

# ZWIĄZKI KOMPLEKSOWE NA BAZIE Gd(III), W(IV), Mn(II), Eu(III) I <sup>99m</sup>Tc WYKORZYSTYWANE W DIAGNOSTYCE MEDYCZNEJ

## COMPLEX COMPOUNDS BASED ON Gd(III), W(IV), Mn(II), Eu(III) AND <sup>99m</sup>Tc USED IN MEDICAL DIAGNOSTICS

**Kacper Pobłocki\*, Joanna Drzeżdżon,  
Dagmara Jacewicz**

*Wydział Chemii Uniwersytetu Gdańskiego, Katedra Technologii Środowiska,  
ul. Wita Stwosza 63, 80-308 Gdańsk  
\*e-mail: k.poblocki.316@studms.ug.edu.pl*

---

### Abstract

Wykaz stosowanych symboli i oznaczeń

### Wprowadzenie

1. Właściwości fizykochemiczne związków kompleksowych jako środków w obrazowaniu medycznym
2. Związki kompleksowe Gd(III), W(IV), Mn(II), <sup>99m</sup>Tc i Eu(III) stosowane w medycznych technikach diagnostycznych
  - 2.1 Rezonans magnetyczny
    - 2.1.1 Związki kompleksowe Gd(III)
    - 2.1.2 Związki kompleksowe Mn(II)
  - 2.2 Konwencjonalna rentgenografia i tomografia komputerowa
    - 2.2.1 Związki kompleksowe W(IV)
  - 2.3 Radiomedycyna diagnostyczna
    - 2.3.1 Związki kompleksowe <sup>99m</sup>Tc
  - 2.4 Obrazowanie optyczne – UV-VIS-NIR
    - 2.4.1 Związki kompleksowe Eu(III)

Uwagi końcowe

Piśmiennictwo cytowane

---

**Lic. Kacper Pobłocki** – pracę magisterską wykonuje w Katedrze Technologii Środowiska na Wydziale Chemii Uniwersytetu Gdańskiego. Jego tematyka badawcza ogniskuje się wokół projektowania syntez nowych związków metaloorganicznych oraz wykorzystywaniem ich jako „zielonych” katalizatorów w reakcjach oligomeryzacji olefin i transestryfikacji estrów kwasów tłuszczowych. W listopadzie 2021 roku został Finalistą Złotego Medalu Chemii organizowanego przez Instytut Chemii Fizycznej PAN w Warszawie oraz firmę DuPont. W 2022 roku otrzymał stypendium Ministra Edukacji i Nauki oraz stypendium Marszałka Województwa Pomorskiego za znaczące osiągnięcia naukowe. Członek Polskiego Towarzystwa Chemicznego, Naukowego Koła Chemików oraz Koła Naukowego Biznesu Chemicznego.



<https://orcid.org/0000-0001-6428-1495>

**Dr Joanna Drzeżdżon** – jest pracownikiem Katedry Technologii Środowiska Wydziału Chemii Uniwersytetu Gdańskiego. Ukończyła studia na kierunku Chemia na Wydziale Chemii UG w 2012 roku, tam również otrzymała w 2017 r. stopień doktora. Jej zainteresowania naukowe dotyczą badań nad syntezą oraz właściwościami fizykochemicznymi, katalitycznymi oraz antyoksydacyjnymi związków koordynacyjnych jonów metali przejściowych. Prowadzi badania naukowe nad katalizatorami polimeryzacji olefin, w tym zastosowaniem zasad „zielonej chemii”. Jest współautorką ponad 50 publikacji naukowych w czasopismach o zasięgu międzynarodowym, a także 2 patentów. Członkini Polskiego Towarzystwa Chemicznego.



<https://orcid.org/0000-0002-9964-3027>

**Dr hab. Dagmara Elżbieta Jacewicz, prof. nadzw. UG** – urodziła się 30 września 1976 roku w Bolesławcu. Po ukończeniu szkoły podstawowej kontynuowała tamże edukację w I Liceum Ogólnokształcącym im. Władysława Broniewskiego. Studiowała na Wydziale Chemii Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu, gdzie w 2001 roku obroniła pracę magisterską. W tym samym roku rozpoczęła studia doktoranckie na Wydziale Chemii Uniwersytetu Gdańskiego (UG). Pracę doktorską obroniła w 2005 roku, za którą otrzymała nagrodę Oddziału Gdańskiego Polskiego Towarzystwa Chemicznego. W lipcu 2015 roku uzyskała stopień naukowy doktora habilitowanego na Wydziale Chemii UG. Od 2004 roku pracuje na Wydziale Chemii jako asystent, adiunkt i profesor nadzwyczajny (od 2016). Jej zainteresowania badawcze koncentrują się na chemii związków kompleksowych, kinetyce reakcji oraz na biosensorach molekularnych, a w szczególności na ich zastosowaniach do oznaczania tlenu azotu(IV) i tlenu węgla(IV) w materiale biologicznym jak również bada właściwościami fizykochemiczne, katalityczne oligomeryzacji olefin oraz antyoksydacyjne nowo otrzymanych związków koordynacyjnych jonów metali przejściowych. Jej dorobek naukowy obejmuje ponad 100 prac naukowych, z czego 100 to publikacje wydane w czasopismach o zasięgu międzynarodowym. Jest współautorką ponad 100 komunikatów naukowych na konferencjach krajowych i międzynarodowych.



<https://orcid.org/0000-0002-6266-5193>

## ABSTRACT

Recently, hospitals have undergone major changes. Minimally invasive surgery is becoming more common, and numerous innovations are emerging, such as interventional radiology (IVR) and hybrid surgery. In order to keep pace with changes in this extremely dynamic field, scientists keep working on the development of imaging technology and the improvement of image display devices and new compounds acting as contrast agent (CA).

In medicine, metals are used for diagnostic and therapeutic purposes. Inorganic elements are increasingly used as contrast agents in medical imaging due to their unique physicochemical properties. In this review, we would like to focus on the latest literature reports that contain information on Gd(III), W(IV), Mn(II), Eu(III) and <sup>99m</sup>Tc used in medical diagnostics.

Keywords: medical imaging, complex compounds, magnetic resonance imaging, single-photon emission computed tomography, rentgenography, optical imaging

Słowa kluczowe: obrazowanie medyczne, związki kompleksowe, magnetyczny rezonans jądrowy, tomografia emisyjna pojedynczego fotonu, rentgenografia, obrazowanie optyczne

---

## WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

CA	– środek kontrastowy (ang. <i>contrast agent</i> )
DOTA	– kwas 1,4,7,10-tetraazacyklododekan-1,4,7,10-tetraoctowy
DTPA	– kwas dietylenotriaminopentaoctowy
EDTA	– kwas etylenodiaminotetraoctowy
Gadovist®	– gadobutulum
Magnevist®	– dimegluminian gadopentatu
Omniscan®	– gadodiamid
Dotarem®	– megluminian gadoteratu
ProHance®	– gadoteridol
OptiMARK®	– gadowersetamid
EA	– etyloamina
EDDA	– etyloamina kwasu N,N'-dioctowego
HYNIC	– hydrazynonikotynoamid
MW	– mikrofale
HYNIC-TOC - HYNIC-D-Phe <sup>1</sup> -Tyr <sup>3</sup>	– oktreatyd
Phe	– fenyloalanina
Tyr	– tyrozyna
Oktreatyd	– (4R,7S,10S,13R,16S,19R)-10-(4 aminobutylo)-19-[[[(2R)-2-amino-3-fenylo-propanoilo]amino]-16-benzylo-N-[(2R,3R)-1,3-dihydroksybut-2-ylo]-7-(1-hydroksyetylo)-13-(1H-indo-3-ilometylo)-6,9,12,15,18-pentaokso-1,2-ditia-5,8,11,14,17-pentazacykloikozan-4-karboksyamid
iPSMA	– Lys(Nal)–Mocznik–Glu
Lys	– lizyna
Glu	– kwas glutaminowy
LnCap	– wrażliwe na androgeny ludzkie komórki gruczołakoraka prostaty
BBB	– bariera krew-mózg
FDA	– Agencja Żywności i Leków
THA	– 4,4,4-trifluoro-1-(9-heksylokarbazol-3-ilo)1,3-butanodion
Phen	– 1,10-fenantrolina
DNA	– kwas deoksyrybonukleinowy
Dpq	– dipirydo[3,2-d:2',3'-f]chinoksalina
Htfnb	– 4,4,4-trifluoro-1-(2-naftylo)-1,3-butanodion

