



(12) CERERE DE BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: a 2011 01416

(22) Data de depozit: 19.12.2011

(41) Data publicării cererii:
30.08.2013 BOPI nr. 8/2013

(71) Solicitant:
• INSTITUTUL NAȚIONAL DE
CERCETARE-DEZVOLTARE PENTRU
ELECTROCHIMIE ȘI MATERIE
CONDENSATĂ,
STR.DR.AUREL PĂUNESCU PODEANU
NR.144, TIMIȘOARA, TM, RO

(72) Inventatori:
• SEGNEANU ADINA-ELENA,
STR.MARTIR I.STANCIU NR.8, AP.12,
TIMIȘOARA, TM, RO;

• BRORING MARTIN, 38106 HAGENRING
STR. 30, BRAUNSCHWEIG, DE;
• NEDA ION, LEONHARDSTRASSE 27,
BRAUNSCHWEIG, DE;
• LAZAU CARMEN, STR.AEROPORT NR.1,
BL. 9, SC. 1, AP. 13, TIMIȘOARA, TM, RO;
• GROZESCU IOAN, STR.DUNĂREA
NR.160, SAT GHIRODA,
COMUNA GHIRODA, TM, RO

(54) **PROCEDEU DE OBȚINERE A ARHITECTURILOR
SUPRAMOLECULARE, MULTICROMOFOR, CU APLICAȚII
ÎN TERAPIA, DIAGNOZA ȘI IMAGISTICA MEDICALĂ**

(57) Rezumat:

Invenția se referă la un procedeu de obținere a unui produs cu aplicații în terapia, diagnoza și imagistica medicală. Procedeul conform invenției constă din reacția a trei derivați metaloporfirici, sub agitare timp de 20 h, după care, la sistemul complex,

supramolecular, cromofor, se cuplează glicopeptide, astfel încât se obține un produs cu rol dual, de biomarker și de inhibitor al celulelor tumorale.

Revendicări: 1



PROCEDEU DE OBTINERE A ARHITECTURILOR SUPRAMOLECULARE MULTICROMOFORE CU APLICATII IN TERAPIA, DIAGNOZA SI IMAGISTICA MEDICALA

Inventia se refera la procedeul de obtinere si la arhitecturile supramoleculare multicromofore alcatuite din derivati metaloporfirinici functionalizati cu glicopeptide capabile sa emita radiatii luminoase din intregul domeniu spectral utilizat in imagistica medicala curenta, avand rol dual, atat de biomarker cat si de inhibitor al celulelor tumorale.

In prezent se fac eforturi mari pentru identificarea si dezvoltarea unor noi proceduri si tehnici medicale optice neinvazive, in special in diagnosticare si terapie. Absenta efectelor secundare, usurinta in manipulare si mai ales sensibilitatea ridicata, reprezinta principalele avantaje ale tehnicilor de imagistica medicala bazate pe luminescenta, motiv pentru care acestea au devenit la ora actuala tehnici standard de diagnostic a cancerului. O alta modalitate de investigare medicala non-invaziva, care permite monitorizarea in timp real a tesuturilor biologice, este fluorescenta indusa cu laser. Aceasta tehnica are la baza masurarea semnalului emis de moleculele fluorescente din tesuturi, semnale care depind de concentratia cromoforului si natura mediului biologic.

Cromoforii sunt grupari functionale responsabile de culoare, grefate in structura unei molecule, grupari care, de regula, contin electroni π cu mobilitate ridicata, care se conjuga cu electronii din molecula de baza. Radiatia din domeniul vizibil care actioneaza asupra cromoforului este absorbita de acesta si determina un salt energetic al electronului dintr-un orbital cu energie joasa pe un orbital electronic cu energie inalta si, in functie de lungimea de unda a radiatiei luminoase, determina generarea unei anumite coloratii a cromoforului.

Sistemele porfirinice reprezinta o platforma cu geometrie bine definita pentru constructia unor cromofori, intrucat permit modelarea proprietatilor optice prin selectarea convenabila a ionului metalic legat de inelul macrociclic. Cercetari clinice recente pe plan international indica folosirea unor porfirine endogene, in special protoporfirina IX (PPIX) si derivati ai acidului aminolevulinic

Arhitecturile supramoleculare multicromofore complexe cu proprietati spectroscopice selective, se pot folosi pentru mai multe tipuri de examinari de imagistica medicala intrucat isi pot schimba culoarea in functie de natura radiatiei incidente si permit vizualizarea mediilor si tesuturilor biologice cu transparenta redusa facilitand astfel investigarea si stabilirea cu precizie a diagnosticurilor precoce. Aceste structuri vor permite nu numai optimizarea luminozitatii mediilor biologice fotosensibilizate in domeniul spectral utilizat in imagistica medicala curenta, dar si posibilitatea dirijarii efectului de inhibare al celulelor tumorale prin actiunea componentei peptidice.

