

# WIELKA MOC W MAŁEJ CZĄSTECZCE - WŁAŚCIWOŚCI I ZASTOSOWANIA BISFOSFONIANÓW

## GREAT POWER IN A SMALL MOLECULE – PROPERTIES AND APPLICATIONS OF BISPHOSPHONATES

**Dominika Kozicka<sup>1,2,\*</sup>, Karolina Socha<sup>1</sup>,  
Jarosław Szarek<sup>3</sup>, Anna Kuźnik<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup>*Katedra Chemii Organicznej, Bioorganicznej i Biotechnologii, Politechnika  
Śląska, B. Krzywoustego 4, 44-100 Gliwice*

<sup>2</sup>*Centrum Biotechnologii Politechniki Śląskiej, B. Krzywoustego 8, 44-100  
Gliwice*

<sup>3</sup>*Centralne Laboratorium Analityczne w Zabrze, Piastowska 11, 41-800 Zabrze  
\*e-mail: dominika.kozicka@polsl.pl*

---

### Abstract

Wykaz stosowanych symboli i oznaczeń

Wprowadzenie

1. Struktura bisfosfonianów i jej wpływ na ich właściwości oraz aktywność biologiczną
  - 1.1. Struktura bisfosfonianów i jej analogia do pirofosforanów
  - 1.2. Struktura bisfosfonianów a ich aktywność biologiczna
  - 1.3. Klasyfikacja i mechanizm działania bisfosfonianów
2. Kliniczne zastosowania bisfosfonianów
  - 2.1. Profilaktyka i leczenie chorób kości
  - 2.2. Zastosowanie bisfosfonianów w scyntygrafii
  - 2.3. Sposoby przyjmowania oraz efekty uboczne bisfosfonianów
3. Perspektywiczne zastosowania bisfosfonianów
  - 3.1. Działanie przeciwbakteryjne, przeciwwirusowe, przeciwpasożytnicze i przeciwnowotworowe bisfosfonianów
  - 3.2. Bisfosfoniany w terapiach celowanych
  - 3.3. Zastosowanie BPs w radioterapii i diagnostyce obrazowej

Uwagi końcowe

Piśmiennictwo cytowane

---

**Mgr inż. Dominika Kozicka** ukończyła studia na Wydziale Chemicznym Politechniki Śląskiej na kierunku chemia, specjalność chemia farmaceutyczna i kosmetyczna. Obszarem jej zainteresowań naukowych jest chemia organiczna, a w szczególności chemia związków fosforoorganicznych. W dziedzinie chemii fosforoorganicznej zrealizowała pracę magisterską, która dotyczyła badań nad syntezą fosfonowo-fosfinowych analogów kwasów  $\alpha$ -aminobisfosfonowych. Od 2021 roku jest doktorantką Wspólnej Szkoły Doktorskiej w Gliwicach.



<https://orcid.org/0000-0001-9418-1348>

**Mgr inż. Karolina Socha** ukończyła pierwszy stopień studiów na Wydziale Chemicznym Politechniki Śląskiej w 2021 r. Rok później obroniła pracę magisterską pt. „Badania nad otrzymywaniem modeli pochodnych  $\alpha$ -aminobisfosfonianów z możliwością wykorzystania w syntezie koniugatów o potencjalnym zastosowaniu medycznym” wykonaną pod kierownictwem dr. inż. Anny Kuźnik. Z tematyką bisfosfonianów, ich syntezą oraz zastosowaniem jest związana począwszy od pracy w sekcji badawczej „Studenckiego Koła Naukowego Chemików”, którą rozpoczęła w 2019 r. Aktualnie kandyduje do Wspólnej Szkoły Doktorskiej na wyżej wymienionej uczelni.



<https://orcid.org/0000-0002-2526-9837>

**Dr n. med. Jarosław Szarek** od 1996 r. diagnosta laboratoryjny, od 2004 r. specjalista z zakresu analityki klinicznej. W 2008 r. ukończył doktorat w zakresie nauk medycznych pt. „Wstępna diagnostyka nieziarniczych chłoniaków złośliwych u dzieci z zastosowaniem wieloparametrowej cytometrii przepływowej”. Wcześniej pracował nad standaryzacją diagnostyki molekularnej zakażeń wirusem HBV, jak również schorzeń mięśnia sercowego. Od 2012 r. współpracuje z Kolegium Kształcenia Podyplomowego Wydziału Farmaceutycznego z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach - prowadzi wykłady z zakresu diagnostyki laboratoryjnej układu krzepnięcia dla specjalizujących się diagnostów laboratoryjnych. Jest nadal kierownikiem specjalizacji z zakresu medycznej diagnostyki laboratoryjnej kolejnych diagnostów. Od 1996 do 2004 r. pracował jako kierownik laboratorium w Szpitalu Specjalistycznym w Zabrze. Obecnie pracuje również na stanowisku kierownika laboratorium w Centralnym Laboratorium Analitycznym w Zabrze. Jest współautorem i autorem 5 artykułów oraz 5 doniesień naukowych.



<https://orcid.org/0000-0001-5029-2740>

**Dr inż. Anna Kuźnik** ukończyła studia na Wydziale Chemicznym Politechniki Śląskiej na kierunku technologia chemiczna. Swoją dalszą działalność naukową i zawodową związała z uczelnią macierzystą, w której w 2006 roku uzyskała stopień doktora nauk chemicznych. Obecnie jest zatrudniona jako adiunkt w Katedrze Chemii Organicznej, Bioorganicznej i Biotechnologii na Wydziale Chemicznym Politechniki Śl. Obszar jej zainteresowań naukowych obejmuje przede wszystkim syntezę, charakterystykę właściwości fizykochemicznych oraz zastosowania związków fosforoorganicznych, takich jak: fosforowe analogi  $\alpha$ -aminokwasów, sole fosfoniowe oraz  $\alpha$ -aminobisfosfoniany, w tym koniugaty tych ostatnich ze związkami o potwierdzonej aktywności biologicznej. Metodyka prowadzonych badań oparta jest głównie na spektroskopii molekularnej (IR,  $^1\text{H}$ -,  $^{13}\text{C}$ - oraz  $^{31}\text{P}$ -NMR).



<https://orcid.org/0000-0002-0801-7435>

## ABSTRACT

Bisphosphonates (BPs) are a group of compounds that are extensively studied around the world. Bisphosphonates are organophosphorus compounds characterized by the presence of the P-C-P skeleton. They are synthetic, thermally stable, and hydrolysis-resistant pyrophosphate analogs that occur naturally in living organisms. BPs have the ability to chelate metals such as magnesium and calcium which results in their high affinity to bone tissue. [1] The above factors determine their biological properties and the wide range of related applications.

Bisphosphonates have an established position on the pharmaceutical market and have been used in medicine for many years, mainly as anti-resorptive drugs. They are considered the gold standard in the prevention and treatment of many different bone diseases, such as osteoporosis or Paget disease. [1] The therapeutic potential of bisphosphonates, however, is not limited to the treatment of bone diseases, as more and more reports about their other useful biological properties appear in the literature. [2] The usefulness of bisphosphonates in imaging diagnostics and drug delivery systems is also being explored. [3-5] The following article provides a short literature review on BPs, mainly their structure, properties, and mechanism of action, as well as their current and potential applications.