## WPROWADZENIE

Nieinwazyjne techniki diagnostyczne są metodami, w których obserwować można wyróżniające się właściwości tkanek patologicznych takich jak: ropnie, torbiele, tłuszczaki, martwice, obrzęki, wady wrodzone narządów, zmiany zanikowe, zwyrodnienia oraz zmiany nowotworowe. Obecnie wyróżnia się: magnetyczny rezonans jądrowy (MRI), konwencjonalną rentgenografię (RTG), tomografię komputerową (TK), pozytonową tomografię emisyjną (PET), tomografię emisyjną pojedynczego fotonu (SPECT) [1], ultrasonografię (USG), termografię czy też obrazowanie optyczne. Niemniej jednak, anatomiczne zmiany patologiczne można obserwować stosując środki kontrastowe, uzyskując wyraźniejszy obraz. Pozwala to na dokładniejszą analizę i precyzyjną diagnozę. Związki kompleksowe w obrazowaniu medycznym są coraz częściej używane ze względu na ich szeroką gamę właściwości fizykochemicznych oraz możliwość projektowania indywidualów chemicznych, w zależności od wymogów techniki obrazowania [2,3].

### 1. WŁAŚCIWOŚCI FIZYKOCHEMICZNE ZWIĄZKÓW KOMPLEKSOWYCH JAKO ŚRODKÓW W OBRAZOWANIU MEDYCZNYM

Dobór odpowiedniego jonu metalu odgrywa kluczową rolę w projektowaniu związków kontrastowych. W wielu przypadkach udowodniono zwiększanie aktywności chemicznej farmaceutyków poprzez jednoczesny atak kompleksu w różnych miejscach komórki. <sup>99m</sup>Tc jest najczęściej używanym środkiem radioizotopowym do obrazowania medycznego. Ma krótki okres półtrwania ( $t_{1/2} = 6$  godzin) i emituje tylko fotony promieniowania gamma [4].

Gadolin(III) [5], żelazo(III) [6], mangan(II) [7] i chrom(III) [8] są najczęściej wybierane jako środki kontrastowe w magnetycznym rezonansie jądrowym. Gd(III), Fe(III) i Mn(II) to metale paramagnetyczne, niezwykle pożądane w tej technice. Z kolei, jony metali lantanowców z powodzeniem używa się w obrazowaniu optycznym UV-VIS-NIR.

Obrazowanie medyczne można również wzmocnić poprzez odpowiednią selekcję ligandu. Ma to na celu wytworzenie pewnej swoistości, tak aby kompleks został związany z określonym typem komórki lub narządu. Ligandy mogą wiązać kowalencyjnie zarówno jon metalu jak i wektor np. białko czy przeciwciało. Utworzone pierścienie chelatowe zazwyczaj cechują się wysoką trwałością fizykochemiczną, termodynamiczną i kinetyczną. Jednakże należy pamiętać o aspekcie toksyczności związków metaloorganicznych w stosunku do zdrowych komórek. Popularne są makrocycliczne ligandy np. kwas 1,4,7,10-tetraazacyklo-

dekan-1,4,7,10-tetraoctowy (DOTA), kwas etylenodiaminotetraoctowy (EDTA) czy kwas dietylenotriaminopentaoctowy (DTPA) [9].

Podsumowując, aby związek kompleksowy mógł być stosowany jako środek kontrastowy (CA) musi spełnić kilka kryteriów:

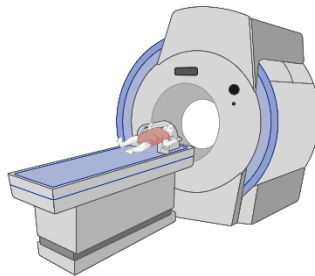
- 1) nietoksyczność i brak oddziaływanie z lekami,
- 2) gromadzenie wybiórcze w danym narządzie,
- 3) szybka usuwalność z organizmu,
- 4) dobra rozpuszczalność w płynach ustrojowych,
- 5) wysoka relaksacyjność,
- 6) brak ładunku elektrycznego.

Wyżej wymienione wymogi dobrze obrazują, dlaczego stosowane są kompleksy metali z chelatującymi ligandami o dużych wartościach stałych trwałości aniżeli proste, na ogół toksyczne i labilne akwajony metali [9].

## 2. ZWIĄZKI KOMPLEKSOWE Gd(III), W(IV), Mn(II), <sup>99m</sup>Tc i Eu(III) STOSOWANE W MEDYCZNYCH TECHNIKACH DIAGNOSTYCZNYCH

### 2.1. REZONANS MAGNETYCZNY

Magnetyczny rezonans jądrowy (Rys. 1) wykorzystywany jest zarówno przez chemików jak i medyków. Od czasu odkrycia tego zjawiska fizycznego początkowo przez Isidora Rabiego, a następnie przez Felixa Blocha i Edwarda Purcella w 1946 roku obrazowanie magnetyczno-rezonansowe (MRI) zyskało ugruntowaną pozycję w diagnostyce medycznej i stanowi klasyczną technikę obrazowania.



Rysunek 1. Maszyna do rezonansu magnetycznego. Stworzony w BioRender.com  
Figure 1. MRI machine. Created with BioRender.com

W 1974 roku Paul Lauterbur opublikował przekrój poprzeczny żywej myszy, natomiast pierwsze ciało ludzkie zostało zbadane tą techniką w 1977 roku przez Minkoffa, Goldsmitha i Vahan Damadian (Rys. 2) [3, 10].



Rysunek 2. Mózg myszy w obrazowaniu MRI. Stworzony w BioRender.com  
Figure 2. Mouse brain in MRI imaging. Created with BioRender.com

MRI wykorzystuje różnice w szybkościach relaksacji podłużnej i poprzecznej ( $1/T_1$  lub  $1/T_2$ ) protonu wody. Wysoka rozdzielczość wynosząca  $0,1 \mu\text{m}$  umożliwia ocenę zmian fizjologicznych i patologicznych w obrębie tkanek miękkich (mózg, przewód i układ pokarmowy) w przeciwieństwie do tomografii komputerowej [11]. Stosując środki kontrastowe możliwe jest lepsze uwidocznienie wczesnych zmian chorobowych. Umożliwia to dokładniejszą analizę i diagnozę stanu chorobowego pacjenta. Dzieje się tak ponieważ środki kontrastowe używane w MRI skracają czas relaksacji protonów cząsteczek  $\text{H}_2\text{O}$ . Uzyskuje się w ten sposób większą liczbę skanów oraz korzystniejszy stosunek sygnału do szumów. Intensywność sygnału zależy od ilości wody w danym fragmencie ciała i właściwości paramagnetycznych użytego środka kontrastującego, który wzmacnia lub osłabia sygnał [12-14].

