



KAPITAŁ LUDZKI
NARODOWA STRATEGIA SPÓJNOŚCI



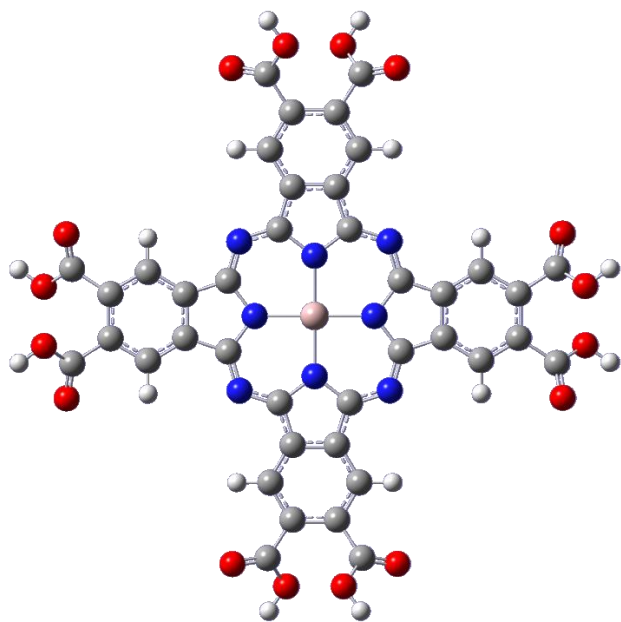
Politechnika
Wroclawska



UNIA EUROPEJSKA
EUROPEJSKI
FUNDUSZ SPOŁECZNY



Oktakarboksyftalocyjaniny – obiecujące związki w terapii fotodynamicznej PDT



Marta Kliber

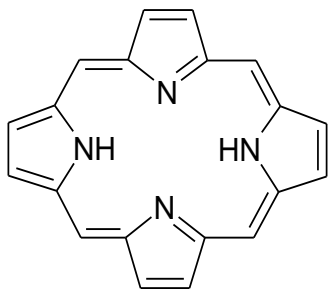
Joanna Nackiewicz

Małgorzata A. Broda

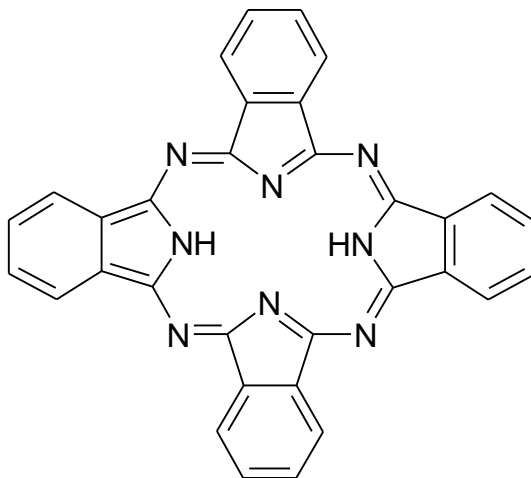
Marta Kliber jest stypendystką projektu „Stypendia doktoranckie - inwestycja w kadrę naukową województwa opolskiego” współfinansowanego przez Unię Europejską w ramach Europejskiego Funduszu Społecznego



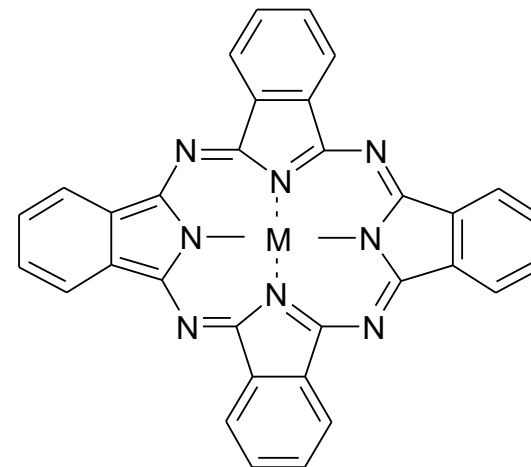
Ftalocyjaniny (tetraazabenzoporfiryny) to grupa związków chemicznych będących pochodnymi porfiryny. Nie występują w przyrodzie, uzyskuje się je na drodze syntezy chemicznej.



porfina



ftalocyjanina



kompleks ftalocyjaniny
z metalem

H																	He
Li	Be											B	C	N	O	F	Ne
Na	Mg											Al	Si	P	S	Cl	Ar
K	Ca	Sc	Ti	V	Cr	Mn	Fe	Co	Ni	Cu	Zn	Ga	Ge	As	Se	Br	Kr
Rb	Sr	Y	Zr	Nb	Mo	Tc	Ru	Rh	Pd	Ag	Cd	In	Sn	Sb	Te	I	Xe
Cs	Ba	La	Hf	Ta	W	Re	Os	Ir	Pt	Au	Hg	Tl	Pb	Bi	Po	At	Rn
Fr	Ra	Ac	Rf	Db	Sg	Bh	Hs	Mt	Ds	Rg	Cn	Uut	Uuq	Uup	Uuh	Uus	Uuo

