

szabopali_452_26

**KVANTITATÍV LC–MS ALAPÚ
ANALITIKAI STRATÉGIÁK
KOMPLEX RENDSZEREK VIZSGÁLATÁRA**

MTA DOKTORI ÉRTEKEZÉS TÉZISEI

Szabó Pál

Természettudományi Kutatóközpont
Szerkezetkutató Központ

Budapest
2026

szabopali_452_26

Bevezetés, célkitűzések

A folyadékkromatográfiával csatolt tömegspektrometria az analitikai kémia egyik legdinamikusabban fejlődő területe, amely az elmúlt évtizedekben alapvetően formálta át a komplex kémiai rendszerek vizsgálatának lehetőségeit. A módszer nagy érzékenysége, szelektivitása és szerkezeti információt szolgáltató képessége révén ma már nélkülözhetetlen eszközzé vált az alapkutatásoknak, valamint az ipari, klinikai és hatósági alkalmazásoknak. Az LC–MS technikák fejlődése az elmúlt négy évtizedben rendkívül felgyorsult. Az elektroporlasztásos ionforrások megjelenése, valamint a folyadékkromatográfiával kapcsolt tömegspektrometriás technikák elterjedése alapvetően új dimenziókat nyitott a poláros, hőérzékeny és biológiailag aktív molekulák vizsgálatában. A modern LC–MS/(MS) módszerek fejlődésével párhuzamosan egyre komplexebb analitikai problémák jelentek meg, amelyek megoldása gyakran a rendelkezésre álló technológiák kreatív alkalmazását vagy új módszertani megközelítések kidolgozását igényelte. Az ipari analitika, a gyógyszerkutatás, valamint a klinikai diagnosztika területén különösen nagy jelentősége van a megbízható és érzékeny mennyiségi meghatározásoknak. Szakmai pályám során lehetőségem nyílt e technológiai fejlődés több fontos szakaszát közvetlenül is megtapasztalni és aktívan alakítani. Munkám középpontjában olyan LC–MS alapú analitikai módszerek és stratégiák kidolgozása állt, amelyek különböző ipari, klinikai és kutatási problémák megbízható mennyiségi vizsgálatát teszik lehetővé.

A mennyiségi meghatározások területén végzett munkám három fő irány köré szerveződött. Egyrészt céлом volt új analitikai módszertani megközelítések kidolgozása, amelyek lehetővé teszik komplex mátrixokból származó célmolekulák érzékeny és megbízható mennyiségi meghatározását. Ennek keretében foglalkoztam mintaelőkészítési stratégiák fejlesztésével, kromatográfiás elválasztások optimalizálásával, tömegspektrometriás paraméterek finomhangolásával, valamint érzékenységnövelő és multikomponenses analitikai megközelítések alkalmazásával. Másrészt munkám jelentős része ipari, elsősorban gyógyszeripari analitikai problémák megoldására irányult. Ezek között szerepelt hatóanyagtartalom meghatározása különböző formulációkból, szennyezők és nyomnyi komponensek azonosítása és mennyiségi mérése, valamint gyártási és fejlesztési folyamatok analitikai támogatása. Harmadrészt kiemelt célom volt olyan LC–MS alapú analitikai módszerek kidolgozása, amelyek klinikai és diagnosztikai alkalmazásokban járulhatnak hozzá az életminőség javításához. Ezek közé tartozik az anyagcsere-betegségek szűrésének analitikai támogatása, diagnosztikai biomarkerek és gyógyszermolekulák érzékeny meghatározása, valamint farmakokinetikai és transzportfolyamatok vizsgálatához alkalmazható módszerek fejlesztése.

Vizsgálati módszerek

A dolgozatban bemutatott vizsgálatok túlnyomó többsége folyadékkromatográfiával csatolt tömegspektrometriás (LC–MS/MS) módszereken alapult. Az analitikai mérések során különböző típusú tömegspektrométereket alkalmaztam, beleértve a kvadrupól alapú tandem tömegspektrométereket, kvadrupól-ioncsapdás rendszereket, valamint nagyfelbontású Q-TOF analizátorokat. A mennyiségi meghatározások elsősorban többszörös reakciócsatornák figyelése (MRM) módban történtek, míg a szerkezeti információk kinyerésére illetve a metabolitok azonosításra nagyfelbontású tömegspektrometriát alkalmaztam. A kromatográfiás elválasztások során fordított fázisú és HILIC jellegű módszereket alkalmaztam különböző állófázisokon. A fejlesztett módszerek között szerepeltek hagyományos analitikai LC-rendszerek mellett mikro- és kapilláris LC-technikák is, amelyek kis mintamennyiségek esetén nagyobb érzékenységgű meghatározást tettek lehetővé.

A biológiai, ipari és környezeti minták előkészítése során különböző mintaelőkészítési stratégiákat alkalmaztam, többek között fehérjekicsapást, szilárdfázisú extrakciót (SPE), valamint on-line SPE megoldásokat. Bizonyos analitikai feladatok esetén származékképzési eljárásokat is bevettem az érzékenység növelése érdekében.

A módszerfejlesztések során különös hangsúlyt kapott a mennyiségi meghatározások érzékenységének és megbízhatóságának javítása, valamint multikomponenses analitikai stratégiák kialakítása. Ennek keretében többek között scheduled MRM, prediktív MRM és pszeudo-MRM megközelítéseket alkalmaztam, valamint nagyfelbontású tömegspektrometriát integráltam komplex metabolikus és farmakokinetikai vizsgálatokba.

Új tudományos eredmények

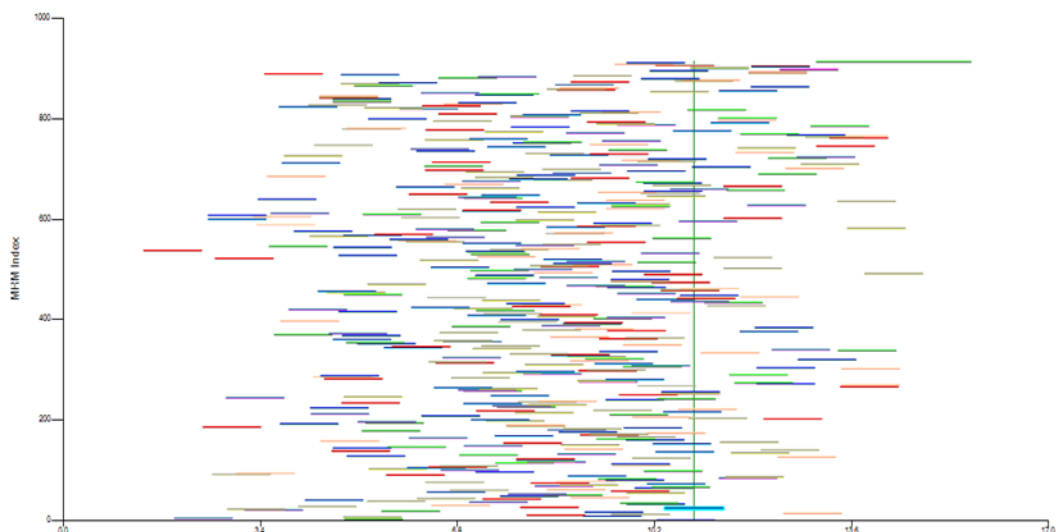
I. MRM-alapú kvantitatív stratégiák fejlesztése

Tézis I.1

MRM-alapú kvantitatív stratégiákat dolgoztam ki a célzott LC–MS/MS mérések megbízhatóságának növelésére.