Numarul cazurilor de cancer a cunoscut in ultimele decenii o crestere constanta, in contextul modificarilor climatice, distrugerii stratului de ozon ca efect principal al poluarii. Terapia fotodinamica a cancerului, aplicata in diferite stagii de evolutie a tumorii, a devenit, alaturi de alte tehnici terapeutice, un instrument de baza in oncologie, asigurand fie regresia completa a tumorii, fie incetinirea ritmului de evolutie si implicit cresterea si imbunatatirea calitatii vietii. Este o metoda relativ noua, cu nivel minim de invazivitate, care a fost introdusa relativ recent pentru tratarea paleativa si curativa a unor diferite forme de tumori.

Comparativ cu metodele conventionale utilizate in terapia cancerului, cea mai eficienta bazandu-se pe utilizarea de quantum dots deoarece, comparativ cu cromoforii din practica medicala curenta prezinta rezistenta ridicata la fotooxidare ceea ce permite vizualizarea materialului biologic pentru o perioada mai lunga de timp, dar care are dezavantajul ca au toxicitate ridicata.

Studii recente au evidentiat posibilitatea utilizarii porfirinelor asimetrice meso-substituite in domeniul terapiei fotodinamice, Eficienta actiunii de fotosensibilizare poate fi marita prin utilizarea unor porfirine asimetrice functionalizate cu o combinatie de grupari hidrofobe si hidrofile, constituindu-se astfel o polaritate axiala intramoleculara, care va facilita penetrarea membranei in mediile biologice. Cromoforii se descompun cu usurinta in mediile biologice si pot suferi procese de fotooxidare ireversibile, devenind non-fluorescente, aceasta constituind principalul dezavantaj al structurilor cromofore utilizate in imagistica medicala curenta. Un alt dezavantaj al acestora il constituie domeniul spectral ingust de absorbtie si emisie. Din acest motiv, se impune identificarea si obtinerea unor structuri cromofore complexe care sa prezinte avantajele aduse de

quantum dots, dar in acelasi timp sa constituie un instrument de analiza si diagnostic rapid, usor, economic, extrem de eficient si cu toxicitate redusa.

Inventia se refera la procedeul de obtinere si la arhitecturile supramoleculare multicromofore alcatuite din derivati metaloporfirinici functionalizati cu glicopeptide, cu solubilitate ridicata in apa, o puternica fluorescenta in mediile biologice vii, stabilitate biochimica ridicata pe perioada investigatiilor, ce se pot administra selectiv si au remanenta locala, sunt capabile sa emita radiatii luminoase din intregul domeniu spectral utilizat in imagistica medicala curenta fiind, in acelasi timp, biomarkeri tumorali si inhibitori ai celulelor tumorale,

Problem tehnica pe care o rezolva inventia consta in aceea ca se obtin arhitecturi supramoleculare multicromofore alcatuite din derivati metaloporfirinici functionalizati cu glicopeptide, capabili sa emita radiatii luminoase din intregul domeniu spectral utilizat in imagistica medicala curenta si care se comporta atat ca si biomarker pentru localizarea celulelor tumorale, cat si ca inhibitor al acestora.

Arhitecturile supramoleculare multicromofore cu aplicatii in terapia, diagnoza si imagistica medicala conform inventiei, inlatura dezavantajele procedeele existente, prin aceea ca nu prezinta toxicitate si au un caracter dual.

Avantajele inventiei constau in aceea ca arhitecturile supramoleculare multicromofore:

- au toxicitate redusa intrucat agentul fotosensibilizant (cromoforul) este activat doar in prezenta luminii,
- au abilitatea de a actiona selectiv asupra tumorii datorita componentei glicopeptidice,
- pot fi utilizate fie individual fie combinat cu alte modalitati conventionale (chirurgie, chemoterapie, radioterapie sau imunoterapie),
- se administreaza sistemic sau local in functie de tipul si localizarea tumorii,
- se comporta atat ca biomarker prin componenta porfirinica, cat si ca inhibitor al celulelor tumorale datorita componentei glicopeptidice.

Se da in continuare un exemplu de realizare a inventiei referitor la arhitecturile supramoleculare multicromofore cu aplicatii in terapia, diagnoza si imagistica medicala.

Conform inventiei, pentru obtinerea arhitecturilor supramoleculare multicromofore, intr-o prima etapa, intr-un reactor termostatat se introduc cantitati proportionale de minim trei derivati metaloporfirinici, amestecul de reactie mentinanduse sub agitare continua timp de minim 20 de ore pentru definitivarea reactiei de formare a sistemului complex supramolecular multicromofor. In urmatoarea etapa a procesului, glicopeptidele cu activitate citostatica ridicata vor fi cuplate la derivatul metaloporfirinic obtinut in prima etapa astfel incat, sistemul complex supramolecular rezultat sa prezinte o activitate citotxica ridicata.

REVENDICARE

Procedeu de obtinere si arhitecturi supramoleculare multicromofore pentru aplicatii in terapia, diagnoza si imagistica medicala **caracterizat prin aceea că** intrun reactor termostatat se introduc cantitati proportionale de minim trei derivati metaloporfirinici amestecul de reactie mentinanduse sub agitare continua timp de minim 20 de ore pentru definitivarea reactiei de formare a sistemului complex supramolecular multicromofor care se cupleaza apoi cu glicopeptide, obtinanduse arhitecturi supramoleculare multicromofore cu activitate citotxica ridicata, cu rol dual, de biomarker si inhibitor al celulelor tumorale.