

LABORATORIO DE CINÉTICA Y FOTOQUÍMICA

**Workshop de
Química Biológica**

Universidad de Chile

A stylized, abstract illustration of a person running, composed of white and yellow geometric shapes. A large, multi-colored beam of light, resembling a rainbow, originates from the right side and points towards the runner. The background is a solid light blue color.

FOTOTERAPIA DINÁMICA

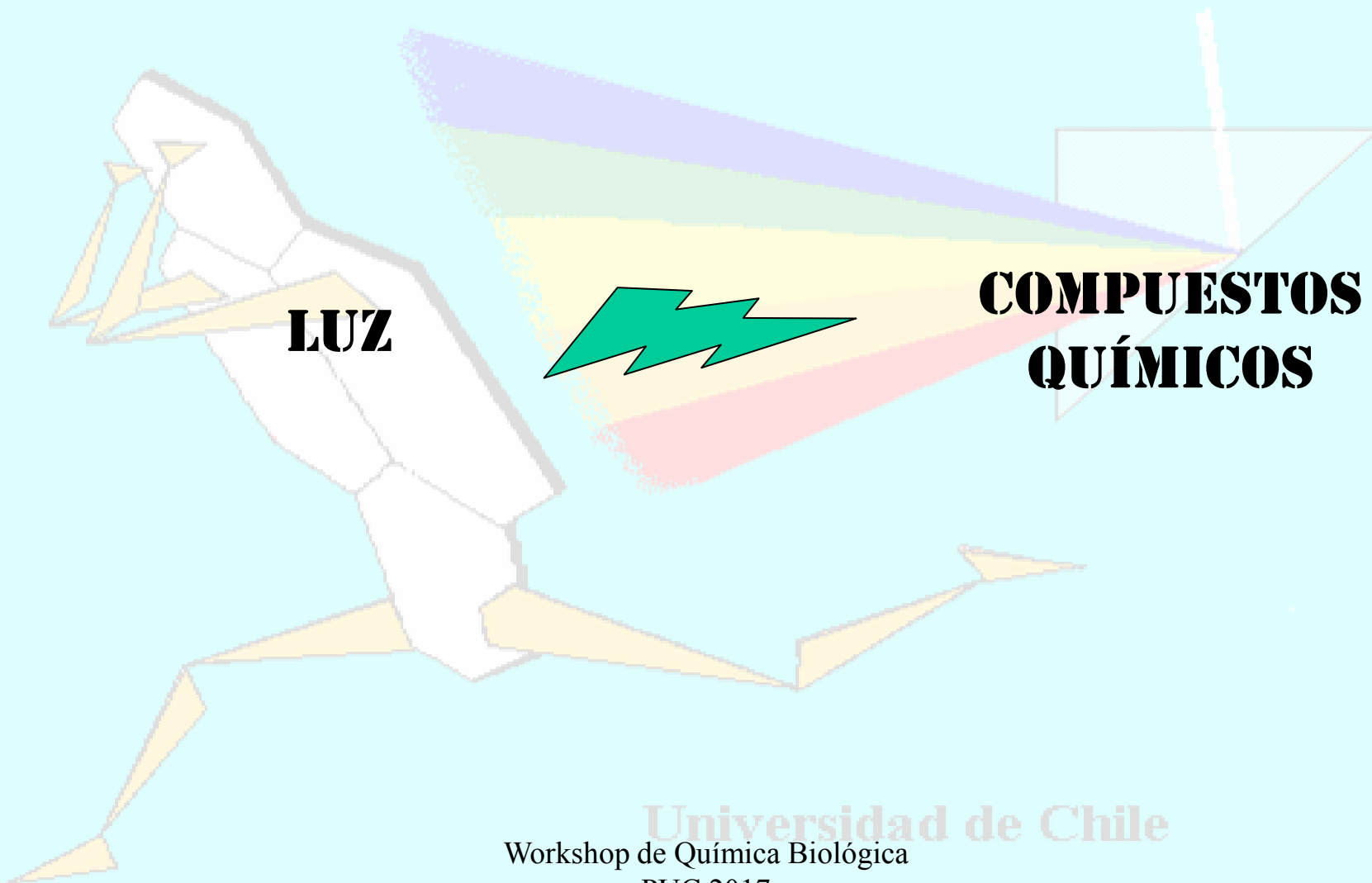
ASPECTOS FOTOQUÍMICOS

Universidad de Chile



**RADIACIÓN
ELECTROMAGNÉTICA**

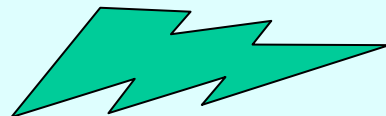
MATERIA



LUZ

**COMPUESTOS
QUÍMICOS**

LUZ



**COMPUESTOS
QUÍMICOS**

**SI QUEREMOS QUE HAYA REACCIÓN
(DESCOMPOSICIÓN) O EVITARLA:**

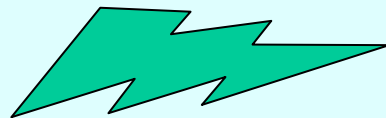
FOTOQUÍMICA

**FOTOLABILIDAD
FOTOESTABILIDAD**

Universidad de Chile

Workshop de Química Biológica
PUC 2017

LUZ

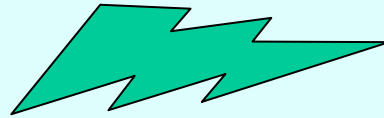


**COMPUESTO
QUÍMICO**

**SI NO QUEREMOS QUE HAYA DESCOMPOSICIÓN Y AL
OCURRIR ESTA GENERA ALTERACIONES
(POR EJEMPLO EN MEDIO BIOLÓGICO)**

FOTOTOXICIDAD/FOTOSENSIBILIZACIÓN

LUZ

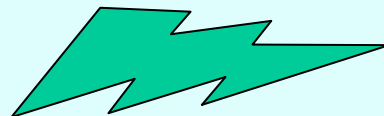


**COMPUESTO
QUÍMICO**

**SI QUEREMOS QUE HAYA DESCOMPOSICIÓN Y QUE
GENERE ALTERACIONES
(POR EJEMPLO DESTRUCCIÓN DE MICROORGANISMOS O CÉLULAS)**

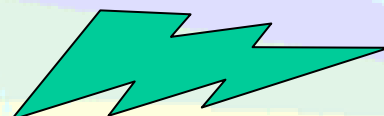
FOTOTERAPIA/FOTOQUIMIOTERAPIA

LUZ



~~**COMPUESTO
QUÍMICO**~~

LUZ



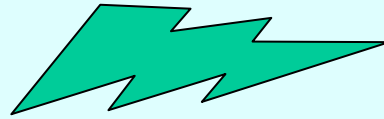
**COMPUESTO
QUÍMICO**

DEBEMOS INCORPORAR UN TERCER ELEMENTO, QUE REACCIONARÁ PROVOCANDO LAS ALTERACIONES

Universidad de Chile

Workshop de Química Biológica
PUC 2017

LUZ



**COMPUESTO
QUÍMICO**



**COMPUESTO
QUÍMICO 2**

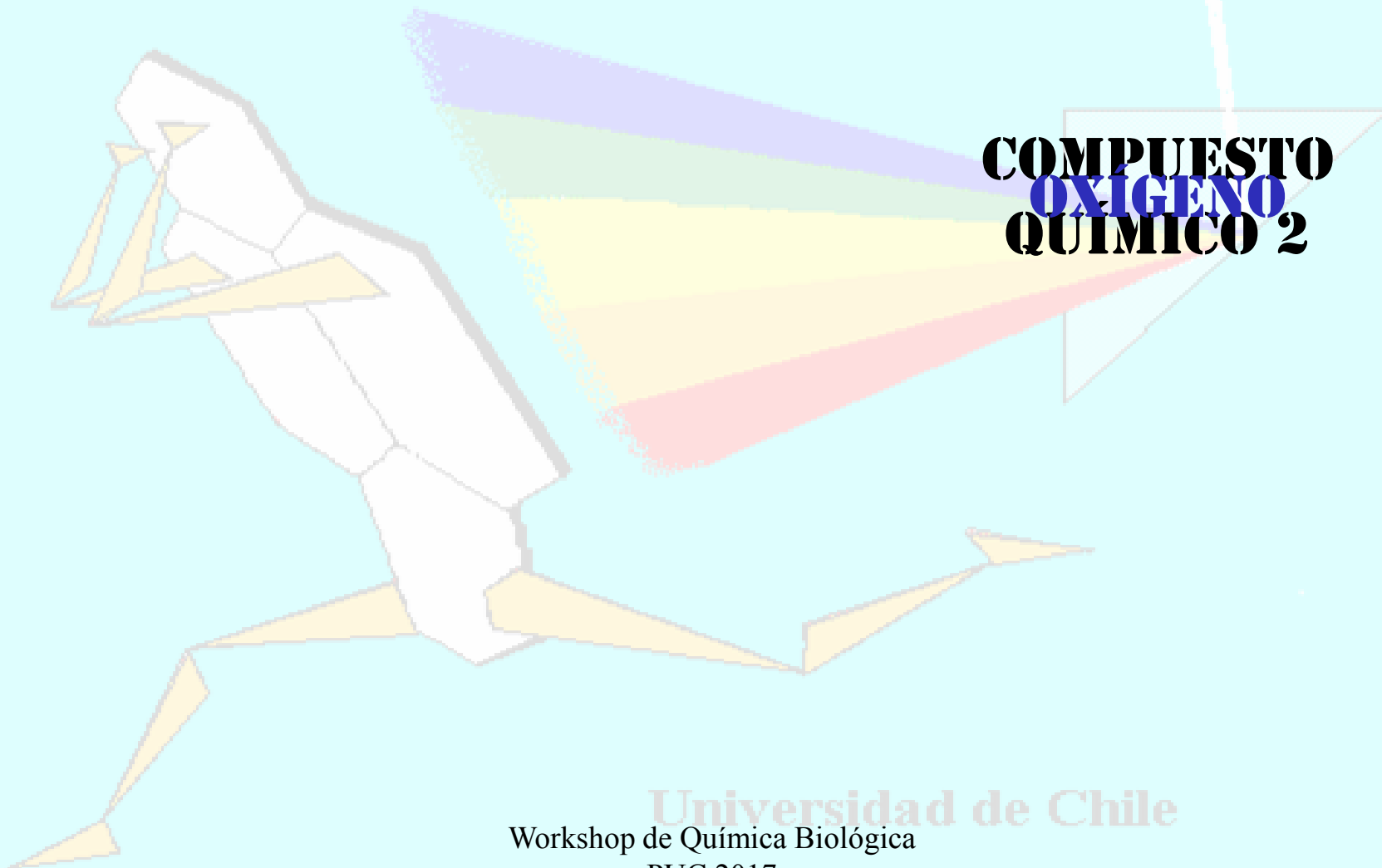
FOTOSENSIBILIZACIÓN



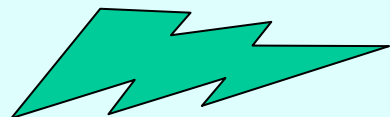
LUZ

**COMPUESTO
FOTOSENSIBILIZADOR
QUÍMICO**

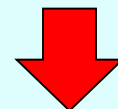
**COMPUESTO
OXÍGENO
QUÍMICO 2**



LUZ



FOTOSENSIBILIZADOR



**QUEREMOS QUE HAYA DESCOMPOSICIÓN, QUE
GENERE ALTERACIONES, CON UN NÚMERO DE CICLOS
ÚTILES ALTO**

FOTOTERAPIA DINÁMICA

Universidad de Chile

Workshop de Química Biológica

PUC 2017

EN RESUMEN CUALQUIER TRATAMIENTO DE FOTOTERAPIA DINÁMICA INVOLUCRARÁ EN FORMA PRIMARIA TRES ELEMENTOS:

LUZ

FOTOSENSIBILIZADOR (DROGA)

OXÍGENO

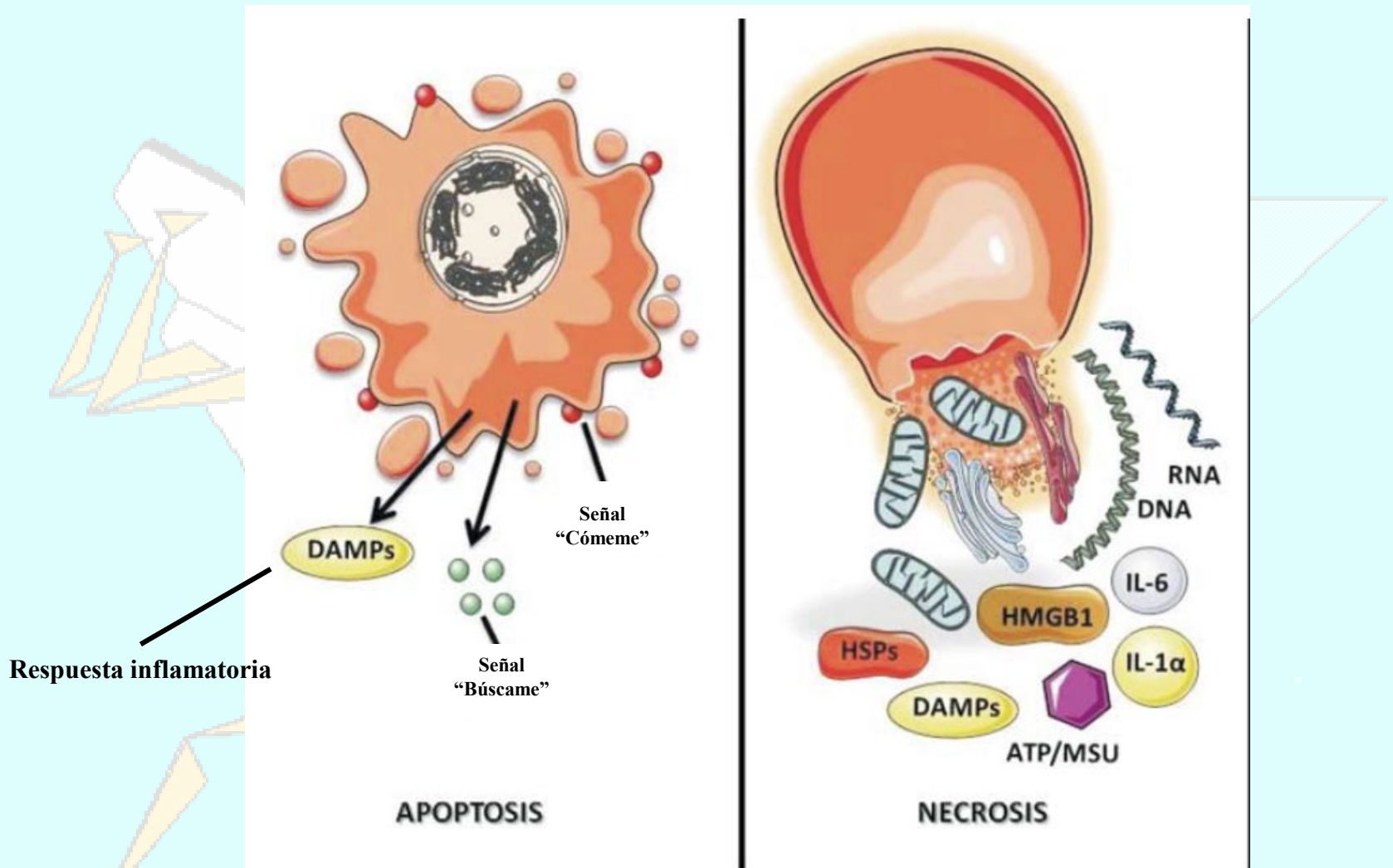
QUE CONDUCEN A LA FORMACIÓN DE OXÍGENO MOLECULAR SINGULETE, ESPECIE MUY REACTIVA Y CITOTÓXICA, EN LAS CERCANÍAS DE LA CÉLULA A DESTRUIR