Keywords: bisphosphonates, bone diseases, osteoporosis, bone imaging, bone drug delivery

Słowa kluczowe: bisfosfoniany, choroby kości, osteoporoza, obrazowanie kości, dostarczanie leków do kości

---

---

## WYKAZ STOSOWANYCH SYMBOLI I OZNACZEŃ

5-FU	– 5-fluorouracyl
ATP	– adenozy-no-5'-trifosforan
BPAMD	– kwas (4-{[bis-(fosfonometylo)]karbamoilo]metylo}-7,10-bis(karboksymetylo)-1,4,7,10-tetraazacyklododec-1-ylo)octowy
BP(s)	– bisfosfonian(y)
DOTA	– kwas 1,4,7,10-tetraazacyklododekano-1,4,7,10-tetraoctowy
FPP	– pirofosforan farnezyłu (ang. <i>farnesyl pyrophosphate</i> )
FPPS	– syntaza pirofosforanu farnezyłu (ang. <i>farnesyl pyrophosphate synthase</i> )
GEM	– gemcytabina
GGPP	– pirofosforan geranylo-geranyłu (ang. <i>geranylgeranyl pyrophosphate</i> )
GPP	– pirofosforan geranyłu (ang. <i>geranyl pyrophosphate</i> )
GS	– syntetaza glutaminy (ang. <i>glutamine synthetase</i> )
HA	– hydroksyapatyt
HBED-CC	– kwas <i>N,N'</i> -bis[2-hydroksy-5-(karboksyetylo)benzyl]etyleno-diamino- <i>N,N'</i> -dioctowy
HGM-CoA	– 3-hydroksy-3-metyloglutarylokoenzym A
HIV	– ludzki wirus niedoboru odporności (ang. <i>human immunodeficiency virus</i> )
IC <sub>50</sub>	– stężenie inhibitora powodujące 50% spadek aktywności enzymu (ang. <i>half maximal inhibition concentration</i> )
IPP	– pirofosforan izopentenyłu (ang. <i>isopentyl pyrophosphate</i> )
Me	– grupa metylowa
MRI	– obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (ang. <i>magnetic resonance imaging</i> )
PEG	– glikol polietylenowy (ang. <i>polyethylene glycol</i> )
PET	– pozytonowa tomografia emisyjna (ang. <i>positron emission tomography</i> )
SRE	– zdarzenia kostne (ang. <i>skeletal-related events</i> )
USPIO	– ultramałe superparamagnetyczne nanocząstki tlenku żelaza (ang. <i>ultrasmall superparamagnetic iron oxide</i> )

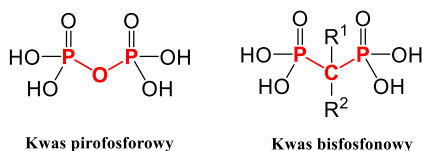
## WPROWADZENIE

Pomimo iż pierwsze informacje dotyczące właściwości oraz syntezy bisfosfonianów (BPs) pojawiły się już pod koniec XIX wieku, znaczny wzrost zainteresowania tymi związkami nastąpił dopiero 50 lat temu, kiedy odkryto ich potencjał biologiczny. Początkowo, z uwagi na zdolność do chelatowania jonów, związki te stosowano w roli środków antykorozyjnych oraz kompleksujących w przemyśle tekstylnym, nawozów sztucznych oraz olejarskim. [1] Prawdziwym przełomem okazały się badania *Fleischa* prowadzone w latach 60. ubiegłego wieku, które wykazały zdolność pirofosforanów do specyficznego wiązania się z tkanką kostną i regulowania mechanizmu wapnienia. [6] Wkrótce potem odkryto, że bisfosfoniany jako organiczne analogi pirofosforanów również posiadają takie właściwości, co stało się bodźcem do podjęcia badań nad ich zastosowaniem w leczeniu osteoporozy i innych chorób kości charakteryzujących się zmniejszeniem masy kostnej. [1] Od tego momentu do dnia dzisiejszego związki te cieszą się niegasnącym zainteresowaniem naukowców i przemysłu farmaceutycznego. Liczne badania pozwoliły na odkrycie innych przydatnych właściwości biologicznych BPs, m.in. przeciwwirusowych, przeciwbakteryjnych czy przeciwnowotworowych [3], a także wskazały na możliwość ich wykorzystania w syntezie terapeutyków czy środków diagnostycznych o ukierunkowanym działaniu. [4,5] Doniesienia te z pewnością wskazują na potencjał BPs i dają nadzieję na rozszerzenie spektrum ich praktycznego zastosowania.

### 1. STRUKTURA BISFOSFONIANÓW I JEJ WPŁYW NA ICH WŁAŚCIWOŚCI ORAZ AKTYWNOŚĆ BIOLOGICZNĄ

#### 1.1. STRUKTURA BISFOSFONIANÓW I JEJ ANALOGIA DO PIROFOSFORANÓW

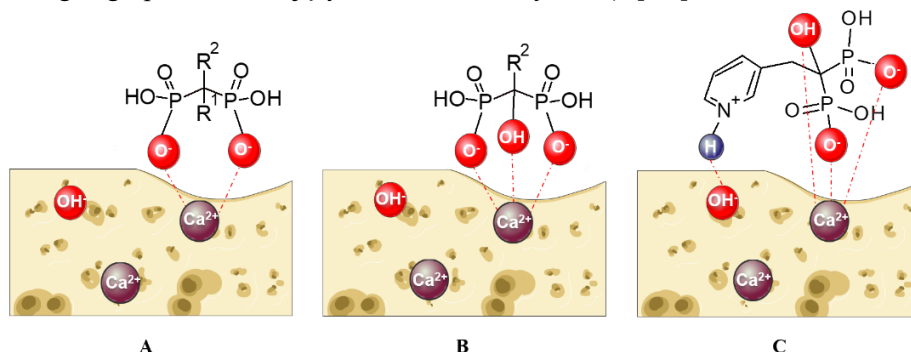
Bisfosfoniany to związki fosforoorganiczne, charakteryzujące się obecnością dwóch grup fosfonowych połączonych atomem węgla, tworzących mostek P-C-P. Są one syntetycznymi analogami pirofosforanów, które naturalnie występują w organizmach żywych. Z uwagi na obecność symetrycznie ułożonych grup fosfonowych, bisfosfoniany, podobnie jak pirofosforany wykazują zdolność do chelatowania jonów wapnia, licznie obecnych w strukturze hydroksyapatytu, dzięki czemu posiadają wysokie powinowactwo do tkanki kostnej. BPs, w odróżnieniu od pirofosforanów, wykazują jednak wysoką stabilność w warunkach *in vivo*, za sprawą niepodatnego na degradację enzymatyczną oraz hydrolizę mostka P-C-P w miejscu układu P-O-P (Rys. 1). [1]



Rysunek 1. Podobieństwo strukturalne kwasów pirofosforowego i bisfosfonowego  
 Figure 1. Structural similarity of pyrophosphoric and bisphosphonic acids

## 1.2. STRUKTURA BISFOSFONIANÓW A ICH AKTYWNOŚĆ BIOLOGICZNA

Najwcześniej i tym samym najlepiej poznanym rodzajem aktywności biologicznej bisfosfonianów jest aktywność antyresorpcyjna. Liczne badania nad zależnością struktury BP a ich aktywnością pozwoliły na wskazanie kluczowych elementów warunkujących tę aktywność. Najważniejszym z nich jest obecność grup fosfonowych, które dzięki odpowiedniemu oddziaływaniu z jonami wapnia zapewniają bisfosfonianom wysokie powinowactwo do tkanki kostnej (Rys. 2 A). Kolejnym istotnym elementem strukturalnym BP są łańcuchy  $R^1$  oraz  $R^2$ . Grupy boczne mają w dużej mierze wpływ na rodzaj wykazywanej aktywności biologicznej, siłę wiązania się leku z kością, jego właściwości fizykochemiczne oraz mechanizm działania. Obecność grupy hydroksylowej lub podstawnika zawierającego I, II lub III-rzędową grupę aminową zwiększa zdolność bisfosfonianów do wiązania jonów wapnia przez utworzenie silniejszego, trójkleszczowego wiązania (analogi posiadające grupę hydroksylową, Rys. 2 B) lub dodatkowych wiązań wodorowych (analogi z grupami zawierającymi atom azotu, Rys. 2 C). [7,8]



Rysunek wykonano przy wykorzystaniu Servier Medical Art.: smart.servier.com

Rysunek 2. Schematyczne przedstawienie wiązania się bisfosfonianów z macierzą kostną

