

UNIVERSIDAD DEL VALLE DE GUATEMALA
Facultad de Ciencias y Humanidades



ANÁLISIS *IN SILICO* DE COMPUESTOS
FOTOSENSIBILIZADORES POTENCIALES PARA
TERAPIA FOTODINÁMICA DEL CÁNCER

Trabajo de graduación en modalidad de tesis presentado por
Ángel Mario Sebastián Santos De León
para optar al grado académico de Licenciado en Química

Guatemala
2022

UNIVERSIDAD DEL VALLE DE GUATEMALA
Facultad de Ciencias y Humanidades



ANÁLISIS *IN SILICO* DE COMPUESTOS
FOTOSENSIBILIZADORES POTENCIALES PARA
TERAPIA FOTODINÁMICA DEL CÁNCER

Trabajo de graduación en modalidad de tesis presentado por
Ángel Mario Sebastián Santos De León
para optar al grado académico de Licenciado en Química

Guatemala
2022

Vo.Bo.:

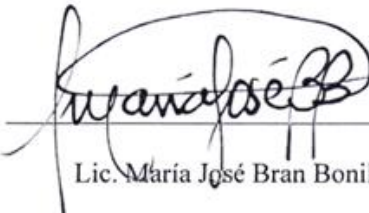


Lic. Allan Ronaldo Vásquez Bolaños

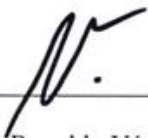
Tribunal Examinador



Lic. Irma Patricia Orellana Catalán



Lic. María José Bran Bonilla



Lic. Allan Ronaldo Vásquez Bolaños

Fecha de Aprobación:

Guatemala, 22 de junio de 2022

PREFACIO

Agradezco al Departamento de Química de la Facultad, especialmente a Lic. Irma Orellana y a Vilma Álvarez por su dedicación y servicio a los estudiantes, por acompañarme en este proceso y a lo largo de toda la licenciatura. También quiero agradecer a mi asesor, Lic. Allan Vásquez por compartir tantos conocimientos conmigo y ser una excelente guía en este proyecto.

Definitivamente, sin el apoyo del Departamento de Ciencias de la Computación, especialmente del MSc. Douglas Barrios, Heidy Ortega y Allison Corado, este proyecto no hubiese sido posible. Gracias por brindarme el espacio y atención para poder desarrollar el proyecto con sus equipos.

Gracias a mi familia, mamá, papá y amigos por escuchar mis diarias quejas con las que liberé mucho estrés, por acompañarme y aconsejarme en este tiempo.

El desenlace y conclusión de este proyecto ha significado para mí un cierre, atinado y consistente, a la última y mejor etapa de mi vida. Recordaré con mucho amor a cada amigo, catedrático y compañero que me permitieron vivir muchos buenos momentos en la Universidad. A pesar de los complicados caminos, estos años he crecido y he visto cómo, junto a mis amigos y familia, me estoy convirtiendo en una mejor versión de mí mismo. Más confiado, inteligente, apasionado, consistente, sensible y fuerte. Todo el esfuerzo que he hecho se materializa y materializará en mis actos, dentro tanto del campo científico como el personal. Esto lo escribo agradeciendo infinitamente a Dios por este presente y listo para continuar con venideros retos que la vida me permita tener.

ÍNDICE

PREFACIO	i
LISTA DE ABREVIACIONES.....	iv
LISTA DE CUADROS.....	v
LISTA DE FIGURAS.....	vii
RESUMEN	viii
I. INTRODUCCIÓN	1
II. OBJETIVOS.....	3
A. Objetivo general.....	3
B. Objetivos específicos	3
III. HIPÓTESIS.....	4
A. Hipótesis de investigación	4
B. Hipótesis alternas	4
IV. JUSTIFICACIÓN	5
V. MARCO TEÓRICO.....	6
A. Terapia fotodinámica	6
B. Compuestos fotosensibilizadores.....	7
1. Azul de Toluidina.....	8
2. Azul Nilo	9
3. EtNBs	9
4. Pironina	9
C. Fotosensibilización	9

D.	Albúmina de suero humano	11
E.	Cucurbiturilos	12
F.	Sistemas de transporte de fármacos	14
1.	Complejos biosupramoleculares	15
VI.	METODOLOGÍA	17
A.	Muestra	17
B.	Recursos materiales	18
C.	Métodos.....	18
VII.	RESULTADOS.....	21
VIII.	DISCUSIÓN	37
IX.	CONCLUSIONES	46
X.	RECOMENDACIONES.....	48
XI.	BIBLIOGRAFÍA	49
XII.	ANEXOS	58
A.	Transiciones y estados excitados	70

LISTA DE ABREVIACIONES

PS	Fotosensibilizador
CB7	Cucurbituril-7
HSA	Albúmina de suero humano
AT	Azul de toluidina
ATMyr	Azul de toluidina derivado con ácido mirístico
AN	Azul Nilo
ANMyr	Azul Nilo derivado con ácido mirístico
EtNBs	5-etilamino-9-dietilaminobenzo[α]fenotiazina
EtNBsMyr	5-etilamino-9-dietilaminobenzo[α]fenotiazina derivada con ácido mirístico
Pyr	Pironina
PyrMyr	Pironina derivada con ácido mirístico
ISC	Cruce intersistema
TFC	Terapia fotodinámica del cáncer
ROS	Sustancias reactivas de oxígeno

