

MTA DOKTORI ÉRTEKEZÉS TÉZISEI

**AZ ORVOSI KÉPALKOTÁSBAN HASZNÁLT
RITKAFÖLDFÉM(III) ÉS GALLIUM(III)-TRIAZA- ÉS -TETRAAZA-
POLIKARBOXILÁT KOMPLEXEK OLDATEGYENSÚLYI ÉS
KINETIKAI SAJÁTSÁGAI ÉS SZERKEZETE**

Dr. Baranyai Zsolt



**Debreceni Egyetem
Természettudományi és
Technológiai Kar
Szervetlen és Analitikai Kémiai
Tanszék**



**Bracco Imaging S.p.a.
Via Caduti di Marcinelle, 13,
20134 Milano, Olaszország**

2023

Bevezetés és célkitűzések

Az utóbbi három évtizedben a ritkaföldfém(III)-aminopolikarboxilát (Ln(III)-APC) komplexeket elterjedten alkalmazzák az orvosi diagnosztikában és terápiában. A Mágneses Rezonanciás Képzéskészítés (MRI), során Gd(III)-komplexeket, a Komputer Tomográfiában (CT), Gd(III)-, Dy(III) és Yb(III)-komplexeket használnak kontrasztanyagként, míg az optikai képzéskészítésben (OI) Eu(III)-, Tb(III) és Yb(III)-komplexeket alkalmaznak. A Ln(III)-komplexek másik felhasználási területe a fluoreszcenciás immunanalízis, melyben jelzőként alkalmazott Eu(III)-, Tb(III)-, Sm(III)- (ritkábban Dy(III)- és Nd(III)-) komplexek segítségével rendkívül nagy szelektivitással és érzékenységgel ($10^{-12} - 10^{-14}$ mol/dm³) tudnak kimutatni és meghatározni antigéneket és diagnosztikai szempontból érdekes biomolekulákat. Több radioaktív ritkaföldfém(III)-izotóp komplexét használják daganatos betegségek radio-terápiás (RTx) kezelésében (⁹⁰Y, ¹⁷⁷Lu, ¹⁴⁹Tb, ⁴⁷Sc), illetve a csontáttétek képződése során fellépő fájdalom csillapításában (¹⁵³Sm, ¹⁶⁶Ho). A pozitron emissziós tomográfiában (PET) is használni kezdték a ⁸⁶Y és ¹⁵²Tb izotópokat, mint radio-diagnosztikumokat (RDx), de még inkább elterjedőben van a ⁴⁴Sc izotópok használata, amelyek a ⁴⁴Ti/⁴⁴Sc generátorok kifejlesztésével viszonylag könnyen hozzáférhető. Az utóbbi években számos olyan ritkaföldfém(III)-komplexet állítottak elő, amelyek két képzéskészítési eljárásban szimultán alkalmazható (MRI-CT: Gd³⁺, MRI-OI: Gd³⁺/Eu³⁺, Gd³⁺/Tb³⁺, Gd³⁺/Yb³⁺; MRI-PET: Gd³⁺/⁸⁶Y³⁺, Gd³⁺/⁴⁴Sc³⁺, Gd³⁺/⁶⁸Ga³⁺, stb.), lehetővé téve az egyes diagnosztikai módszerekben rejlő előnyök ötvözését. RDx és RTx komplexek (⁸⁶Y/⁹⁰Y, ⁶⁸Ga/¹⁷⁷Lu, ⁴³Sc/⁴⁴Sc/⁴⁷Sc, ¹⁵²Tb/¹⁴⁹Tb stb.) együttes alkalmazásával teragnosztika valósítható meg, amit a kezelések hatékonyságának nyomonkövetésére személyre szabott terápia kidolgozására alkalmaznak a célzott eljárások során. A célzott a RDx és RTx kezelések esetében a ritkaföldfém(III)- és Ga(III)-komplexeket az azonos szerkezeti megoszlás érdekében azonos biológiailag aktív fehérjékhez, monoklonális antitestekhez vagy azok fragmentumaihoz kapcsolják, amelyek a sejtek felületén lévő receptorokhoz kapcsolódva (pl. neuroendokrin tumor: szomatosztatin receptor, prosztata rák: prosztata-specifikus membrán antigén receptor, stb.) segítik elő a különféle megbetegedések és elváltozások diagnosztizálását és terápiás kezelését. Az említett biológiai és klinikai vizsgálatok során a ritkaföldfém(III)- és Ga(III)-ionok nyíltláncú EDTA és DTPA és makrociklusos NOTA és DOTA származék ligandumokkal képzett nagy termodinamikai stabilitású és kinetikailag inert komplexeket alkalmazzák. A ritkaföldfém(III)-komplexek biológiai vizsgálatokban és a klinikai gyakorlatban elterjedő alkalmazása nagymértékben növelte az eredményes felhasználásukat befolyásoló fizikai-kémiai sajátosságaik iránti érdeklődést. A vizsgálatok

főként a Gd(III)-komplexek biztonságos MRI kontrasztanyagként való alkalmazhatóságának koordinációs kémiai hátterére terjedtek ki, amelynek feltételeként korábban a nagy termodinamikai stabilitást tekintették és csak később vált nyilvánvalóvá, hogy biztonságosan a kinetikailag inert komplexek használhatók. A Gd(III)-komplexek *in vivo* stabilitásának, illetve disszociáció sebességének az ismerete a legutóbbi években különösen fontossá vált, mivel felismertek egy új, a súlyos vesebetegség esetében előforduló betegséget (Nefrogén Szisztémás Fibrosis - NSF), amit a Gd^{3+} tartalmú kontrasztanyag használatával hoztak kapcsolatba. Ezt figyelembe véve szükségessé vált a már széleskörűen használt Gd^{3+} alapú MRI kontrasztanyagok fizikai-kémiai sajátságainak (stabilitási állandók, disszociációjuk kinetikája) ismételt, részletesebb vizsgálata fiziológiás, vagy ahhoz közeli feltételek mellett.

Az ilyen irányú igényeknek megfelelően az MRI vizsgálatok során rutinszerűen alkalmazott és számos új triaza- és tetraaza-polikarboxilát ligandummal képzett ritkaföldfém(III)-komplex egyensúlyi, kinetikai, szerkezeti és relaxációs sajátosságainak, egyes endogén fémionokkal végbemenő kompetíciós reakciók tanulmányozását tűztük ki célul. Ugyanakkor az új típusú RDx és RTx készítményekben alkalmazható aminopolikarboxilát ligandumokkal képződő Ga(III)- és Sc(III)-komplexek fizikai-kémiai tulajdonságainak vizsgálata is célunk volt. A két területet a használt ligandumok hasonlósága kapcsolja össze.

Vizsgálati módszerek

A tézisben összefoglalt eredményeket új vagy korábban részletesen nem tanulmányozott komplexképző ligandumok (H_nL) és fémkomplexeik vizsgálata során értük el. A vizsgálatok tárgyát képező új ligandumokat főként olaszországi és németországi együttműködő partnereink állították elő. A legalább 99%-os tisztaságú ligandumokat, további tisztítás nélkül használtuk. Munkánk részét képezte a dolgozatban szereplő új ligandumok tervezése, a fém-komplexek egyensúlyi sajátságainak, képződési és a disszociációs reakcióik kinetikájának, szerkezeti és relaxációs tulajdonságaiknak feltárása. Egyensúlyi méréseinket pH-potenciometriás, UV-Vis spektrofotometriás és multinukleáris NMR spektroszkópiás módszerekkel végeztük. A ligandumok protonálódási állandóit és az orvos-biológiai felhasználás szempontjából fontos fémionokkal (Mg^{2+} , Ca^{2+} , Sr^{3+} , Mn^{2+} , Cu^{2+} , Zn^{2+} , Ga^{3+} , Sc^{3+} és Ln^{3+}) képződő komplexeik stabilitási és protonálódási állandóit közvetlen vagy külön mintás pH-potenciometriás titrálások eredményeiből számítottuk. Ahol lehetőség volt rá, az egyensúlyi eredményeinket UV-Vis (Cu^{2+} , Ce^{3+} és Eu^{3+}), 1H , ^{45}Sc és ^{71}Ga NMR spektroszkópiás és relaxometriás (Mn^{2+} és Gd^{3+}) vizsgálatokkal támasztottuk alá.

A LnL és GaL komplexek képződési és disszociációs reakcióit közvetlenül UV-spektrofotometriás (Ce^{3+} és Eu^{3+}), ^1H -, ^{45}Sc - és ^{71}Ga -NMR spektroszkópiás és relaxometriás módszerekkel (Gd^{3+}), valamint közvetve, sav-bázis indikátor alkalmazásával spektrofotometriásan (Ga^{3+}) tanulmányoztuk. A GdL, ScL és GaL komplexek inertségének jellemzésére a Zn^{2+} , Cu^{2+} és Eu^{3+} -ionokkal lejátszódó cserereakciók sebességét relaxometriás vagy UV-spektrofotometriás módszerekkel követtük.

A GdL komplexek relaxációs sajátosságait és a Gd^{3+} -ionhoz közvetlenül koordinálódó vízmolekulák számát változó hőmérsékleten ^{17}O -NMR és változtatott térerőn ^1H -NMR (NMRD) vizsgálatokkal, valamint az EuL és TbL komplexek fluoreszcencia élettartam méréseivel határoztuk meg. A két belső szférás vízmolekulát tartalmazó GdL komplexek vegyes ligandumú komplexeket képezhetnek endogén ligandumokkal (pl. citrát, foszfát, karbonát, laktát), amelyek képződését ^1H - és ^{13}C -NMR, valamint relaxometriás módszerekkel követtük.

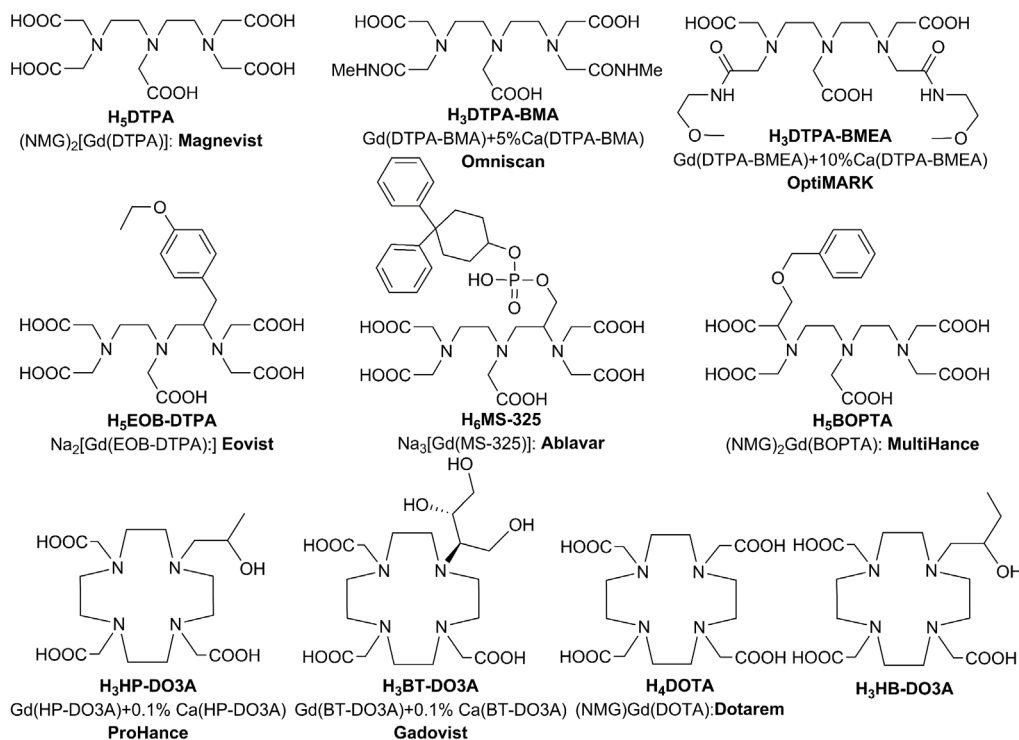
A GaL, ScL és LnL komplexek szerkezeti sajátosságait és intramolekuláris átalakulásaik dinamikáját 1D (^1H és ^{13}C) és 2D (H-H COSY, H-H NOESY, H-C HSQC, H-C HMBC) NMR spektroszkópiásan oldatfázisban, míg geometriai optimalizálással (DFT) vákuumban és polarizálható kontinuum modellben is tanulmányoztuk. Több CuL, ScL és LnL komplex szilárd fázisú szerkezetét egykristályok készítésével, röntgendiffrakciós vizsgálatokkal derítettük fel.

Néhány ligandum ^{68}Ga és ^{44}Sc izotóppal történő jelzési hatékonyságának pH, hőmérséklet és kelátor koncentráció függését radio TLC és radio HPLC módszerekkel, míg a [$^{44}\text{Sc}(\text{CNAAZTA-c}(\text{RGDfK}))$] komplex *in vivo* hatékonyságát egészséges és 4T1 tumort hordozó BALB/c egérmodellekről készített PET/MRI felvételekkel tanulmányoztuk.

