

## 6 skyrius

### FOTOSENSIBILIZATORIAI

*Skyriaus pradžioje kalbama apie geriems sensibilizatoriams būtinas savybes, toliau aptariami pirmosios ir antrosios kartos fotosensibilizatoriai, junginių cheminės struktūros įtaka savybėms ir taikymų galimybės*

Aptarėme FNT principus, t. y. esminius vyksmo momentus. Toliau plačiau panagrinėsime labai svarbius FNT veikėjus – fotosensibilizatorius (kartais medicinoje vadinamus fotovaistais), nes nuo jų cheminių ir fizikinių savybių labai priklauso gydymo veiksmingumas.

**Fotosensibilizatoriai.** Dar kartą prisiminsime, kad sensibilizatoriai yra medžiagos, gerai sugeriančios šviesą ir sužadinimo energiją perduodančios kitoms molekulėms, kurios, sužadintos į aukštesnes energines būsenas, inicijuoja fotochemines reakcijas, sukeliančias ląstelių ar jų organelių pažaidas. Kadangi sužadintos molekulės gyvuoja labai trumpai ir negali toli nukeliauti, pažaidų vieta priklauso nuo to, kur susikaupęs sensibilizatorius. Taigi pirminis fotosensibilizacijos aktas vyksta sensibilizatoriaus susikaupimo vietoje jo molekulei sugėrus šviesos kvantą.

**FNT tinkamų fotosensibilizatorių savybės.** FNT tinkamas sensibilizatorius privalo turėti tokias savybes:

1. Netoksiškas tamsoje ir nesukelia pašalinio poveikio.
2. Farmakokinetinės savybės tokios, kad:
  - sensibilizatorius geriau kaupiasi navikiniame audinyje negu sveikame;
  - gana greitai pašalinamas iš organizmo;
  - silpnai kaupiasi odoje;
  - kaupiasi arti gyvybiškai svarbių arba jautrių pažaidoms ląstelės vietų.
3. Homogeniškas, t. y. vienalytės cheminės sudėties.
4. Gerai sugeriantis šviesos fotonus „audinių optinio skaidrumo“ ruože – raudonojoje spektro srityje (600-900 nm), t. y. jų moliniai ekstinkcijos koeficientai ties šio intervalo bangos ilgiais turi būti kuo didesni.
5. Turi būti kuo didesnis sužadinimo į tripletinę būseną kvantinis našumas ir kuo ilgesnė šios būsenos gyvavimo trukmė.
6. Kuo didesnis singuletinio deguonies generavimo kvantinis našumas.

## 7. Optimalus fotostabilumas.

Nėra realių fotosensibilizatorių, turinčių visas reikiamas savybes. Kartais vienu savybių nebuvimą kompensuoja kitos labai svarbios savybės. Pavyzdžiui, geras kaupimasis navikiniame audinyje kompensuoja mažesnę sužadavimo į tripletinę būseną kvantinį našumą ir atvirkščiai. Kadangi navikinių ligų spektras labai platus, kiekvienam atvejui gali būti parinktas tinkamesnis, turintis ryškesnes tam tikras savybes, fotosensibilizatorius. Aptarsime visas geram sensibilizatoriui pageidautinas turėti savybes.

***Netoksiškas tamsoje ir nesukelia pašalinio poveikio.*** Viena iš pagrindinių pageidaujamų bet kurio vaisto savybių yra jo minimalus pašalinis poveikis visam organizmui išlaikant gydomąsias savybes.

***Farmakokinetinės savybės, užtikrinančios geresnę sensibilizatoriaus kaupimąsi navikiniame audinyje negu sveikame ir greitą pašalinimą iš organizmo.*** Svarbiausias FNT pranašumas, palyginti su kitais gydymo metodais, yra selektyvumas, kurį užtikrina geresnis fotosensibilizatoriaus kaupimasis navikiniuose audiniuose. Kai fotosensibilizatoriaus koncentracijų skirtumas navikiniame ir sveikame audinyje yra pakankamas, švitinimo metu ardomi tik navikiniai audiniai, o aplinkiniai sveiki audiniai lieka nepažeisti. Kuo greičiau fotosensibilizatorius pašalinama iš organizmo, tuo mažiau sukeliama šalutinių reiškinių.

FNT efektyvumas priklauso nuo įvairių organizmo fiziologinių ir fizikocheminių savybių. Kaip fotosensibilizatorius pasiskirsto organizme, priklauso ir nuo sensibilizatoriaus savybių: lipofilinės prigimties sensibilizatoriai jungiasi su didelio ir mažo tankio lipoproteinais, o hidrofiliinės prigimties sensibilizatoriai – su albuminiais ir kitais kraujo serumo baltymais. Nuo sensibilizatoriaus lipofiliškumo ar hidrofiliškumo priklauso jų lokalizacija ir galimi taikiniai navikinėse ląstelėse. Efektyviausiai veiks tie sensibilizatoriai, kurie bus susikaupę arti gyvybiškai svarbių ląstelės taškų ar kitose jautriausiose pažaidoms vietose.

