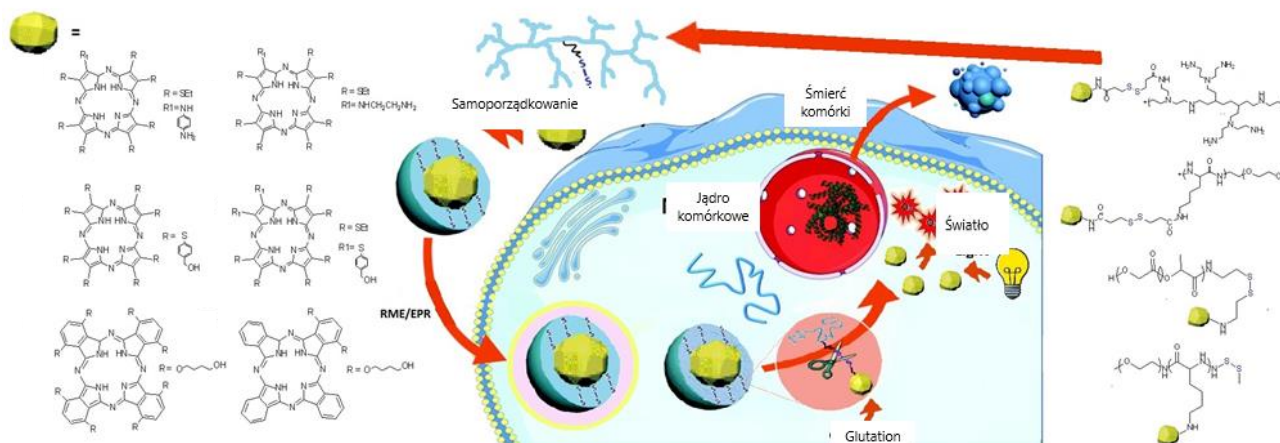


Porfirazyny są związkami makrocyklicznymi, które posiadają interesujące właściwości elektrochemiczne i optyczne, ważne z punktu widzenia potencjalnych zastosowań w przeciwnowotworowej terapii fotodynamicznej - PDT, przeciwdrobnoustrojowej terapii fotodynamicznej - PACT i diagnostyce fotodynamicznej - PDD. PDT stwarza możliwości niszczenia tkanek nowotworowych poprzez reakcje fotochemiczne w sposób selektywny, bez ryzyka uszkodzenia tkanki zdrowej. W PDT fotosensybilizator podaje się do tkanki nowotworowej, a następnie aktywuje światłem. Dalszy transfer energii ze wzbudzonego fotosensybilizatora na tlen cząsteczkowy prowadzi do wygenerowania reaktywnych form tlenu - ROS, w tym tlenu singletowego. Śmierć komórki rakowej następuje po uszkodzeniu struktur komórkowych, głównie na drodze apoptozy lub nekrozy. **Działanie terapeutyczne substancji aktywnej farmaceutycznie, który jest niezbędnym składnikiem dowolnego leku, może być poprawiona po uwzględnieniu wymagań biofarmaceutycznych i poprzez przygotowanie odpowiedniej formulacji, a w niektórych przypadkach także przygotowanie systemu dostarczania leku - DDS.** Fotosensybilizator można podłączyć lub zamknąć w systemie dostarczania leku – DDS, który pozwala na uwolnienie substancji czynnej w odpowiednim miejscu w organizmie lub tkance. Idea stosowania DDS ma na celu zapewnienie bezpiecznego transportu substancji czynnej do miejsca docelowego w organizmie, zapobieganie jej rozkładowi pod wpływem określonych enzymów lub pH, a także zwiększenie jej rozpuszczalności i przepuszczalności przez dedykowane przedziały biologiczne. Różne rodzaje fotosensybilizatorów, które dotychczas połączono z nośnikami, wykazywały wyjątkową biokompatybilność i biodegradowalność. **Rozwój tego podejścia jest związany także z opracowaniem nowego, ulepszonoego inteligentnego systemu dostarczania leków, aktywowanego związkami chemicznymi o właściwościach utleniająco-redukujących.** Glutation - GSH jest czynnikiem, który może wywoływać uwalnianie substancji czynnej z miceli w komórce, gdyż jego stężenie w komórkach rakowych wynosi od 2 do 10 mM, czyli jest ono 100-500 razy wyższe niż w zdrowych komórkach, będąc tym samym gwarantem dużej selektywności przy uwalnianiu substancji czynnych z DDS. **W projekcie zaproponowano nowy DDS dla fotosensybilizatorów, które zgodnie z wiedzą kierownika projektu, nigdy nie były proponowane dla porfirazyn.** Uwalnianie fotouczulaczy porfirazynowych z DDS będzie następowało po dodaniu nietoksycznego dla ustroju związku jakim jest - ditiotreitol - DTT.



Silą napędową tego wniosku jest synteza, ocena właściwości fizykochemicznych i biologicznych nowych pochodnych porfirazyn w formie wolnej, a także po zamknięciu w biodegradalnych matrycach polimerowych spełniających rolę DDS dla PDT. Główne zadania projektu to (i) **synteza chemiczna** pochodnych porfirazyny i modyfikowanych polimerami blokowymi na bazie biokompatybilnego glikolu polietylenowego, poli(laktydo-ko-glikolidu), polilaktydu, polietylenoiminy i polimerów polipeptydowych takich jak polilizyna, (ii) **chemiczne przyłączenie porfirazyny do biodegradalnych matryc polimerowych** i ich późniejsza emulgacja, sonikacja, zateżnienie i liofilizacja, wraz z przygotowaniem i charakterystyką nanocząstek poli(laktydo-ko-glikolidu) z enkapsulowanymi, niezwiązanymi Pzs do polimerów dla badań porównawczych, (iii) **charakterystyka fizykochemiczna nowych porfirazyn, a także nowych miceli polimerowych z porfirazynami skoniugowanymi z polimerem** i porfirazyn osadzonych w biodegradalnych polimerowych nanocząstkach, w tym badania strukturalne z użyciem analizy rentgenostrukturalnej i NMR, badania spektroskopowe w zakresie właściwości absorpcyjnych, emisyjnych, generowania tlenu singletowego, solwatochromizmu, pomiary mikroskopowe, oznaczanie krytycznego stężenia micelnego - CMC, analiza morfologiczna i ocena wielkości utworzonych miceli, (iv) **badanie fotocytotoksyczności in vitro nowych systemów dostarczania leków** na kilku liniach komórek nowotworowych celem określenia możliwości zastosowania w farmacji i chemii medycznej. **Badania prowadzące do opracowania nowego systemu dostarczania leków zostaną przeprowadzone na Uniwersytecie Medycznym im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu, który posiada 15-letnie doświadczenie w chemii medycznej nowych fotouczulaczy i nanocząstek, w tym nowoczesnych dendrymerów.**