Universidad de Chile

Workshop de Química Biológica

PUC 2017

VÍAS DE MUERTE CELULAR:



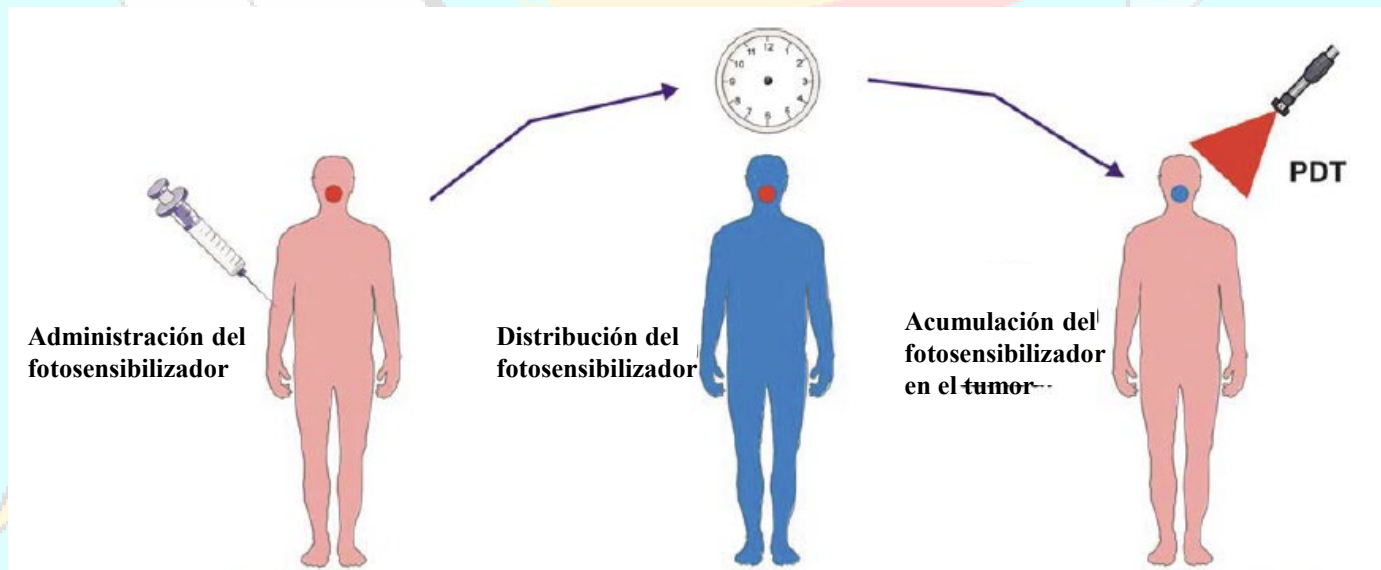
Universidad de Chile

Workshop de Química Biológica
PUC 2017

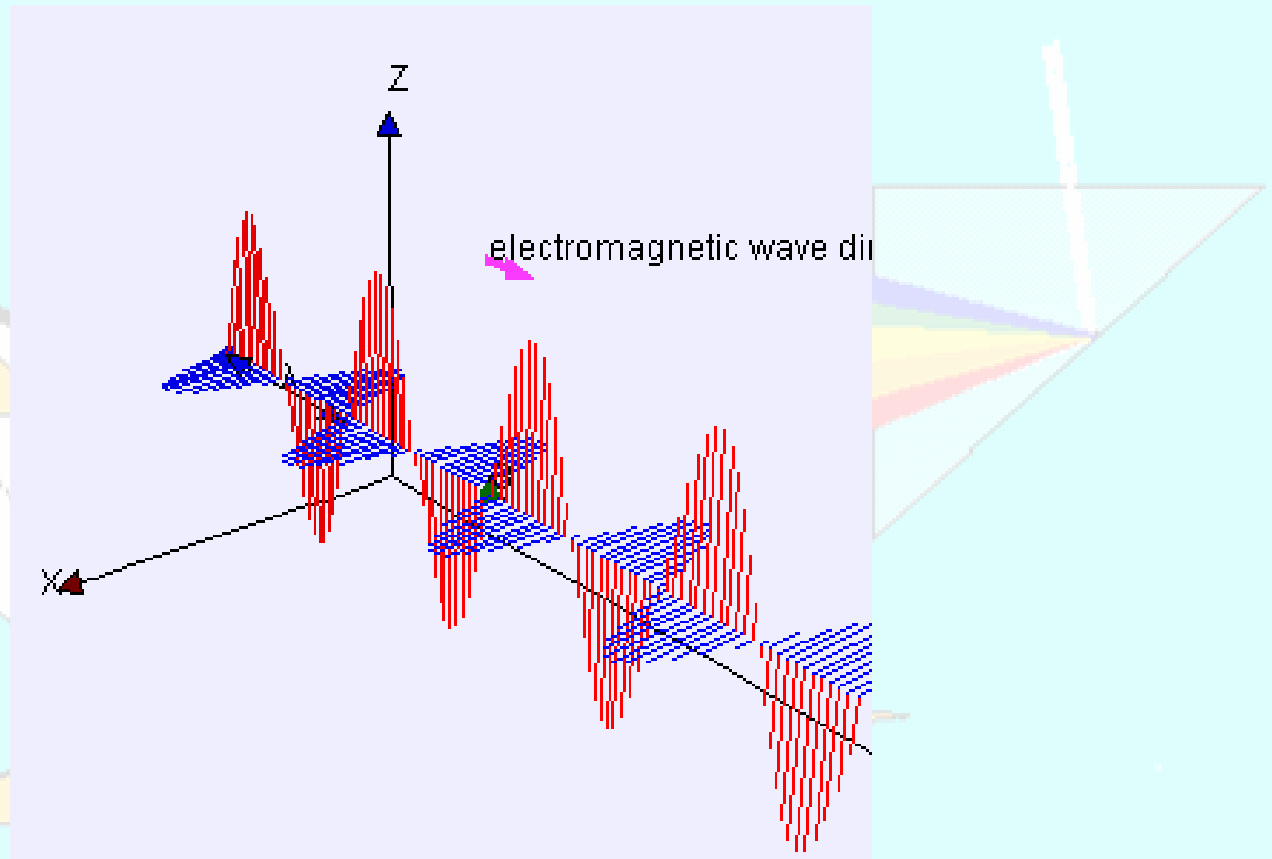
EL TRATAMIENTO INVOLUCRARÁ:

1. LA ADMINISTRACIÓN SENSIBILIZADOR
2. LA ACUMULACIÓN DEL MISMO EN EL BLANCO
3. Y LA IRRADIACIÓN SELECTIVA CON LUZ VISIBLE.

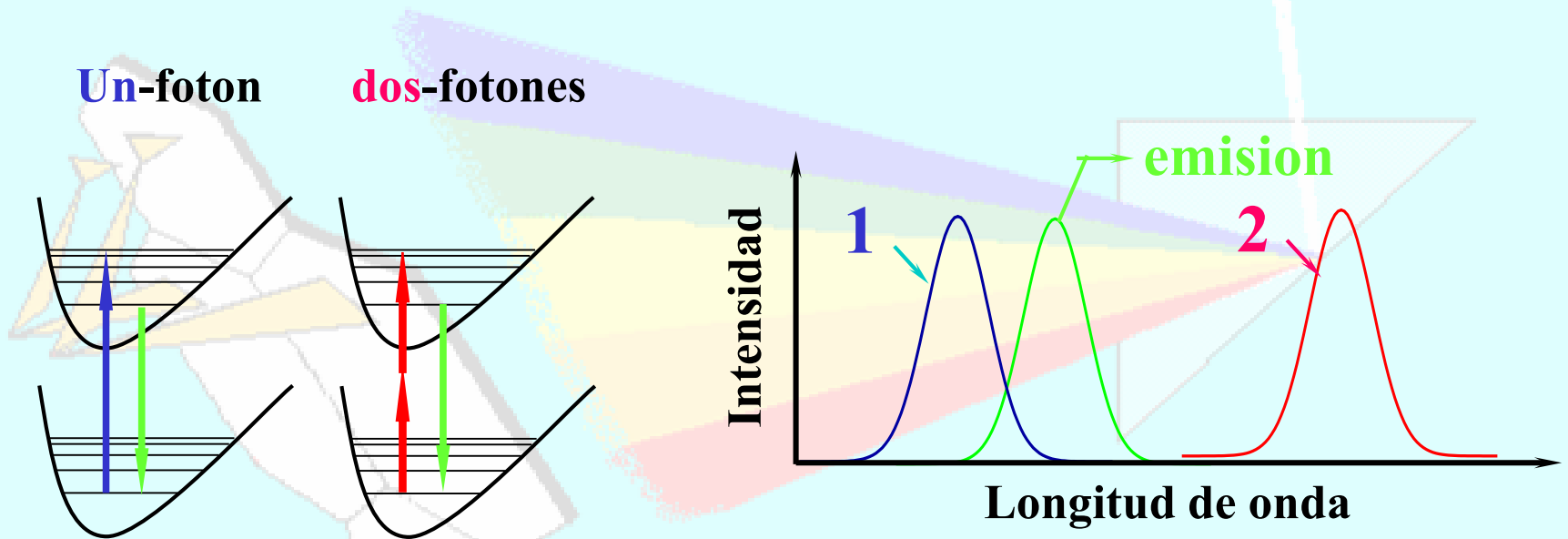
FOTOTERAPIA DINÁMICA: 2 ETAPAS



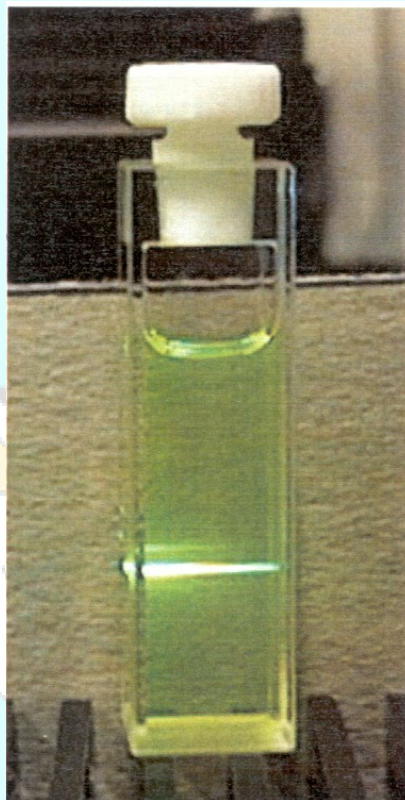
PRIMER ELEMENTO: LUZ



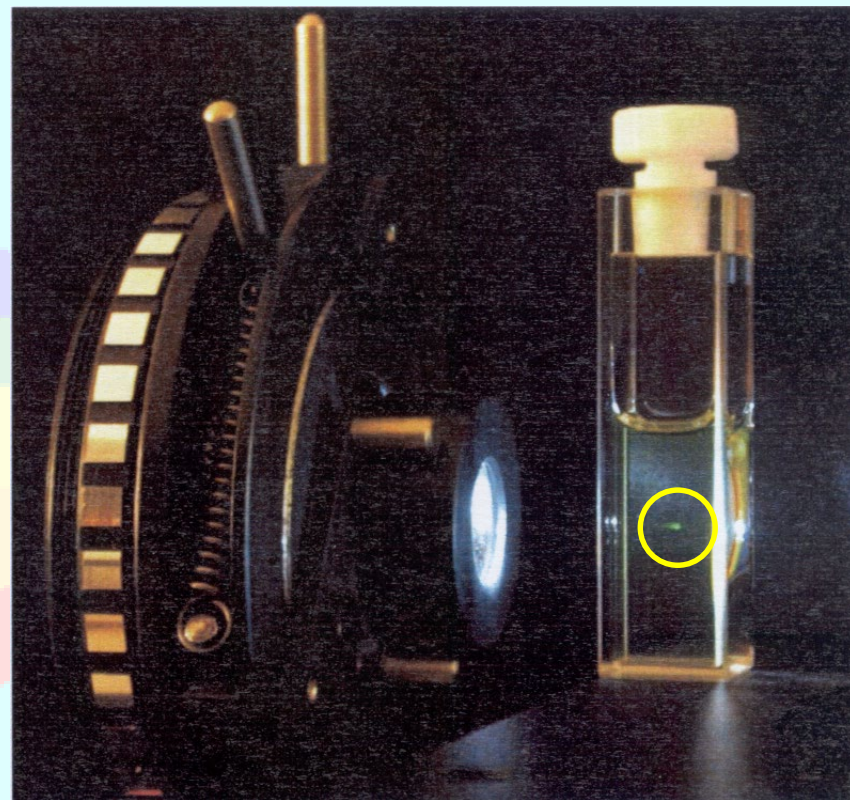
EXCITACIÓN: CONVENCIONAL VS EXCITACIÓN BIFOTÓNICA



Emisión de Fluoresceína 1 μM



1 fotón



2 fotones

Volumen excitado
Moléculas excitadas

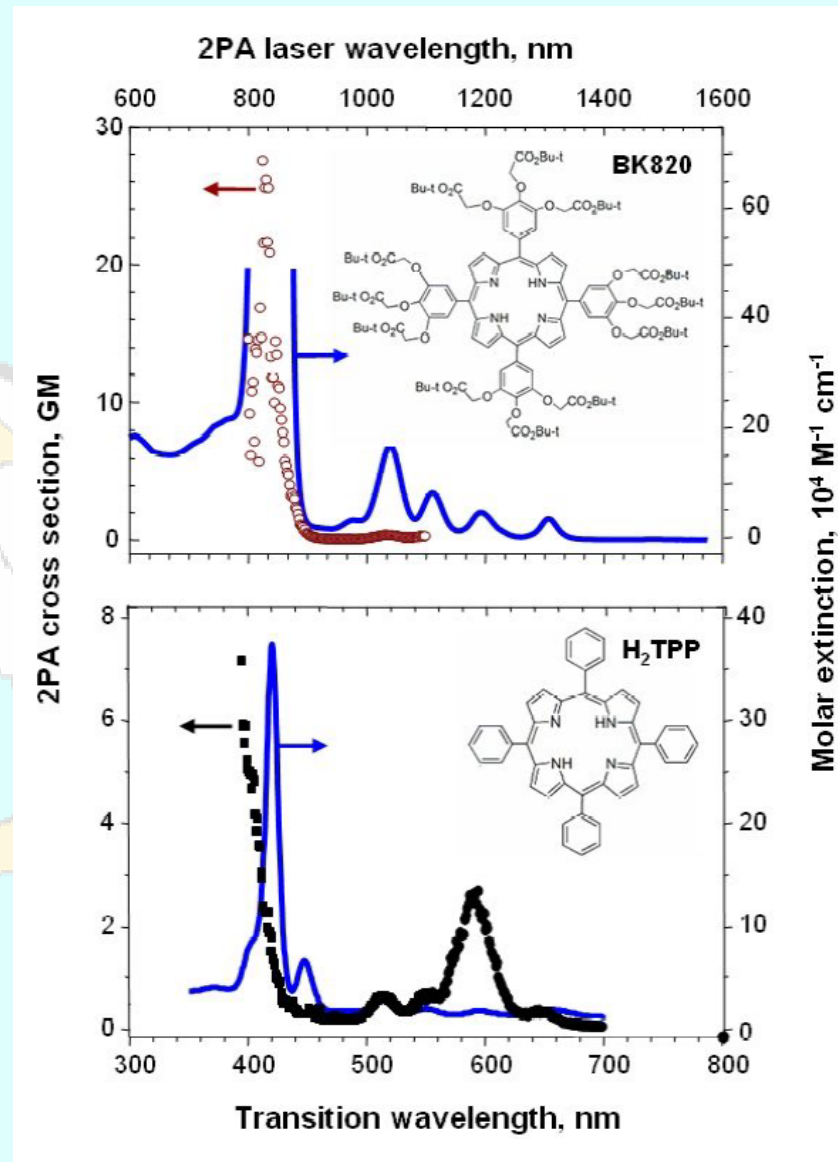
$0,2 \times 0,2 \times 1,0 \text{ cm}^3$
 $2,4 \times 10^{13}$

