

Resum

En la present tesi doctoral s'ha plantejat l'ús de mitjans biomimètics com albúmines sèriques (ASs), α_1 -glicoproteïnes àcides (AGAs), ciclodextrines (CDs) i micel·les de dodecil sulfat sòdic (SDS) combinat amb tècniques fotofísiques com a fluorescència (F) i fotòlisi de llampada làser (FLL) per a investigar la fotosensibilització per fàrmacs que contenen un cromòfor tipus carbazol (**CBZ**) o fenotiazina (**FTZ**).

En primer lloc, s'ha estudiat el comportament de l'èster metílic del carprofén (**CPFMe**) en presència d'albúmina sèrica bovina (ASB). Les cinètiques de desaparició dels estats excitats triplet de **CPFMe** en presència de ASB 1:2 de relació molar, monitoritzats a 430 nm, van revelar dos llocs d'unió de **CPFMe** a la proteïna; el temps de vida menor es va associar al lloc I a causa de la desactivació del $^3\text{CPFMe}^*$ per triptòfan (Trp) allotjat en eixe lloc de la proteïna a través d'un mecanisme de transferència electrònica (Te); no es van observar diferències significatives entre (S)- i (R)-**CPFMe**. En α_1 -glicoproteïna àcida bovina (AGAB), **CPFMe** es va encapsular en un únic lloc d'unió. En aquest cas, es va observar estereodiferenciació en els temps de vida de triplet dels complexos **CPFMe@AGAB**, amb un valor més curt per a l'enantiòmer (S). A més, es va detectar fotounió de **CPFMe** a AGAB pels consegüents canvis als espectres de fluorescència de les mescles **CPFMe@AGAB** abans i després d'irradiar. El procés va ser més eficient per a (S)-**CPFMe**. El mecanisme proposat relaciona la fotodeshalogenació reductiva des de l'estat excitat triplet de (S)-**CPFMe** i que forma el corresponent adducte (S)-**CBZMe-AGAB**.

Als derivats cloroaromàtics s'assumeix que la deshalogenació ocorre a través del estat excitat triplet, encara que normalment la seua energia es insuficient per a provocar una ruptura homolítica C-Cl donant lloc a radicals arilo i àtoms de clor. Per a evitar la termodinàmica desfavorida d'aquest pas, s'ha proposat que al mecanisme real de reacció estigui involucrat la formació de excímers triplet. En aquest context, per aprofundir en el mecanisme de deshalogenació del **CPFMe**, s'ha sintetitzat e irradiat dos diades

diastereomèriques (**CPF-CPF** i **CPF-CBZ**). El "self-quenching" dels estats excitats triplet de ambdues diades es molt més ràpid que en **CPFMe**, i es relaciona amb la formació d'espècies amb separació de càrrega, clarament desfavorit en dissolvents apolars com tetrahidrofurà (THF). Les tendències observades en els τ_T , així com els efectes del dissolvent en la fotoactivitat estan d'acord amb la teoria d'una deshalogenació fotoreductiva com a mecanisme en sistemes basats en **CPF**.

S'ha investigat la fotoquímica del fàrmac neurolèptic ciamemazina (**CMZ**) en medis biomimètics. El procés d'encapsulació ha estat seguit per espectroscòpia de fluorescència, com un desplaçament hipsocròmic de la banda, així com un augment dels rendiments quàntics i dels temps de vida. La FLL va revelar canvis importants associats a l'encapsulació, específicament una generació de l'estat excitat triplet més selectiva i amb temps de vida més llarg. La fotooxidació de **CMZ** ocorre a través de fotoionització; el catió radical resultant es atrapat per oxigen per a formar el seu fotoproducte *N,S*-diòxid. La reacció ha estat monitoritzada per espectroscòpia de fluorescència, per l'aparició progressiva de la banda de emissió característica a longituds d'ona més curtes. Este procés resultà ser desfavorit als microambients utilitzats, degut a la seua naturalesa lipofílica. La velocitat de fotooxidació més lenta correspon a **CMZ** en micelles SDS i en AGAs, on el fàrmac està en un domini més hidrofòbic, difícilment accessible des del medi aquós i on la fotoionització és pràcticament menyspreable.

La fotòlisi de llampada làser de l'antipsicòtic clorpromazina (**CPZ**) i dos dels seus metabòlits **CPZ-MD** i **CPZ-DD** (mono i didesmetilat, respectivament) en presència de quantitats creixents d'albumina sèrica humana (ASH) ha permès monitoritzar la unió a proteïna, mitjançant l'augment del valor de ΔA_{\max} del $^3\text{CPZ}^*$ (monitoritzat a 470 nm). Com era d'esperar, el grau d'unió va ser major per al fàrmac d'origen, d'acord amb el seu caràcter més hidrofòbic. L'ús de warfarina com a sonda de desplaçament del lloc I va indicar que els tres compostos només s'uneixen a eixe lloc. Es va observar una lleugera fotounió a ASH en tots els casos per monitorització dels canvis subtils als espectres de fluorescència.