### 2.1.1. Związki kompleksowe Gd(III)

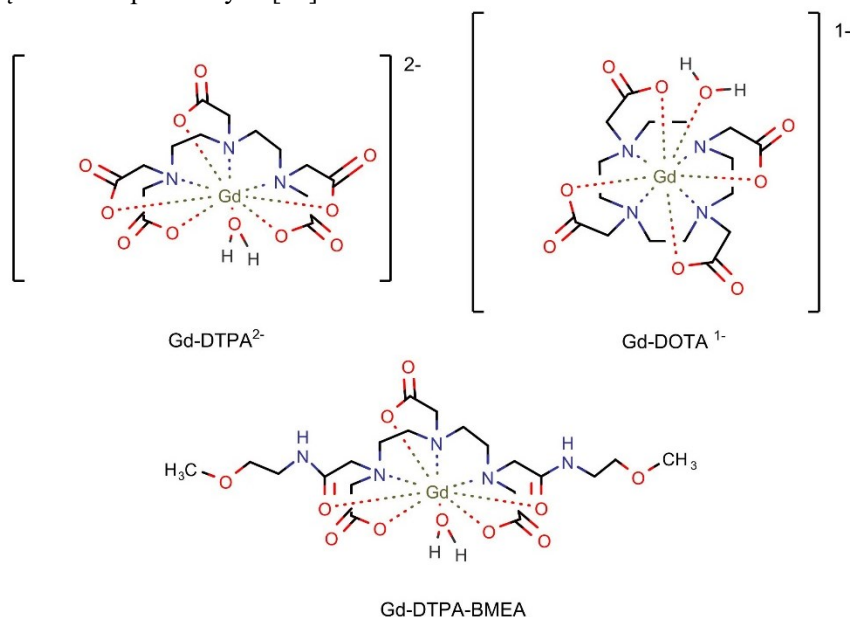
Pierwszymi, komercyjnymi, małowczątkowymi środkami opartymi na liniowych chelatach DTPA i Gd(III) są: Gadovist<sup>®</sup> (gadobutulum), Magnevist<sup>®</sup> (dimegluminian gadopentatu), Omniscan<sup>®</sup> (gadodiamid), Dotarem<sup>®</sup> (megluminian gadoteratu) i ProHance<sup>®</sup> (gadoteridol) [9]. Stosowane są na szeroką skalę. Oprócz niskiej masy molowej chelatów DTPA i DOTA z Gd(III), kolejnym atrakcyjnym aspektem ich zastosowania w technikach diagnostycznych jest szybkie wydalanie z organizmu (około 100 minut) [15-17]. Na rysunku 3 przedstawione zostały trzy popularne związki kompleksowe na bazie Gd(III) z ligandami: DTPA (Gadovist<sup>®</sup>), DOTA (Dotarem<sup>®</sup>) oraz DTPA-BMEA (OptiMARK<sup>®</sup>).

Popularność zyskują również inteligentne środki kontrastowe (z grupy tzw. sond molekularnych), które aktywowane są w organizmie pod wpływem stężenia niektórych jonów [3], zmian kwasowości lub poprzez aktywność enzymatyczną [18] np. związek kompleksowy iterbu(III) z porfolaktonem, jak również z amidem perfluorkooktylosulfonowym [19].

Na uznanie zasługują również środki kontrastowe na bazie jonów metali przejściowych np. mangan(II) ( $3d^5$ ), żelazo(III) ( $3d^5$ ), chromu(III) ( $3d^3$ ) oraz jonów metali z grupy lantanowców np. gadolin(III) ( $4f^7$ ) [20].

Dominującymi związkami kompleksowymi stosowanymi jako środki kontrastowe w obrazowaniu magnetyczno-rezonansowym są kompleksy gadolinu(III). Jest to podyktowane w szczególności siedmioma niesparowanymi

elektronami oraz dużą liczbą koordynacyjną (8 lub 9) wzmacniającą trwałość związków kompleksowych [21].



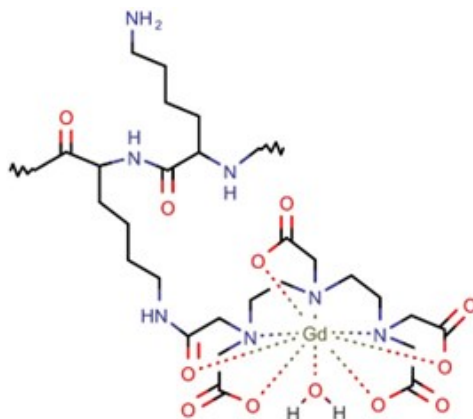
Rysunek 3. Związki kontrastowe gadolinu(III) w obrazowaniu MRI  
Figure 3. Gadolinium (III) contrast compounds in MRI imaging

Małocząsteczkowe chelaty Gd(III) w wielu przypadkach działają nieselektywnie co jest głównym ograniczeniem dla klinicznego zastosowania. Zaproponowano więc zaprojektowanie kilku syntez związków metaloorganicznych opartych na jonach Gd(III) z makromolekułami takimi jak: polilizyna (PLL) (Rys. 4) i albumina. Udowodniono, że spowolnione ruchy obrotowe kompleksów powodują wzrost relaksacji. W przypadku chelatu gadolinu z PLL relaksacyjność jest 2,5 razy większa niż samego kompleksu Gd-DTPA [22]. Dodatkowo wykazano, że makrocząsteczkowe kompleksy Gd(III) z wyższą relaksacyjnością generują bardziej efektywny i wzmocniony kontrast, jednocześnie przy użyciu mniejszej dawki aniżeli podczas iniekcji samego gadolinu skoordynowanego przez anion dietylenotriaminopentaocjanowy [23].

Kolejnym doniesieniem naukowym dotyczącym modyfikacji związków metaloorganicznych gadolinu(III) jest zastosowanie liposomów, jako nośników środków kontrastowych. Eksperyment polegał na przyłączeniu chelatów Gd(III) do powierzchni liposomów poprzez wiązanie kowalencyjne lub enkapsulację w ich rdzeniu np. soli Gd(III) z kwasem bis(1,2-dipalmitoilo-*sn*-glicero-3-fosfoetanolamino)-*N*-*N'*-dietylenotriaminopentaocjanowym [24-26]. Zapewniło to duży stosunek powierzchni właściwej do objętości nanometrycznych indywiduów chemicznych oraz umożliwiło wprowadzenie dużej ilości związków kompleksowych gadolinu(III) do rdzenia. Efektem był wzrost czułości środków kontrastowych



w obrazowaniu MRI. Zaletą tej metody jest możliwość optymalizacji ze względu na modyfikacje: rozmiaru, ładunku powierzchniowego i właściwości mechanicznych liposomów, co może wpłynąć na akumulację CA w zmianach patologicznych [25]. Jednakże, trzeba mieć świadomość, że relaksacyjność związków kompleksowych kapsułkowanych w liposomów jest na ogół niższa niż odpowiedni drobnocząsteczkowy CA [26].



Rysunek 4. Struktura przestrzenna Gd-DTPA-Polilizyna  
Figure 4. Spatial structure of the Gd-DTPA-Polylysine compound

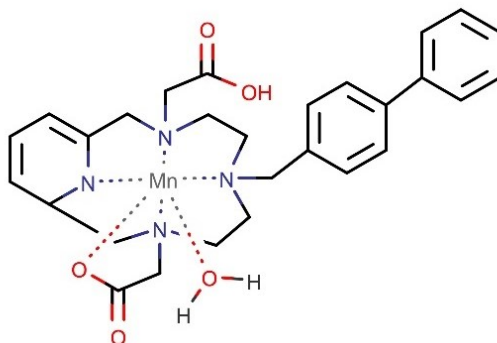
W literaturze pojawiają się jednak informacje o zaburzeniach nefrologicznych prowadzących nawet do nerkopochodnego włóknienia układowego (NSF) stosując gadolinowe związki kontrastowe np. Omniscan<sup>®</sup> lub Magnevist<sup>®</sup>. U chorych na NSF zaobserwowano łączenie się jonów gadolinu z G-proteinowymi receptorami typu C (wapniowym i glutaminianowym) [27]. Dodatkowo, stosowanie dużych dawek takich kompleksów skłania środowisko naukowe do projektowania syntez, w których wykorzystywane byłyby jony metali przejściowych np. Mn, Fe oraz Cr. Z tego powodu w dalszej części niniejszego artykułu opiszemy najnowsze doniesienia literaturowe dotyczące związków manganu(II) jako środków kontrastowych w obrazowaniu magnetyczno-rezonansowym [28].

Podsumowując, związki kompleksowe gadolinu(III) są z powodzeniem używane jako CA w rezonansie magnetycznym, jednakże ze względu na efekty uboczne (NSF), naukowcy projektują nowe środki kontrastowe zawierające nietoksyczne, jony metali przejściowych.