LISTA DE CUADROS

Cuadro 1. Moléculas de estudio. Fotosensibilizadores de cuarta generación seleccionados y sus derivados con ácido mirístico.	17
Cuadro 2. Energías de orbitales HOMO y LUMO por medio de optimización de la geometría por B3LYP def2-TZVPP en un solvente implícito de agua modelado por C-PCM.	21
Cuadro 3. Resumen de resultados del cálculo de estados excitados por B3LYP def2-TZVPP y una base auxiliar def2/J, aproximado por medio de RIJCOSX, en un solvente implícito de agua modelado por C-PCM.	21
Cuadro 4. Longitud de onda de absorción máxima de los espectros UV VIS construidos.	22
Cuadro 5. Acoplamiento molecular de los sistemas binarios CB7-PS.	22
Cuadro 6. Acoplamiento molecular de los sistemas binarios HSA-PS.	26
Cuadro 7. Acoplamiento molecular de los sistemas ternarios HSA-CB7-PS.	34
Cuadro 8. Descriptores de toxicidad, solubilidad y accesibilidad sintética de los fotosensibilizadores.	36
Cuadro 9. Estados excitados AN (Singlete).	70
Cuadro 10. Estados excitados AN (Triplete)	71
Cuadro 11. Estados excitados AN Myr (Singlete)	72
Cuadro 12. Estados excitados AN Myr (Triplete)	73
Cuadro 13. Estados excitados AT (Singlete)	73
Cuadro 14. Estados excitados AT (Triplete)	74
Cuadro 15. AT Myr (Singlete)	75
Cuadro 16. Estados excitados AT Myr (Triplete)	76

Cuadro 17. Estados excitados EtNBs (Singlete).....	76
Cuadro 18. Estados excitados EtNBs (Triplete)	77
Cuadro 19. Estados excitados EtNBs Myr (Singlete).....	78
Cuadro 20. Estados excitados EtNBs Myr (Triplete)	79
Cuadro 21. Estados excitados Pyr (Singlete).....	80
Cuadro 22. Estados excitados Pyr (Triplete)	80
Cuadro 23. Estados excitados Pyr Myr (Singlete)	81
Cuadro 24. Estados excitados Pyr Myr (Triplete)	82
Cuadro 25. Descriptores de toxicidad, solubilidad y accesibilidad sintética de fotosensibilizadores comercialmente distribuidos.	83

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Diagrama de Jablonski del compuesto PS y su generación de $^1\text{O}_2$ en su excitación	10
Figura 2. Estructura de la albúmina de suero humano con sus subdominios identificados	12
Figura 3. Estructura y representaciones de los cucurbiturilos	14
Figura 4. Resumen gráfico de resultados AN	58
Figura 5. Resumen gráfico de resultados ANMyr	58
Figura 6. Resumen gráfico de resultados AT	59
Figura 7. Resumen gráfico de resultados ATMyr.....	59
Figura 8. Resumen gráfico de resultados EtNBs	60
Figura 9. Resumen gráfico de resultados EtNBs Myr	60
Figura 10. Resumen gráfico de resultados Pyr	61
Figura 11. Resumen gráfico de resultados PyrMyr.....	61
Figura 12. Espectro de absorción electrónica de AN.....	62
Figura 13. Espectro de absorción electrónica de ANMYR.....	63
Figura 14. Espectro de absorción electrónica de AT	64
Figura 15. Espectro de absorción electrónica de ATMYR.....	65
Figura 16. Espectro de absorción electrónica de EtNBs.....	66
Figura 17. Espectro de absorción electrónica de EtNBsMyr	67
Figura 18. Espectro de absorción electrónica de Pyr	68
Figura 19. Espectro de absorción electrónica de PyrMyr	69

RESUMEN

La terapia fotodinámica consiste en la dosificación de un compuesto llamado fotosensibilizador que, tras la incidencia de luz, es capaz de provocar muerte celular por varias rutas oxidativas. Esta funciona eficientemente como un tratamiento para distintos tipos de cáncer, enfermedades dermatológicas no oncológicas e infecciones microbiológicas. Esta terapia puede aplicarse en combinación con otros procedimientos y se caracteriza por ser poco intrusiva al dañar mínimamente a tejidos sanos. Dichas ventajas han hecho popular la investigación para encontrar a un fotosensibilizador ideal, el cual tiene ciertas características distintivas. (1) Capacidad de generar oxígeno singlete ($^1\text{O}_2$), el agente oxidativo más favorable para la muerte celular, con altos rendimientos, (2) absorber luz a una ventana terapéutica comprendida entre 600 y 800 nm, (3) baja toxicidad en oscuro, (4) degradación cuyos metabolitos tengan baja o nula toxicidad, (5) distribución y acumulación selectiva en el tejido tumoral objetivo, (6) solubilidad en agua o carácter anfipático que le permita una eficiente distribución sistémica y celular, (7) estabilidad y accesibilidad para preparaciones farmacéuticas viables.

