felgyűlt tudás birtokában már képes vagyok a racionális tervezésére, hogy egy jobb katalizátorral jobb eljárást tudjunk fejleszteni. A módosított enzimeket ráadásul akár orvosi felhasználásra (biomedicina) is tudunk használni.

Az előadásom során törekszek pár irodalmi példa ismertetése után a modellezés módszertanát (saját példákon keresztül) szemléletesen bemutatni, érzékeltetve komoly potenciálját a jövőbeli nagyobb felhasználásának.

1.*Petrezselyem fenilalanin ammónia-liáz enzim javított aktív centruma

Biológiailag lebomló áramköri hordozók

Horváth Gergely

Konzulens: **Hajdu István**

Elektronikai Technológia Tanszék (VIK)

Az elektronikai ipar hulladékainak számottevő részét jelentik a berendezések nyomtatott huzalozású lemezei. A hordozók döntő hányada réz vezető réteggel borított epoxi gyanta lemez, a mechanikai szilárdság növelése érdekében üvegszál erősítéssel. A használatból kikerülő lemezek csak nagy energia befektetéssel és a környezetet szennyező anyagok emissziójával dolgozhatók fel. A probléma egy lehetséges megoldása érdekében az Elektronikai Technológia Tanszéken önálló laboratóriumi munkák, szakdolgozatok és diplomatervek készítése során kísérleteket végeztünk biológiailag lebomló politejsav (PLA) és cellulóz-acetát (CA) anyagok áramköri hordozóként történő alkalmazására. A munka során megoldást kellett találni a szabványokban előírt tulajdonságokkal rendelkező réz vezetőréteg felvitelére és a lebomló alapanyagokat nem károsító, megbízható kötéseket létesítő forrasztási eljárásra. Anyagszerkezeti, felületfizikai, szilárdsági mérésekkel és klímavizsgálatokkal bizonyítottuk, hogy a CA anyagokra laminálással felvitt réz rétegek és a jól szabályozott gőzfázisú forrasztás jelenthet a ma elérhető biológiailag lebomló műanyagokkal megoldást. Az így felépített áramkörök alacsony hő-terhelhetősége azonban korlátozza az alkalmazási területeket. A kísérleti áramkörök elsősorban rádiófrekvenciás azonosít címkék (RFID) és különböző érzékelő elemek megvalósítására alkalmasak. Gondot jelent az is, hogy a laminálással felvitt réz borítás nagy részét a nyomtatott huzalozás kialakítása során el kell távolítani (szubtraktív eljárás). Ez környezeti terhelést jelent. Ezért a munka jelenlegi fázisa a vezető réteg elektrokémiai leválasztásának optimalizálására, ennek révén additív vezeték mintázat létrehozására valamint a hordozók mechanikai szilárdságának növelésére irányul.



Kémiai és Környezeti Folyamatmérnöki

1-Feniletanol biokatalizált, kinetikus reszolválása léghőri nyomáson és szuperkritikus szén-dioxidban

Varga Zsófia, Szécsényi Ágnes, Amairi Viktor, Elsa Soto

Témavezető: **Dr. Székely Edit**

Konzulens: **Kmecz Ildikó**

Kémiai és Környezeti Folyamatmérnöki Tanszék (A kutatómunkát az OTKA (K108979) támogatta.)

Az enantiomertiszta vegyületek előállításának egyre nagyobb jelentősége van a gyógyszer-, agrokémiai- és élelmiszeriparban. Szekunder alkoholok racém elegyből lipáz-katalizált kinetikus reszolválása az egyik legrégebbi és legáltalánosabb módja a tiszta alkohol enantiomerek elérésének. Hagyományosan az alkoholok kinetikus reszolválását enantioszelektív észterezési reakciókkal végzik, melyekhez szintetikus észterezőszeret használnak. A szintetikus acil-donorok alternatívái lehetnek a természetes olajok, melyek a növényekből szuperkritikus szén-dioxid extrakcióval jó szelektivitással nyerhetők ki. Ilyen módon lehetőség nyílik a tiszta alkohol-enantiomerek környezetkímélőbb technológiával történő előállítására.

Modellreakcióként racém 1-feniletanol biokatalizált reszolválását vizsgáltuk különböző körülmények között. A reakciókhoz katalizátorként immobilizált *Candida antarctica* lipáz B enzimet használtunk. Kísérleteket végeztünk n hexánban, illetve a szerves oldószer elhagyásával oldószermentesen, továbbá szuperkritikus szén-dioxidban 10 MPa nyomáson és 40 °C hőmérsékleten. Észterező ágensnek glicerín-triacetátot, glicerín-tributirátot és természetes olajokat (tökmag-, szója- és kukoricacsíra-olaj) választottunk. Az enantiomer-elválasztás tekintetében mindegyik észterezőszer hatékonyan bizonyult: atmoszférikus körülmények között 99 %-os alkohol enantiomerfelesleg értékeket értünk el. Az észterezőszeret nagy feleslegben alkalmaztuk, ezáltal a reakció egyetlen limitáló komponense a szekunder alkohol volt, így a reakció kinetikai leírására a Michaelis-Menten modellt alkalmaztuk. Az észterező ágens karbonsav-részének szénatomszáma erőteljesen befolyásolta a reszolválási reakció sebességét: glicerín-tributirát esetén kaptuk a legnagyobb maximális reakciósebesség értéket.

Szuperkritikus szén-dioxidban glicerín-triacetát és glicerín-tributirát észterezőszer alkalmazása mellett a termék enantiomertisztasága meghaladta a 99 %-ot 80-99 % hozam mellett. A szuperkritikus szén-dioxid lehetőséget teremt a reakció lejátszódása után a nyomáscsökkentésén alapuló frakcionált termék-elválasztásra.

Diasztereomer sók oldhatósági szorzatának meghatározása szuperkritikus szén-dioxid közegben

Kőrösi Márton, Tárkányi Máté

Témavezető: **Dr. Székely Edit**

Kémiai és Környezeti Folyamatmérnöki Tanszék (A kutatómunkát az OTKA (K108979) támogatta.)

A szuperkritikus szén-dioxid a jelenleg nagy mennyiségben felhasznált szerves oldószerek környezetbarát alternatíváját jelentheti. A szén-dioxiddal végzett műveletek nagyobb költségét ellensúlyozza a termékek kiváló minősége, tisztasága. A királis vegyületek enantiomerjeinek elválasztása azok különböző élettani hatása miatt fontos feladat. Az enantiomerek előállíthatóak diasztereomer sóképzésen alapuló rezolválással, szuperkritikus szén-dioxidban is. Sikeres rezolválást fejlesztettünk ki *cisz*-krizantémsav-benzilamino butanol, 2-metoxi-2-fenilecetsav-1-ciklohexiletánamin rendszerekre szuperkritikus szén-dioxidban, illetve az utóbbi párra szuperkritikus szén-dioxidot, mint antiszolvenst alkalmazó eljárással is. Az újabb rezolválások kidolgozását elősegítheti, ha felderítjük, hogy a jó eredményeket a diasztereomer sók eltérő stabilitása, vagy kinetikai kontroll magyarázza.

Az oldhatósági szorzat meghatározásával vizsgáltuk a rezolválások hátterét. Mérési eljárást dolgoztunk ki az egyensúlyi nagynyomású fluid fázisból történő mintavételre, a levett minták elemzésére. A méréseket tiszta enantiomerekből képzett diasztereomer sókkal végezve és a mólarányt, illetve az oldószerek arányát változtatva vizsgálható ezek hatása a diasztereomer sók oldhatósági szorzataira. A *cisz*-krizantémsav - benzilamino butanol rendszer esetében, tiszta szén-dioxidban a stabilabb diasztereomer só oldhatósági szorzata $5,55 \cdot 10^{-7} - 1,66 \cdot 10^{-6} \left(\frac{\text{mmol}}{\text{ml}}\right)^2$, az instabilabb diasztereomer sóé $1,83 \cdot 10^{-5} - 3,51 \cdot 10^{-5} \left(\frac{\text{mmol}}{\text{ml}}\right)^2$ tartományba esett a mólaránytól függetlenül, 100 bar nyomáson, 40 °C hőmérsékleten. A sikeres rezolválást jól magyarázza diasztereomer sók nagyságrendileg eltérő oldhatósági szorzata. Segédoldószeres rendszerben, a 2-metoxi-2-fenilecetsav-1-ciklohexiletánamin stabilabb és instabilabb sója között nem tudtunk eltérést kimutatni, az oldhatósági szorzatok $7 \cdot 10^{-9} - 3 \cdot 10^{-8} \left(\frac{\text{mmol}}{\text{ml}}\right)^2$ tartományba estek, ezért azt valószínűsítjük, hogy a sikeres rezolválások hátterében kinetikus kontroll áll.

