

Perspektywy zastosowania układów z ftalocyjaninami i porfirynami w kosmetologii

Perspectives of phthalocyanine and porphyrin complexes application in cosmetology

I WPROWADZENIE

Pochodne porfiryny i ftalocyjaniny znajdują zastosowanie w kosmetologii i dermatologii. Jako substancje fotouczulające, stanowią niezbędny element terapii fotodynamicznej PDT (*Photodynamic Therapy*) i diagnostyki fotodynamicznej PDD (*Photodynamic Diagnostics*). Terapia fotodynamiczna jest metodą leczenia, bazującą na reakcji fototoksycznej, do której dochodzi w wyniku oddziaływania substancji fotouczulającej i światła o odpowiedniej dla danej substancji długości fali. Reakcja zachodzi jedynie w obecności fotouczulacza, którym może być zarówno substancja wprowadzona z zewnątrz, jak i jeden z metabolitów komórkowych. Fotouczulacze charakteryzują się zdolnością do pochłaniania kwantów energii przekazanej w formie światła, co powoduje ich przejście w stan wzbudzenia, a następnie powrót do stanu podstawowego z wypromieniowaniem porcji energii. Fotouczulacz skumulowany w tkance nowotworowej

eksponowany na światło o odpowiedniej dla niego długości fali emituje światło czerwone, co daje efekt czerwonej fluorescencji ognisk nowotworowych. Zjawisko to jest wykorzystywane w diagnostyce fotodynamicznej PDD.

Z pochodnej porfiryny określanej feoporfiryną zbudowana jest cząsteczka chlorofilu. Chlorofil odgrywa centralną funkcję w procesie fotosyntezy. Jest stosowany jako naturalny barwnik w produkcji mydeł i kosmetyków. Zmiana metalu lub drobne zmiany struktury pochodnych porfiryny silnie modyfikują właściwości fluorescencyjne tych związków. Właściwości te są wykorzystywane do charakteryzowania centrów przebarwień skóry.

W kosmetykach wykorzystuje się utleniające właściwości niektórych porfiryn i ftalocyjanin, które przez katalityczne reakcje utleniania bakterii rozkładających składniki potu zapobiegają tworzeniu lotnych substancji o nieprzyjemnym zapachu. Są składnikami dezodorantów o przedłużonej aktywności.

Janina Legendziewicz¹
Yurij Gierasymczuk³
Aleksander Koll^{1,2}
Jerzy Jański¹

¹ Wydział Chemii
Uniwersytetu
Wrocławskiego
ul. F. Joliot-Curie 14
50-383 Wrocław
T: +48 71 375 73 00
E: janina.legendziewicz@chem.uni.wroc.pl

² Niepubliczna Wyższa
Szkoła Medyczna
ul. Nowowiejska 69
50-340 Wrocław

³ Instytut Niskich
Temperatur i Badań
Strukturalnych PAN
ul. Okólna 2
50-422 Wrocław

.....>> 104

I STRESZCZENIE

Fotouczulacze, w tym pochodne porfiryny, znajdują zastosowanie w kosmetologii i dermatologii. Stanowią podstawowy element terapii i diagnostyki fotodynamicznej. Ich rola sprowadza się do absorpcji światła i po ekspozycji na światło laserowe o charakterystycznej długości fali, niszczeniu komórek zmienionych chorobowo. Związki te gromadzą się w głównie w tkankach chorobowo zmienionych, co pozwala je selektywnie niszczyć, oszczędzając tkanki zdrowe. Przedstawione badania dotyczą właściwości fotofizycznych wybranych pochodnych porfiryn, jako potencjalnych substancji fotouczulających, których zakresy absorpcji i fluorescencji mają znaczenie w zastosowaniach kosmetycznych. Prowadzone badania pozwalają na zrozumienie wpływu struktury substancji i jej modyfikacji na właściwości fotofizyczne.

Słowa kluczowe: porfiryny, ftalocyjaniny, metaloftalocyjaniny i porfiryny oraz ich rola jako fotouczulaczy

I ABSTRACT

Photoactivators, among others derivatives of porphyrin, belong to a large group of compounds which have gained considerable attraction in cosmethology and dermathology owing to their application in photodynamic therapy of skin and photodynamic detection of areas infected by tumor. The most important is that these photoactivators cumulate much more affectively in cancer cells than in healthy cells, which allows selective extermination of sick cells. Presented results concern photophysical properties of selected chemical derivatives as potential photoactivators, which absorption and fluorescence range may be important in cosmetic applications. Presented results of study help in understanding the influence of structure and their modifications on photophysical properties compounds of interest.

