

## REZUMAT

Proiectul 20.80009.5007. Fotosensibilizatori pentru aplicații în terapia fotodinamică și fotovoltaică.

Universitatea de Stat din Moldova

Conducător proiect : dr. Potlog Tamara

În cadrul Direcției strategice: preparate farmaceutice și nutraceutice s-au sintetizat fotosensibilizatori pe baza ftalocianinei de Zn funcționalizată cu grupele CO<sub>2</sub>H și HSO<sub>3</sub> prin reacția clasică și procedeul iradierii cu microunde a amestecului de reactanți. Probele analizate au constatat în soluții apoase la concentrația ZnPc de aproape 2 μM. Pentru legarea ftalocianinei de Zn funcționalizată cu grupele CO<sub>2</sub>H și HSO<sub>3</sub> de chitosan s-a utilizat chitosan degradat. Încapsularea soluției ZnPc(SO<sub>3</sub>H)<sub>4</sub>/chitosan în nanoparticule de Ag s-a realizat cu scopul creșterii eficienței cuantice a acestora. Soluția coloidală de nanoparticulele AgNPs s-a preparat conform reacției Tollens adăugând la soluția de nitrat de argint un volum egal de soluție de glucoză. Concentrațiile inițiale ale soluțiilor de nitrat de argint și glucoză au fost 0,001 mol/L. Pentru prepararea conjugatului ZnPc(HSO<sub>3</sub>)<sub>4</sub>/chitosan/AgNP, un amestec de 3 ml ZnPc (HSO<sub>3</sub>)<sub>4</sub>/chitosan și 1 ml de soluție coloidală de nanoparticulele AgNPs s-a omogenizat și apoi iradiat 5 minute la 500 W. Temperatura de reacție a fost fixată la 70 °C.

Spectrul de absorbantă a soluției ZnPc(COOH)<sub>4</sub>/chitosan și ZnPc (HSO<sub>3</sub>)<sub>4</sub>/chitosan/AgNP indică lărgirea benzilor B și Q și deplasarea maximelor de absorbție spre lungimi de undă mai mari în raport cu etalonul ZnPc nefuncționalizat. Banda Q a soluției ZnPc(COOH)<sub>4</sub>/chitosan scindează în trei subbenzi situate la 631.3 nm, 675.5 nm și 742 nm, însă banda Q a soluției ZnPc(HSO<sub>3</sub>)<sub>4</sub>/chitosan/AgNP scindează în trei subbenzi situate la 610.8 nm, 676,4 nm și 768.2 nm. Banda Soret nu este relevantă pentru terapia fotodinamică a țesuturilor tumorale mai profunde, doar domeniul spectral 600-800 nm este reprezentativ pentru terapia antitumorală prin efect de fotosensibilizare. Spectrul de absorbție a soluției coloidale de nanoparticule de Ag relevă că modificarea concentrației soluției de nitrat de argint conduce la schimbarea culorii soluțiilor după cum urmează: galben → verde → maro → gri, iar maximumul de absorbție în spectrul electronic de absorbție se deplasează de la 400 nm (galben) spre lungimi de undă mai mari 550 nm (gri). Încapsularea soluției de ZnPc(HSO<sub>3</sub>)<sub>4</sub>/chitosan în nanoparticulele de Ag cu maxim de absorbție la 400 nm evidențiază în banda B subbenzile 265.5 nm, 336.3 nm, 383.6 nm și 430.6 nm, iar în banda Q pune în evidență subbenzile situate la 627,2 nm, 692, 5 nm și 775.3 nm de o intensitate mai mică față de cele din banda B. Creșterea numărului de subbenzi în cazul ZnPc(HSO<sub>3</sub>)<sub>4</sub>/chitosan/AgNP probabil se explică prin modificarea simetriei moleculare.

Evaluarea fotofizică a compușilor sintetizați s-a realizat la Institutul de Chimie Macromoleculară „Petru Poni” Iași Romania. Studiarea proprietăților fotofizice ale compușilor sintetizați  $ZnPc(HSO_3)_4$ /chitosan folosind spectroscopia de absorbție tranzitorie relevă absorbția stării triplete centrată la 380 nm și decolorarea (bleaching) stării fundamentale centrată la aproximativ 350 și 680 nm, iar pentru  $ZnPc(HSO_3)_4$ /chitosan/AgNP decolorarea (bleaching) stării fundamentale e observată la 840 nm. Maparea absorbției tranzitorii la excitarea cu 685 nm indică prezența unor specii tranzitorii, care au degradat dublu-exponențial cu durate ale timpului de viață 1730.8 ns și 11652.3 ns. Lipsa emisiei fluorescente ofera șanse mai bune transferului de energie către moleculele ce devin specii active, și astfel eficientizează aplicatia în terapia fotodinamică. Timpul de viață a fotosensibilizatorilor realizați, excitați cu lungimea de undă 685 nm indică generarea de specii active cu timpi de viață cu valorile 1.7  $\mu s$  și 11.6  $\mu s$ .