Optikailag aktív biomassza alapú platform molekula előállítása

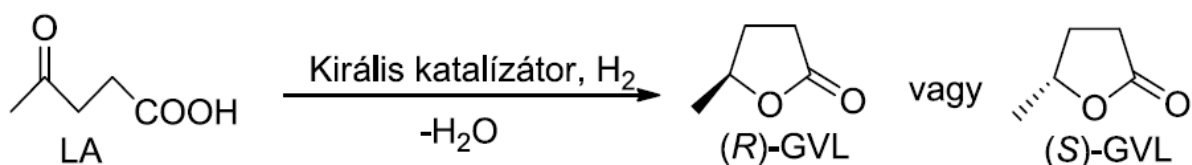
Fridrich Bálint

Témavezető: **Dr. Mika László Tamás**

Konzulens: **Tukacs József Márk**

Kémiai és Környezeti Folyamatmérnöki Tanszék

A fosszilis energiahordozók kimerülési valószínűsége és a szigorodó környezetvédelmi előírások miatt a megújuló nyersanyagforrások hatékony átalakításának vizsgálata napjaink egyik meghatározó kutatási területe. Ilyen forrás a biomassza, amelynek átalakítása olyan platform molekulák azonosításához vezetett, melyek átvehetik a jelenleg fosszilis alapú vegyipari alapanyagok szerepét, vagy lecserélhetik azokat. A biomassza cukortartalmának savkatalizált dehidratálása első lépésben levulinsav (LA), ennek szelektív katalitikus hidrogénezése pedig γ -valerolakton (GVL) képződéséhez vezet, amely ígéretes platform molekula és sikeresen alkalmazható pl. oktánszámnövelő adalékként, polimer alapanyagként, gyújtófolyadékként, alkánok és alkének előállítására, oldószerként stb.¹ A levulinsav katalitikus hidrogénezése racém GVL kialakulásához vezet, amely biológiai hatású molekulák előállítására csak korlátozottan alkalmazható. Egyes szintézisek, mint pl. a tumorellenes steganacin vagy a rovarszexferomon sulcatol illetve a klinikai tesztek alatt álló WS75624B kódszámú vérnyomás csökkentő hatóanyagok előállítása azonban optikailag tiszta építőegységet, azaz enantiomer tiszta GVL-t igényelnek. Habár a levulinsav homogénkatalitikus hidrogénezésére több eljárást is közöltek, a direkt aszimmetrikus redukcióra ezidáig nem jelentek meg adatok az irodalomban. Kutatómunkám célkitűzése tehát a levulinsav környezetbarát(abb) homogén aszimmetrikus redukciójának vizsgálata. Dolgozatomban bemutatom a különböző ruténium alapú katalizátorrendszerek, királis és akirális bázis additivek, a segédoldószerek, a hőmérséklet, a nyomás illetve keverőfordulatszám hatásait az átalakítás hatékonyságára és enantioszelektivitására



¹ Horváth, I. T.; Mehdi, H.; Fábos, V.; Boda, L.; Mika, L. T. Green Chem. 2008, 10, 238.

Biodízel hidrogénezésére készült nikkel-oxiddal bevont ZSM-5 katalizátor minősítése

Kordé Máté

Témavezetők: Dr. Mizsey Péter, Dr. Kovács András

Kémiai és Környezeti Folyamatmérnöki Tanszék

Napjaink energiafelhasználásában egyre nagyobb szerepet kapnak a megújuló energiahordozók. Emiatt kutatásom célja az volt, hogy a már kész – megújuló forrásokból származó – biodízelt hidrogénezéssel úgy alakítsam át, hogy annak oxidatív stabilitása és viszkozitása előnyösen változzon, de hidegtulajdonságai ne romoljanak, ugyanakkor az észtercsoport hidrolízise se következzen be.

A katalizátorok a nedves impregnálás módszerével készítettem el. A zeolit hordozót a katalizátor végleges nikkel-oxid tartalmának megfelelő mennyiségű nikkel(II)-nitrát-hexahidrát-oldatba mértem, és rotadeszten vákuumban szárazra pároltam. Exszikkátoros szárítás után az impregnált zeolitot kalcináltam. A kész katalizátorok névleges nikkel-oxid tartalma rendre 3;5;7 és 9% volt. Két sorozatot készítettem, melyeket különböző hőmérsékleten – 450 és 550 °C – kalcináltam, majd röntgen fluoreszcenciás módszerrel megmértem a minták fémtartalmát.

A katalizátorok aktivitását repceolajból készült biodízel hidrogénezésével vizsgáltam. Ezt először autoklávban hidrogéneztem 10 bar kezdeti nyomással kb. 50 g alapanyaggal, 0,03 katalizátor-alapanyag aránnyal 30 perces reakcióidővel. A kísérletet elvégeztem 240, 250 és 260 °C-on is, illetve 240 °C-on 20 bar kezdeti nyomással és kb. 10 g alapanyaggal is. A kísérletet folyamatos áramlású reaktorban is elvégeztem szintén 240, 250 és 260 °C-on, 40 bar nyomáson, 600-as hidrogén alapanyag aránnyal és 1-es térfogatra vonatkozó térsebességgel.

A hidrogénezett minták tulajdonságain keresztül vizsgáltam a katalizátorok aktivitását; mértem 40 °C-os viszkozitást, savszámot, CFPP-t, zavarosodási-és dermedéspontot, és gázkromatográfiás vizsgálatot is végeztem. A használt katalizátorokat hexános mosás után ismét kalcináltam, majd ismét megmértem a fémtartalmukat.

Az elvégzett vizsgálatok alapján a katalizátor jó hidrogénező aktivitással rendelkezik és alkalmas szelektív hidrogénezésre. Ennek ellenére túl nagy affinitást mutat a kettős kötés iránt és valószínűleg túl kicsi pórusmérete ahhoz, hogy az egyenes szénláncokat izomerizálja.

Holtidős folyamatok irányítástechnikai megoldásainak vizsgálata

Mihály Zsolt

Témavezetők: **Dr. Mizsey Péter**

Kémiai és Környezeti Folyamatmérnöki Tanszék

Bármelyik termelő iparágban kiemelt jelentősége van annak, hogy a folyamatok paramétereit az általunk szükségesnek vélt módon képesek legyünk befolyásolni. Ebben azonban jelentős nehézséget okoznak azok az elemek, amelyek modellezéséhez holtidős tag is szükséges, ugyanis az hátrányosan hat a hagyományos visszacsatolt szabályozó kör által nyújtott szabályozás minőségére. Annak érdekében, hogy ezen a problémán felül tudjunk kerekedni, alkalmazhatunk például speciális szabályozási struktúrákat, amelyek közé tartozik a Smith-prediktor és az internal model control (IMC) is.

A munkám során az volt a célom, hogy tanulmányozzam a holtidős tag minőségkárosító hatását, hogy összehasonlítsam a negatív visszacsatolás, a Smith-prediktor, valamint az IMC által nyújtott szabályozás minőségét az időtartományban, illetve az, hogy megvizsgáljam, van-e hatása a szabályozó nélküli struktúrának a szabályozás minőségére a különböző esetekben, vagyis könnyebbé teszi-e a szabályozó szerv feladatát.

Minden stratégiánál megfigyelhető volt a holtidős tag negatív hatása a minőségre vonatkozólag. Amennyiben a folyamat holtidővel rendelkezik, a szabályozók összehasonlításának tekintetében megállapítható, hogy zavarás esetén a Smith-prediktor és az IMC gyakorlatilag ugyanolyan, a visszacsatolásnál jelentősen jobb minőséget nyújt, alapjel-változtatás esetén pedig az IMC teljesít a legjobban, őt követi a Smith-prediktor, amely lényegében úgy viselkedik itt, mint egy, a holtidővel eltolt harmadrendű tag a negatív visszacsatolás esetében. A legrosszabb minőséget pedig a negatív visszacsatolás szolgáltatja. Emellett elmondható, hogy szabályozó nélkül a speciális struktúráknak egyáltalán nem lenne hatása.

Az eredmények alapján levonható az a konklúzió, hogy amennyiben holtidővel rendelkezik egy adott folyamat, akkor ott érdemes a speciálisan erre a problémára kifejlesztett stratégiákat használni szemben a hagyományos negatív visszacsatolással, mert ez jelentős minőségjavulást hoz a folyamat szabályozásában.

Biodekontamináció sikerességének ellenőrzése biológiai indikátorokkal

Pusztai Éva

Témavezető: **Dr. Vágó Emese Katalin**

Kémiai és Környezeti Folyamatmérnöki Tanszék

A megfelelően steril körülmények biztosítása egyes gyógyszeripari folyamatoknál kulcsfontosságú. Bizonyos esetekben nem lehet a berendezést sterilizálni, csak a mikrobiális szennyezettséget (bioburden) elfogadható szintre csökkenteni, ennek lehetséges módja a porlasztott hidrogén-peroxiddal (VHP v. VPHP) végzett dekontamináció. Ennek mértékét biológiai indikátorokkal (BI) vizsgálják, mely elnevezés valamilyen inert hordozóra (pl. papír, rozsdamentes acél) felvitt ellenálló mikroorganizmust (spórákat) takar. Az ellenőrzési folyamat lényege az, hogy adott számú BI-t helyeznek el a sterilizálandó készülékben (pl. izolátorban), majd a folyamat végén leoltással és tenyésztéssel megvizsgálják, hogy hány bioindikátoron maradt életképes spóra. A módszer korlátja, hogy nincs lehetőség a spóraszám meghatározására, csak igen/nem választ kaphatunk. A Poisson-eloszlás alkalmazásával teremtünk összefüggést a csíraszám és a pozitív BI-ok száma között. A fertőtlenítést akkor tekintik sikeresnek, ha a pozitív BI-ok száma egy előre meghatározott határérték alatt marad. A döntésnél figyelembe kell venni, hogy a VHP csak a felületi spórákat pusztítja el, tehát a hordozón csomókban lévő (ún. huncut) spórákat nem, a leoltásnál viszont ezeket életképesnek tapasztaljuk. Tehát a VHP-módszerrel a csomókban lévő spórák száma alá nem csökkenthető a sikeres dekontaminálással elért csíraszám. Feladatomban az volt, hogy statisztikai módszerekkel vizsgáljam a hibás döntés (statisztikai értelemben hipotézisvizsgálat) valószínűségét. Elsőfajú hiba, ha a dekontaminálást nem megfelelőnek minősítjük, pedig megfelelő. Másodfajú hiba, ha elfogadjuk jónak a folyamatot, pedig nem megfelelő. E hibák valószínűsége függ az elhelyezett BI-k számától és az elfogadási határtól. Vizsgáltam különböző számú kihelyezett BI-ok (mintavételi terv) és különbözőképpen megválasztott elfogadási kritériumok esetén a hibák valószínűségét.