Key words: porphyrins, phthalocyanines, metallophthalocyanines and porphyrins and their function as photoactivators

otrzymano / received

06.07.2014

poprawiono / corrected

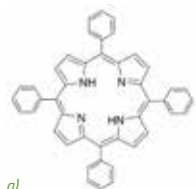
19.09.2014

zaakceptowano / accepted

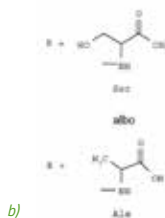
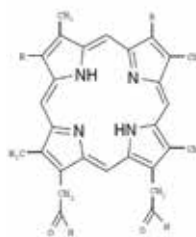
22.12.2014

I PERSPEKTYWY ZASTOSOWANIA PDT

Najbardziej obiecującym kierunkiem badań nad rozwojem terapii fotodynamicznej w kosmetologii jest jej zastosowanie w leczeniu zmian skórnych, wywołanych zbyt silnym nasłonecznieniem, np. rogowacenie słoneczne, mogące prowadzić do stanów nowotworowych. Terapię fotodynamiczną stosuje się też w przypadku rogowacenia białego – rogowacenia błon śluzowych. Jest stosowana w leczeniu trądziku, odpornego na inne formy leczenia oraz trądziku różowatego. PDT umożliwia niszczenie komórek mikroorganizmów, w tym bakterii, grzybów i wirusów. Najważniejszą zaletą techniki fotodynamicznej jest jej mała inwazyjność oraz mniejsza uciążliwość zabiegu w stosunku do leczenia chirurgicznego.

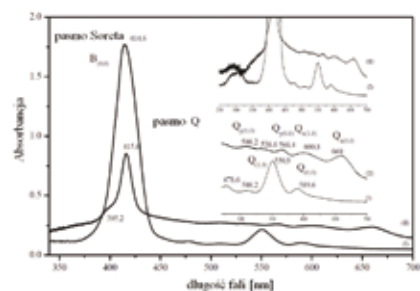


a)



b)

Rys. 1 Struktura H2TTPP: a) PP(AA)₂, b) AA=Ser, Ala [2]



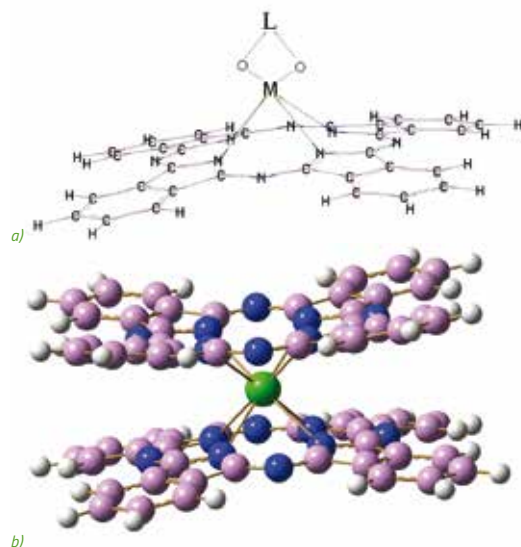
Rys. 2 Widmo absorpcji TbTPP(acaac) i H2TPP(ii) [1]

I BUDOWA ORAZ WŁAŚCIWOŚCI PORFIRYNY I FTALOCYJANINY

Zasadniczym elementem budowy porfiryny jest charakterystyczny makrocykl aromatyczny, złożony z czterech pierścieni pirolowych połączonych mostkami metinowymi, który tworzy układ sprzężonych wiązań podwójnych. Dzięki swojej budowie pierścień porfirynowy może być zaangażowany w olbrzymią ilość reakcji chemicznych, a poszczególne układy porfirynowe mogą się różnić właściwościami fizykochemicznymi, np. rozpuszczalnością w wodzie i fotofizyką (rys. 1). Porfiryny rozpuszczalne w wodzie dzielimy, ze względu na rodzaj podstawnika, na anionowe i kationowe [1]. Na rysunku 1 zaprezentowano struktury porfiryn, które były obiektem naszych badań. Właściwości optyczne, widma absorpcji (rys. 2) i emisji wskazują z jednej strony na poprawność prowadzonych syntez, z drugiej pokazują zmiany symetrii związków, co manifestuje się w intensywnościach i rozszczeniu pasm absorpcji i emisji.

Ftalocyjaniny (Pc) to najbardziej znana i najbardziej liczna grupa pochodnych (analogów) porfiryn. W ostatnich kilkadziesiąt latach dzięki swoim unikalnym właściwościom chemicznym i fizycznym cieszy się zainteresowaniem zarówno w celach poznawczych, jak i w zastosowaniach praktycznych. Kompleksy ftalocyjanin metali (MPc) zawierają pierścień ftalocyjaniny, skoordynowany z atomem metalu, położonym w centralnej przestrzeni makrocyklu (rys. 3).