### 2.1.2. Związki kompleksowe Mn(II)

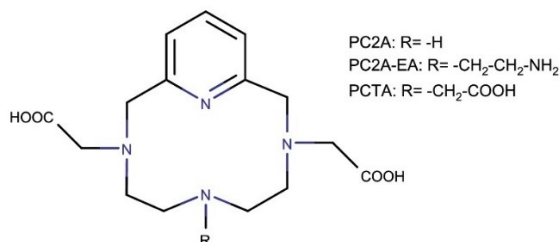
W 2020 roku Kálmán i współpracownicy poinformowali o nowym związku kompleksowym na bazie Mn(II), którego użyli jako środka kontrastowego do zobrazowania mózgu myszy (Rys. 5) [29]. Chelat manganu(II) jest atrakcyjną propozycją do ewentualnej komercjalizacji, ze względu na wysoką: stabilność termo-

dynamiczną ( $\log K_{MnL} = 14,86$ ,  $pMn = 8,35$ ) oraz bezwładność kinetyczną ( $t_{1/2}^{pH=7,4} = 286,2$  h). Niewątpliwą zaletą jest również optymalna relaksacyjność ( $r_{1p} = 23,5$   $\text{mM}^{-1} \text{s}^{-1}$ ) w obecności albuminy surowicy ludzkiej, co pozwala na znaczny wzrost natężenia sygnału MRI w układzie naczyniowym nawet przy małej dawce kompleksu ( $25 \mu\text{mol/kg}$ ) [29].



Rysunek 5. Struktura przestrzenna związku Mn(II) zsyntezowana przez Kálmána  
Figure 5. The spatial structure of the Mn(II) compound synthesized by Kálmán

Innym przykładem, o którym warto wspomnieć jest związek kompleksowy  $[\text{MnH}(\text{PC2A-EA})]$  - oparty na jonie manganu(II) z ligandem będącym pochodną anionu poliaminokarboksyłanowego. Jest to jeden z pierwszych związków kontrastowych, który może być aktywowany przez zmianę pH lokalnego środowiska. Stwierdzono, że ligand PC2A-EA (z boczną koordynacją etyloaminy) tworzy termodynamicznie stabilny ( $\log K_{MnL} = 19,01$ ,  $pMn = 9,27$ ) i kinetycznie obojętny kompleks z Mn(II) ( $t_{1/2} = 8 \times 10^3$  h przy  $\text{pH} = 7,4$ ). Związek metaloorganiczny  $[\text{MnH}(\text{PC2A-EA})]$  wykazuje stosunkowo powolną wymianę wody ( $4,0 \pm 0,2 \times 10^7$   $\text{s}^{-1}$ ). Naukowcy sprawdzali jego właściwości kontrastowe badając ludzką surowicę krwi podczas badania MRI, zmieniając środowisko pH (od 7,5 do 6,67). Czasy relaksacji  $T_1$  wynosiły od 298 do 222 ms natomiast czas relaksacji  $T_2$  od 456 do 113 [30, 31]. Na rysunku 6 zostały przedstawione struktury ligandów PC2A, PC2A-EA, PCTA.



Rysunek 6. Struktura ligandów PC2A, PC2A-EA, PCTA  
Figure 6. Structure of the PC2A, PC2A-EA, PCTA ligands

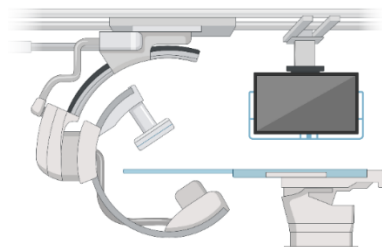
Spośród liniowych ligandów najczęściej badanym jest EDTA, który tworzy względnie stabilny kompleks  $[\text{Mn}(\text{EDTA})]^{2-}$  ( $\log K_{\text{MnL}} = 13,88$ ,  $\text{pMn} = 7,95$  przy  $\text{pH} = 7,4$ ). Relaksacyjność tego związku koordynacyjnego wynosi  $3,3 \text{ mM}^{-1}\text{s}^{-1}$  (298 K, 20 MHz) [32], natomiast kinetyczna bezwładność  $[\text{Mn}(\text{EDTA})]^{2-}$  jest dość niska ze względu na elastyczność liganda w otwartym łańcuchu. Z kolei okres półtrwania ( $t_{1/2}$ ) reakcji dysocjacji obliczona w warunkach fizjologicznych ( $\text{pH} = 7,4$ ) i przy stężeniu  $1 \times 10^{-5} \text{ M}$  wymienianego jonu miedzi(II) wynosi zaledwie 4,56 min [32].

Interesującą pracę w 2018 roku opublikowała grupa Phukana, w której autorzy zsyntezowali nowy związek kompleksowy Mn(II) koordynowany przez ligand pentakleszczowy oparty na piperazynie i pirydynie. Kompleks wykazał wyższą stabilność ( $\log K_{\text{MnL}} = 14,29$ ) w porównaniu z  $[\text{Mn}(\text{EDTA})]^{2-}$  oraz wysoką wartość relaksacyjności  $5,88 \text{ mM}^{-1}\text{s}^{-1}$  (298 K przy  $\text{pH} = 7,4$ ) [33]. Powodem jest obecność dwóch cząsteczek wody połączonych z centrum koordynacyjnym. Badacze przygotowując cztery różne stężenia kompleksu (0,25, 0,50, 0,70 i 1,00 mM) sprawdzali aktywność związku jako środka kontrastowego, poprzez wykonanie fantomowych obrazów MR. Stwierdzono, że intensywność obrazu wzrasta wraz ze wzrostem stężenia kompleksu oraz, że nowy związek kompleksowy jest bezpieczną alternatywą dla kompleksów Gd(III) w rezonansie magnetycznym [33].

Reasumując, środki kontrastowe Mn(II) wykazują pożądane właściwości fizykochemiczne, aby zostać zamiennikami CA na bazie gadolinu(III). Dodatkowo, ze względu na dotychczasowy brak informacji na temat efektów ubocznych oraz toksyczności dla organizmów żywych stanowią atrakcyjną propozycję do ewentualnej komercjalizacji.

## 2.2. KONWENCJONALNA RENTGENOGRAFIA I TOMOGRAFIA KOMPUTEROWA

Promieniowanie rentgenowskie jest stosowane w obrazowaniu tkanek twardych (kości) od ponad wieku (Rys. 7). To samo promieniowanie jest wykorzystywane również w tomografii komputerowej (TK), w której wykorzystuje się ruchomą lampę rentgenowską i detektor. Niemniej jednak, stosując środki kontrastowe możliwe jest obrazowanie tkanek miękkich. Popularnym środkiem do obrazowania przewodu pokarmowego jest siarczan(VI) baru [31]. Również znanymi rozpuszczalnymi w wodzie środkami kontrastowymi są jodiksanol i joheksol oparte na strukturze 1,3,5-trijodobenzenu. Stosowane na szeroką skalę w angiografii sercowo naczyniowej, wieńcowej, TK oraz mielografii. Jednakże, naukowcy próbują zastąpić wyżej wymienione związki nową generacją środków kontrastowych opartych na mniej toksycznych jonach wolframu np. kompleksach polioksywolfraimowych [34].

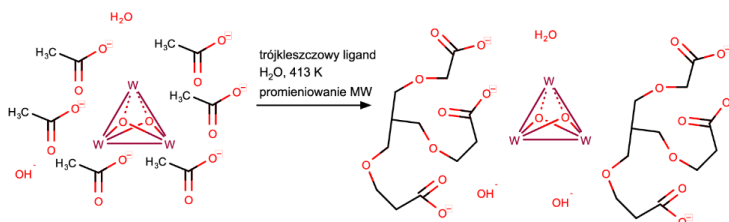


Rysunek 7. Maszyna do rentgenografii. Stworzony w BioRender.com

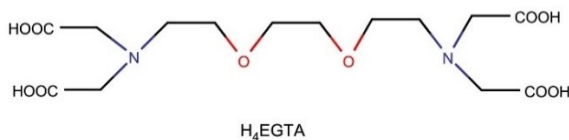
Figure 7. X-ray machine. Created with BioRender.com

### 2.2.1. Związki kompleksowe W(IV)

Nowa generacja wielokleszczowych związków kompleksowych wolframu(IV) o zwiększonej stabilności hydrolytycznej jest coraz częściej wykorzystywana w tomografii komputerowej. W szczególności bis-trójkleszczowe kompleksy z klastrami  $W_3O_2$  (Rys. 8). Naukowcy podali związek wolframu o stężeniu 66 mg/mL oraz dawce 400 mg/kg szczurom przez żyłę ogonową, obserwując zmętnienie w naczyniach krwionośnych. Sukces projektu determinuje zobrazowanie serca, łuku aorty oraz tętnic szyjnych i głowowych [35].