Széngél hordozós molibdén katalizátor biomassza hidrokonverziójára

Nagy Balázs, Ábrahám Dániel, László Krisztina

Témavezető: **László Krisztina**

Fizikai Kémiai és Anyagtudományi Tanszék

Egy kis semmi: így definiálta a NASA az aerogéleket, melyek közel 90%-a levegő. 1989-ben állították elő az első szerves aerogéleket. Ezek elszenesítésével széngéleket nyerhetünk, amelyek megtartják a szerves aerogélek jellemző pórustulajdonságait. Nagy fajlagos felületének, illetve szabályozható, pórusszerkezetének köszönhetően a széngélek fontos szerepet töltenek be adszorbensként, és katalizátorhordozóként. Szerkezetükbe könnyen építhetők be pl. fémionok, így növelni tudjuk adszorpciós szelektivitásukat, illetve lehetőség nyílik katalizátorként való felhasználásukra.

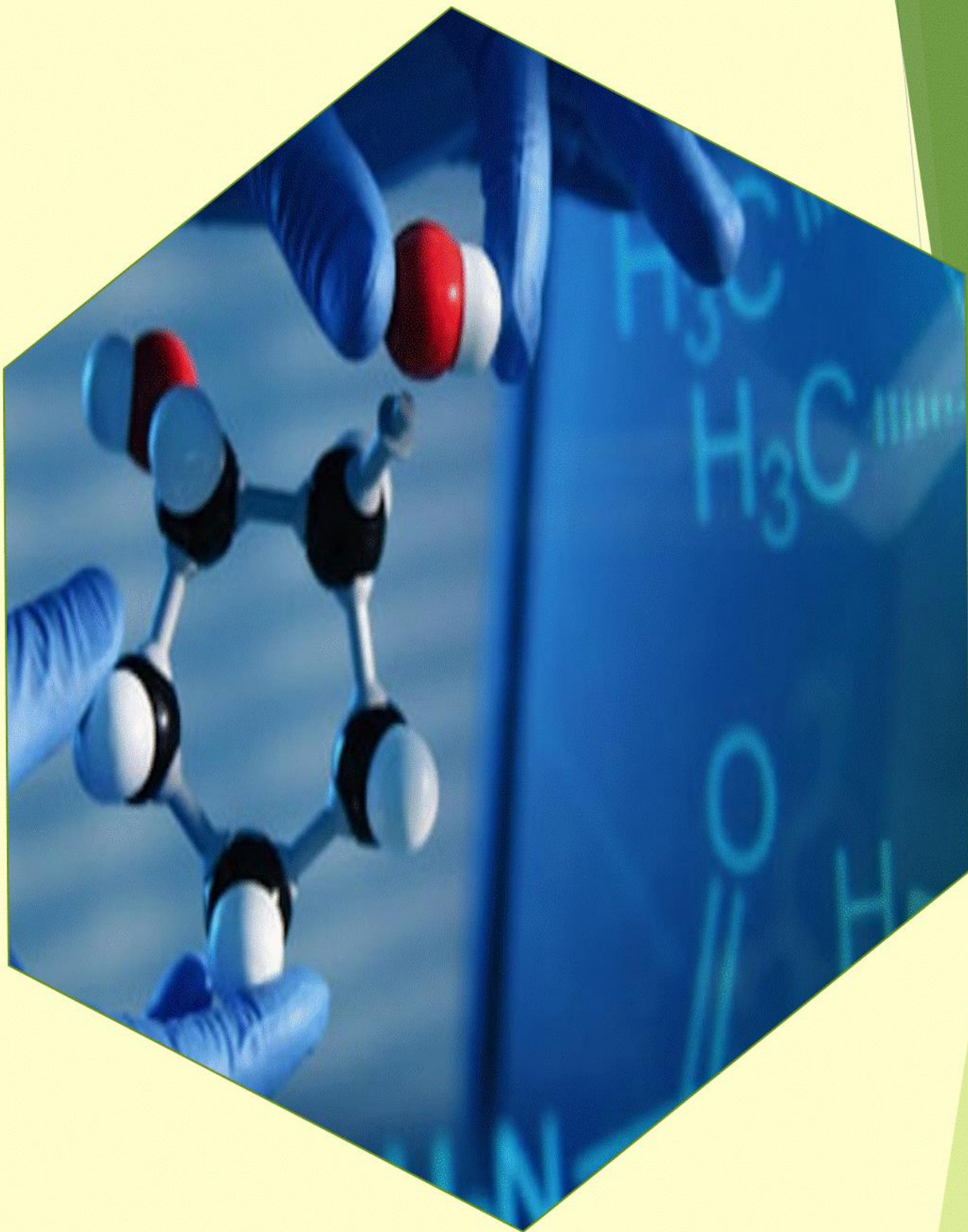
Vizes közegű polikondenzációs reakcióval rezorcin-formaldehid hidrogélt állítottunk elő, melyet oldószercserét követően szuperkritikus szén-dioxiddal szárítottunk. Az így nyert szerves aerogél felületére nedves impregnálással ammónium heptamolibdenátot vittünk fel. A nitrogén atmoszférában 900 °C-on végrehajtott hőkezelés során a mintában 20 nm-nél kisebb szemcsékből álló nanokristályos molibdén-karbid képződött.

A minta katalitikus aktivitását az MTA TTK Katalízis Intézetében modell biomassza (ecetsav) alkohollá történő hidrokonverziójával teszteltük. Megállapítottuk, hogy a reakció mechanizmusát befolyásolja a fajlagos felület valamint a molibdén mennyisége és kémiai formája. A legjobb elért konverzió 85 % volt, ekkor a termék 16 % alkoholt tartalmazott.

Köszönetnyilvánítás

Köszönettel tartozunk Székely Editnek a szuperkritikus szárításhoz, Dobos Gábornak, Madarász Jánosnak, Sáfrány Györgynek és Erik Geisslernek az anyagvizsgálatokhoz, Onyestyák Györgynek és Harnos Szabolcsnak a katalitikus mérésekhez nyújtott segítségéért. A munkát az Új Széchenyi Terv TÁMOP-4.2.1/B-09/1/KMR-2010-0002 programja és a Marie Curie International Research Staff Exchange Scheme (Grant No. 269267) támogatta.

1. Balázs Nagy, Dániel Ábrahám, Gábor Dobos, János Madarász, György Onyestyák, György Sáfrán, Erik Geissler, Krisztina László: Molybdenum doped carbon aerogels with catalytic potential. *Carbon*, 66, 210-218 (2014)
2. Balázs Nagy, Orsolya Czakkel, Krisztina László: Novel synthesis route of metal doped resorcinol-formaldehyde polymer xerogels with tuned porosity. *Microporous Mesoporous Materials*, 185, 66-71 (2014)
3. Dániel Ábrahám, Balázs Nagy, Gábor Dobos, János Madarász, György Onyestyák, Mikhail V. Trenikhin, Krisztina László: Hydroconversion of acetic acid over carbon aerogel supported molybdenum catalyst. *Microporous Mesoporous Materials*, 190, 46-53 (2014)



Szerves szintézis I.

Benzidronát szintézisének vizsgálata

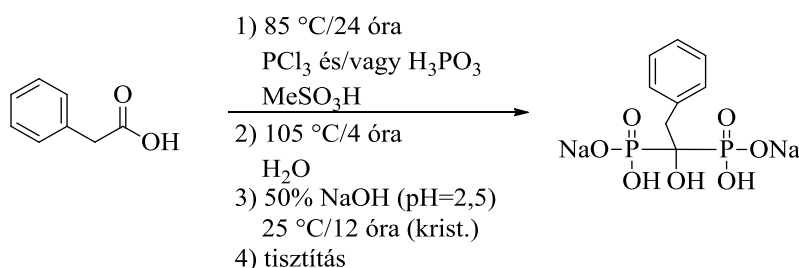
Nagy Dávid Illés

Témavezetők: Dr. Keglevich György, Dr. Grün Alajos, Kovács Rita

Szerves Kémia és Technológia Tanszék

Biszfoszfonátokat posztmenopauzás osteoporózis (csontritkulás), Paget-kór, emlőkarcinóma és tumorindukált hypercalcaemia kezelésére alkalmazzák, de újabban egyre több adat szól a direkt daganat (mell, prosztata) és parazitaellenes hatásokról is, továbbá csökkentik a HIV-vírus egyes gyógyszerekkel szemben mutatott rezisztenciáját, így egyre növekszik irántuk az érdeklődés.

