

Resumen

Los ácidos biliares son estereoides biosintetizados en los hepatocitos del hígado que actúan como tensoactivos para facilitar la digestión de grasas, colesterol y lípidos mediante la formación de agregados y micelas mixtas, entre otras funciones. En la presente tesis doctoral se planteó el empleo de técnicas fotofísicas tales como fluorescencia y fotólisis de destello láser, aplicadas a nuevos derivados fotoactivos de ácidos biliares y colesterol, para investigar las propiedades de diferentes sistemas supramoleculares como agregados o micelas mixtas.

En primer lugar, se prepararon nuevos derivados del ácido cólico y del colesterol empleando diferentes fluoróforos tales como dansilo, naproxeno y triptófano. La unión covalente del fluoróforo dansilo en las posiciones **3 α -**, **3 β -** o **7 α -** del ácido cólico proporcionó sondas fluorescentes cuyas propiedades dependieron fuertemente del medio. Así se observó que el rendimiento cuántico de emisión y el tiempo de vida de fluorescencia aumentaron respecto a los valores obtenidos en disolución para los derivados **3 α -** y **3 β -**. El análisis combinado de los experimentos en estado estacionario y tiempo resuelto permitió investigar la agregación de las SBs más abundantes, proporcionando información clave para construir los diagramas de especiación.

El empleo de derivados de dansilo y/o naproxeno unidos covalentemente al ácido cólico y/o colesterol ha demostrado la incorporación de ambos en la arquitectura supramolecular proporcionada por las micelas mixtas mediante la utilización de técnicas fotofísicas. Se observó un gran aumento de la intensidad de fluorescencia, así como del tiempo de vida de singlete. El tiempo de triplete de las díadas marcadas con naproxeno aumentó en un orden de magnitud en micela mixta.

Por otra parte, se demostró la utilidad de las técnicas fotofísicas para evaluar el potencial de los agregados de ácidos biliares como transportadores de fármacos. Para ello, se evaluó la diferente distribución de las sondas entre la disolución y los agregados mediante el estudio de la desactivación de singlete y triplete por yoduro y nitrito, respectivamente, de los dos enantiómeros del antiinflamatorio no esteroideo (**R**)- y (**S**)-**NPX**, así como de sus ésteres metílicos (**R**)- y (**S**)-**NPXMe**. Se observó que las sondas más hidrofóbicas ((**R**)- o (**S**)-**NPXMe**) se incorporaban en los agregados a partir de 50 mM de colato sódico, mientras que las sondas más hidrofílicas ((**R**)- o (**S**)-**NPX**) se incorporaron, en un porcentaje superior al 95%, solo a partir de 250 mM de CA.

Finalmente, se utilizaron los diferentes sistemas supramoleculares caracterizados durante la tesis doctoral (diferentes agregados de sales biliares y micelas mixtas) para estudiar procesos de desactivación de la fluorescencia y de transferencia de energía. La desactivación del singlete en diferentes derivados de triptófano o dansilo por yoduro fue muy efectiva en disolución para todos los casos y disminuyó gradualmente conforme los fluoróforos se incorporaron en el interior de los agregados. Para asegurar la incorporación de las dos sondas al mismo tipo de entorno y estudiar simultáneamente en ambos cromóforos la desactivación del singlete, se prepararon díadas que contenían ambos en la misma molécula de ácido cólico.