Eredmények

Scheduled MRM módszert fejlesztettem ki nagyszámú komponens egyidejű meghatározására, amely lehetővé tette 480 peszticid egy injektálásból történő szelektív mérését (1. ábra). Prediktív MRM vizsgálatok során kimutattam, hogy bizonyos esetekben szerkezeti interferenciák az MRM átmenetek szintjén is megtévesztő eredményekhez vezethetnek, amelyek feloldása nagyfelbontású tömegspektrometriával történt. A célzott mérések egyszerűsítésére pszeudo-MRM megközelítést alkalmaztam kis molekulák mennyiségi meghatározására, valamint új kalibrációs stratégiákat dolgoztam ki epigenetikai markerek és aminosavak mennyiségi meghatározására.



1. ábra. Az MRM-időablakok eloszlása 480 komponens esetében.

A módszert azóta ipari analitikai laboratóriumokban (pl. Bálint Analitika Kft., SGS Nyíregyháza) is alkalmazzák peszticidok gyors szűrésére, mennyiségi meghatározására.

II. Nem konvencionális kromatográfias viselkedések felismerése és analitikai hasznosítása

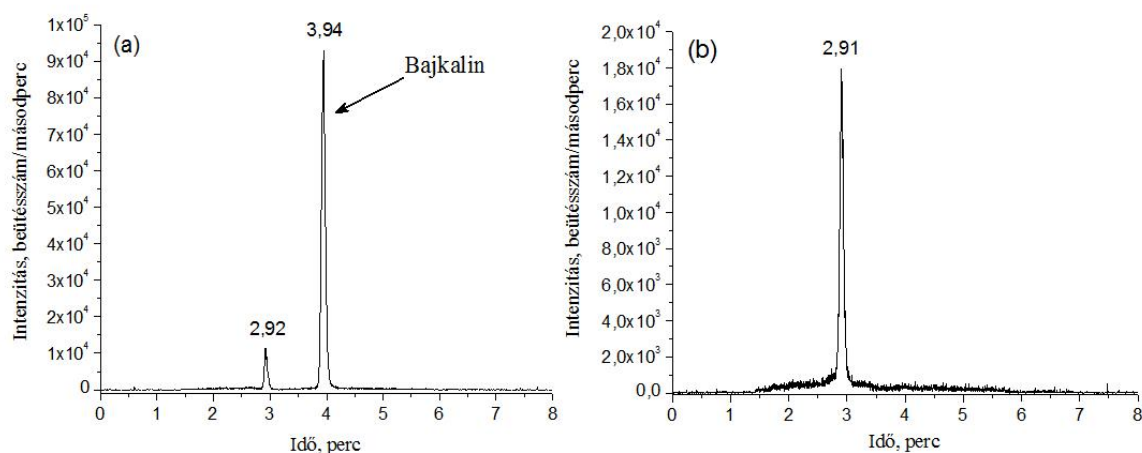
Tézis II.1

Kimutattam, hogy egyes fordított fázisú állófázisok poláros vegyületek esetében HILIC-jellegű kromatográfias viselkedést mutathatnak, amely új lehetőséget kínál a poláros molekulák LC-MS analízisében.

Eredmények

A bajkalin kromatográfias vizsgálata során megfigyeltem, hogy egy C8-as állófázis a várttól eltérő visszatartási viselkedést mutat (2. ábra). A jelenség részletes vizsgálata kimutatta, hogy a rendszer bizonyos eluens-összetételek mellett HILIC-jellegű mechanizmus szerint működik, ami lehetővé tette egy korábban félreértelmezett kromatográfias jelenség helyes magyarázatát és az analitikai módszer megbízható alkalmazását [SP7].

szabopali_452_26



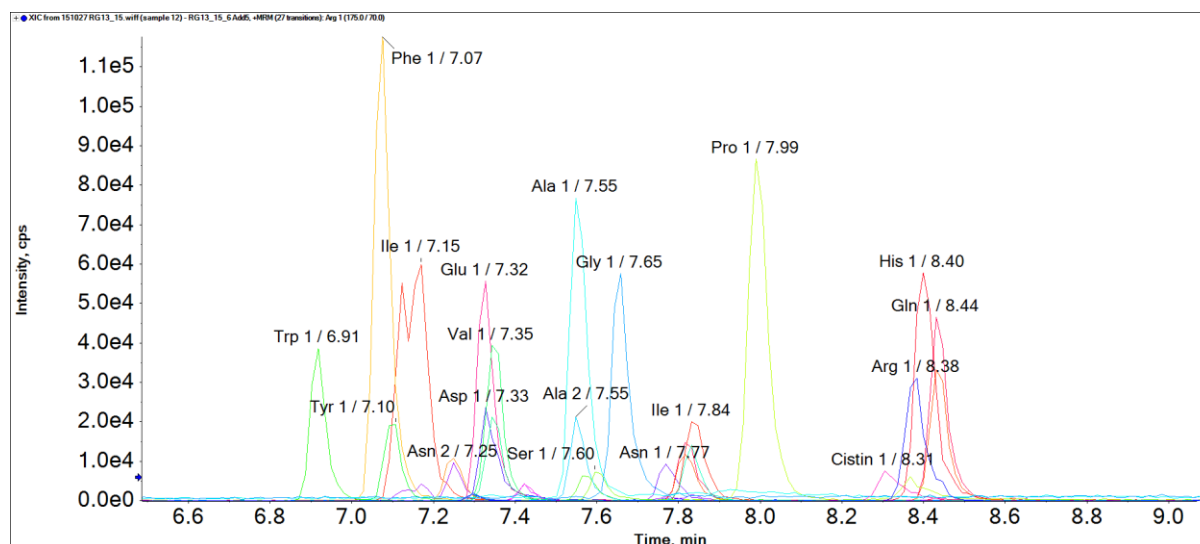
2. ábra. 10 µL bajkalin (a) és blank MeOH (b) MRM kromatogramjai egymás utáni injektálás során.