Kutatómunkám során az 1 hidroxil 2 feniletilidén 1,1 bisz(foszfonosav), illetve nátrium sójának (benzidronsav, illetve benzidronát) az előállításával foglalkoztam.



Benzidronsav/benzidronát esetén az irodalomban leírt eljárások döntő része az Arbuzov-reakción alapul (α -ketofoszfonát előállítása, majd egy P-species addíciója az oxocsoportra), és nem vizsgálták a többi dronát előállításánál leggyakoribb szintézis utat, a megfelelő karbonsavból foszfor-trikloriddal és foszforosavval történő előállítást. Célunk a tanszéken kifejlesztett módszer kiterjesztése^{1,2} volt, egy hatékony, magas termelést biztosító szintézis kidolgozása a reagensek optimális arányának felderítésével. A korábbi tanszéki tapasztalatok alapján a dronsavak/dronátok előállítására az egyedül foszfor trikloridot alkalmazó eljárás vált be legjobban, ezt kívántuk megvizsgálni benzidronát esetében is. Elsősorban a fenilecetsavból kiinduló eljárást vizsgáltuk, de tanulmányoztuk a fenilecetsav kloridból és fenilecetsav etilészterből történő előállítás lehetőségeit is. Új megfigyelés a foszforosav pozitív hatása a termelésre, amely eddig a tanszéken vizsgált egyik biszfoszfonát előállításakor sem volt tapasztalható metánszulfonsav oldószer használata esetén.

¹ Gy. Keglevich, A. Grün, K. Aradi, S. Garadnay, I. Greiner; *Tetrahedron Lett.*, **2011**, 52, 2744-2746.

² R. Kovács, A. Grün, S. Garadnay, I. Greiner, Gy. Keglevich; *Green Proc. Synth.*, **2014**, 3, 111-116.

Izopropil-3-metil-3-foszfolén-1-oxid szintézise, reszolválása és hasznosítása szintézisekben

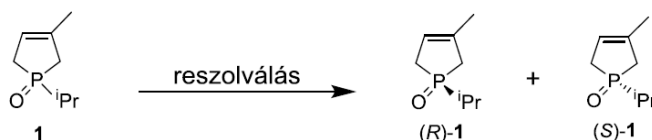
Juhász Kinga

Témavezető: Dr Keglevich György

Konzulens: Bagi Péter

Szerves Kémia és Technológia Tanszék

A Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem Szerves Kémia és Technológia Tanszékén a foszforkémiával és reszolválással foglalkozó kutatócsoport munkájába bekapcsolódva, TDK munkám során az 1-izopropil-3-metil-3-foszfolén-1-oxid (1) szintézisét és reszolválását tűztük ki célul. Emellett a racém és optikailag aktív izopropil-3-foszfolén-oxidból a megfelelő borán- és platina-komplexek (2 és 3) szintézisét is vizsgálni kívántuk. Az 1-izopropil-3-metil-3-foszfolén-1-oxid (1) reszolválását TADDOL-származékokkal és a (-)-O,O'-dibenzoil-, valamint a (-)-O,O'-di-p-tolouil-borkósav savanyú Ca^{2+} -sóival kíséreltük meg különféle oldószerekben. Megfigyeltük, hogy mind a reszolválószer, mind az oldószer jelentősen befolyásolta a reszolválás eredményességét. Munkám során kidolgoztunk egy eljárást, amellyel a racém izopropil-3-foszfolén-oxid (1) mindkét enantiomerje [(R)-1 és (S)-1] előállítható volt.



TDK munkám során a racém és optikailag aktív 1-izopropil-3-metil-3-foszfolén-borán- és platina-komplexének (2 és 3) szintézisét is megvalósítottuk. Az izopropil-3-foszfolén-oxidot (1) első lépésben deoxigéneztek, majd az így kapott foszfolént komplexképzési reakcióba vittük. Az előállított optikailag aktív platina-komplex (3) sztirol enantioszelektív hidroformilezési reakciójában alkalmazható katalizátorként.



Kondenzált, magas fsp₃ karakterű piridazinon származékok előállítása

Molnár Boglárka

Témavezető: Bölcseki Hedvig^a

Konzulens: Gerencsér János^b, Makara Gergely^b, Keglevich György^a

^aSzerves Kémia és Technológia Tanszék

^bComInnex Inc.

Diplomamunkám során a gyógyszerkémiai szempontból jelentős kondenzált piridazinon származékok előállításával foglalkoztam. Célul tűztük ki a vegyületek gyógyszerszerúségének és farmakológiai tulajdonságának a javítását olyan származékok előállításával, melyek magas fsp₃ (szénatomok sp₃/sp₂ aránya) karakterrel rendelkeznek. A magas fsp₃ karaktert az előállított kondenzált piridazinonok szelektív gyűrűtelítésével terveztük megvalósítani.

A piridazinonok előállítása során Grignard és Friedel-Crafts típusú reakciókat végeztünk. A Friedel-Crafts reakciókat ftálsav-anhidridből kiindulva toluollal és anizollal is elvégeztük. Az így képzett benzoil-benzoészav származékokból hidrazinnal zártunk gyűrűt piridazinonná. Mindkét reakciótat megvizsgáltuk a megfelelő piridin származékból, furo[3,4-c]piridin-1,3-dionból kiindulva. Itt a Friedel-Crafts reakciók során kiindulási anyagunkat toluollal és klórbenzollal reagáltatva, csak a toluol esetében tapasztaltunk sikeres termékképződést. A Grignard típusú reakciónál a 4-metoxifenil-magnézium bromiddal végrehajtott kísérletek eredményezték a várt piridazinont, míg a fenil-magnézium bromiddal elvégzett reakciók sikertelennek bizonyultak. Mindkét reakcióútból származó nyersanyagok izolálását és tisztítását követően hidrazinnal zártunk gyűrűt. A sikeres reakciókat követően méretnövelt kísérleteket is végeztünk. Legjelentősebb eredmény az anizol Grignard reakciójából származó 4-(4-metoxi-fenil)-2H-pirido-[3,4-d]-piridazin-1-on előállítása, amely új vegyület. Ez utóbbit H-Cube™ készülék segítségével hidrogéneztük. Az így képződött, telített piperidino-piridazinon származék szintén új vegyület.

Munkánk során a konverziót és a nyersanyagok tisztaságát minden esetben VRK és LC-MS módszer alapján ellenőriztük, a kívánt termékek szerkezetét NMR spektroszkópia segítségével támasztottuk alá.

Spiro-piridazinon származékok szintézise

Sepsey-Für Csilla

Témavezető: **Bölcskei Hedvig**^a

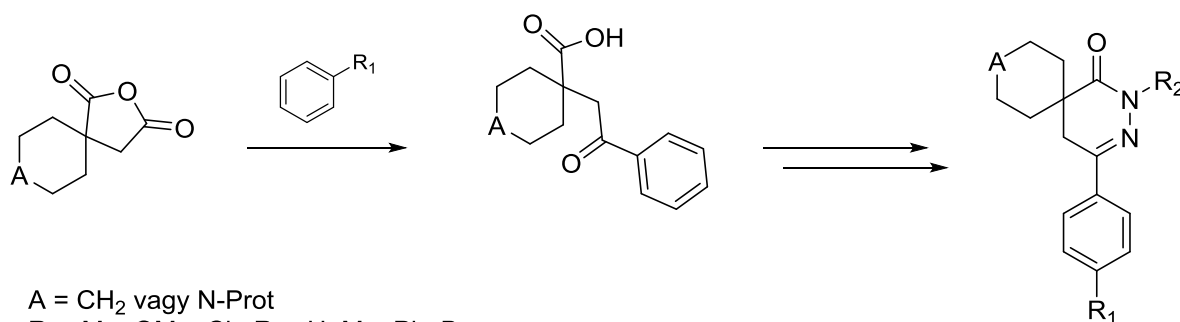
Konzulens: **Gerencsér János**^b, **Makara Gergely**^b, **Keglevich György**^a

^aSzerves Kémia és Technológia Tanszék

^bComInnex Inc.

A piridazinonok értékes intermedierek, építőkövek a gyógyszerkémia számára.

Az elmúlt időszakban több közlemény is megjelent azzal kapcsolatban, hogy a molekulák gyógyszerszerűségét és farmakológiai tulajdonságait javíthatjuk, ha csökkentjük az aromás gyűrűk számát, növeljük a molekulák sp³ karakterét. Így kerültek figyelmünkbe a spiro-ciklohexil-piridazinonok. Az irodalomból ismert eljárásokat összehasonlítva, optimalizálva állítottuk elő a kiindulási 2-oxaspiro[4,5]dekán-1,3-diont, amelynek Friedel-Crafts reakciójából nyert keto-karbonsavat a megfelelő hidrazin származékkal reagáltatva jutottunk a kívánt piridazinonokhoz. Kísérleteket folytatunk a megfelelő spiro-piperidino-piridazinon analógok előállítására is.