Új tudományos eredmények

1. A Gd^{3+} alapú MRI kontrasztanyagok egyensúlyi sajátosságai és kinetikai inertsége fiziológiához közeli feltételek mellett [P1-P4]

Meghatároztuk a klinikai gyakorlatban alkalmazott Gd(III)-komplexek egyensúlyi és disszociáció kinetikai sajátosságait, valamint a Gd(III)-ion kelátképzőjeként alkalmazott ligandumok fontosabb endogén fémionokkal (Ca^{2+} , Zn^{2+} és Cu^{2+}) képzett komplexeinek egyensúlyi állandóit fiziológiához közeli feltételek mellett (25 és 37°C, 0,15 M NaCl). Megállapításaink a következők:



1.1 A nyers egyensúlyi modellszámításaink szerint *in vivo* körülmények között a nyíltláncú Gd(III)-komplekxek kisebb mértékű disszociációja Gd(PO₄) csapadék és a megfelelő Zn(II)-, Cu(II)- és Ca(II)-komplekxek képződésével. CE-MEKC vizsgálataink szerint a Gd(DTPA-BMA) komplexek disszociációja a plazmában aránylag nagy mennyiségben Ca(DTPA-BMA) képződésével (17%) megy végbe a Gd(PO₄) nagyon kis oldékonysága és a Ca²⁺, Zn²⁺ és Cu²⁺ ionoknak képződő kompleksei nagy stabilitása miatt.

1.2 A nyíltláncú Gd(DTPA)²⁻ és származékai disszociációs reakciói fiziológias feltételek mellett döntően a kis endogén ligandumok (citrát, foszfát és karbonát) által katalizált úton, kis stabilitású vegyes ligandumú komplekxek (Gd(DTPA)X, X=Cit³⁻, HCit²⁻, H₂PO₄⁻, HCO₃⁻, CO₃²⁻) képződésén keresztül mennek végbe.

1.3 A makrociklusos Gd(III)-komplekxek (Gd(DOTA)⁻, Gd(BT-DO3A) és Gd(HP-DO3A) fémioncsere reakciói endogén ligandumok jelenlétében is csak savkatalizált disszociációval játszódnak le, az endogén fémionok közreműködése nélkül.

1.4 A nyíltláncú Gd(DTPA)²⁻ és származékainak kisebb kinetikai inertsége lehetővé teszi a Gd(III)-komplekxek kismértékű *in vivo* disszociációját, míg a makrociklusos Gd(DOTA)⁻ és származékai disszociációjával nem kell számolni. Nyitott két kompartmentes kinetikai modellben végzett számításaink szerint egészséges veseműködésű páciensek esetében a nyíltláncú Gd(III)-komplekx >95%-a kiürül 48 óra elteltével, ami jól egyezik a klinikai tapasztalatokkal. Ugyanakkor a vesebeteg páciensek szervezetéből történő lassabb kiürülés

következtében az Omniscan (Gd(DTPA-BMA)) mintegy 12,5%-a disszociál 5 nap alatt, lehetővé téve a szabaddá váló Gd^{3+} felhalmozódását az élő szervezetben.

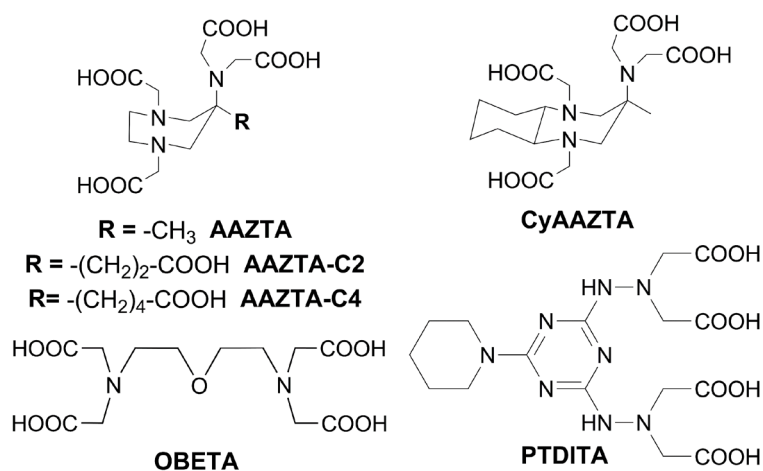
2. A makrociklusos Gd(III)-komplexek és kollagén közötti kölcsönhatás vizsgálata testfolyadékokhoz közeli körülmények mellett [P5]

A makrociklusos Gd(III)-komplexek (Dotarem, Gadovist, ProHance) intakt formában tapasztalt *in vivo* retencióját feltételezésünk szerint az intersticiális térben nagy mennyiségben található kollagén eredményezheti. A Gd(DOTA)⁻ (Dotarem), a Gd(BT-DO3A) (Gadovist), a Gd(HP-DO3A) (ProHance) és a Gd(HB-DO3A) komplexek kollagénnel történő kölcsönhatását ultraszűrőssel és dialízissel tanulmányoztuk. Megállapításaink:

2.1 Mind a négy makrociklusos Gd(III)-komplex adszorbeálódik Type I kollagén (Bovin Achilles tendon) felületén és a kölcsönhatás Langmuir izotermával írható le. A komplexek kollagén felületén történő adszorpcióját jellemző egyensúlyi állandók ($\log b$) értéke a négy komplexre közel megegyezik. Ezzel szemben a kollagén maximális kötőkapacitását jellemző Q állandó értéke csökken a Gd(III)-komplexek növekvő lipofilitásával ($\log P$) a következő sorrendben: Gd(DOTA)⁻>Gd(BT-DO3A)>Gd(HP-DO3A)>Gd(HB-DO3A).

2.2 A kollagénnel a makrociklusos Gd(III)-komplexek *in vivo* retenciójában betöltött szerepének alátámasztása érdekében „nyitott három kompartmentes” kinetikai modell-számításokkal igazoltuk, hogy 48 óra alatt a Gd(DOTA)⁻, Gd(BT-DO3A), Gd(HP-DO3A) és a Gd(HB-DO3A) komplexek injektált dózisének 0,6, 0,7, 0,4 és 0,3 %-a adszorbeálódhat a kollagénen.

3. Hét donoratomot tartalmazó nyítláncú és szemi-makrociklusos ligandumok fémkomplexei: $q=2$ Gd(III)-komplexek fizikai-kémiai sajátosságai [P6-P12]



Megvizsgáltuk a hét donor atomot tartalmazó nyíltláncú (OBETA és PTDITA) és szemi-makrociklusos (AAZTA, CyAAZTA, AAZTA-C2 és AAZTA-C4) ligandumok Mg^{2+} , Ca^{2+} , Mn^{2+} , Zn^{2+} , Cu^{2+} és Ln^{3+} ionokkal képződő komplexei egyensúlyi, a Gd(III)-komplexek kinetikai és relaxációs, valamint a Ln(III)-komplexek oldat és szilárd fázisú szerkezeti sajátosságait. Megállapítottuk:

3.1 A $Ln(AAZTA)^-$ és az alifás oldalláncot tartalmazó $Ln(AAZTA-C2)^{2-}$ és $Ln(AAZTA-C4)^{2-}$ komplexek stabilitási állandója közel monoton nő a Ln(III)-ionok méretének csökkenésével, míg a merev szerkezetű $Ln(CyAAZTA)^-$ és $Ln(PTDITA)^-$ és a $Ln(OBETA)^-$ komplexek $\log K_{LnL}$ értékei maximum görbe szerint változnak. A hétfogú AAZTA ligandum Ln(III)-komplexeinek stabilitása hasonló a 8 donor atommal rendelkező DTPA ligandummal képzett komplexekéhez, míg a ciklohexil csoport jelenléte csökkenti a komplexek stabilitását.

3.2 A $Gd(AAZTA)^-$, $Gd(AAZTA-C2)^{2-}$, $Gd(AAZTA-C4)^{2-}$ és $Gd(CyAAZTA)^-$ komplexek fémioncsere reakciói a makrociklusos Gd(III)-komplexekéhez hasonlóan savkatalizált úton játszódhatnak le a kicserélő fémion szerepe nélkül. Meglepő módon a $Gd(CyAAZTA)^-$ komplex kinetikai inertsége meghaladja a makrociklusos Gd(DO3A) inertségét.

3.3 A $Gd(OBETA)^-$ komplex fémioncsere reakciói lejátszódhatnak a komplex savkatalizált disszociációjával és a kicserélő fémion támadásával is, protonált és vegyes kétmagvú közti-termékek képződésével. A $Gd(OBETA)^-$ disszociációs reakcióit a kis endogén ligandumok is katalizálják kis stabilitású vegyes ligandumú komplexek képződésével.

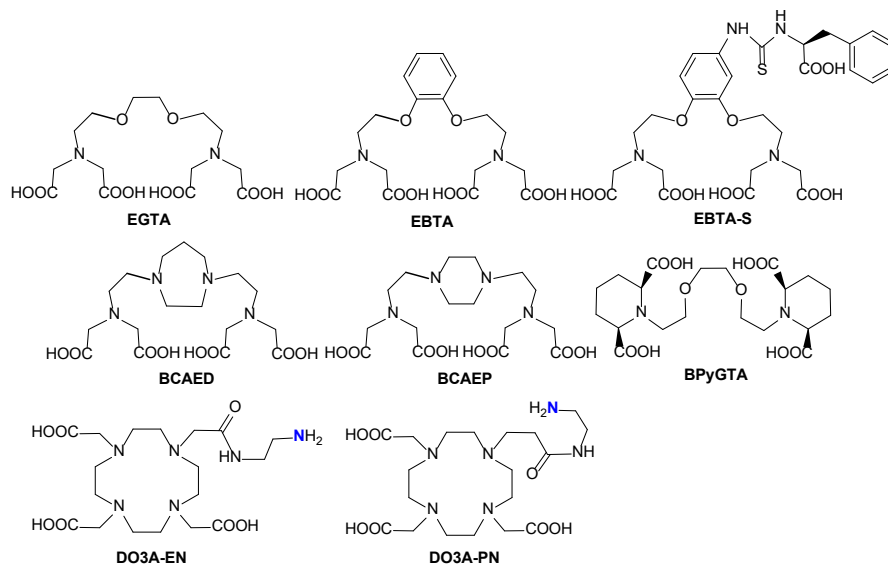
3.4 A $Gd(AAZTA)^-$, $Gd(AAZTA-C2)^{2-}$, $Gd(AAZTA-C4)^{2-}$, $Gd(CyAAZTA)^-$, $Gd(OBETA)^-$ és $Gd(PTDITA)^-$ komplexekben két belső szférás vízmolekula található ($q=2$), amelyek gyors cserefolyamatokban vesznek részt az oldószer vízmolekulákkal, ugyanakkor nem vagy csak nagy endogén ligandum felesleg jelenlétében helyettesíthetők citrát, foszfát és karbonát ionokkal.

3.5 Az AAZTA ligandummal a nagyobb méretű Ln(III)-ionok (La(III) – Ho(III)) négyzetes antiprizmás szerkezetű, két gyorsan cserélő belső szférás vízmolekulát tartalmazó ($q=2$) komplexet képeznek, míg a kisebb méretű ionok (Er(III) – Lu(III)) torzult dodekaédres szerkezetű, egy viszonylag lassan cserélő belső szférás vízmolekulát tartalmazó ($q=1$) komplexet alakítanak ki.

3.6 Szilárd fázisban a $[Lu(OBETA)(CO_3)]^{3-}$ komplexben a ligandum 7 donoratommal koordinálódik a Lu(III)-ionhoz, a két további koordinációs helyet a η^2 -karbonát ion közel szimmetrikusan koordinálódó két oxigénje foglalja el. A Lu(III)-ion a három karboxilát és egy karbonát oxigén, valamint egy nitrogén, két karboxilát és egy karbonát oxigén atomok által

határolt síkok között helyezkedik el, míg a „sapka” pozíciót a második nitrogén donoratom foglalja el torzult négyzetes antiprizmás szerkezetet kialakítva.

4. Nyíltáncú EGTA és a makrociklusos DOTA analóg ligandumok tervezése és előállítása: a Gd^{III}-komplexek vízcseré sebességének finomhangolása. [P13-P18]



A nyíltáncú EGTA (EBTA, BPyGTA, BCAEP, BCAED) és makrociklusos DOTA analóg (DO3A-PN, DO3A-EN) ligandumok Mg²⁺, Ca²⁺, Mn²⁺, Zn²⁺, Cu²⁺ és Ln³⁺ ionokkal képződő komplexei egyensúlyi, a Gd(III)-komplexek relaxációs és kinetikai, valamint több Ln(III)-komplex szerkezeti tulajdonságait tanulmányoztuk. Megállapításaink:

4.1 Az EGTA alapvázának merevítése lecsökkenti a képződő Ln(EBTA)⁻ és Ln(BPyGTA) komplexek stabilitását. Meglepő módon a Ln(BCAEP)⁻ és Ln(BCAED)⁻ komplexek logK_{LnL} értékei a La³⁺-tól a Lu³⁺-ig nagymértékben (5,66 és 8,22 logK egységgel) nőnek, (ami az eddig ismert komplexek logK értékeihez viszonyítva a legnagyobb mértékű növekedés a Ln sorban. Ez elvben lehetőséget nyújthat a Ln³⁺-ionok hatékony ioncserés elválasztására BCAEP vagy BCAED ligandumokat tartalmazó eluensek alkalmazásával.