Tézis II.2

Igazoltam, hogy porózus szilika állófázis fordított fázisú eluensekkel alkalmazva hatékony alternatívát jelent poláros és bázikus molekulák LC–MS alapú meghatározására.

Eredmények

Az RX-Sil porózus szilika állófázist fordított fázisú eluensekkel alkalmazva olyan kromatográfias elválasztási stratégiát dolgoztam ki, amely hatékony visszatartást biztosított erősen poláros és bázikus molekulák számára. A módszert sikeresen alkalmaztam epigenetikai markerek (metilált citozin származékok), szabad aminosavak (3. ábra), biogén aminok, valamint egyéb bázikus molekulák mennyiségi meghatározására különböző biológiai és fermentációs mintákból [SP2, 4-5, 13-14].



3. ábra. Aminosavak elválasztása RX-Sil állófázison.

Az eredmények rámutattak arra, hogy a kromatográfias rendszerek nem konvencionális viselkedésének felismerése és tudatos kihasználása új analitikai stratégiák kialakítását teszi lehetővé poláros biomolekulák LC–MS alapú meghatározásában.

III. Érzékenységnövelő analitikai stratégiák LC–MS meghatározásokban

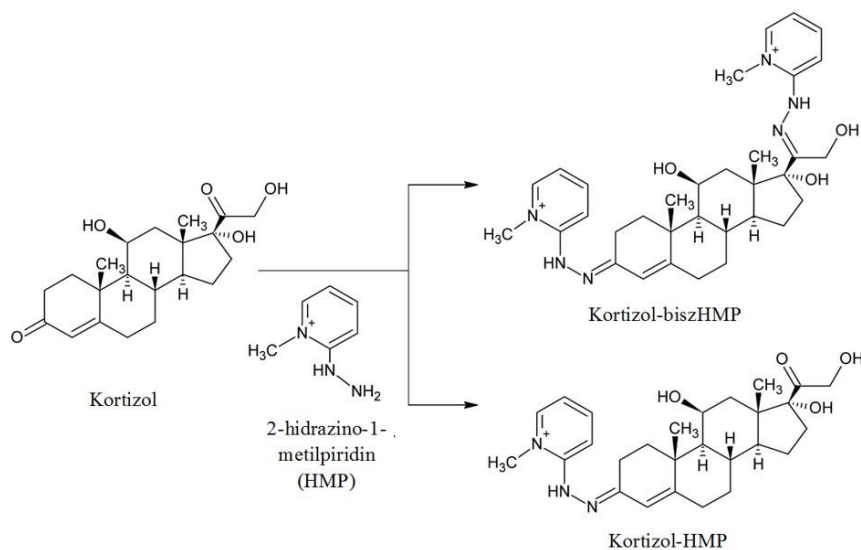
Tézis III.1

Az LC–MS alapú mennyiségi meghatározások érzékenységének növelése érdekében több egymást kiegészítő analitikai stratégiát dolgoztam ki, amelyek a mintaelőkészítés, az ionizáció és az elválasztási körülmények optimalizálására épülnek.

Eredmények

Az érzékenységnövelő stratégiák egyik fontos eleme a célmolekulák kémiai módosítása volt. Szteroid hormonok meghatározására olyan módszert dolgoztam ki, amely származékképzési reakciót kombinált on-line SPE mintaelőkészítéssel (4. ábra). A származékképzés jelentősen javította a molekulák ionizációs hatékonyságát, míg az on-line SPE lépés hatékonyan eltávolította a mátrixkomponenseket. A módszer alkalmazásával kortizol és kortizon esetében pg/mL nagyságrendű kimutatási határ volt elérhető biológiai mintákból történő meghatározás során [SP18].

Az on-line SPE technika más analitikai feladatoknál is előnyösnek bizonyult. Ciklosporin és metabolitjai meghatározása során a mintaelőkészítés automatizálása nemcsak az érzékenységet növelte, hanem a mérési ciklusidőt is jelentősen csökkentette, ami klinikai mintasorozatok esetén az analitikai áteresztőképesség és robusztusság növekedését eredményezte.



4. ábra. A kortizol származékképzési reakciója 2-hidrazino-1-metilpiridinnel.

Tézis III.2

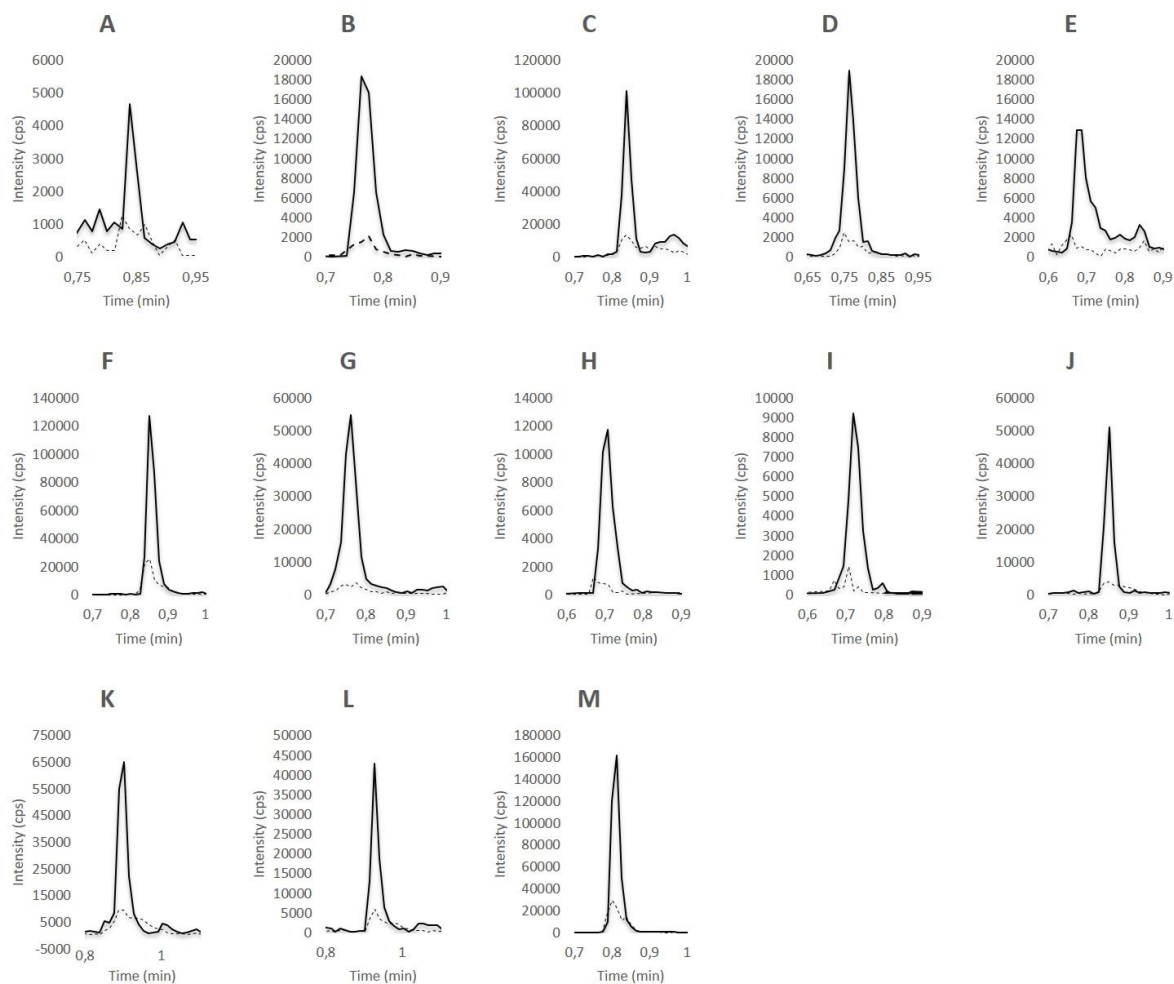
Igazoltam, hogy a kromatográfiai és mintakezelési paraméterek tudatos optimalizálása jelentős érzékenységnövekedést eredményezhet LC–MS meghatározásokban.

