

Resumen

En la presente tesis doctoral se ha planteado el uso de medios biomiméticos como albúminas séricas (ASs), α_1 -glicoproteínas ácidas (AGAs), ciclodextrinas (CDs) y micelas (SDS) combinado con técnicas fotofísicas (fluorescencia (F) y fotólisis de destello láser (LFP)) para investigar la fotosensibilización por fármacos que contienen un cromóforo carbazol (**CBZ**) o fenotiazina (**FTZ**).

En primer lugar, se ha estudiado el fotocomportamiento del éster metílico del carprofeno (**CPFMe**) en presencia de albúmina sérica bovina (ASB). Las cinéticas de desaparición de los estados excitados triplete de **CPFMe** en presencia de ASB 1:2 de relación molar, monitorizados a 430 nm, fueron ajustadas mediante dos términos monoexponenciales y por tanto dos tiempos de vida de triplete (τ_T), lo cual reveló dos sitios de unión diferentes a la proteína. El τ_T menor se asoció al **CPFMe** presente en el sitio I, basado en la desactivación del $^3\text{CPFMe}^*$ por triptófano (Trp) alojado en ese sitio de la proteína a través de un mecanismo de transferencia electrónica (TEI). No se encontraron diferencias significantes entre (S)- y (R)-**CPFMe**. En α_1 -glicoproteína ácida bovina (AGAB), se observó un único sitio de unión para ambos enantiómeros de **CPFMe**. En este caso se observó estereodiferenciación en los tiempos de vida de triplete de los complejos **CPFMe**@AGAB, con un valor de τ_T más corto para el enantiómero (S). Además, se detectó fotounión de **CPFMe** a AGAB por los consiguientes cambios en los espectros de fluorescencia de las mezclas **CPFMe**@AGAB antes y después de irradiar. El proceso fue más eficiente para (S)-**CPFMe**. El mecanismo propuesto relaciona la fotodeshalogenación reductiva desde el estado excitado triplete de (S)-**CPFMe**, dando lugar al aducto covalente (S)-**CBZMe**-AGAB.

En los derivados cloroaromáticos se asume que la deshalogenación ocurre a través del estado excitado triplete, aunque normalmente su energía es insuficiente para provocar una ruptura homolítica C-Cl dando lugar a radicales arilo y átomos de cloro. Para evitar la termodinámica desfavorable de este paso, se ha propuesto que en el mecanismo real de reacción esté involucrada la formación de

excímeros triplete. En este contexto, para profundizar en el mecanismo de deshalogenación del **CPFMe**, se han sintetizado e irradiado dos diadas diastereoméricas basadas en **CPF** (**CPF-CPF** y **CPF-CBZ**). El “self-quenching” de los estados excitados triplete en ambas diadas es mucho más rápido que en **CPFMe**, y es relacionado con la formación de especies con separación de carga, claramente desfavorecido en disolventes apolares como tetrahidrofurano (THF). Las tendencias observadas en los τ_T , así como los efectos del disolvente en la fotorreactividad están de acuerdo con la teoría de una deshalogenación fotoreductiva como mecanismo en sistemas basados en **CPF**.

Se ha investigado la fotoquímica del fármaco neuroléptico ciamemazina (**CMZ**) en medios biomiméticos. El proceso de encapsulación ha sido seguido por espectroscopía de fluorescencia, como un desplazamiento hipsocrómico de la banda, así como un aumento de los rendimientos cuánticos y de los tiempos de vida. La FDL reveló importantes cambios asociados a la encapsulación, específicamente una generación del estado excitado triplete más selectiva, los cuales viven más tiempo. La fotooxidación de **CMZ** ocurre a través de fotoionización; el catión radical resultante es atrapado por oxígeno para formar su fotoproducto *N,S*-dióxido. La reacción ha sido monitorizada por espectroscopía de fluorescencia, por la aparición progresiva de la banda de emisión característica a longitudes de onda más cortas. Éste proceso resultó ser desfavorecido en los microambientes utilizados, debido a su naturaleza lipofílica. La velocidad de fotooxidación más lenta corresponde a **CMZ** en micelas SDS y en AGAs, donde el fármaco se encuentra en un dominio más hidrofóbico, difícilmente accesible desde el medio acuoso y donde la fotoionización es prácticamente despreciable.

La fotólisis de destello láser del antipsicótico clorpromazina (**CPZ**) y dos de sus metabolitos de fase I **CPZ-MD** y **CPZ-DD** (mono y didesmetilado, respectivamente) en presencia de cantidades crecientes de albúmina sérica humana (ASH) ha permitido monitorizar la unión a proteína, por el aumento del valor de ΔA_{\max} del $^3\text{CPZ}^*$ (monitorizado a 470 nm). Como se esperaba, el grado de unión fue mayor para el fármaco de origen, de acuerdo con su carácter más hidrofóbico. El uso de warfarina como sonda de desplazamiento del sitio I indicó

que los tres compuestos sólo se unen a este sitio. Se observó una ligera fotounión a ASH en todos los casos, monitorizada siguiendo los cambios sutiles en los espectros de fluorescencia.