4.2 A DOTA egy karboxilát csoportjának propionamid vagy acetamid csoporttal való helyettesítése csökkenti a képződő Ln(III)-komplexek stabilitási állandóját.

4.3 A Ln(DO3A-EN) és Ln(DO3A-PN) képződése a Ln(DOTA)⁻ komplexekhez hasonlóan játszódik le *Ln(H₂L) köztitermék képződésével, amely protonálódási egyensúlyban van a monoprotónált *Ln(HL) köztitermékkel. aminek sebességmeghatározó deprotonálódása és LnL végtermékké történő átrendeződése lejátszódhat a víz, mint Brønsted bázis és OH⁻ ion által katalizált úton. Az acetamid vagy propionamid csoport bevétele nem befolyásolja lényegesen a kétszerprotonált *Ln(H₂L) köztitermék stabilitási állandóját és a monoprotónált *Ln(HL)

köztitermék OH^- katalizált deprotonálódását és a LnL végtermékekké történő átrendeződést jellemző k_{OH} sebességi állandó értékét. A $\text{Gd}(\text{DO3A-EN})^-$ és $\text{Gd}(\text{DO3A-PN})^-$ disszociációja a $\text{Gd}(\text{DOTA})^-$ komplexekhez hasonlóan csak savkatalizált úton játszódik le, de valamivel gyorsabban, mint a $\text{Gd}(\text{DOTA})^-$ hasonló reakciója.

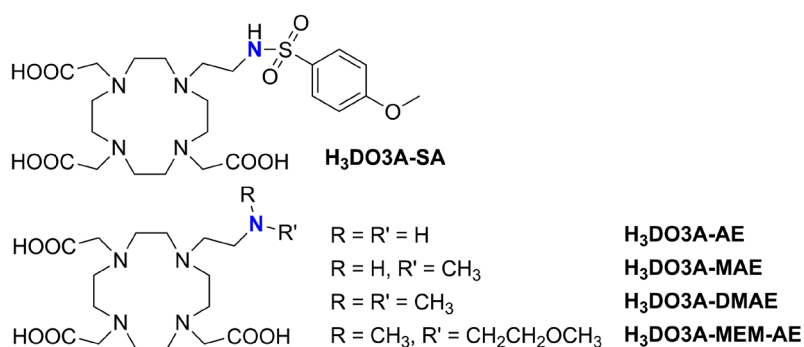
4.4 A $\text{Gd}(\text{BPyGTA})^-$ és $\text{Gd}(\text{EGTA})^-$ fémioncsere reakcióiban a ligandum oldalláncának piperidin csoportokkal való merevítése felgyorsítja a komplex savkatalizált disszociációját és a kicserélő fémiontámadásával lefolyó cserereakcióit, ami a képződő vegyes kétmagvú $^*\text{Gd}(\text{L})\text{M}$ köztitermék viszonylag nagy stabilitásával értelmezhető.

4.5 A $\text{Gd}(\text{BPyGTA})^-$ és $\text{Gd}(\text{EBTA})^-$ komplexekben a belső szférás vízmolekula cseresebessége (k_{ex}^{298}) nagyon hasonló, de lényegesen nagyobb, mint a $\text{Gd}(\text{EGTA})^-$ komplex esetében, ami a BPyGTA és EBTA ligandumok vázán található benzil- és dikarboxi-piperidin csoportok nagyobb térkitöltésével és a 8-as koordinációjú köztitermék stabilizálásával magyarázható. A $\text{Gd}(\text{BCAEP})^-$ és $\text{Gd}(\text{BCAED})^-$ komplexek belső szférájában nincs vízmolekula és így az oldószer vízprotonok relaxációs sebességére gyakorolt hatásuk a külső szférás hozzájárulásukból adódik.

4.6 A $\text{Gd}(\text{DOTA})^-$ egy acetát oldalláncának propionát vagy propion-amid csoporttal történő cseréje lényegesen megnöveli a belső szférás vízmolekula cseresebességét, míg egy karboxilát szubsztitúciója acetamid csoporttal közelítőleg négyszeresére növeli a közvetlenül koordinálódó vízmolekula élettartamát a $\text{Gd}(\text{III})$ -ion belső szférájában.

4.7 A $\text{Ln}(\text{BPyGTA})^-$ és $\text{Ln}(\text{BCAED})^-$ komplexek a $\text{Ln}(\text{EGTA})^-$ komplexekhez hasonló szerkezetet („három sapkás” trigonális prizma) alakítanak ki oldatfázisban, de a szerkezeti merevségük a $\text{Ln}(\text{III})$ -ionok méretének csökkenésével eltérő módon változik. Szilárd fázisban a $\text{Gd}(\text{BCAED})^-$ komplexben a $\text{Gd}(\text{III})$ -ionhoz közel ideális „kétsapkás” trigonális prizma elrendezésben négy nitrogén és négy karboxilát oxigén koordinálódik.

5. In vivo pH mérésre alkalmas „intelligens” MRI kontrasztanyagok tervezése, előállítása és fizikai-kémiai sajátságai [P19, P20]



A pH-érzékeny MRI kontrasztanyagok fejlesztésére alkalmas szulfonamid és etil-amin oldalláncokat tartalmazó DO3A származék ligandumok (DO3A-SA, DO3A-AE) Ln³⁺- és fontosabb endogén fémionokkal (Mg²⁺, Ca²⁺, Mn²⁺, Zn²⁺, Cu²⁺) képződő komplexeik stabilitási állandóját, a Ln(III)-komplexek képződési sebességét, a Gd(III)-komplexek kinetikai inertségét és relaxációs tulajdonságait, valamint a Ln(III)-komplexek oldatfázisú szerkezetét vizsgálva megállapítottuk:

5.1 A DOTA ligandum egy acetát csoportjának szulfonamid (SA) vagy etil-amin (AE) oldallánccal való helyettesítésével nyert ligandumok Ln(III)-komplexeinek stabilitási állandója kisebb, mint a Ln(DOTA)⁻ komplexeké. A Ln(DO3A-SA) és Ln(DO3A-AE) komplexek szulfonamid és etil-amin oldalláncának protonálódását/deprotonálódását jellemző logK_{LnHL} értékek a lantanida sorozaton belül minimumgörbe szerint változnak, ami a Ln(III)-ionok koordinációs számának a sorozaton belüli csökkenésével értelmezhető.

5.2 A DOTA ligandum acetát csoportjának szulfonamid vagy etilamin csoporttal való helyettesítése lecsökkenti a Ln(III)-komplexek képződési sebességét a kétszerprotonált *Ln(H₂L) köztitermékek kisebb stabilitási állandója miatt.

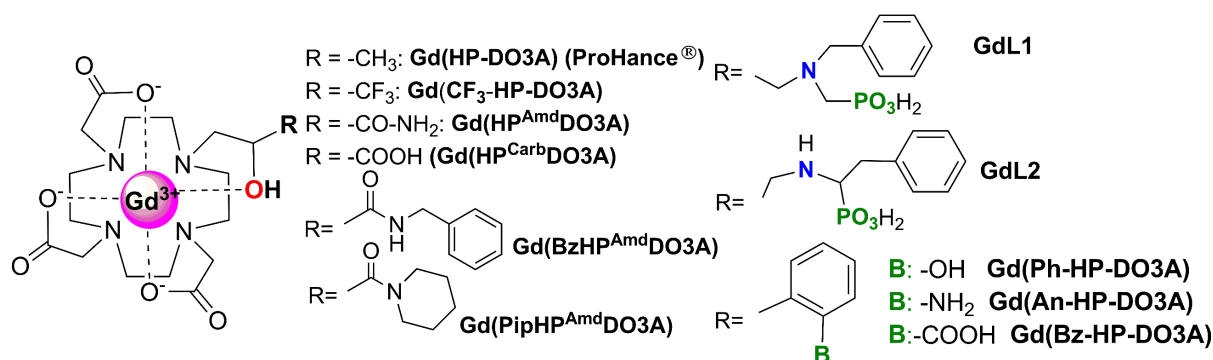
5.3 A Gd(DO3A-SA), Gd(DO3A-AE) és Gd(DO3A-DMAE) savkatalizált disszociációja lényegesen gyorsabban játszódik le, mint a Gd(DOTA)⁻ esetében, ami a protonált szulfonamid és etilamin oldalláncok és a gyűrű nitrogének közötti sokkal valószínűbb, “belső” protoncsere miatt lehetséges. A Gd(III)-komplexek kinetikai inertsége a Gd(DOTA)⁻ >Gd(DO3A) >Gd(DO3A-DMAE) >Gd(DO3A-AE) >Gd(DO3A-SA) sorrendben csökken.

5.4 A Gd(III)-komplexek relaxivitása csökken az oldallánc szulfonamid és etilamin csoportjainak deprotonálódását és koordinációját követően a fiziológias pH tartományban (pH= 5 – 9), mivel csökken a Gd(III)-ionhoz koordinálódó belső szférás vízmolekulák száma. A Δr_{1p} értékek a következő sorrendben nőnek: Gd(DO3A-AE) < Gd(DO3A-MAE) ~ Gd(DO3A-DMAE) < Gd(DO3A-MEM-AE) < Gd(DO3A-SA). A Δr_{1p} értékek alapján a viszonylag kisebb méretű etil-amin csoport koordinációja csak egy belső szférás vízmolekula helyettesítését eredményezi, míg a nagyobb térkitöltésű szulfonamid, etil-metil-amin, etil-dimetil-amin és N-methoxi-etil-metil-amin csoportok koordinációja mindkét vízmolekulát kiszorítja a Gd(III)-ion belső szférájából.

5.5 Az Eu(DO3A-AE) és Eu(DO3A-MAE) komplexek négyzetes antiprizmás (SAP) illetve csavart négyzetes antiprizmás (TSAP) szerkezetű izomerje domináns oldatfázisban, míg az Eu(DO3A-DMAE), valamint az Eu(III)-, Y(III)- és Lu(DO3A-SA)-komplexek mindkét (SAP és TSPA) izomerje megtalálható oldatfázisban, amelyek aránya 68:32, 86:14; 93:7 és 93:7.

5.6 A különböző Ln(DO3A-SA) komplexek acetát csoportjainak rotációját nagyon hasonló aktiválási entalpia, de lényegesen eltérő entrópia értékek jellemzik (a ΔS^\ddagger értékek nőnek a Ln(III)-ion méretének csökkenésével). Az aktiválási szabadenergia (ΔG^\ddagger) értékek összehasonlítása mutatja, hogy a szulfonamid csoport jelenléte lényegesen lecsökkenti a Ln(DO3A-SA) komplexekben a Ln(III)-ion körül kialakuló koordinációs üreg merevségét a szulfonamid oldallánc etilén csoportjának flexibilitása miatt.

6. Újtípusú, protoncserén alapuló nagy relaxivitású Gd(III)-komplexek tervezése, előállítás és vizsgálata [P21-P27]



A protoncserén alapuló nagy relaxivitású Gd(III)-komplexek felismerése és fejlesztése során számos, a koordinálódó oldalláncban alkoholos -OH csoportot tartalmazó HP-DO3A származék ligandum Ln³⁺- és fontosabb endogén fémionokkal képződő komplexeik stabilitási állandóját, a Gd(III)-komplexek kinetikai inertségét és relaxációs tulajdonságait, valamint a Ln(III)-komplexek oldat és egykristályának szerkezeti sajátosságait határoztuk meg. Megállapítottuk:

6.1 A Gd(HP-DO3A) komplex oldalláncában található alkoholos -OH proton általános báziskatalizált, diffúzió kontrollált sebességű cserefolyamatokban vehet részt az oldószer vízprotonokkal, amelynek relaxivitáshoz való maximális hozzájárulása összemérhető a belső szférás vízmolekula cserefolyamataiból származó, az oldószer vízprotonok relaxációs sebességet növelő hatásával. A nagy hozzájárulás az -OH proton rövid longitudinális relaxációs idejének köszönhető.

