



Kémiai vonatkozású doktori értekezések a Marosvásárhelyi Orvosi és Gyógyszerészeti Egyetem Gyógyszerészeti Karán (2000-2013). II. Fizikai kémia

Tőkés Béla¹, Gyéresi Árpád²

¹Marosvásárhelyi Orvosi és Gyógyszerészeti Egyetem, Fizikai Kémiai Tanszék

²Marosvásárhelyi Orvosi és Gyógyszerészeti Egyetem, Gyógyszerészeti Kémia Tanszék

Teze de doctorat cu profil de chimie elaborate la Facultatea de Farmacie a Universității de Medicină și Farmacie din Târgu Mureș (2000-2013) II. Chimie fizică

Autorii trec în revistă analitic lucrările elaborate cu specificul de chimie fizică în cadrul Școlii de Studii Doctorale a Universității de Medicină și Farmacie din Târgu Mureș. Sunt prezentate tradițiile disciplinei în cercetarea științifică care au servit și la baza tezelor de doctorat. În acest context au fost evidențiate în special cercetările electrochimice, cu numeroase elemente de noutate. După anul 2000 până în prezent au fost susținute și atestate 10 disertații și sunt în curs de finalizare alte două. Chiar și cele trei teme abandonate pe parcurs au fost valorificate în cadrul disciplinei. Cercetările au îmbrățișat numeroase teme inițiate în colaborare internațională cu Centre of Drug Discovery from Florida, precum și cu colectivele de cercetare de la universitățile membre ale rețelei CEEPUS. Temele cele mai importante propuse pentru cercetare au cuprins domenii de evidență actualitate, cum sunt electrochimia combinatorială, particularitățile radicalilor liberi (nitroni, oxidul de azot, ca surse și capcane), aspecte legate de caracterul soft, respectiv hard al unor compuși din domeniul protecției mediului (analogi ai EDTA-ului, piretroizi), echilibre ale complexelor de incluziune (în primul rând ai ciclodextrinelor), modelarea compușilor și simularea interacțiunilor, toate acestea furnizând informații inestimabile privind caracterizarea sistemelor și transformărilor lor. Rezultatele cercetărilor doctoranzilor au servit la redactarea a peste 50 de lucrări publicate și 70 de comunicări prezentate la diverse congrese și conferințe din țară și străinătate.

Cuvinte cheie: doctorat, electrochimie, metode de separare, radicali liberi, modelare moleculară.

A record of PhD theses in Chemistry compiled at the Faculty of Pharmacy, University of Medicine and Pharmacy, Târgu Mureș (2000-2013) II. Physical Chemistry

The authors summarize the theses with physical chemistry character, elaborated within the Doctoral School at the University of Medicine and Pharmacy from Târgu Mureș. The traditional scientific research domain of the department are presented serving as basis for actual doctoral studies. From this point of view were highlighted especially the electrochemical topics with numerous elements of novelty. From 2000 to date there were defended and atested 10 dissertations, and are in the stage of completion another two. Even the underway abandoned three topics were exploited in the department's work. The studies embraced a great number of domains initiated from international relations, with the Centre of Drug Discovery from Florida, as well as with research groups from universities members of CEEPUS network. The most important topics selected as research domains having obviously actuality, were such as the combinatorial electrochemistry, particularities of free radicals (nitrones, nitrogen oxide, as sources and traps of free radicals), aspects related to the soft or hard character of some compounds utilized in the environmental protection (EDTA analogues, pyrethroids), equilibria of inclusion complexes (especially of cyclodextrines), molecular modeling and the simulation of interactions, all these providing invaluable information for characterization of the systems and their transformations. The results of the doctoral students' research were published in more than 50 scientific papers and presented in above than 70 communications, at diverse congresses and conferences, in the country and abroad.

Keywords: doctorate, electrochemistry, separation methods, free radicals, molecular modeling.

Dr. Tőkés Béla

540138 Marosvásárhely - Târgu Mureș

Aleea Carpați utca 35/A, sc. B, ap. 8

E-mail: belatokes@yahoo.com

A 2000-es évek elejétől hivatalosan is megkezdődő supervisor munka természetesen már sokkal hamarabb különböző formákban öltött testet. Főleg személyes felkérésre egyes vezetők részéről (itt elsősorban Kékedy és Hodosan professzort említhetem), illetve kollegiális segítségadás, adat- és eredmény-feldolgozás, interpretáció formájában. Ezeknek a disszertációknak a száma talán a 10-et is elérte. Utólag rá gondolva úgy tűnik, hogy a **Bodor-féle retrometabolikus felfogásba** való becseppenésem és tevőleges hozzájárulásom, a **CEEPUS koordinátori munka**, és a **dokorátus-irányítás** szorosan összefügg. Gyakorlatilag egyidőben is indultak. Mind a régi, mint pedig az új (a saját) doktori témák kiválasztásában és megoldásában – mint azt már más alkalmakkal is említettem – alapelvként két gondolat azonosulok. Elsősorban Isaac Asimov hitvallásával, amelyet én szabadon úgy fordítom, hogy a kutatás akkor kutatás (beleértve a doktoratusi munkát is), amikor meglepően újat mond. Nem attól van értéke egy munkának, hogy nagyszámú méréssel kiegészít egy már ismert területet, azt egy jó technikus is megteszi. Ehhez viszont ki kell lépni a betokosodott merev keretektől. Itt lép be a képbe a második felismerés, amelyet Antoine de Saint-Exupéry fogalmazott meg „A kis herceg”-ben: „A világos látáshoz néha elegendő a nézőpont megváltoztatása”. A kettő szorosan összefügg.