1fL
6.000

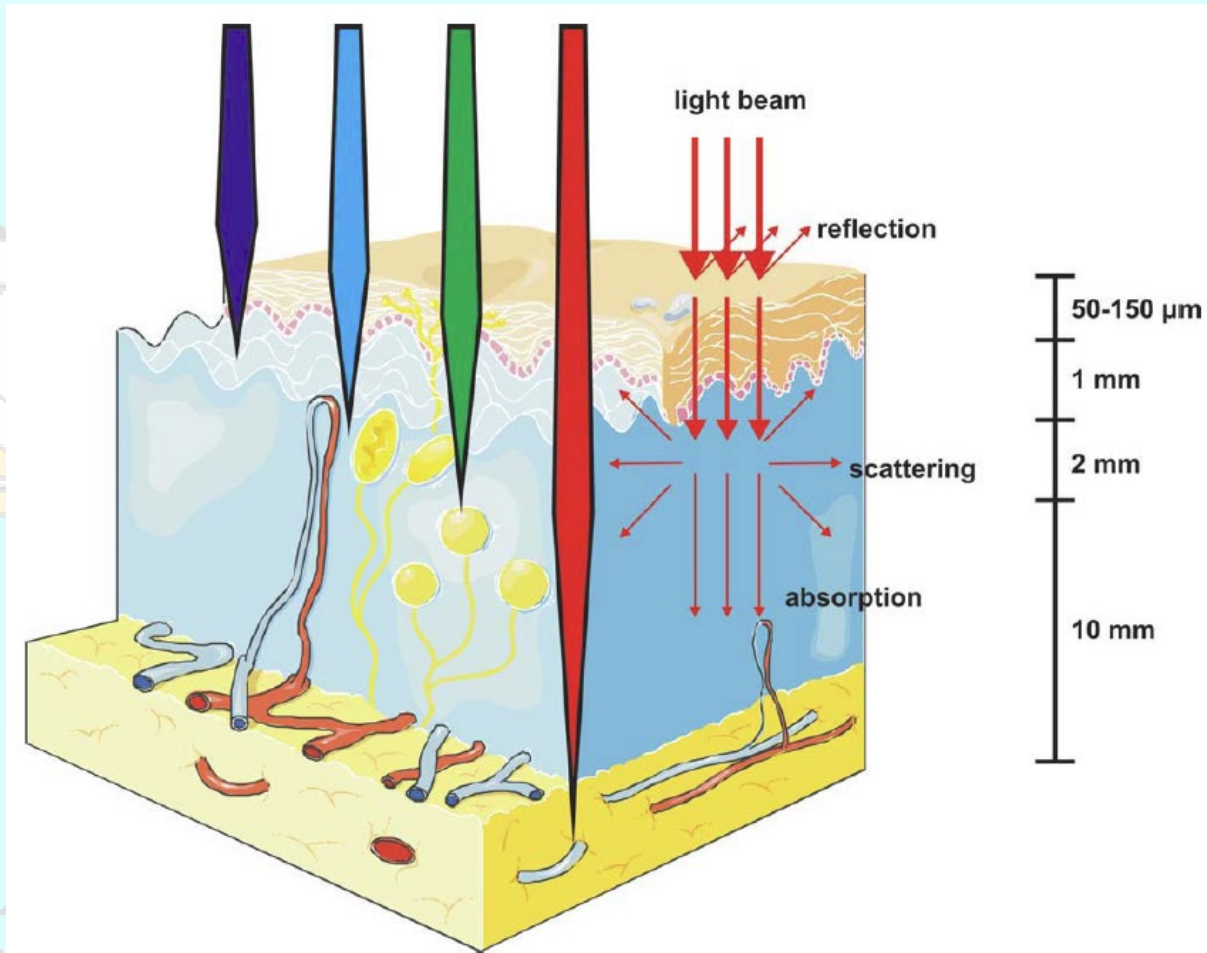
Universidad de Chile

Workshop de Química Biológica
PUC 2017

ESPECTROS DE ABSORCIÓN MONO Y BIFOTÓNICOS



PENETRACIÓN DE LA LUZ EN PIEL



CA Cancer J. Clin. 2011;61:250-281

SEGUNDO ELEMENTO: SENSIBILIZADOR

De él, de su 'calidad' depende la eficacia del tratamiento

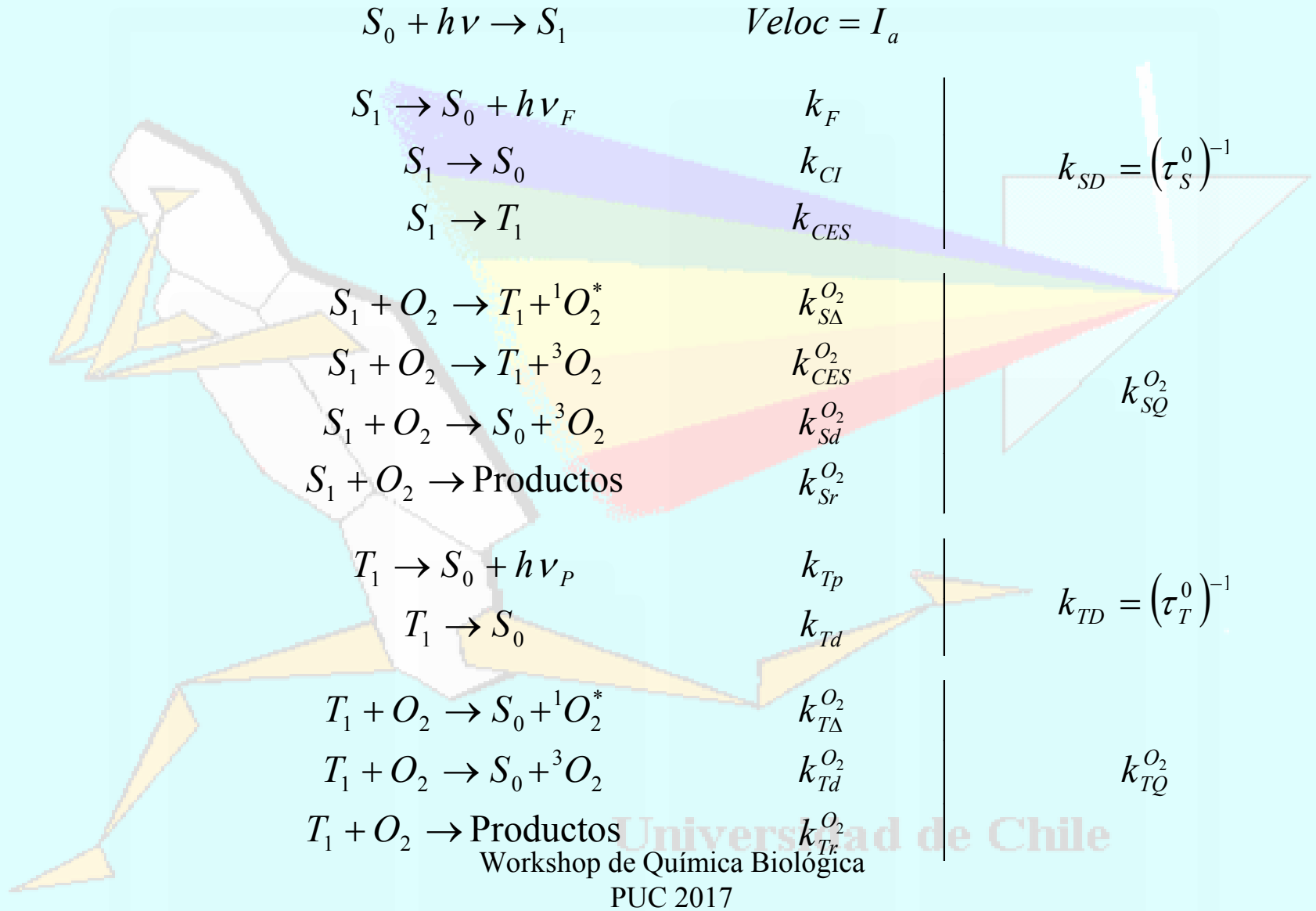
- Pureza química.
- Capacidad de localizarse específicamente en tejidos particulares.
- Intervalo de tiempo corto administración-acumulación.
- Tiempo de vida media corto y eliminación rápida de los tejidos sanos
- Absorción a longitudes de onda de penetración óptima en tejidos.
- No ser tóxico (dark-toxicity)

SEGUNDO ELEMENTO: SENSIBILIZADOR

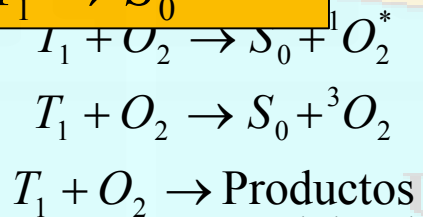
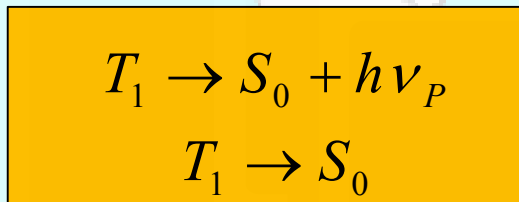
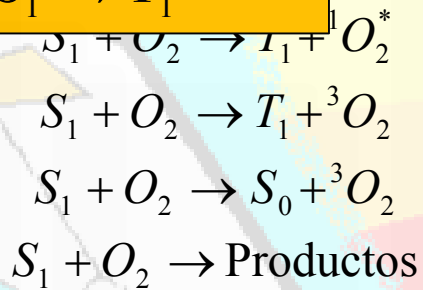
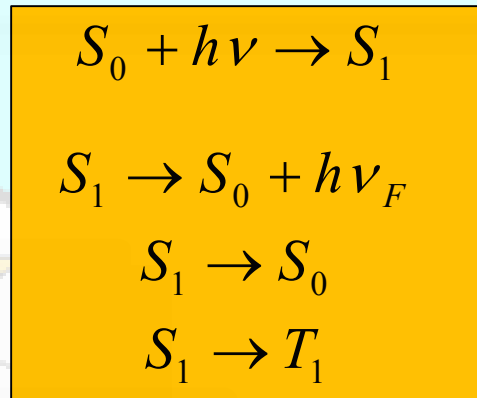
- Pureza química.
- Fotoestabilidad.
- Absorción a longitudes de onda en que ninguna otra especie absorbe.
- Rendimiento cuántico de generación de oxígeno excitado (Φ_{Δ}) elevado.

$$\Phi_x = \frac{\text{vel. proceso } x}{\text{vel. absorcion de fotones}} = \frac{\text{veces que ocurre } x}{\text{fotones absorbidos}}$$

TRANSFERENCIA DE ENERGÍA



TRANSFERENCIA DE ENERGÍA



Veloc = I_a

- k_F
- k_{CI}
- k_{CES}
- $k_{S\Delta}^{O_2}$
- $k_{CES}^{O_2}$
- $k_{Sd}^{O_2}$
- $k_{Sr}^{O_2}$
- k_{Tp}
- k_{Td}
- $k_{T\Delta}^{O_2}$
- $k_{Td}^{O_2}$
- $k_{Tr}^{O_2}$