En este estudio, se determina y analizan diversas propiedades relevantes al perfil un fotosensibilizador ideal, por métodos *in silico* con el fin de proponer la posible aplicación de cuatro compuestos derivados con ácido mirístico, incluyendo el azul de toluidina (AT), azul Nilo (AN), EtNBs y pironina (Pyr). Adrede, un sistema biosupramolecular de vehiculización compuesto por albúmina de suero humano y cucurbituril-7 (HSA-CB7-PS) se evalúa por medio de acoplamiento moleculares como sistema de transporte de los compuestos fotosensibilizadores de estudio. Según el perfil construido, se considera al derivado de ácido mirístico de pironina (PyrMyr) como un buen candidato para abordar en estudios experimentales. Este presenta una alta afinidad al complejo dinámico de transporte HSA-CB7-PS y conserva bajos valores de toxicidad en oscuro, excluyendo a la sensibilización a la piel. Además, contiene el menor ΔE_{S1-T1}

de todos los compuestos de estudio, sugiriendo que su capacidad de producir oxígeno singlete es la más favorable. A pesar de ello, se recomienda profundizar en estudios experimentales del perfil fisicoquímico, toxicológico y de afinidad al sistema HSA-CB7-PS de cada uno de los fotosensibilizadores, especialmente con PyrMyr.

I. INTRODUCCIÓN

La terapia fotodinámica se aplica a varios tipos de cáncer y cambios precancerosos en tejidos de recubrimiento, incluyendo la piel, esófago, pulmones, entre otros. Esta se basa en un compuesto llamado fotosensibilizador, el cual reacciona ante un tipo específico de luz para generar sustancias reactivas de oxígeno capaces de matar a las células cancerosas, dañar los vasos sanguíneos del tumor o/e inducir una respuesta inmunitaria deseada (Hamblin, 2020). Actualmente, uno de los fármacos más populares para la terapia fotodinámica es el porfímero de sodio (Photofrin®) y la hematoporfirina, los cuales son conocidos como fotosensibilizadores de primera generación (Zhang *et al*, 2018). En las últimas décadas, se han realizado varios esfuerzos para encontrar medicamentos con mejores propiedades para la terapia fotodinámica. Esto condujo a formar una segunda generación (derivados de porfirinas), una tercera generación (compuestos auxiliados con un sistema de transporte macromolecular como liposomas o proteínas) y una cuarta generación (compuestos no porfirínicos) (Kwiatkowski *et al*, 2018). Esta última generación de compuestos resulta de especial interés al contener propiedades químicas distintas al de los primeros fotosensibilizadores; abriendo la posibilidad a nuevos medicamentos más accesibles y con un acercamiento más competente a la terapia.

Con el objetivo de lograr un tratamiento más selectivo y con mayores rendimientos, se ha propuesto el uso de un complejo supramolecular consistido por albúmina de suero humano o bovino y cucurbituril-7/8 para el transporte de los medicamentos hacia el tejido tumoral. Este sistema biosupramolecular ha sido estudiado en diversos fármacos como el antimicrobiano verde brillante (Bhasikuttan *et al*, 2007), el fotosensibilizador de segunda generación TMPyP (Lei *et al*, 2010), naranja de acridina (Sholtbach *et al*, 2015), doxorubicina (Barooah *et al*, 2016), azul de toluidina (Duggon, 2018) y rojo neutro (Pandit *et al*, 2021). Algunos de estos compuestos destacan por sus propiedades químicas y farmacológicas, que los convierte en un blanco interesante para el estudio en su posible aplicación de terapia fotodinámica. Aunado a la búsqueda de un sistema de vehiculización de fármacos ideal, otras propiedades fisicoquímicas, fotofísicas,

farmacológicas y toxicológicas destacan por su relevancia en la selección de un fotosensibilizador ideal. En este estudio, se determinan y analizan las propiedades de potenciales fármacos para terapia fotodinámica por métodos computacionales, incluyendo el azul de toluidina (AT), azul Nilo (AN), pironina (Pyr), EtNBs y respectivos derivados hidrofóbicos. Con ello, se obtiene un perfil general de los fotosensibilizadores propuestos en los que se incluyen simulaciones y análisis teóricos computacionales que determinan las propiedades ya mencionadas, complementando y guiando posibles futuros procesos experimentales capaces de llevar dichas propuestas a otro nivel en la investigación para la aplicación en terapia fotodinámica.

II. OBJETIVOS

A. Objetivo general

Realizar un análisis *in silico* para construir un perfil general de cuatro compuestos (Azul de toluidina, EtNBs, Pironina y Azul Nilo) y sus derivados con ácido mirístico, que evalúe su viabilidad como fotosensibilizadores en terapia fotodinámica.

B. Objetivos específicos

- Evaluar la afinidad de los fotosensibilizadores a un sistema transportador biosupramolecular constituido de albúmina de suero humano y cucurbituril-7 por medio de un acoplamiento molecular.
- Derivar los fotosensibilizadores con ácido mirístico para aumentar la afinidad al sistema transportador biosupramolecular.
- Modelar los compuestos químicos para describir, por métodos *ab initio*, su comportamiento energético y determinar su viabilidad como fotosensibilizadores.
- Determinar y analizar las características toxicológicas, fisicoquímicas y de accesibilidad sintética de los compuestos y sus derivados utilizando un software basado en método QSAR.