6.2 Fiziológiás feltételek mellett az oldószer vízmolekulák és a Gd(HP-DO3A) alkoholos -OH csoportja közötti protoncsere folyamatokat a jelenlévő bázisok közül a karbonát ion katalizálhatja leghatékonyabban viszonylag nagy *in vivo* koncentrációja miatt. A relaxivitáshoz való maximális hozzájárulás akkor érhető el, ha a proton donor -OH csoport bázicitása összemérhető a proton akceptor CO₃²⁻ ion bázicitásával ($pK_{CO_3}=9,8$). A Gd(HP-DO3A) komplex alkoholos -OH csoportjának bázicitása ($pK=11,31$) jelentősen lecsökkenthető az

elektronküldő -CH₃ oldallánc elektron szívó -CF₃, -COOH, -CO-NH₂, -CO-NH-Bz és -CO-N(Pip) csoportokkal való helyettesítésével A Gd(CF₃-HPDO3A) esetében az -OH csoport protoncsere folyamatait a HPO₄²⁻ ion is eredményesen katalizálja a fiziológiás pH tartományban (pH=5 – 8).

6.3 Az oldalláncban primer-, szekunder- és tercier-amid csoportokat tartalmazó Gd(HP^{Amd}DO3A), Gd(BzHP^{Amd}DO3A) és Gd(PipHP^{Amd}DO3A) komplexek a relaxációs sebesség növelő hatást az oldószer víz részvételével az alkoholos -OH és amid protonok közötti H⁺ katalizált kétoldalú szimultán protoncserén keresztül hozzák létre („double-site proton-exchange mechanism”) és a relaxivitiáshoz való hozzájárulásuk az oldalláncban található amid-NH protonok számától függ.

6.4 Az oldalláncban -COOH és COOMe csoportokat tartalmazó Gd(HP^{carb}-DO3A) és Gd(HP^{carbM}-DO3A) komplexek ¹H NMR relaxometriás vizsgálata szerint a Gd(HP^{carb}-DO3A) alkoholos -OH csoportja és az oldószer vízmolekulák közötti protoncsere sav- és báziskatalizált, míg a Gd(HP^{carbM}-DO3A) esetében csak báziskatalizált.

6.5 Az oldalláncban fenolát (-OH), anilin (-NH₂) és benzoát-COO⁻ csoportokat tartalmazó Gd(HP-DO3A) származékok alkoholos -OH csoportja az oldószer vízprotonokkal való intermolekuláris báziskatalizált cserefolyamatok mellett, a szomszédos fenolát-O⁻, anilin-NH₂ és benzoát-COO⁻ csoportok részvételével intramolekuláris autokatalizált protoncsere folyamatokban is részt vehet. Az intramolekuláris protoncsere relaxivitiáshoz való számottevő hozzájárulása a donor és akceptor csoportok összemérhető bázicitása esetén érhető el ($\Delta pK = pK_{\text{donor}} - pK_{\text{akceptor}}$), ami a vizsgált komplexek alkoxid -O⁻ és a szomszédos fenolát-O⁻, anilin-NH₂ és benzoát-COO⁻ csoportjainak protonálódási állandói alapján a Gd(Ph-HP-DO3A) esetében teljesül (Gd(Ph-HP-DO3A): $\Delta pK=3,60$, míg a Gd(An-HP-DO3A): $\Delta pK=6,36$ és Gd(Bz-HP-DO3A): $\Delta pK=6,98$, 0,15 M NaCl, 25°C).

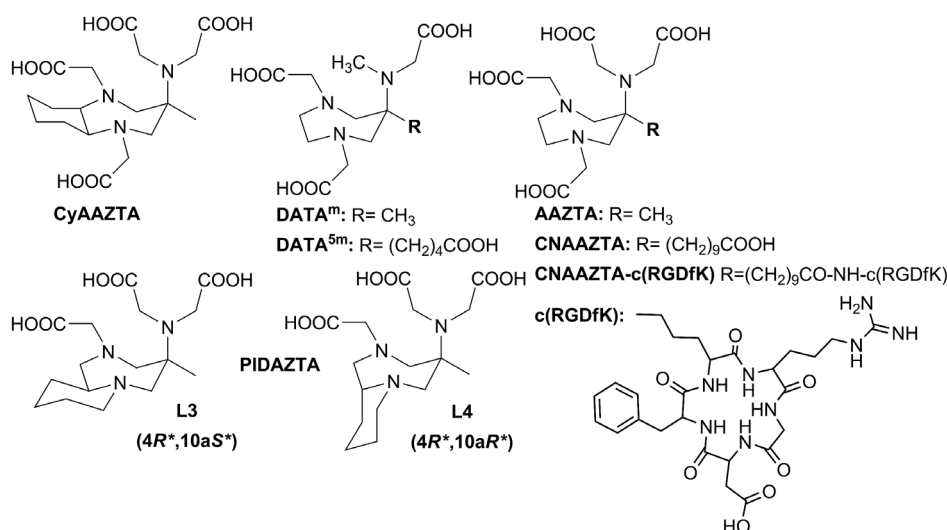
6.6 Az GdL1 és GdL2 komplexek alkoholos -OH protonjai és az oldószer vízmolekulák között kialakuló cserefolyamatokat az oldalláncban megfelelő távolságra található foszfonát, primer és szekunder amino csoportok szimultán is katalizálhatják intramolekuláris hidrogén kötések kialakításán keresztül.

6.7 A Gd(HP^{carb}-DO3A), Gd(HP^{Amd}-DO3A), GdL1, GdL2 és a Gd(BT-DO3A) azonos körülmények között meghatározott stabilitási állandói nagyon hasonlóak és 5 nagyságrenddel kisebbek, mint a Gd(DOTA)⁻ log K_{GdL} értéke. A Gd(HP-DO3A) származékokban a perifériás hidroxipropil funkciós csoportjának és nem koordinálódó funkciós csoportjainak változtatása nem befolyásolja a Gd(III)-komplex termodinamikai sajátosságait.

6.8 A Gd(III)-komplexek disszociációjának fiziológiához közeli feltételek melletti felezési idői ($t_{1/2}$, pH=7,4, 0,15 M NaCl, 25°C) azt mutatják, hogy a Gd(HP-DO3A), Gd(HP^{Amd}-DO3A) és Gd(HP^{Carb}-DO3A) komplexek disszociáció sebessége nagyon hasonló, azaz a -CONH₂ és -COOH csoportok a hidroxi-propil oldalláncon nem befolyásolják a Gd(III)-komplexek kinetikai inertségét.

6.9 A [Gd(HPh-HP-DO3A)(H₂O)], [Gd(An-HP-DO3A)(H₂O)] és [Gd(Bz-HP-DO3A)(H₂O)]⁻ komplexek egykristályában az elemi cella két-két Gd(III)-komplexet tartalmaz, amelyekben a királis oldallánc azonos konfigurációjú, de szerkezetük eltérő: „egysapkás” négyzetes antiprizmás (SAP: Δ(λλλλ)/Λ(δδδδ)) és „egysapkás” csavart négyzetes antiprizmás (TSAP: Δ(δδδδ)/Λ(λλλλ)) a karok helicitásától és a makrociklusos gyűrű orientációjától függően a Gd(HP-DO3A) komplexéhez hasonlóan. A [LuL1(H₂O)]²⁻ komplexben a Lu(III)-ion négy gyűrű N, három karboxilát- és az alkoholos-O donoratom által határolt koordinációs üregben helyezkedik el, míg a kilencedik koordinációs helyet „sapka” pozícióban egy vízmolekula foglalja el „egysapkás” négyzetes antiprizmás (SAP) koordinációs szerkezetet kialakítva szilárd fázisban. A kötéstávolságok jelzik az intramolekuláris hidrogén kötések kialakulását az alkoholos -OH csoport protonja és az autokatalizált protoncserében résztvevő szomszédos donoratomok között a [Gd(HPh-HP-DO3A)(H₂O)], [Gd(An-HP-DO3A)(H₂O)], [Gd(Bz-HP-DO3A)(H₂O)]⁻ és a [LuL1(H₂O)]²⁻ komplexekben.

7. ⁶⁸Ga³⁺ és ⁴⁴Sc³⁺ izotópok komplexálására alkalmas szemi-makrociklusos ligandumok tervezése, előállítása és fizikai kémiai sajátságai jellemzése [P28-P33]



Tanulmányoztuk a ⁶⁸Ga³⁺ és ⁴⁴Sc³⁺ izotópok komplexálására alkalmas szemi-makrociklusos hat- és hétfogú AAZTA származék ligandumok Ga³⁺-, Sc³⁺ és fontosabb endogén fémionokkal (Ca²⁺, Mn²⁺, Zn²⁺, Cu²⁺) képződő komplexeik stabilitási állandóit, a Ga(III)-és Sc(III)-

komplexek kinetikai inertségét, valamint oldatbeli és egykristályaik szilárd fázisú szerkezetét, ^{68}Ga és ^{44}Sc izotóppal való jelzésük hatékonyságát, a $^{68}\text{Ga(III)}$ - és $^{44}\text{Sc(III)}$ -komplexek in vivo tulajdonságait. Megállapítottuk:

7.1 A hat és hétfogú DATA^m , DATA^{5m} , AAZTA , CyAAZTA , és L4 ligandumokkal képződő Ga(III) -komplexek stabilitási állandói közel megegyeznek, míg a Ga(L3) komplex stabilitási állandója 3 $\log K$ egységgel kisebb, mint a Ga(L4) komplexé az L3 ligandum kisebb összbázicitiása és a Ga(III) -ion számára kialakított koordinációs üreg kedvezőtlenebb szerkezete miatt.

7.2 A Ga(AAZTA)^- , Ga(L3) és Ga(L4) komplexek esetében viszonylag alacsony pH-n ($\text{pH} > 3$), egy szokatlanul stabilis Ga(L)H_{-1} összetételű részecske képződését tapasztaltuk, míg a Ga(CyAAZTA)^- , $\text{Ga(DATA}^m)$ és $\text{Ga(DATA}^{5m})$ esetében a képződés nagyobb, fiziológiához közeli pH-n játszódik le.

7.3 A Sc(AAZTA)^- stabilitási állandója nagyobb, mint a Sc(DTPA)^{2-} komplexé, de a $\log K_{ML}$ értéke jelentősen elmarad a lényegesen nagyobb stabilitási állandójú Sc(DOTA)^- komplexétől. Ugyanakkor a Sc(AAZTA)^- látszólagos stabilitását jellemző pSc értéke fiziológiához közeli feltételek mellett ($\text{pSc} = -\log[\text{Sc}^{3+}]_{\text{free}}$, $[\text{Sc}^{3+}]_{\text{tot}} = 10^{-8}$ M, $[\text{L}]_{\text{tot}} = 10^{-7}$ M, $\text{pH} = 7.4$) közel 1 nagyságrenddel nagyobb, mint a Sc(DOTA)^- komplexé (Sc(AAZTA)^- : $\text{pSc} = 24,72$; Sc(DOTA)^- : $\text{pSc} = 23,92$), ami a DOTA ligandumban található gyűrű N donoratomok nagyobb bázicitásának a következménye.

7.4 A Ga(III) -komplexek és transzferrin közötti cserereakciók sebességmeghatározó lépése fiziológias pH-n ($\text{pH} = 7,4$) a Ga(L)H_{-1} részecske spontán és OH^- katalizált disszociációja, amit a szabaddá váló Ga^{3+} és a kicserélő transzferrin, „pillanatszerű” reakciója követ. A disszociáció sebességét jellemző felezési idők ($t_{1/2}$) alapján a Ga(III) -komplexek kinetikai inertsége a következő sorrendben csökken: $\text{Ga(L2)} \gg \text{Ga(DATA}^{5m}) > \text{Ga(AAZTA)}^- > \text{Ga(DATA}^m) > \text{Ga(CyAAZTA)} > \text{Ga(L1)}$.

7.5 A Sc(AAZTA)^- disszociációja savkatalizált úton játszódik le protonált Sc(HAAZTA) köztitermék képződésével. A Sc(AAZTA)^- kinetikai inertsége ugyan elmarad a Sc(DOTA)^- komplexétől (Sc(AAZTA)^- : $t_{1/2} = 5,6$ év, Sc(DOTA)^- : $t_{1/2} = 9,1 \times 10^4$ év, $\text{pH} = 7,4$, 25°C), de a disszociációjának sebessége számottevően kisebb, mint a ^{44}Sc izotóp bomlási sebessége ($t_{1/2} = 3,97$ óra).

7.6 Fiziológias pH-n a domináns Ga(AAZTA)H_{-1} , Ga(L3)H_{-1} és Ga(L4)H_{-1} komplexben a Ga(III) -ion ekvatoriális koordinációs helyeit két nitrogén, egy – egy exociklusos karboxilát és OH^- oxigén donoratomok foglalják el, míg az axiális pozíciókban a másik gyűrű nitrogén és az exociklusos karboxilát oxigén donoratomok koordinálnak torzult oktaéderes szerkezetet

kialakítva. Ezzel szemben a DATA^m és DATA^{5m} ligandumokkal képződő Ga(L)H₁ komplexben a OH⁻ ion axiális helyen koordinálódik a Ga(III)-ionhoz oldat és szilárd fázisban is.