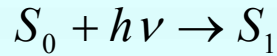
$$k_{SD} = (\tau_S^0)^{-1}$$

$$k_{SQ}^{O_2}$$

$$k_{TD} = (\tau_T^0)^{-1}$$

$$k_{TQ}^{O_2}$$

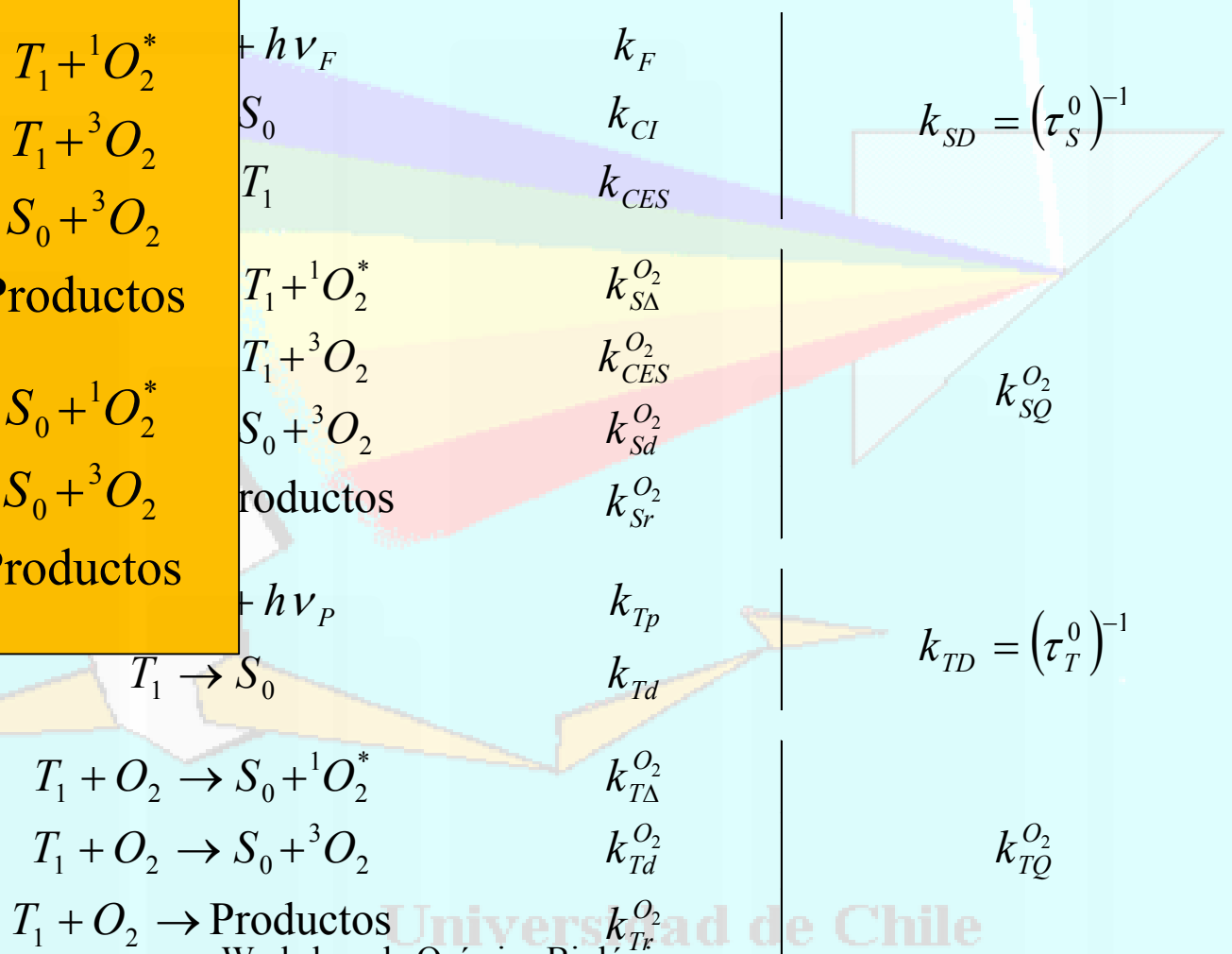
TRANSFERENCIA DE ENERGÍA



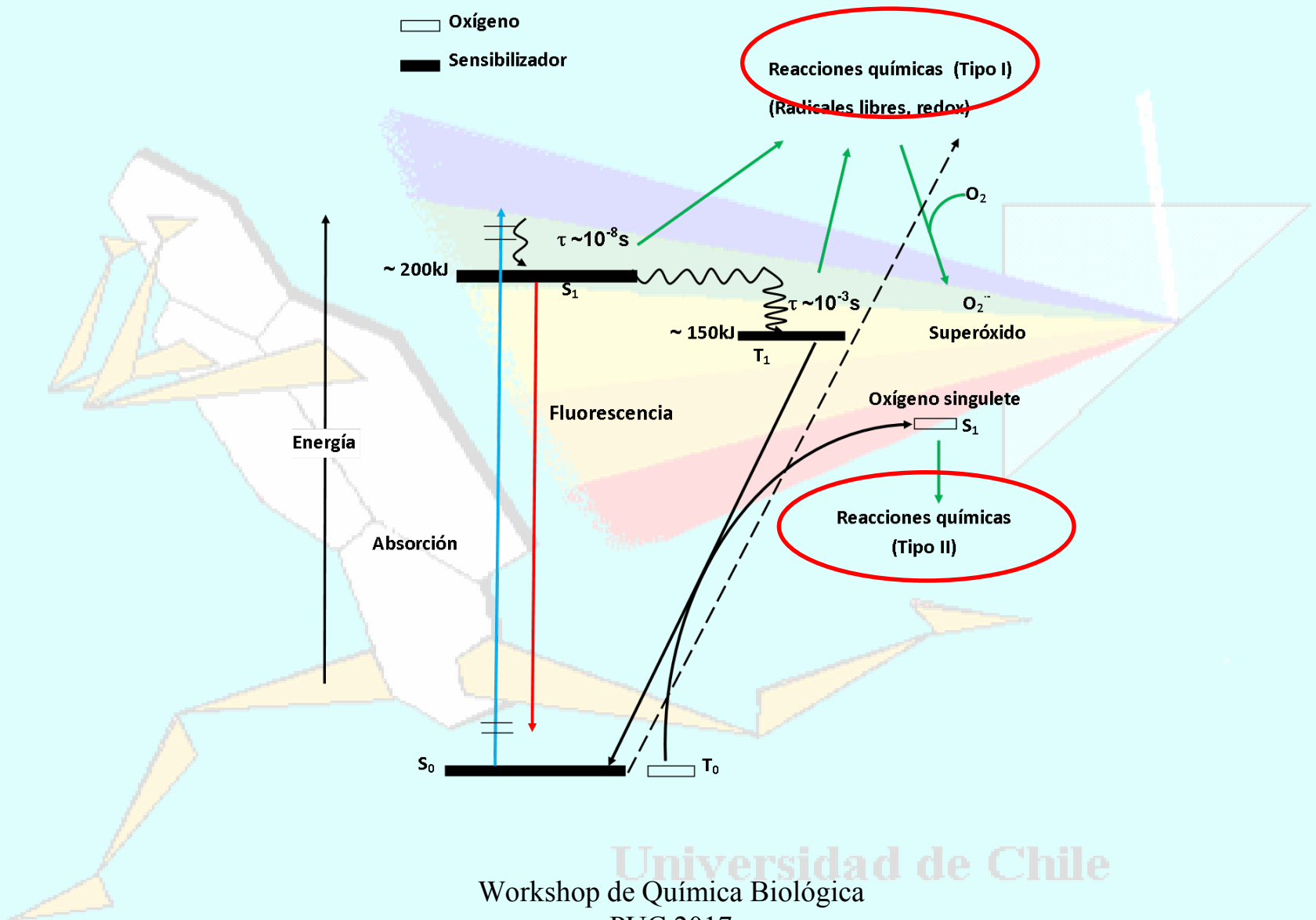
$$Veloc = I_a$$

$S_1 + O_2 \rightarrow T_1 + {}^1O_2^*$
 $S_1 + O_2 \rightarrow T_1 + {}^3O_2$
 $S_1 + O_2 \rightarrow S_0 + {}^3O_2$
 $S_1 + O_2 \rightarrow \text{Productos}$

 $T_1 + O_2 \rightarrow S_0 + {}^1O_2^*$
 $T_1 + O_2 \rightarrow S_0 + {}^3O_2$
 $T_1 + O_2 \rightarrow \text{Productos}$



TRANSFERENCIA DE ENERGÍA



SEGUNDO ELEMENTO: SENSIBILIZADOR

Fotofísica, rendimiento cuántico

$$\Phi_{\Delta} = \Phi_{\Delta}(S_1) + \Phi_{\Delta}(T_1)$$

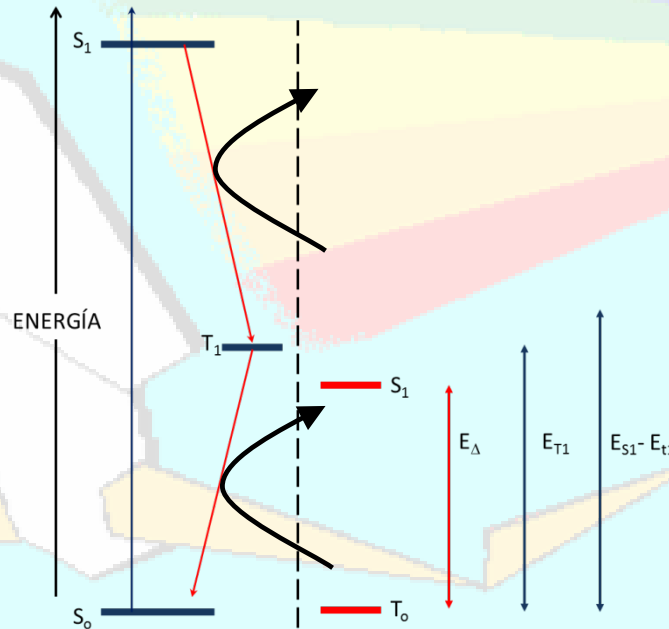
$$\Phi_{\Delta} = \Phi_T P_T^{O_2} f_{\Delta}^T + P_S^{O_2} \left\{ f_{\Delta}^S + P_T^{O_2} f_{\Delta}^T (f_T^{O_2} - \Phi_T) \right\}$$

Sensibilizadores Categoría I
Sensibilizadores Categoría II
Sensibilizadores Categoría III

SEGUNDO ELEMENTO: SENSIBILIZADOR

Sensibilizadores Categoría I

Ambos estados excitados, singulete y triplete, del sensibilizador generan $O_2(^1\Delta_g)$

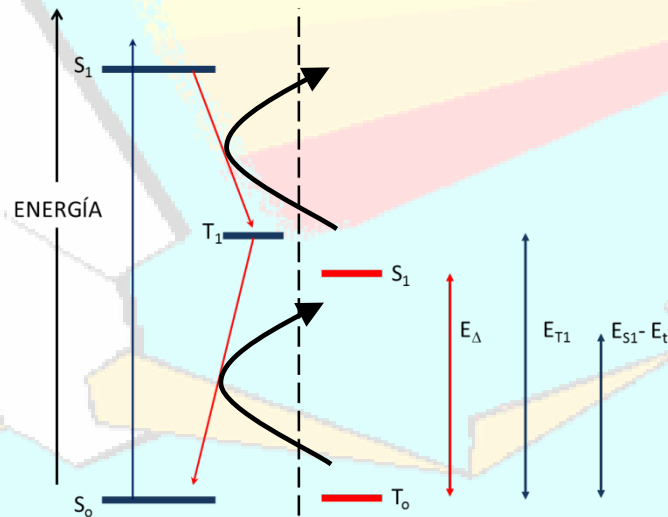


$$\Phi_{\Delta} = \Phi_T P_T^{O_2} f_{\Delta}^T + P_S^{O_2} \left\{ f_{\Delta}^S + P_T^{O_2} f_{\Delta}^T (f_T^{O_2} - \Phi_T) \right\}$$

SEGUNDO ELEMENTO: SENSIBILIZADOR

Sensibilizadores Categoría II

El O_2 basal desactiva el estado singulete excitado del sensibilizador pero este no tiene energía suficiente. Sólo el triplete genera $O_2(^1\Delta_g)$

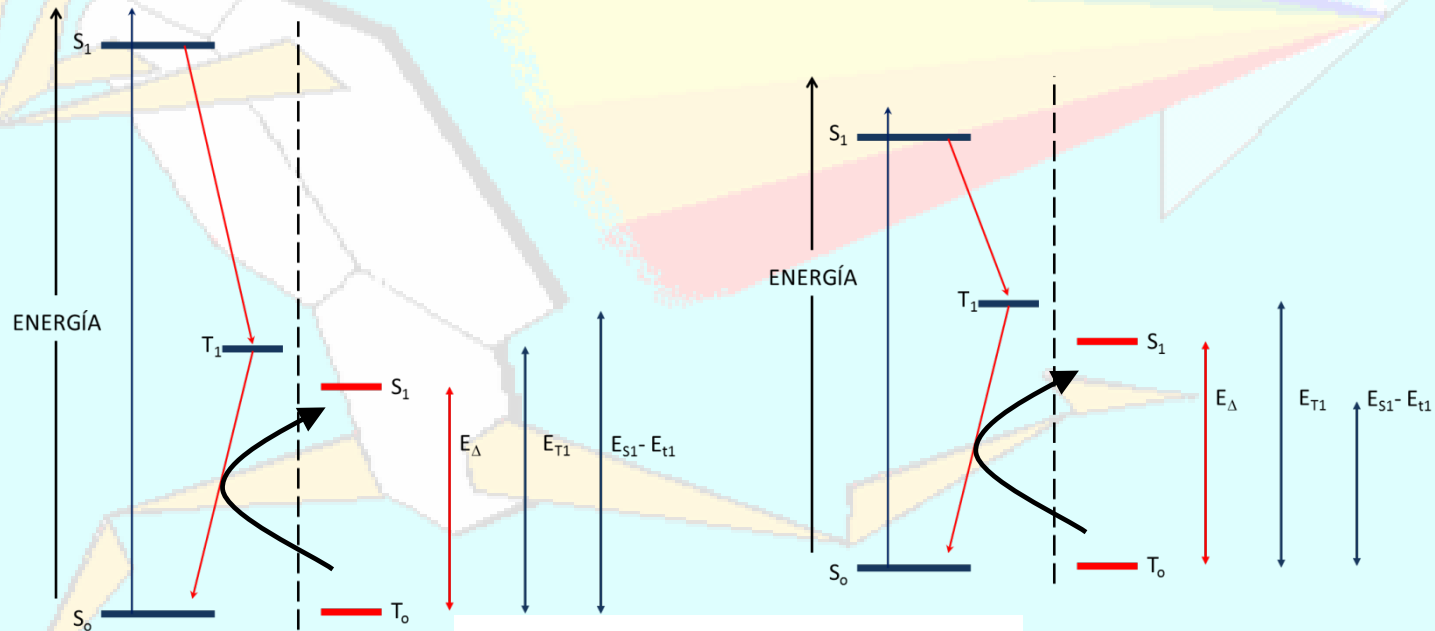


$$\Phi_{\Delta} = \Phi_T P_T^{O_2} f_{\Delta}^T + P_S^{O_2} P_T^{O_2} f_{\Delta}^T (f_T^{O_2} - \Phi_T)$$

SEGUNDO ELEMENTO: SENSIBILIZADOR

Sensibilizadores Categoría III

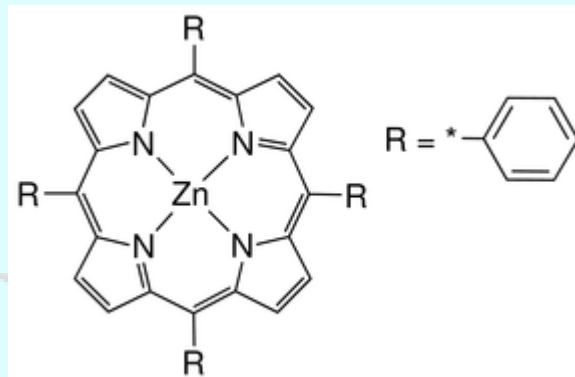
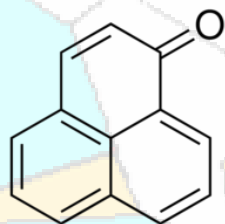
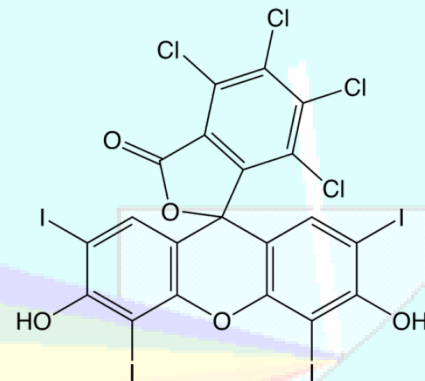
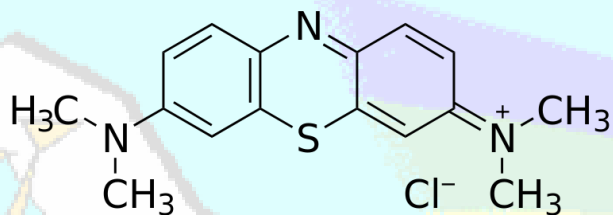
El O₂ basal no desactiva el estado singulete excitado del sensibilizador. Sólo el triplete genera O₂(¹Δ_g)