III. HIPÓTESIS

A. Hipótesis de investigación

El azul de toluidina, azul nilo, pironina, EtNBs y sus derivados con ácido mirístico son potenciales fotosensibilizadores para terapia fotodinámica.

B. Hipótesis alternas

- El sistema de transporte biosupramolecular de albúmina de suero humano y cucurbituril-7 es afín y se acopla a las moléculas de estudio.
- El ácido mirístico sustituido en las moléculas de estudio aumenta la afinidad al sistema de transporte biosupramolecular de albúmina de suero humano y cucurbituril-7.
- Las moléculas de estudio presentan energías en el estado triplete mayores a 1.0 y 1.65eV, indicando que son capaces de poblar el primer y el segundo estado singlete del O₂, respectivamente, por el mecanismo 2 de transferencia de energía.
- Los espectros de absorción UV-Visible de las moléculas de estudio tienen picos máximos en el rango terapéutico permitido, comprendido entre 600 y 800nm.
- Las propiedades fisicoquímicas, toxicológicas y accesibilidad sintética de los compuestos muestran viabilidad para su aplicación en terapia fotodinámica.

IV. JUSTIFICACIÓN

En la actualidad, la práctica de la terapia fotodinámica del cáncer se ha encontrado con muchos problemas relacionados con efectos secundarios y rendimiento de los fármacos. El porfímero de sodio, Photofrin®, es uno de los fotosensibilizadores más utilizados en la práctica y detrás de la efectividad en su efecto terapéutico, causa severos daños por la sensibilidad inducida a la piel por largos períodos. Además, varios compuestos comercialmente utilizados contienen picos de absorción relativamente débiles a longitudes de onda poco convenientes y tiempos de exposición de hasta 48h, lo que resulta poco adecuados para la práctica clínica. Para lograr una mejor aproximación a la terapia, las drogas diseñadas como potenciales fotosensibilizadores se han diversificado en distintas generaciones, consiguiéndose proponer novedosos compuestos. Los fotosensibilizadores de cuarta generación comprenden de compuestos no porfirínicos, incluyendo las cianinas, azul de metileno, azul de toluidina, xantonas, entre otros (Abrahamse y Hamblin, 2016). Estos compuestos resultan especialmente convenientes, no solo debido a sus propiedades físicas, sino por su mayor accesibilidad.

Por medio de estudios computacionales es posible simular propiedades químicas y físicas de distintos compuestos y fenómenos, lo cual permite anteponerse a procesos experimentales que probablemente requieren de más recursos y una inversión en tiempo considerable. En el contexto de este estudio, gracias a diversas metodologías *in silico* es posible conocer la biocompatibilidad de un nuevo fármaco, la afinidad a sistemas macromoleculares de transporte a nivel fisiológico o distintas propiedades fisicoquímicas que resultan como indicadores de un proceso de fotosensibilización exitoso. Esta tesis pretende no solo enriquecer el conocimiento sobre estos cuatro compuestos y asistir en el camino de descubrimiento de nuevos fotosensibilizadores, sino que trazar una ruta de estudios *in silico* combinados complementaria a la evaluación experimental de un potencial fármaco para la terapia fotodinámica.

V. MARCO TEÓRICO

A. Terapia fotodinámica

La primera aproximación al efecto fotodinámico fue llevada a cabo por Oscar Raab en 1900, al demostrar que la administración de luz sobre el naranja de acridina puede inducir muerte celular. Inicialmente, Raab realizó experimentos del efecto de este colorante sobre el ciliado *Paramecium caudatum* tras la incidencia de luz y, posteriormente, con su supervisor Hermann von Tappeiner aplicaron el tratamiento a tumores cutáneos con eosina, acuñando el concepto de terapia fotodinámica. Alrededor de 1950 algunos compuestos porfirínicos y derivados fueron propuestos para la localización de neoplasias en distintos órganos, dando lugar a los primeros fotosensibilizadores. Sin embargo, fue hasta 1978 que Thomas Dougherty aplicó por primera vez la terapia a pacientes con distintos tipos de cánceres, consiguiendo un tratamiento exitoso frente a melanomas malignos y carcinomas de células escamosas y basocelulares. En la actualidad, esta es aplicada no solo a cáncer y cambios precancerosos, sino que a enfermedades dermatológicas no oncológicas e infecciones microbiológicas (Moreira *et al*, 2012).

La terapia fotodinámica del cáncer (TFC) es aprobada por la agencia de Administración de Alimentos y Fármacos (FDA) de EE. UU., así como en diversas instituciones oficiales europeas. Esta consiste en la administración de un compuesto llamado fotosensibilizador (PS) que se distribuye y retiene selectivamente en el tejido tumoral cancerígeno, seguido de irradiación lumínica para alcanzar la excitación del compuesto. Esto induce la generación de sustancias reactivas de oxígeno (ROS), hasta a llegar a concentraciones capaces de inducir muerte a las células objetivo por medio de apoptosis, necrosis o autofagia (Hamblin, 2020). La irradiación lumínica se dará a cierta longitud de onda que permita una ventana terapéutica, capaz excitar al fármaco. Esta luz puede provenir de un láser o de una sonda que se introduce en el cuerpo, cuyas fibras dirigen la radiación al tejido objetivo. La TFC puede ser utilizada para el tratamiento de cáncer en los pulmones, apoyado con broncoscopio; en el esófago, con endoscopia superior; en la piel, utilizando diodos emisores de luz; y hasta para el tratamiento de leucemia, tratando la sangre recolectada por separado y luego devolviéndola al paciente (Abrahmsa y Hamblin, 2016). Esta terapia se logra completar exitosamente en