În cadrul direcției strategice energie sigură, curată și eficientă a fost studiată cinetica sinterizării pulberilor de ZnO prin CVT cu participarea  $Cl_2$  sau HCl în calitate de agent de transport. S-a constatat că această metodă este favorabilă doar pentru ZnO dopat cu  $Ga_2O_3$ . De asemenea au fost efectuate studii complexe ale cineticii sinterizării ZnO cu micropulbere de  $Al_2O_3$ , nanopulbere de  $Al_2O_3$  și micropulbere de Al metalic. Au fost obținute pentru prima dată ținte ceramice de ZnO:Al (Al-metalic) cu densitatea de 5 g/cm<sup>3</sup>, duritatea de 1 GPa și valoarea rezistenței specifice de  $5 \times 10^{-3}$   $\Omega \cdot cm$ . Studiarea proprietăților electrice a straturilor subțiri de ZnO:Al obținute prin pulverizarea magnetron în curent continuu (DC) din țintele ceramice ZnO:Al sinterizate indică că straturile subțiri de ZnO:Al sunt mai transparente decât ZnO:Ga: în cazul 2 at. % impuritate, transmitanța medie în regiunea spectrului vizibil (400-700 nm) este de 79% pentru impuritățile Ga și 81% pentru Al. De asemenea a fost studiată cinetica sinterizării pulberilor de SnO<sub>2</sub> prin CVT cu participarea  $Cl_2$  sau HCl. Pentru prima dată s-au obținut ceramica CVT SnO<sub>2</sub> cu o densitate relativă de  $\approx 90\%$  și o duritate de 1 GPa. S-a constatat că solubilitatea impurității Cl în astfel de ceramică nu este mare, rezistivitatea este  $\approx 0.9 \times 10^3 \Omega \cdot cm$ . Pentru a obține ținte ceramice conductoare și straturi subțiri de SnO<sub>2</sub>, este necesară dezvoltarea tehnologiei de co-dopaj cu clor și impurități metalice. Prin metoda pulverizării magnetron DC a straturilor subțiri din țintele ceramice sinterizate au fost obținute o serie de structuri  $In_2O_3:Sn/ZnO:Ga$  cu grosime diferită a straturilor subțiri de ZnO (400-800 nm) la care s-au studiat spectrele XRD și XPS.

## Summary

Within the strategic Direction: pharmaceutical and nutraceutical preparations, photosensitizers based on Zn phthalocyanine functionalized with CO<sub>2</sub>H and HSO<sub>3</sub> groups were synthesized by the classical reaction and the process of microwave irradiation of the reactant mixture. The analyzed aqueous solutions contain ZnPc of almost 2  $\mu M$  concentration. Degraded chitosan was used to bind the functionalized Zn phthalocyanine with

CO<sub>2</sub>H and HSO<sub>3</sub> groups to chitosan. The encapsulation of the ZnPc(SO<sub>3</sub>H)<sub>4</sub>/chitosan solution in Ag nanoparticles was performed in order to increase their biomedical efficiency. The colloidal solution of the AgNPs nanoparticles was prepared according to the Tollens reaction by adding an equal volume of glucose solution to the silver nitrate solution. The initial concentrations of silver nitrate and glucose solutions were 0.001 mol/L. For the preparation of ZnPc(HSO<sub>3</sub>)<sub>4</sub>/chitosan/AgNP conjugate, a mixture of 3 ml of ZnPc(HSO<sub>3</sub>)<sub>4</sub>/chitosan and 1 ml of colloidal solution of AgNPs nanoparticles was homogenized and then irradiated for 5 minutes at 500 W. The reaction temperature was set at 70 °C.