Rysunek 8. Synteza bis-trójkleszczowych kompleksów  $W_3O_2$ Figure 8. Synthesis of bis tridentate  $W_3O_2$  complexes

Kolejnym przykładem jest nowy klasterek wolframu(IV) przedstawiony przez Yu i współpracowników. Kompleksowanie niestabilnego wodnego jonu  $[W_3SO_3(H_2O)_9]^{4-}$  ligandem EGTA (Rys. 9) przyczyniło się do utworzenia termodynamicznie stabilnego i dobrze rozpuszczalnego w wodzie związku kompleksowego [36-38].

Rysunek 9. Struktura ligandu  $H_4EGTA$ Figure 9. Structure of the  $H_4EGTA$  ligand

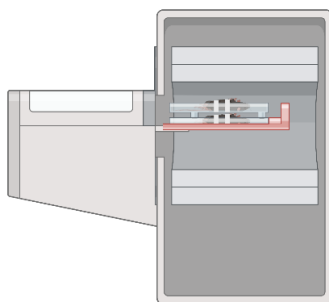
Naukowcy wykazali, że zdolność tłumienia promieniowania rentgenowskiego związku  $\text{Na}_4[(\text{W}_3\text{SO}_3)_2(\text{EGTA})_3]$  jest cztery razy większa niż znanego jodowego, niejonowego związku chemicznego - jodoksolu. Udowodniono również niski poziom toksyczności i dopuszczalny profil farmakokinetyczny w badaniu rentgenowskim *in vitro* i *in vivo* [36, 39].

Nowa generacja wielokleszczowych związków kompleksowych wolframu(IV) stanowi alternatywne i nowatorskie rozwiązanie dla znanych i toksycznych związków tj.  $\text{BaSO}_4$  czy jodiksanol, ze względu na stabilność termodynamiczną i hydrolityczną.

### 2.3. RADIOMEDYCYNA DIAGNOSTYCZNA

W radiomedycynie diagnostycznej wykorzystuje się izotopy promieniotwórcze metali, które definiuje się jako znaczniki, natomiast nośnikami określane są ligandy organiczne. Obecnie wyróżnia się dwie metody do stawiania diagnoz [40-42]:

- 1) Pozytonowa tomografia emisyjna (PET) (Rys. 10) – stosowane są jony metali emitujące pozytony np.  $^{55}\text{Co}$ ,  $^{64}\text{Cu}$ ,  $^{68}\text{Ga}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$
- 2) Tomografia emisyjna pojedynczych fotonów (SPECT) – wykorzystujące jony metali emitujące promieniowanie  $\gamma$  np.  $^{99m}\text{Tc}$ ,  $^{67}\text{Ga}$ ,  $^{111}\text{In}$



Rysunek 10. Maszyna PET dla myszy. Stworzony w BioRender.com.

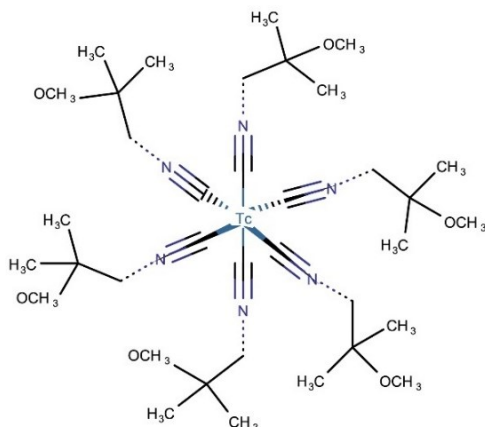
Figure 10. Mouse PET machine. Created with BioRender.com.

#### 2.3.1. Związki kompleksowe $^{99m}\text{Tc}$

W niniejszym przeglądzie chcielibyśmy się skupić na najbardziej upowszechnionej grupie związków technetu, stanowiącej ponad 80% radiofarmaceutyków wykorzystywanych klinicznie.  $^{99m}\text{Tc}$  to unikalny radionuklid ze względu na jego idealne właściwości jądrowe i łatwe przygotowanie niewymagające kosztownej infrastruktury [43].

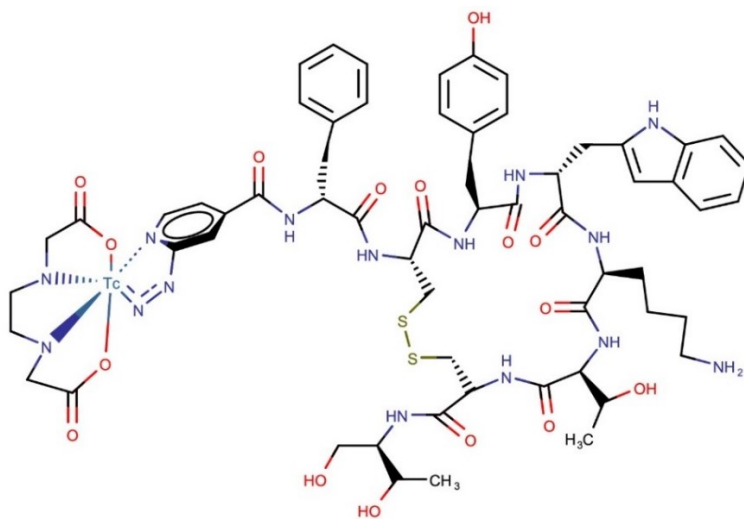
Najbardziej znanym związkiem na bazie technetu jest kardiolit (Cardiolite®) (Rys. 11).  $[\text{Tc}(\text{CNR})_6]^+$  [ $\text{R}=\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OCH}_3$ ] został zatwierdzony przez FDA jako środek służący do oceny czynności płuc i nerek. Jednak najbardziej wykorzystywany

jest w diagnostyce serca, ze względu na selektywność wchłaniania przez mięsień sercowy [44].



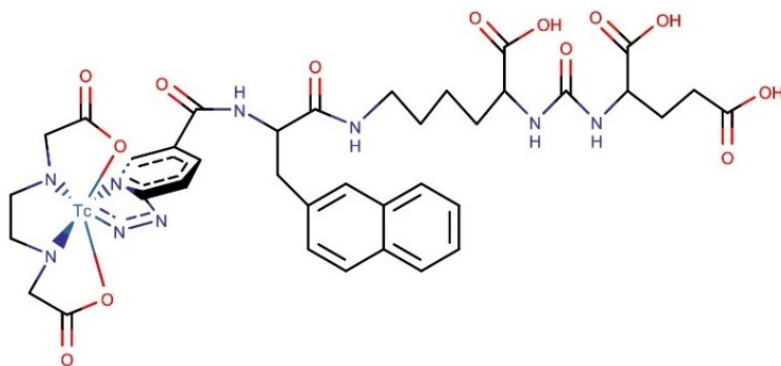
Rysunek 11. Struktura przestrzenna kardiolitu  
Figure 11. Spatial structure of the Cardiolite®

Innym przykładem jest radiofarmaceutyk  $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-EDDA/HYNIC-TOC}$  (Rys. 12). Jest to komercyjny produkt leczniczy, który wykazuje powinowactwo do tkanek z nadekspresją receptorów somatostatyny [45]. Po dożylniej iniekcji tego związku obserwuje się szybką eliminację z krwi pacjenta. Niemniej jednak, znacznik agreguje się w guzach cechujących się dużą gęstością SSTR (receptor somatostatyny). Należą do nich: trzuskowe guzy neuroendokrynne czy też gruczolaki przysadki [46]. W niektórych okolicznościach nie jest to związane z chorobą nowotworową, ponieważ duża gęstość SSTR może wystąpić w ostrych stanach zapalnych organizmu [47].



