

Doktori (Ph.D.) értekezés tézisei

**POTENCIÁLIS FARMAKONOK
ENANTIOSZELEKTÍV KROMATOGRÁFIÁS
VIZSGÁLATA**

Készítette:
Orosz Tímea

Témavezető:
Dr. Ilisz István
intézetvezető egyetemi docens



Szegedi Tudományegyetem
Gyógyszerésztudományi Kar
Gyógyszeranalitikai Intézet
Kémia Doktori Iskola

2020

1. BEVEZETÉS

Napjainkban a műszeres analitikai technikák rohamosan fejlődő virágkorát éljük, melynek egyik legnagyobb húzóága a gyógyszeripar. Az elmúlt évtizedekben megjelent tudományos közlemények száma arra enged következtetni, hogy a gyógyszerkutatás- és előállítás folyamatában egyre hangsúlyosabb az igény a királishan tiszta vegyületek előállítása iránt. Ez kiváltképp érthető azon felismerés tükrében, hogy ha egy racém vegyület királishan szelektív élő szervezetbe kerül, az egyes enantiomerek jelentősen eltérő élettani viselkedést mutathatnak. Ennek értelmében, míg az enantiomer molekulapárok egyike (eutomer) az alkalmazni kívánt pozitív terápiás hatásért felelős, addig a másik izomer (disztomer) hatástalan vagy kedvezőtlen, olykor akár toxikus hatást fejthet ki az emberi szervezetbe kerülve. A ma hatályos gyógyszerkönyvek irányelvei egyre szigorúbban szabályozzák a gyógyszerhatóanyagok tisztaságára vonatkozó követelményeket, mely szükségessé teszi az újabb, kisebb kimutatási határokat biztosító, gyorsabb és egyben gazdaságosabb módszerek bevezetését. Bármilyen úton is történik az enantiomertiszta vegyületek előállítása, nélkülözhetetlen a királis tisztaság ellenőrzése.

Az értekezésemben tanulmányozott vegyületsaládok a gyógyításra irányuló kutatások területén fontos szerepet töltenek be. Farmakológiai és biológiai hatásuk vizsgálatát megelőzően a királis tisztaság ellenőrzése céljából analízisük egyik lehetséges stratégiája a közvetlen, királis állófázis használatán alapuló nagyhatékonyságú folyadékkromatográfias technikák alkalmazása.

2. CÉLKITŰZÉS

Doktori munkám során gyógyszerkémiail szempontról fontos, potenciális farmakonok enantioszelektív folyadékromatográfiás vizsgálatát, a sztereoizomerek elválasztásának optimalizálását, valamint újabb fejlesztésű királis állófázisok elválasztóképességének romatográfiás jellemzését tűztem ki fő célul. A királis felismerési folyamatok szerkezetfüggésére fókuszálva tanulmányozni kívántam:

- limonénvázás karbociklusos β -aminosavak enantiomerjeinek elválasztását makrociklusos glikopeptid alapú királis állófázisokon,
- *N*-metilszubsztituált és amidált ciklusos β -aminosav enantiomerek retenciójának mechanizmusát ikerionos ioncserélő típusú oszlopokon,
- limonén alapú biciklusos aminoalkoholok és aminodiolok enantiomerjeinek folyadékromatográfiás elválasztását módosított poliszacharid királis szelektort tartalmazó kolonnákon.

A modellvegyületek közvetlen királis folyadékromatográfiás vizsgálatán keresztül célul tűztem ki a mozgófázis összetételének és a poláris módosító (alkohol) anyagi minőségének az elválasztásra gyakorolt hatása tanulmányozását. Munkám másik fő irányát a romatográfiás paraméterek változásának nyomon követésével az elválasztani kívánt vegyületek, valamint az alkalmazott királis szelektorok szerkezete és a királis megkülönböztetési folyamatok közötti összefüggések feltérképezése jelentette. Ezen felül kitűzött céljaim között szerepelt a hőmérséklet romatográfiás paraméterekre gyakorolt hatásának vizsgálata, valamint termodinamikai paraméterek meghatározása, melynek segítségével közelebb juthatunk az elválasztás lehetséges mechanizmusának megértéséhez.