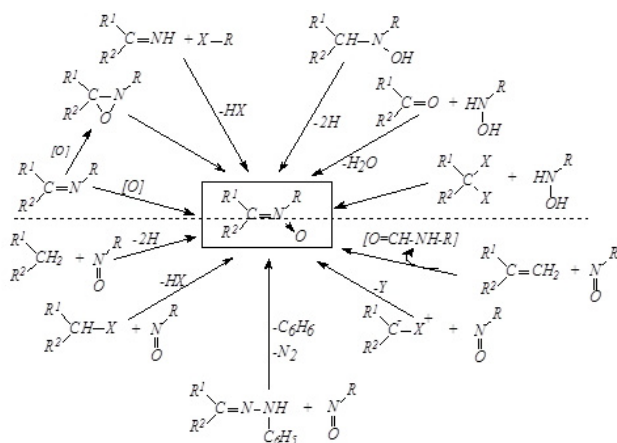
A nem hivatalosan irányított témák főleg **elektrokémiai** jellegűek voltak, időben egybeestek a „polarográfiás mül-

tam” fénykorával (Albert Levente – a szterolnitrátészterek polarográfiája, Suci Gabriela – az oxiazometinek polarográfiája, Duşa Silvia – komplexonok redukciója előkezelte forgó Pt- elektródon, Kovács Ibolya – összefüggések Cd^{2+} , Zn^{2+} és Hg^{2+} – xantogenátok szerkezete és komplex-egyensúlyi állandói között, Gyárfás Éva – kinetikus polarográfiás áramok a benzoészav-sorozatban, Muntean Dana – polifenolok polarográfiája, vagy megbeszélések szintjén az egykori Pedagógiai Főiskola oktatói: Nagy Péter, Görbe István, Szurkos Árpád – túlnyomórészt színesfilm-festékanyagok vizsgálatai). Liteanu professzor, a hazai analitikai kémia nagy alakja, akkori munkásságunkat úgy jellemezte, hogy Marosvásárhely a szerves polarográfia központja. Szakkönyv-sorozatot is indított, amelynek egyik – ráncbízott – kötete éppen ezt a témakört ölelte volna fel. De az Elena Ceausescu- korban még Liteanu sem rúghatott labdába. A sorozat megjelentetése elmaradt. A polarográfiás kutatások folytatása főleg technikai okokból szakadt meg, készülékeink fizikailag és morálisan is elkoztak, és újakhoz – bár lett volna értelme – gyakorlatilag nem lehetett hozzájutni. Világviszonylatban áttevődött a súlypont az elválasztásos és a spektrometriás módszerekre.

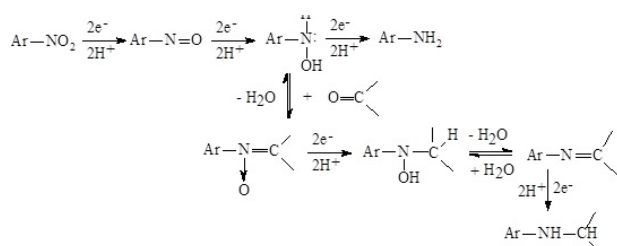
A saját doktorandusaim már más témakörökbe dolgozták be magukat. Kivételt csak Dancs István, néhai középiskolai kémiatanár jelentett, aki **kombinatorikus elektrokémiával** foglalkozott, és ezen belül a polarográfiás ada-

1.táblázat. A disszertációk listája

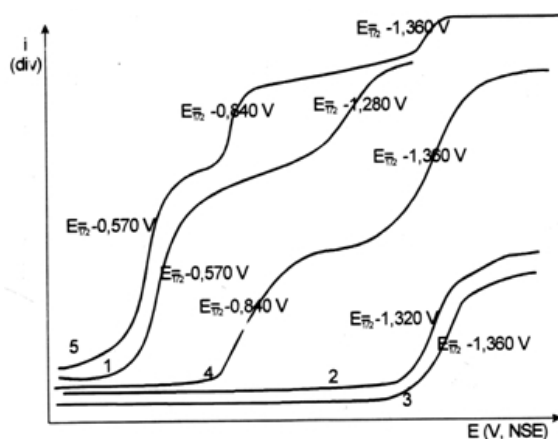
Sorszám	Doktorandusz neve	Védés és atesztálás	A dolgozat címe
1.	Kis Erika Lilla	2008	Cercetări fizico-chimice privind capsularea moleculară a unor substanțe medicamentoase cu formarea de complexi de incluziune
2.	Alina Vintilă	2008	Studiul echilibrului de complexare ale unor noi liganzi biodegradabili cu utilizări multiple
3.	Sánta Nándor József	2009	Cercetarea relațiilor dintre structură chimică, proprietăți fizico-chimice și activitate biologică în clasa beta-blocantelor, derivați ai N-alchiloxipropanolaminei
4.	Croitoru Mircea Dumitru	2010	Nitrone ca surse de monoxid de azot, studii fizico-chimice și farmacologice
5.	Vancea Szende	2010	Termodinamica echilibrului și cinetica transformărilor cu participarea inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei
6.	Vlad Chindea	2010	Metode de modelare computațională aplicate în scopul îmbunătățirii formelor și compușilor farmaceutici
7.	Dancs István-Pál	2011	Electrosinteza combinatorială - perspective în proiectarea medicamentelor bazată pe retrometabolism
8.	Székely-Szentmiklósi Blanka	2013	Studiul complexilor metalici și de incluziune ai derivaților de fluorochinolonă
9.	Rédai Emőke Margit	2013	Tehnologia obținerii, studiul fizico-chimic și biofarmaceutic al complexilor de incluziune ai statinelor
10.	Balint Alina	2013	Blocante beta adrenergice – capcane de radicali liberi



1. ábra. A nitronok előállítási módjai.



2. ábra. A nitronok elektrokémiaja.