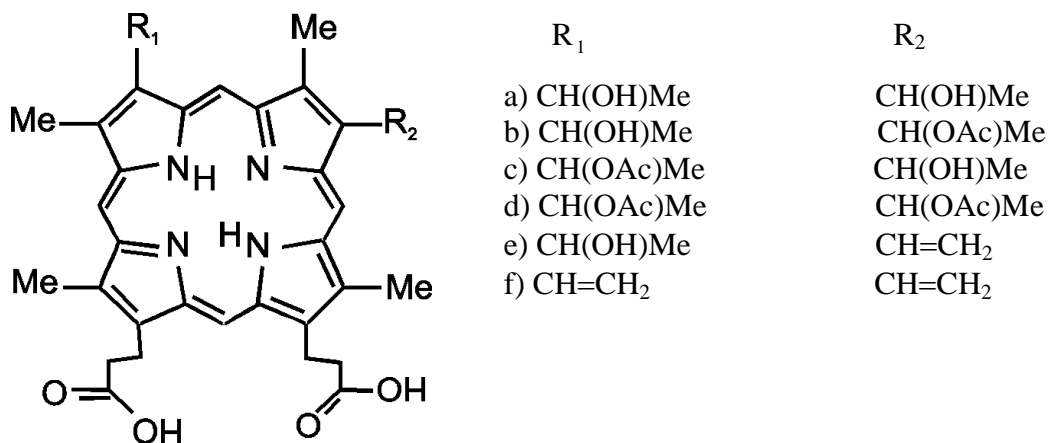
Manoma, kad lipofilinės prigimties sensibilizatoriai selektyviau kaupiasi navikuose. Įtakos selektyviam kaupimuisi turi ir kitos savybės: asimetrinis molekulės krūvio pasiskirstymas, anijoninės-katijoninės sensibilizatorių formos. Lipofiliniai sensibilizatoriai lengviau skverbiasi pro membranas ir kaupiasi tose vietose, kurių pažaidos labiau žalingos ląstelei. Hidrofilinių sensibilizatorių efektyvumas, palyginti su panašų singuletinio deguonies generavimo našumą turinčių lipofilinių sensibilizatorių efektyvumu, yra mažesnis.

Ypač svarbi sensibilizatorių savybė yra polinkis sudaryti agregatus. Fotosensibilizatorių molekulių agregatinių darinių susidarymas keičia jų parametrus: mažėja ekstinkcijos koeficientai, mažėja sužadavimo į tripletinę būseną kvantinis našumas, trumpėja tripletinės būsenos gyvavimo

trukmė. Agregatų susidarymas taip pat modifikuoja farmakokinetines savybes ir pasiskirstymą organizme.

**Silpnas kaupimasis odoje.** Oda yra labiausiai šviesos veikiama kūno dalis, tad šalutinis fotosensibilizatorių poveikis pirmiausia ir pasireiškia padidėjusiu jautrumu šviesai. Todėl viena iš būtinų sensibilizatoriaus savybių – kuo silpnesnis kaupimasis odoje.

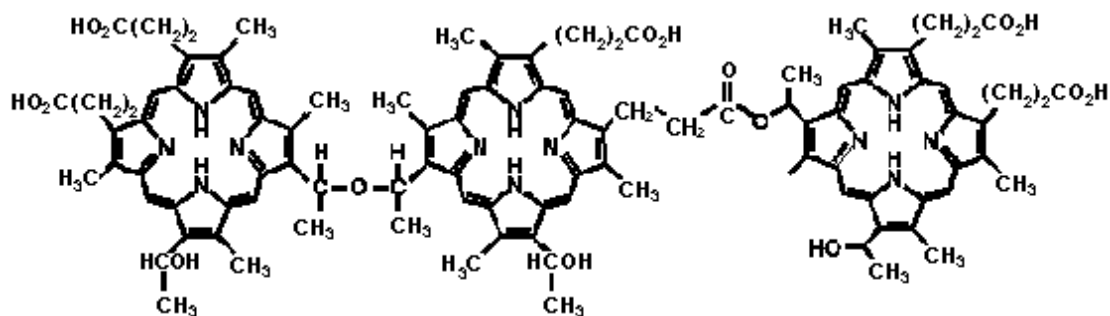
**Vienalytė cheminė sudėtis** nėra tiesiogiai susijusi su FNT veiksmingumo didinimu ar optimizavimu, tačiau homogeninės sudėties medžiagos užtikrina sukeliamų efektų vienalytiškumą ir tiksliau numatomų FNT vyksmų eigą.



**6.1 pav.** Hematoporfirinas ir jo acetilinimo produktai

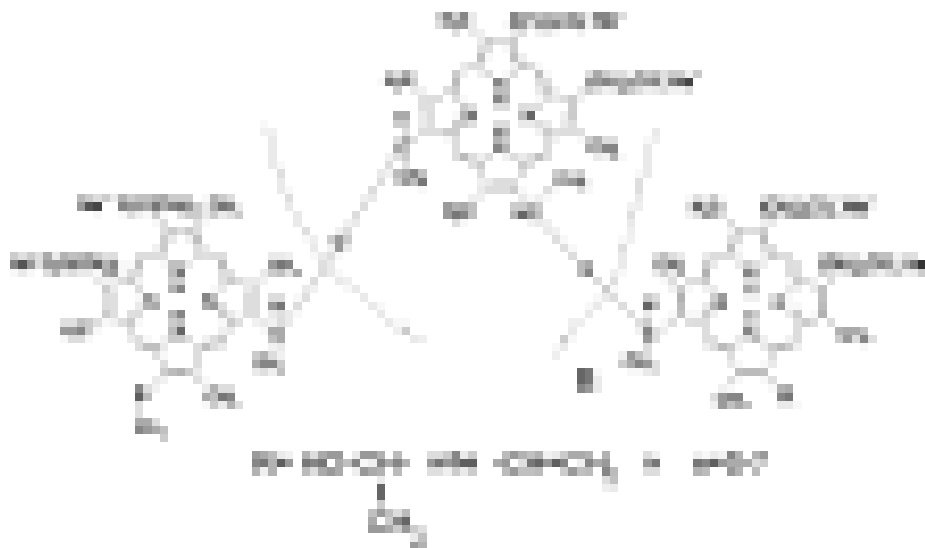
Pirmieji FNT pradėti taikyti fotosensibilizatoriai buvo porfirinai, kurių selektyvus kaupimasis navikiniuose audiniuose pastebėtas dar 1940 metais. Pradžioje buvo naudojamas hematoporfirinas (Hp). Iš tikrųjų tai buvo neišgrynintas įvairių porfirinų mišinys. Vėliau paaiškėjo, kad būtent priemaišos geriau už hematoporfiriną kaupiasi navikiniame audinyje (Schwartz ir kt., 1955). Po kelerių metų tyrimų iš iki tol naudoto hematoporfirino buvo gautas daug efektyvesnis fotosensibilizatorius (Lipson ir kt., 1961). Porfirinas buvo veikiamas acto ir sieros rūgščių mišiniu, o susidaręs produktas hidrolizuojamas natrio šarmu. Išanalizavus gautą mišinį nustatyta, kad pagrindinės sudedamosios dalys yra šios: hematoporfirino (6.1 pav. a) hidrochloridas, hematoporfirino monoacetato izomerai (6.1 pav. b ir c) ir hematoporfirino diacetatas (6.1 pav. d). Mišinyje taip pat rasta hidroksietilvinildeuteroporfirino (6.1 pav. e) ir protoporfirino (6.1 pav. f). Šis mišinys buvo pavadintas hematoporfirino dariniu (HpD). Pasirodė, kad jis daug geriau negu Hp