Ce	Pr	Nd	Pm	Sm	Eu	Gd	Tb	Dy	Ho	Er	Tm	Yb	Lu
Th	Pa	U	Np	Pu	Am	Cm	Bk	Cf	Es	Fm	Md	No	Lr



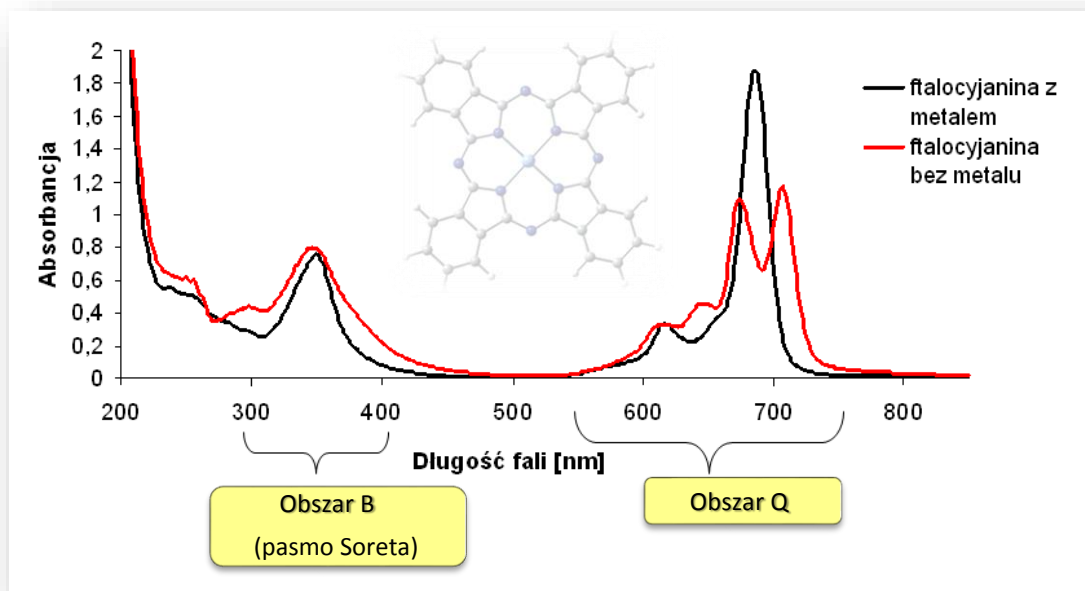
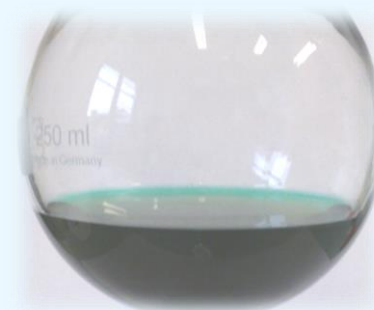
Układ okresowy przedstawiający pierwiastki, których kationy mogą tworzyć związki kompleksowe z ligandem ftalocyjaniny



Właściwości fizykochemiczne ftalocyjanin



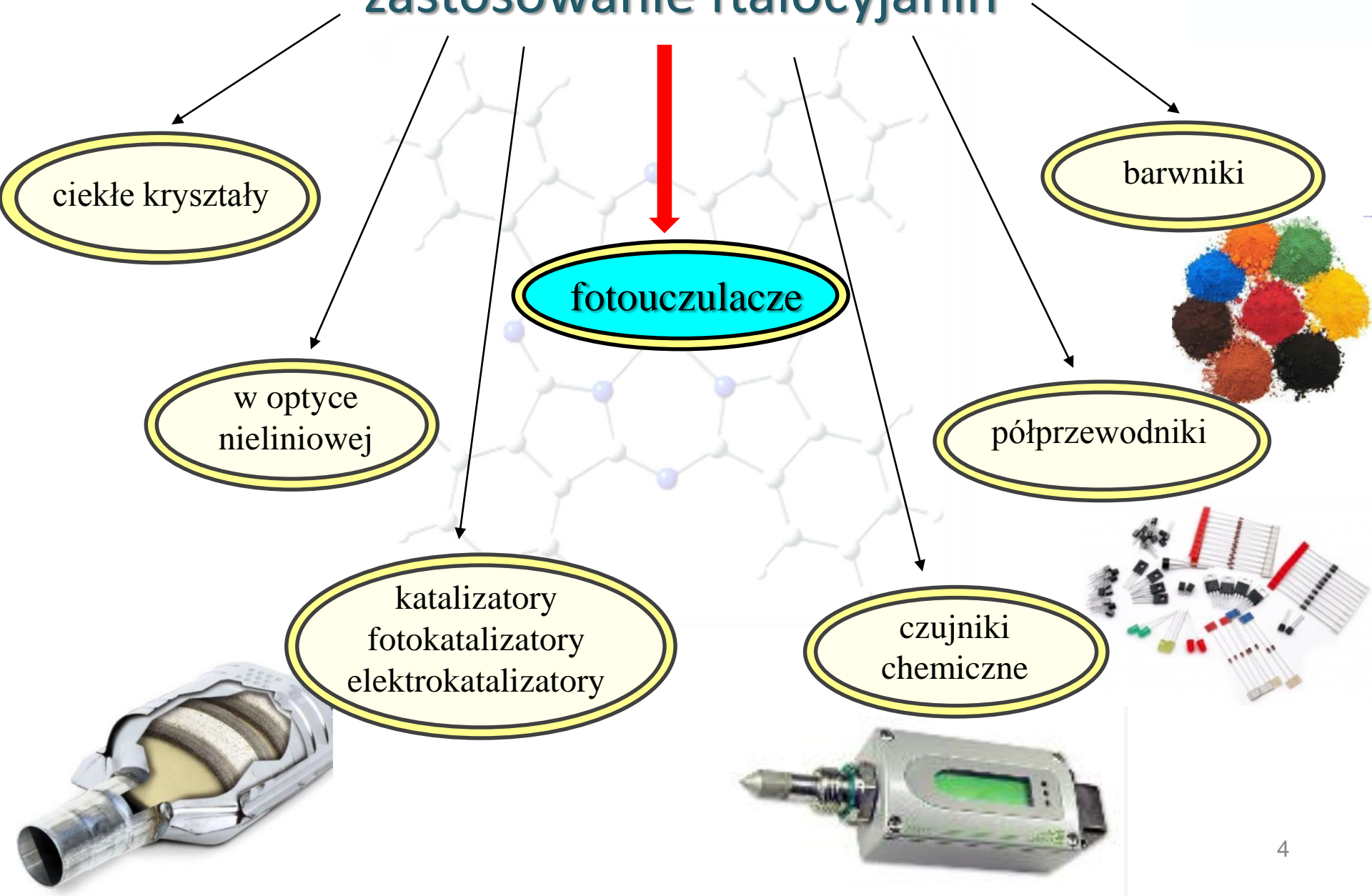
- **barwne**
- trwałe w różnych środowiskach
- **odporne termicznie**
- większość ftalocyjanin odpornych na działanie światła
- **asocjują (multimeryzują)**
- niska rozpuszczalność niepodstawionych ftalocyjanin w większości rozpuszczalników
- **właściwości fotochemiczne (fotosensybilizacyjne), katalityczne, elektrochemiczne**