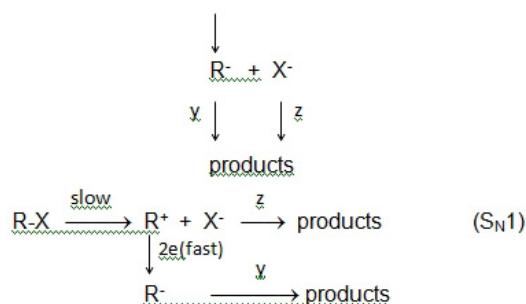
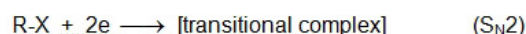
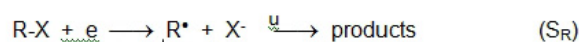


3. ábra. A nitronok polarográfiája.

tokat információforrásként használta fel [12,13,16,43]. Újra bebizonyosodik, hogy mennyire összefüggnek a dolgok. Suciu Gabriela a doktori disszertációjában a **nitronok kémiai szerkezete és polarográfiás paraméterei kapcsolatát** vizsgálta igen átfogó módon (1., 2., 3. ábra).

Ezután a nitron témában 20 év szünet következett. kb. 2000.-ig. Ekkor sokszínűen újra felbukkant több szempontból is. Az egyik éppen a **kombinatorikus megoldás** volt. A kombinatorikus kémiát már több évtizede ismerik és (főleg a gyógyszerkutatásban) alkalmazzák. Az én szán-

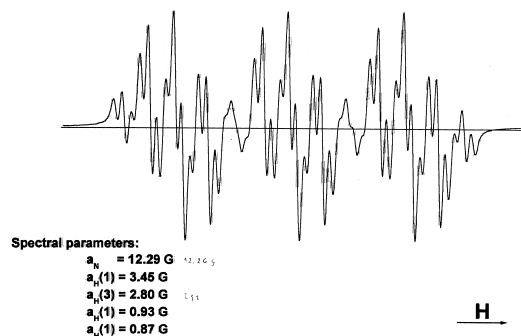
dékom az volt, hogy az alapgondolatokat ültessük át a társított kémiai/elektrokémiai reakciókra is (4. ábra). Ezt a megoldást **kombinatorikus elektrokémiának** neveztem [41], de mire az első közleményeink megjelentek, már az amerikaiak - más vegyületekkel - ezt a terminust leírták. Sic transit...



4. ábra. A kombinatorikus elektrokémia elvi vázlata.

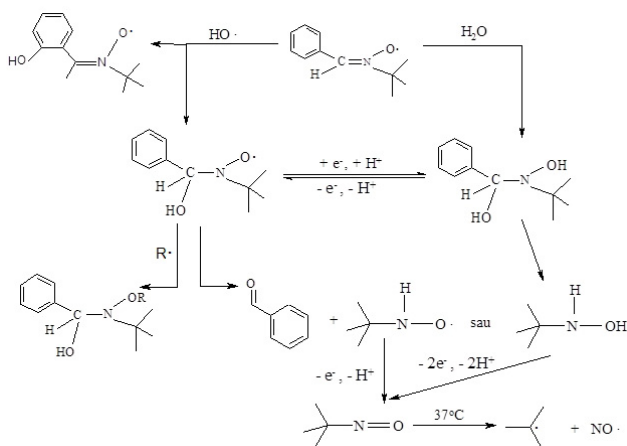
Ugyancsak a **nitronok** nagy témaköréből a doktorandusok számára más kutatási területeket is leválasztottam. Ilyen a **szabadgyökfogó képességük és annak szerkezeti függése** (Brîndușa Mitroi). Ezt a tulajdonságot elsősorban ESR-val lehet vizsgálni, amihez a lehetőséget CEEPUS-kapcsolataink biztosították. Belágyi József pécsi emeritus fizikaprofesszor igen szakavatottan végzett és irányított mérései meglepő és mélyen értelmezhető eredményekhez vezettek (5. ábra). Sajnos, a téma befejezése, éppen a védés előtt, elmaradt).

Hydroxyethyl spin adduct by diphenyl nitron spin trap



5. ábra. Nitron-adduktum ESR spektruma.

A nitron-szerkezet figyelmes elemzése azt a feltevést érlelte meg bennem, hogy ezek a vegyületek, adott körülmények között, **nitrigénoxidot** termelhetnek, annak beláthatatlan kihasználási következményei lehetnek, főleg ha figyelembe vesszük, hogy a nitronok egyidejűleg gyökfogók is (**6 ábra**). Ezt a gondolatot – amely kezdetben sokak számára hihetetlennek tűnt - közvetlen (ESR) és közvetett (nitrit és nitrát képződés követése útján) módszerekkel Mircea Croitoru vizsgálta meg és fejlesztette disszertáció szintre [8-11,14]. Ugyanakkor **kiterjesztettem a hard/soft felfogást** a nitronokra is, hiszen ezek a vegyületek, a körülményektől függően, egyidőben mind a két jelleget mutathatják. A hardot a szabadgyökök képzése, illetve befogása következtében, és a soft viselkedést a hidrolitikus bomlásuk alapján.

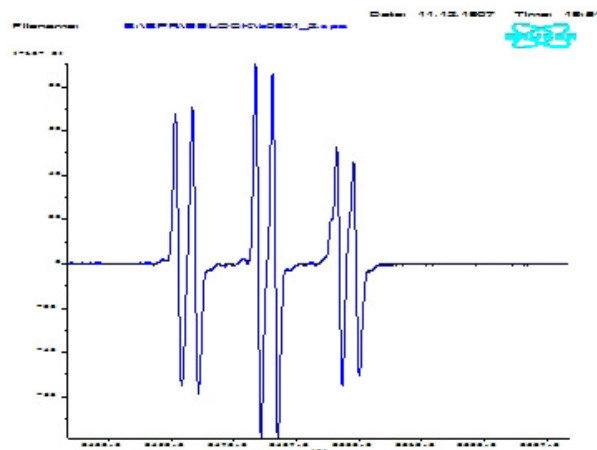


6. ábra. A NO. hipotétikus képződése nitronból.