L-Treitol alapú királis koronaéterek előállítása, monoszacharid alapú makrociklusokkal végzett aszimmetrikus, fázistranszfer reakciók vizsgálata

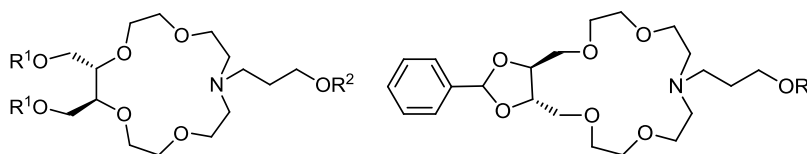
Démuth Balázs

Témavezetők: **Dr.Rapi Zsolt, Dr.Bakó Péter**

Szerves Kémia és Technológia Tanszék

Az enantiomertiszta anyagok fontossága kiemelkedő a gyógyszeripar terén. Sok termék esetén csak az egyik antipód hatásos, míg a másik kifejezetten negatív hatással van az emberi szervezetre (lásd Thalidomid). Az enantiomertiszta anyagok előállításának egyik korszerű, környezetbarát módja az aszimmetrikus katalízis. A katalitikus folyamat lehet kétfázisú, ebben az esetben fázistranszfer katalizátorként királis koronaéterek is alkalmazhatók, ekkor gyakran enyhe körülmények között lehet végrehajtani reakciókat, és végeredményként valamelyik enantiomer feleslegben keletkezhet. A monoszacharidok kiváló alapanyagok bizonyultak ilyen makrociklusok előállítására, mivel olcsók, sok átalakítható funkció csoporttal és nagyfokú kiralitással bírnak. A segítségükkel előállított optikailag aktív termékek többnyire nagy preparatív jelentőséggel rendelkeznek.

Kutatómunkám során L-treitol alapú koronaétereket szintetizáltam dietil-L-tartarátból kiindulva. A többlépéses szintézisek eredményei az ábrán látható 15-monoaza-5 (3) és 17-monoaza-5 (4) típusú lariat éterek, melyek nitrogén atomján 3-hidroxi-propil és 3-metoxi-propil „oldalkar” található.



3a $R^1 = \text{Me}; R^2 = \text{H}$

3b $R^1, R^2 = \text{Me}$

3c $R^1 = \text{Bn}; R^2 = \text{H}$

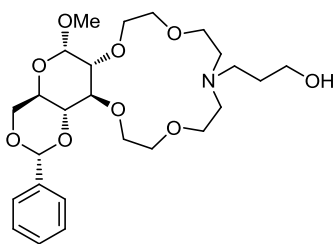
4a $R = \text{H}$

4b $R = \text{Me}$

Az L-treitol alapú koronaéterek hatásos fázistranszfer katalizátornak bizonyultak az alábbi négy modellreakcióban:

- 2-Nitropropán transz-kalkonra történő addíciója
- Dietil-acetamidomalonát addíciója β -nitrosztírolra
- α -Klóracetofenon és benzaldehid Darzens-kondenzációja
- Transz-kalkon epoxidációja

Munkám másik felében Michael-addíciókban kívántam megállapítani a reagenseken levő szubsztituensek hatását az aszimmetrikus indukcióra és termelésre (szerkezet-hatás összefüggések). Ezen reakciók során az 5, glükóz alapú makrociklust használtam fázistranszfer katalizátorként. Érdekesség, hogy a dietil-brómmalonát β -nitrosztírolra történő reakciója során az addíciót követően egy ciklopropanizálási lépés történt.





Szerves szintézis II.

A foszfin-oxidok redukciójának jelentősége és megvalósítása

Urbanics Anita

Témavezető: **Dr. Keglevich György**

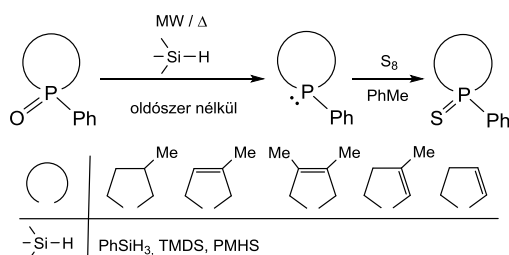
Konzulens: **Kovács Tamara**

Szerves Kémia és Technológia Tanszék

A homogén fázisú reakciók előtérbe kerülésével kiemelt kutatási területté vált az átmeneti-fém komplexekben alkalmazott foszfin-ligandumok szintézise és felhasználása. Az átmeneti-fém foszfin katalizátorokat főként homogén fázisú hidrogénezési és hidroformilezési reakciókban alkalmazzák.¹ Vinil-származékok hidroformilezésével nem-szteroid típusú gyulladásgátlók intermedierjei szintetizálhatók.² Továbbá tercier foszfinok reagensként történő alkalmazása elengedhetetlen különböző szerves kémiai szintézisekben (pl. Wittig-, Mitsunobu- és Appel-reakció). A reakciók során képződő foszfin-oxid melléktermék azonban regenerálás hiányában gazdaságossági és környezeti problémákat vet fel.

A foszfin-oxidok foszfinokká történő redukciójára, illetve azok regenerálására már korábban is számos próbálkozást tettek. A redukálószernek közül – általában – a szilán-vegyületek kiemelkedő fontossággal rendelkeznek, mivel velük a reakció jó termeléssel és sztereoselektív módon valósítható meg. Kutatócsoportunkban nemrégiben egy környezetbarát megvalósítást dolgoztak ki heterociklusos foszfin-oxidok redukciójára különféle szilánvegyületekkel.³

TDK munkám során foszfin-oxidok redukcióját, illetve a foszfinok regenerálási lehetőségeit, többek között katalitikus ciklusokban történő újrahasznosítását vizsgáltam. Ennek során különféle szilánvegyületeket (PhSiH_3 , TMS, PMHS) alkalmazva, foszfolán-, illetve foszfolán-oxidok $\text{P}=\text{O}$ - csoportjának redukálását valósítottam meg, majd a képződő foszfolán/foszfoléneket szulfidokká alakítottam. A környezetbarát technikák előtérbe helyezése manapság egyre fontosabb szerepet kap. A reakciókat ennek tükrében mikrohullámú ill. hagyományos fűtéssel végeztük, oldószer alkalmazása nélkül, a reakciókörülmények optimalizálásával.



- (1) Kollár, L.; Keglevich, G. *Chem. Rev.* **2010**, 110, 4257.
- (2) Collins, A. N.; Sheldrake, G. N.; Crosby, J. *Chirality in Industry*; Wiley: Chichester, **1992**.
- (3) Keglevich, G.; Kovács, T. *Curr. Green. Chem.* **2014**, 1, 182.

Primer aminok kétszeres foszforilezésének vizsgálata

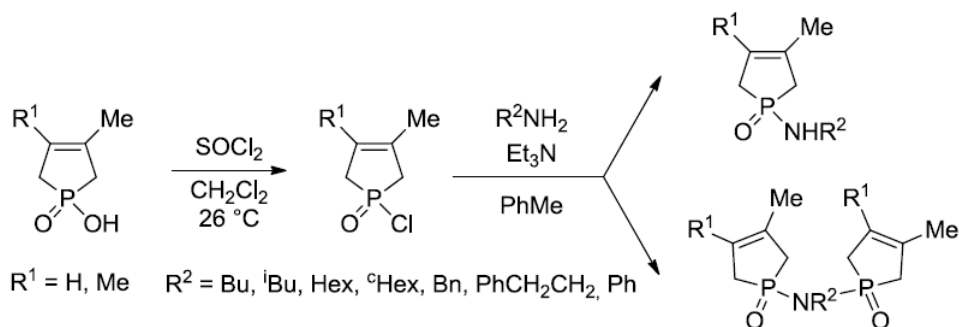
Rádai Zita

Témavezető: Dr. Keglevich György

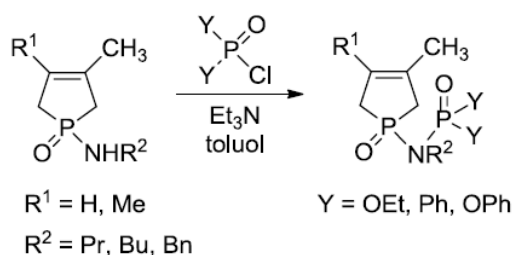
Konzulens: Kiss Nóra Zsuzsa

Szerves Kémia és Technológia Tanszék

Kutatócsoportunkban korábban már foglalkoztak primer aminok egyszeres, illetve kétszeres foszforilezésével. Foszfinsav-kloridokat primer aminokkal reagáltatva a reagensek molarányától és adagolási sorrendjétől függően mono- és biszfoszfolén-amidokat állítottak elő.



Ebbe a munkába bekapcsolódva célul tűztük ki különféle származékok, így egyszeresen, illetve kétszeresen foszforilezett amidok, illetve imid-típusú vegyületek szintézisét. Munkám során kétlépéses eljárást dolgoztunk ki primer aminok foszforilezésére, melynek során először a mono-amidot állítottuk elő, amit aztán különféle savkloridokkal reagáltattunk. Ennek következtében lehetőség nyílt vegyes származékok előállítására.



Különböző mono-amidokat foszfinsav-klorokkal foszforilezve tíz új, az irodalomban eddig nem ismert vegyes származékot állítottunk elő, melyeket ³¹P, ¹³C és ¹H NMR ill. HR-MS módszerekkel jellemeztünk. A második acilezési lépést karbonsav-kloridokkal is megkíséreltük végrehajtani.