Rysunek 12. Struktura przestrzenna  $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-EDDA/HYNIC-TOC}$   
Figure 12. Spatial structure of  $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-EDDA/HYNIC-TOC}$

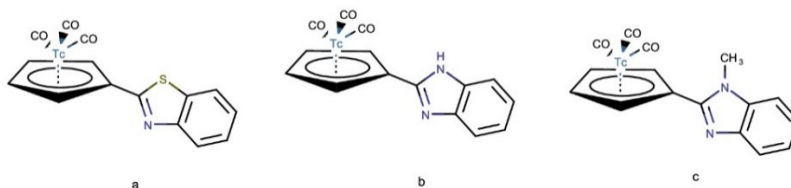
Kolejnym przykładem jest dwufunkcyjny związek HYNIC-iPSMA, który został zaprojektowany do wykorzystania jako organiczny ligand koordynujący technet. Stwierdzono, że radiozwiązek jest odporny na transchelatację przez cysteinę, co wskazuje na wysoką stabilność we krwi. Badania *in vitro* wykazały specyficzne wiązanie receptora i internalizację [ $^{99m}\text{Tc}$ ]Tc-HYNIC-iPSMA (Rys. 13) w komórkach LNCaP (wrażliwe na androgeny ludzkie komórki). W badaniach przedklinicznych na modelach zwierzęcych udowodniono wychwyty radiofarmacytyku przez guza prostaty ( $9,84 \pm 2,63\%$  IA/g w 3h) [48]. Dodatkową korzyścią jest wyflukiwanie związku z organizmu, które zachodzi głównie przez nerki i wątrobę (z niewielką akumulacją w tych narządach). Analizując pierwsze badania na zdrowych ochotniach stwierdzono znaczny wychwyty w gruczołach przytarczycznych, ślinowych i łzowych. Badania uzupełniono o obrazowanie SPECT dwóch pacjentów z rakiem prostaty pokazując, że [ $^{99m}\text{Tc}$ ]Tc-HYNIC-iPSMA wyraźnie wykrył nadekspresję nowotworu prostaty i ich przerzutów [48-50].



Rysunek 13. Struktura przestrzenna [ $^{99m}\text{Tc}$ ]Tc-HYNIC-iPSMA  
Figure 13. Spatial structure of [ $^{99m}\text{Tc}$ ]Tc-HYNIC-iPSMA

Powszechną przeszkodą w rozwoju środków obrazujących na bazie technetu jest słaba zdolność przechodzenia radiofarmacytyków przez barierę krew-mózg (BBB). Ten aspekt utrudniał rozwój kliniczny wielu środków do obrazowania, które pomimo ich wysokiego selektywnego powinowactwa *in vitro* do biologicznego celu (między innymi w ośrodkowym układzie nerwowym), nie były w stanie pokonywać BBB [51]. Problem penetracji BBB był podejmowany w różnych badaniach mających na celu projektowanie kompleksów technetu, którego targetami byłyby blaszki amyloidowe ( $A\beta$ ), odpowiadające za chorobę Alzheimera. W ostatnich latach pojawiło się wiele interesujących kompleksów  $^{99m}\text{Tc}$ , które wykazują wysokie powinowactwo do agregacji w blaszkach amyloidowych. Jeden z nich zawiera benzotiazol (Rys. 14a) i benzoimidazol – takie połączenie wykazało zdolność do przenikania bariery krew-mózg. Udowodniono również wysokie powinowactwo kompleksu do blaszki amyloidowej  $7,94 \pm 1,46\%$  A/g 2 minuty po wstrzyknięciu. Ta strategia została również z powodzeniem zastosowana do innych strukturalnie podob-

nych matryc molekularnych, takich jak benzimidazol (Rys. 14b) i N-metylobenzimidazol (Rys. 14c) [52].



Rysunek 14. Struktura przestrzenna  $^{99m}\text{Tc}$  z benzotiazolem (a), benzimidazolem (b) oraz z metylobenzimidazolem (c)

Figure 14. Spatial structure of  $^{99m}\text{Tc}$  with benzothiazole (a), benzimidazole (b) and methylbenzimidazole (c)

Podsumowując, związki technetu są z powodzeniem używane w radiomedycynie diagnostycznej, ze względu na stosunkowo szybkie wypłukiwanie z organizmu oraz odporność na transchelatację. Jednak przejście przez BBB stwarza wyzwania dla naukowców do projektowania nowych idywidułów chemicznych opartych na benzoimidazolu i jego pochodnych.

## 2.4. OBRAZOWANIE OPTYCZNE UV-VIS-NIR

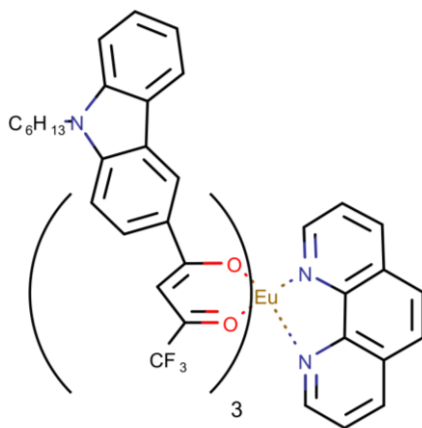
Obrazowanie optyczne jest przydatną techniką przy wizualizacji tkanek miękkich. W tej metodzie wykorzystuje się wiązkę światła w zakresie od nadfioletu po bliską podczerwień. Coraz częściej w literaturze pojawiają się doniesienia o stosowaniu związków kompleksowych na bazie lantanowców jako znaczników. Właściwości optyczne takie jak szerokie zakresy absorpcji, wąska emisja pasma, duże przesunięcie Stokesa, długie czasy życia w stanie wzbudzonym (w zakresie milisekund) oraz niewrażliwość na tlen pozwalają na zastosowanie techniki obrazowania optycznego z wykorzystaniem lantanowców [53]. W obrazowaniu, w którym długość światła odpowiada zakresowi 350-600 nm propaguje się związki kompleksowe europu(III) oraz terbu(III), natomiast przy długości fali w zakresie 600-1000 nm można wyróżnić związki metaloorganiczne opierające się na jonach niobu(III), prazeodym(III), erbu(III) i iterbu(III) [54].

### 2.4.1. Związki kompleksowe Eu(III)

Związki kompleksowe zawierające jako ligandy organiczne  $\beta$ -diketoniany są stosowane jako sondy molekularne, ponieważ zapewniają mniejszą lukę energetyczną pomiędzy najniższym stanem S1 a stanem T1, w wyniku czego można zaobserwować efektywne transfery energii. Eksperymenty przeprowadzone przez Hu i współpracowników pokazują, że chelat THA (4,4,4-trifluoro-1-(9-hekso-1,3-butanol-3-ilo)-1,3-butanodion) zapewnia wydajną dwufotonową sensybilizację luminescencji Eu(III) w neutralnym kompleksie Eu(THA)<sub>3</sub>Phen (Rys. 15) [55]. Najbardziej inten-



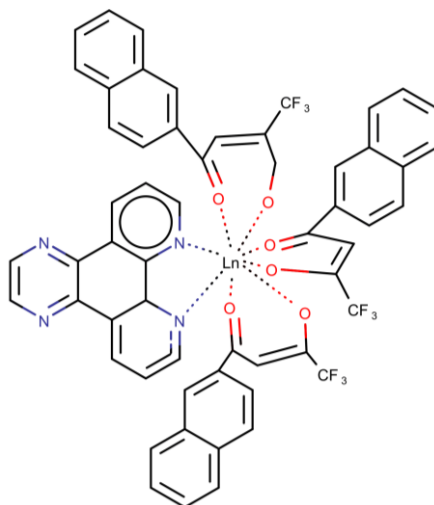
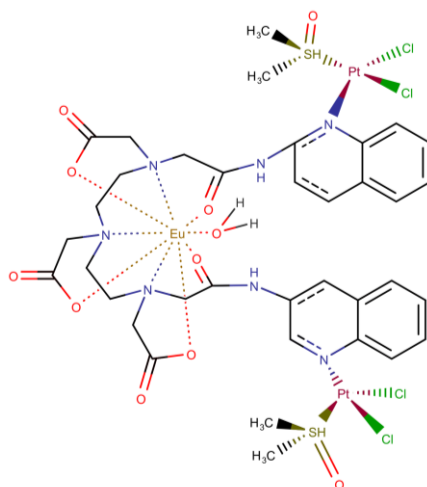
sywne przejście obserwuje się przy 367,8 nm. Po wzbudzeniu Eu(THA)<sub>3</sub>Phen przy 364 nm widoczna jest charakterystyczna, jasnoczerwona, długotrwała luminescencja spowodowana transferem energii z anionów THA do Eu(III). Zmierzony czas życia luminescencji związku Eu(THA)<sub>3</sub>Phen wyniósł 678 ms (w temperaturze pokojowej) [56].