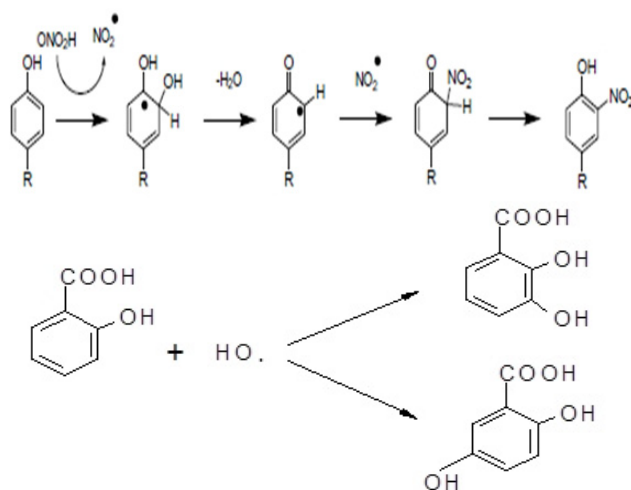
2.táblázat. Az ESR vonalainak rendszere

<i>Az egyenértékű protonok száma</i>	<i>A vonalak száma</i>	<i>A relatív intenzitások Pascal-háromszög</i>
1	2 dublet	1 : 1
2	3 triplet	1 : 2 : 1
3	4 quartet	1 : 3 : 3 : 1
4	5	1 : 4 : 6 : 4 : 1
5	6	1 : 5 : 10 : 10 : 5 : 1

Azt már a CEEPUS-kapcsolataink bővülése példaként (Alina Balint [1-3,43]) elmondtam, hogy a **szabadgyökbefogást a beta-blokkolók általános tulajdonságai között tarthatjuk számon (7, 8. ábra)**. Ezt a képességet ugyan-



7. ábra. A Carvedilol ESR spektruma gyökbefogás után.

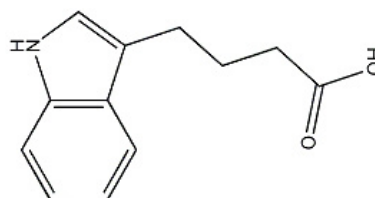


8. ábra. A szabadgyökök befogása és termékei.

csak a terápiában lehet hasznosítani.

A **Bodor-féle retrometabolikus felfogást, az auxinok** tanulmányozását követően,

ugyancsak a **fitobiológiában** [15], kiterjesztettük a biológiai lebonthatóságra is. A kérdést eredetileg Száva Jenő



(Dr. Szava J. Eugen Ingenieurbüro, München, Germany)
vetette fel, avval kapcsolatban, hogy a **növény termesztés-
ben és -védelemben** jelenleg legelterjedtebben használt
komplexxépző, az EDTA, csak igen kismértékben (kb.
25 %-ban) bomlik le, és felhalmozódása a természetben

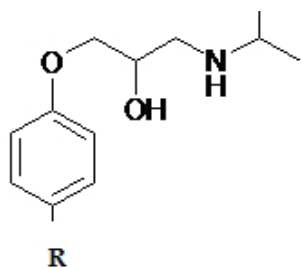
beláthatatlan következményekhez vezethet. Szükséges tehát, hogy az EDTA helyett jobban lebomló (soft) analógjait tervezzék meg és állítsák elő. **Száva több ilyen komplexképzőt szintetizált, mi pedig meghatároztuk a különböző termodinamikai és szerkezeti adataikat.** Ez Alina Vintilă doktorandus feladata volt [17,21,42,46,48,49]. A Száva-féle EDTA-analógok között egyesek **aszimmetrikus nitrogént** tartalmaznak, ami külön figyelemre méltó szerkezeti sajátosságnak tekintünk (Alexandra Muntean még nem befejezett témája).

A Bodor-féle hard-soft felfogás részleteinek tárgyalásához járult hozzá **egyes β -blokkolók (főleg a metoprolol**

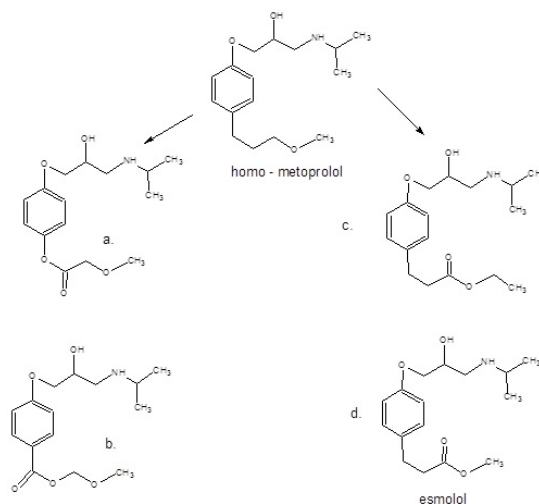


R1, R1', R2, R2' hidroxialkil vagy katboxialkenil csoportok, R3: ugyanazok vagy H, n = 0 vagy 1

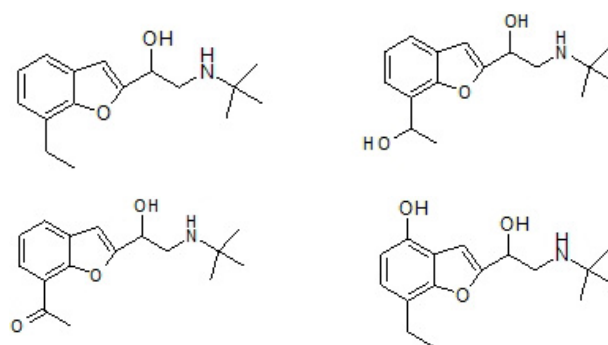
analógok) fizikai és kémiai sajátságainak, molekula modelljeik szerkezeti paramétereinek összehasonlítása a már ismert farmakológiai adataikkal (Sánta Nándor [32-34,39,47]). Ezek a tanulmányok újabb területen mutatták be a kémiai szerkezet – tulajdonságok szoros kapcsolatát (9., 10. ábra). A modellek információértékét különösen kidomborította Vlad Chindea kutatása, különös tekintettel a gyógyszerformák paramétereinek a megjavítása céljából [4-7].



