

ABSTRAKT

Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra: Katedra farmaceutické chemie a farmaceutické analýzy

Kandidát: Mgr. Lucia Rychvalská

Školiteľ: prof. PharmDr. Petr Zimčík, PhD.

Dizertačná práca: Syntéza fotoaktívnych derivátov ftalocyanínov a štúdium ich biologickej aktivity

Ftalocyaníny (Pc) sú makrocyclické látky s konjugovaným systémom dvojitých väzieb, vďaka ktorému absorbujú svetlo z oblasti 650 – 750 nm. Vyznačujú sa aj vysokou produkciou singletového kyslíka, a preto sú vhodné na použitie pri fotodynamickej terapii ako fotosenzitizéry. Majú ale planárne aromatické jadro, a preto tvoria vo vodnom prostredí neúčinné agregáty. Existuje niekoľko stratégií na zamedzenie agregácie Pc, pričom táto dizertačná práca je zameraná na zamedzenie agregácie pomocou supramolekulárnych interakcií s kukurbiturilom (CB). Subftalocyaníny (SubPc) sú podobné makrocyclické látky zložené z troch (namiesto štyroch) izoindolových podjednotiek s centrálnym atómom bóru, ktorý viaže aj axiálny substituent. Vďaka ich kužeľovitému tvaru a axiálnej substitúcii sú síce vo vode menej agregované, ale často nerozpustné a interakcia s CB by mala spôsobiť zlepšenie týchto vlastností.

Prvá časť dizertačnej práce je venovaná syntéze Pc s aminoadamantylovými substituentmi na makrocyclickom jadre v α alebo β polohe, pretože 1-aminoadamantán tvorí veľmi stabilné supramolekulárne komplexy s CB[7]. Nasledovalo štúdium interakcie najprv ftalonitrilových prekursorov a následne aj Pc s CB[7]. Ftalonitrilový prekursor tvorí s CB[7] stabilný komplex v pomere 1 : 1 s asociačnou konštantou okolo 10^{12} M^{-1} . Tvorba tejto interakcie bola viditeľná aj pomocou NMR, kde bol viditeľný posun signálov adamantánu pri tvorbe komplexu s CB[7]. Interakcia Pc a CB[7] bola sledovaná taktiež pomocou NMR a následne aj pomocou sledovania zmien absorpčných a fluorescenčných spektier. Všetky Pc boli vo vode agregované (β substituované Pc viac ako α) a po postupnom pridávaní CB[7] dochádzalo k čiastočnej monomerizácii Pc. Komplex Pc-CB[7] mal nižšie hodnoty $\log P$ v porovnaní so samotným Pc, čo znamená zvýšenie jeho hydrofilnity. Biologické *in vitro* testovanie ale nepotvrdilo zvýšenie fotodynamickej aktivity, ktorú mala spôsobiť zvýšená monomerizácia Pc. Bolo to spôsobené nízkym vstupom Pc-CB[7] komplexu do buniek, keďže tento komplex je príliš objemný a hydrofilný.

Druhá časť dizertačnej práce je venovaná syntéze SubPc s aminoadamantylovými substituentmi na makrocyclickom jadre a objemným lipofilným substituentom v axiálnej polohe, ktorý je dôležitý pre vnorenie SubPc do membrány buniek. Výsledky štúdia vlastností SubPc-CB[7] pomocou fluorescenčných spektier boli nekonzistentné a aj keď pri jednej látke boli pozorované zmeny po pridaní CB[7], nebolo možné jasne určiť za akých podmienok sa tvorí supramolekulárny komplex. Biologické testovanie bolo neúspešné, pretože ani jeden pripravený SubPc nevykazoval žiadnu fotodynamickú aktivitu, či už samostatne alebo po pridaní CB[7].

Tretia časť dizertačnej práce je venovaná syntéze α -aminoftalocyanínov, ktoré majú absorpčné maximum v blízkej IČ oblasti a následne štúdiu ich vlastností v kyslom prostredí. V prítomnosti kyseliny dochádza k protonizácii dusíkov periférnych amínov a následne aj azometínových dusíkov makrocyclického jadra.

Posledná časť dizertačnej práce je venovaná štúdiu uvoľňovania látok z lipozómov po aktivácii svetlom. Systémy na dodávanie liečiv, ako napríklad lipozómy alebo nanočastice, zlepšujú vlastnosti liečiv a sú stále častejšie využívané. Uvoľnenie liečiva do organizmu je ale často nešpecifické, preto sú vyvíjané také systémy, ktoré by liečivo uvoľnili na podnet, ako napríklad svetlo, pH alebo teplota. V mojej dizertačnej práci boli testované 2 typy lipozómov (EYPC a DOPC) a 2 látky, ktoré boli z nich uvoľňované (akridínová oranž (AO) a doxorubicín (DOX)). V membráne lipozómov boli inkorporované rôzne amfifilné Pc, ktoré po ožiarení svetlom produkujú singletový kyslík, ktorý spôsobuje narušenie lipozómov a uvoľnenie AO/DOX. Bolo zistené, že okrem množstva produkovaného kyslíka závisí rýchlosť uvoľnenia látky z lipozómov aj na agregácii Pc a na hodnote absorpcie pri excitačnej vlnovej dĺžke. Obidve látky sa rýchlejšie uvoľňovali z DOPC lipozómov, ktoré obsahujú viac dvojité väzby, ktoré sú tak náchylnejšie na oxidáciu singletovým kyslíkom.