3. ALKALMAZOTT ANYAGOK ÉS VIZSGÁLATI MÓDSZEREK

A vizsgált molekulákat döntően szintetikus vegyületek alkotják, melyeket együttműködő partnereink állítottak elő. A kísérletek kivitelezéséhez HPLC tisztaságú oldószereket és nagy tisztaságú vizet használtam. Munkám során három állófázis típus elválasztóképességének kromatográfiás jellemzésével foglalkoztam:

- makrociklusos antibiotikum (glikopeptid) alapú oszlopok: *ChirobioticTM R, T és TAG*,
- ioncserélő típusú oszlopok: *Chiralpak[®] ZWIX(+)* és *ZWIX(-)*,
- módosított poliszacharid alapú oszlopok: *Lux Cellulose-1, Lux Cellulose-2, Lux Cellulose-3, Lux Cellulose-4, Lux i-Cellulose-5, Lux Amylose-1* és *Lux Amylose-2*.

Méréseimhez három HPLC és egy SFC rendszert alkalmaztam. Az alkalmazott HPLC rendszerek a következők voltak:

- I. rendszer: Waters 1525 bináris HPLC pumpa, Waters 2487 kétcsatornás UV-Vis detektor, 717 Plus automataadagoló, Waters oszloptermostát (Waters, Milford, MA, USA).
- II. rendszer: Waters M-600 gradiens HPLC pumpa, Waters M-2996 fotodiódasoros detektor (Waters Chromatography, MA, USA), Jasco 2031 Plus törésmutató mérésén alapuló detektor (Jasco Tokyo, Japan), Rheodyne 7125 20 µl térfogatú mintaadagoló (Cotati, CA, USA).
- A III. rendszer egy 1100 sorozatszámú Agilent Technologies (Waldbronn, Németország) HPLC készülék, melynek összetevői:

oldószer gázmentesítő, pumpa, automata mintaadagoló, oszloptermosztát, ötcsatornás UV-Vis detektor, ESA Biosciences Inc. koronakisülési detektor (Corona CAD, Chelmsford, MA, USA).

Az alkalmazott SFC mérőkészülék bináris pumpával, automata mintaadagolóval, ellennyomás szabályozóval, oszloptermosztáttal és fotodiódasoros detektorral felszerelt Waters Acquity Ultra Performance (UPC², Waters, Milford, MA, USA) mérőberendezés volt.

Az adatok kiértékelését az I-II. HPLC rendszer, valamint a Waters UPC² SFC mérőberendezés esetén Empower 2 adatfeldolgozó és kiértékelő szoftverrel végeztem el (Waters, Milford, MA, USA). A III. HPLC rendszer alkalmazásakor ChemStation szoftvert használtam (Agilent Technologies).

4. ÚJ TUDOMÁNYOS EREDMÉNYEK

Munkám során gyógyszerkéimiai jelentőséggel rendelkező királis vegyületek, nevezetesen **limonénvázás karbociklusos β -aminosavak, *N*-szubsztituált ciklusos β -aminosavak, illetve limonén alapú aminoalkoholok és aminodiolok** királis állófázisok alkalmazásán alapuló enantioszelektív kromatográfias vizsgálatát végeztem el. A sztereoizomerek elválasztásának optimalizálása, valamint a királis felismerési folyamatok szerkezetfüggésének vizsgálata során a következő új tudományos eredményeket értem el:

T1. Meghatároztam a vizsgált vegyületek hatékony elválasztásának szempontjából optimális mozgófázis-összetételt.

A limonénvázás karbociklusos β -aminosavak esetén makrociklusos glikopeptid alapú állófázisokon a víztartalom növelésével tapasztalt növekvő visszatartást a szelektor „kosarában” kialakuló hidrofób kölcsönhatásokkal magyaráztam. A MeOH-ban gazdagabb mozgófázis alkalmazását kísérő növekedő retenciót az ionos és dipólusos kölcsönhatások kialakulásával értelmeztem.

Ikerionos állófázisokon az *N*-szubsztituált ciklusos β -aminosavak elválasztása során az aprotikus karakterű MeCN térfogatarányának növelésével a retenciós tényező értéke szinte minden esetben nőtt. A megfigyelt kromatográfias viselkedést az ionos komponensek csökkent szolvatáltságával és ezáltal az alkalmazott szelektorral való erősebb elektrosztatikus kölcsönhatások kialakulásával magyaráztam.