Widmo UV-Vis ftalocyjaniny bez metalu i metaloftalocyjaniny



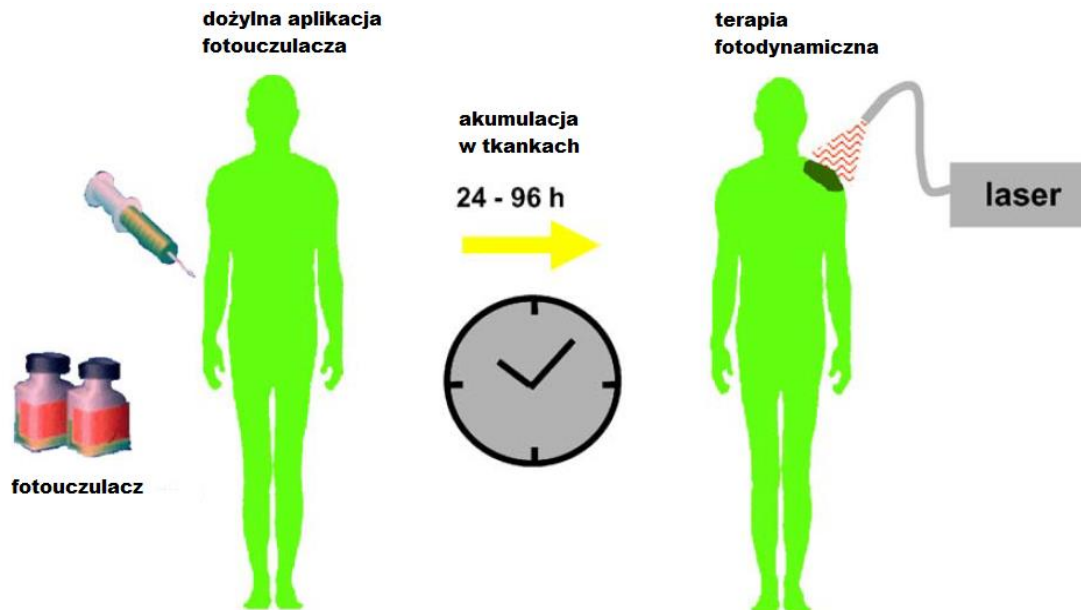
Obecne i potencjalne zastosowanie ftalocyjanin



Terapia fotodynamiczna (ang. photodynamic therapy – PDT) jest formą fotochemioterapii, która polega na aktywacji światłem leków – fotouczulaczy. Wzbudzony fotouczulacz, w obecności tlenu, generuje reaktywne formy tlenu (ROS - ang. reactive oxygen species), które prowadzą do śmierci chorobowo zmienionych komórek i tkanek.