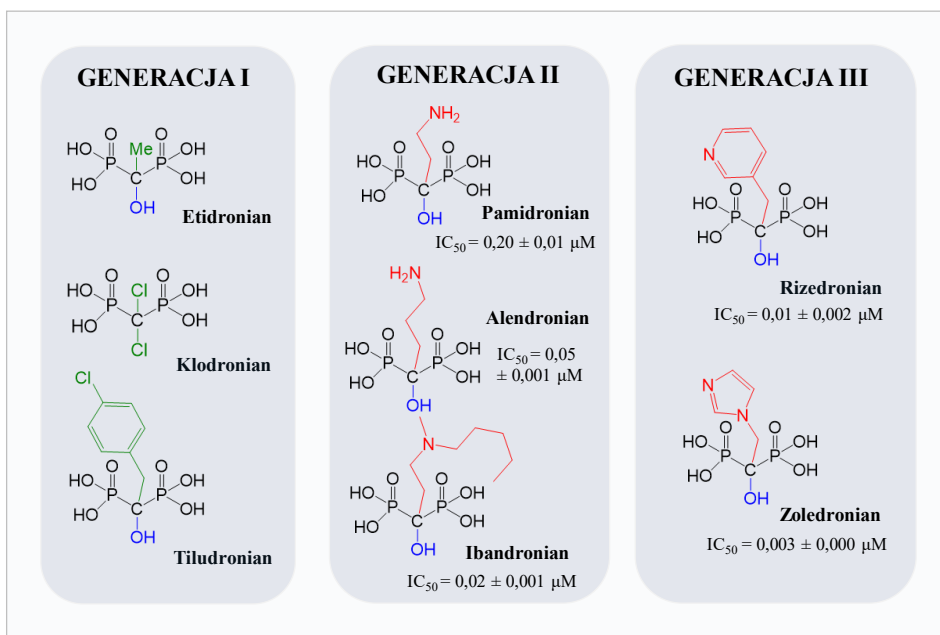
Figure 2. Schematic representation of bisphosphonates binding to a bone matrix

Zwiększona zdolność przyczepu bisfosfonianów azotowych do HA wynika również z dodatkowych oddziaływań elektrostatycznych tworzących się między dodatnio naładowanymi w warunkach fizjologicznych łańcuchami bocznymi BP związanych już z powierzchnią kości, a ujemnie naładowanymi grupami fosfonowymi kolejnych cząsteczek. Wiązanie się bisfosfonianów z tkanką kostną zapobiega nie tylko rozpuszczaniu się już obecnych, ale i nadmiernemu wzrostowi nowych kryształów hydroksyapatytu na powierzchni kości, chroniąc tkankę jednocześnie przed jej nadmierną resorpcją jak i zwapnieniem. [7] Pomimo iż stopień powinowactwa do tkanki kostnej bez wątpienia nie pozostaje bez wpływu na właściwości antyresorpcyjne bisfosfonianów, silnej aktywności biologicznej tych związków nie można było wytłumaczyć tylko na podstawie mechanizmu fizykochemicznego. Po

latach badań stało się jasne, że BPs muszą hamować resorpcję kości, działając na osteoklasty również na poziomie komórkowym. [1]

### 1.3. KLASYFIKACJA I MECHANIZM DZIAŁANIA BISFOSFONIANÓW

Działanie antyresorpcyjne bisfosfonianów na poziomie komórkowym wynika z ich cytotoksycznego działania na osteoklasty, czyli komórki kościogubne, odpowiedzialne za przeprowadzanie procesu resorpcji kości. Mechanizm oraz siła działania poszczególnych analogów jest zależna od ich budowy strukturalnej. Bisfosfoniany o właściwościach antyresorpcyjnych, które znalazły zastosowanie kliniczne można podzielić na dwie klasy: bisfosfoniany niezawierające w strukturze atomu azotu, stanowiące tak zwaną I generację leków oraz bisfosfoniany zawierające w strukturze atom azotu, czyli bisfosfoniany II i III generacji (Rys. 3). [1]



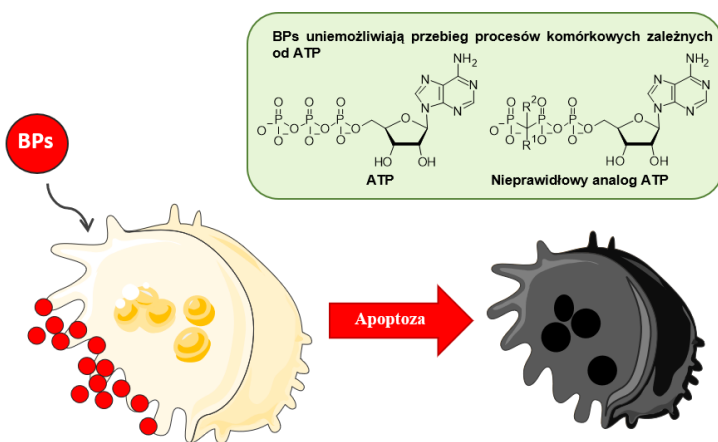
Rysunek 3. Struktury chemiczne bisfosfonianów należących do poszczególnych generacji oraz wartości IC<sub>50</sub> w procesie hamowania FPPS dla bisfosfonianów azotowych. [9]

Figure 3. Chemical structures of BPs divided into three generations along with IC<sub>50</sub> values for inhibition of FPPS for nitrogen-containing BPs. [9]

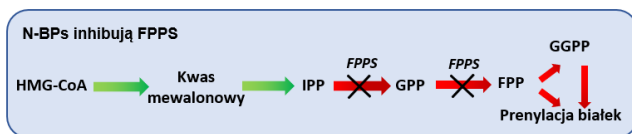
BPs nieazotowe charakteryzują się umiarkowaną siłą działania, a ich struktura jest stosunkowo prosta, łańcuchy boczne stanowią najczęściej grupa hydroksylowa, atom halogenu lub krótki łańcuch alkilowy. Do tej generacji leków należą etidronian, klodronian oraz tiludronian (Rys. 3). Związki te, z uwagi na prostą budowę oraz podobieństwo do cząsteczki pirofosforanu, ulegają metabolizmowi do nie funkcjo-

nalnych analogów ATP, prowadząc w konsekwencji do apoptozy komórek kościogubnych (Rys. 4). [10] Bisfosfoniany zaliczane do II generacji zawierają w swojej strukturze zazwyczaj grupę hydroksylową w miejscu podstawnika R<sup>1</sup> i grupę aminoalkilową w pozycji R<sup>2</sup>, natomiast cechą charakterystyczną BPs trzeciej generacji jest obecność jednego lub dwóch atomów azotu zawartych przeważnie w pierścieniu heterocyklicznym. [1] Bisfosfoniany III generacji wykazują najwyższą aktywność antyresorpcyjną, od 10 do 100 razy wyższą w porównaniu do BPs II generacji i nawet 1000-10000 razy wyższą w porównaniu do nieazotowych BPs. [11] Z uwagi na bardziej złożoną strukturę, mechanizm działania bisfosfonianów azotowych jest odmienny. Związki te działają jako inhibitory syntazy pirofosforanu farnezyli (FPPS), kluczowego enzymu regulującego przebieg szlaku biosyntezy mewalonianu, odpowiedzialnego za syntezę cholesterolu, innych steroli oraz lipidów izoprenoidowych. Zahamowanie szlaku mewalonianu przez BPs azotowe prowadzi do zaburzenia prawidłowej pracy komórkowej, a w efekcie do utraty zdolności resorpcyjnych osteoklastów (Rys. 4). [10] Na rysunku 3 przedstawiono struktury bisfosfonianów należących do poszczególnych generacji oraz wartości IC<sub>50</sub> BPs zawierających azot w procesie hamowania FPPS. [9]