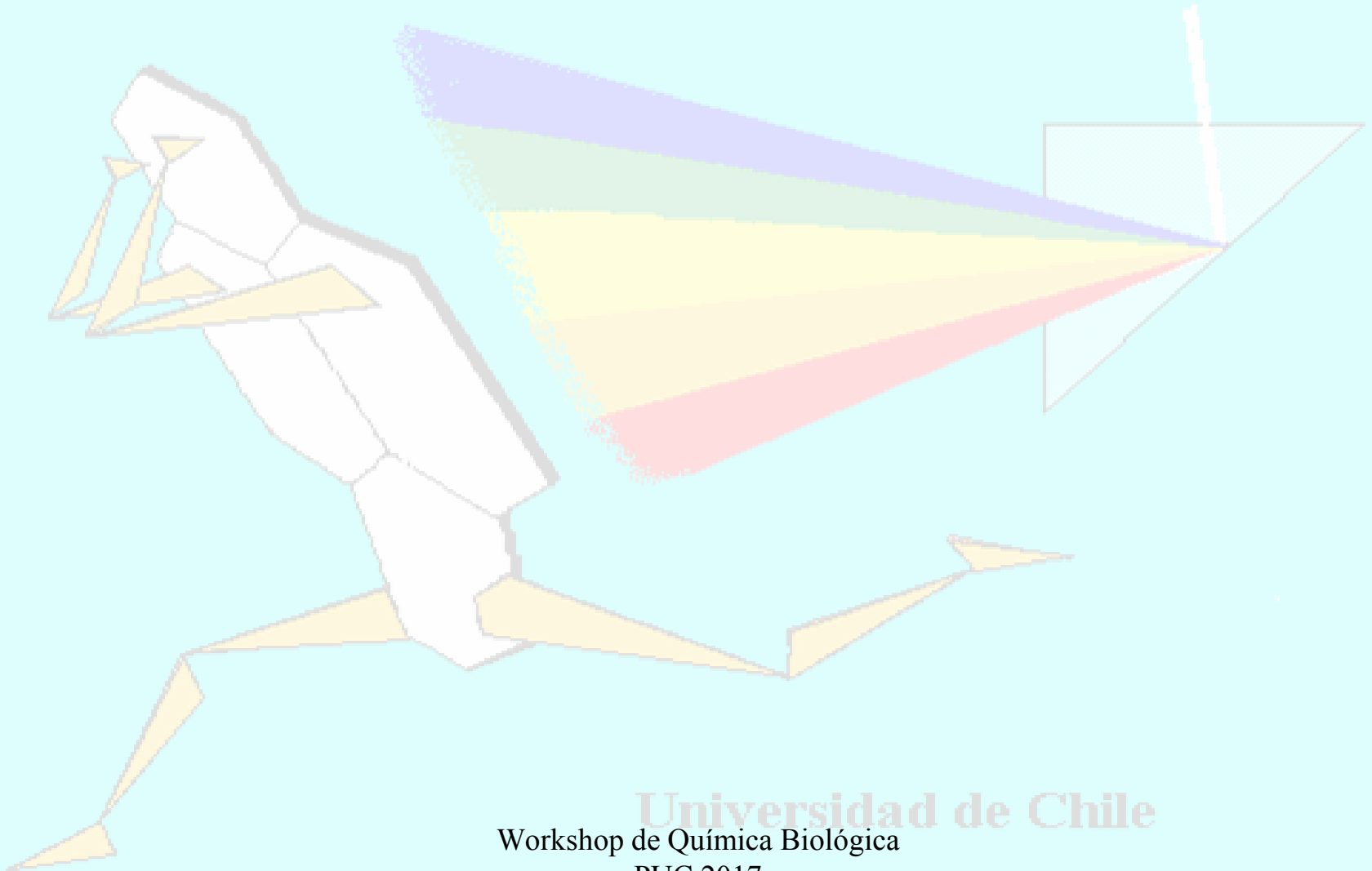
$$\Phi_{\Delta} = \Phi_{\Delta}^T = \Phi_T P_T^{O_2} f_{\Delta}^T$$

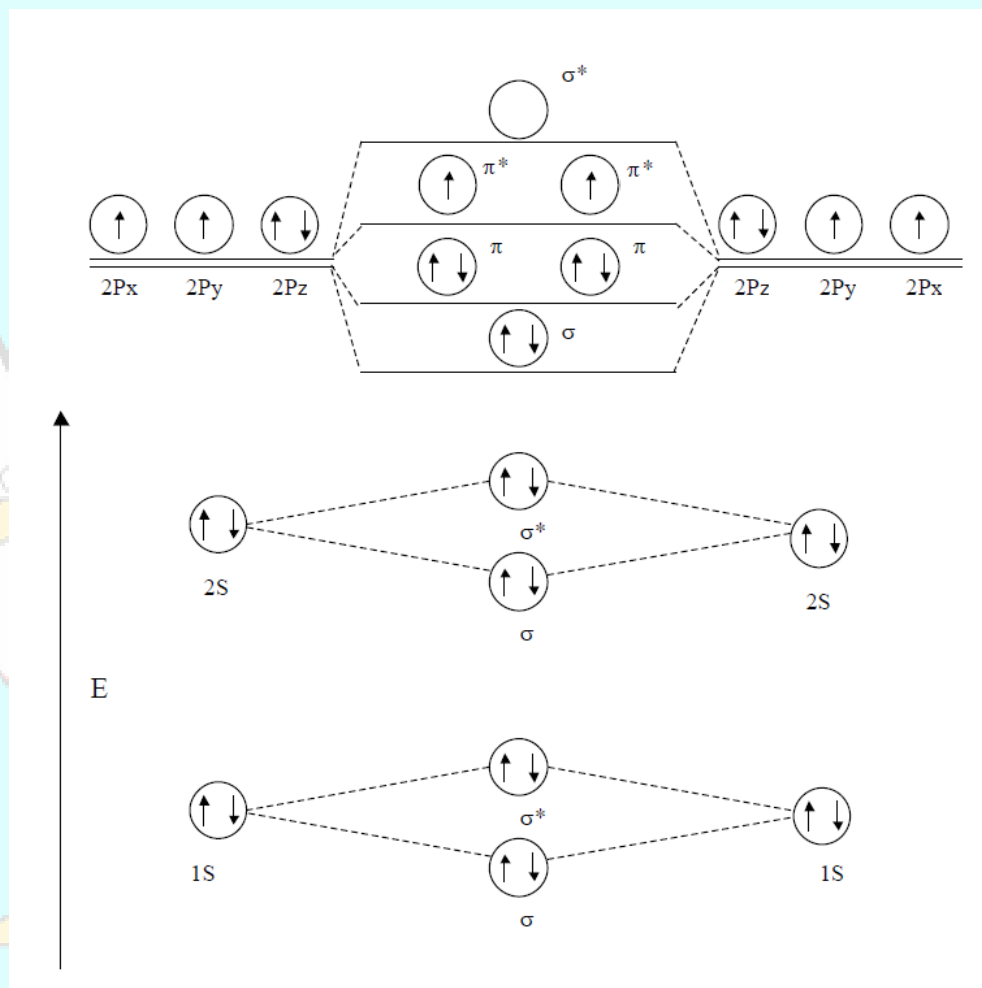
de Chile

ALGUNOS EJEMPLOS DE SENSIBILIZADORES



TERCER ELEMENTO: OXÍGENO MOLECULAR SINGULETE

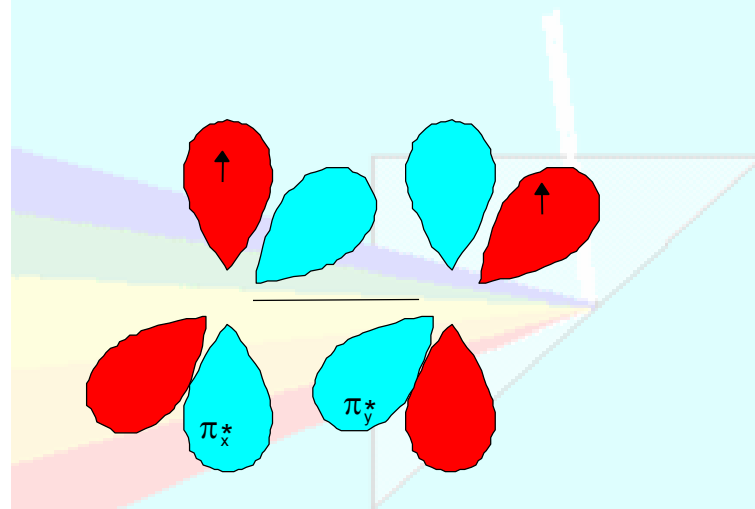
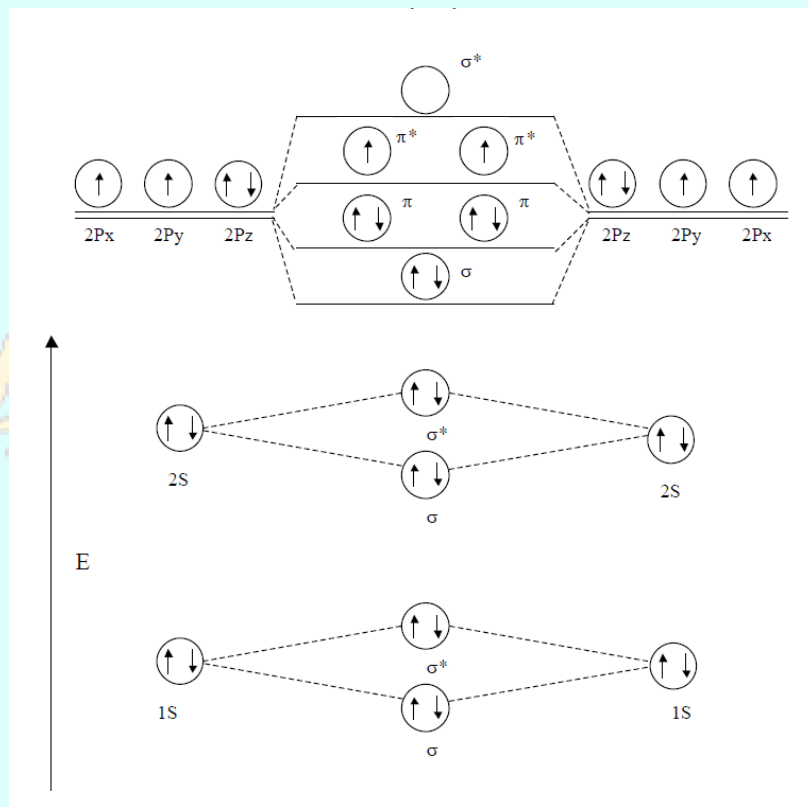




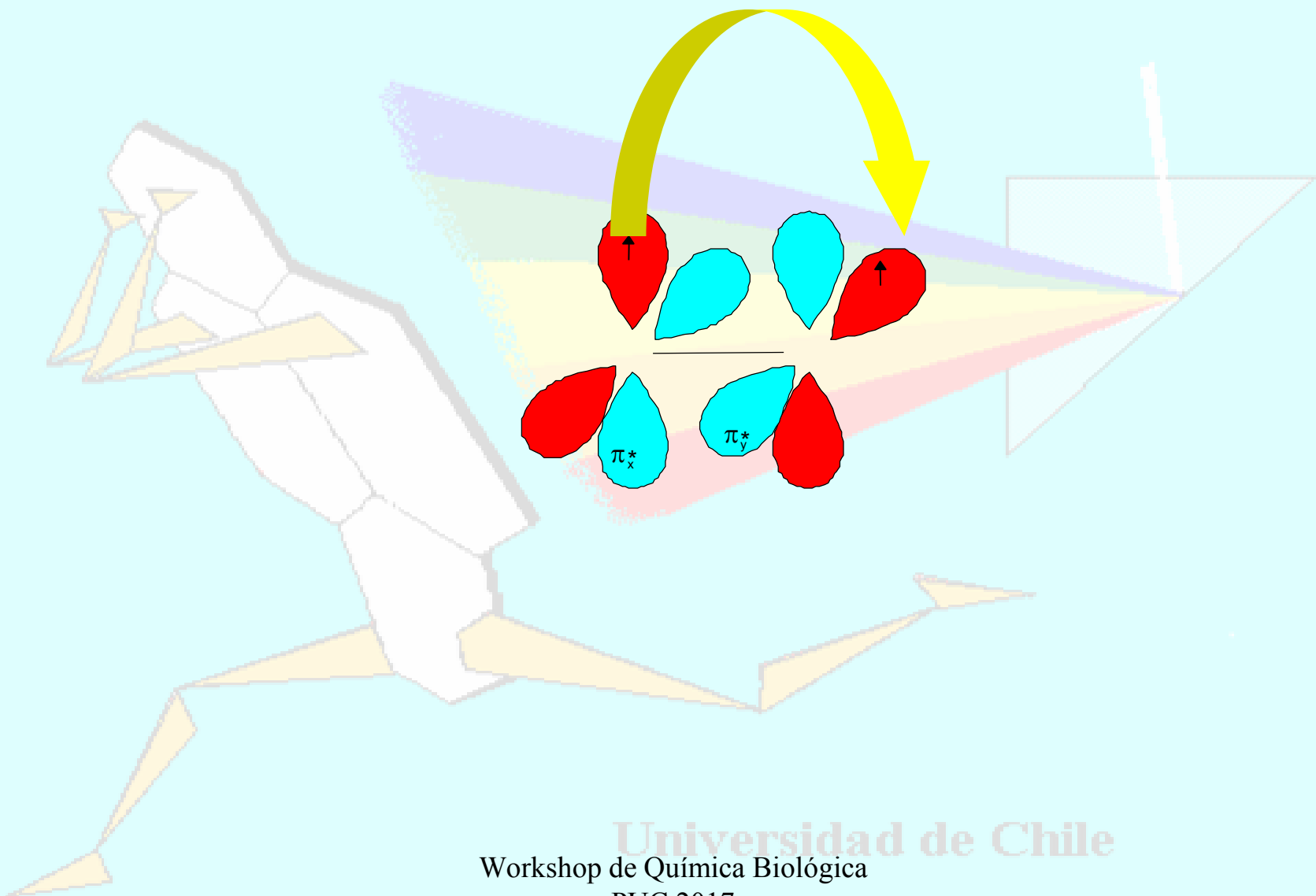
Oxígeno basal, carácter dirradical, triplete, $^3\Sigma^-$.

