SISTEME POLIMERICE DIN METALOFTALOCIANINĂ DE ZINC CU CHITOSAN PENTRU TERAPIA FOTODINAMICĂ

Ion BULIMESTRU, Nelea POPA, Ştefan ROBU,
Pavel ŢIULEANU, Ion LUNGU, Tamara POTLOG
CZU: 546.47+678.7 ***bulimestru@gmail.com*, *tpotlog@gmail.com***

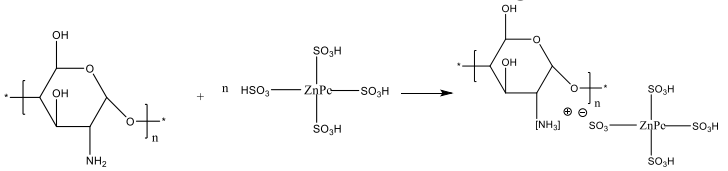
Ftalocianinele ionilor metalelor de tranziţie [1], în special ai celor diamagnetici [2], şi-au găsit diverse aplicaţii în biomedicină, îndeosebi în calitate de fotosensibilizatori pentru terapia fotodinamică. Aplicabilitatea metaloftalocianinelor pe rol de fotosensibilizatori pentru terapia fotodinamică depinde de capacitatea acestora de a popula starea triplet, care reacţionează ulterior cu starea de bază a oxigenului molecular prin transfer de energie pentru a genera specii reactive de oxigen, care sunt principalul agent citocid responsabil de distrugerea selectivă a celulelor tumorale. Materialele obţinute la doparea metaloftalocianinelor cu nanoparticule de diferite materiale (Au, Ag, oxizi) [3] sunt şi mai atractive pentru terapia fotodinamică datorită capacităţii compozitelor rezultate de a spori selectivitatea faţă de celulele tumorale-ţintă ca rezultat al creşterii permeabilităţii şi retenţiei.

Chitosanul, o polizaharidă cationică liniară, este utilizat pentru obţinerea a mai multor materiale hibride, jucând rolul de transportator de medicamente în terapeutică [4]. Acest lucru se datorează proprietăţilor unice ale chitosanului, care includ biocompatibilitatea, biodegradabilitatea, lipsa toxicităţii şi solubilitatea acestuia în soluţii apoase. Prezenţa grupărilor amine reactive din compoziţia sa permite formarea legăturilor de diferită natură cu alte molecule, având ca rezultat modificarea biopolimerului, făcându-l foarte valoros pentru diferite aplicaţii. Chitosanul poate forma legături azot-metal cu nanoparticulele de aur sau argint generând nanocompozite care pot fi folosite ca agenţi terapeutici pentru ablaţia fototermală a celulelor canceroase [5].

În lucrare au fost analizate sisteme obţinute din biopolimerul natural chitosan cu tetrasulfoftalocianina de zinc ZnPc-$(SO_3H)_4$. Tetrasulfoftalocianina de zinc a fost obţinută prin tratarea ftalocianinei de zinc (ZnPc) cu oleum, reacţie urmată de interacţiunea amestecului reactant cu carbonat de sodiu şi, la final, cu soluţie de acid clorhidric.

Purificarea ZnPc-$(SO_3H)_4$ a fost efectuată prin recristalizare din dimetilformamidă. Prezenţa grupelor -SO_3H în metaloftalocianină se observă în spectrul IR la 1089 cm^{-1}.

Ulterior, ZnPc-$(SO_3H)_4$, dizolvat în DMF, a fost adăugat prin picurare şi agitare continuă la soluţia apoasă de chitosan. Interacţiunea metaloftalocianinei, ZnPc-$(SO_3H)_4$, cu chitosanul are caracter electrostatic şi decurge conform schemei:



Formarea complexului chitosanului cu sulfoftalocianina de zinc(II) este confirmată de modificările frecvenţelor de absorbţie ale grupelor SO_3^- din fragmentul ftalocianinei şi NH_3^+ din cel al chitosanului. În spectrele IR ale compozitului, benzile simetrice (1521 şi 1537 cm^{-1}) şi antisimetrice (1558 cm^{-1}) ale legăturilor H-N-H din grupele NH_3^+ sunt deplasate cu 5-10 cm^{-1} spre numere de undă mai mari, iar banda oscilaţiilor de valenţă ale grupării SO_3^- (1089 cm^{-1}) este deplasată cu 6-10 cm^{-1} spre numere de undă mai mici.