Rysunek 15. Struktura przestrzenna Eu(THA)<sub>3</sub>Phen  
Figure 15. Spatial structure of Eu(THA)<sub>3</sub>Phen

Kolejnym ciekawym przypadkiem są kompleksy Eu(III) i Tb(III), których naukowcy użyli jako sond do obrazowania komórkowego oraz jako środków fototerapeutycznych. [Ln(dpq)(tfnb)<sub>3</sub>] (Ln = Eu lub Tb) wykazały znaczącą fotocytotoksyczność w świetle UVA (promieniowanie ultrafioletowe) (Rys. 16) [57]. Oba kompleksy wykazywały wydajne fotoindukowane cięcie DNA z udziałem <sup>1</sup>O<sub>2</sub> (tlen singletowy) i rodnika •OH. W wyniku silnej emisji wewnętrznej, obserwować można było internalizację komórkową na liniach komórkowych raka: szyjki macicy (HeLa), piersi (MCF-7,) i płuc (H460). Badanie za pomocą mikroskopu konfokalnego (fluorescencyjnego) ujawniło lokalizację cytozolową i jądrową stanów patologicznych [57].

Ostatnio grupa Chandry przedstawiła nowy, heterometaliczny, wielofunkcyjny kompleks [{*cis*PtCl<sub>2</sub>(DMSO)}<sub>2</sub>Eu(L)(H<sub>2</sub>O)] (Rys. 17) gdzie L=N,N''-bis(3-amidochinolino)kwas dietylenotriamino-N,N',N''-trioctowy. Związek metalo-organiczny posiada dwa terapeutyczne centra platyny jako kowalencyjne środki wiążące DNA i jedno centrum emisyjne Eu<sup>3+</sup> [58]. Teranostyczny kompleks Eu–Pt<sub>2</sub> wykazał znaczny wychwyty celularny linii komórkowej raka szyjki macicy (HeLa), w ciągu 4 godzin inkubacji. Eksperyment przeprowadzony z barwnikiem jądrowym Hoechst 33258 wykazał zaś jądrowy, jak i cytozolowy rozkład kompleksu [58].

Rysunek 16. Struktura przestrzenna [Eu(dpq)(tfnb)<sub>3</sub>]Figure 16. Spatial structure of [Eu(dpq)(tfnb)<sub>3</sub>]Rysunek 17. Struktura przestrzenna [{*cis*PtCl<sub>2</sub>(DMSO)}<sub>2</sub>Eu(L)(H<sub>2</sub>O)]Figure 17. Spatial structure of [{*cis*PtCl<sub>2</sub>(DMSO)}<sub>2</sub>Eu(L)(H<sub>2</sub>O)]

Ostatnim przykładem jest nowy trimetaliczny kompleks na bazie europu(III) i dwóch jonów platyny. Scarpantonio i współpracownicy udowodnili, że kompleks posiada zdolność do wiązania DNA przez bis interkalację jednostki Pt-tytu [59], co doprowadziło do usztywnienia DNA grasicy cielej – co jest typowym zjawiskiem dla interkalatorów. Naukowcy zaobserwowali trzykrotnie wzmocnioną luminescencję po interakcji z ctDNA (DNA grasicy cielej) [59-61].

Reasumując, związki kompleksowe europu(III) z organicznymi  $\beta$ -diketonianami wykazują wydajną dwufotonową sensybilizację luminescencji dlatego mogą być z powodzeniem używane w obrazowaniu optycznym. Z kolei, połączenia lantanowców z platyną stanowią bifunkcyjne zespolenie – zarówno terapeutyczne jak i emisyjne.

## UWAGI KOŃCOWE

Analiza literaturowa w zakresie syntezy nowych związków kontrastowych pokazuje, że trudno jest zaprojektować nowe związki kompleksowe technetu, które wykazywałyby wszystkie cechy idealnego radiofarmaceutyku tj. mała masa molowa, odpowiedni charakter lipofilowy, neutralny ładunek i wysoką stabilność wymaganą do penetracji ściany komórek śródbłonna - główny składnik bariery. Przyszłe badania powinny skupić się na syntezie soli technetu z ligandami organicznymi tj. benzotiazol, benzoimidazol i ich pochodnych ponieważ takie połączenia wykazują zdolność do przenikania bariery krew-mózg.

Dodatkowo, w literaturze pojawiają się informacje na temat słabej wydajności kwantowej (stosunku liczby fotonów wyemitowanych do liczby fotonów zaabsorbowanych) związków kompleksowych na bazie lantanowców. W związku z tym naukowcy powinni się koncentrować nad projektowaniem syntez, które uwzględniałyby obecność ligandów organicznych wzmacniających wydajność kwantową np. antrachinon, cyjanina, rodamina, fluoresceina oraz bor(III) dipirrometeniiany (BODIPY).

## PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] S. Miernik, M. Dziuk, *Choroby Serca i Naczyń.*, 2008, **5**, 93.
- [2] M. T. Kaczmarek, M. Zabiszak, R. Jastrząb, *Na pograniczu chemii i biologii.*, 2015, **189**.
- [3] N. Kuźnik, M. Wyskocka, *Wiad. Chem.*, 2013, **67**, 665.
- [4] A. Khorshidi, J. Multi, *Model.*, 2020, **11**, 1930001.
- [5] K. Xu, M. Wang, W. Tang, Y. Ding, A. Hu, *Chem. Asian J.*, 2020, **15**, 2475.
- [6] J. Chen, X. Wang, Y. Zhang, S. Zhang, H. Liu, J. Zhang, B. Yang, *Biomat.*, 2021, **266**, 120457.
- [7] S. S. Wan, Q. Cheng, X. Zeng, X. Z. Zhang, *ACS nano.*, 2019, **13**, 6561.
- [8] H. Filik, A. A. Avan, *Food. Chem.*, 2019, **292**, 151.
- [9] M. Cieślak-Golonka, J. Starosta, A. Trzeciak. *Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa*, 2019.
- [10] M. Botta, F. Carniato, D. Esteban-Gomez, C. Platas-Iglesias, L. Tei, *Fut. Med. Chem.*, 2019, **11**, 1461.
- [11] S. P. Babailov, J. Inclu, *Pheno. Macro. Chem.*, 2022, **1**.
- [12] S. Gündüz, S. Vibhute, R. Botár, F. K. Kálmán, I. Tóth, G. Tircsó, G. Angelovski, *Inorg. Chem.*, 2018, **57**, 5973.
- [13] J. Schoormans, C. Calcagno, M. R. Daal, R. C. Wüst, R. C. Faries, A. Maier, G. J. Strijkers, *Magn. Reson. Med.*, 2020, **83**, 228.
- [14] S. Jenni, A. Sour, *Inorg.*, 2019, **7**, 10.
- [15] J. Endrikat, S. Dohanish, N. Schleyer, S. Schwenke, S. Agarwal, T. Balzer, *Investi. Radio.*, 2018, **53**, 541.
- [16] V. M. Runge, J. T. Heverhagen, *Phys. Clinic. Taugh. Imag.*, 2022, 110.
- [17] E. Blumfield, D. W. Swenson, R. S. Iyer, A. L. Stanescu, *Ped. Radio.*, 2019, **49**, 448.