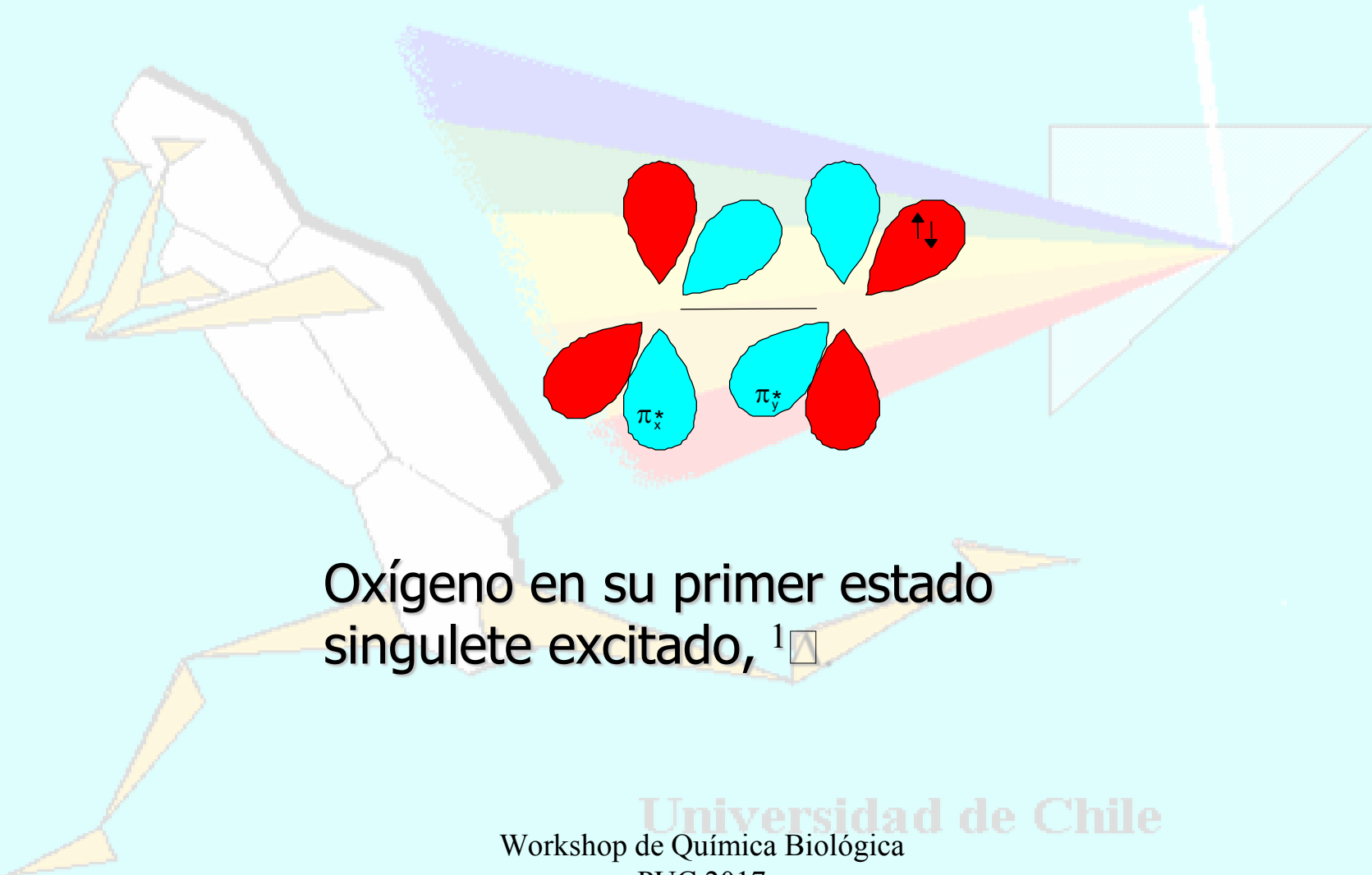
Universidad de Chile

Workshop de Química Biológica
PUC 2017

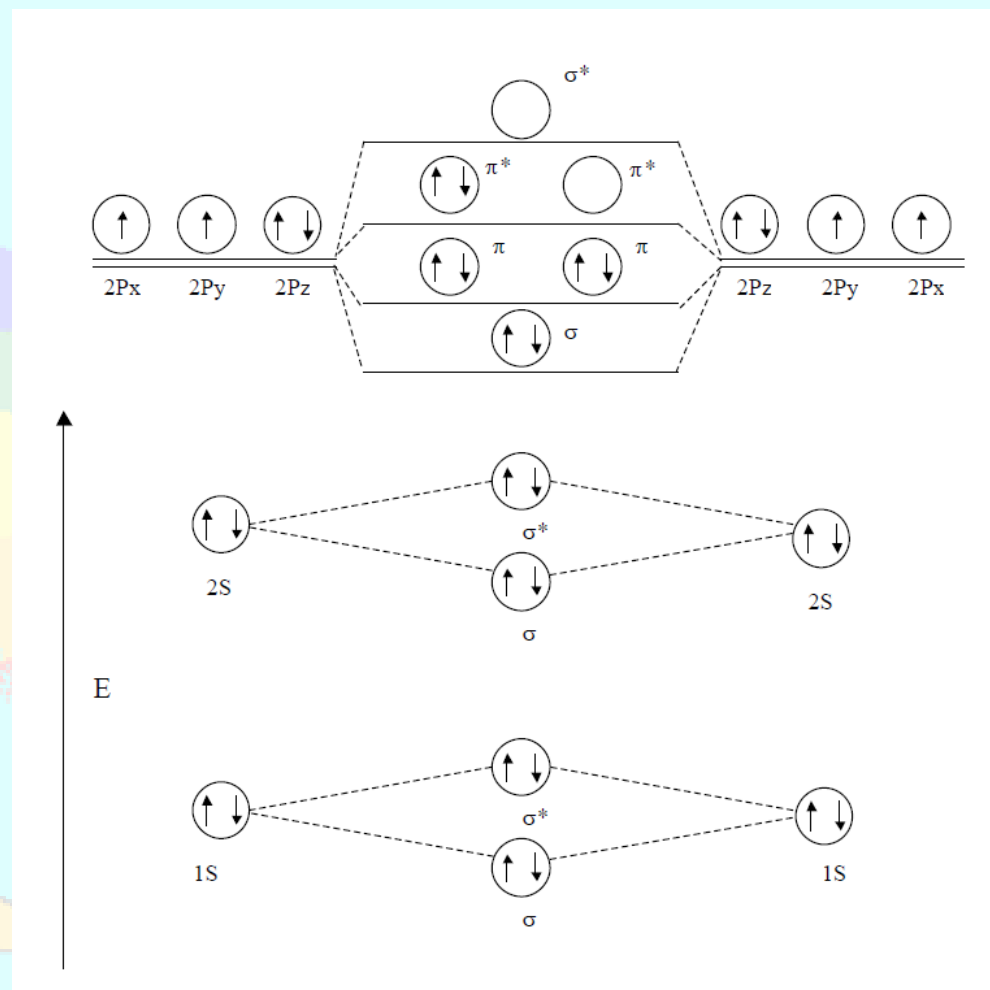
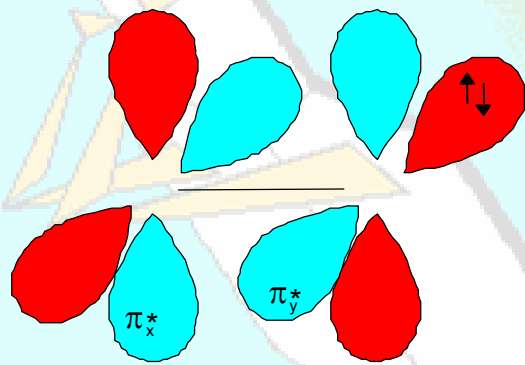


Oxígeno basal, carácter dirradical,
triplete, $^3\Sigma$.



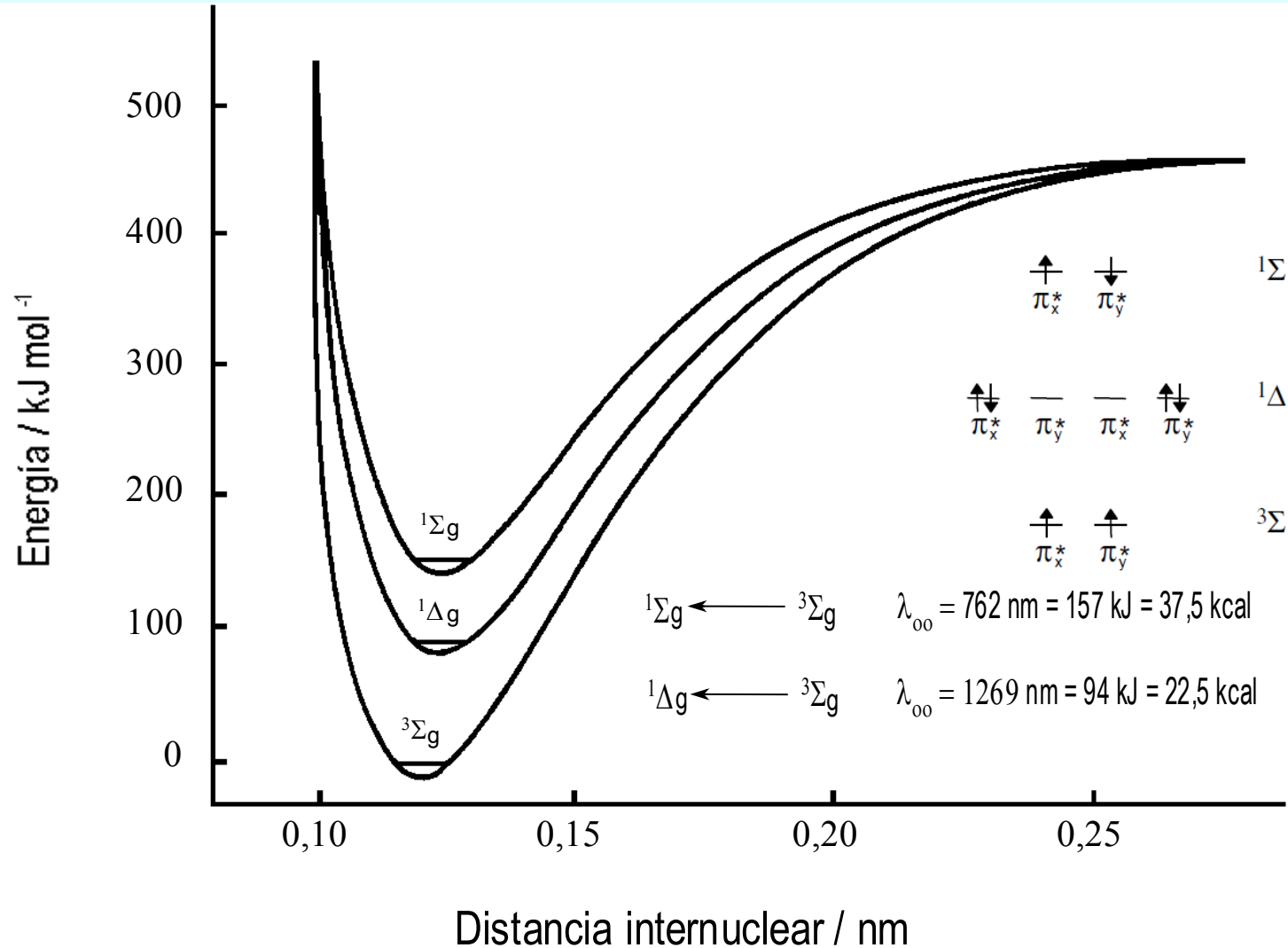


Oxígeno en su primer estado
singulete excitado, $^1\Delta$

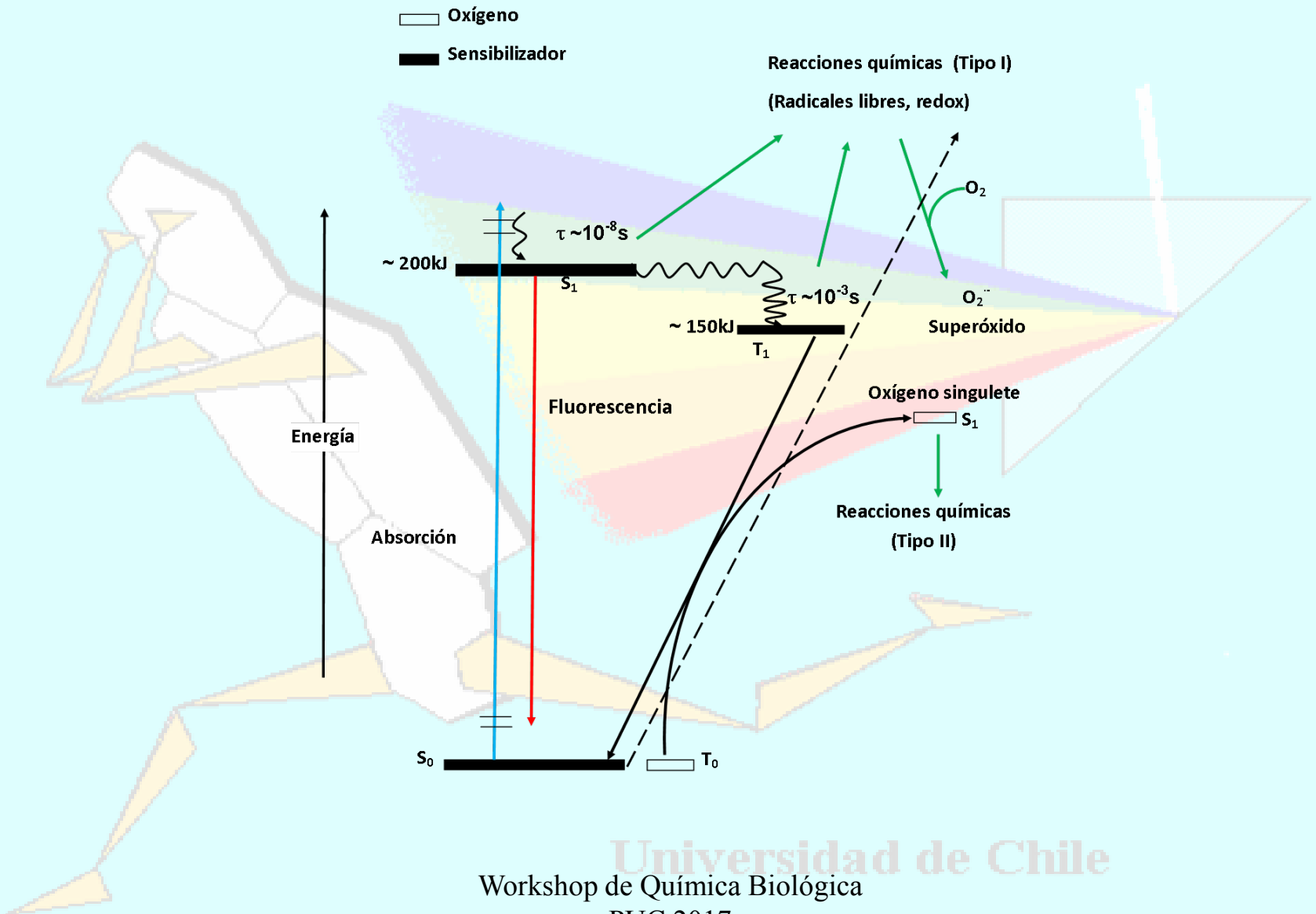


Oxígeno en su primer estado singulete excitado, 1Δ .