Eredmények

Szteroid hormonok LC–MS analízise során megfigyeltem, hogy a mintaoldó erősségének csökkentése jelentősen javítja a kromatográfiai fókuszálást. A minták vizes hígítása lehetővé tette nagyobb injektált térfogatok alkalmazását anélkül, hogy a csúcsalak romlott volna (5.

ábra). Ennek eredményeként több célmolekula esetében nagyságrendi érzékenységnövekedést sikerült elérni [SP19].

Az érzékenység növelését szolgálta továbbá mikro- és kapilláris LC technikák alkalmazása is, amelyek kisebb áramlási sebességek mellett hatékonyabb ionizációt tettek lehetővé, így különösen kis mennyiségű minták analízisének bizonyultak előnyösnek [SP15,18-20].



5. ábra. Szteroidok csúcsainak összehasonlítása plazmamintából különböző mintaoldók alkalmazása mellett:
75% metanolt tartalmazó minta (pontozott vonal) és
50%-os vizes hígítást követően mért minta (folytonos vonal).

Az eredmények azt mutatták, hogy az LC–MS módszerek érzékenysége és robusztussága jelentősen javítható a mintaelőkészítés, az ionizációs folyamatok és a kromatográfiai paraméterek integrált optimalizálásával.

IV. Analitikai stratégiák komplex és extrém mátrixok vizsgálatára

Tézis IV.1

Komplex és szokatlan kémiai mátrixok vizsgálatához olyan LC–MS alapú analitikai stratégiákat dolgoztam ki, amelyek lehetővé tették a célvegyületek megbízható azonosítását és mennyiségi meghatározását.

Eredmények

A vizsgált analitikai problémák között több olyan rendszer is szerepelt, ahol a hagyományos mintaelőkészítési és mérési megközelítések nem voltak közvetlenül alkalmazhatók. TNT gyártási folyamatok során visszaforgatott kénsav vizsgálatához speciális mintaelőkészítési eljárást dolgoztam ki, amely lehetővé tette a savas mátrixban jelen lévő szerves szennyezők LC–MS azonosítását. Az eredmények közvetlenül hozzájárultak az ipari technológia optimalizálásához.

Biológiai minták vizsgálatánál hasonló kihívást jelentett a DNS savas hidrolízisének kontrollált megvalósítása. A hidrolízis körülményeinek optimalizálásával biztonságos és reprodukálható módszert dolgoztam ki szabad nukleinsav-bázisok előállítására, amely alapvető lépést jelentett az epigenetikai markerek LC–MS meghatározásában [SP2].

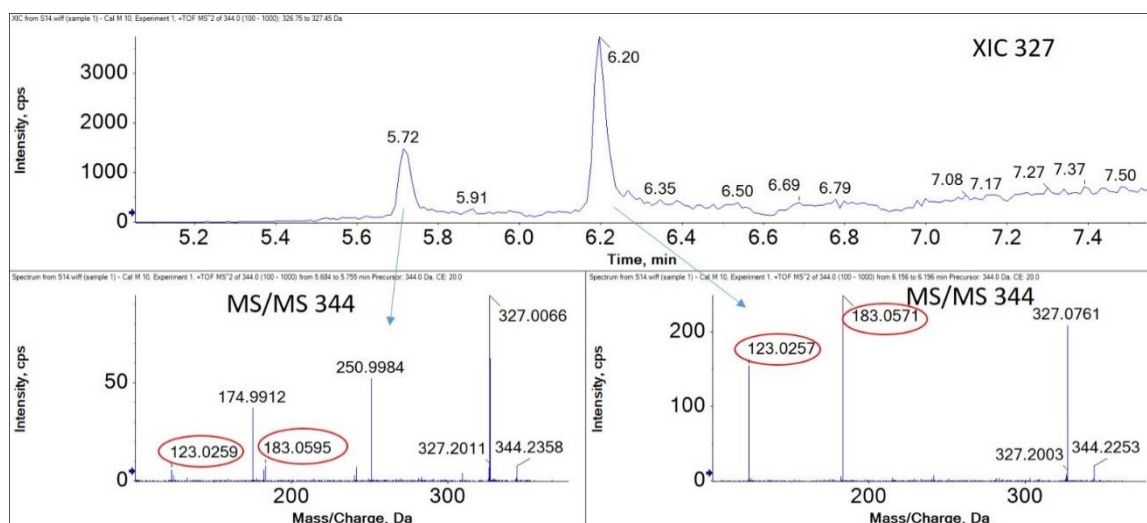
Tézis IV.2

Igazoltam, hogy komplex gyógyszeripari mátrixok vizsgálata során a célzott MRM mérések szelektivitását nagyfelbontású tömegspektrometriával kell kiegészíteni az interferenciák megbízható azonosítása érdekében.