Eddigi munkámból két nemzetközi folyóiratcikk készült [1, 2].

[1] Kiss, N. Z.; Rádai, Z.; Mucsi, Z.; Keglevich, G. *Heteroatom Chem*, 2014, nyomdában

[2] Kiss, N. Z.; Mucsi, Z.; Rádai, Z.; Böttger, É. V.; Keglevich, G. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon*, 2014, elfogadva

P-Ligandummentes Pd- és Ni-katalizált P-C kapcsolási reakciók

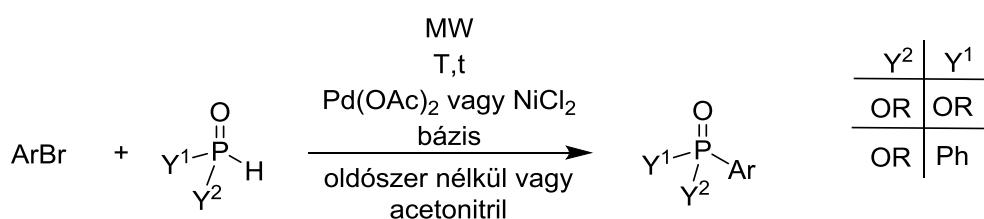
Balázs László Bertalan

Témavezetők: Jablonkai Erzsébet, Dr. Keglevich György

Szerves Kémia és Technológia Tanszék

1980-ban Hirao valósította meg az első P-C kapcsolási reakciót, mely során vinil- és aril-halogenideket reagáltatott dialkil-foszfítokkal tetrakis(trifenilfoszfin)palládium katalizátor és trietilamin jelenlétében [1]. Az elmúlt 30 évben számos alternatív eljárást dolgoztak ki, melyek között található fázistranszfer katalitikus, illetve mikrohullámú (MW) körülmények között megvalósított kapcsolási reakciókat is [2].

Aril-bromidok és >P(O)H-funkciót tartalmazó vegyületek (dialkil-foszfít és fenil-H-foszfinátok) reakcióját vizsgáltuk átmeneti fém katalizátor (Pd(OAc)₂ és NiCl₂) jelenlétében P-ligandummentes MW körülmények között [3,4]. Vizsgálni kívántuk, hogy az aril-gyűrűn 3-as ill. 4-es helyzetben megjelenő elektronküldő és elektronszívó csoportok hogyan befolyásolják a kapcsolás hatékonyságát. A katalizátormennyiség, a hőmérséklet és a reakcióidő változtatásával meghatároztuk az optimális reakciókörülményeket.



Ar = Ph, 4-MeOC₆H₄, 3-MeOC₆H₄, 4-MeC₆H₄, 3-MeC₆H₄, 4-EtC₆H₄,
4-PrC₆H₄, 4-^tBuC₆H₄, 4-CO₂EtC₆H₄, 3-CO₂EtC₆H₄, 4-C(O)MeC₆H₄,
3-C(O)MeC₆H₄, 4-FC₆H₄, 3-FC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 3-ClC₆H₄
bázis: Et₃N, K₂CO₃

R = Me, Et, Pr, ⁱPr, Bu,
ⁱBu, ⁱPent

Az általunk kidolgozott eljárás egy gyors és hatékony P-C kapcsolási reakciót tett lehetővé, melyet sikeresen kiterjesztettünk különböző aril-bromidok és >P(O)H-funkciót tartalmazó vegyületek átalakítására.

Referenciák:

[1] Hirao, T.; Masugana, T.; Ohshiro, Y.; Agawa, T.; Tetrahedron Lett., 21, 3595, 1980

[2] Jablonkai, E.; Keglevich, Gy.; Curr. Org. Synth. 11, 429, 2014

[3] Jablonkai, E.; Keglevich, Gy.; Tetrahedron Lett., 54, 4185, 2013

[4] Keglevich, Gy.; Jablonkai, E.; Balázs, L.B.; RSC Adv., 4, 22808, 2014

Foszfinsavak észterezésére és amidálására T3P® reagens

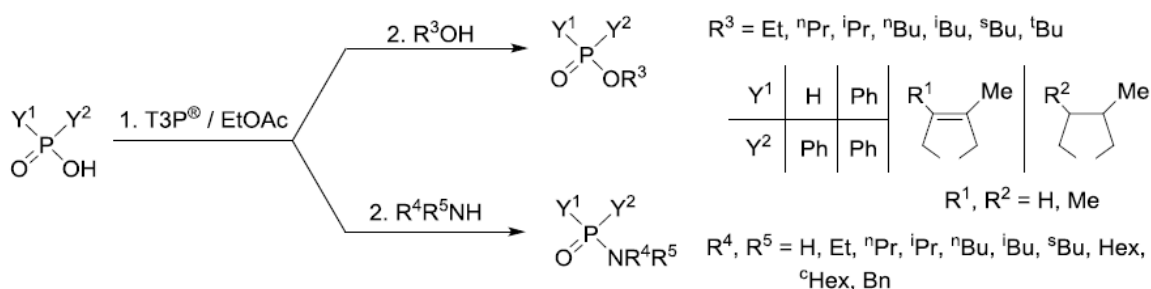
jelenlétében

Henyecz Réka

Témavezetők: Jablonkai Erzsébet, Dr. Keglevich György

Szerves Kémia és Technológia Tanszék

A foszfinsavak direkt észterezése magas hőmérsékleten mikrohullámú (MW) körülmények között jó termeléssel szolgáltatja a megfelelő foszfinátokat. Ezzel szemben a foszfinsavak direkt amidálásával – még erélyesebb körülmények között is – csak gyenge termeléssel kapták a foszfinsav-amidokat. A foszfinátok előállításának további lehetősége az alkilező észterezés, mely során a foszfinsavakat alkil-halogenidekkel reagáltatták bázis jelenlétében. A szilárd-folyadék kétfázisú alkilezések esetén a fázistranszfer katalizátor és a MW besugárzás elősegítette a hatékonyabb átalakulást. Egy olyan észterezési módszer kidolgozását tűztük ki célul, mely segítségével a foszfinsavak észterezése alkoholokkal enyhe körülmények megvalósítható. Az előkísérletek során azt tapasztalták, hogy az 5-tagú gyűrűs foszfinsavak észterezése szobahőmérsékleten, 1,1 ekvivalens T3P® (ciklikus propilfoszfonsav anhidrid) reagens alkalmazásával hatékonyan végbement [1]. Munkám során különböző aciklikus és gyűrűs foszfinsavak észterezését vizsgáltuk rövid C-láncú (C1-C4) alkoholokkal T3P® reagens jelenlétében, lehetővé téve új, az irodalomban még nem ismert vegyületek előállítását [2]. Az optimális reakciókörülményeket a hőmérséklet és a T3P® reagens mennyiségének változtatásával határoztuk meg, mely során tanulmányoztuk a MW besugárzás hatását is. Megvalósítottuk az 1-hidroxi-3-metil-3-foszfólén-1-oxid amidálását primer és szekunder aminokkal szobahőmérsékleten T3P® reagens mellett.



Referenciák:

[1] Jablonkai, E.; Milen, M.; Drahos, L.; Keglevich, Gy. Tetrahedron Lett. 2013, 54, 5873-5875.

[2] Jablonkai, E.; Henyecz, R.; Milen, M.; Kóti, J.; Keglevich, Gy. Tetrahedron 2014, 70, 8280-8285.

Az áramlásos kémia előnyei, egy gyógyszeripari példa

környezetbarát szintézisút kidolgozására

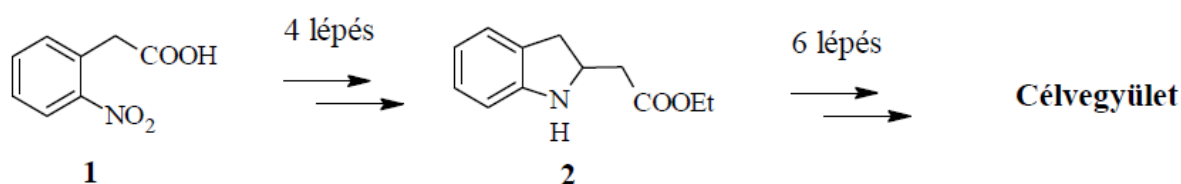
Örkényi Róbert

Témavezető: **Dr. Éles János** laborvezető

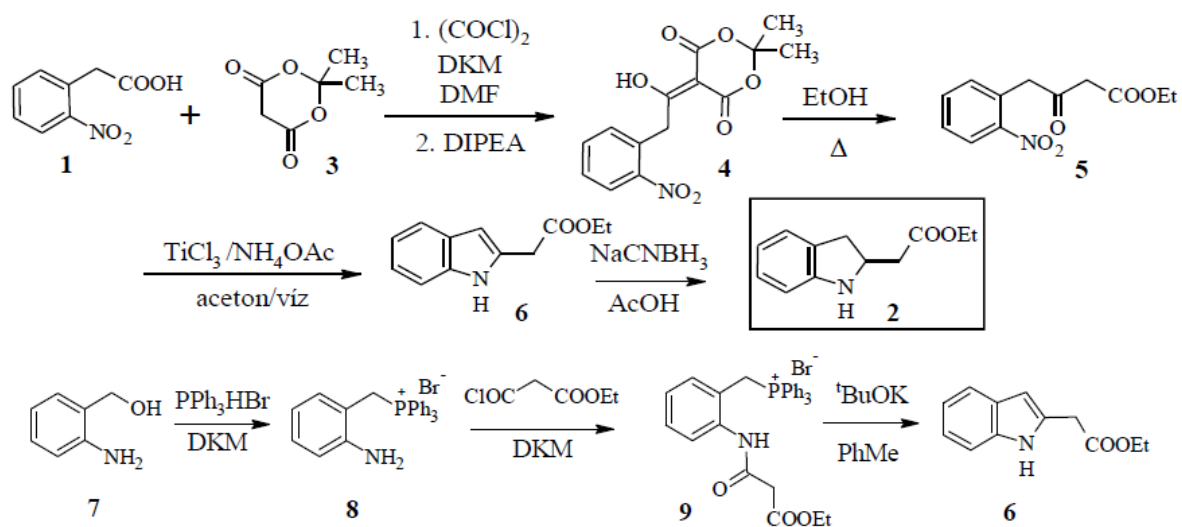
Konzulensek: **Dr. Beke Gyula** kutató-fejlesztő, **Dr. Keglevich György**