Energía Potencial del $O_2(^1\Delta_g)$:



Energía Potencial del $O_2(^1\Delta_g)$:



Oxígeno Molecular Singulete, $O_2(^1\Delta_g)$:

Generación Fotoquímica

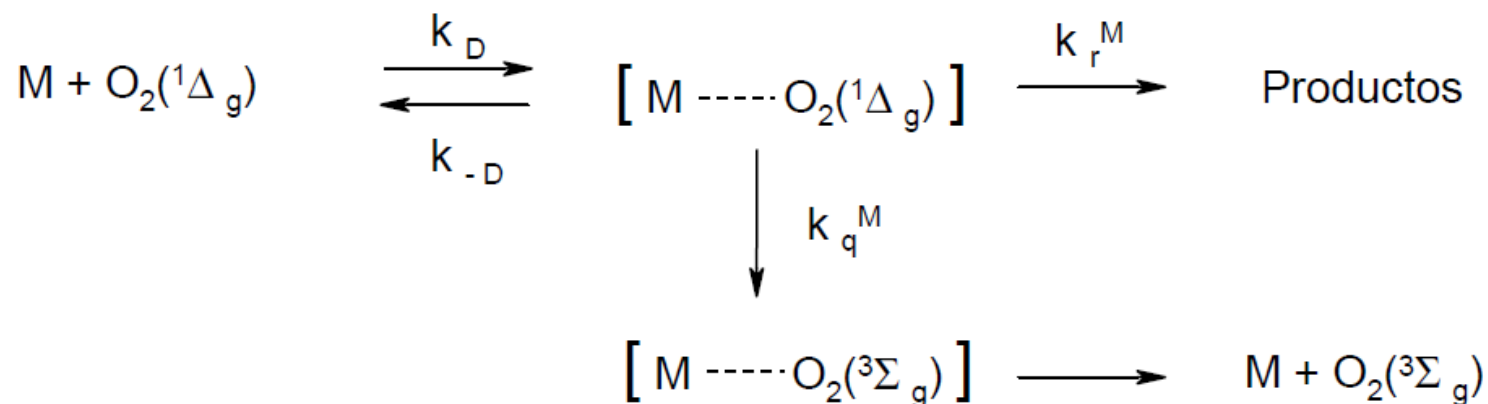
Generación Térmica

Generación Física

Universidad de Chile

Workshop de Química Biológica
PUC 2017

Reactividad del $O_2(^1\Delta_g)$:



$$k_T = \frac{k_D (k_q^M + k_r^M)}{k_{-D} + (k_q^M + k_r^M)}$$

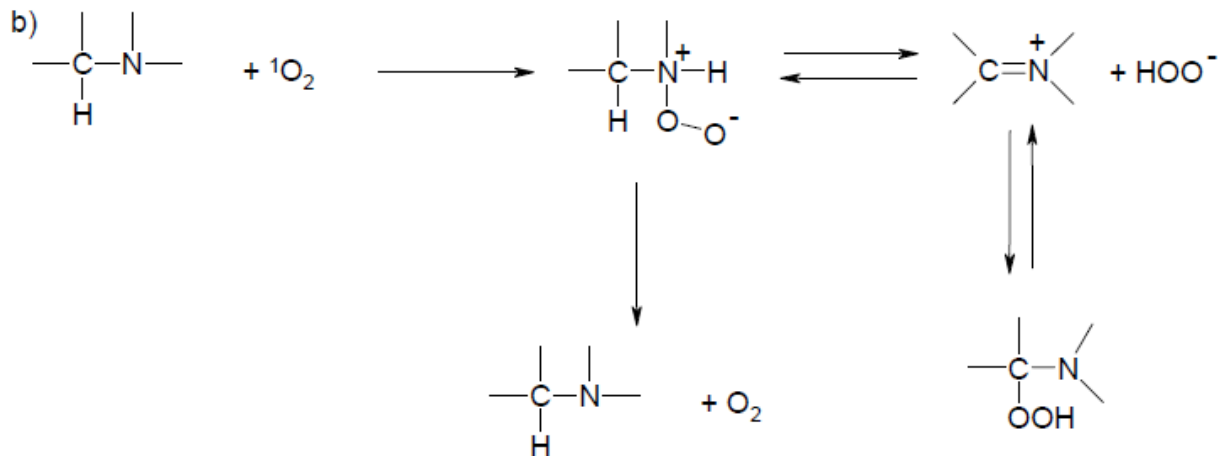
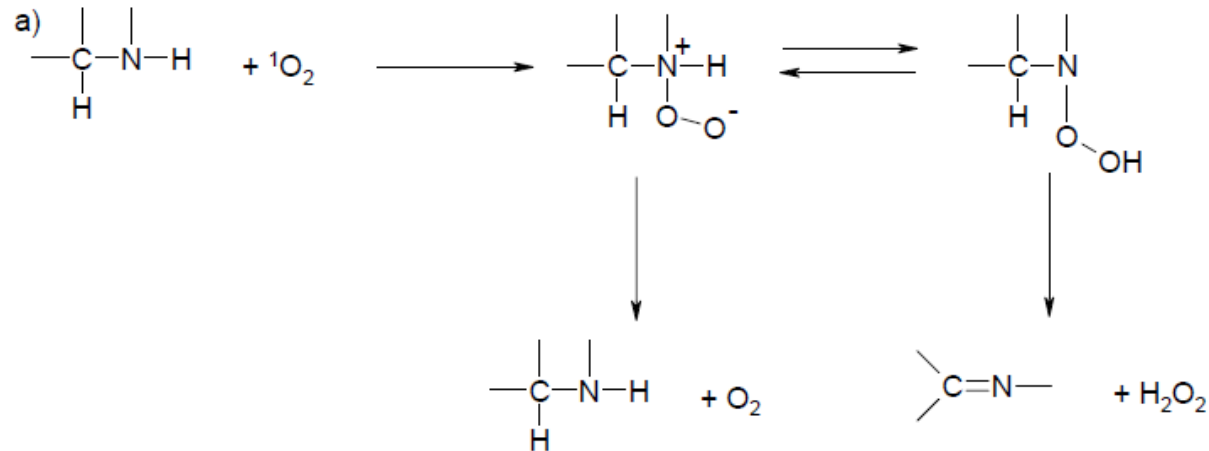
Reactividad del $O_2(^1\Delta_g)$:

- Reacciones de Transferencia de energía
- Reacciones de Transferencia de carga
- Reacciones de Adición

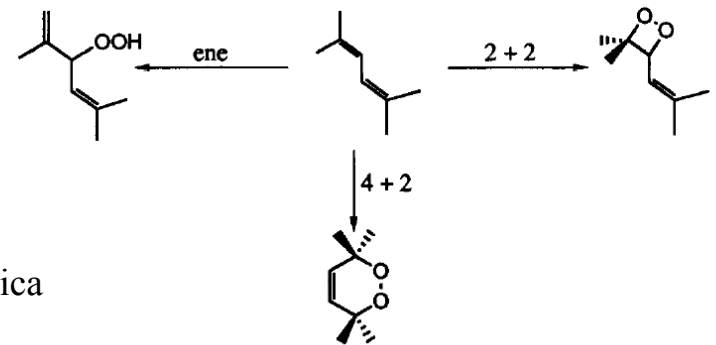
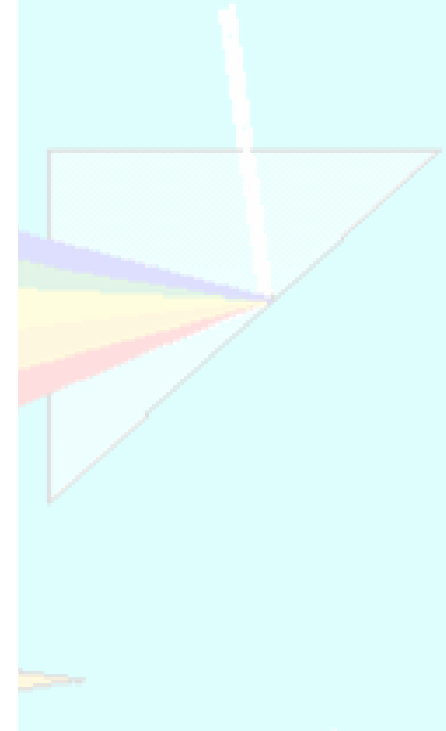
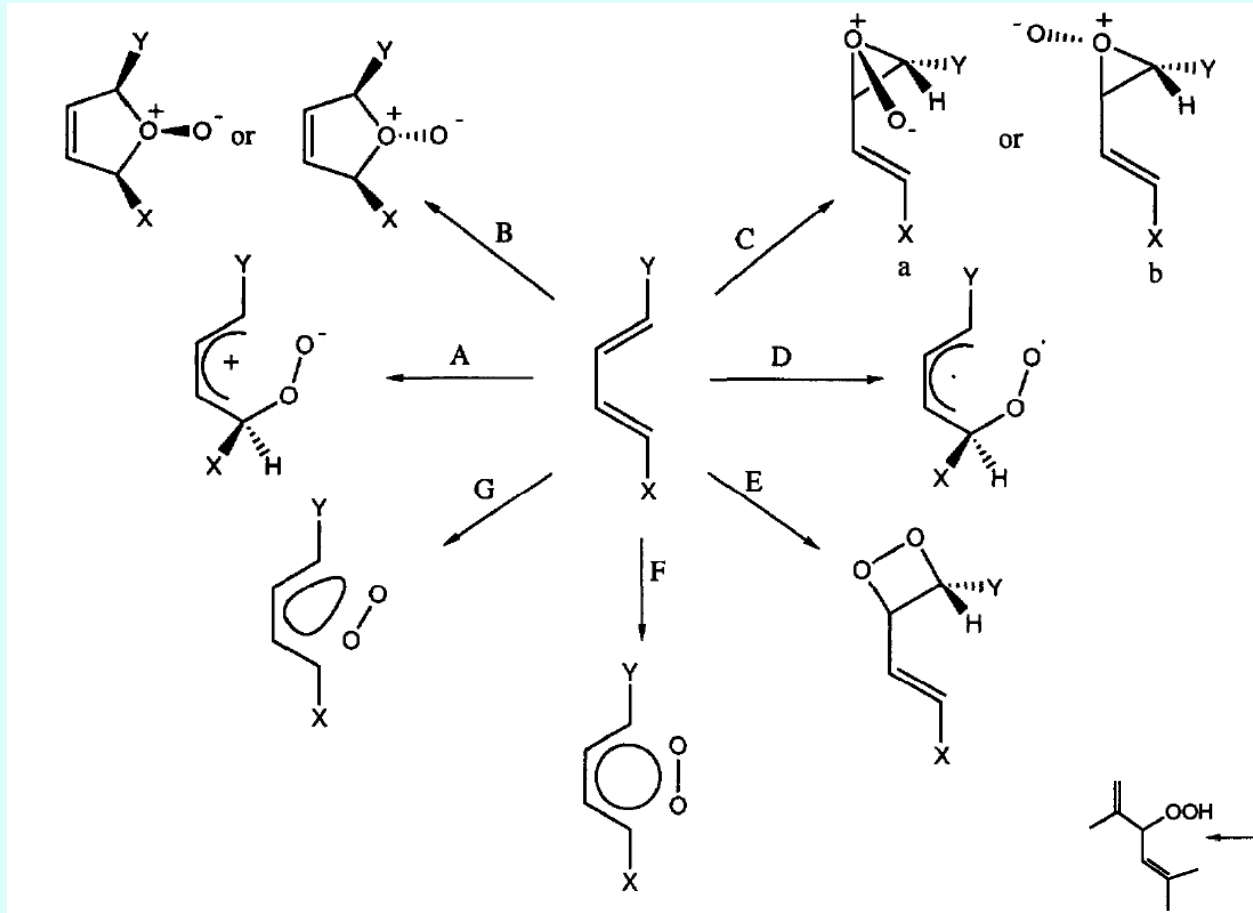
Reactividad del $O_2(^1\Delta_g)$:

1. Compuestos con nitrógeno
2. Compuestos con azufre
3. Compuestos insaturados
 - Monoolefinas
 - Poliolefinas
 - Furanos y derivados
 - Indoles y derivados
 - Compuestos aromáticos
 - Compuestos fenólicos