kaupiasi navikiniame audinyje, o aktyviausios medžiagos yra makromolekulinėje frakcijoje (Dougherty ir kt., 1984). Apdorojant šarmu susidaro tarpusavyje eterinėmis ir esterinėmis jungtimis sujungti polimerai (6.2 pav.).



6.2 pav. Eterine ir esterine jungtimis sujungtas porfirino trimeras

Šito mišinio, kartais vadinamo polihematoporfirino eteriu/esteriu, oligomerai vandeniame tirpale jungiasi į dar didesnius agregatus, kurie ir sudaro aktyvniąją HpD dalį. Vaistas fotofrinas yra išvalyto HpD frakcija, praturtinta oligomeriniais asociatais (jie sudaro apie 80%) (6.3 pav.). Likusią dalį (apie 15–20%) sudaro monomeriniai porfirinai – hematoporfirinas, hidroksietilvinildeuteroporfirinas (HVD) ir protoporfirinas (Pp).



6.3 pav. Fotofrino® struktūra

Nustatyta, kad di- ar polihematoporfirinų eteriai/esteriai – vienintelė fotosensibilizatorių HpD ir fotofrino II frakcija, kuri gerai kaupiasi ląstelėse (Moan ir Sommer, 1983) ir, matyt, yra atsakinga už fotosensibilizuotus vyksmus. HpD ir fotofriną II yra sudėtingi mišiniai, kuriuose

minėti polieteriai/esteriai sudaro tik vieną frakciją. Tai, kad šie junginiai nehomogeniški, yra didelė kliūtis jų struktūroms, agreguotoms būsenoms ir fotosensibilizacinėms savybėms tirti.

**Gera šviesos sugertis „audinių optinio skaidrumo“ spektriniame ruože.** FNT efektyvumas tiesiogiai priklauso nuo to, kiek sensibilizatorius sugeria fotochemines reakcijas galinčių inicijuoti šviesos fotonų, kurių kiekis savo ruožtu priklauso nuo fotosensibilizatoriaus ekstinkcijos koeficiento ties švitinimo bangos ilgiu. Fotosensibilizatorių veiksmingumas FNT gali būti skirtingas tik dėl to, kad jų ekstinkcijos koeficientai, sąlygojantys švitinimo šviesos fotonų sugertį, yra skirtingi.

**Didelis interkombinacinės konversijos į sužadintą tripletinę būseną kvantinis našumas ir ilga tripletinės būsenos gyvavimo trukmė.** Kadangi sužadintoji singuletinė būseną gyvuoja labai trumpai, tikimybė, kad esant šiai būsenai bus inicijuoti sensibilizacijai svarbūs pirminiai fotocheminiai vyksmai, nedidelė. Tripletinė sensibilizatoriaus būseną gyvuoja daug ilgiau, tad ir pirminių fotocheminių vyksmų tikimybė ir našumas daug didesni.

**Didelis singuletinio deguonies generavimo kvantinis našumas.** Sensibilizuotų reakcijų metu susidaręs singuletinis deguonis yra bene svarbiausias tarpininkas, sukeliantis ląstelių veiklą trikdančias reakcijas.

Kitas svarbus veiksnys yra ir paties **sensibilizatoriaus fotostabilumas**. Jeigu sensibilizatorius yra neatsparus šviesos poveikiui, tai švitinimo metu jis gali suirti greičiau, negu įvyks navikinės ląstelės destruktija. Kita vertus, jo irimas FNT metu mažina koncentraciją ir drauge sušvelnina po švitinimo atsirandantį neigiamą poveikį.

**Pirmosios kartos sensibilizatorių trūkumai.** Pirmosios kartos sensibilizatoriai – hematoporfirinas ir jo dariniai – pradėti taikyti sensibilizuotai terapijai panaudojant jų gana selektyvų kaupimąsi ligos ar traumų pažeistuose audiniuose. Daug oligomerinių frakcijų savo sudėtyje turintys Hp dariniai navikiniame audinyje kaupiasi daug geriau už gryną Hp, tačiau jų sužadavimo į tripletinę būseną ir singuletinio deguonies generavimo kvantiniai našumai maži. Tokios savybės būdingos visiems pirmosios kartos sensibilizatoriams. Nehomogeninė cheminė sudėtis (monomerinių ir oligomerinių frakcijų mišinys) apsunkina sensibilizacinių savybių ir selektyvumo stebėjimą *in vivo*. Monomerinių ir agreguotų frakcijų fizikocheminės savybės skirtingos. Biologinėje aplinkoje atsidūrę agreguoti dariniai gali suirti: kovalentiškai surištuose dariniuose esterinės jungtys hidrolizuojasi, nekovalentiniai agregatai, patekę į skirtingus ląstelės kompartmentus, kur mažos dielektrinio skvarbumo konstantos, suyra į monomerus. Tad biologinėje aplinkoje atsidūrusios skirtingos frakcijos turės kitokį sensibilizacinį efektyvumą.