combinación con otro tipo de tratamientos. Incluso, puede optimizarse tras la administración de fotosensibilizadores con distintas localizaciones celulares y longitudes de onda de la luz dosificada. (Hamblin y Mróz, 2009). La TFC tiene la ventaja de tratar selectivamente las células tumorales, afectando mínimamente a los tejidos sanos. Además, es menos riesgoso que una cirugía, es menos tardado, más sencillo, accesible y más fácil de repetir en la misma área objetivo.

B. Compuestos fotosensibilizadores

Los fotosensibilizadores derivados de porfirinas y no porfirinas, utilizados en TF se clasifican en cuatro generaciones. La primera generación son los derivados de la hematoporfirina HpD y del porfímero de sodio, Photofrin®. La segunda generación consiste en derivados de protoporfirinas, metaloporfirinas, clorinas, ftalocianinas y más. Debido a la notable necesidad de selectividad de distribución del fármaco para TF, la tercera generación representa sistemas de vehiculización como liposomas, anticuerpos, proteínas y más que generan acumulación selectiva del fotosensibilizador en el tejido tumoral. Existe una amplia selección de compuestos autorizados para su aplicación en TFC, incluyendo las porfirinas Photofrin®, Levulan®, Metvix®, Hexvix®, Visudyne®; las clorinas, Photoclor, LS11, Photolon®, Apoptosina™ y Litx™, y la ftalocianina, Pc-4 (Park, 2018; Hamblin, 2020), sin embargo, la cuarta generación de fotosensibilizadores consiste en derivados no porfirinicos con propiedades químicas más favorables. Entre ellos se encuentran compuestos heterocíclicos como las fenotiazinas, derivados de BODIPY, productos de origen natural como antraquinonas e isoquinolinas, entre otros. En este estudio, es de especial relevancia el azul de toluidina, azul Nilo, EtNBs y la pironina, los cuales pertenecen a la cuarta generación de fotosensibilizadores.

Por otro lado, la efectividad de la TF depende de varios aspectos físicos, químicos y farmacológicos del PS. Un PS ideal cumple con las siguientes características: (1) Rendimiento cuántico alto para la formación del oxígeno singlete, (2) Absorción máxima a una longitud de onda entre 600 y 800nm; así como una mínima absorción entre 400 y 600 nm para evitar un traslape con las bandas de absorción de otras macromoléculas a nivel celular. (3) Citotoxicidad exclusiva en presencia de luz entre 600 y 800nm y baja

toxicidad en oscuro, que no sea mutagénico ni cancerígeno. (4) No generar metabolitos tóxicos tras su actividad y degradación. (5) Acumulación selectiva al tejido tumoral y distribución eficiente. (6) Carácter antipático, permitiéndose su paso por membranas biológicas. (7) Estabilidad y solubilidad para preparaciones farmacéuticas viables. (8) Síntesis y purificación sencilla, así como accesibilidad de costo para su fácil distribución comercial (Kwiatkowski *et al*, 2018; Duggon, 2018). La eliminación del fármaco puede ocurrir por varias vías, incluyendo la degradación tras la foto oxidación. Idealmente, los PS tienen la capacidad de regenerar su estructura tras la producción de oxígeno singlete, disminuyendo la dosis efectiva a nivel terapéutico. Sin embargo, existe una discusión en torno al fenómeno de *photobleaching* ya que tanto una degradación excesiva como ineficiente tienen ventajas y desventajas (Achikanath *et al*, 2007; Kwiatkowski *et al*, 2018).

1. Azul de Toluidina

Las series de colorantes derivados de fenotiazinas, incluyendo la tionina, azul de metileno y azul de toluidina (AT), han sido recientemente estudiados para sus aplicaciones como antimicrobianos, sensibilizadores de conversión energética con luz solar y fotosensibilización. Estos compuestos se caracterizan por tener un buen rendimiento de formación de oxígeno singlete debido a la alta tasa de cruce entre sistemas y el bajo tiempo de vida presente en sus estados excitados singlete. Además, son fármacos biocompatibles con apropiada citotoxicidad y fototoxicidad (Moreira *et al*, 2012; Duggon, 2018; Wainwright y Crossley, 2002; Jajarm *et al*, 2015). De los cuatro compuestos base presentados en este estudio, el AT es el único mecanismo de fotosensibilización ha sido elucidado. Alternativo a la generación de oxígeno singlete donde el AT regresa a su estado singlete basal, ocurre una desmetilación de la amina terciaria aromática característica de este compuesto. Este proceso inducido por exposición de luz en el espectro visible genera intermediarios de dímeros de tetra óxidos, sulfonados, radicales hemiaminales, entre otros, produciendo formaldehído con su doble desmetilación (Duggon *et al*, 2019). Este grupo funcional característico se conserva en el resto de los compuestos del presente estudio.