Zarówno porfiryny, jak i ftalocyjaniny charakteryzują się obecnością intensywnych pasm absorpcji w zakresie widzialnym, wysokimi współczynnikami absorpcji, dość intensywną emisją w zakresie widzialnym i bliskiej podczerwieni.



b)

Rys. 3 a) Axialnie podstawiona metaloftalocyjanina, b) bisftalocyjanina lutetu (optymalizowane struktury [12])

Wykorzystując możliwości ich chemicznej modyfikacji poprzez wymianę centralnego atomu metalu oraz przyłączenie różnych ligandów aksjalnych do atomu metalu, można otrzymywać związki o bardzo różnorodnych właściwościach.

I CEL BADAŃ

Cel badań wiąże się ściśle z zastosowaniem porfiryn i ftalocyjanin jako fotosensybilizatorów (fotocuczulaczy) w fotodynamicznej terapii nowotworów zjawiska toksyczności ciemnej oraz ich skłonności do selektywnego gromadzenia się w tkance nowotworowej [3].

I ZASTOSOWANIE PORFIRYN I FTALOCYJANIN W PDT I PDD

Terapia fotodynamiczna jest niepozabawiona wad. Wiele problemów jest związanych z ogólną toksycznością porfiryn i ftalocyjanin. Chociaż kumulacja porfiryn następuje szybciej w tkankach chorych niż w zdrowych, to jednak związki te są również pochłaniane przez inne szybko rozwijające się tkanki, w tym także skórę, co prowadzi do jej nadwrażliwości na światło.

Ftalocyjaniny oraz porfiryny, stosowane w metodach PDT, muszą spełniać szereg warunków. Najważniejsza jest zdolność do katalizowania reakcji tworzenia się tlenu singletowego lub wolnych rodników. Pożądana jest ich dobra rozpuszczalność w wodzie, DMSO i innych nietoksycznych rozpuszczalnikach, co ma znaczenie w ich przenikaniu do tkanek i komórek żywego organizmu. W celu zwiększenia rozpuszczalności w kompleksach ftalocyjanin stosowanych w praktyce klinicznej, a także tych, które rokują nadzieję na zastosowanie w terapii nowotworów, podstawiane są hydrofilowe grupy organiczne lub nieorganiczne.

Za sukces uważane jest uzyskanie nawet niewielkiej rozpuszczalności ftalocyjanin. Wiele rozpuszczalnych w wodzie porfiryn, zarówno z grupy anionowych, jak i kationowych tworzy agregaty z albuminami, głównymi składnikami osocza krwi, co jest krytycznie ważne w PDT [4].

Agregaty, zawierające kompleks porfiryny z białkiem, mogą łatwiej pokonywać błonę komórkową, co w rezultacie podnosi ich efektywność w terapii. Makrocząsteczki poprawiają skuteczność biodystrybucji kompleksów porfiryn z metalami, zaś badanie połączeń porfiryn z białkami pozwala na lepsze zrozumienie mechanizmu lokalizowania fotosensybilizatorów w guzach nowotworowych.

W oparciu o powyższe i bazując na dotychczasowych doniesieniach naukowych, pojawiła się idea ich wykorzystania w diagnostyce i terapii fotodynamicznej. Światło z zakresu bliskiej podczerwieni może przenikać w tkanki na dość dużą głębokość, do kilku centymetrów. Z tego względu, wykorzystanie kompleksów porfiryn i ftalocyjanin cyrkonu i wybranych lantanowców jest jak najbardziej uzasadnione. Prace, poświęcone zastosowaniu kompleksów lantanowców jako czynników fotosensybilizacyjnych w terapii fotodynamicznej oraz markerów komórek nowotworowych, stwarzają duże możliwości połączenia właściwości, które mają porfiryny i ftalocyjaniny z właściwościami lantanowca [5-7]. Przeprowadzone wcześniej badania nad kompleksami aksjalnie podstawionych monoftalocyjanin lantanowców w żelach krzemionkowych wskazują na obecność efektywnego transferu elektronów pomiędzy ligandem a jonem lantanowca, co z kolei jest warunkiem koniecznym do wytworzenia singletowego tlenu lub możliwości tworzenia wolnych rodników [8-10].

W badaniach przydatności leczniczej związków ważna jest spektroskopowa charakterystyka połączeń Yb(III) oraz Pr(III) [1, 12]. Ze względu na emisję Yb(III) w podczerwieni ten zakres spektralny jest szczególnie przydatny w terapii nowotworów (rys. 4).

Dotychczasowe badania dają nadzieję, że otrzymane preparaty wykażą taki poziom aktywności biologicznej, który pozwoli, po przeprowadzeniu testów klinicznych na Uniwersytecie Medycznym we Wrocławiu, na wykorzystywanie ich do diagnostyki i terapii chorób nowotworowych skóry.