7.7 A Sc(AAZTA)(H₂O)⁻ komplexben a kisebb méretű Ln(III)-ionokkal képződő Ln(AAZTA)(H₂O)⁻ komplexekhez hasonlóan a Sc(III)-ionhoz az AAZTA ligandum hét donoratomja koordinálódik torzult dodekaéderes térszerkezetben, és a Sc(III)-ion a három nitrogén és a négy karboxilát oxigén által határolt síkok között helyezkedik el, míg a „sapka” pozícióban egy vízmolekula található szilárd fázisban.

7.8 Az L3, L4 és CyAAZTA ligandumok ⁶⁸Ga izotóppal történő jelzési hatékonysága, az AAZTA és DATA^m ligandumokhoz hasonlóan, közel kvantitatív (RCY≥90 %) viszonylag rövid reakcióidőt (t= 5 - 15 perc) és alacsony kelátor koncentrációt ([L]≤10 μM) alkalmazva (T=25 - 37°C) a pH=3,8 – 8,0 tartományban 0,2 M acetát, vagy 1,0 M HEPES puffer jelenlétében.

7.9 Az AAZTA ligandum szélesebb pH tartományban (pH= 2 – 7), alacsonyabb hőmérsékleten (T<95°C) és kisebb kelátor felesleg jelenlétében ([AAZTA]≥ 1 μM) rövidebb idő alatt (t≤30 perc), jobb hatásfokkal (RCY≥95 %) képez ⁴⁴Sc(III)-komplexet, mint a DOTA. Ez kifejezetten előnyös lehet a pH és hőmérséklet érzékeny biomolekulák ⁴⁴Sc izotóppal jelzett származékainak előállításakor.

7.10 Az egészséges és 4T1 tumort hordozó BALB/c egérmodellekről az α_vβ₃ integrin receptort célzó [⁴⁴Sc(CNAAZTA-c(RGDfK))] radiofarmakon injektálása után 90 perccel felvett MRI/PET felvétel szerint a [⁴⁴Sc(CNAAZTA-c(RGDfK))] dúsulása a 4T1 tumorban közel 25-ször nagyobb az α_vβ₃ integrin receptor túltermelődése miatt, mint az izomszövetekben (háttér).

8. A Ga(DOTA)⁻ és Ln(DOTA)⁻ komplexek képződése etanol/víz elegyekben [P34, P35]

A radioaktív fémizotópok (RDx: ⁶⁸Ga, ⁴⁴Sc; RTx: ⁹⁰Y, ¹⁷⁷Lu) makrociklusos DOTA-val és származékaival víz/etanol, víz/izopropanol és víz/acetonitril elegyben lejátszódó, a vizes közeghez képest gyorsabb komplexképződési folyamatainak értelmezése céljából részletesen tanulmányoztuk a DOTA ligandum protonálódási sajátságait vízben és víz/etanol elegyekben (Ln(III)=Ce(III), Eu(III), Y(III) és Lu(III)). Megállapítottuk:

8.1 A DOTA⁴⁻ ligandum két gyűrű nitrogénjének protonálódását jellemző logK₁^H és logK₂^H értékek jelentősen, míg az acetát csoportok protonálódásához rendelhető logK₃^H és logK₅^H értékek csak kismértékben csökkennek 0 – 73,5 V/V% etanol/víz elegyekben. A DOTA logK₁^H

és $\log K_2^H$ értékeinek az etanol koncentrációjának növekedésével bekövetkező csökkenése az etanol kisebb öndisszociációs állandójával értelmezhető.

8.2 A $\text{Ga}(\text{DOTA})^-$ és $\text{Ln}(\text{DOTA})^-$ komplexek képződése vízben és etanol/víz elegyekben azonos mechanizmus szerint játszódik le. Első lépésben a gyors előegyensúlyban képződő kétszer protonált $*[\text{M}(\text{H}_2\text{DOTA})]^+$ köztitermék protonálódási egyensúlyban van a kinetikailag aktív monoprotonált $*[\text{M}(\text{HDOTA})]^+$ köztitermékkel (K_{MHL}^H), ami víz, mint Brønsted bázis (${}^{\text{M(HL)}}k_{\text{H}_2\text{O}}$) és OH^- ion által katalizált úton (${}^{\text{M(HL)}}k_{\text{OH}}$) deprotonálódhat és átrendeződhet $\text{M}(\text{DOTA})^-$ végtermékké a reakció sebességmeghatározó lépésében. A $\text{Ga}(\text{DOTA})^-$ és $\text{Ln}(\text{DOTA})^-$ komplexek etanol/víz elegyekben tapasztalt gyorsabb képződése a $K_{\text{M(HL)}}^H$ protonálódási állandó csökkenésével értelmezhető, aminek köszönhetően adott körülmények mellett megnő a kinetikailag aktív $*[\text{M}(\text{HDOTA})]$ köztitermék koncentrációja.

Az eredmények lehetséges alkalmazásai

Bemutatott eredményeink a ritkaföldfém(III)- és Ga(III)-ionok nyíltláncú és makrociklusos aminopolikarboxilát komplexeinek az egyensúlyi, kinetikai és szerkezeti sajátosságai vizsgálataival kapcsolatosak, így főként alap kutatás jellegűek. Az új ligandumok előállítása során egyes funkciós csoportok kapcsolásával, illetve eltávolításával, a ligandum szerkezetének módosításával, merevítésével azt igyekszünk megállapítani, hogy ezek a változtatások hogyan érintik a komplexek tulajdonságait, vagyis hogyan lehet stabilisabb, inertebb és nagyobb relaxivitást mutató Gd(III)-komplexeiket előállítani. Az így kapott eredmények publikálása részben már azok hasznosítását is jelenti, de a szerzett ismeretek alapján külföldi partnereinkkel újabb szerkezetek tervezésén jelenleg is dolgozunk, szem előtt tartva a szabadalmaztathatóságot, és az esetleges teragnosztikai alkalmazás lehetőségét is.

Az AAZTA, CyAAZTA és PIDAZ3A és analóg ligandumok alkalmazására a nukleáris medicinában van lehetőség, mivel az ilyen típusú ligandumok a Ga^{3+} mellett a Sc^{3+} , Lu^{3+} és Cu^{2+} ionoknak is jó komplexképzői. Az AAZTA biológiailag aktív fehérjékhez történt kapcsolásával nyert ligandum ${}^{68}\text{Ga}^{3+}$ és ${}^{44}\text{Sc}^{3+}$ izotópokkal jelzett komplexeinek preklinikai vizsgálatait a Scanomed - Bracco Imaging S.p.a. közötti kutatási szerződés keretében már folyamatban vannak. Ezzel párhuzamosan a Debreceni Egyetem - Bracco Imaging S.p.a. együttműködésén keresztül a bemutatott eredmények alapján olyan AAZTA származékok előállításán dolgozunk, amelyek ${}^{68}\text{Ga}(\text{III})^-$, ${}^{44}\text{Sc}(\text{III})^-$, ${}^{177}\text{Lu}(\text{III})^-$ és ${}^{212/213}\text{Bi}(\text{III})^-$ komplexei nagymértékben inerteek és így alkalmasak lehetnek teragnosztikumok előállítására.^[S4]

Kutatási eredményeink alkalmazására a legnagyobb lehetőség a protoncserén alapuló nagy relaxivitású Gd(III)-komplexek MRI vizsgálatokban történő felhasználásában rejlik.

Mivel a labilis protonokat tartalmazó Gd(III)- és esetleg Fe(III)-komplexekben a belső szférás vízmolekula jelenléte szükségtelen, így annak helyét a ligandum egy koordinálódó donoratomja foglalhatja el („dehidratált” Gd(III)- és Fe(III)-komplexek) nagyobb stabilitással és kinetikai inertséggel jellemezhető komplexet eredményezve. Az elmúlt öt év során a *Bracco Imaging S.p.a.* gyógyszervállalatnál számos protoncserén alapuló nagy relaxivitású Gd(HP-DO3A) származék komplexet állítottunk elő, amelyek közül egy új Gd³⁺ alapú MRI kontrasztanyag preklinikai vizsgálataira a közeljövőben kerül sor.

A bisz-hidratált Gd(III)-komplexek fizikai-kémiai sajátosságainak részletes vizsgálata során elért eredményeinknek köszönhetően fejlesztettük ki az új két belső szférás vízmolekulát tartalmazó Gd(PCTA) származék komplexet, amelynek hatékonysága (relaxivitása) és kinetikai inertsége felülmúlja a klinikai gyakorlatban „etalonnak” tekintett Gd(DOTA)-komplexét.^[S3] Az új két belső szférás vízmolekulát tartalmazó Gd(PCTA) származék sikeres klinikai vizsgálatait és FDA általi engedélyezését követően a *Guerbet* és *Bracco Imaging S.p.a.* gyógyszervállalatok közösen, de eltérő márkanev alatt (Elucirem[®] - *Guerbet* és VUEWAY[®] - *Bracco Imaging*) 2023-ban hozzák klinikai forgalomba MRI vizsgálatokban alkalmazható kontrasztanyagként.

Az értekezés alapját képező közlemények

- P1. **Zs. Baranyai**,* Z. Pálincás, F. Uggeri, E. Brücher
Equilibrium Studies on the Gd³⁺, Cu²⁺ and Zn²⁺ Complexes of BOPTA, DTPA and DTPA-BMA Ligands: Kinetics of Metal-Exchange Reactions of [Gd(BOPTA)]²⁻
Eur. J. Inorg. Chem., **2010**, 1948–1956.
 IF: 2.910, független idézők: 23, Q1, DOI: <https://doi.org/10.1002/ejic.200901261>
- P2. **Zs. Baranyai**, Z. Pálincás, F. Uggeri, A. Maiocchi, S. Aime, E. Brücher,*
Dissociation Kinetics of the Open-chain and Macrocyclic Gadolinium(III)-Aminopolycarboxylate Complexes Related to Magnetic Resonance Imaging. The Catalytic Effect of the Endogenous Ligands
Chemistry – A European Journal, **2012**, *18*, 16426–16435.
 IF: 5.831, független idézők: 58, D1, DOI: <https://doi.org/10.1002/chem.201202930>
- P3. M. András, A. Gáspár,* O. Kovács, **Zs. Baranyai**, Á. Klekner, E. Brücher;
Determination of gadolinium-based magnetic resonance imaging contrast agents by micellar electrokinetic capillary chromatography
Electrophoresis, **2011**, *32*, 2223 – 2228.
 IF: 3.303, független idézők: 10, Q1, DOI: <https://doi.org/10.1002/elps.201100185>
- P4. **Zs. Baranyai**,* E. Brücher, F. Uggeri, A. Maiocchi, I. Tóth, M. András, A. Gáspár, L. Zékány, S. Aime;
The Role of Equilibrium and Kinetic Properties in the Dissociation of Gd[DTPA-bis(methylamide)] (Omniscan) at near to Physiological Conditions.
Chemistry – A European Journal, **2015**, *21*, 4789 – 4799.
 IF: 5.771, független idézők: 29, D1, DOI: <https://doi.org/10.1002/chem.201202930>
- P5. N. Guidolin, F. Travagin, G. B. Giovenzana, A. Vágner, S. Lotti, F. Chianale, E. Brücher, F. Maisano, M. A. Kirchin, F. Tedoldi, A. Giorgini, S. Colombo Serra, **Zs. Baranyai***