Zainicjowanie reakcji fotodynamicznej wymaga trzech podstawowych składników:

- **fotosensybilizatora** uczulającego tkankę nowotworową na działanie światła
- **źródła światła** zdolnego do wzbudzenia zakumulowanego w tkance nowotworowej fotouczulacza
- **tlenu** rozpuszczonego w tkance

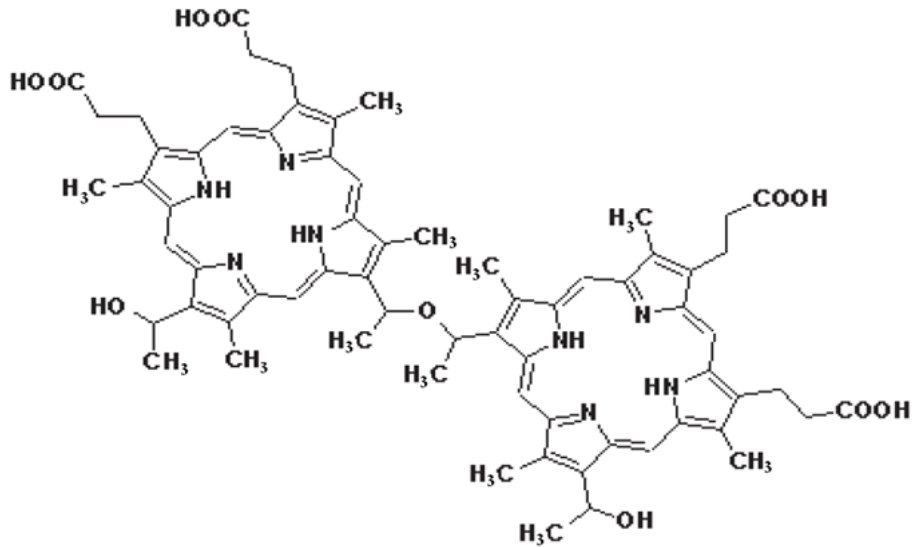


Przebieg terapii fotodynamicznej PDT przy użyciu dożylnego fotouczulacza

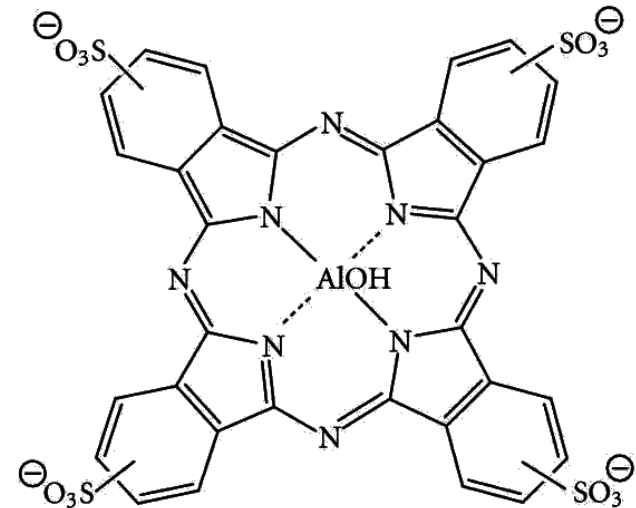
A. C. Kübler, Med. Laser Appl. 20 (2005) 37–45