Prowadzone obliczenia modeli molekularnych dla tych układów umożliwią znalezienie kompleksowego podejścia do powiązania budowy cząsteczek i agregatów z ich właściwościami fizykochemicznymi, głównie spektroskopowymi, a w konsekwencji zależności potencjalnej aktywności biologicznej od parametrów optycznych układu.

Zaawansowane obliczenia modelowania molekularnego DFT (*Density Functional Theory*) umożliwiły

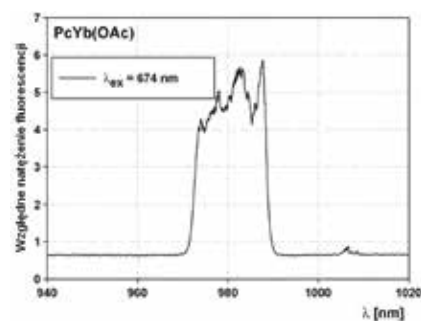
zapropozowanie struktury molekularnej chelatów ftalocyjaninowych Yb(III). Wygenerowane na ich podstawie właściwości spektralne korelują się z wynikami eksperymentalnymi, potwierdzając poprawność obliczeń [11, 12].

WNIOSKI

Wykorzystując możliwości chemicznej modyfikacji porfiryn i ftalocyjanin, można otrzymywać ich pochodne o bardzo różnorodnych właściwościach, przydatnych w dermatologii i kosmetyce. Prowadzone badania pozwoliły na uzyskanie materiałów, które mogą mieć perspektywę ich efektywnego wykorzystania w terapii fotodynamicznej nowotworów.

LITERATURA

1. R. Bonnett: *Porphyrins and Related Compounds: A Revised Nomenclature*, [in:] D. Dolphin (Eds.): *The Porphyrins*, Academic Press, 1, New York 1978, 9-13.
2. J. Sokolnicki, R. Wiglus, S. Radzki, A. Graczyk, J. Legendziewicz: *Spectroscopic behavior of hybrid materials obtained by the sol-gel technique*, *Optical Mat.*, 26, 2004, 199-206.
3. R.M. Ion: *Photochemical production and quenching of singlet oxygen by the porphyrins used in PDT*, *Romanian J. Biophys.*, 6, 1996, 205-212.
4. G.N. Reeke, J.W. Becker, B.A. Cunningham, G.R. Gumther, J.L. Wang, G.M. Endelman: *Relationships between the structure and activities of concanavalin A*, *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 234, 1974, 369-382.
5. L. Brancalion, H. Moseley: *Effects of photoproducts on the binding properties of protoporphyrin IX to protein*, *Biophys. Chem.*, 96, 2002, 77-87.
6. N. Datta-Gupta, D. Malakar, J. Dozier: *Binding studies of 4 free base porphyrins and 6 iron (+3) porphyrins with human-serum albumin*, *Research Communications in Chemical Pathology and Pharmacology*, 63, 1989, 289-292.
7. M. Goel, D. Jain, K.J. Kaur, R. Kenoth, B.G. Maiya, M.J. Swamy, D.M. Salunke: *Functional equality in the absence of structural similarity; an added dimension to molecular mimicry*, *J. Biol. Chem.*, 276, 2001, 39277-39281.
8. S.M. Andrade, S.M.B. Costa: *Spectroscopic studies on the interaction of a water soluble porphyrin and two drug carrier proteins*, *Biophys. J.*, 82, 2002, 1607-1619.
9. D.J. Toffoli, L. Gomes, N.D. Vieira Jr, L.C. Courrol: *Photodynamic potentiality of hypocrellin B and its lanthanide complexes*, *J. Opt. A: Pure Appl. Opt.*, 10, 2008, 104026-104034.
10. M. Pędziwiatr, R. Wiglus, A. Graczyk, J. Legendziewicz: *Photophysics of the porphyrins and hybrid materials obtained on their basis: A prospective chiral biosensor* *Alloys Compd.*, 451, 2008, 46-51
11. Y. Gerasymchuk, L. Tomachynski, I. Tretyakova, J. Hanuza, J. Legendziewicz: *Axially substituted ytterbium(III) monophthalocyanine - Synthesis and their spectral properties in solid state, solution and in monolithic silica blocks*, *J. Photochem. Photobiol. A: Chemistry*, 214, 2010, 128-134.
12. J. Legendziewicz, Yu. S. Gerasymchuk, A. Koll, J. Jański: *Photophysical studies and application of computer modelling and Hartree-Fock method for interpretation of spectroscopic properties and structural changes of axially substituted Yb(III) mono-phthalocyanines in different media*, *J. Photochem Photobiol* (w druku).



Rys. 4 Widma emisji ftalocyjaniny Yb(III) w żelu, w zakresie podczerwieni [12]