Szerves Kémia és Technológia Tanszék, Richter Gedeon Nyrt. GYKKL III.

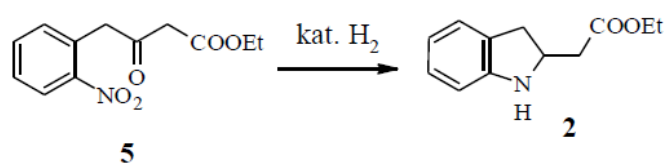
Munkámat 2013 januárjában kezdtem a Richter Gedeon Nyrt. Gyógyszerkémiai Kutatólabor III. osztályán. Diplomamunkám témájaként egy olyan, az irodalomban korábban nem leírt vegyület (**Célvegyület**) előállítását és előállíthatóságának vizsgálatát kaptam, amely egy farmakológiailag aktív vegyületcsalád szintetikus kulcs-intermediere. Szellemitulajdonvédelmi okokból jelen előadás tárgyát **2** kulcsintermedierek előállításának vizsgálata képezi.



Az osztályon folyó egyik kutatási témának olyan szakaszába kapcsolódtam bele, ahol egy vegyületcsalád elsőként előállított tagjainak bízható farmakológiai teszteredményei további származékok előállítását illetve az elől haladó aktív vegyületek nagyobb mennyiségben történő szintézisét követelték meg. Ahhoz, hogy a **Célvegyület**ből nagyobb mennyiségeket állíthassunk elő, a hozzá vezető tízlépéses szintézis szuboptimális lépéseit a méretnöveléssel párhuzamosan előnyös irányba igyekeztem módosítani, elsősorban az eredeti szintetikus lépéssor belső logikájának megtartásával. Ismeretes, hogy a gyógyszerkémiai szintézisek tervezésekor az elsődleges szempont a gyorsaság, munkám során azonban figyelembe vettem méretnövelhetőségi, gazdaságossági (reagens megválasztása, hozamok növelése), valamint biztonságtechnikai és **környezetvédelmi** szempontokat is. Először a kutatócsoport által alkalmazott szintézisút első változatát és annak gyenge pontjait, majd irodalmazási munkám alapján megvalósított megoldásokat (reagens megválasztását, alternatív reakcióút kidolgozását) mutatom be.



Továbbá célul tűztük ki **5** vegyület atmoszférikus nyomású konzekutív katalitikus hidrogénezésével **2** indolin-származék előállítását, mellyel kiküszöbölhető a korábban alkalmazott drága, vegyszeres redukció. Ehhez az H-Cube® folyamatos áramú katalitikus hidrogénező reaktort használtuk. Sikerült olyan reakcióparamétereket találni az optimálás során, mellyel ezen reakció 74%-os termeléssel megvalósítható.



Visszacsatolt szabályozások alkalmazása kémiai reakciókban és kristályosításokban Raman spektrumok alapján

Farkas Attila

Témavezető: **Dr. Csontos István**

Szerves Kémia és Technológia Tanszék

A gyártástechnológiák nyomon követésére és szabályozására egyre nagyobb hangsúlyt fektetnek az iparban. Ez a trend a gyógyszeriparban fokozottan jelentkezik. A fő okát a gyógyszerek gyártási folyamataiban és a minőségellenőrzésben végbemenő szemléletváltásban kereshetjük. A minőséget, a legújabb előírások szerint, nem a végellenőrzésnél kell megvizsgálni, hanem a folyamat közben a kritikus paramétereket kézben tartva kell biztosítani. Ezt az ún. folyamatfelügyelő- és analízáló technológiák, röviden PAT, kialakításával lehet biztosítani. Az egyik lehetséges eszköz a Raman-spektroszkópia lehet, amellyel folyamatosan, beavatkozás nélkül kaphatunk képet a reaktorokban zajló folyamatokról. A Raman-spektrum nemcsak a kémiai szerkezetre lehet érzékeny, hanem a fizikai szerkezetre is, amely ily módon alkalmassá teszi a kristálymódosulatok kimutatására is.

A kísérleteinkben elsőként valósítottunk meg Raman-spektrumokon alapuló valós idejű visszacsatolást. Az egyik modell egy oximálási reakció volt, amely lehetne egy hatóanyag előállítás egyik lépése is. Ebben a reakcióban a megfelelő hozam eléréséhez fontos volt pontos adagolást biztosítani. Veszélyesebb reakcióknál az adagolás kézbentartása még fontosabb tényező lehet. A modellreakció egy intermedieren keresztül ment, amelyről önálló referenciaspektrumot nem tudtunk felvenni, de fontosnak tartottuk a koncentrációját is nyomon követni. A spektrumot egyfajta többváltozós adatelemző (kemometriai) módszerrel nyertük ki, amely görbefelbontáson alapult. Az összes létező komponenshez tudtunk referenciaspektrumot rendelni. A mért spektrumokból valós időben becsültük meg az elegy összetételét, mely alapján szabályoztuk az adagolást. A másik kísérletünkben carvedilol hatóanyag kristályosítását valósítottuk meg, amelyben Raman-spektrum alapján befolyásoltuk a hőmérsékletet, és ez által meghatároztuk azt, hogy csak a megfelelő polimorf módosulat váljon ki a hűtési kristályosítási eljárásban. A keveredő elegy összetételét referenciaspektrumokon alapuló legkisebb négyzetek módszerével (CLS) határoztuk meg.



Gyógyszerhatóanyagok felszívódása

Antipszichotikumok formulálása és *in vitro* analitikai vizsgálati módszerei

Borbás Enikő

Témavezetők: **Dr. Nagy Zsombor, Dr. Marosi György, Dr. Balogh György Tibor** osztályvezető

Konzulens: **Müller Judit**

Szerves Kémia és Technológia Tanszék, Richter Gedeon Nyrt.

A gyógyszer technológia kiemelkedően fontos kihívásainak egyike a BCS II. osztályba sorolható rossz vízoldhatóságú, de jó permeabilitású hatóanyagmolekulák kioldódásának javítása és így módon a biohasznosulásuk növelése. Munkánk során vízben rosszul oldódó antipszichotikumok kioldódásának javítását tűztük ki célul. Ehhez a ciklodextrinek komplexképző és oldhatóság javító tulajdonságát, illetve a formulálás során az oldószeres elektrosztatikus szálképzést használtuk fel

A pszichiátriai eseteknél gyakori probléma, hogy a betegek elutasítják az előírt gyógyszeres terápiát, emellett gyermekek, idősek és nyelési nehézségekkel küzdők esetében is kellemetlenséget jelenthet tabletták lenyelése. A betegek igényeit és terápiás szempontokat figyelembe véve már az Egészségügyi Világszervezet irányelvei közt is szerepel az új gyógyszerformák keresése. Ezért a hagyományos tablettá helyett szájban gyorsan oldódó gyógyszerformát választottunk a pszichiátriai betegségek (skizofrénia és bipoláris zavar) kezelésére alkalmazott hatóanyagokhoz.

Ezen formulációknál elengedhetetlen a hatóanyag gyors kioldódása és felszívódása. Azonban a gyógyszerkönyv mindössze a kioldódás vizsgálatok elvégzését írja elő, melyből azonban a hatóanyagok biohasznosulására vonatkozóan nem vonhatunk le egyértelmű következtetéseket, hisz a kioldódást segítő adalékok: ciklodextrinek, polimerek negatív és pozitív irányba egyaránt képesek befolyásolni a biológiai membránokon keresztül történő transzport folyamatokat. Így vizsgálataink tárgyát képezte a gyógyszerformulációk kioldódásának és szimultán felszívódásának *in vitro* modellezése, mely lehetőséget nyújt az *in vivo* biohasznosulás jobb előrejelzésébe, és így a szükséges állatkísérletek száma is csökkenthetővé válhat.