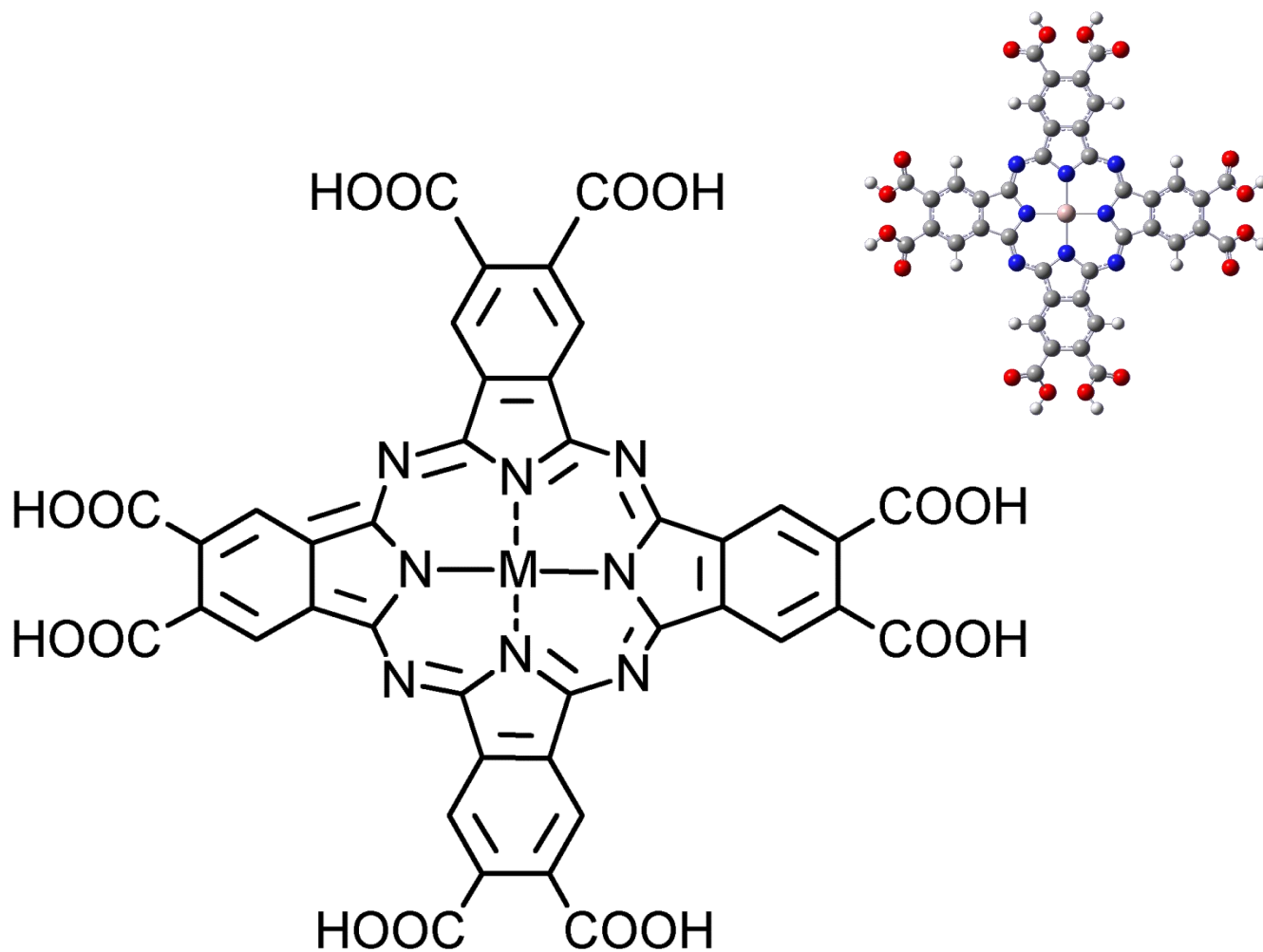
Fotosensybilizatory



Fotosensybilizator pierwszej generacji – Photofrin[®]

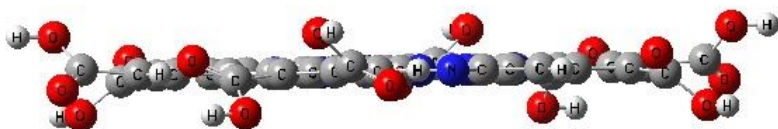
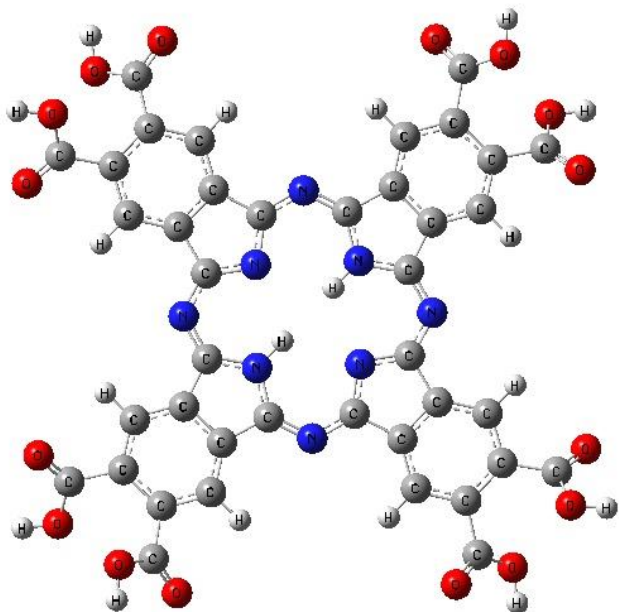


Fotosensybilizator drugiej generacji – Photosens[®]

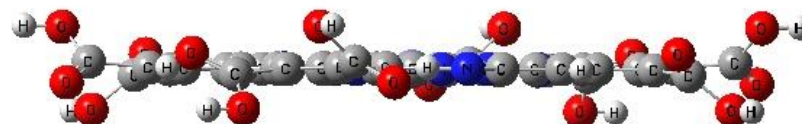
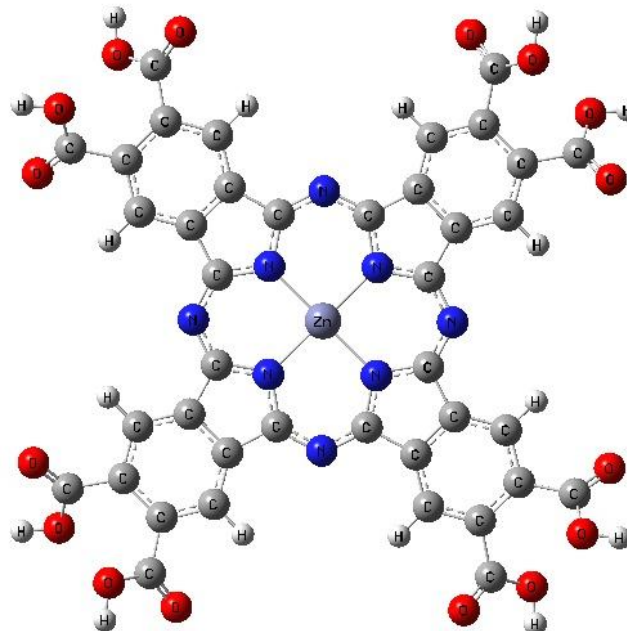


Wzór oktakarboksyftalocyjaniny metalu, M = Zn

H₂PcOC (oktakarboksyftalocyjanina bez metalu)



ZnPcOC (oktakarboksyftalocyjanina cynku)