#### Bisfosfoniany niezawierające azotu (BPs)



#### Bisfosfoniany zawierające azot (N-BPs)



Rysunek wykonano przy wykorzystaniu Servier Medial Art: smart.servier.com

Rysunek 4. Mechanizm działania bisfosfonianów  
Figure 4. Bisphosphonate mechanism of action



## 2. KLINICZNE ZASTOSOWANIA BISFOSFONIANÓW

Pomimo iż, bisfosfoniany były znane chemikom już od końca XIX wieku, kiedy to były stosowane w przemyśle w roli środków chelatujących, ich biologiczny potencjał został odkryty dopiero 50 lat temu. Pierwotne zastosowanie BPs nie ma obecnie większego znaczenia, a związki te wykorzystywane są przede wszystkim w układach biologicznych. Przez minione lata zsyntezowano i przebadano setki analogów bisfosfonianów, co zaowocowało opracowaniem kilkunastu skutecznych leków dostępnych obecnie na rynku farmaceutycznym. Ze względu na wykazywaną aktywność antyresorpcyjną oraz silne powinowactwo do hydroksyapatytu, bisfosfoniany w naturalny sposób znalazły zastosowanie przede wszystkim w profilaktyce i leczeniu wielu różnych chorób układu kostnego. BPs są obecnie przyjmowane przez miliony pacjentów na całym świecie, głównie kobiety po menopauzie, a kilka z ich najważniejszych przedstawicieli osiągnęło status „bestsellera” z roczną sprzedażą przekraczającą miliard dolarów. [1]

### 2.1. PROFILAKTYKA I LECZENIE CHOROÓB KOŚCI

Jednym z pierwszych klinicznych zastosowań BPs było leczenie hiperkalcemii. Hiperkalcemia objawia się podwyższonym stężeniem wapnia we krwi, a jej najczęstszą przyczyną są postępujące ubytki w masie kostnej, powstające na skutek nieprawidłowego funkcjonowania osteoklastów. BPs jako inhibitory resorpcji kości okazały się niezwykle skuteczne w jej zwalczaniu. Bisfosfoniany są także z powodzeniem stosowane w leczeniu wrodzonej łamliwości kości oraz choroby Pageta, charakteryzującej się zaburzeniami równowagi pomiędzy prawidłowymi procesami tworzenia się i wchłaniania kości. [1] BPs stanowią również złoty standard w leczeniu osteoporozy, która dotyka na świecie aż 22,1% kobiet oraz 6,1% mężczyzn powyżej 50-tego roku życia. [12] Leki te przyczyniają się do zwiększenia gęstości mineralnej kości oraz zmniejszenia ryzyka złamań, o około 40% w przypadku kości udowej i nawet 70% w przypadku kręgow dla terapii z udziałem kwasu zoledronowego. [13]

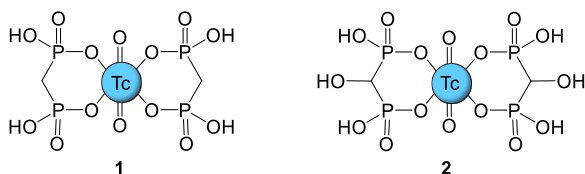
Oprócz leczenia chorób układu kostnego, bisfosfoniany wykorzystuje się również w terapiach przeciwnowotworowych u pacjentów z przerzutami nowotworowymi do kości, przede wszystkim pacjentek cierpiących na raka piersi i pacjentów z rakiem prostaty. Terapia z udziałem BPs ma najczęściej charakter uzupełniający i jej głównym celem jest zmniejszenie ryzyka wystąpienia zdarzeń kostnych (SRE, *skeletal-related events*) lub opóźnienia ich pojawienia się, a także zmniejszenie ryzyka wystąpienia wznowy choroby nowotworowej i wydłużenie przeżycia chorych po radykalnym leczeniu miejscowym. Ponadto BPs skutecznie obniżają stężenie wapnia w surowicy u chorych z hiperkalcemią nowotworową,

a także zmniejszają resorpcję kości i utratę masy kostnej indukowaną leczeniem przeciwnowotworowym. [14]

BPs są również powszechnie stosowane u pacjentów cierpiących na szpiczaka mnogiego, czyli nowotwór układu krwiotwórczego, podczas którego dochodzi do proliferacji i akumulacji nieprawidłowych plazmacytów w szpiku kostnym. Terapia z udziałem bisfosfonianów skutkuje hamowaniem złośliwej osteolizy, a także przerywaniem cyklu kostnego, prowadzącego do wyniszczania organizmu i rozwoju raka. Dodatkowo BPs hamują uwalnianie czynników wzrostu z macierzy kostnej, prowadząc pośrednio do hamowania wzrostu szpiczaka. W terapii szpiczaka mnogiego najczęściej stosowanymi bisfosfonianami są pamidronian oraz zoledronian. [15-17]

## 2.2. ZASTOSOWANIE BISFOSFONIANÓW W SCYNTYGRAFII

Jednym z wczesnych zastosowań klinicznych bisfosfonianów było użycie ich w roli środków diagnostycznych w wykrywaniu przerzutów do kości i innych zmian kostnych przy wykorzystaniu scyntygrafii. Przydatność bisfosfonianów jako środków do obrazowania kości wynika z ich silnego powinowactwa do minerału kostnego, szczególnie w miejscach zwiększonego obrotu kostnego, oraz ich zdolności do łączenia się z emitującym promieniowanie gamma izotopem technetu. [1] Przykładami najpowszechniej wykorzystywanych w medycynie środków kontrastowych na bazie BPs są kompleksy nieazotowych bisfosfonianów: kwasu medronowego **1** oraz oksydronowego **2** z technetem  $^{99m}\text{Tc}$ , których struktury przedstawiono na rysunku 5. Wspomniane kompleksy są wykorzystywane m.in. do wykrywania osteolitycznych guzów kości, raka nerki [18], zwapnień pęcherza moczowego [19] czy zwapnień kości miednicy spowodowanych rakiem prostaty. [20]



Rysunek 5. Struktury kompleksów  $^{99m}\text{Tc}$  z kwasem medronowym **1** i oksydronowym **2**  
Figure 5. Structures of  $^{99m}\text{Tc}$  complexes with medronic acid **1** and oxydronic acid **2**

## 2.3. SPOSOBY PRZYJMOWANIA ORAZ EFEKTY UBOCZNE BISFOSFONIANÓW

Głównym problemem związanym ze stosowaniem bisfosfonianów jest ich niska biodostępność, która po podaniu doustnym wynosi zaledwie 1–3%. [21] Tak słabe wchłanianie BPs wynika m.in. z ich zdolności do chelatowania kationów

metali, takich jak wapń czy magnez, co prowadzi do utworzenia jeszcze trudniej przyswajalnych kompleksów. Absorpcję BPs mogą ograniczać posiłki oraz napoje bogate w kationy dwuwartościowe, dlatego doustne przyjmowanie leków bisfosfonianowych wiąże się z koniecznością przestrzegania szczególnych zaleceń umożliwiających optymalizację ich wchłaniania z przewodu pokarmowego. [22] Bisfosfoniany są generalnie uznawane za bezpieczne leki, a obserwowane u pacjentów korzyści kliniczne przewyższają ryzyko związane z ich przyjmowaniem. [21] Należy jednak wspomnieć, że przyjmowaniu BPs drogą doustną mogą towarzyszyć pewne działania niepożądane, przede wszystkim dolegliwości ze strony układu pokarmowego, takie jak bóle brzucha czy nudności lub rzadziej biegunki czy zaparcia. [22] W celu poprawy komfortu przyjmowania wspomnianych leków przez pacjentów opracowano preparaty doustne przyjmowane rzadziej (raz w tygodniu lub raz w miesiącu), ale posiadające większą dawkę leku oraz wygodniejsze do spożycia formułacje tabletek (rozmiar, kształt, powlekanie). Bisfosfoniany są również podawane drogą dożylną, jednak jest ona zdecydowanie mniej komfortowa dla pacjenta i towarzyszy jej ryzyko wystąpienia poważniejszych skutków ubocznych niż przy podaniu doustnym. Do najpoważniejszych, ale jednocześnie najrzadziej spotykanych skutków niepożądanych należy między innymi martwica kości szczęki, która występuje u pacjentów po podaniu dożylnym leku. W celu poprawy biodostępności BPs badano również ich podawanie drogą płucną, donosową i transdermalną. Żadna z wyżej wspomnianych dróg nie jest jednak stosowana w praktyce klinicznej. [21-23]

Aktualnie na rynku dostępne są BPs w formie tabletek do stosowania raz w tygodniu, raz w miesiącu, a także w postaci leków dożylnych, jako wlewy kroplowe, które stosuje się raz na 3 miesiące lub nawet raz w roku. W poniższej tabeli przedstawiono wybrane przykłady leków na bazie bisfosfonianów stosowanych w leczeniu osteoporozy.