N-alkiloxipropanolamin alapú β -blokkolók általános képlete

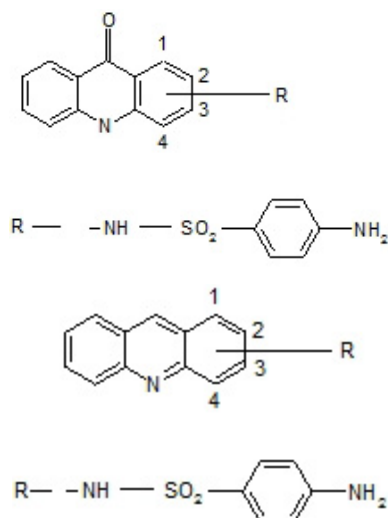


9. ábra. Soft és hard metoprolol -analógok.



10. ábra. A bufuralol oxidációs termékei.

Külön nagy témacsoportot ölelt fel a **zárványkomplexek előállításának** a tanulmányozása, főleg ciklodextrinekkal, részben mint hatóanyagok (pl. akridin- és akridon-szulfonsavamidok,) molekuláris kapszulálása (Kis Erika-Lilla [22-24,39,47]):

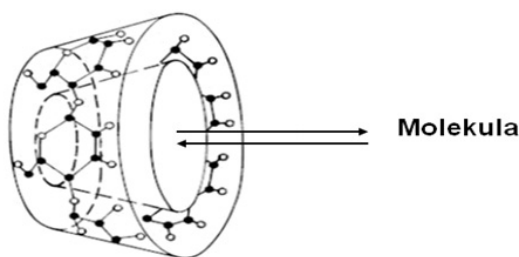


A Benesi-Hildebrand-Scott egyenlet

$$\frac{C_{\beta-CD}}{\Delta A} = \frac{C_{\beta-CD}}{C_S \Delta \epsilon} + \frac{1}{C_S \cdot \Delta \epsilon \cdot K}$$

$$\frac{C_{\beta-CD}}{\Delta A} = aC_{\beta-CD} + b \quad K_{1:1} = \frac{a}{b} \cdot 1000$$

részen pedig a ciklodextrinek, **mint királis szelektorok, valamint a megoszlásos jelenségek értelmezésének kiterjesztése** (Kun Csilla [25-27,44]), **az elválasztásos paraméterek függéseinek mennyiségi leírása** (Anca Cârje [40,45]) szempontjából.



$$\mu_{11} = \mu_{12}$$

$$\frac{C_{11}}{C_{12}} = \exp \left[\frac{(\mu_{12}^0 - \mu_{11}^0)}{RT} \right] = K_i$$

$$\alpha = \frac{K_B}{K_A} = \frac{k'_B}{k'_A} = \frac{(t'_R)_B}{(t'_R)_A}$$

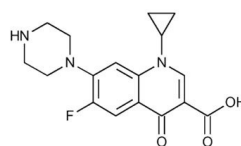
$$\ln \alpha = \ln \frac{K_B}{K_A} = -\frac{\Delta(\mu_{BA}^0)}{RT} = -\frac{\Delta_{BA} \Delta G^0}{RT} = -\frac{\Delta_{BA} \Delta H^0}{RT} + \frac{\Delta_{BA} \Delta S^0}{R}$$

$$\alpha = \text{Conste} \cdot \frac{\Delta_{BA} \Delta H^0}{RT}$$

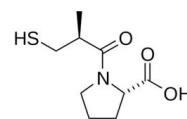
$$\frac{\partial}{\partial T} \left(\frac{\Delta \mu^0}{T} \right) = -\frac{\Delta H}{T^2}$$

$$\frac{\Delta \alpha}{\alpha} = 2 \text{sh} \left(\frac{\Delta_{BA} \Delta G^0}{2RT} \right) \quad \frac{\Delta \alpha}{\alpha} = \frac{\Delta_{BA} \Delta G^0}{2RT}$$

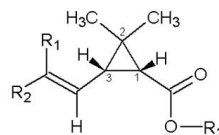
Ezt a tárgyalási módot természetesen több más vegyületosztályra is alkalmaztuk [18-20] pl. a **ciprofloxacinnokra** (Székely-Szentmihályi Blanka [36-38]), a **sztatinnokra** (Rédai Emőke, **11. ábra** [28-31]), **prilekre** (Váncsa Szende [39,40,44,45,47,50,51]).



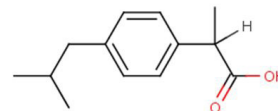
Ciprofloxacinn



Captopril



Pyretróidok

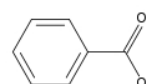
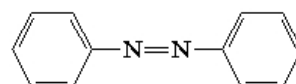