2. Azul Nilo

Las benzofenozaxinas son compuestos heterocíclicos con diversas aplicaciones, en las que destaca el colorante AN. Varios estudios han revelado su potencial uso en la TF por sus características a nivel fisicoquímico y supramolecular (Pandit *et al*, 2021; Hirakawa *et al*, 2014; Mishra y Subuddhi, 2014). Su estructura densamente poblada de enlaces pi, potencializa las interacciones por apilamiento con estructuras bioquímicas de interés como el ADN. Su mecanismo de acción a nivel fotooxidativo por rutas de tipo 2 ha sido caracterizado, identificando la transferencia de electrones a las nucleobases más comunes (Hirakawa *et al*, 2014).

3. EtNBs

Es un compuesto del grupo de las benzofenotiazina, especialmente diseñado para potencializar las propiedades foto físicas de los derivados fenotiazínicos. Su nomenclatura completa es 5-etilamino-9-dietilaminobenzo[α]fenotiazina. Al igual que el AN, este compuesto es capaz de inducir efectivamente fotosensibilización en condiciones aerobias y anaerobias por medio del mecanismo tipo 2. Además, se ha estudiado ampliamente sus aplicaciones como antimicrobiano en infecciones bacterianas, fúngicas, leishmaniasis y hasta tuberculosis (Nowell *et al*, 2016).

4. Pironina

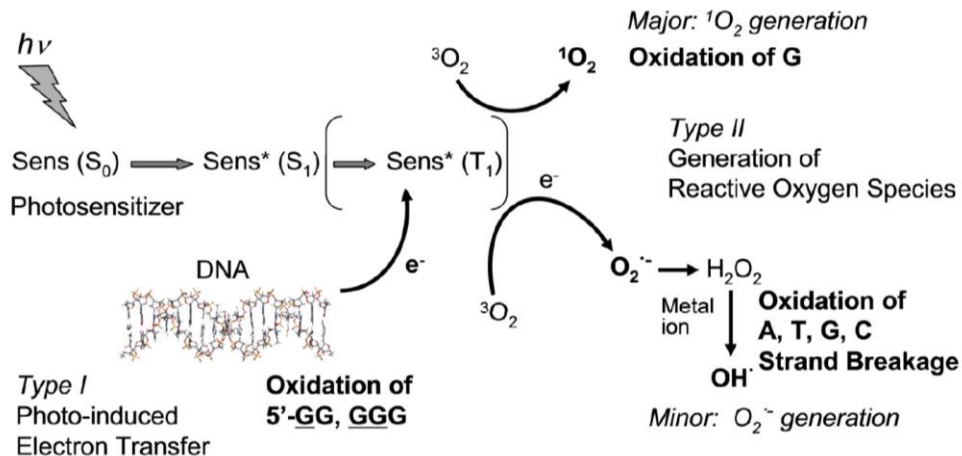
Los xantenos son otro grupo de compuestos potenciales fotosensibilizadores de cuarta generación ampliamente estudiados, incluyendo colorantes y tintes catiónicos con diversas aplicaciones en microbiología y biología molecular. Compuestos como la rosa bengala, pironina G, pironina Y, pironina B, entre otros, han sido estudiados por su capacidad foto oxidativa (Abrahamse y Hamblin, 2016; Lan *et al*, 2019). En este estudio, se tiene como muestra la estructura más básica del xantano derivada con las mismas aminas terciarias características de los últimos compuestos base.

C. Fotosensibilización

La luz irradiada a una longitud de onda estratégica logra excitar los FS de un nivel

basal S_0 hacia el primer estado singlete excitado S_1 . La radiación puede ser liberada como un cruce entre sistemas hacia un estado triplete excitado T_1 en donde es posible la transferencia energética para la generación de oxígeno de estado de multiplicidad triplete $O_2(^1\Sigma_g^+)$, el cual tiene un tiempo de vida ínfimo e insignificante y genera oxígeno singlete $O_2(^1\Delta_g)$. El oxígeno singlete es altamente reactivo y puede regresar a oxígeno molecular O_2 por medio de fluorescencia emitida a 1270nm o por mecanismos no radiativos, afectando directa e inespecíficamente a biomoléculas como proteínas y ácidos nucleicos en el tejido canceroso. Como es mostrado en la Figura no. 1, el FS también puede liberar energía por mecanismos no radiativos o conversión interna, producto de un rendimiento cuántico bajo (Lan *et al*, 2019; García, 2010).

Figura 1. Diagrama de Jablonski del compuesto PS y su generación de 1O_2 en su excitación.



(Hirakawa *et al*, 2015)

En el contexto de TFC, los PS en su estado excitado T_1 tienden a interactuar con biomoléculas por medio de transferencia de radicales o cargas, regenerándose a su estado basal S_0 . A este proceso se le conoce como mecanismo Tipo I y se materializa en la oxidación de aminoácidos, bases nitrogenadas de ácidos nucleicos y en las cadenas de ácidos grasos, provocando muerte celular (García, 2010). El mecanismo Tipo II resulta en una más eficiente generación de ROS por medio de transferencia de electrones, resultando este el mecanismo más favorable para optimizar el efecto fotodinámico

(Kwiatkowski *et al*, 2018). La fotosensibilización por este mecanismo será posible solamente cuando el T_1 tenga una energía mayor a 0.98eV, magnitud equivalente para la generación de $O_2(^1\Delta_g)$. Una energía triplete mayor a 1.65eV, consecuentemente podrá poblar oxígeno en su segundo estado excitado singlete. Cuando los estados excitados del PS no superan estos valores, la fotosensibilización será mayormente dada por el mecanismo Tipo I.