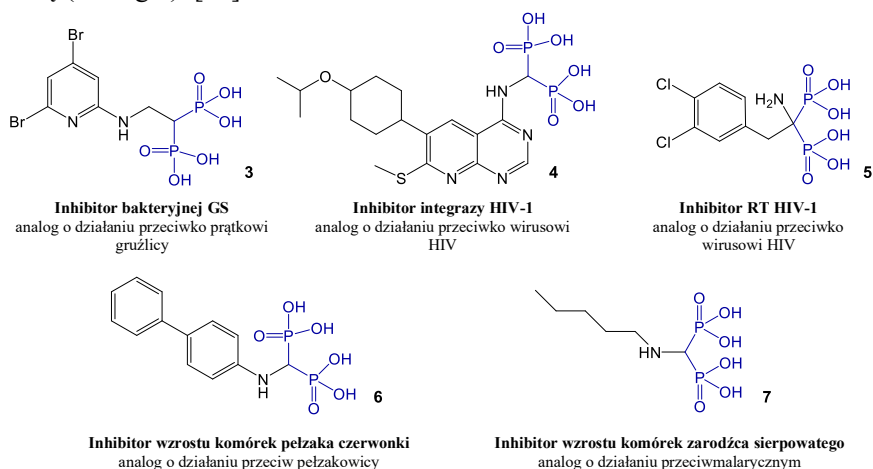
Tabela 1. Zestawienie przykładowych leków na bazie bisfosfonianów stosowanych w leczeniu osteoporozy  
Table 1. List of exemplary drugs based on bisphosphonates used in the treatment of osteoporosis

Lp.	Substancja aktywna	Nazwa handlowa (postać)
1.	Alendronian sodu	Ostemax 70 comfort (tabletki)
2.	Pamidronian disodu	Pamifos (proszek do sporządzenia wlewu)
3.	Kwas ibandronowy	Bonviva (tabletki/roztwór do wstrzykiwań)
4.	Kwas zoledronowy	Zometa (proszek do sporządzenia wlewu)
5.	Kludronian disodu	Bonefos (kapsułki/koncentrat do przygotowania wlewu)
6.	Rizedronian sodu	Actonel (tabletki)
7.	Inkadronian disodu	Bisphonal (tabletki)

### 3. PERSPEKTYWICZNE ZASTOSOWANIA BISFOSFONIANÓW

#### 3.1. DZIAŁANIE PRZECIWBAKTERYJNE, PRZECIWWIRUSOWE, PRZECIWPASOŻYTNICZE I PRZECIWNOWOTWOROWE BISFOSFONIANÓW

Wprawdzie bisfosfoniany znane są głównie jako leki o działaniu antyresorpcyjnym, ich potencjał medyczny nie został jeszcze w pełni odkryty i wykorzystany. Związki te wykazują bowiem znacznie szersze spektrum aktywności biologicznej - wielokrotnie wykazywano ich działanie przeciwbakteryjne, przeciwwirusowe, przeciwpasożytnicze czy nawet przeciwnowotworowe. [2, 24-27] Aktywność biologiczna BPs, niezależnie od jej rodzaju, wynika najczęściej z ich zdolności do hamowania różnego rodzaju enzymów, obecnych w komórkach organizmów żywych. Zahamowanie pracy enzymu prowadzi w rezultacie do zmiany metabolizmu komórek, a w końcu również ich śmierci. Przykładem takiej aktywności jest działanie BPs przeciwko *Mycobacterium tuberculosis*, czyli prątkowi gruźlicy. Bisfosfoniany działają jako skuteczne inhibitory syntetazy glutaminy (GS), enzymu kluczowego w procesie tworzenia ścian komórkowych bakterii. Co więcej, najbardziej aktywne analogi BPs, jak np. pochodna **3** (Rys. 6) okazały się być znacznie skuteczniejszymi inhibitorami syntetazy glutaminy bakteryjnej niż ludzkiej. Fakt ten oraz zdolność bisfosfonianów do selektywnego oddziaływania z tkanką kostną sprawia, że związki te są atrakcyjnymi kandydatami do badań nad nowymi i skutecznymi środkami zwalczającymi gruźlicę kości. [24] W badaniach *in vitro* wykazywano również inhibujące działanie BPs na enzymy wirusowe, np. integrazę HIV-1 (analog **4**) [25] oraz odwrotną transkryptazę HIV-1 (analog **5**) [26], jak również aktywność w hamowaniu wzrostu komórek *Entamoeba histolytica*, wywołującego pełzakowicę (analog **6**) czy *Plasmodium falciparum*, powodującego malarię (analog **7**). [27]



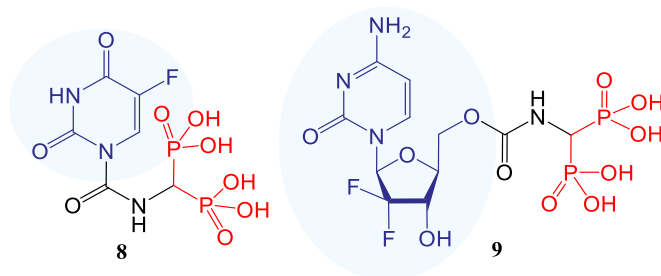
Rysunek 6. Struktury analogów BPs o działaniu p/bakteryjnym, p/wirusowym i p/pasożytniczym  
Figure 6. Structures of BPs analogs with antibacterial, antiviral and antiprotozoal activity

Antynowotworowe działanie BPs jest procesem bardziej złożonym, a jego mechanizm nie został do końca poznany. Na chwilę obecną BPs są stosowane przede wszystkim jako uzupełnienie terapii przeciwnowotworowej, jednak wiele badań klinicznych i przedklinicznych sugeruje, iż mogą one wykazywać również pośrednie i bezpośrednie działanie przeciwnowotworowe. [28] Badania *in vitro* z udziałem BPs nowszych generacji wykazały, że związki te hamują adhezję, inwazję, migrację i proliferację komórek nowotworowych, indukują apoptozę komórek nowotworowych, a także hamują angiogenezę wywołaną przez komórki nowotworowe i aktywują układ odpornościowy w celu zwiększenia cytotoksyczności limfocytów  $\gamma\delta$ T. [28-31] Działanie przeciwnowotworowe BPs potwierdziły również badania *in vivo*, w których wykazano m.in.: zahamowanie przerzutów do kości przez rizedronian [32] oraz ibandronian [33], czy zahamowanie rozwoju i rozrostu nowotworów w przypadku raka szyjki macicy [34], kostniakomięsaka [35,36] oraz międzybłoniaka [37] przez zoledronian. Mimo to, bisfosfoniany nie są wciąż zalecane do stosowania w samodzielnych terapiach onkologicznych. Zadowalające efekty i widoczny efekt terapeutyczny, taki jak zmniejszenie wzrostu guza czy zahamowanie przerzutów do tkanek miękkich, był bowiem obserwowany przy bardzo wysokich stężeniach BPs, znacznie przewyższających dawki zalecane dla ludzi. [38] Niestety, zwiększenie dawki leku niesie za sobą ryzyko wystąpienia poważnych skutków ubocznych, przede wszystkim upośledzenia czynności nerek. Co więcej, przez silne powinowactwo BPs do tkanki kostnej, leki te mają tendencję do szybkiej akumulacji w kościach, co przyczynia się do ich krótkiego okresu półtrwania w osoczu i trudności w osiągnięciu stężenia terapeutycznego. [39] Wykorzystanie cytotoksycznego działania BPs w terapiach przeciwnowotworowych może być natomiast rozszerzone przez ich zastosowanie w terapiach kombinowanych. Największą aktywnością cytotoksyczną charakteryzuje się zoledronian, który w połączeniu z doksorubicyną czy gemcytabiną indukował apoptozę na liniach komórkowych raka piersi oraz prostaty [40-42], natomiast w połączeniu z cisplatyną hamował wzrost komórek kostniakomięsaka. [43] Niejednokrotnie wykazywano również synergistyczne i/lub addytywne oddziaływanie między BPs, przede wszystkim kwasem zoledronowym, a różnymi lekami cytotoksycznymi. [40]