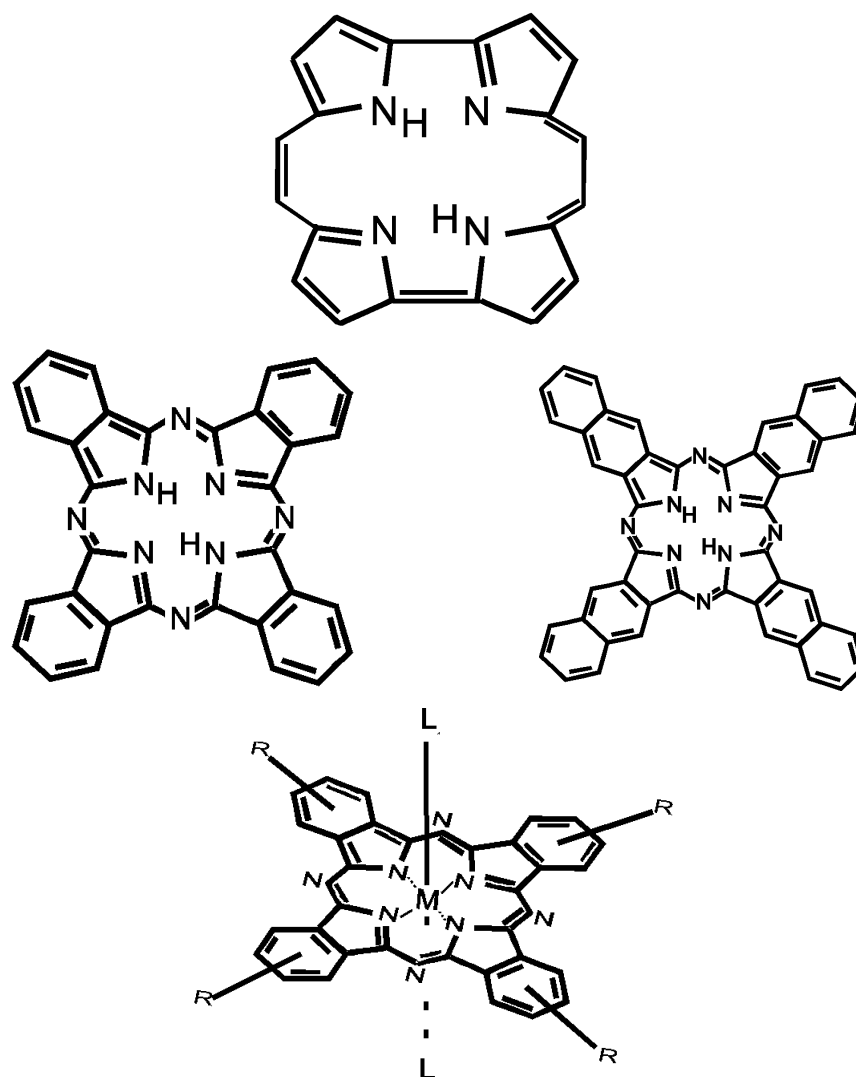
Pirmosios kartos sensibilizatorių sugerties juostos ties 630 nm intensyvumas mažas ( $\epsilon \sim 3 \times 10^3$ ), todėl jų fotosužadavimo tikimybė irgi nedidelė. Kad būtų gautas pageidaujamas terapinis poveikis, tenka naudoti gana dideles sensibilizatoriaus dozes (iki 2–5 mg/kg). Dėl to kai kuriuose organuose, pavyzdžiui, kepenyse ir blužnyje, susikaupia dideli sensibilizatoriaus kiekiai, kurie gali sukelti ilgalaikį toksinį poveikį.

Pirmosios kartos sensibilizatorių kaupimasis navikiniame audinyje yra nepakankamai selektyvus. Didžiausias kaupimosi selektyvumas nustatytas smegenyse, kadangi porfirinai nepereina kraujo ir smegenų barjero, tačiau kitose organizmo vietose šis selektyvumas daug mažesnis ir dėl to išlieka pavojus FNT metu pažeisti aplinkinius sveikus audinius. Šie sensibilizatoriai ilgai (iki 2 mėnesių) išbūna susikaupę odoje, dėl to pacientai turi vengti šviesos.

Naujų, neturinčių minėtų trūkumų, junginių poreikis stimuliavo antrosios kartos fotosensibilizatorių sintezę ir tyrimus.

**Antrosios kartos fotosensibilizatoriai.** Antrosios kartos fotosensibilizatoriai gerai sugeria “audinių optinio skaidrumo” spektrinio ruožo šviesą. Tai yra homogeninės, žinomos struktūros medžiagos, o kai gerai žinoma fotosensibilizatoriaus struktūra, daug lengvesni ir aiškesni tampa toksikologiniai tyrimai, struktūros ir poveikio ryšių aiškinimas, sensibilizatoriaus judėjimas plazmoje ir per membranas, viduląstelinis pasiskirstymas, sąveikos su ląstelės organelėmis.

Potencialūs sensibilizatoriai vertinami pagal jų fotofizikines ir fotochemines savybes, struktūrą, nuo kurios priklauso jų hidrofilišės ir hidrofobišės savybės, ir stabilumą *in vivo*. Keičiant fotosensibilizatoriaus cheminę struktūrą galima pasiekti intensyvią šviesos sugertį raudonojoje spektro srityje, tačiau molekulės struktūros pokyčiai keičia ir jos hidrofilišes-hidrofobines savybes (nuo jų priklauso selektyvus kaupimasis navikiniame audinyje), ir polinkį sudaryti agregatus (nuo jo priklauso sensibilizacinės savybės) (Dougherty, 1987). Optimalaus sprendimo ieškoma derinant kelis veiksnius – ilginant konjuguotų ryšių sistemą, prijungiant tinkamą metalo joną prie keturių azoto atomų porfino ciklo centre ar atitinkamai parenkant šoninius pakaitus arba ašinius ligandus (6.4 pav.).