R-Ibuprofén

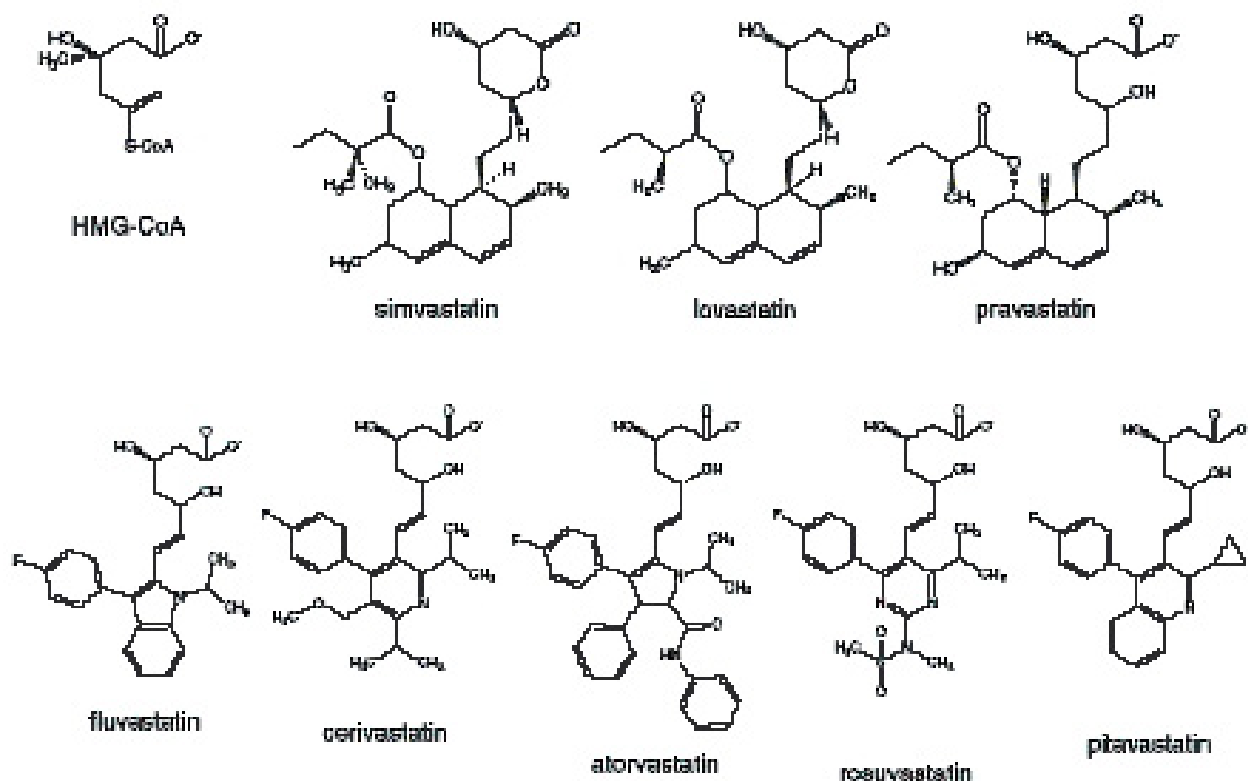
A doktorátus-vezetési munka egyik vonzó sajátossága, hogy - hacsak a doktorandus nem jön saját témával (ez elég ritka) -- a vezető megvalósíthatja korábbi, vagy újabb elképzeléseit, amelyeket egyedül, márcsak energia- és időhiány miatt sem tudna megoldani. Ezt a lehetőséget már Suciu Gabriela nitron-polarográfiás kutatásaival kapcsolatban is kihasználtam, hiszen az azometinekre vonatkozóan, Kitev munkáit megismerve, gazdag információs anyagot hoztam haza Kazánból. A kiterjesztés az azometinekről az oxiazometinekre logikus volt, bár az elején nem láthattam át minden távlatát. Ilyen értelemben a véletlen is közrejátszott. Újra és újra bebizonyosodott, hogy -szakmai téren - **soha semmit nem végeztem hiába, utólag mindig minden újabb értelmet nyert, folytatni lehetett más szemszögből, más célzattal.**

Mennyire igaza van de Saint-Exupérynek. De Németh Lászlónak is, amikor arra hívja fel a figyelmet, hogy **a legelriasztóbb, értelmetlennek tűnő munka elvégzését is kutatómunkának (laboratóriumnak) kell felfogni.**

A Gyárfás Éva **kinetikus polarográfiás kutatási témája** ugyancsak egy megálmodott, de a levegőben hagyott elképzelés sikeres megoldását szülte meg. És nem hiányzott belőle a nem várt, meghökkentő elem sem: az **ionpárhépzés polarográfiás felfedezésének addig soha le nem írt „fogása”.**



$$K_d = \frac{k_d}{k_r}$$



11. ábra. Sztatinok

Ez a felfedezés ugyancsak a véletlen művének tekinthető, de ezt észrevenni - arra fel kell készülni.

A doktorátusi munka nemkönnyen átlátható szövevényeiben, mind szakmai, mind adminisztratív szempontból, eléggé nem értékelhető segítséget kaptam a Gyógyszerek Fizikai Kémiája szakkomissziójától, dr. Donáth Nagy Gabriella docenstől, dr. Váncsa Szende és dr. Croitoru Mircea adjunktusoktól, amiért őszinte köszönettel tartozom.

Dr. Gyéresi professzor úrral öröm volt együttműködni. Több olyan témát irányítottunk, amelyek csak a nézőpontban és a hangsúlyban különböztek. Bármit meg tudunk tárgyalni, mind szakmai, mind egyéb kérdésekben tökéletes összhang uralkodott közöttünk. Csak remélni merem, hogy ez a véleményem nem egyoldalú.