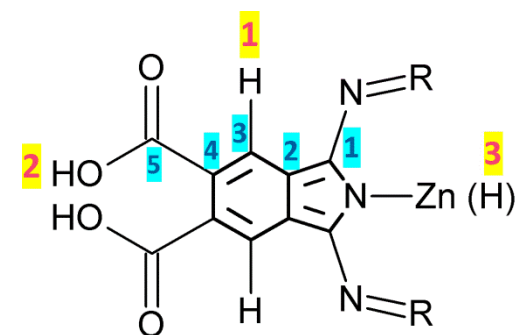


Obliczenia wykonano metodą B3LYP/6-31G(d)



Obliczone i eksperymentalne przesunięcia chemiczne ^1H i ^{13}C NMR dla H_2PcOC i ZnPcOC

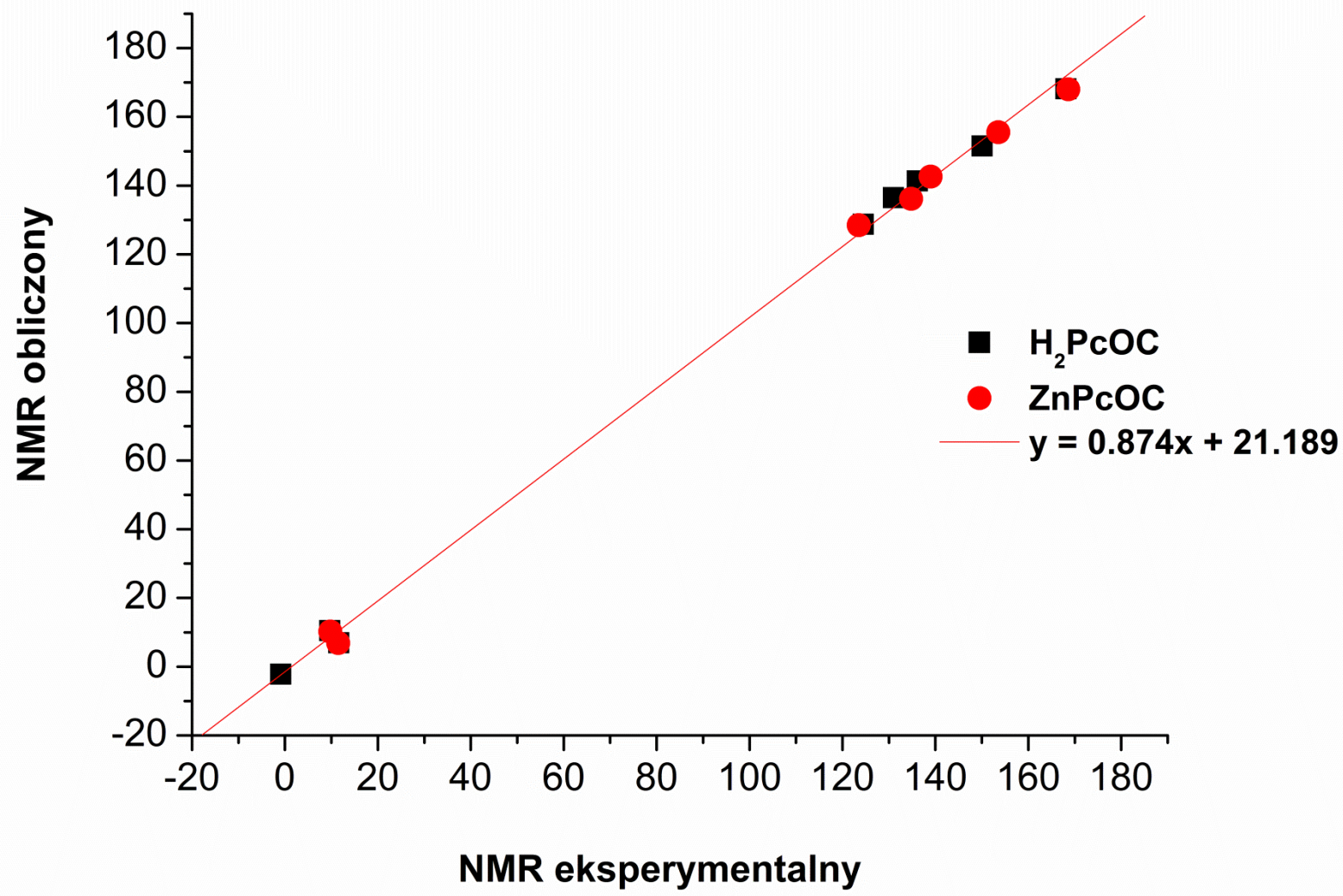
Atom	H_2PcOC		ZnPcOC	
	δ_{obl}	δ_{exp}	δ_{obl}	δ_{exp}
^1H NMR				
1	10,435	9,700	10,23	9,759
2	6,913	11,821 11,599	6,859	11,651 11,463
3	-2,205	-0,881	-	-
^{13}C NMR				
1	151,47	150,07	155,49	153,54
2	141,34	136,14	142,60	138,98
3	128,72	124,50	128,49	123,50
4	136,46	131,00	136,12	134,78
5	168,13	168,14	167,98	168,62