### 3.2. BISFOSFONIANY W TERAPIACH CELOWANYCH

Bisfosfoniany są ciekawą klasą związków nie tylko z uwagi na ich różnokierunkową aktywność biologiczną, ale również ze względu na ich zdolność do specyficznego wiązania się z hydroksyapatytem, którą można wykorzystać w syntezie terapeutyków o działaniu ukierunkowanym na tkankę kostną. W tym celu najczęściej wykorzystuje się strategię koniugacji, która polega na chemicznym łączeniu substancji aktywnej z ugrupowaniem bisfosfonianowym. Zastosowanie BPs

jako nośników substancji aktywnych biologicznie pozwala na ukierunkowane dostarczanie leku do tkanki kostnej, zmniejszenie dawki leku koniecznej do osiągnięcia efektu terapeutycznego i wydłużenie jego okresu półtrwania, a także redukcję ogólnoustrojowej ekspozycji organizmu na lek, a tym samym redukcję skutków ubocznych terapii. [4] Chemiczne związanie cząsteczki leku z BP może również przyczynić się do zwiększenia jego skuteczności na skutek synergistycznego i/lub addytywnego działania obu związków. Bisfosfoniany poddawane są najczęściej koniugowaniu z lekami przeciwnowotworowymi [4], choć w literaturze opisane zostały również przykłady koniugatów BPs z innymi lekami drobnocząsteczkowymi [44], białkami [45] czy antybiotykami. [46,47] Liczne badania zarówno *in vitro* jak i *in vivo* wskazały na wysoką skuteczność koniugatów BPs z cytostatykami i ich potencjał jako terapeutyków w celowanych terapiach przeciwnowotworowych. Na przykład badania *in vivo* z udziałem koniugatu bisfosfonianu z 5-FU (analog **8**, Rys.7) wykazały jego wzmożoną akumulację w tkance kostnej oraz szybkie usuwanie niezwiązanego koniugatu z organizmu. [48] Innym bardzo obiecującym koniugatem jest badany przez zespół *El-Mabhouha* koniugat  $\alpha$ -aminobisfosfonianu z gemcytabiną (analog **9**, Rys.7). Wykorzystując myszy model przerzutów raka piersi do kości zbadano wpływ BP-GEM i gemcytabiny na częstość i nasilenie osteolitycznych zmian kostnych. Na podstawie analizy uzyskanych radiogramów i obrazów mikroPET stwierdzono, że BP-GEM **9** zmniejsza zarówno liczbę jak i wielkość przerzutów do kości w porównaniu z grupą kontrolną leczoną gemcytabiną i nieleczoną. [49] Co więcej, badania przeprowadzone z wykorzystaniem analogu **9** znakowanego radionuklidem  $^{99m}\text{Tc}$  dodatkowo potwierdziły jego preferencyjną lokalizację w tkance kostnej w warunkach *in vivo*. [50]



Rysunek 7. Struktury koniugatów BP-5-FU **8** oraz BP-GEM **9**

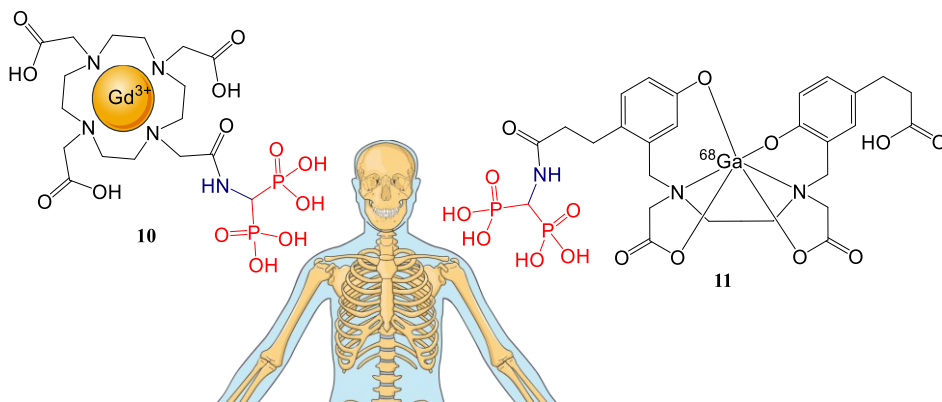
Figure 7. Structures of BP-5-FU **8** and BP-GEM **9** conjugates

Należy jednak wspomnieć, iż znaczna część doniesień literaturowych na temat koniugatów BPs dotyczy wyłącznie ich syntezy i wstępnej oceny ich powinowactwa do hydroksyapatytu, z pominięciem dodatkowych badań *in vitro*. Ponadto, związki które prezentowały obiecujące wyniki w badaniach *in vitro* rzadko są poddawane następczym badaniom w warunkach *in vivo*, przez co często brakuje danych na temat

ich kinetyki i dystrybucji w organizmie, miejsca ich uwalniania czy toksyczności. Informacje te byłyby niezwykle cenne i z pewnością ułatwiłyby projektowanie potencjalnie skuteczniejszych koniugatów w przyszłości. [4]

### 3.3. ZASTOSOWANIE BPS W RADIOTERAPII I DIAGNOSTYCE OBRAZOWEJ

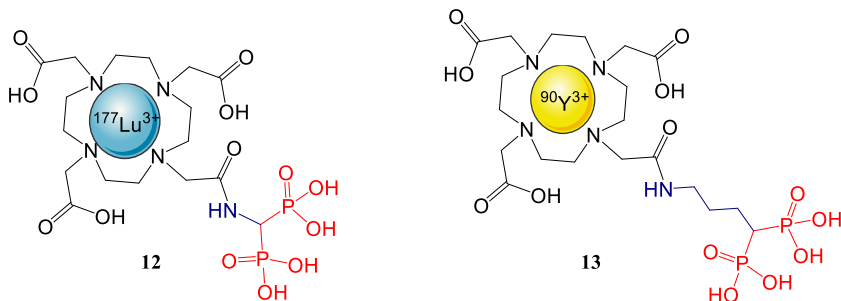
Pomimo sukcesu klinicznego kompleksów BPs z technetem stosowanych w scyntygrafii, unikalne właściwości bisfosfonianów wciąż zachęcają naukowców do poszukiwania nowych środków kontrastowych na bazie BPs, które umożliwiłyby obrazowanie tkanki kostnej za pomocą technik charakteryzujących się wyższą czułością oraz swoistością w wykrywaniu zaburzeń metabolicznych, takich jak PET czy MRI. Intensywnie prowadzone są badania nad związkami będącymi połączeniem BP z ligandem DOTA (tzw. ligandy BPAMD), zdolnym do chelatowania radioaktywnych izotopów takich jak  $^{68}\text{Ga}$ ,  $^{111}\text{In}$  czy jonów Gd(III) lub Ln(III). [51,52] Badania nad kompleksem gadolinu z ligandem BPAMD **10**, o strukturze przedstawionej na rysunku 8, wykazały, że ma on zdolność do odwracalnego wiązania się hydroksyapatytem. Co więcej, relaksacyjność dla kompleksu związanego była ponad czterokrotnie wyższa niż dla kompleksu wolnego, co wskazuje na jego potencjał jako środka kontrastowego do obrazowania minerału kostnego za pomocą rezonansu magnetycznego (MRI). [53] Wysoką skutecznością charakteryzuje się również kompleks  $^{68}\text{Ga}$ -HBED-CC-BP **11** (Rys. 8) będący w trakcie badań klinicznych, w których oceniana jest jego zdolność do obrazowania przerzutów do kości spowodowanych rakiem prostaty przy wykorzystaniu pozytonowej tomografii emisyjnej. [54]