Irodalom

1. Bálint A., Tőkés B.- Chemical structure dependence of free radical trapping, *Acta Medica Marisiensis*, 2010, 56(3): 266-268.
2. Bálint A., Tőkés B.- Interaction of some beta- blockers with diphenylpicrylhydrazyl free radical, *Rev.Med.Farm.-Orv. Gyógysz.Szemle*, 2009, 55(6):514-516.
3. Bálint A., Tőkés B.- Studiul proprietății unor beta blocante de a capta radicali liberi, *Rev.Med.Farm.-Orv.Gyógysz.Szemle*, 2008, 54(3):16-18.
4. Chindea V. - Metodă de regresie în componente principale (PCR) utilizată la dozarea unor amestecuri de substanțe de interes farmaceutic, *Rev.Med.Farm.-Orv.Gyógysz.Szemle*, 2004, 50:211-215.
5. Chindea V., Mărușteru M., Tőkés B. et al. - Probing stereoselective interactions between human transferrin and small molecule ligands using molecular mechanics tools, *Rev. Med.Farm.-Orv.Gyógysz.Szemle*, 2008, 54:115-119.
6. Chindea V., Tőkés B. - The application of the molecular dynamics methods to the study of stereoselective interactions, *Rev.Med.Farm.-Orv.Gyógysz.Szemle*, 2009, 55:373-375.
7. Chindea V., Tőkés B. - The study of stereoselective interaction of tryptophane alkyl esters with human apo-transferin using steered molecular dynamics methods, *Clujul medical*, 2010, 83(2):277-280.
8. Croitoru MD., Fülöp I., Pop MCR A. et al. - Nitrones are able to release nitric oxide in aqueous environment under hydroxyl Nitric, *Nitric Oxide*, 2011, 25:309-315.
9. Croitoru MD., Fülöp I., Tőkés B.- Studierea posibilității de formare a monoxidului de azot din nitron, *Rev.Med.Farm.-Orv.Gyógysz.Szemle*, 2008, 54:171-174.
10. Croitoru MD., Fülöp I., Dogaru MT. et al. - Nitrite determination - degradation product of nitric oxide in decomposition media of nitric oxide sources, *Rev.Med. Farm.-Orv.Gyógysz.Szemle*, 2009, 55:237-240.
11. Croitoru MD., Tőkés B. - Formarea și rolul biologic al monoxidului de azot, *Rev.Med.Farm.-Orv.Gyógysz.Szemle*, 2008, 54:63-70.

12. Dancs IP, Tőkés B., Donáth-Nagy G. – Results referring to the polarography as an information source for combinatorial electrochemistry, *Rev.Med.Farm.-Orv.Gyógysz.Szemle*, 2008, 54(Sup.3):183-185.
13. Dancs IP, Tőkés B., Donáth-Nagy G. - The comparative study of polarographic behavior of peresters and nitrones with the view to synthesis through combinatorial electrochemical methods, *Rev.Med.Farm.-Orv.Gyógysz.Szemle*, 2009, 55(4): 536-538.
14. Donáth-Nagy G., Buchwald P., Vancea S. et al. - The quantitative characterization of free radical sources and traps by electromigration applications, *J.Biochem.Biophys. Methods*, 2008, 70(6):1317-1323.
15. Donáth-Nagy G., Tőkés B., Szilágyi E. – Studiul unor oscilatori fitobiologici, *Rev.Med.Farm.-Orv.Gyógysz.Szemle*, 2004, 50:17-20.
16. Duşa S., Tőkés B., Olariu M. et al. – Cinetica și mecanismul proceselor de electrod în funcție de polarizabilitatea electrodului. Consecințe practice. 1. Determinări potențiometrice, *Rev.Med.Farm.-Orv.Gyógysz.Szemle*, 2003, 49:73-77.
17. Ferencz L., Tőkés B., Duşa S. et al. - Növényélettani szempontból jelentős, biológiailag lebomló fém-komplexelek szerkezet - tulajdonság összefüggéseinek modellezése. I. Biológiailag lebomló poliamino-polikarbonsav - fémion komplexelek modellezésének információs értéke, *Acta Scientiarum Transylvanica-Chimica*, 2007,15(1):43-62.
18. Ferencz L., Tőkés B., Ferencz R et al. - Peszticidek nanokapszulázási folyamatainak molekuláris modellezése. I. A kölcsönhatások molekuláris szerkezeti és energetikai tényező, *Rev.Med.Farm.-Orv.Gyógysz.Szemle*, 2006, 52:258-266.
19. Ferencz L., Tőkés B., Kilar F.- Szelektorhatás geometriai és optikai izomeria egyidejű fellépése esetén, In: XI. Nemzetközi Vegyészkonferencia, Kolozsvár, 2005, 206-210.
20. Ferencz L., Tőkés B.- A hidrofóbitás szerepe a gyógyszertervezésben, *E.M.E. Múz. Füz.*, 1998,4, 49-55.
21. Gál Gy, Ferencz L., Tőkés B.- Egyes biológiailag lebomló komplexelek képződésének optimalizálása és modellezése, *Orvostudományi Értesítő* 2006, 79(4): 604-610.
22. Kis E.L., Ferencz L., Tőkés B.- Akridin és akridonvázas új szulfonamidok ciklodextrinekkal történt zárványkomplek képzésének UV/VIS spektrofotometriás vizsgálata, In: XI. Nemzetközi Vegyészkonferencia, Kolozsvár, nov. 11-13, 2005, 47-50
23. Kis E.L., Vancea Sz, Donáth-Nagy G. et al. – Interpretarea comparativă a spectrelor UV/Vis ale sulfonamidelor acridonice și acridinice și ale complexelor lor de incluziune. Modelarea complexării, *Rev.Med.Farm.-Orv.Gyógysz.Szemle*, 2008, 54(Supl.3):299-302.
24. Kis E.L., Ferencz L., Tőkés B.- Cercetarea UV-VIS a formării complexelor de incluziune ai 1-(p-acetilaminobenzensulfonilamino)-acridonei cu beta-ciklodextrina, *Rev.Med.Farm.-Orv.Gyógysz.Szemle*, 2008, 54:152-155.
25. Kun Cs., Tőkés B., Donáth-Nagy G.- Microequilibria in inclusion complexes IV. Information obtained from repartition of aliphatic alcohols, *Rev.Med.Farm.-Orv.Gyógysz.Szemle*, 2009, 55(4):514-516.
26. Kun Cs., Tőkés B., Donáth-Nagy G. – Microequilibria at inclusion complexes. IV. Information obtained from repartition of aliphatic alcohols, *Rev.Med.Farm.-Orv.Gyógysz. Szemle*, 2009, 55 (4):517-519.
27. Kun Cs., Tőkés B., Donáth-Nagy G. et al. – Zárványkomplek-mikroegyensúlyok. III. A lineáris szabadenergia-összefüggések különleges esete, *Orvostudományi Értesítő*, 2009, 82 (1):39-42.
28. Rédei E., Sipos E., Kiss A. et al. - Szimvasztatin zárványkomplek képzése random metil-β-ciklodextrinre, *Orvostudományi Értesítő*, 2011, 84 (2): 101-103.
29. Rédei E., Tőkés B., Sipos E. et al.- Physical and chemical study of simvastatin inclusion complexes, *Acta Medica Marisiensis* 2011, 57(2): 107-109
30. Rédei E., Tőkés B., Sipos E. et al. - Quality enhancement by inclusion complex formation of simvastatin tablets, *Acta Medica Marisiensis* 2013, 59(4):223-225.
31. Rédei E., Tőkés B., Sipos E. - Physical and chemical study of lovastatin inclusion complexes. Bioavailability improvement, *Acta Medica Marisiensis* 2012, 58(5): 326-328.
32. Sánta N., Balint A., Tőkés B. et al. – Modeling of soft and hard beta blockers and their physico-chemical comparative study, 13th International Conference of Chemistry, Hungarian Technical Scientific Society of Transylvania, Cluj, November 8-11, 2007: 162-165.
33. Sánta N., Tőkés B., Donáth-Nagy G. et al. – Efecte structurale în proiectarea bazată pe retrometabolism a analogilor soft ai bufuralolului, *Rev.Med.Farm.-Orv.Gyógysz.Szemle*, 2008, 54(Supl. 3): 460-463.
34. Sánta N., Tőkés B., Ferencz L.: Noi strategii în prospectarea și optimizarea medicamentelor IV. Prospectarea medicamentelor bazată pe retrometabolism și realizarea bibliotecilor de chimie combinatorială, asistată de calculator, *Rev.Med.Farm.-Orv. Gyógysz.Szemle*, 2006, 52:224-229.
35. Székely-Szentmiklósi B., Muntean A., Tőkés B. - Studiul complexelor de importanță farmaceutică prin metoda spectrofotometrică I.Determinarea compozitiei, *Rev.Med. Farm.-Orv.Gyógysz.Szemle*, 2008, 54(3):127-135.
36. Székely-Szentmiklósi B., Tőkés B. – Characterization and molecular modeling of cyclodextrin/fluoroquinolone inclusion complexes, *Acta Medica Marisiensis*, 2011, 57(2):116 -120.
37. Székely-Szentmiklósi B., Tőkés B. – Study Of Cyclodextrin/ Fluoroquinolone Inclusion Complexes By Capillary Electrophoresis, *Acta Medica Marisiensis*, 2013, 59(2):107-110.
38. Székely-Szentmiklósi B., Tőkés B. – Study Of Ofloxacin - Random Methyl - B - Cyclodextrin Inclusion Complex, *Farmacia – közlés alatt*, 2013.
39. Tőkés B., Ferencz L., Buchwald P. et al. – Structural studies on the chiral selector capacity of cyclodextrin derivatives, *J. Biochem. Biophys. Methods* 2008, 70(6): 1276–1282.
40. Tőkés B., Juvancz Z., Iványi R. et al. - Chemical structure dependence of separation methods parameters, *Studia Universitatis Babes-Bolyai, Chemia*, 2009, 54(2):103-112.
41. Tőkés B., Suciú G., Nagy G.– Interdependent chemical/ electrochemical steps in retrometabolism based and safer chemical design, *Pharmazie*, 2002, 57:122-126.
42. Tőkés B., Száva J., Duşa S., Vintilă A. et al. – Soft ligands – biodegradable complexants in plant cultivation and environmental protection, *Pharmazie*, 2006, 61:166-170.
43. Tőkés B., Donáth-Nagy G., Balint A. et al. - Comparative study on quantitative characterization of spin trapping by nitrones, *Studia UBB Chemia*, 2010, 55:151-164.