Obliczenia parametrów NMR wykonano metodą B3LYP/STO-3Gmag

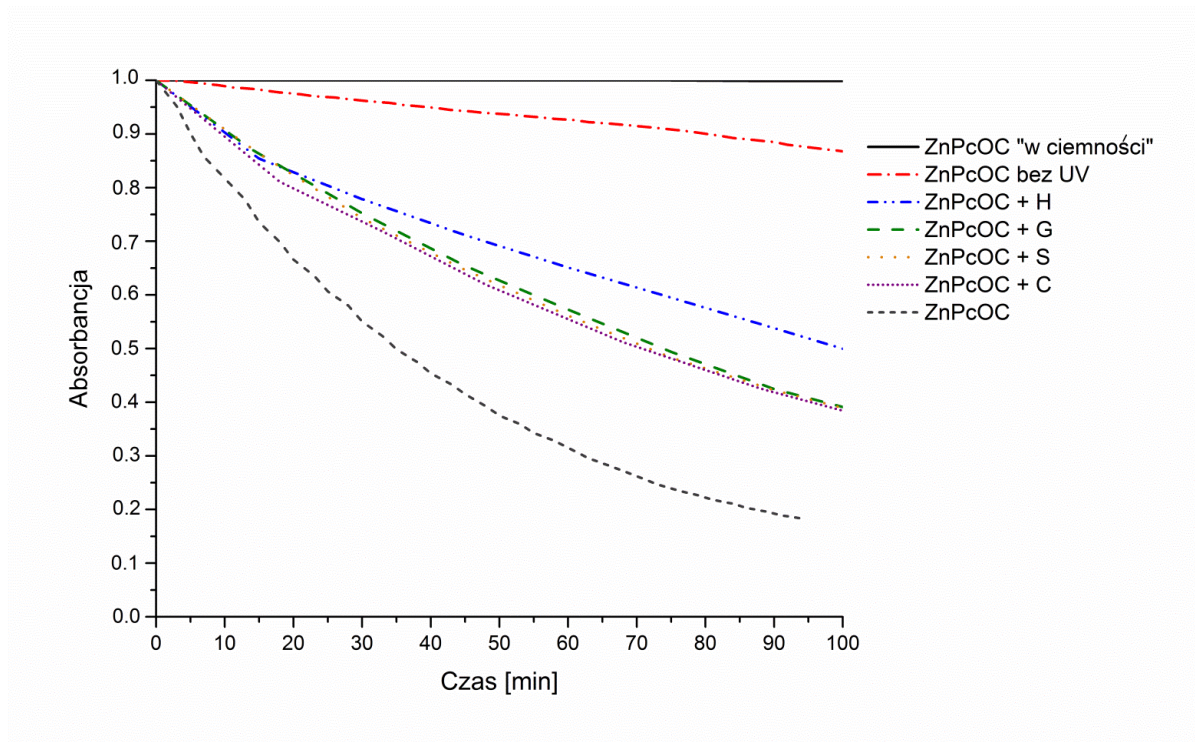


^1H NMR i ^{13}C NMR



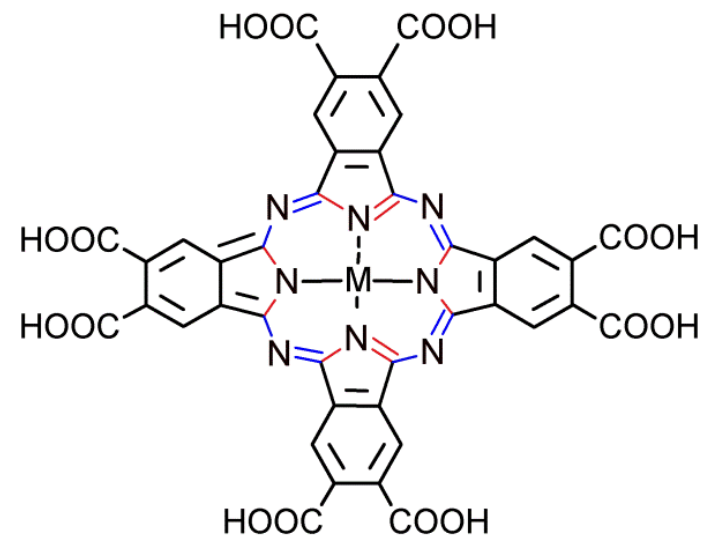
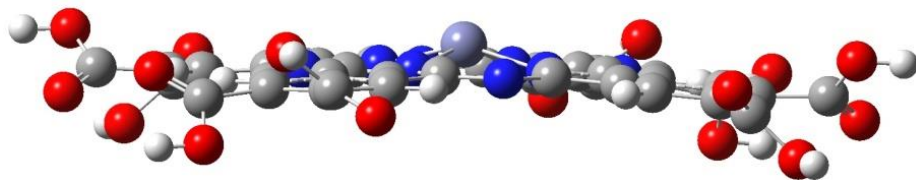
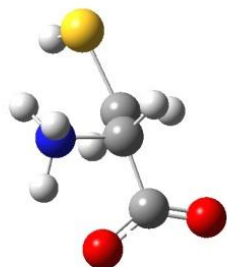


oktakarboksyfталocyjaniny cynku z aminokwasami



Kinetyczne stałe szybkości fotodegradacji ZnPcOC (pH=7,0) z aminokwasami pod wpływem działania promieniowania UV