Biciklusos aminalkohol és aminodiol analógok normál fázisú HPLC (NP-LC) és szuperkritikus folyadékkromatográfia (SFC) technikákkal poliszacharid alapú állófázisokon elvégzett vizsgálata során a mozgófázis apoláris

oldószertartalmának (*n*-hexán és CO₂) növelésével megfigyelt retenció növekedést tipikus normál fázisú kromatográfiás viselkedés kialakulásával értelmeztem. Eredményeim rámutattak, hogy az alkalmazott alkohol módosítók szénlánc hosszának növelése növekvő visszatartáshoz vezetett, kismértékben változtatva a szelektivitást, amelynek magyarázata, hogy a vizsgált vegyületek csökkent szolvatációjuk következtében erősebben kötődtek az állófázisához.

T2. A sztöchiometrikus helyettesítési modell alkalmazásával igazoltam az ionos kölcsönhatások szerepét a vizsgált vegyületek elválasztási mechanizmusában, valamint demonstráltam a modell alkalmazhatóságát az ioncsere folyamatán alapuló retenciós viselkedés jellemzésére makrociklusos glikopeptid alapú és ikerionos típusú állófázisokon.

Elsőként igazoltam makrociklusos glikopeptid alapú állófázisok esetén, hogy az ionos kölcsönhatási folyamatok is fontos szerepet tölthetnek be az elválasztás mechanizmusában. A meghatározott $lg k_1$ vs. $lg c_{ellenion}$ egyenesek meredeksége (abszolút értékben kifejezve 0,05-0,26 *Chirobiotic*TM TAG oszlopon) alapján megállapítottam, hogy limonénvázas karbociklusos β -aminosavak elválasztása során a teikoplanin aglikon alapú szelektor az ikerionos típusú állófázisokhoz közelebb álló viselkedést mutat.

Az *N*-szubsztituált ciklusos β -aminosav enantiomerek elválasztása esetén eredményeim bizonyítékul szolgáltak az ikerionos állófázisok azon jellegzetes tulajdonságára, miszerint az ellenionok koncentrációjának változtatásával hangolható az elválasztandó komponensek retenciós viselkedése a szelektivitás lényeges megváltozása nélkül. A meghatározott $lg k_1$ vs. $lg c_{ellenion}$ egyenesek meredekségei abszolút értékben kifejezve ZWIX(+) oszlopon 0,12-

0,41, míg ZWIX(-) oszlopon 0,18-0,33 között változtak, mellyel igazolható az ioncsere mechanizmus retenció kialakulásában betöltött szerepe.

T3. A szerkezet és retenciós tulajdonságok között jellegzetes összefüggéseket tártam fel. Eredményeim megmutatták, hogy mind a vizsgált vegyületek, mind az alkalmazott szelektorok szerkezete jelentős hatást gyakorolt a királis felismerésre.

Limónérvázás karbociklusos β -aminosavak kromatográfiás vizsgálata során a kiszámolt $\Delta(\Delta G^\circ)_{TAG} - \Delta(\Delta G^\circ)_T$ különbségek megmutatták, hogy teikoplanin alapú szelektor alkalmazása révén a szelektoron fellelhető szénhidrát egységek sztérikus gátláson keresztül kedvezőtlenül befolyásolták a királis felismerést. Az alkalmazott makrociklusos glikopeptid alapú állófázisok közül a vizsgált vegyületek elválasztása az esetek döntő többségében a teikoplanin aglikon alapú állófázison bizonyult hatékonyabbnak.

Az *N*-szubsztituált ciklusos β -aminosavak aminocsoportján elhelyezkedő szubsztituensek méretének növelése jelentős mértékben járult hozzá a visszatartás csökkenéséhez. A legnagyobb enantioszelektivitást a guanidincsoportot tartalmazó aminosavak elválasztásánál figyeltem meg, melyet az elektrosztatikus kölcsönhatások mellett a kialakuló H-kötésekkel értelmeztem. A két alkalmazott ikerionos állófázis közül általában a ZWIX(-) oszlop bizonyult szelektívebbnek, míg az *N*-amidált származékok esetén a ZWIX(+) állófázis biztosította az enantiomerek hatékonyabb megkülönböztetését.