Eredmények

API-eredetű nitrózamin szennyezők meghatározása során azt tapasztaltam, hogy egyes komplex gyógyszeripari mátrixokban a célzott MRM átmenetek önmagukban nem mindig biztosítanak elegendő szelektivitást. Nagyfelbontású tömegspektrometriás mérésekkel sikerült azonosítani olyan interferenciákat, amelyek az alacsony koncentrációjú nitrózaminok meghatározását zavarhatták (6. ábra). A HRMS mérések így kulcsszerepet játszottak a módszerek megbízhatóságának igazolásában és a potenciális hamis pozitív eredmények kizárásában [SP1].

Az LC–MS analitika hasonlóan fontos szerepet játszott gyógyszeripari fejlesztések során is, például antivirális hatóanyagok (favipiravir, remdesivir) vizsgálatában, ahol a módszer a hatóanyag stabilitásának és szennyezőprofiljának vizsgálatát támogatta.



6. ábra. Interferenciák azonosítása NNDL meghatározása során nagyfelbontású tömegspektrometriával

Az eredmények rámutattak arra, hogy komplex analitikai problémák megoldásában az LC–MS technikák rugalmas alkalmazása, valamint a célzott és nagyfelbontású tömegspektrometriás megközelítések kombinációja kulcsszerepet játszik a megbízható analitikai eredmények biztosításában.

V. LC–MS alapú módszerek klinikai és terápiátámogató alkalmazásai

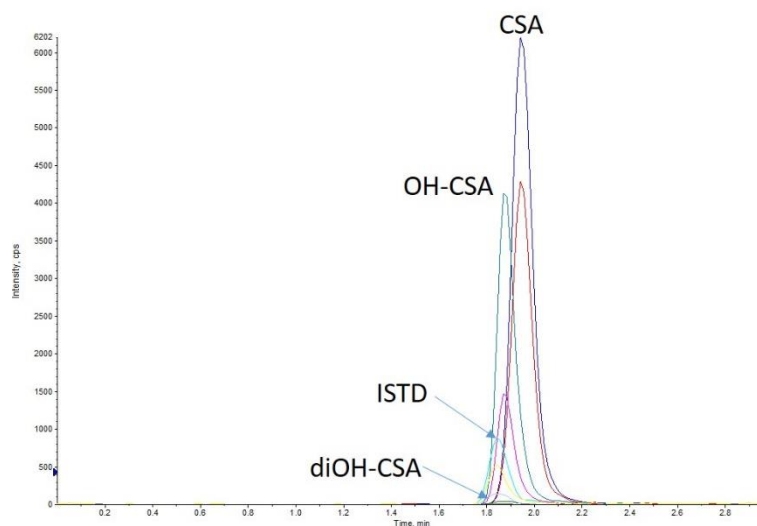
Tézis V.1

LC–MS alapú analitikai módszereket dolgoztam ki terápiás gyógyszerszintek és metabolitprofilok meghatározására, amelyek hozzájárultak a személyre szabott gyógyszeres kezelés optimalizálásához.

Eredmények

Számos klinikai alkalmazásban fejlesztettem és alkalmaztam LC–MS alapú módszereket terápiás gyógyszerszint-monitorozásra. Ciklosporin A és metabolitjai meghatározására olyan analitikai eljárást dolgoztam ki, amely lehetővé tette több metabolit egyidejű mennyiségi meghatározását biológiai mintákból (7. ábra). A módszer alkalmazásával részletes metabolitprofil volt felállítható, amely hozzájárult a transzplantált betegek gyógyszeres terápiájának értékeléséhez és optimalizálásához.

Hasonló analitikai megközelítést alkalmaztam más gyógyszerek esetében is. Valproinsav meghatározásával sikerült igazolni egy genetikai eltérés következtében kialakuló rendkívül magas vérszintek okát, ami a terápiás döntések szempontjából kulcsfontosságú információt szolgáltatott [SP3]. Antibiotikum-kombinációk vizsgálata során pedig az önkényes gyógyszerelhagyás következményeit lehetett kimutatni LC–MS mérésekkel.



7. ábra. On-line csapdázással felvett LC–MS/MS kromatogramok.

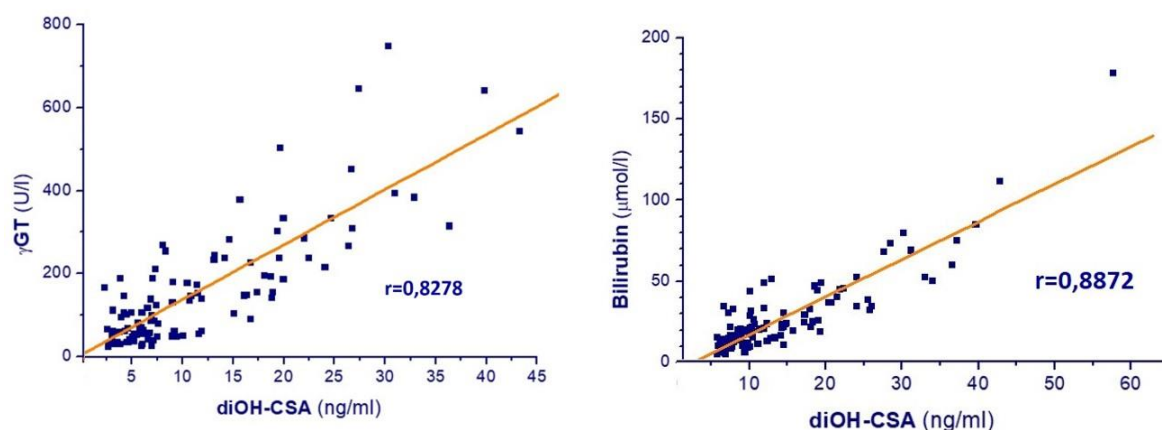
Tézis V.2

Igazoltam, hogy a gyógyszermetabolitok mennyiségi meghatározása összefüggést mutathat klinikai paraméterekkel, ami új lehetőséget kínál a gyógyszeres terápia monitorozásában.

Eredmények

Ciklosporin metabolitok vizsgálata során kimutattam, hogy egyes metabolitok koncentrációja összefüggést mutat bizonyos klinikai paraméterekkel. A dihidroxi-ciklosporin koncentrációja például korrelációt mutatott a bilirubin és a GGT értékekkel, ami arra utal, hogy a metabolitprofil információt hordozhat a májműködés állapotáról és a gyógyszer metabolizmusáról (8. ábra). Az ilyen típusú analitikai adatok hozzájárulhatnak a gyógyszeres terápia pontosabb értékeléséhez és a potenciális mellékhatások korai felismeréséhez.

Az LC–MS alapú analitika emellett szerepet játszott újszülöttkori anyagcserezavarok szűrésében, valamint szabad aminosavak diagnosztikai meghatározásában is, ahol a módszerek nagy érzékenysége és szelektivitása alapvető fontosságú volt [SP4].