- Interaction of macrocyclic gadolinium-based MR contrast agents with Type I collagen. Equilibrium and kinetic studies**
Dalton Trans., **2020**, 14863-14870.
 IF: 4.390, független idézők: 3, Q1, DOI: <https://doi.org/10.1039/D0DT03314F>
- P6. **Zs. Baranyai**, F. Uggeri, G. B. Giovenzana, A. Bényei, E. Brücher, S. Aime*;
Equilibrium and Kinetic Properties of Lanthanide³⁺- and Some Divalent Metal Complexes Formed with the Heptadentate Ligand AAZTA
Chemistry – A European Journal, **2009**, *15*, 1696-1705.
 IF: 5.382, független idézők: 54, D1, DOI: <https://doi.org/10.1002/chem.200801803>
- P7. A. Vágner, E. Gianolio, S. Aime, A. Maiocchi, I. Tóth, **Zs. Baranyai**,* L. Tei*
High kinetic inertness of a bis-hydrated Gd-complex with a constrained AAZTA-like ligand
Chem. Comm., **2016**, *52*, 11235-11238.
 IF: 6.319, független idézők: 11, D1, DOI: <https://doi.org/10.1039/C6CC04753J>
- P8. F. V. C. Kock, A. Forgács, N. Guidolin, R. Stefania, A. Vágner, E. Gianolio, S. Aime, **Zs. Baranyai***
[Gd(AAZTA)]⁻ Derivatives with n-Alkyl Acid Side Chains Show Improved Properties for Their Application as MRI Contrast Agents
Chemistry – A European Journal, **2021**, *27*, 1849-1859.
 IF: 5.020, független idézők: 3, D1, DOI: <https://doi.org/10.1002/chem.202004479>
- P9. **Zs. Baranyai**, M. Botta,* M. Fekete, G. B. Giovenzana,* R. Negri, L. Tei, C. Platas-Iglesias
Lower Ligand Denticity Leading to Improved Thermodynamic and Kinetic Stability of the Gd³⁺ Complex: The Strange Case of OBETA
Chemistry – A European Journal, **2012**, *18*, 7680 – 7685.
 IF: 5.831, független idézők: 14, D1, DOI: <https://doi.org/10.1002/chem.201200265>
- P10. R. Negri, **Zs. Baranyai**, L. Tei, G. B. Giovenzana,* C. Platas-Iglesias, A. C. Bényei, J. Bodnár, A. Vágner, M. Botta*
Lower denticity leading to higher stability: Structural and solution studies of Ln(III)-OBETA complexes
Inorganic Chemistry, **2014**, *53*, 12499 – 12511.
 IF: 4.762, független idézők: 12, D1, DOI: <https://doi.org/10.1021/ic5020225>
- P11. **Zs. Baranyai**,*L. Tei, G. B. Giovenzana, F. K. Kálmán, M. Botta*
Equilibrium and NMR relaxometric studies on the s-triazine-based heptadentate ligand PTDITA showing high selectivity for Gd³⁺ ions.
Inorganic Chemistry, **2012**, *51*, 2597 – 2607.
 IF: 4.593, független idézők: 13, D1, DOI: <https://doi.org/10.1021/ic202559h>
- P12. **Zs. Baranyai**, D. Delli Castelli, C. Platas-Iglesias,* D. Esteban-Gomez, A. Bényei, L. Tei, M. Botta*
Combined NMR, DFT and X-ray studies highlight structural and hydration changes of [Ln(AAZTA)]⁻ complexes across the series
Inorganic Chemistry Frontiers, **2020**, *7*, 795-803.
 IF: 6.569, független idézők: 3, Q1, DOI: <https://doi.org/10.1039/C9QI01442J>
- P13. L. Tei, **Zs. Baranyai**, M. Botta, L. Piscopo, S. Aime, G. B. Giovenzana,*
Synthesis and solution thermodynamic study of rigidified and functionalised EGTA derivatives
Org. Biomol. Chem., **2008**, *6*, 2361-2368.
 IF: 3.550, független idézők: 14, Q1, DOI: <https://doi.org/10.1039/B804195D>
- P14. **Zs. Baranyai**, G. Bombieri,* F. Meneghetti, L. Tei, M. Botta,*
A solution thermodynamic study of the Cu(II) and Zn(II) complexes of EBTA: X-ray crystal structure of the dimeric complex [Cu₂(EBTA)(H₂O)₃]₂

- Inorg. Chim. Acta*, **2009**, *362*, 2259-2264
IF: 2.322, független idézők: 3, Q1, DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ica.2008.10.005>
- P15. L. Tei, **Zs. Baranyai**, C. Cassino, M. Fekete, F. K. Kálmán, M. Botta*
Solution properties of the Ln^{III} complexes of a novel octadentate chelator with rigidified iminodiacetate arms
Dalton Trans., **2012**, 12797-12806.
IF: 3.806, független idézők: 3, Q1, DOI: <https://doi.org/10.1039/C2DT31684F>
- P16. L. Tei, **Zs. Baranyai**, E. Brücher, C. Cassino, F. Demicheli, N. Masciocchi, G. B. Giovenzana, M. Botta;*
Dramatic Increase of Selectivity for Heavy Lanthanide(III) Cations by Tuning the Flexibility of Polydentate Chelators,
Inorganic Chemistry, **2010**, *49*, 616–625.
IF: 4.326 független idézők: 24, D1, DOI: <https://doi.org/10.1021/ic901848p>
- P17. L. Tei, G. Gugliotta, **Zs. Baranyai**, M. Botta;*
A new bifunctional Gd^{III} complex of enhanced efficacy for MR-molecular imaging applications
Dalton Trans., **2009**, 9712 – 9714.
IF: 4.081, független idézők: 26, Q2, DOI: <https://doi.org/10.1039/B917566K>
- P18. L. Tei, **Zs. Baranyai**, L. Gaino, A. Forgács, A. Vágner, M. Botta,*
Thermodynamic stability, kinetic inertness and relaxometric properties of monoamide derivatives of lanthanide(III) DOTA complexes.
Dalton Trans., **2015**, *44*, 5467-5478.
IF: 4.177, független idézők: 26, Q1, DOI: <https://doi.org/10.1039/C4DT03939D>
- P19. A. Takács, R. Napolitano, M. Purgel, A. C. Bényei, L. Zékány L, E. Brücher, I. Tóth, **Zs. Baranyai**,* S. Aime;
Solution Structures, Stabilities, Kinetics, and Dynamics of DO3A and DO3A-Sulphonamide Complexes.
Inorganic Chemistry, **2014**, *53*, 2858 – 2872.
IF: 4.762, független idézők: 32, D1, DOI: <https://doi.org/10.1021/ic4025958>
- P20. **Zs. Baranyai**, G. A. Rolla, R. Negri, A. Forgács, G. B. Giovenzana,* L. Tei;*
Comprehensive evaluation of the physicochemical properties of Ln^{III} complexes of aminoethyl-DO3A as pH-responsive T1-MRI contrast agents
Chemistry – A European Journal, **2014**, *20*, 2933-2944.
IF: 5.731, független idézők: 17, D1, DOI: <https://doi.org/10.1002/chem.201304063>
- P21. S. Aime, S. Baroni, D. Delli Castelli, E. Brucher, I. Fabian, S. C. Serra, A. Fringuello Mingo, R. Napolitano, L. Lattuada, F. Tedoldi, **Zs. Baranyai***
Exploiting the Proton Exchange as an Additional Route to Enhance the Relaxivity of Paramagnetic MRI Contrast Agents.
Inorganic Chemistry, **2018**, *57*, 5567-5574.
IF: 4.850, független idézők: 14, D1, DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.inorgchem.8b00521>
- P22. I. M. Carnovale, M. L. Lolli, S. C. Serra, A. Fringuello Mingo, R. Napolitano, V. Boi, N. Guidolin, L. Lattuada, F. Tedoldi, S. Aime, **Zs. Baranyai**,*
Exploring the intramolecular catalysis of the proton exchange process to modulate the relaxivity of Gd(III)-complexes of HP-DO3A-like ligands.
Chem. Comm., **2018**, *54*, 10056 – 10059.
IF: 6.164, független idézők: 7, D1, DOI: <https://doi.org/10.1039/C8CC05284K>
- P23. L. Leone, M. Boccalon, G. Ferrauto, I. Fábán, **Zs. Baranyai**,* L. Tei*
Acid-catalyzed proton exchange as a novel approach for relaxivity enhancement in Gd-HPDO3A-like complexes
Chemical Science, **2020**, *11*, 7829-7835.

- IF: 9.825, független idézők: 3, D1, DOI: <https://doi.org/10.1039/D0SC02174A>
 P24. L. Lattuada,* D. Horváth, S. Colombo Serra, A. Fringuello Mingo, P. Minazzi, A. Bényei, A. Forgács, F. Fedeli, E. Gianolio, S. Aime, G. B. Giovenzana, **Zs. Baranyai***
Enhanced relaxivity of GdIII-complexes with HP-DO3A-like ligands upon the activation of the intramolecular catalysis of the prototropic exchange
Inorganic Chemistry Frontiers, **2021**, 8, 1500-1510.
 IF: 7.779, független idézők: 4, D1, DOI: <https://doi.org/10.1039/D0QI01333A>
 P25. M. Boccalon, L. Leone, G. Marino, N. Demitri, **Zs. Baranyai***, Lorenzo Tei*
Underlining the Importance of Peripheral Protic Functional Groups to Enhance the Proton Exchange of Gd-Based MRI Contrast Agents
Inorganic Chemistry, **2021**, 60, 13626-13636.
 IF: 5.436, független idézők: 3, Q1, DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.inorgchem.1c01927>
 P26. S. Baroni, I. M. Carnovale, C. Carrera, M. Boccalon, N. Guidolin, N. Demitri, L. Lattuada, F. Tedoldi, **Zs. Baranyai***, S. Aime*
H-Bonding and intramolecular catalysis of proton exchange affect the CEST properties of EuIII complexes with HP-DO3A-like ligands
Chem. Comm., **2021**, 57, 3287 – 3290.
 IF: 6.065, független idézők: 0, D1, DOI: <https://doi.org/10.1039/D1CC00366F>
 P27. S. Aime, **Zs. Baranyai***
How the catalysis of the prototropic exchange affects the properties of lanthanide(III) complexes in their applications as MRI contrast agents
Inorganica Chimica Acta, **2022**, 532, 120730.
 IF: 3.118, független idézők: 1, Q2, DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ica.2021.120730>
 P28. **Zs. Baranyai**, F. Uggeri, A. Maiocchi, G. B. Giovenzana, C. Cavallotti, A. Takács, I. Tóth, I. Bányai, A. C. Bényei, E. Brücher, S. Aime*
Equilibrium, Kinetic and Structural Studies of AAZTA Complexes with Ga³⁺, In³⁺ and Cu²⁺, Relevant to *in vivo* Diagnostic Application
Eur. J. Inorg. Chem., **2013**, 147 – 162.
 IF: 2.965, független idézők: 28, Q1, DOI: <https://doi.org/10.1002/ejic.201201108>
 P29. A. Vágner, C. D'Alessandria, G. Gambino, M. Schwaiger, S. Aime, A. Maiocchi, I. Tóth, **Zs. Baranyai***, L. Tei,*
A rigidified AAZTA-like ligand as efficient chelator for ⁶⁸Ga radiopharmaceuticals
ChemistrySelect, **2016**, 1, 163–171.
 IF: -, független idézők: 6, DOI: <https://doi.org/10.1002/slct.201500051>
 P30. E. Farkas, J. Nagel, B. Waldron, D. Parker, I. Tóth, E. Brücher, F. Rösch, **Zs. Baranyai***
Equilibrium, kinetic and structural properties of gallium(III)- and some divalent metal complexes formed with the new DATA^m and DATA^{5m} ligands.
Chemistry – A European Journal, **2017**, 23, 10358-10371.
 IF: 5.160, független idézők: 16, D1, DOI: <https://doi.org/10.1002/chem.201701508>
 P31. E. Farkas, A. Vágner, R. Negri, L. Lattuada, I. Tóth, V. Colombo, D. Esteban-Gjmez, C. Platas-Iglesias, J. Notni,* **Zs. Baranyai***, G. B. Giovenzana*
PIDAZTA: Structurally Constrained Chelators for the Efficient Formation of Stable Gallium-68 Complexes at Physiological pH
Chemistry – A European Journal, **2019**, 25, 10698-10709.
 IF: 4.857, független idézők: 6, D1, DOI: <https://doi.org/10.1002/chem.201901512>
 P32. G. Nagy, D. Szikra, G. Trencsényi, A. Fekete, I. Garai, A. M. Giani, R. Negri, N. Masciocchi, A. Maiocchi, F. Uggeri, I. Tóth, S. Aime, G. B. Giovenzana,* **Zs. Baranyai***
AAZTA: An Ideal Chelating Agent for the Development of 44 Sc PET Imaging Agents. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, 56, 2118-2122.