44. Tőkés B., Donáth-Nagy G., Vancea SZ. et al. - Microequilibria at inclusion complexes. I. Theoretical bases, 14th International Conference on Chemistry. Hungarian Technical Scientific Society of Transylvania, Cluj, noiembrie 13-15., 2008:146-150.
45. Tőkés B., Juvancz Z., Iványi R. et al. - Temperature dependence of enantiomer separation parameters by gas-chromatographic and supercritical fluid chromatographic methods, *Studia Universitatis Babes-Bolyai, Chemia*, 2009, 54(2):103-112.
46. Tőkés B., Száva J., Duşa S. et al. - The importance, design and modeling of biodegradable complexants. An extension of the structure-soft character relations, *Pharmazie* 2008, 63:185-193.
47. Tőkés B., Ferencz L., Buchwald P. et al. - Structural Studies on the Chiral Selector Capacity of Cyclodextrin Derivatives, *J. Biochem. Biophys. Methods*, 2008, 70(6):1276-1282.
48. Tőkés B., Ferencz L., Duşa S. et al. - A soft-hard felfogás kiterjesztési lehetőségei a fitobiológiában, *Rev.Med.Farm.-Orv. Gyógysz.Szemle*, 2007, 53 (Supl. 4):84-96.
49. Tőkés B., Száva J., Duşa S. et al. - The Importance, Design and Modeling of Biodegradable Complexants. An Extension of the Structure-Soft Character Relations, *Pharmazie*, 2008,63: 185-193.
50. Vancea SZ., Imre S., Donáth-Nagy G. et al. - Comparative statistical study of drug dissolution profiles as function of temperature, stirring speed and medium pH, *Rev.Med.Farm.-Orv.Gyógysz.Szemle*, 2009, 55(1):109-112.
51. Vancea SZ., Imre S., Donáth-Nagy G. et al. - Determination of free captopril in human plasma by liquid chromatography with mass spectrometry detection, *Talanta*, 2009, 79: 436-441.