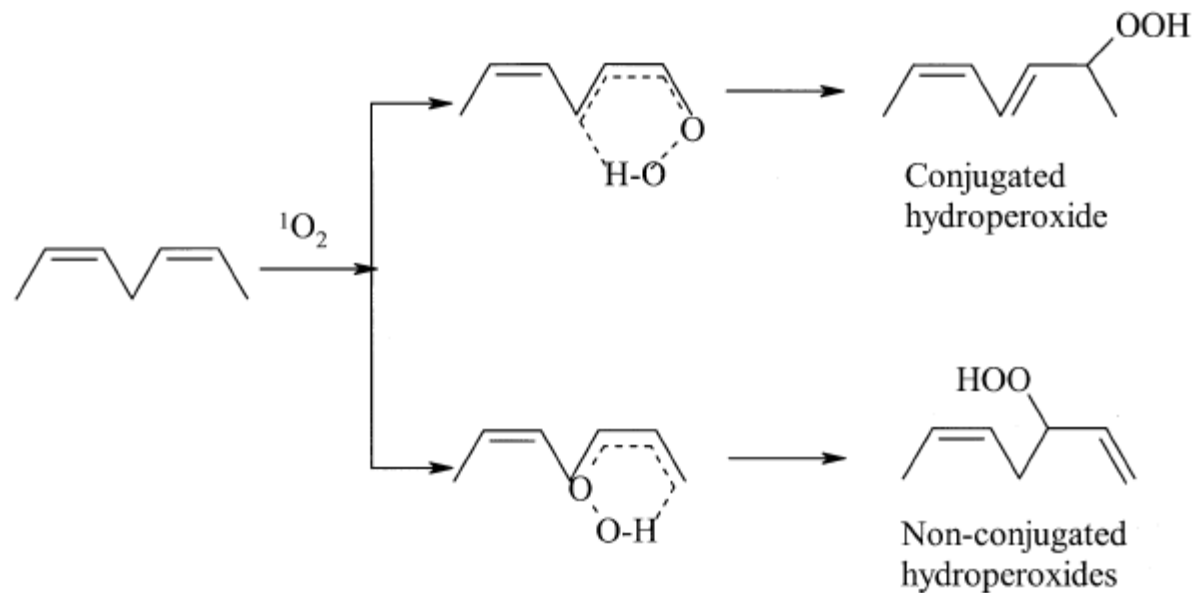
Transferencia de carga: Aminas



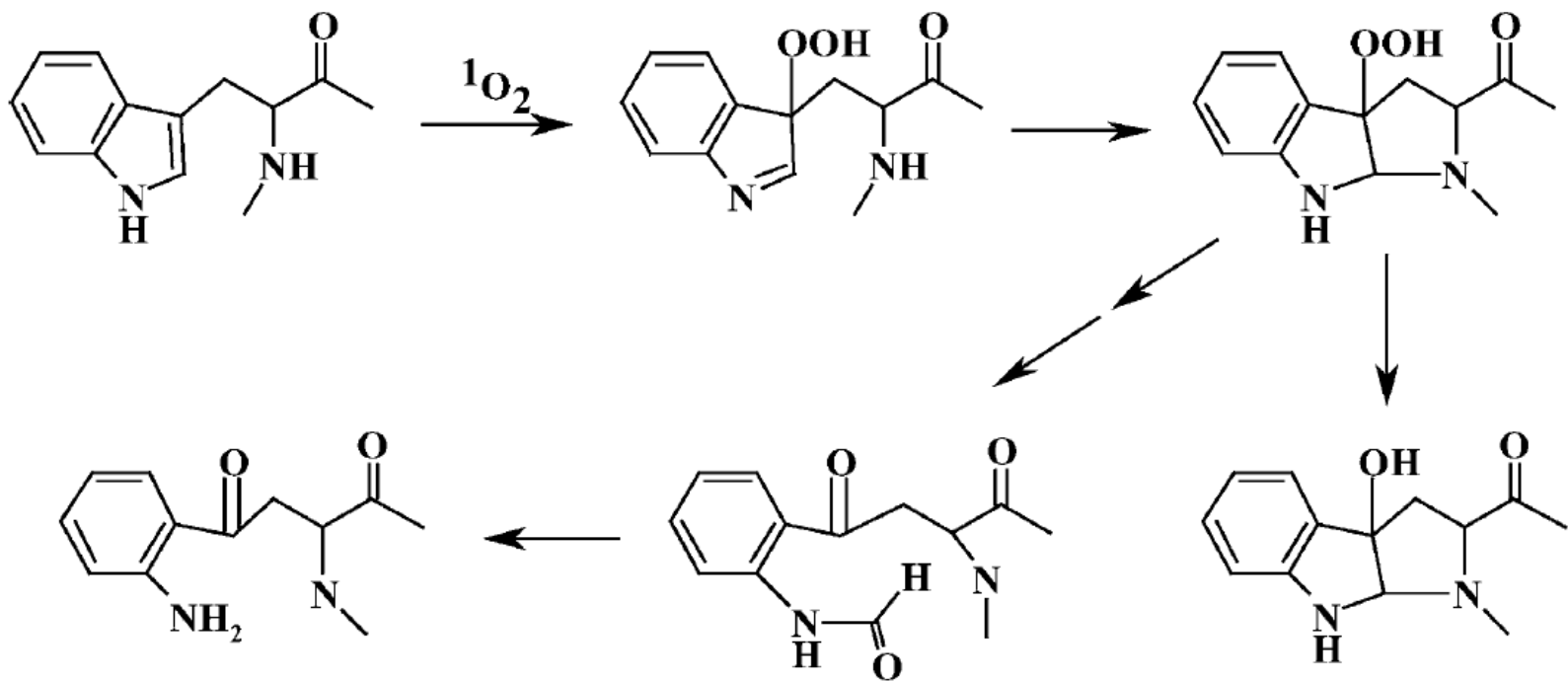
Adición: Dienos



Adición: Polienos



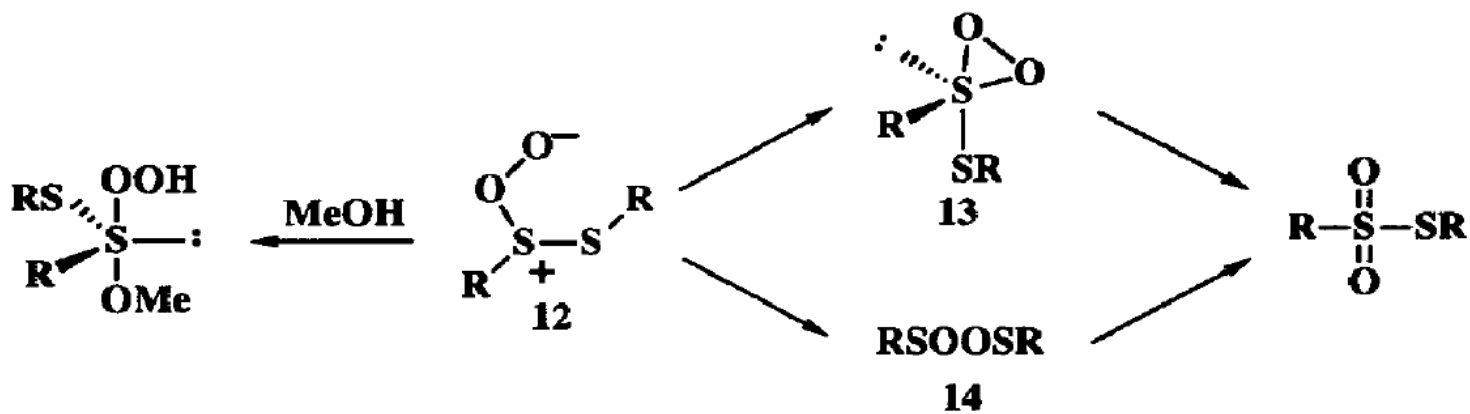
Adición: Indoles



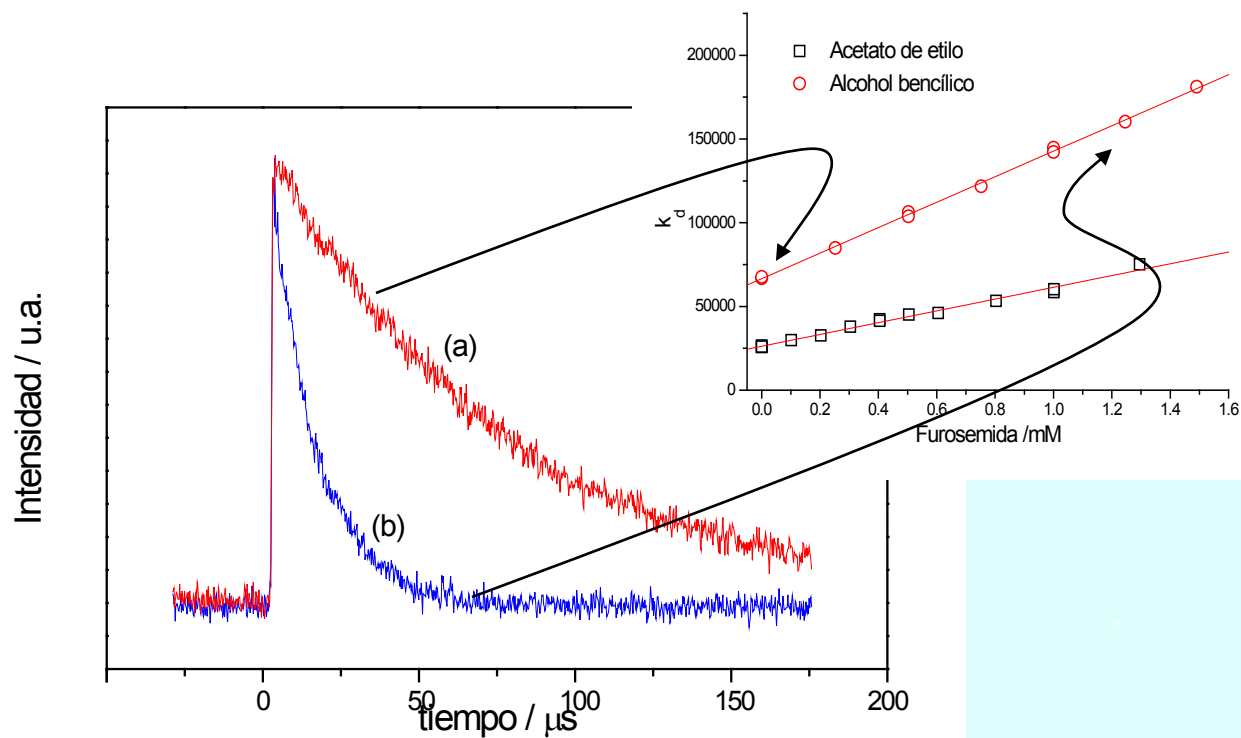
Kynurenine

N-formylkynurenine
Workshop de Química Biológica
PUC 2017

3a-hydroxypyrrroloindoles



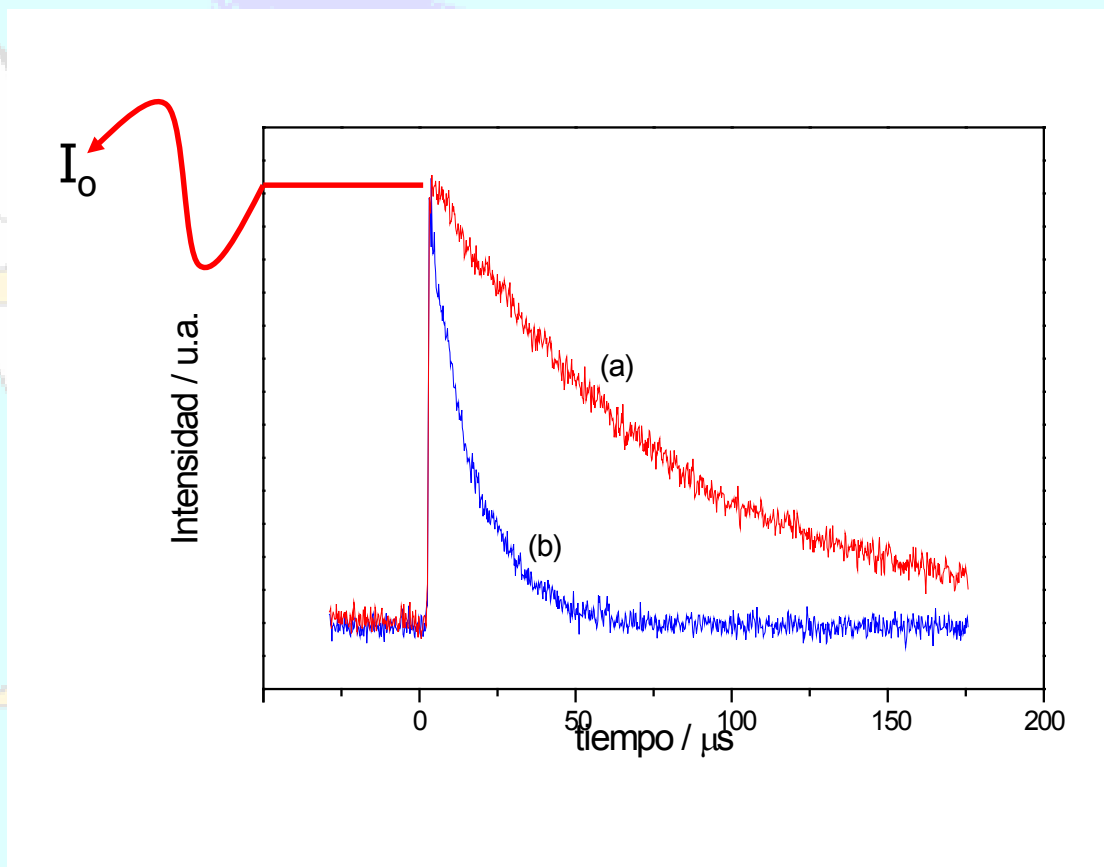
Decaimiento de la Emisión Infrarroja del $O_2(^1\Delta_g)$



Universidad de Chile

Workshop de Química Biológica
PUC 2017

Decaimiento de la Emisión Infrarroja del $O_2(^1\Delta_g)$



Rendimiento Cuántico de Generación de $O_2(^1\Delta_g)$:

Intensidad de radiación detectada:

$$I = k_{\text{ins}} k_{\text{rad}} [^1O_2]$$

La concentración de oxígeno excitado depende de la energía de excitación:

$$I = k_{\text{ins}} \lambda_{\text{ex}} (1 - \epsilon^A) k_{\text{rad}} \Phi_{\Delta} E_o$$

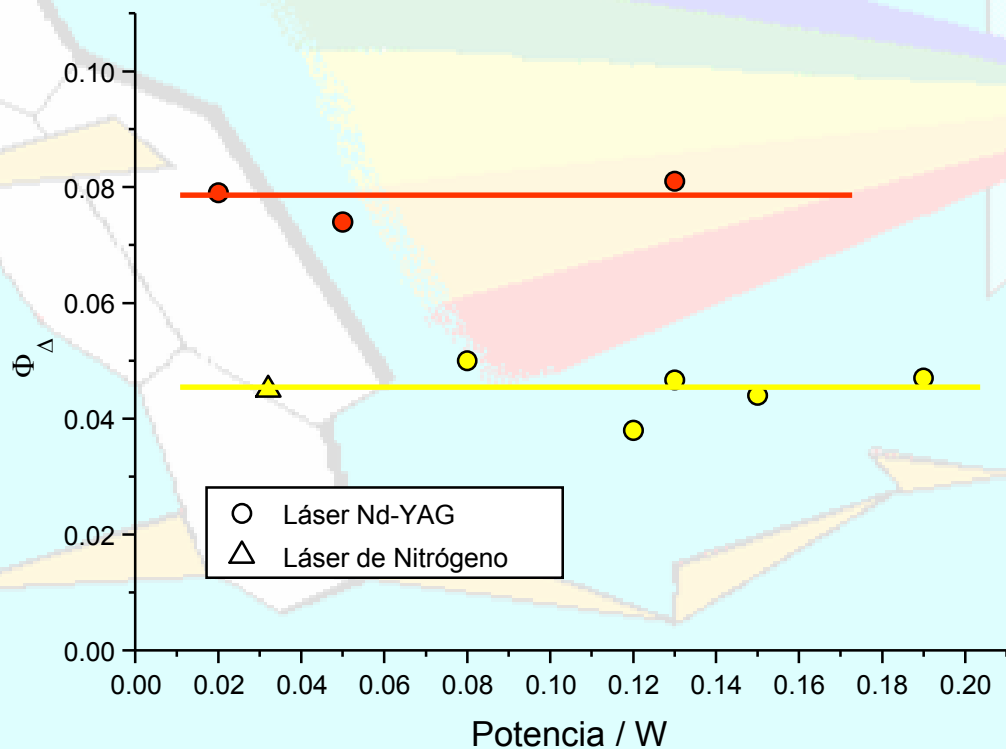
Rendimiento Cuántico de Generación de $O_2(^1\Delta_g)$:

Intensidad de radiación detectada:

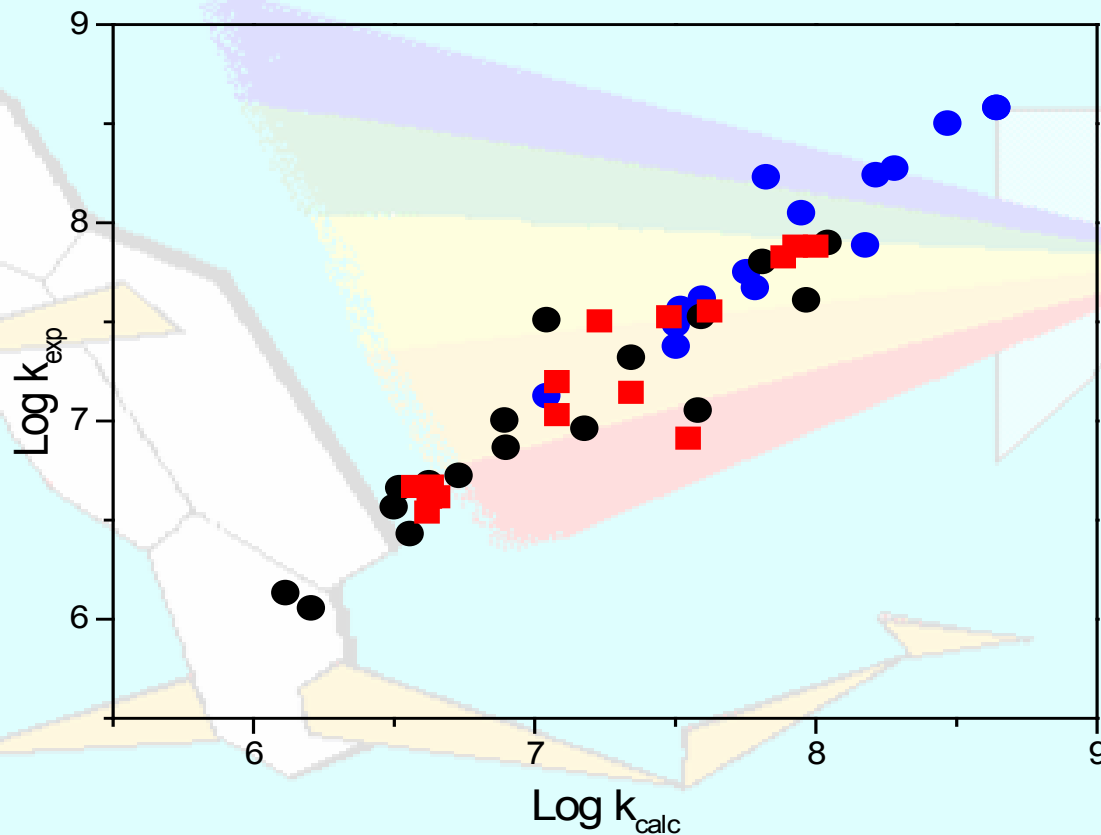
$$I \propto E_0$$

Uso de Actinómetro de Rendimiento Cuántico Φ_{Δ}
conocido, y comparación de pendientes.

Rendimiento Cuántico de Generación $O_2(^1\Delta_g)$ de la Furosemida en acetonitrilo (●) y benceno (●), en función de la potencia del láser



Dependencia de k_T con el Solvente



Imidazol (●), 2-Metilimidazol (●) y Miconazol (■).

Universidad de Chile