

Resum en valencià

Els fàrmacs són utilitzats amb finalitats terapèutiques, diagnòstiques o preventives i el seu transport cap a la regió intracel·lular passa a través d'interfases. Per tant, la importància dels mitjans microheterogèneos és que permeten modelitzar el comportament dels fàrmacs en espais restringits biomimètics. El nombre de tècniques emprades per estudiar aquest comportament és molt ampli i variat, encara que els seus principals inconvenients són la manca de sensibilitat i reproductibilitat o un procediment experimental complicat. Recentment s'ha utilitzat la tècnica de fotòlisi de flaix làser (FDL) per a l'estudi de sistemes lligand-biomolècula i s'ha demostrat que l'estat excitat triplet és molt sensible al medi i, per tant, pot ser utilitzat com a sonda en complexos fàrmac-proteïna.

Amb aquests antecedents, s'ha desenvolupat una nova metodologia, basada en l'ús de les tècniques de FDL i de fluorescència, per obtenir informació rellevant sobre el tipus d'interaccions supramoleculares que tenen lloc entre fàrmacs i diferents entitats que actuen com a amfitrions. Així, s'han estudiat les espècies transitòries generades a partir de substrats seleccionats, utilitzant les seves propietats com a paràmetres quantitius dependents de les característiques del medi.

En primer lloc, s'han estudiat les propietats fotofísiques i fotoquímiques del nou agent calcimimètic (*R*)-cinacalcet (CIN). S'han identificat els principals processos de desactivació dels estats excitats i s'han determinat els seus temps de vida, així com els rendiments quàntics dels processos fotofísics implicats. Específicament, l'estat

excitat triplet del CIN és altament sensible al medi i el seu temps de vida en presència d'albumina sèrica humana (ASH) és considerablement més llarg que en dissolució. A més, la constant de velocitat de desactivació per oxigen al microambient proteic és dos ordres de magnitud menor que en dissolució. Així, s'ha observat que la proteïna proporciona al (*R*)-CIN un microambient que el protegeix de l'atac per oxigen, implicant els efectes fototòxics causats per la formació d'oxigen singlet ($^1\text{O}_2$) i augmentant en conseqüència la fotoseguretat del fàrmac.

Una vegada caracteritzats els estats excitats singlet i triplet de menor energia del (*R*)-CIN, s'ha aprofundit en el coneixement de les interaccions fàrmac-proteïna, estenent l'estudi a altres fàrmacs que també posseeixen cromòfor naftalè (NP) com són el (*S*)-naproxè ((*S*)-NPX) i el (*S*)-propranolol ((*S*)-PPN). Per tal de detectar una possible estereodiferenciació, la investigació també s'ha dut a terme amb els seus corresponents enantiòmers. Per a això, s'ha sintetitzat el (*S*)-CIN (no comercial) a partir de l'àcid 3-(trifluorometil)cinàmic. Posteriorment, s'han estudiat les interaccions entre els diferents substrats i sistemes binaris contenint albumina sèrica (AS) i α -glicoproteïna àcida (AAG) presents simultàniament, tant humanes com bovines. Analitzant les cinètiques de desaparició de l'estat excitat triplet obtingudes mitjançant FDL es dedueix que la principal proteïna transportadora del NPX és la AS, mentre que per al PPN és la AAG; el CIN constitueix un cas intermedi, ja que és transportat per dues proteïnes. No s'ha trobat una estereodiferenciació significativa en cap dels derivats del NP.

Un altre camp d'aplicació interessant de la FDL ha sigut l'estudi de la interacció fàrmac-fàrmac en el mateix lloc d'unió d'una proteïna transportadora (AAG humana i bovina). En el sistema PPN/CIN/AAG

s'ha observat que el primer estat excitat triplet del PPN interacciona eficientment amb el CIN, el que es tradueix en una disminució considerable del seu temps de vida. Aquesta desactivació pot explicar-se a través d'una transferència d'energia triplet-triplet (TETT) dins de l'únic lloc d'unió disponible a la AAG, el que està d'acord amb els valors relatius d'energia de triplet determinats per als dos fàrmacs. A més, els càlculs teòrics realitzats per al parell PPN / CIN, han confirmat que la disposició dels dos cromòfors a l'interior de la proteïna és compatible amb una TETT. Resultats similars s'han obtingut per a la nabumetona (NAB) en el sistema NAB / CIN / AAG.

Finalment, s'han emprat els estats excitats com sondes per investigar l'encapsulació dels fàrmacs (*R*)-CIN, (*S*)-PPN i (*S*)-NPX, així com del pro-fàrmac (*S*)-NPXMe (èster metílic de (*S*)-NPX), a l'interior de micel·les mixtes (MM). Per a això, s'han dut a terme experiments de desactivació de la fluorescència per iodur i de l'estat excitat triplet per nitrit, tant en dissolució com en MM. La disminució d'un ordre de magnitud de les constants de desactivació del PPN, del CIN i del NPXMe en MM s'associa amb una eficient encapsulació, mentre que no passa el mateix en el cas del NPX. Això pot ser degut a la diferent hidrofobicitat dels substrats, ja que el NPX posseeix un àcid carboxílic lliure en la seva estructura química i exhibeix una major solubilitat en medi aquós.