La tasa de generación de oxígeno singlete se relaciona directamente con la eficiencia del ISC entre los estados S_1 y T_1 . Cuando menor es la diferencia energética de estos dos estados excitados, menor tiempo de vida tendrá el estado singlete, habrá un mayor rendimiento del triplete y consecuente mayor generación de ROS (Ma, 2021). La constante de ISC puede ser calculada gracias al hamiltoniano de perturbación de spin orbitales (SOP) por medio de la diferencia energética entre dos estados excitados de distinta multiplicidad. Considerando la diferencia energética como $\Delta E_{S_1-T_1}$ para el primer excitado singlete y triplete, la constante k_{ISC} es calculada por medio de la ecuación 1. Por otro lado, para que los fotosensibilizadores actúen como un donador irreversible de electrones, el estado triplete debe superar a la molécula aceptora en al menos 12kJ/mol o 3kcal/mol.

Ecuación 1. Constante de cruce entre sistemas S_1 y T_1

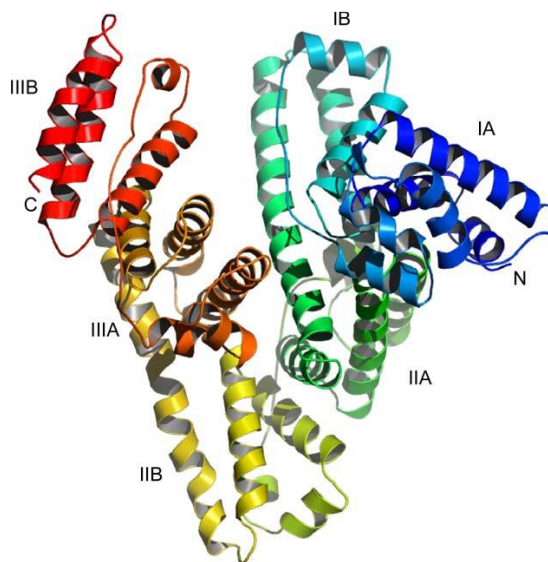
$$k_{ISC} \propto \frac{\langle T_1 | H_{SO} | S_1 \rangle^2}{(\Delta E_{S_1-T_1})}$$

D. Albúmina de suero humano

La albúmina de suero humano es la proteína del plasma sanguíneo más abundante, con una concentración de entre 35–50g/L. Esta proteína globular se sintetiza en el hígado a partir de un precursor de pre albúmina a nivel del retículo endoplasmático. Estructuralmente, la albúmina de suero humano tiene tres dominios homólogos compuestos por 10 α -hélices antiparalelas. Esto se dividen en dos subdominios, el A con seis hélices y el B, con cuatro. La proteína tiene 35 residuos de cisteína que generan 17 puentes de disulfuro, induciendo una mayor estabilidad. La albúmina de suero humano

tiene varios sitios de unión a múltiples ligandos (Rabbani y Ahn, 2018; Yasseen y El Ghossain, 2016). Los sitios Sudlow I y II se encuentran, respectivamente, en los subdominios IIA y IIIA, siendo estos los sitios de unión a ligandos más común. En el sitio Sudlow I se encuentra un residuo de triptófano Trp-214, permitiéndose un apagamiento de la fluorescencia intrínseca, por lo que es posible la detección de unión específica a este sitio (Duggon, 2018). Las propiedades de esta proteína la hacen involucrarse en varios procesos fisiológicos como la regulación del potencial redox, transporte de moléculas endógenas y exógenas a nivel sanguíneo y hasta en el mantenimiento de la presión osmótica del plasma entre la sangre y el resto de los tejidos. Especialmente, los diversos sitios de unión a ligandos de la albúmina de suero humano no solo contribuyen al transporte circulatorio, sino que es un amortiguador de radicales libres y compuestos tóxicos, así como un absorbente de drogas poco solubles en agua (Rabbani y Ahn, 2018).

Figura 2. Estructura de la albúmina de suero humano con sus subdominios identificados.



(Artali *et al*, 2005)

E. Cucurbiturilos

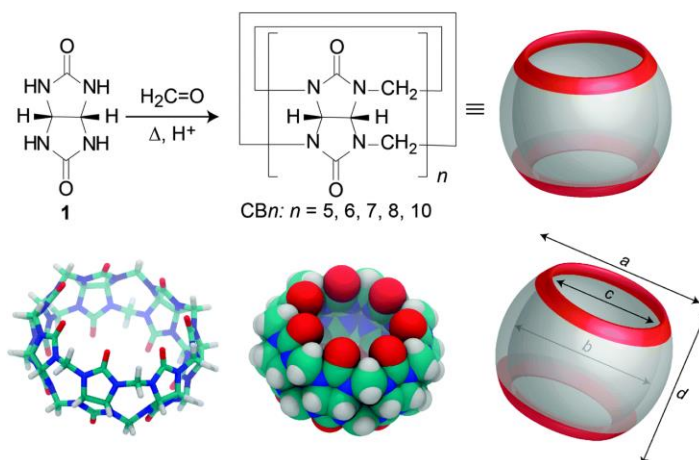
Los cucurbiturilos son macrociclos formados a partir de subunidades de glicoluril unidos y estabilizados por puentes de metileno. Estos fueron sintetizados por primera vez en 1981 a partir de glicoluril y formaldehído. El nombre cucurbituril surge por la forma similar con una calabaza, perteneciente a la familia de las cucurbitáceas. Actualmente, se

