

Abstrakt

Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra farmaceutické chemie a farmaceutické analýzy

Kandidát: Mgr. Michaela Beranová

Školitel: doc. PharmDr. Miroslav Miletín, Ph.D.

Název: Studie v oblasti ftalocyaninů a tetrapyrazinoporfyrazinů – příprava, vlastnosti a potenciální biologické využití.

Ftalocyaniny (Pc) a od nich odvozené tetrapyrazinoporfyraziny (TPyzPz) jsou už téměř jedno století předmětem rozsáhlého výzkumu v různých oblastech vědy. Makrocycklus s 18 π -elektronovým systémem konjugovaných dvojných vazeb je nositelem velmi zajímavých fotofyzikálních a fotochemických vlastností. Jimi jsou vysoká absorpce, fluorescenční emise v oblasti blízkého infračerveného záření (600–850 nm) a alternativní způsoby uvolnění excitovaného stavu energie, například produkce singletového kyslíku nebo intramolekulární přenos náboje. Tyto charakteristiky a jejich extrémně přesné ladění díky rozmanité a jednoduše připravitelné struktuře učinily z Pc a TPyzPz vhodné adepty na uplatnění v elektrotechnice, materiálovém průmyslu či medicíně. Ovšem ať už se jedná o fotodynamickou terapii nádorových a infekčních onemocnění nebo vývoj hybridizačních sond, stále se u nich projevují nežádoucí vlastnosti omezující jejich potenciální využití. Těmi jsou především nízká rozpustnost ve vodě a silná agregace ve většině rozpouštědel. Výzkumem těchto látek a jejich vlastností se zabývá i tato disertační práce, která tak navazuje na předchozí výzkum, studia a dlouholeté zkušenosti naší výzkumné skupiny AzaPc group.

Úvodní část je věnována přípravě křemičitých TPyzPz pomocí templátové a inzerční metody. Studuje vliv periferní substituce na podmínky syntézy a dále se zabývá i možností axiální substituce připravených komplexů.

Další část diskutuje problematiku stability centrálního kationtu hořečnatých komplexů Pc a TPyzPz. Zkoumá detaily mechanismu demetalace a přesný průběh s ohledem na podmínky prostředí molekuly. Kromě popisu rozdílu vlivu polárního a nepolárního rozpouštědla a kyselého prostředí, zkoumá i možnosti protekce molekul pomocí různých formulací (mikroemulze a lipozomy).

Třetí část se zabývá světlem indukovaného rozrušení lipozomů a řízeným uvolněním léčiva z jejich kavity pomocí fotosenzitizerů z rodiny zinečnatých a hlinitých komplexů Pc. Zkoumá vlastnosti molekul (velikost, charakter periferní substituce a schopnost produkce singletového kyslíku) na

možnost interkalovat se do lipidové dvojvrstvy různých druhů připravených lipozomů a na schopnost řízeného uvolňování jejich obsahu.

V poslední části se tato práce zabývá post-syntetickou přípravou konjugátů organických molekul typu TPyzPz, BODIPY, akridinu a indocyaninu s oligonukleotidovým řetězcem (ON) pomocí strukturním napětím podporované azid-alkynové cykloadice (SPAAC). Porovnává kombinace tří parametrů této reakce (koncentrace značících roztoků, pozice modifikace na ON a použití různých pevných fází při syntéze ON). To je možné, neboť SPAAC dovoluje průběhu značení ihned po syntéze ON, tedy před odštěpením z pevné fáze a deprotekcí řetězce. Tím se vyhýbá obvykle nutné a zdlouhavé precipitaci z roztoku a purifikaci pomocí HPLC, což zvyšuje potenciální využití této metody v praxi.