8. ábra. A bilirubin- és GGT-értékek változása a diOH-CSA koncentrációjának függvényében (n = 110).

Az eredmények azt mutatták, hogy az LC–MS alapú analitikai módszerek nemcsak a gyógyszer szintek pontos meghatározását teszik lehetővé, hanem a metabolitprofilok vizsgálatán keresztül közvetlenül hozzájárulhatnak a klinikai döntéshozatalhoz és a személyre szabott gyógyszeres terápiák kialakításához.

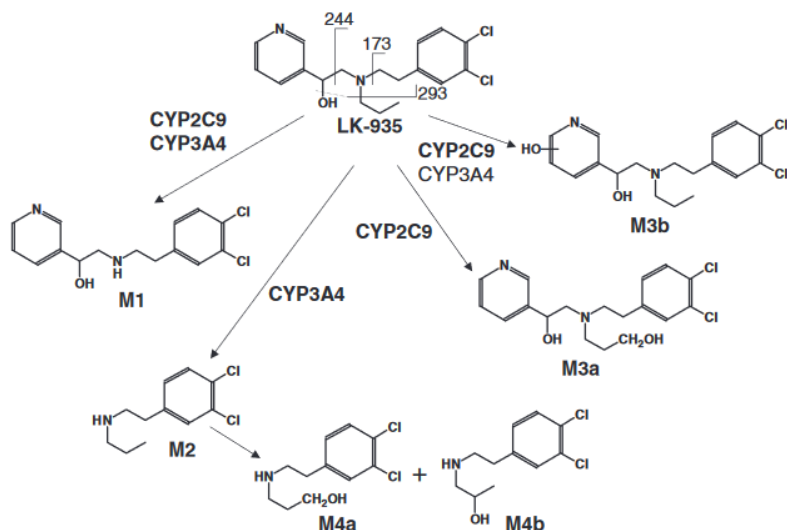
VI. Integrált farmakokinetikai és metabolikus vizsgálatok LC–MS és HRMS alkalmazásával

Tézis VI.1

LC–MS és HRMS módszerekkel feltártam gyógyszerjelölt molekulák metabolikus átalakulásának fő útvonalait és azonosítottam a keletkező metabolitokat.

Eredmények

Az LK-935 jelű, nem sztatín típusú koleszterinszint-csökkentő molekula metabolizmusának vizsgálata során LC–MS és nagyfelbontású tömegspektrometriás módszerekkel azonosítottam a molekula fő metabolikus útvonalait, valamint hat metabolitját (9. ábra). A metabolitok szerkezeti jellemzése és a koncentráció-idő profilok elemzése alapján igazolható volt a molekula gyors metabolikus átalakulása, amely analitikai alapot szolgáltatott a vegyület farmakológiai viselkedésének értelmezéséhez [SP27].



9. ábra. Az LK-935 molekula azonosított fő metabolikus útvonalai

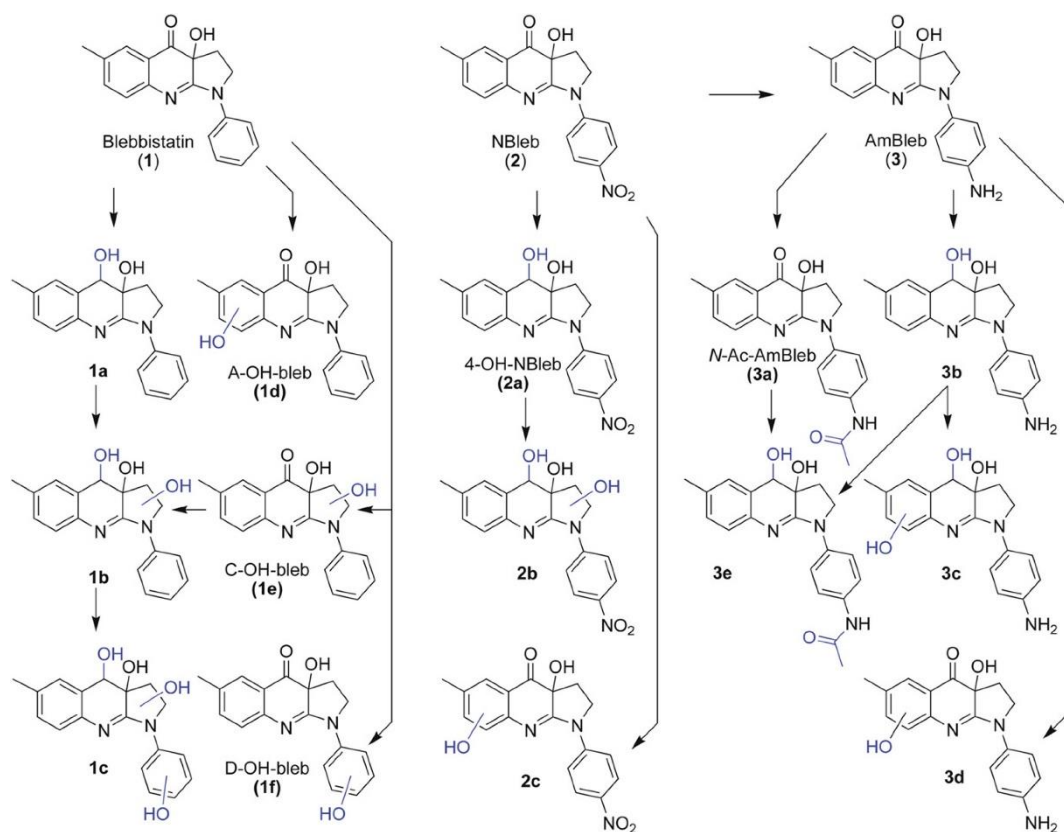
Tézis VI.2

LC–MS alapú mérésekkel vizsgáltam gyógyszer-molekulák *in vivo* farmakokinetikai viselkedését és szöveti eloszlását különböző biológiai rendszerekben.

Eredmények

Doxorubicin és liposzómás formulái vizsgálata során LC–MS alapú mérésekkel meghatároztam a hatóanyag koncentráció-idő profilját különböző biológiai mátrixokban. Az analitikai eredmények alapot szolgáltattak a P-glikoprotein gátlás időzítésének farmakokinetikai hatására vonatkozó biológiai értelmezésekhez [SP25].

Blebbistatin-származékok vizsgálata során nagyfelbontású tömegspektrometriával azonosítottam a fő metabolikus termékeket (10. ábra), majd célzott LC–MS/MS mérésekkel vizsgáltam azok koncentráció-idő profilját. A metabolitazonosítás és a farmakokinetikai adatok együttes értékelése lehetővé tette a molekulák biológiai átalakulásának és eliminációs folyamatainak részletesebb analitikai feltárását [SP28].