- [18] Y. Jiang, K. Pu, *Chem. Rev.*, 2021, **121**, 13086.
- [19] G. Q. Jin, Y. Ning, J. X. Geng, Z. F. Jiang, Y. Wang, J. L. Zhang, *Inorg. Chem. Front.*, 2020, **7**, 289.
- [20] J. Huang, K. Pu, *Angew. Chem. Internat. Edit.*, 2020, **59**, 11717.
- [21] L. Henderson, O. Neumann, C. Kaffes, R. Zhang, V. Marangoni, M. K. Ravoori, N. J. Halas, *ACS nano.*, 2018, **12**, 8214.
- [22] Z. Zhou, Z. R. Lu, *Nanomed. Nanobiotech.*, 2013, **5**, 1.
- [23] T. K. D. Doan, M. Umezawa, K. Ohnuki, K. Nigoghossian, K. Okubo, M. Kamimura, K. Soga, *Biomat. Scienc.*, 2022, **10**, 1217.
- [24] F. Reeßing, M. C. A. Stuart, D. F. Samplonius, R. A. J. O. Dierckx, B. L. Feringa, W. Helfrich, W. Szymanski, *Chem. Comm.*, 2019, **55**, 10784.
- [25] S. M. Abozeid, M. S. I. Chowdhury, D. Asik, J. A. Sperryak, J. R. Morrow, *ACS App. Bio. Mat.*, 2021, **4**, 7951.
- [26] B. Wereszczyńska, T. Zalewski, *T, App. Magn. Reson.*, 2021, **52**, 143.
- [27] S. Lange, W. Mędrzycka-Dąbrowska, K. Zorena, S. Dąbrowski, D. Ślęzak, A. Malecka-Dubiela, P. Rutkowski, *Intern. J. Envi. Res. Pub. Heal.*, 2021, **18**, 3000.
- [28] D. R. Broome, M. S. Girguis, P. W. Baron, A. C. Cottrell, L. Kjellin, G. A. Kirk, *Amer. J. Roentgen.*, 2007, **188**, 586.
- [29] F. K. Kálmán, V. Nagy, B. Várad, Z. Garda, E. Molnár, G. Trencsényi, G. Tircsó, *J. Med. Chem.*, 2020, **63**, 6057.
- [30] R. Botár, E. Molnár, G. Trencsényi, J. Kiss, F. K. Kalman, G. Tircso, *J. Americ. Chem. Soc.*, 2020.
- [31] R. Botár, E. Molnár, Z. Garda, E. Madarasi, G. Trencsényi, J. Kiss, G. Tircsó, *Inorg. Chem. Front.*, 2022, **9**, 577.
- [32] M. Botta, F. Carniato, D. Esteban-Gomez, C. Platas-Iglesias, L. Tei, *Future. Med. Chem.*, 2019, **11**, 1461.
- [33] B. Phukan, C. Mukherjee, U. Goswami, A. Sarmah, S. Mukherjee, S. K. Sahoo, S. C. Moi, *Inorg.*, 2018, **57**, 2631.
- [34] H. I. Litt, A. S. Brody, *Acad. Radio.*, 2001, **8**, 377.
- [35] S. Rathnayake, J. Mongan, A. S. Torres, R. Colborn, D. W. Gao, B. M. Yeh, Y. Fu, *Contrast Media Mol. Imaging.*, 2016, **11**, 254.
- [36] D. Sülzle, M. Bauser, T. Frenzel, G. Jost, H. Pietsch, M. Schäfer, H. Schmitt-Willich, *J. Clust. Sci.*, 2014, **26**, 111.
- [37] S. B. Yu, M. Droege, S. Downey, B. Segal, W. Newcomb, T. Sanderson, A. D. Watson, *Inorg. Chem.*, 2001, **40**, 1576.
- [38] J. Q. Gao, D. Li, J. Wang, P. L. Kang, B. X. Wang, K. Li, B. Liu, *Russ. J. Coord. Chem.*, 2011, **37**, 473.
- [39] C. K. Schauer, O. P. Anderson, *Inorg. Chem.*, 1988, **27**, 3118.
- [40] M. Nakamura, Y. Murakami, K. Sasa, H. Hayashi, K. Yamana, *J. Amer. Chem. Soc.*, 2008, **130**, 6904.
- [41] O. G. Dului, *Med. Imag. Meth. Theo. Applic.*, 2021, **57**.
- [42] M. Murar, L. Albertazzi, S. Pujals, *Nanomat.*, 2022, **12**, 399.
- [43] D. J. Waterhouse, C.R. Fitzpatrick, B.W. Pogue, J. P. O'Connor, S. E. Bohndiek, *Nat. Biomed. Eng.*, 2019, **3**, 339.
- [44] M. Pawlak, J. Drzeżdżon, D. Jacewicz, *Wiad. Chem.*, 2020, **74**.
- [45] C. Bolzati, *J. Biol. Inorg. Chem.*, 2013, **18**, 523.
- [46] C. Decristoforo, S. J. Mather, W. Cholewinski, E. Donnemiller, G. Riccabona, R. Moncayo, *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.*, 2000, **27**, 1318.
- [47] R. Czepczyński, M. G. Parisella, J. Kosowicz, R. Mikołajczak, K. Ziemnicka, M. Gryczyńska, A. Signore, *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.*, 2007, **34**, 1635.
- [48] A. Płachcińska, R. Mikołajczak, H. R. Maecke, E. Młodkowska, J. Kunert-Radek, J., Michalski, J. Kuśmierk, *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.*, 2003, **30**, 1402.
- [49] A. Duatti, *Nucl. Med. Biol.*, 2020, **202**.
- [50] F. O. García-Pérez, J. Davanzo, S. López-Buenrostro, C. Santos-Cuevas, G. Ferro-Flores, M. A. Jimenez-Ríos, S. Medina-Ornelas, *J. Nucle. Med. Clinic. Imag.*, 2018, **8**, 332.

- [51] K. Vats, K. Agrawal, R. Sharma, H. D. Sarma, D. Satpati, A. Dash, *Med.Chem.Comm.*, 2019, **10**, 2111.
- [52] M. Sagnou, B. Mavroidi, A. Shegani, M. Paravatou-Petsotas, C. Raptopoulou, V. Psycharis, M. Pelecanou, *J. Med. Chem.*, 2019, **62**, 2638.
- [53] T. Tsotakos, C. Tsoukalas, G. Patsis, A. Panagiotopoulou, N. Nikolić, D. Janković, I. Pirmettis, *Inorgan. Chim. Act.*, 2011, **377**, 62.
- [54] K. Pobłocki, J. Drzeżdżon, T. Kostrzewa, D. Jacewicz, *Internat. J. Molec. Scien.*, 2021, **22**, 8052.
- [55] E. Antina, N. Bumagina, Y. Marfin, G. Guseva, L. Nikitina, D. Sbytov, F. Telegin, *Molecul.*, 2022, **27**, 1396
- [56] Z. J. Hu, X. H. Tian, X. H. Zhao, P. Wang, Q. Zhang, P. P. Sun, Y. P. Tian, *Chem. Commun.*, 2011, **47**, 12467.
- [57] H. R. Li, H. J. Zhang, J. Lin, S. B. Wang, K. Y. Yang, *J. N. Cryst. Solid*. 2000, **278**, 218.
- [58] S. Dasari, S. Singh, S. Sivakumar, A. K. Patra, *Chem, Europ. J.*, 2016, **22**, 17387.
- [59] A. Chandra, K. Singh, S. Singh, S. Sivakumar, A. K. Patra, *Dalton Trans.*, 2016, **45**, 494.
- [60] L. Scarpantonio, S. A. Cotton, E. Del Giorgio, M. McCallum, M. J. Hannon, Z. Pikramenou, *J. Inorg. Biochem.* 2020, **209**, 111119.
- [61] J. R. Morrow, E. Tóth, *Inorg. Che.*, 2017, **56**, 6029.

Praca wpłynęła do Redakcji 14 lipca 2022 r.