- IF: 12.102, független idézők: 36, D1, DOI: <https://doi.org/10.1002/anie.201611207>
- P33. S. Ghiani,* I. Hawala, D. Szikra, Gy Trencsényi, **Zs. Baranyai**, G. Nagy, A. Vágner, R. Stefania, S. Pandey, A. Maiocchi,
Synthesis, radiolabeling, and pre-clinical evaluation of [⁴⁴Sc]Sc-AAZTA conjugate PSMA inhibitor, a new tracer for high-efficiency imaging of prostate cancer
Eur. J. Nuc. Med. Mol. Imag. **2021**, *48*, 2351–2362.
 IF: 10.057, független idézők: 6, D1, DOI: <https://doi.org/10.1007/s00259-020-05130-0>
- P34. M. Perez-Malo, G. Szabó, E. Eppard, A. Vagner, E. Brücher, I. Tóth, A. Maiocchi, H. Suh Eul, Z. Kovács, **Zs. Baranyai**,* F. Roesch*
Improved Efficacy of Synthesizing *M-III-Labeled DOTA Complexes in Binary Mixtures of Water and Organic Solvents. A Combined Radio and Physicochemical Study
Inorganic Chemistry, **2018**, *57*, 6107-6117.
 IF: 4.850, független idézők:14, D1, DOI:<https://doi.org/10.1021/acs.inorgchem.8b00669>
- P35. **Zs. Baranyai**, Gy. Tirscó, F. Rösch*
The Use of the Macrocyclic Chelator DOTA in Radiochemical Separations
Eur. J. Inorg. Chem., **2020**, 36 – 56.
 IF: 2.524, független idézők: 22, Q2, DOI: <https://doi.org/10.1002/ejic.201900706>

Az értekezés anyagából nemzetközi konferenciákon bemutatott fontosabb előadások

10. **Zs. Baranyai**,
Acid, base and autocatalyzed proton exchange as an additional route to enhance the relaxivity of paramagnetic MRI contrast agents; Contrast Media Research Symposium, 2022.08.21 – 25, Annapolis, Egyesült Államok
9. **Zs. Baranyai**,
The proton exchange as an additional route to enhance the relaxivity of paramagnetic MRI contrast agents; STANDING AT THE CROSSROADS: 40 YEARS OF MR CONTRAST AGENTS, 2019.05.9 – 10, Mons, Belgium
8. **Zs. Baranyai**, G. Nagy, D. Szikra, Gy. Trencsényi, A. Fekete, I. Garai, A. M. Giani, R. Negri, N. Masciocchi, A. Maiocchi, F. Uggeri, I. Tóth, S. Aime, G. B. Giovenzana
AAZTA: An Ideal Chelating Agent for the Development of ⁴⁴Sc PET Imaging Agents; ISMEC2018, International Symposium on Metal Complexes, 2018.06.3-7., Firenze, Olaszország
7. **Zs. Baranyai**, A. Maiocchi, S. Aime, A. Vágner, L. Tei, I. Tóth
Unexpectedly high kinetic inertness of a bis-hydrated Gd-complex formed with the cyclohexyl ring fused AAZTA-like ligand Contrast Media Research Symposium, 2017.10.22 – 25, Durango, Egyesült Államok
6. **Zs. Baranyai**, I. Tóth, G. Szabó, A. Vágner, E. Brücher
Kinetics and Mechanisms of the Ga(DOTA)-formation in Ethanol-Water Mixture The 3rd Theranostics World Congress Ga-68 & PRRT, 2015.03.12 – 14, Baltimore, Egyesült Államok
5. **Zs. Baranyai**, E. Brücher, A. Maiocchi, F. Uggeri, I. Tóth, S. Aime
Kinetic properties of Gd-based MRI contrast agents (GdBCAs) near to physiological conditions European Colloquium on Inorganic Reaction Mechanisms 2014.06.17-20, Debrecen
4. A. Takács, R. Napolitano, M. Purgel, A. Bényei, L. Zékány, E. Brücher, I. Tóth, **Zs. Baranyai**, S. Aime
Equilibrium, kinetic and structural properties of lanthanide(III)- complexes formed with a sulphonamide derivative of DO3A; COST TD1004 Action “Theranostics

- Imaging and Therapy: An Action to Develop Novel Nanosized Systems for Imaging-Guided Drug Delivery” Meeting, 2013.09.1-3, Athens, Görögország
3. **Zs. Baranyai**, F. Uggeri, A. Maiocchi, G. B. Giovenzana, C. Cavallotti, A. Takács, I. Bányai, A. Bényei, E. Brücher, S. Aime and Imre Tóth
Equilibrium, Kinetic and Structural Studies of gallium(III)-complexes formed with AAZTA ligand; The 2nd World Congress on Ga-68, 2013,02.28 – 03.02, Chandigarh, India
 2. **Zs. Baranyai**, A. Takács, B. Podolyák, M. Purgel, R. Napolitano, S. Aime, E. Brücher, I. Tóth
Equilibrium, kinetic, relaxation and structural properties of H₃DO3A-sulfonamide ligand and its Ca²⁺, Zn²⁺, Cu²⁺ and Ln³⁺-complexes; International Symposium on Metal Complexes (ISMEC2012), 2012.06.18-22, Lisbon, Portugália
 1. **Zs. Baranyai**, G. B. Giovenzana, F. Uggeri, S. Aime, A. Bényei, E. Brücher.
Thermodynamic and kinetic stabilities of the lanthanide(III)- and some transitional metal complexes formed with the ligand AAZTA; 2nd meeting of Working Group 2 “MRI Contrast Agents” of COST D38, 2008, 02.29 – 03.01, Orleans, Franciaország

Az értekezés témaköréhez kapcsolódó további fontosabb publikációk (2007-től)

(PhD fokozatszerzés óta)

- T1. **Zs. Baranyai**, E. Gianolio, K. Ramalingam, R. Swenson, R. Ranganathan, E. Brücher, S. Aime,*
The effects of intramolecular H-bond formation on the stability constant and water exchange rate of the Gd(III)-diethylenetriamine-N’-(3-amino-1,1-propylenephosphonic)-N, N,N’,N’-tetraacetate complex
Contr. Med. Mol. Imag., **2007**, 2, 94-102.
IF: 1.478, független idézők: 14, Q1, DOI: <https://doi.org/10.1002/cmmi.131>
- T2. F. K. Kálmán, **Zs. Baranyai**, I. Tóth, I. Bányai, R. Király, E. Brücher, S. Aime, X. Sun, A. D. Sherry, Z. Kovács;
Synthesis, Potentiometric, Kinetic, and NMR Studies of 1,4,7,10-Tetraazacyclododecane-1,7-bis(acetic acid)-4,10-bis(methylenephosphonic acid) (DO2A2P) and its Complexes with Ca(II), Cu(II), Zn(II) and Lanthanide(III) Ions
Inorg. Chem., **2008**, 47, 3851-3862.
IF: 4.147, független idézők: 54, D1, DOI: <https://doi.org/10.1021/ic7024704>
- T3. G. B. Giovenzana, **Zs. Baranyai**, S. Aime, C. Cavallotti, D. Imperio, G. Palmisano;
NorDATA: An original ligand based on the norbornane skeleton. Synthesis and thermodynamic characterization of metal complexes
Polyhedron, **2008**, 27, 3683-3687.
IF: 1.801, független idézők: 2, Q2, DOI: <https://doi.org/10.1016/j.poly.2008.09.006>
- T4. F. A. Rojas-Quijano, E. T. Benyó, Gy. Tircsó, F. K. Kálmán, **Zs. Baranyai**, S. Aime, A. D. Sherry, Z. Kovács;
Lanthanide(III) Complexes of Tris(amide) PCTA Derivatives as Potential Bimodal Magnetic Resonance and Optical Imaging Agents
Chemistry - A European Journal, **2009**, 15, 13188-13200.
IF: 5.382, független idézők: 28, D1, DOI: <https://doi.org/10.1002/chem.200901095>
- T5. M. Purgel, **Zs. Baranyai**, A. de Blas, T. Rodríguez-Blas, I. Bányai, C. Platas-Iglesias, I. Tóth;
An NMR and DFT Investigation on the Conformational Properties of Lanthanide(III)-1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetraacetate Analogues Containing Methylenephosphonate Pendant Arms
Inorganic Chemistry, **2010**, 49, 4370–4382.

- IF: 4.326, független idézők: 24, D1, DOI: <https://doi.org/10.1021/ic100177n>
- T6. Z. Pálinkás, **Zs. Baranyai**, E. Brücher, B. Rózsa;
Kinetics of the Exchange Reactions between Gd(DTPA)²⁻, Gd(BOPTA)²⁻, and Gd(DTPA-BMA) Complexes, Used As MRI Contrast Agents, and the Triethylenetetraamine-Hexaacetate Ligand
Inorganic Chemistry, **2011**, *50*, 3471–3478.
IF: 4.601, független idézők: 9, D1, DOI: <https://doi.org/10.1021/ic102390p>
- T7. A. Forgács, G. B. Giovenzana, M. Botta, E. Brücher, I. Tóth, **Zs. Baranyai**
Influence of *gem*-Dimethyl Substitution on the Stability, Kinetics and Relaxometric Properties of PDTA Complexes
Eur. J. Inorg. Chem., **2012**, 2074 - 2086
IF: 3.120, független idézők: 7, Q1, DOI: <https://doi.org/10.1002/ejic.201101294>
- T8. F. A. Rojas-Quijano, Gy. Tircsó, E. T. Benyó, **Zs. Baranyai**, H. T. Hoang, F. K. Kálmán, P. K. Gulaka, V. Kodibagkar, S. Aime, Z. Kovács, A. D. Sherry;
Synthesis and Characterization of a Hypoxia Sensitive Probe for MRI
Chemistry - A European Journal, **2012**, *18*, 9669 - 9676
IF: 5.831, független idézők: 35, D1, DOI: <https://doi.org/10.1002/chem.201200266>
- T9. R. Napolitano, G. Pariani, F. Fedeli, **Zs. Baranyai**, M. Aswendt, S. Aime, E. Gianolio,
Synthesis and Relaxometric Characterization of a MRI Gd-based probe responsive to GAD enzymatic activity
J. Med. Chem., **2013**, *56*, 2466 - 2477
IF: 5.480, független idézők: 23, D1, DOI: <https://doi.org/10.1021/jm301831f>
- T10. M. P. Placidi, M. Botta, K. F. Kálmán, G. E. Hagberg, **Zs. Baranyai**, A. Krenzer, A. K. Rogerson, I. Tóth, N. K. Logothetis, G. Angelovski,
Aryl-Phosphonate Lanthanide Complexes and Their Fluorinated Derivatives: Investigation of Their Unusual Relaxometric Behavior and Potential Application as Dual Frequency H-1/(FMRI)-F-19 Probes
Chemistry - A European Journal, **2013**, *19*, 11644-11660.
IF: 5.696, független idézők: 13, D1, DOI: <https://doi.org/10.1021/jm301831f>
- T11. Gy. Tircsó, Z. Garda, F. K. Kálmán, **Zs. Baranyai**, I. Pócsi, G. Balla, I. Tóth
Lanthanide(III) complexes of some natural siderophores: a thermodynamic, kinetic and relaxometric study
J. Inorg. Biochem. **2013**, *127*, 53-61.
IF: 3.274, független idézők: 8, Q1, DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2013.06.006>
- T12. R. Artali, **Zs. Baranyai**, M. Botta, G. B. Giovenzana, A. Maspero, R. Negri, G. Palmisano, M. Sisti, S. Tollar
Solution thermodynamics, computational and relaxometric studies of ditopic DO3A-based Mn(II) complexes.
New. J. Chem. **2015**, *39*, 539 – 547.
IF: 3.277, független idézők: 8, Q1, DOI: <https://doi.org/10.1039/C4NJ01571A>
- T13. **Zs. Baranyai**, D. Reich, A. Vágner, M. Weineisen, I. Tóth, H. J. Wester, Notni J*
A shortcut to high-affinity Ga-68 and Cu-64 radiopharmaceuticals: one-pot click chemistry trimerisation on the TRAP platform
Dalton Trans., **2015**, *44*, 11137-11146.
IF: 4.177, független idézők: 25, Q1, DOI: <https://doi.org/10.1039/C5DT00576K>
- T14. Z. Garda, A. Forgács, Q. N. Do, F. K. Kálmán, S. Timári, **Zs. Baranyai**, L. Tei, I. Tóth, Z. Kovács, Gy. Tircsó
Physico-chemical properties of Mn(II) complexes formed with cis- and trans-DO2A: Thermodynamic, electrochemical and kinetic studies
J. Inorg. Biochem. **2016**, *163*, 206 - 213