În Figură sunt prezentate spectrele de absorbţie ale tetrasulfoftalocianinei de zinc şi ale complexului chitosanului cu acesta, care confirmă formarea complexului chitosanului cu ZnPc-$(SO_3H)_4$.

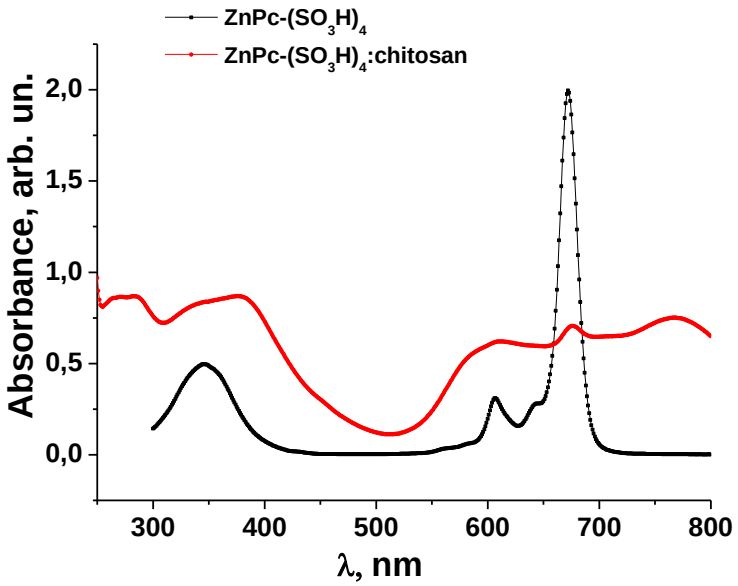


Fig. Spectrele de absobţie ale tetrasulfoftalocianinei de zinc ZnPc-$(SO_3H)_4$ şi a complexului metaloftalocianinei, ZnPc-$(SO_3H)_4$, cu chitosan

În ambele spectre sunt prezente benzile de absorbţie B şi Q. ZnPc-$(SO_3H)_4$ prezintă un spectru de absorbtie cu două benzi electronice principale: banda Q, cu un maxim intens în jurul valorii de 672 nm şi banda Soret având maximul la aproximativ 350 nm. Ataşarea chitosanului lărgeşte ambele benzi şi le deplasează spre lungimi de undă mai mari. Mai mult ca atât, banda Q scindează în trei benzi, având o bandă situată în infraroşu apropiat la aproximativ 770 nm.

Compozitul obţinut va servi în calitate de matrice pentru doparea cu particule nanodimensionale de metale nobile (Au, Ag) în vederea elaborării unor sisteme din metaloftalocianină polimerică, care sunt extrem de eficiente în terapia fotodinamică.

Referințe:

1. MONRO, S. et al. Transition Metal Complexes and Photodynamic Therapy from a Tumor-Centered Approach: Challenges, Opportunities, and Highlights from the Development of TLD1433. In: *Chem. Rev.* 2019, 119, pp. 797-828. doi: 10.1021/acs.-chemrev.8b00211.
2. LO, P.-C. et al. The unique features and promises of phthalocyanines as advanced photosensitisers for photodynamic therapy of cancer. In: *Chem. Soc. Rev.*, 2020, 49, pp. 1041-1056. doi: 10.1039/c9cs00129h.
3. NYOKONG, T., ANTUNES, E. Influence of nanoparticle materials on the photophysical behavior of phthalocyanines. In: *Coord. Chem. Rev.* 257, pp. 2401-2418. doi: 10.1016/j.ccr.2013.03.016.
4. SZCZEPAŃSKI, R. et al. Chitosan-derivatives in combinations with selected porphyrinoids as novel hybrid materials for medicine and pharmacy. In: *Progress Chem. Applic. Chitin Derivat.* 2020, 25, pp. 63-78. doi: 10.15259/PCACD.25.005.
5. DUBE, E., OLUWOLE, D.O., PRINSLOO, E., NYOKONG, T. Gold–chitosan composite with low symmetry zinc phthalocyanines for enhanced singlet oxygen generation and improved photodynamic therapy activity. In: *New J. Chem.*, 2018, 42, pp. 10214-10225. doi: 10.1039/C8NJ00801A.

Lucrarea a fost realizată în cadrul Proiectului instituţional ***„Fotosensibilizatori pentru aplicații în terapia fotodinamică și fotovoltaică”.***