Új szövetspecifikus *in vitro* permeabilitási modell kidolgozása gyógyszerhatóanyagok eloszlásának előrejelzésére

Dávid Barnabás

Témavezető: **Dr. Balogh György Tibor** osztályvezető,

Konzulens: **Dr. Hell Zoltán, Müller Judit**

Szerves Kémia és Technológia Tanszék, Richter Gedeon Nyrt. Szintézistámogató Laboratórium

A gyógyszerkutatásban az elmúlt húsz évben bekövetkezett stratégiaváltásnak köszönhetően egyre nagyobb szerephez jutott a hatóanyagjelölt vegyületek fizikai-kémiai jellemzése. Célja az egyes molekulák oldhatósági, lipofilitási, ionizációs, továbbá a permeabilitási sajátosságainak megismerése. A felsorolt tulajdonságok ismeretében lehetőségünk van a hatóanyagjelölt vegyületek szervezetbeni sorsának előrejelzésére. Az egyes szövetekre/szervekre vonatkoztatva a hatóanyagok eloszlása nem egyenletes. Ennél fogva a vegyület fizikai-kémiai tulajdonságai, továbbá az adott szövet sajátosságai alapján, egyes szövetekben nagyobb mennyiségben halmozódhat fel a hatóanyag, mint máshol. A szöveten belüli akkumuláció toxikus hatás kifejlődésének lehet a kiindulópontja. A gyógyszerek felszívódását, sejtmembránon való átjutását legjobban a permeabilitással lehet leírni. A gyógyszerkutatásban a hatóanyag felszívódásának, eloszlásának előrejelzésére egyik általánosan alkalmazott nem-sejtes alapú *in vitro* vizsgálat a PAMPA (Parallel artificial membrane permeability assay) permeabilitás modell. Munkánk során vizsgálataink kiterjedtek a vér-agy gát, a máj, a szív, a tüdő, és a vese szöveti eloszlásának modellezésére PAMPA módszerrel.

Ginkgo biloba kivonatok vér-agy gát specifikus permeabilitási profiljának vizsgálata PAMPA-BBB/LC-MS segítségével

Rendes Kata

Témavezető: **Dr. Balogh György Tibor, Könczöl Árpád**

Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudományi Tanszék, Richter Gedeon Nyrt.

A *Ginkgo biloba* (páfrányfenyő) levelének kivonata világszerte az egyik legnagyobb forgalmú, központi idegrendszeri (CNS) kórképekben alkalmazott gyógynövény-készítmény. A kivonat CNS-hatásért felelős komponenseinek azonosítása, hatásmechanizmusuk feltérképezése és vér-agy gáton (blood-brain barrier (BBB)) való átjutásuk igazolása azonban máig nem teljesen megoldott. Ennek elsődleges oka, hogy a *G. biloba* kivonatok nehezen analizálható, rendkívül komplex anyagkeverékek.

A PAMPA-BBB (Parallel Artificial Membrane Permeability Assay for Blood-Brain Barrier) egy nagy áteresztőképességű, vér-agy gát specifikus effektív permeabilitás mérésére szolgáló *in vitro* tesztrendszer, amely sokkomponensű minták esetén is megőrzi szelektivitását. Fontos továbbá, hogy a PAMPA szűrés előtti és utáni minták HPLC/QQQ-MS-sel történő elemzése lehetővé teszi a potenciális CNS-hatóanyagok mátrix melletti azonosítását.

Fentiek értelmében célul tűztük ki, hogy PAMPA-BBB/LC-MS kapcsolt technika segítségével jellemezzük és összehasonlítsuk különböző *G. biloba* kivonatok vér-agy gát specifikus permeabilitási profilját. Több olyan hatóanyagot is sikerült azonosítanunk, amelyek mért permeabilitása jó egyezést mutat a *G. biloba* farmakokinetikai leírásával. Bizonyítottuk továbbá, hogy a kivonatok glikozilált komponensei nem képesek passzív diffúzióval átjutni a modellmembránon. Ezen felül tesztrendszerünk segítségével sikerült rámutatnunk egy ismert neurotoxikus hatású komponens fokozott agyi felszívódásával összefüggő kockázatra is. Így a kapott eredményeink hozzájárulhatnak a *G. biloba* és a kivonatából készített növényi gyógyszerek átfogóbb jellemzéséhez.

Gyógyszermolekulák ciklodextrinekkel való komplexképzésének vizsgálata felszívódásuk javításában

Dargó Gergő

Témavezető: **Dr. Balogh György Tibor** laboratórium-vezető

Szerves Kémia és Technológia Tanszék, Richter Gedeon NyRt. Szintézistámogató Laboratórium

A szervezetbe kerülő, a gasztrointesztinális rendszeren áthaladó gyógyszerek esetében a biohasznosulást nagymértékben befolyásolja a vegyületek felszívódása, ami fizikai-kémiai értelemben elsősorban ezek oldhatóságától, és permeabilitásuktól függ. Ennek megfelelően a rossz oldhatóságú és/vagy gyenge penetrációs képességű vegyületek körében rendre alacsony biohasznosulású vegyületekkel találkozhatunk, így a hatóanyag készítménnyé való formulálásakor a biohasznosulás és így ezen fizikai-kémiai sajátosságok javítására van szükség. Az ily módon fejlesztett, az alapmolekulánál fokozottabb biohasznosulást mutató készítményből kisebb dózis bevétele is elegendő, ami a szervezet terhelése kapcsán egészségvédelmi szempontból is fontos.

Ciklodextrinek, mint formulációs segédanyagok alkalmazásával a vegyületek oldhatósága, illetve permeabilitása is növelhető. A jó víz oldhatóságú ciklodextrinek komplexképzés során segítik a gyógyszermolekulák oldatban tartását a gasztrointesztinális rendszer vizes közegében, elősegítik azok átjutását a biológiai membránokon keresztül.

Ennek érdekében azt a célt tűztük ki, hogy a komplexképzés és a permeabilitás vizsgálatával egy általános képet nyerjünk a ciklodextrinek felszívódás javításában való alkalmazhatóságának lehetőségeiről. Munkánk során a komplexstabilitást a vegyület pK_a -értékeinek változása alapján vizsgáltuk, egy gyors, szűrésre alkalmas módszert használva a jól komplexálódó vegyületek kiválasztásához, illetve az alacsony permeabilitást mutató vegyületek esetében. Néhány vegyületre PAMPA-rendszeren történő permeabilitási méréseket is végeztünk különböző ciklodextrin koncentrációk mellett.

Hosszú távú céljaink között további, elégtelen fizikai-kémiai sajátosságú vegyület felszívódás javításának vizsgálata, oldhatósági mérések alapján történő szűrési módszer kialakítása, és az alkalmazott ciklodextrin mennyiségének optimalizálása is szerepel.

Kismolekulás hatóanyagok és glükózaminoglikánok komplexálódási folyamatainak azonosítása

Merkei Viktória

Témavezetők: **Dr. Balogh György Tibor** osztályvezető, **Dr. Nagy József**

Szerves Kémia és Technológia Tanszék, Richter Gedeon NyRt. Szintézistámogató Laboratórium

A jelenlegi potenciális gyógyszerjelölt molekulák nagy részben elégtelen felszívódási, azaz gyenge abszorpciós tulajdonsággal rendelkeznek. A felszívódás javításával a gyógyszerek biohasznosulása is növelhető. Ennek következtében csökkenhet az alkalmazandó minimális dózis, ezáltal a szervezet gyógyszerterhelése. A gyógyszerek felszívódásának előrejelzésére általánosan a transzportfolyamatokat leíró fizikai-kémiai sajátságokat használják, mint a proton-disszociáció (pK_a), a lipofilitás ($\log P$, $\log D$), illetve az effektív permeabilitás (P_e).¹

A vegyületek komplexálódása ciklodextrinekkel (továbbiakban CD) már régóta ismert és kutatott terület.² E folyamatok hatására javítható az egyes hatóanyagok oldhatósága, illetve kémiai stabilitása, felszívódása. Ennek tükrében felmerült a lehetőség, hogy megvizsgáljuk a glükózaminoglikánok (GAG: hyaluronan (HA), heparin és kondroitin-szulfát) komplexálódási viszonyait is, mivel fiziológiás körülmények között e molekulák is rendezett szerkezetet vesznek fel, illetve a kialakult harmadlagos szerkezetük és ezáltal a töltések rendezett eloszlása lehetővé teheti, hogy egyes hatóanyagokkal különböző komplexet alakítsanak ki.³

A CD-kutatásokat alapul véve vizsgáltuk a GAG-hatóanyag-komplexek pK_a , permeabilitás és oldhatóságbeli változásait, és a pK_a mérések esetében a különböző CD-k által okozott eltéréseket is. A kutatómunka során azt vizsgáltuk, hogy a már forgalomban lévő kismolekulás gyógyszerhatóanyagok, milyen kölcsönhatásba lépnek a különböző GAG-okkal. Továbbá mutatnak-e komplexálódási hajlamot, és ezen kialakult komplexek hatására változnak-e azon fizikai-kémiai paramétereik, melyek a felszívódás minőségét leginkább jellemzik és ez által befolyásolják a biohasznosulásukat.

¹ Avdeef, A.: Absorption and Drug Development Solubility, Permeability and Charge State 2012. pION, Inc. John Wiley & Sons

² S. V. Kurkov, T. Lotfsson: Cyclodextrins 2013 Int. J. Pharm. 453 p.167-180

³ <http://www.glycoforum.gr.jp/>

