

Resumen en castellano

Los fármacos son utilizados con fines terapéuticos, diagnósticos o preventivos y su transporte hacia la región intracelular ocurre a través de interfases. Por tanto, la importancia de los medios microheterogéneos radica en que permiten modelizar el comportamiento de los fármacos en espacios restringidos biomiméticos. El número de técnicas empleadas para estudiar dicho comportamiento es muy amplio y variado, aunque sus principales inconvenientes son la falta de sensibilidad y reproducibilidad o un procedimiento experimental complicado. Recientemente se ha utilizado la técnica de fotólisis de destello láser (FDL) para el estudio de sistemas ligando-biomolécula y se ha demostrado que el estado excitado triplete es muy sensible al medio y, por tanto, puede ser utilizado como sonda en complejos fármaco-proteína.

Con estos antecedentes, se ha desarrollado una nueva metodología, basada en el uso de las técnicas de FDL y de fluorescencia, para obtener información relevante sobre el tipo de interacciones supramoleculares que tienen lugar entre fármacos y distintas entidades que actúan como anfitriones. Así, se han estudiado las especies transitorias generadas a partir de sustratos seleccionados, utilizándose sus propiedades como parámetros cuantitativos dependientes de las características del medio.

En primer lugar, se han estudiado las propiedades fotofísicas y fotoquímicas del nuevo agente calcimimético (*R*)-cinacalcet (CIN). Se han identificado los principales procesos de desactivación de sus estados excitados y se han determinado sus tiempos de vida, así como

los rendimientos cuánticos de los procesos fotofísicos implicados. Específicamente, el estado excitado triplete del CIN es altamente sensible al medio y su tiempo de vida en presencia de albúmina sérica humana (ASH) es considerablemente más largo que en disolución. Además, la constante de velocidad de desactivación por oxígeno en el microambiente proteico es dos órdenes de magnitud menor que en disolución. Así, se ha observado que la proteína proporciona al (*R*)-CIN un microambiente que lo protege del ataque por oxígeno, impidiendo los efectos fototóxicos causados por la formación de oxígeno singlete ($^1\text{O}_2$) y aumentando en consecuencia la fotoseguridad del fármaco.

Una vez caracterizados los estados excitados singlete y triplete de menor energía del (*R*)-CIN, se ha profundizado en el conocimiento de las interacciones fármaco-proteína, extendiendo el estudio a otros fármacos que también poseen cromóforo naftaleno (NP) como son el (*S*)-naproxeno ((*S*)-NPX) y el (*S*)-propranolol ((*S*)-PPN). Con el fin de detectar una posible estereodiferenciación, la investigación también se ha llevado a cabo con sus correspondientes enantiómeros. Para ello, se ha sintetizado el (*S*)-CIN (no comercial) a partir del ácido 3-(trifluorometil)cinámico. Posteriormente, se han estudiado las interacciones entre los distintos sustratos y sistemas binarios conteniendo albúmina sérica (AS) y α -glicoproteína ácida (AAG) presentes simultáneamente, tanto humanas como bovinas. Analizando las cinéticas de desaparición del estado excitado triplete obtenidas mediante FDL se deduce que la principal proteína transportadora del NPX es la AS, mientras que para el PPN es la AAG; el CIN constituye un caso intermedio, ya que es transportado por ambas proteínas. No se ha encontrado una estereodiferenciación significativa en ninguno de los derivados del NP.

Otro campo de aplicación interesante de la FDL ha sido el estudio de la interacción fármaco-fármaco en el mismo sitio de unión de una proteína transportadora (AAG humana y bovina). En el sistema PPN/CIN/AAG se ha observado que el primer estado excitado triplete del PPN interacciona eficientemente con el CIN, lo que se traduce en una disminución considerable de su tiempo de vida. Esta desactivación puede explicarse a través de una transferencia de energía triplete-triplete (TETT) dentro del único sitio de unión disponible en la AAG, lo que está de acuerdo con los valores relativos de energía de triplete determinados para los dos fármacos. Además, los cálculos teóricos realizados para el par PPN/CIN, han confirmado que la disposición de los dos cromóforos en el interior de la proteína es compatible con una TETT. Resultados similares se han obtenido para la nabumetona (NAB) en el sistema NAB/CIN/AAG.

Por último, se han empleado los estados excitados como sondas para investigar la encapsulación de los fármacos (*R*)-CIN, (*S*)-PPN y (*S*)-NPX, así como del pro-fármaco (*S*)-NPXMe (éster metílico del (*S*)-NPX), en el interior de micelas mixtas (MM). Para ello, se han llevado a cabo experimentos de desactivación de la fluorescencia por yoduro y del estado excitado triplete por nitrito, tanto en disolución como en MM. La disminución de un orden de magnitud de las constantes de desactivación del PPN, del CIN y del NPXMe en MM se asocia con una eficiente encapsulación, mientras que no ocurre lo mismo en el caso del NPX. Esto puede ser debido a la diferente hidrofobicidad de los sustratos, ya que el NPX posee un ácido carboxílico libre en su estructura química y exhibe una mayor solubilidad en medio acuoso.