10. ábra. A blebbistatin és származékaik metabolikus útvonalai

A bemutatott eredmények azt mutatják, hogy a folyadékkromatográfiával csatolt tömegspektrometria nemcsak hatékony analitikai eszköz komplex kémiai rendszerek vizsgálatában, hanem módszertani fejlesztések révén közvetlenül hozzájárulhat ipari, gyógyszeripari és klinikai problémák megoldásához is. A módszertani fejlesztések az MRM-alapú mennyiségi meghatározások, a kromatográfias elválasztási stratégiák és az érzékenységnövelő analitikai megközelítések területén egyaránt hozzájárultak az LC–MS technikák alkalmazhatóságának bővítéséhez. Az ipari és gyógyszeripari alkalmazások tapasztalatai rávilágítottak a komplex mátrixok analitikai kezelésének fontosságára, míg a klinikai vizsgálatok igazolták, hogy az LC–MS alapú módszerek közvetlenül támogathatják a személyre szabott gyógyszeres terápiát. A farmakokinetikai és metabolikus vizsgálatok pedig azt szemléltetik, hogy a célzott és nagyfelbontású tömegspektrometriás módszerek integrált alkalmazása új információkat szolgáltathat gyógyszer-molekulák biológiai viselkedéséről.

Az értekezésben bemutatott tudományos eredmények az alábbi közleményekben kerültek publikálásra.

- [1] **P.T. Szabó**, A. Darcsi, G. Turczel, G.M. Keserű: *Ultra-sensitive HPLC–ESI–MS/MS quantitation of N-nitroso-phenylephrine in phenylephrine-containing anticold products*, J. Pharm. Biomed. Anal. 274 (2026) 117441. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2026.117441>.
- [2] K. Németh, K. Mészáros, B. Szabó, H. Butz, T. Arányi, **P.T. Szabó**: *A relative quantitation method for measuring DNA methylation and hydroxymethylation using guanine as an internal standard*, Anal. Methods. 13 (2021). <https://doi.org/10.1039/d1ay00897h>.
- [3] A. Nagy, T. Budi, M. Temesvári, Z. Szever, **P.T. Szabó**, K. Monostory: *Adverse events in a newborn on valproate therapy due to loss-of-function mutations in CYP2C9*, Epilepsy Behav. Case Reports. 4 (2015). <https://doi.org/10.1016/j.ebcr.2015.08.006>.
- [4] K. Németh, I. Szatmári, V. Tőkési, **P.T. Szabó**: *Application of Normal-Phase Silica Column in Hydrophilic Interaction Liquid Chromatography Mode for Simultaneous Determination of Underivatized Amino Acids from Human Serum Samples via Liquid Chromatography–Tandem Mass Spectrometry*, Curr. Issues Mol. Biol. 45 (2023) 9354–9367. <https://doi.org/10.3390/cimb45120586>.
- [5] E. Pásztí-Gere, A. Szentkirályi-Tóth, **P. Szabó**, T. Steinmetzer, E. Fliszár-Nyúl, M. Poór: *In vitro characterization of the furin inhibitor MI-1851: Albumin binding, interaction with cytochrome P450 enzymes and cytotoxicity*, Biomed. Pharmacother. 151 (2022). <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113124>.
- [6] L. Héja, G. Nyitrai, O. Kékesi, T. Dobolyi, **P. Szabó**, R. Fiáth, I. Ulbert, B. Pál-Szenthe, M. Palkovits, J. Kardos: *Astrocytes convert network excitation to tonic inhibition of neurons*, BMC Biol. 10 (2012). <https://doi.org/10.1186/1741-7007-10-26>.
- [7] B. Magda, Z. Márta, T. Imre, B. Kalapos-Kovács, I. Klebovich, J. Fekete, **P.T. Szabó**: *Unexpected retention behavior of baicalin: Hydrophilic interaction like properties of a reversed-phase column*, J. Pharm. Biomed. Anal. 111 (2015). <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2015.03.037>.
- [8] T. Molnár, P. Barabás, L. Héja, E.K. Fekete, B. Lasztóczi, **P. Szabó**, G. Nyitrai, E. Simon-Trompler, F. Hajós, M. Palkovits, J. Kardos: *γ -Hydroxybutyrate binds to the synaptic site recognizing succinate monocarboxylate: A new hypothesis on astrocyte-neuron interaction via the protonation of succinate*, J. Neurosci. Res. 86 (2008). <https://doi.org/10.1002/jnr.21608>.
- [9] Y. Yamagata, **P. Szabó**, D. Szüts, C. Bacquet, T. Arányi, A. Páldi: *Rapid turnover of DNA methylation in human cells*, Epigenetics. 7 (2012). <https://doi.org/10.4161/epi.7.2.18906>.
- [10] B. Vető, **P. Szabó**, C. Bacquet, A. Apró, E. Hathy, J. Kiss, J.M. Réthelyi, F. Szeri, D. Szüts, T. Arányi: *Inhibition of DNA methyltransferase leads to increased genomic 5-hydroxymethylcytosine levels in hematopoietic cells*, FEBS Open Bio. 8 (2018). <https://doi.org/10.1002/2211-5463.12392>.
- [11] C.E. Németh, Z. Nemoda, P. Löw, **P. Szabó**, E.Z. Horváth, A. Willaert, A. Boel, B.L. Callewaert, P.J. Coucke, M. Colombi, G. Bánhegyi, É. Margittai: *Decreased nuclear ascorbate accumulation accompanied with altered genomic methylation pattern in fibroblasts from arterial tortuosity syndrome patients*, Oxid. Med. Cell. Longev. 2019 (2019). <https://doi.org/10.1155/2019/8156592>.
- [12] B. Szabó, K. Nemeth, K. Mészáros, L. Krokker, I. Likó, É. Saskoi, K. Nemeth, **P.T. Szabó**, N. Szücs, S. Czirják, G. Szalóki, A. Patócs, H. Butz: *Aspirin Mediates Its Antitumoral Effect Through Inhibiting PTTG1 in Pituitary Adenoma*, J. Clin. Endocrinol. Metab. 107 (2022). <https://doi.org/10.1210/clinem/dgac496>.
- [13] Z. Kovács, S.N. Skatchkov, R.W. Veh, Z. Szabó, K. Németh, **P.T. Szabó**, J. Kardos, L. Héja: *Critical Role of Astrocytic Polyamine and GABA Metabolism in Epileptogenesis*, Front. Cell. Neurosci. 15 (2022). <https://doi.org/10.3389/fncel.2021.787319>.
- [14] J. Simon, M. Kovács, **P.T. Szabó**: *Finding the best column for polar basic analytes across reversed-phase and hydrophilic interaction liquid chromatography*, Heliyon. 11 (2025) e42461. <https://doi.org/10.1016/J.HELIYON.2025.E42461>.
- [15] Z. Márta, B. Bobály, J. Fekete, B. Magda, T. Imre, **P.T. Szabó**: *Simultaneous determination of ten nonsteroidal anti-inflammatory drugs from drinking water, surface water and wastewater using micro UHPLC-MS/MS with on-line SPE system*, J. Pharm. Biomed. Anal. 160 (2018). <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2018.07.016>.