Rysunek wykonano przy wykorzystaniu Servier Medical Art.: smart.servier.com

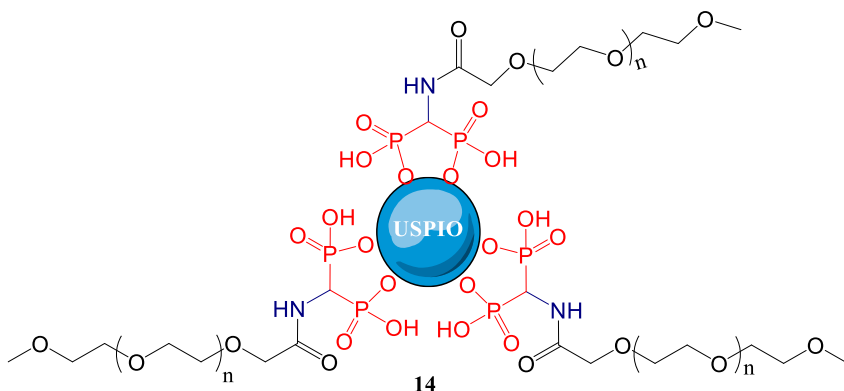
Rysunek 8. Struktury kompleksów Gd(III)-BPAMD oraz  $^{68}\text{Ga}$ -HBED-CC-BP  
Figure 8. Structures of Gd(III)-BPAMD and  $^{68}\text{Ga}$ -HBED-CC-BP complexes

W zależności od właściwości jądrowych związanego metalu, kompleksy BPs z chelatorami typu DOTA oraz inne ligandy zawierające ugrupowanie BPs mogą być wykorzystywane nie tylko w diagnostyce, ale także do dostarczenia terapeutycznych dawek promieniowania jonizującego do chorych tkanek (analogi **12** oraz **13**, Rys. 9). [51,55,56]



Rysunek 9. Struktury radiofarmaceutyków z ugrupowaniem bisfosfonanowym.  
Figure 9. Structures of BP-based radiopharmaceuticals.

Zdolność bisfosfonianów do wiązania metali została również wykorzystana do funkcjonalizacji powierzchni ultramałych superparamagnetycznych nanocząstek tlenku żelaza (USPIO). Ugrupowanie BPs wykorzystano w roli łącznika między powierzchnią nanocząstki a łańcuchem PEG. Taka modyfikacja pozwoliła na zwiększenie hydrofilowości uzyskanych nanocząstek, co w rezultacie przyczyniło się do zmniejszenia ich wychwytu przez układ fagocytarny oraz wydłużenie czasu ich krążenia w krwiobiegu. Badania *in vivo* z udziałem PEG-BP-USPIO **14** (Rys. 10) ujawniły, że wykazuje on wysoką relaksacyjność  $r_1$  i niską  $r_2$ , wskazując na jego potencjał jako skutecznego środka kontrastowego w tworzeniu obrazów  $T_1$ -zależnych przy wykorzystaniu techniki MRI. [57]



Rysunek 10. Struktura USPIO stabilizowanej BPs-PEG  
Figure 10. Structure of BP-PEG stabilized USPIO



## UWAGI KOŃCOWE

Bisfosfoniiany to związki, które pomimo swojej pozornej prostoty posiadają niezwykle ciekawe właściwości. Dzięki działaniu antyresorpcyjnemu znalazły różnorodne zastosowania w medycynie, gdzie są wykorzystywane głównie w leczeniu osteoporozy i innych chorób kości. Ich szczególnie powinowactwo do tkanki kostnej oraz tendencja do akumulacji w regionach zmienionych chorobowo zainicjowały rozwój badań nad ich zastosowaniem jako terapeutyków i środków diagnostycznych o ukierunkowanym działaniu. Coraz to nowsze doniesienia na temat ich aktywności biologicznej również dają nadzieję na rozszerzenie spektrum ich praktycznych zastosowań. W niniejszej pracy przedstawiono jedynie wybrane zastosowania bisfosfoniianów, jednak wraz z ich dalszym badaniem liczba ich aplikacji z pewnością będzie się zwiększać. Warto więc pochylić się nad tymi związkami i docenić moc, która kryje się w tych małych cząsteczkach.

## PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] R. G. G. Russell, Bone, 2011, **49**, 2.
- [2] E. Chmielewska, P. Kafarski, Open Pharm. Sci. J., 2016, **3**, 56.
- [3] E. Palma, J. D. G. Correia, M. P. C. Campello, I. Santos, Mol. BioSyst. 2011, **7**, 2950.
- [4] K.B. Farrell, A. Karpeisky, D.H. Thammb, S. Zinnen, Bone Rep., 2018, **9**, 47.
- [5] A. Kuźnik, A. Październiak-Holewa, P. Jewula, N. Kuźnik, Eur. J. Pharmacol., 2020, **866**, 1.
- [6] H. A. Fleisch, R. G. G. Russell, S. Bisaz, R. C. Mühlbauer, D. A. Williams, Eur. J. Clin. Invest., 1970, **1**, 12.
- [7] R. G. G. Russell, N. B. Watts, F. H. Ebetino, M. J. Rogers, Osteoporos. Int., 2008, **19**, 733.
- [8] M. A. Lawson, Z. Xia, B. L. Barnett et al., J. Biomed. Mater. Res. B Appl. Biomater., 2010, **92**, 149.
- [9] J. E. Dunford, K. Thompson, F. P. Coxon et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 2001, **296**, 235.
- [10] M. J. Rogers, J. C. Crockett, F. P. Coxon, J. Mönkkönen, Bone, 2011, **49**, 34.
- [11] H. Fleisch, „Bisphosphonates in bone disease. From the Laboratory to the Patient.”, Academic Press, Nowy Jork, 2000.
- [12] Narodowy Fundusz Zdrowia, *NFZ o Zdrowiu. Osteoporoza*, 2019, Warszawa.
- [13] D. M. Black, P. D. Delmas, R. Eastell, I. R. Reid, S. Boonen, J. A. Cauley, F. Cosman, P. Lakatos, P. C. Leung, Z. Man, C. Mautalen, P. Mesenbrink, H. Hu, J. Caminis, K. Tong, T. Rosario-Jansen, J. Krasnow, T. F. Hue, D. Sellmeyer, E. F. Eriksen, S. R. Cummings, N. Engl. J. Med., 2007, **356**, 1809–1822.
- [14] R. Czyżykowski, M. Krakowska, P. Potemski, *Oncol. Clin. Pract.*, 2017, **13**, 268–274.
- [15] S. Vallet, J.M. Filzmoser, M. Pecherstorfer, K. Podar, *Pharmaceutics*, 2018, **10**, 1.
- [16] G.J. Morgan, F.E. Davies, W.M. Gregory, K. Cocks, S.E. Bell, A.J. Szubert, N. Navarro-Coy, M.T. Drayson, R.G. Owen, S. Feyler, A.J. Ashcroft, F. Ross, J. Byrne, H. Roddie, C. Rudin, G. Cook, G.H. Jackson, J.A. Child, *Lancet*, 2010, **376**, 1989.
- [17] C.M. Shipman, M.J. Rogers, J.F. Apperley, R.G.G. Russell, P.I.B.J. Croucher, *Haematol.*, 1997, **98**, 665.
- [18] J. P. Polga, *Clin. Nucl. Med.* 1981, **6**, 416.