Megállapítottam, hogy az aminodiol vegyületeken levő „extra” hidroxilcsoport a szelektorral való erősebb H-kötések kialakulásához járult hozzá, nagyobb retenciót és szelektivitást eredményezve. A dibenzil származékok elválasztását

nagyobb visszatartás és enantioszelektivitás kísérte, mint az egy benzil csoporttal rendelkező vegyületekét, melyet az alkalmazott szelektor és az elválasztandó komponensek között létrejövő π - π kölcsönhatások királis felismeréshez való hozzájárulásával értelmeztem.

T4. Tanulmányoztam az állófázis hőmérséklete és a királis megkülönböztetés közötti összefüggéseket, melynek során megállapítottam, hogy a hőmérséklet meglehetősen összetett módon befolyásolta a királis elválasztásokat, ugyanolyan vagy különböző irányba változtatva a kromatográfiás tulajdonságok (retenció és szelektivitás) alakulását.

Az elválasztásokat különböző hőmérsékleteken tanulmányozva eredményeim rámutattak, hogy a retenció, az enantioszelektivitás és a felbontás általában csökkentek a hőmérséklet emelésével. Karbociklusos β -aminosavak esetén a legtöbbször tapasztalt, úgynevezett termodinamikai hatástól eltérő viselkedést figyeltem meg; a hőmérséklet emelésével csökkenő retenciót nagyobb enantioszelektivitás és felbontás kísérte. Biciklusos aminoalkohol és aminodiol származékok esetén SFC körülmények között az elválasztás hatékonysága sok esetben javult a hőmérséklet emelésével, melyet az alkalmazott állófázis kinetikai hatékonyságának növekedésével értelmeztem. A *van't Hoff*-egyenlet kromatográfiában használt általános alakját alkalmazva termodinamikai jellemzők meghatározásán keresztül megállapítottam, hogy az *N*-szubsztituált ciklusos β -aminosavak, illetve a limonén alapú biciklusos aminoalkohol és aminodiol származékok elválasztása döntően entalpiavezérelt volt, míg a karbociklusos β -aminosavak esetén a legtöbb enantiomerpár királis megkülönböztetése entrópia által vezérelt folyamat.

T5. Minden lehetséges esetben meghatároztam a vizsgált enantiomerpárok azonosítása szempontjából fontos elúciós sorrendet.

Megállapítottam, hogy a limonénvázás karbociklusos β -aminosavak szerkezetében fellelhető karboxil-, amino- és 2-propil funkciós csoportokhoz kapcsolódó szénatomok eltérő konfigurációja nem befolyásolta az elúciós sorrend alakulását makrociklusos glikopeptid alapú állófázisok alkalmazása során. Az egymással pszeudoenantiomer viszonyban álló kinin és kinidin alapú ioncserélő állófázisok alkalmazása révén igazoltam, hogy az *N*-szubsztituált aminosav enantiomerek elúciós sorrendje minden esetben megfordítható az alkalmazott oszlopok cseréjével anélkül, hogy időigényes módon újabb alkalmas kromatográfiai módszert dolgoznánk ki. A biciklusos aminoalkohol és aminodiol vegyületek elválasztása során megállapítottam, hogy SFC körülmények között főként a szelektor poliszacharid váza (cellulóz vagy amilóz), míg NP-LC módban mind a poliszacharid váz, mind a szelektoron fellelhető szubsztituensek anyagi minősége befolyásolta az enantiomerek elúciós sorrendjének alakulását.

5. KÖZLEMÉNYEK LISTÁJA

Magyar Tudományos Művek Tára (MTMT) azonosító: 10055660

Az értekezés alapjául szolgáló közlemények:

1. **T. Orosz**, N. Grecsó, G. Lajkó, Z. Szakonyi, F. Fülöp, D. W. Armstrong, I. Ilisz, A. Péter

Liquid chromatographic enantioseparation of carbocyclic β -aminoacids possessing limonene skeleton on macrocyclic glycopeptide-based chiral stationary phases

Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 145, 119-126, 2017.

IF: 2,831

2. **T. Orosz**, E. Forró, F. Fülöp, W. Lindner, I. Ilisz, A. Péter

Effects of *N*-methylation and amidination of cyclic β -amino acids on enantioselectivity and retention characteristics using *Cinchona* alkaloid- and sulfonic acid-based chiral zwitterionic stationary phases

Journal of Chromatography A, 1535, 72-79, 2018.