- [16] Z. Somogyi, P. Mag, D. Kovács, Á. Kerek, **P. Szabó**, L. Makrai, Á. Jerzsele: *Synovial and Systemic Pharmacokinetics of Florfenicol and PK/PD Integration against Streptococcus suis in Pigs*, *Pharmaceutics*. 14 (2022). <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14010109>.
- [17] Z. Somogyi, P. Mag, R. Simon, Á. Kerek, **P. Szabó**, E. Albert, I. Biksi, Á. Jerzsele: *Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Florfenicol in Plasma and Synovial Fluid of Pigs at a Dose of 30 mg/kg_{bw} Following Intramuscular Administration*, *Antibiotics*. 12 (2023). <https://doi.org/10.3390/antibiotics12040758>.
- [18] B. Magda, Z. Dobi, K. Mészáros, É. Szabó, Z. Márta, T. Imre, **P.T. Szabó**: *Charged derivatization and on-line solid phase extraction to measure extremely low cortisol and cortisone levels in human saliva with liquid chromatography–tandem mass spectrometry*, *J. Pharm. Biomed. Anal.* 140 (2017). <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2017.03.028>.
- [19] Z. Márta, B. Bobály, J. Fekete, B. Magda, T. Imre, K.V. Mészáros, **P.T. Szabó**: *Pushing quantitation limits in micro UHPLC–MS/MS analysis of steroid hormones by sample dilution using high volume injection*, *J. Pharm. Biomed. Anal.* 129 (2016) 135–141. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2016.06.024>.
- [20] Z. Kele, T. Janáky, T. Mészáros, A. Fehér, D. Dudits, **P.T. Szabó**: *Capillary chromatography/microelectrospray mass spectrometry used for the identification of putative cyclin-dependent kinase inhibitory protein in medicago*, *Rapid Commun. Mass Spectrom.* 12 (1998). [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0231\(19981030\)12:20<1564::AID-RCM351>3.0.CO;2-T](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0231(19981030)12:20<1564::AID-RCM351>3.0.CO;2-T).
- [21] Z. Márta, B. Bobály, J. Fekete, B. Magda, T. Imre, K.V. Mészáros, M. Bálint, **P.T. Szabó**: *Simultaneous determination of thirteen different steroid hormones using micro UHPLC-MS/MS with on-line SPE system*, *J. Pharm. Biomed. Anal.* 150 (2018). <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2017.12.014>.
- [22] G. Dormán, B. Buchholz, I. Puskás, **P. Szabó**, E. Varga, L. Sente, G.M. Keserű, F. Darvas: *Repetitive stability study of remdesivir/cyclodextrin complex on the international space station*, *Sci. Reports* 2025 151. 15 (2025) 4182-. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-81428-5>.
- [23] A. Füredi, K. Szabényi, S. Tóth, M. Cserepes, L. Hámori, V. Nagy, E. Karai, P. Vajdovich, T. Imre, **P. Szabó**, D. Szüts, J. Tóvári, G. Szakács: *Pegylated liposomal formulation of doxorubicin overcomes drug resistance in a genetically engineered mouse model of breast cancer*, *J. Control. Release*. 261 (2017). <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2017.07.010>.
- [24] L.A. Bors, Á. Bajza, M. Mándoki, B.J. Tasi, G. Cserey, T. Imre, **P. Szabó**, F. Erdő: *Modulation of nose-to-brain delivery of a P-glycoprotein (MDR1) substrate model drug (quinidine) in rats*, *Brain Res. Bull.* 160 (2020). <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2020.04.012>.
- [25] K. Szabényi, A. Füredi, E. Bajtai, S.N. Sama, A. Csiszar, B. Gombos, **P. Szabó**, M. Grusch, G. Szakács: *Effective targeting of breast cancer by the inhibition of P-glycoprotein mediated removal of toxic lipid peroxidation byproducts from drug tolerant persister cells*, *Drug Resist. Updat.* 71 (2023). <https://doi.org/10.1016/j.drup.2023.101007>.
- [26] A. Füredi, S. Tóth, K. Hegedüs, **P.T. Szabó**, A. Gaál, G. Barta, L.N. Naszályi, K. Kiss, K. Bölskei, Z. Szeltner, E. Bajtai, B. Gombos, D. Kiss, M.T. Cserepes, A. Kiss, P. Pokreisz, L. Kenner, S. Högler, C. Magyar, J.D. Cowles, A. Csiszar, J. Tóvári, D. Szüts, Z. Helyes, Z. Varga, G. Mező, G. Szakács: *Safe delivery of a highly toxic anthracycline derivative through liposomal nanoformulation achieves complete cancer regression*, *Mol. Cancer* 2025 241. 24 (2025) 269-. <https://doi.org/10.1186/S12943-025-02444-1>.
- [27] K. Monostory, J.-M. Pascussi, **P. Szabó**, M. Temesvári, K. Kohalmy, J. Acimovic, D. Kocjan, D. Kuzman, B. Wilzewski, R. Bernhardt, L. Kóbori, D. Rozman: *Drug interaction potential of 2-((3,4-dichlorophenethyl)(propyl)amino)-1-(pyridin-3-yl)ethanol (LK-935), the novel nonstatin-type cholesterol-lowering agent*, *Drug Metab. Dispos.* 37 (2009). <https://doi.org/10.1124/dmd.108.023887>.
- [28] M. Gyimesi, A.Á. Rauscher, S.K. Suthar, K.Á. Hamow, K. Oravecz, I. Lorincz, Z. Borhegyi, M.T. Déri, Á.F. Kiss, K. Monostory, **P.T. Szabó**, S. Nag, I. Tomasic, J. Krans, P.J. Tierney, M. Kovács, L. Kornya, A. Málnási-Csizmadia: *Improved inhibitory and absorption, distribution, metabolism, excretion, and toxicology (ADMET) properties of blebbistatin derivatives indicate that blebbistatin scaffold is ideal for drug development targeting myosin-2*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 376 (2021). <https://doi.org/10.1124/jpet.120.000167>.