- [19] R. D. Niederkohr, E. Chiu, J. A. Katzel, *Clin. Nucl. Med.* 2013, **38**, 655.
- [20] F. De Geeter, K. Coenegrachts, *Clin. Nucl. Med.* 2007, **32**, 32.
- [21] E. V. Giger, B. Castagner, J. C. Lerous, *J. Control. Release*, 2013, **167**, 175.
- [22] A. Ezra, G. Golomb, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 2000, **42**, 175.
- [23] M. Drake, B. Clarke, S. Khosla, *Mayo Clin Proc.* 2008, **83**, 1032.
- [24] P. Kosikowska, M. Bochno, K. Macegoniuk, G. Forlani, P. Kafarski, Ł. Berlicki, *J. Enz. Inh. Med. Chem.*, 2016, **31**, 931.
- [25] J. Agapkina, D. Yanvarev, A. Anisenko et al., *Eur. J. Med. Chem.*, 2014, **73**, 78.
- [26] C. M. Lacbay, J. Mancuso, Y. S. Lin, N. Bennett, M. Götte, Y. S. Tsantrizos, *J. Med. Chem.*, 2014, **57**, 7435.
- [27] S. Ghosh, J. M. W Chan, C. R. Lea et al. *J. Med. Chem.*, 2004, **47**, 175.
- [28] M. Gnant, P. Clézardin, *Cancer Treat. Rev.* 2012, **38**, 407.
- [29] V. Stresing, F. Daubiné, I. Benzaid, H. Mönkkönen, P. Clézardin, *Cancer Lett*, 2007, **257**, 16.
- [30] P. Fournier, S. Boissier, S. Filleur, J. Guglielmi, F. Cabon, M. Colombel, P. Clezardin, *Cancer Res.*, 2002, **62**, 6538.
- [31] J. Wood, K. Bonjean, S. Ruetz, A. Bellahcene, L. Devy, J.M. Foidart, V. Castronovo, J. R. Green, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2002, **302**, 1055.
- [32] A. Sasaki, B.F. Boyce, B. Story, K.R. Wright, M. Chapman, R. Boyce, G.R. Mundy, T. Yoneda, *Cancer Res.* 1995, **55**, 3551.
- [33] T. Hiraga, P.J. Williams, G.R. Mundy, T. Yoneda, *Cancer Res.*, 2001, **61**, 4418.
- [34] E. Giraud, M. Inoue, D.J. Hanahan, *Clin. Invest.*, 2004, **114**, 623.
- [35] J. Chang, W. Wang, H. Zhang, Y. Hu, Z. Yin, *Z. Oncol. Lett.*, 2012, **4**, 299.
- [36] T. Ohba, H.A. Cole, J.M.M. Cates, D.A. Slosky, H. Haro, T. Ando, H.S. Schwartz, J.G. Schoenecker, *J. Bone Miner. Res.*, 2014, **29**, 1431.
- [37] S. Wakchoure, M.A. Merrell, W. Aldrich, T. Millender-Swain, K.W. Harris, P. Triozzi, K.S. Selander, *Clin. Cancer Res.*, 2006, **12**, 2862.
- [38] Z. Ouyang, H. Li, Z. Zhai, J. Xu, C. R. Dass, A. Qin, K. Dai, K., *Curr. Drug Targets*, 2018, **19**, 409.
- [39] M. Caraglia, M. Marra, S. Naviglio, G. Botti, R. Addeo, A. Abbruzzese, *Expert Opin. Pharmacother.*, 2010, **11**, 141.
- [40] D. Santini, M. Caraglia, B. Vincenzi, I. Holen, S. Scarpa, A. Budillon, *Nat. Clin. Pract. Oncol.*, 2006, **3**, 325.
- [41] H. L. Neville-Webbe, A. Rostami-Hodjegan, C. A. Evans, R. E. Coleman, I. Holen, *Int. J. Cancer*, 2005, **113**, 364.
- [42] A. Ullén, L. Lennartsson, U. Harmenberg, M. Hjelm-Eriksson, K. M. Källner, B. Lennernäs, S. Nilsson, *Acta Oncol.*, 2005, **44**, 644.
- [43] M. S. Benassi, A. Chicchi, F. Ponticelli, L. Pazzaglia, G. Gamberi, L. Zanella, M. C. Manara, P. Perego, S. Ferrari, P. Picci, *Cancer Lett.* 2007, **250**, 194.
- [44] H. Hirabayashi, T. Takahashi, J. Fujisaki, T. Masunaga, S. Sato, J. Hiroi, Y. Tokunaga, S. Kimura, T. Hata, *J. Control Release*, 2001, **70**, 183.
- [45] S. A. Gittens, G. Bansal, R. F. Zernicke, H. Uludag, *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2005, **57**, 1011.
- [46] P. P. Sedghizadeh, S. Sun, A. F. Junka, E. Richard, K. Sadrerafi, S. Mahabady, N. Bakhshalian, N. Tjokro, M. Bartoszewicz, M. Oleksy, P. Szymczyk, M. W. Lundy, J. D. Neighbors, R.G.G. Russell, C. E. McKenna, F. H. Ebetino *J. Med. Chem.*, 2017, **60**, 2326.
- [47] K. S. Tanaka, T. J. Houghton, T. Kang, E. Dietrich, D. Delorme, S. S. Ferreira, L. Caron, F. Viens, F. F. Arhin, I. Sarmiento, D. Lehoux, I. Fadhil, K. Laquerre, J. Liu, V. Ostiguy, H. Poirier, G. Moeck, T. R. Parr, A. R. Far, *Bioorg. Med. Chem.*, 2008, **16**, 9217.
- [48] A. El-Mabhough, C. Angelov, A. McEwan, G. Jia, J. Mercer, *Cancer Biother. Radio.*, 2004, **19**, 627.
- [49] A. A. El-Mabhough, P. N. Nation, J. T. Abele, T. Riauka, E. Postema, A. J. B. McEwan, J. R. Mercer, *Oncol Res.*, 2011, **19**, 287.
- [50] A. A. El-Mabhough, C. A. Angelov, R. Cavell, J. R. Marcer, *Nucl. Med. Biol.* 2006, **33**, 715.

- 
- [51] E. Palma, J. D. Correia, M. P. Campello, I. Santos, *Mol. BioSyst.* 2011, **7**, 2950.
- [52] L. E. Cole, T. Vargo-Gogola, R. K. Roeder, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 2016, **99**, 12.
- [53] V. Kubíček, J. Rudovský, J. Kotek, P. Hermann, L. Vander Elst, R.N. Muller, Z. I. Kolar, H. Th. Wolterbeek, J. A. Peters, I. Lukes, *J. Am. Chem. Soc.*, 2005, **127**, 16477.
- [54] Z. Zha, Z. Wu, S.R. Choi, K. Ploessl, M. Smith, D. Alexoff, L. Zhu, H.F. Kung, *Mol Pharm.*, 2020, **17**, 1674.
- [55] K. Ogawa, H. Kawashima, K. Shiba, K. Washiyama, M. Yoshimoto, Y. Kiyono, M. Ueda, H. Mori, H. Saji, *Nucl. Med. Biol.*, 2009, **36**, 129.
- [56] T. Vitha, V. Kubicek, P. Hermann, L. V. Elst, R. N. Muller, Z. I. Kolar, H. T. Wolterbeek, W. A. P. Breeman, I. Lukes, J. A. Peters, *J. Med. Chem.*, 2008, **51**, 677.
- [57] L. Sandiford, A. Phinikaridou, A. Protti et al., *ACS Nano.*, 2013, **7**, 500.

Praca wpłynęła do Redakcji 12 września 2022 r.