**6.4 pav.** Raudoną šviesą gerai sugeriantys antrosios kartos sensibilizatoriai: porficenai, ftalocianinai, naftalocianinai ir metaloftalocianinai (M-metalo jonas, L-ašiniai ligandai, R-šoniniai pakaitai)

Sintetinami geresnes spektrines savybes turintys porfirinų (6.5 pav. a) analogai su modifikuota konjuguotų ryšių sistema. Chlorinai, kurių struktūra nuo porfirinų skiriasi tik viena hidrinta jungtimi pirolo žiede (6.5 pav. b), turi intensyvią sugerties juostą 650–700 nm spektriniame ruože. Bakteriochlorinai, kurių molekulių struktūroje yra dvi hidrintos jungtys, gerai sugeria šviesą ties 780 nm (6.5 pav. c). Daugėjant hidrintų jungčių didėja ilgabangės juostos batochrominis (į ilgesnių bangų pusę) poslinkis. Kitas būdas geresnės sugerties savybėms gauti – delokaluotų  $\pi$  elektronų debesėlio išplėtimas prailginant konjuguotų jungčių grandinę (susidaro vadinamieji  $22 \pi$  arba  $34 \pi$  porfirinai) arba kondensacijos reakcijos pagalba prie pirolo žiedų prijungiant benzeną (susidaro ftalocianinai) arba naftaleną (susidaro naftalocianinai) (6.4 pav.).



**6.5 pav.** Porfirino, chlorino ir bakteriochlorino makrociklai ir sugerties spektrai. Daugėjant hidrintų jungčių didėja ilgabangės juostos batochrominis poslinkis

Dėl hidrofobinių ir tarpmolekulinių  $\pi$ - $\pi$  sąveikų tarp tokių sensibilizatorių molekulių vandeninėje terpėje vyksta agregacija, kurios pasekmė – hipochrominis (į trumpesniųjų bangų pusę) sugerties juostų poslinkis, jų plėtėjimas ir sensibilizacinio poveikio susilpnėjimas. Polinkį agregacijai gali sumažinti didelės apimties arba turintys elektrinį krūvį šoniniai pakaitalai. Prie centrinio metalo atomo statmenai makrociklo plokštumai prijungti ašiniai ligandai (6.4 pav.) trukdo susidaryti agregatams. Tinkamai derinant hidrofiličius ir hidrofobinius pakaitus sensibilizatorių molekulėse, gaunami geresnėmis selektyvaus kaupimosi savybėmis pasižymintys junginiai.

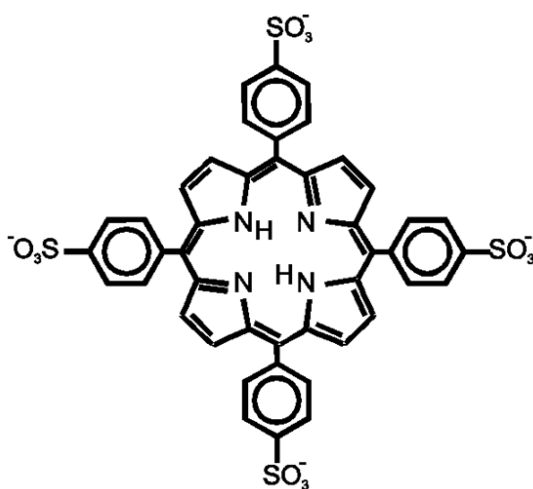
Neturintys pakaitų arba turintys hidrofobinius pakaitalus netirpūs vandenyje sensibilizatoriai prieš injekciją tirpinami atitinkamuose nešikliuose. Jais gali būti įvairios nepolinės sistemos, tokios kaip micelės, liposomos, aliejinės emulsijos. Tokie nešikliai apsaugo sensibilizatorių molekules nuo hidrofobinių sąveikų, verčiančių jas jungtis į agregatus. Todėl net ir labai linkę sudaryti agregatus sensibilizatoriai padedant tokiems nešikliams į organizmą patenka monomerų pavidalu.

Dauguma naujos – antrosios – kartos sensibilizatorių yra tetrapirolo klasės junginiai. Jie turi daug pranašumų: gana didelį singuletinio deguonies generavimo kvantinį našumą ir gerą šviesos sugertį raudonojoje spektro srityje; yra netoksiški tamsoje ir gana fotostabilūs. Apžvelgsime pagrindinių sensibilizatorių grupių svarbiausius atstovus.



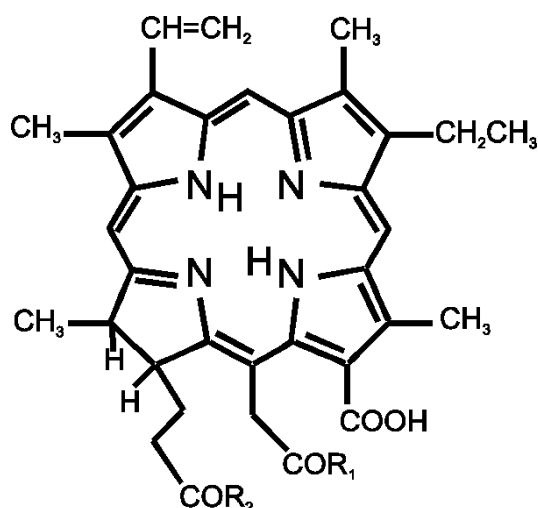
**Mezo-tetrafenilporfino dariniai.** Tetrafenilporfinų sensibilizacinės savybės pastebėtos jau gana seniai. Susintetintų 5,10,15,20-tetra(hidroksifenil)porfino (THPP) para-, meta- ir orto- izomerų fluorescencijos kvantiniai našumai maži, tačiau sužadavimo į tripletinę būseną ( $0,7\pm 10\%$ ) ir singuletinio deguonies generavimo ( $0,6\pm 10\%$ ) kvantiniai našumai taip pat gana dideli. Šių junginių ilgabangės Q juostos sugerties maksimumai, palyginti su Hp ir HpD, yra labiau pasislinkę į raudonąją spektro pusę, bet moliniai ekstinkcijos koeficientai nedideli. Sugertis raudonojoje spektro srityje ir didelis singuletinio deguonies generavimo kvantinis našumas yra labai pageidautinos fotofizikinės FNT sensibilizatorių savybės. *In vivo* eksperimentuose m-THPP pasirodė 25–30 kartų efektyvesnis už HpD. Pelių navikų nekrozės gylis po FNT su p-THPP (švitinta 656 nm bangos ilgio šviesa) siekė 3–4 mm.