IF: 3,858

3. **T. Orosz**, A. Bajtai, T. Minh Le, D. Tanács, Z. Szakonyi, F. Fülöp, A. Péter, I. Ilisz

Chiral high-performance liquid and supercritical fluid chromatographic enantioseparations of limonene-based bicyclic aminoalcohols and aminodiols on polysaccharide-based chiral stationary phases

Biomedical Chromatography, 33, (5), e4517, 2019.

IF: 1,748

Σ IF: 8,437

Az értekezés témájához kapcsolódó, de fel nem használt közlemények:

1. G. Lajkó, **T. Orosz**, L. Kiss, E. Forró, F. Fülöp, A. Péter, I. Ilisz
High-performance liquid chromatographic enantioseparation of fluorinated cyclic β^3 -amino acid derivatives on polysaccharide-based chiral stationary phases. Comparison with nonfluorinated counterparts
Biomedical Chromatography, 30, 1441-1448, 2016.

IF: 1,613

2. G. Lajkó, **T. Orosz**, N. Grecsó, M. Palkó, F. Fülöp, A. Péter, I. Ilisz
High-performance liquid chromatographic enantioseparation of cyclic β -aminohydroxamic acids on zwitterionic chiral stationary phases based on *Cinchona* alkaloids
Analytica Chimica Acta, 921, 84-94, 2016.

IF: 4,950

3. G. Lajkó, **T. Orosz**, I. Ugrai, Z. Szakonyi, F. Fülöp, W. Lindner, A. Péter, I. Ilisz
Liquid chromatographic enantioseparation of limonene-based carbocyclic β -amino acids on zwitterionic *Cinchona* alkaloid-based chiral stationary phases
Journal of Separation Science, 40, 3196-3204, 2017.

IF: 2,415

4. D. Tanács, **T. Orosz**, Z. Szakonyi, T. Minh Le, F. Fülöp, A. Péter
High-performance liquid chromatographic enantioseparation of isopulegol-based β -amino lactone and β -amino amide analogs on polysaccharide-based chiral stationary phases focusing on the change of the enantiomer elution order
Journal of Chromatography A, <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2020.461054>

IF: 3,858

Σ IF: 12,836

$\Sigma\Sigma$ IF: 21,273

Könyvfejezet:

1. I. Ilisz, **T. Orosz**, A. Péter

High-performance liquid chromatography enantioseparations using macrocyclic glycopeptide-based chiral stationary phases: An overview
Chiral Separations, Methods and Protocols, 3rd Edition, 201-237, 2019.
Szerkesztő: Gerhard K. E. Scriba, Könyvfejezet

Konferencia poszterek:

1. **T. Orosz**, G. Némethi, A. Bajtai, Z. Szakonyi, F. Fülöp, I. Ilisz, A. Péter
Chiral high-performance liquid and supercritical fluid chromatographic enantioseparations of limonene-based bicyclic aminoalcohols and aminodiols
24th International Symposium on Analytical and Environmental Problems, Szeged, Hungary, 2018.

2. **T. Orosz**, G. Némethi, A. Bajtai, Zs. Szakonyi, F. Fülöp, I. Ilisz, A. Péter
Új, limonén alapú biciklusos aminoalkoholok és aminodiolok elválasztása királis folyadékkromatográfiával és szuperkritikus fluid kromatográfiával
Elválasztástudományi Vándorgyűlés, Tapolca, Magyarország, 2018.

3. **T. Orosz**, A. Péter, F. Fülöp, W. Lindner, I. Ilisz
Effects of *N*-substitution on the elution order of cyclic β^3 -amino acid enantiomers on *Cinchona* alkaloid-based zwitterionic and anion exchanger type chiral stationary phases
45th International Symposium on High Performance Liquid Phase Separations and Related Techniques, Prague, Czech Republic, 2017.

4. **T. Orosz**, A. Péter, F. Fülöp, W. Lindner, I. Ilisz
Study of the effects of structural characteristics on the elution order of cyclic β^3 -amino acid enantiomers on anion exchanger-type chiral stationary phases by high-performance liquid chromatography
11th Balaton Symposium on High-Performance Separation Methods, Siófok, Hungary, 2017.