$k \cdot 10^3 [\text{min}^{-1}]$				
ZnPcOC + H	ZnPcOC + G	ZnPcOC + S	ZnPcOC + C	ZnPcOC
7,41	10,91	10,79	11,62	21,9



Struktura kompleksu ZnPcOC z cysteiną obliczona metodą B3LYP/6-31G(d)

Energie oddziaływania i wybrane parametry geometryczne dla kompleksu ZnPcOC z aminokwasami

Kompleks	$E_{\text{oddział.}}$ kcal/mol	Odległość Zn...O (N)	C-N między układami izoindolowymi	C-N w układach izoindolowych
ZnPcOC	-	-	1,329	1,373
ZnPcOC + C	25,5	2,079	1,330	1,368
ZnPcOC + G	24,8	2,085	1,330	1,368
ZnPcOC + S	26,8	2,073	1,330	1,367
ZnPcOC + H	31,6 30,82(N)	2,053 2,119 (N)	1,330 1,330(N)	1,367 1,369(N)

Obliczenia wykonano metodą B3LYP/6-31G(d)



Literatura:

- 1) Josefsen L. B., Boyle R. W., *Photodynamic Therapy and the Development of Metal-Based Photosensitizers*, Hindawi Publishing Corporation Metal – Based Drugs, (2008) 1–24
- 2) Kolarova H., Nevrellova P., Bajgar R., Jirova D., Kejllova K., Strnad M., In vitro photodynamic therapy on melanoma cell lines with phthalocyanine, *Toxicology in Vitro* 21, (2007) 249–253
- 3) Hamblin M. R., Demidova T. N., *Mechanisms of low level light therapy*, Proc. of SPIE 6140 614001, (2006) 1–12
- 5) Trytek M., Makarska M., Polska K., Radzki S., Fiedurek J., *Porfiryny i ftalocyjaniny. Cz.I. Właściwości i niektóre zastosowania*, *Biotechnologia*, 4 (71) (2005) 109–127
- 6) Nowis D., Stokłosa T., Legat M., Issat T., Jakóbsiak M., Gołąb J., The influence of photodynamic therapy on the immune response, *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy* 2, (2005) 283–298
- 7) Brown S. B., Brown E. A., Walker I., *The present and future role of photodynamic therapy in cancer treatment*, *The Lancet Oncology* 5, (2004) 497 – 508
- 8) Nackiewicz J., Suchan A., Waclawek W., Lis S., Hnatejko Z., *Stale multimeryzacji oktakarboksyftalocyjanin w roztworach*, *Na pograniczu Chemii i Biologii*, Tom XI, (2004) 267–274
- 9) Castano A. P., Demidova T. N., Hamblin M.R., *Mechanisms in photodynamic therapy: part one – photosensitizers, photochemistry and cellular localization*, *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy* 1, (2004) 279–293
- 10) Podbielska H., Sieroń A., Stręk W., *Diagnostyka i terapia fotodynamiczna*, Urban and Partner, Wrocław, (2004) 1–32
- 11) Nackiewicz J., Waclawek W., Suchan A., *Wpływ asocjacji ftalocyjanin na ich właściwości spektralne*, *Na pograniczu Chemii i Biologii*, Tom IX, (2003) 95 – 102
- 12) Graczyk A., *Fotodynamiczna metoda rozpoznawania i leczenia nowotworów*, Dom Wyd. „Bellona”, Warszawa, (1999) 21–74
- 13) C.C. Leznoff and A.B.P. Lever: *Phthalocyanines properties and applications*, vol. 1. New York: VCH Publishers Inc; 1989.
- 14) G.K. Karaoğlan, G. Gümrükçü, A. Koca, A. Gül, U. Avciata: Synthesis and characterization of novel soluble phthalocyanines with fused conjugated unsaturated groups. *Dyes Pigm* 2011, 90, pp.11-20.
- 15) M.R. Ke, J.D. Huang, S.M. Weng: Comparison between non-peripherally and peripherally tetra-substituted zinc(II) phthalocyanines as photosensitizers: Synthesis, spectroscopic, photochemical and photobiological properties. *J Photochem Photobiol A: Chem* 2009, 201, pp.23-31.
- 16) S.B. Brown, E.A. Brown, I. Walker: The present and future role of photodynamic therapy in cancer treatment, *Lancet Oncol* 2004, 5, pp.497-508.
- 17) I. Acar, Z. Bıyıklıoğlu, M. Durmuş, H. Kantekin: Synthesis, characterization and comparative studies on the photophysical properties of peripherally and non peripherally tetra-substituted zinc(II) phthalocyanines. *J Organomet Chem* 2012, 708-709, pp.1-45.
- 18) Gaussian 09, Revision B.01, M.J. Frisch *et.al.* Gaussian, Inc., Wallingford CT 2009.



Dziękuję za uwagę!

Marta Kliber jest stypendystką projektu „*Stypendia doktoranckie - inwestycja w kadrę naukową województwa opolskiego*” współfinansowanego przez Unię Europejską w ramach Europejskiego Funduszu Społecznego.