Šių sensibilizatorių trūkumas – jie menkai tirpsta vandenyje. Tokio trūkumo neturi tetrafenilporfino sulfonato dariniai. FNT tikslams labiausiai tinkamas tetrasulfonatofenilporfinas (TPPS<sub>4</sub>) (6.6 pav.). Dar septintojo dešimtmečio pradžioje pastebėta, kad šis junginys gerai kaupiasi navikuose (Winkelman, 1962). Jis nesunkiai sintetinamas, gaunamas homogeninės sudėties, patvarus tamsoje ir gerai tirpsta vandenyje. Atsižvelgiant į sulfonato- grupių skaičių, šie junginiai skirtingai tirpsta vandenyje ir kaupiasi skirtingose ląstelių ir navikinių audinių vietose, ir tai lemia jų skirtingą sensibilizacinę efektyvumą.



**6.6 pav.** Tetrafeniltetrasulfonato porfinas

**Chlorinai.** Chlorinai, palyginti su porfiriniais, daug geriau sugeria raudonosios spektro srities šviesą. Dvi dvigubos jungtys porfirino molekulės pirolo žieduose priklauso kryžminei konjugacijai ir neįeina į pagrindinį aromatinį ciklą (6.5 pav. a). Redukavus vieną ar abi šias jungtis gaunami chlorinai (6.5 pav. b) arba bakteriochlorinai (6.5 pav. c). Aromatinis ciklas tuose junginiuose išlieka nepakitęs, tačiau keičiasi molekulės simetrija ir Q juostos gerokai pasistumia į raudonąją spektro pusę, didėja jų ekstinkcijos koeficientai. Gamta pritaikė tokių redukuotų porfirinų molekulių optines savybes saulės energijos gaudymui fotosintezėje: chlorofilai ir bakteriochlorofilai veikia kaip antenos ir reakcijų centrai. Tad nenuostabu, kad tokie gerai raudoną šviesą sugeriantys junginiai imti taikyti FNT.

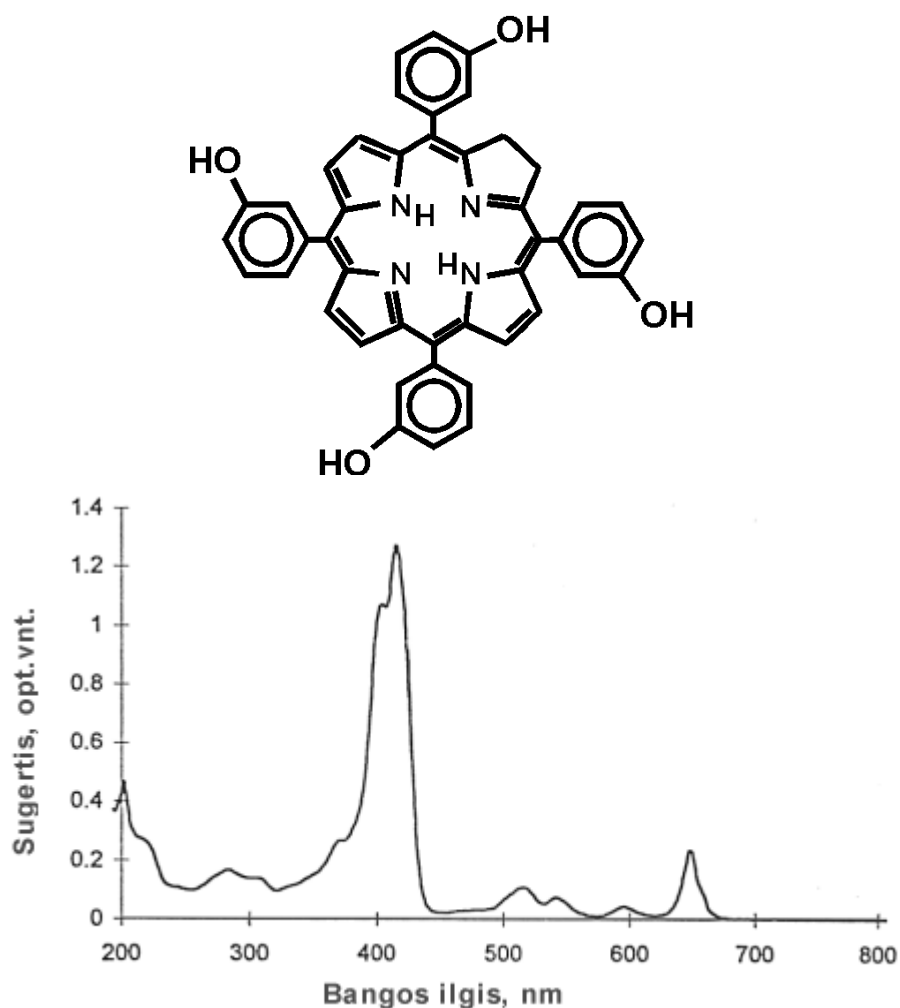


**6.7 pav.** Chlorinai.  $R_1 = R_2 = -OH$  (chlorinas  $e_6$ );  $R_1 = -OH$ ;  $R_2 = -NHCH(COOH)CH_2COOH$  (chlorino  $e_6$  monoaspartatas);  $R_1=R_2 = -NHCH(COOH)CH_2COOH$  (chlorino  $e_6$  diaspartatas)

Geriausiai ištirtas ir plačiausiai FNT taikomas yra chlorofilo A darinys chlorinas  $e_6$  ( $Cl_{e_6}$ ) (6.7 pav.). Jo ekstinkcijos koeficientas ties sugerties maksimumu (664 nm) raudonojoje spektro srityje yra 53 000.