- IF: 3.348, független idézők: 11, Q2, DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2016.07.018>
 T15. M. Pfeifer-Leeg, G. Szabó, **Zs. Baranyai**,* T. Niksch, W. Weigand,* M. Freesmeyer*
Synthesis and Characterization of Ga(III), Y(III), and Lu(III) Complexes with Etifenin and Analogues
ZEITSCHRIFT FÜR ANORGANISCHE UND ALLGEMEINE CHEMIE, **2016**, *642*, 486-491.
 IF: 1.144, független idézők: 2, Q3, DOI: <https://doi.org/10.1002/zaac.201600016>
 T16. A. M. Giani, A. Vagner, R. Negri, **Zs. Baranyai**, G. B. Giovenzana
cis-IPDTA: An original polyaminopolycarboxylic chelating agent from isophoronediamine. Synthesis and thermodynamic characterization of metal complexes.
Polyhedron, **2016**, *109*, 115-119.
 IF: 1.926, független idézők: 3, Q2, DOI: <https://doi.org/10.1016/j.poly.2016.02.010>
 T17. A. Forgács, L. Tei, **Zs. Baranyai**, I. Tóth, L. Zékány, M. Botta
A Bisamide Derivative of [Mn(1,4-DO2A)] - Solution Thermodynamic, Kinetic, and NMR Relaxometric Studies.
Eur. J. Inorg. Chem., **2016**, 1165-1174.
 IF: 2.444, független idézők: 15, Q1, DOI: <https://doi.org/10.1002/ejic.201501415>
 T18. Tircsó Gyula, Brücher Ernő, **Baranyai Zsolt**, Kálmán Ferenc Krisztián, Tóth Imre
Nyíltláncú és makrociklusos aminokarboxilát ligandumok szintézise és fémkomplexeik vizsgálata: koordinációs kémia az orvosi képzés szolgálatában
Magyar Kémiai Folyóirat - Kémiai Közlemények, **2017**, *123*, 82-93.
 IF: –, független idézők: 0, DOI: <https://doi.org/doi:10.24100/MKF.2017.02.82>.
 T19. A. Forgács, L. Tei, **Zs. Baranyai**, D. Esteban-Gomez, C. Platas-Iglesias, M. Botta
Optimising the Relaxivities of Mn²⁺ Complexes by Targeting Human Serum Albumin (HSA).
Dalton Trans., **2017**, *46*, 8494-8504.
 IF: 4.099, független idézők: 12, Q1, DOI: <https://doi.org/10.1039/C7DT01508A>
 T20. Z. Garda Z, E. Molnár, F. K. Kálmán,* R. Botár, V. Nagy, **Zs. Baranyai**, E. Brücher, Z. Kovács, I. Tóth, Gy. Tircsó*
Effect of the nature of donor atoms on the thermodynamic, kinetic and relaxation properties of Mn(II) complexes formed with some trisubstituted 12 membered macrocyclic ligands
Frontiers in Chemistry **2018**, *6*, Paper 232. 14 p.
 IF: 3.782, független idézők: 18, Q1, DOI: <https://doi.org/10.3389/fchem.2018.00232>
 T21. L. Tei,* **Zs. Baranyai**
 Editorial: The Chemistry of Imaging Probes
Frontiers in Chemistry, **2018**, *6*, Paper 253, 2 p.
 IF: 3.782, független idézők: 0, Q1, DOI: <https://doi.org/10.3389/fchem.2018.00253>
 T22. A. Vágner, A. Forgács, E. Brücher, I. Tóth, A. Maiocchi, A. Wurzer, H. J. Wester, J. Notni, **Zs. Baranyai***
Equilibrium Thermodynamics, Formation, and Dissociation Kinetics of Trivalent Iron and Gallium Complexes of Triazacyclononane-Triphosphinate (TRAP) Chelators: Unraveling the Foundations of Highly Selective Ga-68 Labeling
Frontiers in Chemistry, **2018**, *6*, Paper 170, 12 p.
 IF: 3.782, független idézők: 2, Q1, DOI: <https://doi.org/10.3389/fchem.2018.00170>
 T23. G. Ferrauto, D. Delli Castelli, L. Leone, M. Botta, S. Aime, **Zs. Baranyai**, L. Tei*
Modifying LnHPDO3A Chelates for Improved T-1 and CEST MRI Applications
Chemistry - A European Journal, **2019**, *25*, 4184-4193.
 IF: 4.857, független idézők: 3, D1, DOI: <https://doi.org/10.1002/chem.201806023>

- T24. J. Martinelli, E. Callegari, **Zs. Baranyai**, A. Fraccarollo, M. Cossi, L. Tei*
Semi-Rigid (Aminomethyl) Piperidine-Based Pentadentate Ligands for Mn(II) Complexation
Molecules, **2021**, *26*, 5993.
 IF: 4.927, független idézők: 0, Q1, DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules26195993>
- T25. D. Horváth, F. Travagin, N. Guidolin, F. Buonsanti, Gy. Tircsó, I. Tóth, F. Bruchertseifer, A. Morgenstern, J. Notni, G. B. Giovenzana,* **Zs. Baranyai***
Towards ²¹³Bi alpha-therapeutics and beyond: unravelling the foundations of efficient Bi III complexation by DOTP
Inorganic Chemistry Frontiers, **2021**, *8*, 3893-3904.
 IF: 7.779, független idézők: 4, D1, DOI: <https://doi.org/10.1039/D1QI00559F>
- T26. **Zs. Baranyai**, F. Carniato, A. Nucera, D. Horváth, L. Tei, C. Platas-Iglesias,* M. Botta*
Defining the conditions for the development of the emerging class of Fe^{III}-based MRI contrast agents
Chemical Science, **2021**, *12*, 11138-11145.
 IF: 9.969, független idézők: 11, D1, DOI: <https://doi.org/10.1039/D1SC02200H>
- T27. E. Di, Gregorio M. Boccalon, C. Furlan, E. Gianolio, A. Bényei, S. Aime, **Zs. Baranyai**,* G. Ferrauto*
Studies of the hydrophobic interaction between a pyrene-containing dye and a tetra-aza macrocyclic gadolinium complex
Inorganic Chemistry Frontiers, **2022**, *9*, 3494-3504.
 IF: 7.779, független idézők: 0, D1, DOI: <https://doi.org/10.1039/D2QI00596D>
- T28. J. Martinelli, M. Boccalon, D. Horváth, D. Esteban-Gómez, C. Platas-Iglesias, **Zs. Baranyai**, L. Tei*
The critical role of ligand topology: strikingly different properties of Gd(III) complexes with regioisomeric AAZTA derivatives
Inorganic Chemistry Frontiers, **2022**, *9*, 2271-2283.
 IF: 7.779, független idézők: 0, D1, DOI: <https://doi.org/10.1039/D2QI00451H>
- T29. D. Horváth, A. Vágner, D. Szikra, Gy. Trencsényi, N. Demitri, N. Guidolin, A. Maiocchi, S. Ghiani, F. Travagin, G. B. Giovenzana,* **Zs. Baranyai***
Boosting Bismuth(III) Complexation for Targeted α -Therapy (TAT) Applications with the Mesocyclic Chelating Agent AAZTA**
Angew. Chem. Int. Ed. **2022**, *61*, Paper: e202207120.
 IF: 16.823, független idézők: 0, D1, DOI: <https://doi.org/10.1002/anie.202207120>
- T30. J. Martinelli, M. L. Zapelli, M. Boccalon, A. Vágner, G. Nagy, A. Fekete, D. Szikra, Gy. Trencsényi, **Zs. Baranyai**,* L. Tei*
AAZTA-like ligands bearing phenolate arms as efficient chelators for ⁶⁸Ga labelling in vitro and in vivo
Chemistry - A European Journal, **2023**, Paper: e202203798
 IF: 5.020, független idézők: 0, D1, DOI: <https://doi.org/10.1002/chem.202203798>
- T31. A. Nucera, F. Carniato, **Zs. Baranyai**,* C. Platas-Iglesias,* M. Botta*
Characterization of the Fe(III)-Tiron system in solution through an integrated approach combining NMR relaxometric, thermodynamic, kinetic and computational data
Inorganic Chemistry, **2023**,
 IF: 5.436, független idézők: 0, D1, DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.inorgchem.2c04393>

Könyvfejezetek

- K1. S. Aime,* **Zs. Baranyai**, E. Gianolio, E. Terreno; **Paramagnetic contrast agents.** in

- Molecular and Cellular MR Imaging*, Eds. M. M. J. Modo and J. W. M. Bulte, CRC Press, Taylor & Francis, **2007**, p.37-59.
független idézők: 4, DOI: 10.1201/9781420004090-3
- K2. E. Brücher,* **Zs. Baranyai**, Gy. Tircsó:
The Future of Biomedical Imaging: Synthesis and Chemical Properties of the DTPA and DOTA Derivative Ligands and Their Complexes in *Biomedical Imaging: The Chemistry of Labels, Probes and Contrast Agents*, Ed. Martin Braddock, Royal Society of Chemistry, **2012**, p. 208-260.
független idézők: 5, DOI: <https://doi.org/10.1039/9781849732918-00208>
- K3. E. Brücher,* Gy. Tircsó, **Zs. Baranyai**, Z. Kovács, A. D. Sherry
Stability and toxicity of contrast agents in *The Chemistry of Contrast Agents in Medical Magnetic Resonance Imaging, 2nd Edition* Eds. Merbach A, Helm L, Tóth E, Chichester: John Wiley&Sons, Ltd., **2013**, p. 157-208.
független idézők: 49, DOI: <https://doi.org/10.1002/9781118503652.ch4>
- K4. Q. N. Do, J. S. Ratnakar, Z. Kovács, Gy. Tircsó,* F. K. Kálmán, **Zs. Baranyai**, E. Brücher and I. Tóth, **General Synthetic and Physical Methods**, in *Contrast Agents for MRI: Experimental Methods* Eds Valerie C. Pierre and Matthew J. Allen RSC publishing, UK, **2018**, pp. 1-120
független idézők: 8, DOI: <https://doi.org/10.1039/9781788010146-00001>
- K5. L. Helm* , J. R. Morrow, B. J. Christopher, F. Carniato, M. Mauro* , M. Braun, **Zs. Baranyai**, P. R. Paradela, R. M. Figueroa, D. E. Gómez, C. P. Iglesias* , S. J. Timothy, **Gadolinium-based Contrast Agents** in *Contrast Agents for MRI: Experimental Methods* Eds Valerie C. Pierre and Matthew J. Allen RSC publishing, UK, **2018**, pp. 121 – 242
független idézők: 19, DOI: DOI <https://doi.org/10.1039/9781788010146-00121>
- K6. S. Pandey, G. B. Giovenzana, D. Szikra, **Zs. Baranyai***
Positron Emission Tomography (PET) Driven Theranostics in *Metal Ions in Bio-Imaging Techniques*, Eds. A. Sigel, E. Freisinger, R. K. O. Sigle, Berlin, Németország, De Gruyter publishing, **2021**, pp. 315 – 346.
független idézők: 0, DOI: <https://doi.org/10.1515/9783110685701-017>

Szabadalmak

- S1. **Zs. Baranyai**, E. Brücher, F. Uggeri, A. Maiocchi, S. Bussi
New use of l-histidine and derivatives thereof
Lajstromszám: WO2013017475
Benyújtás éve: 2011, Független idéző: 1
- S2. **Zs. Baranyai**, Z. Garda, F. K. Kálmán, L. Krusper, Gy. Tircsó, I. Tóth, S. Ghiani, A. Maiocchi
Ethylenediaminetetraacetic acid bis(amide) derivatives and their respective complexes with Mn(II) ion for use as MRI contrast agent.
Lajstromszám: WO2016135234
Benyújtás éve: 2015, Független idéző: 0
- S3. R. Napolitano, L. Lattuada, **Zs. Baranyai**, N. Guidolin, G. Marazzi
Gadolinium bearing pcta-based contrast agents
Lajstromszám: WO2020030618
Benyújtás éve: 2018, Független idéző: 1
- S4. **Zs. Baranyai**, S. Ghiani, A. Maiocchi, I. Hawala
Chelating aazta conjugates and complexes thereof
Lajstromszám: WO2020099398
Benyújtás éve: 2018, Független idéző: 1

S5. **Zs. Baranyai**, M. Bocalon, F. Buonsanti, F. Crivellin, A. Maiocchi, R. Mazzon, F. Tedoldi, F. Uggeri

Pharmaceutical compositions of gadolinium-based contrast agents

Lajstromszám: WO2021078726

Benyújtás éve: 2019, Független idéző: 0

Tudományometriai adatok

	Tudományos közlemények (szabadalmakkal együtt)	A tud. fokozat megszerzése óta (2007)	Összesen
1.0.	Összes közleményeinek száma	75	81
1.1.	Közlemények SCI referált folyóiratban	62	67
	ebből első vagy levelező szerzőként*	39	39
	egy-szerzős közlemény	-	-
1.2.	Közlemények magyar nyelvű folyóiratban	-	-
	ebből első vagy levelező szerzőként	-	-
	egy-szerzős közlemény	-	-
1.3	Megadott alapszabadalmak száma	5	5
1.4	Közlemény egyéb nemzetközi folyóiratokban	-	-
1.5	Közlemény egyéb magyar nyelvű folyóiratokban	-	-
1.6	Kongresszusi kiadványban (proceedings: teljes munka, nem rövid kivonat)	-	-
1.7	Összefoglaló közlemények	8	9
	Összefoglaló cikk idegen nyelvű	2	2
	Összefoglaló cikk magyar nyelvű	1	1
	önálló könyv	-	-
	könyvfejezet	5	6
	szerkesztett könyv	-	-
	felsőoktatási tankönyv	-	-
	felsőoktatási tankönyvfejezet	-	-

* 27 levelező szerzős, 15 első szerzős és 3 első és levelező szerzős publikáció

További adatok	
Összes dolgozatának idézettsége, önhivatkozás nélkül	1061
Közleményeinek összesített impakt faktora	335,53
a pályázóra jutó frakcionált dolgozatszám	12,4415
a pályázóra jutó frakcionált hatás	45,226
a pályázóra jutó frakcionált idézettség	155,8517
Hirsch index	26
A legmagasabb impakt faktorral rendelkező 5 közlemény összes impakt faktora	58,776
Az 5 legmagasabb független idézettségű közlemény idézettsége	259
A pályázó által minősítésre kiválasztott dolgozatok száma	20
azok összesített impakt faktora	125,06
azok összes idézettsége	466
ebből a pályázóra jutó frakcionált dolgozatszám	3,3132
ebből a pályázóra jutó frakcionált hatás	17,527
ebből a pályázóra jutó frakcionált idézettség	68,738