The absorbance spectra of the ZnPc (HSO<sub>3</sub>)<sub>4</sub>/chitosan and ZnPc(HSO<sub>3</sub>)<sub>4</sub>/chitosan/AgNP solutions indicate the widening of the B and Q bands and the shift of the absorption maxima to longer wavelengths relative to the non-functionalized ZnPc standard. The Q band of ZnPc(COOH)<sub>4</sub>/chitosan solution splits into three subbands located at 631.3 nm, 675.5 nm and 742 nm, but the Q band of ZnPc(HSO<sub>3</sub>)<sub>4</sub>/chitosan/AgNP splits into three subbands located at 610.8 nm, 676.4 nm and 768.2 nm. Soret band is not relevant for photodynamic therapy of deeper tumor tissues, only the spectral range 600-800 nm is representative for antitumor therapy by photosensitization effect. The absorption spectrum of the Ag colloidal solution reveals that the change in the concentration of the silver nitrate solution leads to a change in the color of the solutions as follows: yellow → green → brown → gray, and the maximum absorption in the absorption spectrum shifts from 400 nm (yellow) to longer wavelengths 550 nm (gray). The encapsulation of the ZnPc (HSO<sub>3</sub>)<sub>4</sub>/chitosan solution in Ag nanoparticles with maximum absorption at 400 nm highlights in the B band the subbands 265.5 nm, 336.3 nm, 383.6 nm and 430.6 nm, and in the Q band it highlights subbands located at 627.2 nm, 692.5 nm and 775.3 nm with lower intensity compared to those in the B band. The increase in the number of subbands in the case of ZnPc(HSO<sub>3</sub>)<sub>4</sub>/chitosan/AgNP is probably explained by the change in molecular symmetry.

The photophysical evaluation of the synthesized compounds was performed at the Institute of Macromolecular Chemistry "Petru Poni", Iasi, Romania. The study of the photophysical properties of the synthesized compounds ZnPc(HSO<sub>3</sub>)<sub>4</sub>/chitosan using transient absorption spectroscopy reveals the absorption of the triplet state centered at 380 nm and the bleaching of the ground state centered at about 350 and 680 nm, and for ZnPc (HSO<sub>3</sub>)<sub>4</sub>/chitosan/AgNP the bleaching of the ground state is observed at 840 nm. The mapping of transient absorption at 685 nm excitation wavelength indicates the presence of transient species, which have degraded double-exponentially with lifetimes 1730.8 ns and 11652.3 ns. The lifetime of the synthesized photosensitizers, excited with the wavelength 685 nm indicates the generation of active species with the values lifetimes 1.7 μs and 11.6 μs. The lack of fluorescent emission offers better chances for energy transfer to molecules that become active species, and thus streamlines the application in photodynamic therapy.

Within the strategic direction: safe, clean and efficient energy, the kinetics of sintering ZnO powders by CVT with the participation of Cl<sub>2</sub> or HCl as a transport agent was studied. This method has been found to be favorable only for ZnO doped with Ga<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. For the first time studies of ZnO sintering kinetics with Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> micropowder, Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> nanopowder and metallic Al powder have also been performed. ZnO:Al (Al-metallic) ceramic targets with a density of 5g/cm<sup>3</sup>, a hardness of 1 GPa and a specific resistivity value of  $\approx 5 \times 10^{-3} \Omega \text{cm}$  were obtained. The study of the electrical properties of the ZnO:Al thin layers fabricated by DC magnetron sputtering from the sintered ZnO:Al ceramic targets indicates that the ZnO:Al thin films are more transparent than that of ZnO:Ga: in case of 2 at. % impurity, the average transmittance in the (400-700 nm) visible region spectrum is 79% for Ga impurities and 81% for Al.

The kinetics of sintering SnO<sub>2</sub> powders by CVT with the participation of Cl<sub>2</sub> or HCl was also studied. For the first time, sintering of SnO<sub>2</sub> ceramics by CVT with a relative density of 90% and a hardness of 1 GPa were obtained. It was found that the solubility of Cl impurity in such ceramics is not high, the resistivity is  $\approx 0.9 \Omega \text{cm}$ . In order to obtain SnO<sub>2</sub> conductive ceramic targets and thin films, it is necessary to develop the technology of co-doping with chlorine and metallic impurities. By the DC magnetron sputtering method a series of In<sub>2</sub>O<sub>3</sub>:Sn/ZnO:Ga thin structures from the sintered ceramic targets were obtained with different thickness of the ZnO thin layers (400-800 nm) and, the XRD and XPS spectra were studied.