Kitas junginys – chlorino  $e_6$  mono-L-aspartatas taip pat pasižymi gera sugertimi raudonojoje spektro srityje (600–700 nm) ir menku kaupimusi odoje. Sensibilizatorius gerai kaupiasi navikiniuose audiniuose, turi ilgą tripletinės būsenos gyvavimo trukmę ir pakankamą singuletinio deguonies generavimo kvantinį našumą.

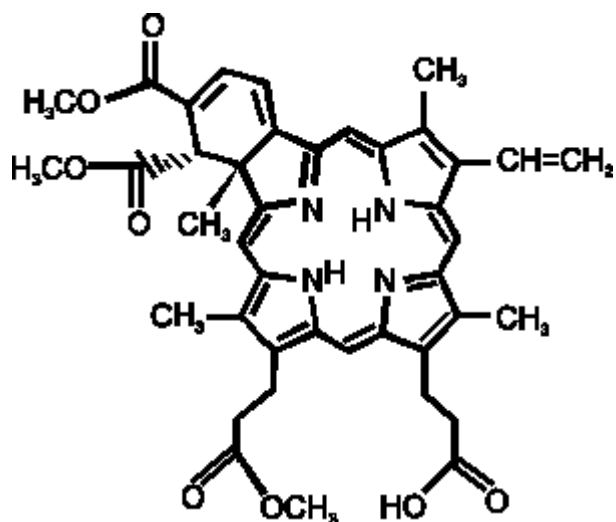
*meta-Tetrahidroksifenilchlorinas* yra amfifilinės prigimties – jo molekulėje yra ir hidrofobinių, ir hidofilinių sričių. Tokie junginiai laikomi vieni tinkamiausių FNT, nes dėl amfifilinių savybių jie geriau kaupiasi ir veikia navikinėse ląstelėse. *meta-Tetrahidroksifenilchlorinas* (m-THPC) (dar vadinamas temoporfinu) (6.8 pav.), kurio prekinis pavadinimas *Foskanas*<sup>®</sup>, jau įteisintas klinikiniam gydymui. m-THPC yra homogeniškas junginys, gerai sugeriantis šviesą raudonojoje spektro srityje ( $\lambda_{maks}=650$  nm,  $\epsilon=33\ 500$  M<sup>-1</sup>cm<sup>-1</sup>) ir efektyviai generuojantis singuletinį deguonį.



**6.8 pav.** *meta-Tetrahidroksifenilchlorinas* (temoporfinas) ir jo spiritinio tirpalo sugerties spektras

Foskanas yra gana fototoksiškas. Nors FNT naudojamos labai mažos jo dozės (apie 0,1 mg/kg) ir gana silpnas švitinimas (iki 10 J/cm<sup>2</sup>), jo poveikis yra maždaug 100 kartų stipresnis už fotofrino, kurio dozė 2–5 mg/kg ir švitinimas – 100–200 J/cm<sup>2</sup>. Tokio didelio sensibilizacinio efektyvumo priežastys aiškinamos geromis fotosensibilizatoriaus optinėmis savybėmis ir dideliu singuletinio deguonies generavimo kvantiniu našumu. Kita priežastis – specifinė jo lokalizacija navikinėse ląstelėse (Sharman ir kt., 1999).

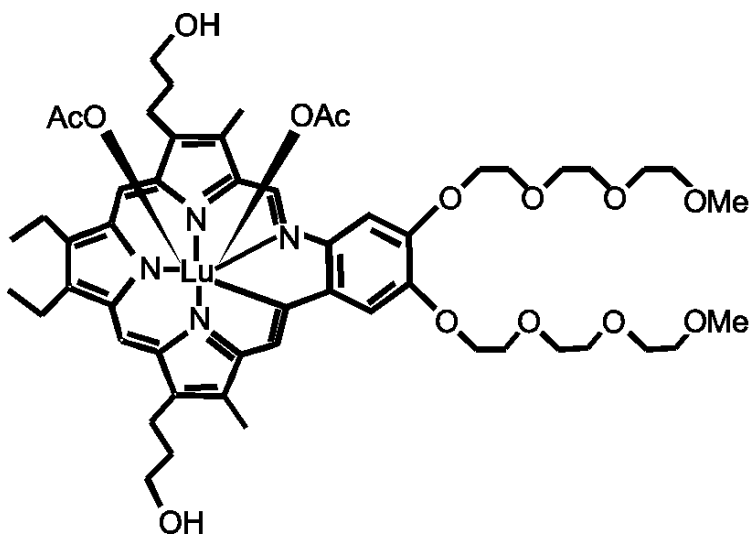
**Benzoporfirino darinys (BPD)** – tai prailgintos konjuguotų ryšių grandinės chlorinas, gerai sugeriantis raudoną šviesą ( $\lambda_{\text{maks}}=690 \text{ nm}$ ) (6.9 pav.).



6.9 pav. Benzoporfirino darinys (verteporfinas)

Jis pasižymi amfifiline prigimtimi ir gerai kaupiasi navikiniame audinyje.

**Teksafirinai.** Teksafirinai – ne tetrapirolinės kilmės junginiai, turintys išplėstą koordinacinę sferą ir lengvai sudarantys metalų kompleksus. Priklausomai nuo pakaitų prigimties, jų sugerties maksimumas yra 600–900 nm spektriniame ruože. Teksafirinų lantano ir liutecio kompleksai pasižymi geru fotosensibilizaciniu poveikiu *in vivo* (Sessler ir kt., 1994).