5. G. Lajkó, **T. Orosz**, Z. Szakonyi, F. Fülöp, W. Lindner, A. Péter, I. Ilisz
Liquid chromatographic enantioseparation of limonene-based carbocyclic β -amino acids on Cinchona alkaloid-based chiral stationary phases
11th Balaton Symposium on High-Performance Separation Methods, Siófok, Hungary, 2017.

6. **T. Orosz**, G. Lajkó, N. Grecsó, A. Péter, I. Ilisz
High-performance liquid chromatographic study on the enantioseparation of fluorine containing cyclic amino acid derivatives
Proceedings of the 22nd International Symposium on Analytical and Environmental Problems, Szeged, Hungary, 2016.

7. G. Lajkó, **T. Orosz**, N. Grecsó, M. Palkó, F. Fülöp, W. Lindner, A. Péter, I. Ilisz
Enantioseparation of cyclic β -aminohydroxamic acids by high-performance liquid chromatography on zwitterionic chiral stationary phases based on Cinchona alkaloids
Advances in Chromatography and Electrophoresis & Chiral, Olomouc, Czech Republic, 2016.

8. G. Lajkó, **T. Orosz**, N. Grecsó, M. Palkó, F. Fülöp, W. Lindner, A. Péter, I. Ilisz
Ciklikus β -aminohidroxámsavak enantiomerjeinek nagyhatékonyságú folyadékromatográfiás elválasztása kinaalkaloid alapú ikerionos állófázisokon
Elválasztástudományi Vándorgyűlés, Kecskemét, Magyarország, 2016.

9. N. Grecsó, G. Lajkó, **T. Orosz**, L. Schönstein, F. Fülöp, A. Péter, I. Ilisz
Enantioseparation of amino alcohol analogs possessing 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline Skeleton and its derivatives using polysaccharide-based chiral stationary phases
Proceedings of the 21st International Symposium on Analytical and Environmental Problems, Szeged, Hungary, 2015.

Konferencia előadások:

1. **T. Orosz**, A. Bajtai, D. Tanács, Z. Szakonyi, F. Fülöp, A. Péter, I. Ilisz
Chiral separation of limonene-based bicyclic aminoalcohols and aminodiols
on polysaccharide-based chiral stationary phases
*1st Hungarian-Polish Interdisciplinary Scientific Symposium, Szeged,
Hungary, 2019.*

2. A. Bajtai, D. Tanács, **T. Orosz**, G. Lajkó, I. Szatmári, F. Fülöp, W. Lindner,
I. Ilisz, A. Péter
Enantiomer separation of chiral tetrahydroisoquinoline analogs by
supercritical fluid chromatography and high-performance liquid
chromatography
*24th International Symposium on Analytical and Environmental Problems,
Szeged, Hungary, 2018.*

3. **T. Orosz**, E. Forró, F. Fülöp, L. Wolfgang, G. Lajkó, A. Bajtai, A. Péter, I.
Ilsz
Enantioseparation of cyclic β -amino acids on ion-exchanger-based chiral
stationary phases
*Proceedings of the 23rd International Symposium on Analytical and
Environmental Problems, Szeged, Hungary, 2017.*

4. I. Ilisz, A. Péter, **T. Orosz**, A. Bajtai, G. Lajkó
Enantiomeric separations by ionexchanger-based chiral stationary phases
*11th Balaton Symposium on High-Performance Separation Methods, Siófok,
Hungary, 2017.*

5. I. Ilisz, **T. Orosz**, A. Péter, N. Grecsó, G. Lajkó, F. Fülöp
Exploring the applicability of polysaccharide-based chiral stationary phases
for the enantioseparations of compounds of pharmacological interest in high-
performance liquid chromatography
*Advances in Chromatography and Electrophoresis & Chiral, Olomouc,
Czech Republic, 2016.*

6. I. Ilisz, **T. Orosz**, N. Grecsó, G. Lajkó, F. Fülöp, W. Lindner, A. Péter
Új típusú ikerionos királis állófázisok alkalmazása a nagyhatékonyságú
folyadékromatográfiában
Elvlasztástudományi Vándorgyűlés, Kecskemét, Magyarország, 2016.

7. A. Péter, I. Ilisz, G. Lajkó, **T. Orosz**, F. Fülöp
Királis kromatográfia poliszacharid-alapú állófázisokon
Elvásztástudományi Vándorgyűlés, Kecskemét, Magyarország, 2016.