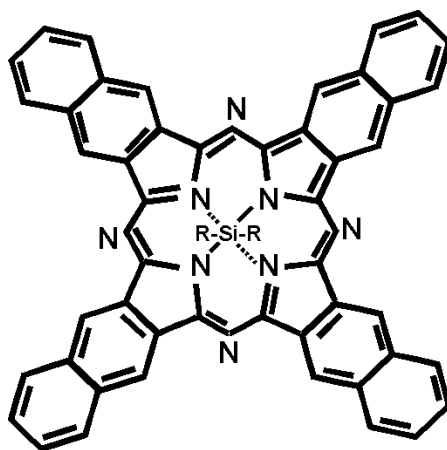
6.10 pav. Liutecio teksafirinas

Liutecio teksafirinas (6.10 pav.), kurio prekinis pavadinimas *Lutrinas<sup>TM</sup>*, yra taikomas krūties vėžiui gydyti.

**Tetraazaporfirinai** – tai porfirinų dariniai, kuriuose mezo- padėties anglies atomas pakeistas azoto atomu. Tokiems junginiams būdinga stipri šviesos sugertis raudonojoje ir artimoje IR spektro srityje. Kaip tik dėl šios savybės jie ir imti tyrinėti kaip potencialūs sensibilizatoriai FNT. Perspektyviausi yra ftalocianinai ir naftalocianinai.

**Ftalocianinai** – porfirinai, kuriuose metino tiltelio anglis pakeista azotu, o makrociklo konjugaciją praplečia pirolo žiedai, kondensuoti su vienu (ftalocianinuose) arba dviem (naftalocianinuose) benzolo žiedais (6.4 pav.). Dėl pailgintos konjugacijos grandinės tokie junginiai gerai sugeria raudoną šviesą. Jie lengvai sudaro patvarius metalų kompleksus, prijungdami metalo joną prie keturių makrociklo centre esančių azoto atomų. Ftalocianinai netoksiški, stabilūs, gerai sugeria šviesą 660–700 nm srityje (ekstinkcijos koeficientai  $> 10^5 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ ).

**Naftalocianinai.** Kita tetraazaporfirinų grupė – naftalocianinai (6.4 pav.). Fenilo pakeitimas naftilu labai pakeičia naftalocianinų fotofizikines savybes – pagrindinė sugerties juosta dar labiau pasislenka į ilgųjų bangų pusę. Naftalocianinų ekstinkcijos koeficientai didesni už  $10^5 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ . Šie junginiai pasižymi dideliu fotosensibilizaciniu efektyvumu. Ypač perspektyvus atrodo Si naftalocianinas (6.11 pav.).



6.11 pav. Silicio naftalocianinas

Dėl geros šviesos sugerties 750–780 nm intervale ir pakankamo singuletinio deguonies generavimo našumo šie junginiai yra ypač perspektyvūs FNT, o jiems sužadinti tinka patogūs ir gana pigūs diodiniai lazeriai.

**Endogeninis fotosensibilizatorius protoporfirinas IX.** Žmogaus organizme sintetiamos

porfirininės prigimties molekulės, galinčios būti fotosensibilizatoriais. Kraujo hemo sintezės pirmtakas yra 5-aminolevulino rūgštis (ALA). Jei į organizmą patenka egzogeninės ALA, hemo sintezė vyksta intensyviau ir pasigamina daugiau protoporfirino IX (PpIX), priešpaskutinio sintezės ciklo produkto. Hemo biosintezės ciklas sveikuose organizmuose sureguliuotas taip, kad PpIX perteklius ląstelėse nesusikaupia, tačiau organizmą paveikus papildomu ALA kiekiu ciklą galima sutrikdyti. Tokiu atveju fermentai nebespėja paversti viso besigaminančio PpIX hemu ir ląstelėse ima kauptis PpIX perteklius. Dėl navikinėse ląstelėse sumažėjusio fermento ferochelatazės ir padidėjusio fermento porfobilinogeno deaminazės aktyvumo ALA-indukuoti porfirinai kaupiasi geriau. Kadangi PpIX yra efektyvus sensibilizatorius, pritaikius navikų gydymui natūralius hemo biosintezės metu ląstelėse vykstančius procesus, susikūrė nauja FNT pakraipa – ALA-FNT. Klinikoje ALA-FNT pirmą kartą taikyta 1990 metais (Kennedy ir kt., 1990) ir šiuo metu yra sparčiai besiplėtojantis perspektyvus tiek navikinių, tiek nenavikinių (tarp jų ir ikinavikinių) darinių gydymo metodas.

Endogeninio PpIX pranašumai, palyginti su kitais fotosensibilizatoriais, yra tokie:

- optimalus jo kiekis, reikalingas FNT, navikiniuose audiniuose susikaupia per 4-6 val.;
- iš organizmo pasišalina per 24 val.;
- gerai fluorescuoja ir gali būti panaudotas ne tik gydymui, bet ir diagnostikai.

**Katijoniniai fotosensibilizatoriai** – tai junginiai, kurių sudėtyje esantys heteroatomai turi teigiamą krūvį. Šie sensibilizatoriai linkę kauptis ląstelių viduje. Kai kurie jų, pavyzdžiui, rodaminas-123, selektyviai kaupiasi mitochondrijose. Tačiau šio junginio singuletinio deguonies generavimo kvantinis našumas mažas. Pakeitus rodamino molekulės deguonies arba azoto atomą sunkiųjų metalų – telūro arba seleno atomais, padidėja interkombinacinės konversijos į tripletinę būseną kvantinis našumas. O tai savo ruožtu didina singuletinio deguonies generacijos kvantinį našumą ir drauge FNT veiksmingumą. Iš katijoninių sensibilizatorių klinikinėje praktikoje plačiausiai taikomas metileno mėlis.