cuenta con cucurbiturilos de distintos tamaños y volúmenes de cavidad, dependiendo del número de subunidades de glicoluril constituyentes (Barrow *et al*, 2015). Gracias a su alta especificidad estructural, estos son utilizados como encapsuladores de drogas generalmente hidrofóbicas como un sistema de transporte y distribución a nivel sistémico. Estos macrociclos pueden encapsular moléculas por medio de fuerzas de ión-dipolo, interacciones hidrofóbicas y puentes de hidrógeno; incluyendo compuestos nitrogenados, aromáticos y catiónicos. En contraste con otros macrociclos, como las ciclodextrinas, los cucurbiturilos tiene vastas ventajas por la variedad de moléculas con las que puede generar complejos, así como su alta estabilidad y afinidad (Cheng, 2020).

El cucurbituril de siete subunidades se caracteriza, junto a CB[5], por su alta solubilidad en agua, siendo esta de 20-30mM. Este macrociclo de 1163g/mol es estable hasta los 370°C, con ambos portales de entrada con diámetro de 5.4Å, cavidades con un diámetro de 7.3 Å y un volumen interno de 279 Å³ (Lagona *et al*, 2005). La reacción de glicoluril y formaldehído catalizado por un medio ácido consigue la síntesis de una mezcla de cucurbiturilos de 5 a 10 subunidades, de las cuales solo CB[5] y CB[7] tienen propiedades hidrofílicas, por lo que se facilita su separación. Se han propuesto métodos para la separación de CB[5] y CB[7] que consisten en la adición de un agente solubilizador a la mezcla de CB inicial, para su posterior separación cromatográfica, resultando hasta un 70% de rendimiento para CB[7] (Cheng, 2020).

Las propiedades químicas de los cucurbiturilos los hacen ser un foco de estudio en el desarrollo de sistemas de transporte de fármacos y biomoléculas con potencial terapéutico. CB[7] ha sido ampliamente estudiado debido a su solubilidad y estabilidad en agua, además de un volumen interno más adecuado para la mayoría de fármacos de interés, en contraste con el CB[5]. La cavidad de CB[7] es capaz de encapsular moléculas con grupos aromáticos, nitrogenados e incluso con estructuras tridimensionales simples, como el caso del ferroceno y la adamantilamina. En el contexto de compuestos fotosensibilizadores, varios fármacos como el AT (Duggon, 2018), tamoxifen, camptotecina (Ma *et al*, 2012), curcumina (Datta *et al*, 2018), berberina (Ding *et al*, 2020) y más.

Figura 3. Estructura y representaciones de los cucurbiturilos.



(Assaf y Nau, 2015)

F. Sistemas de transporte de fármacos

Tratamientos del cáncer como la terapia fotodinámica y la quimioterapia tienen limitaciones en cuanto a la acumulación selectiva de los fármacos. Actualmente, varios sistemas macromoleculares son utilizados con el fin de conseguir una entrega específica al tejido tumoral de los fármacos para las diversas terapias y tratamientos; así como anticuerpos, lipoproteínas de baja densidad y proteínas séricas, como la albúmina de suero humano. En las interacciones con compuestos fotosensibilizadores, la albúmina de suero humano puede disminuir la generación de ROS debido a las propiedades fotofísicas y fotoquímicas de esta proteína. A la vez, la fotooxidación se favorece y disminuye la fototoxicidad del complejo. Por ello mismo, se han propuesto otros sistemas de transporte o, en contraparte, un sistema de transporte conjugado entre este y otras macromoléculas (Duggon, 2018).

El crecimiento tumoral promueve la formación de capilares con permeabilidad selectiva a moléculas básicas en el metabolismo, como vitaminas, glúcidos, factores de crecimiento y proteínas séricas como la albúmina de suero humano. Esto, aunado con la alta retención a nivel sanguíneo y las características de unión a ligandos, la albúmina ha sido un sistema transportador de fármacos altamente estudiado para diversos fines. Por

otro lado, la estabilidad de los complejos de inclusión de cucurbiturilos y otros compuestos confiere un mayor tiempo de vida de los fármacos, así como una mejora a su solubilidad en agua y desactivación de sus propiedades, en diversos casos. Diversos estudios han propuesto la formación de un complejo biosupramolecular de albúmina, cucurbiturilos y un fármaco objetivo de transporte (Duggon, 2018; Shaikh *et al*, 2008; Achikanath, 2007)

1. Complejos biosupramoleculares

Varios estudios han propuesto el complejo biosupramolecular de albúmina de suero humano (HSA) o bovino (BSA) y cucurbiturilos para el encapsulamiento de fotosensibilizadores, colorantes, antimicrobianos y más. Achikanath *et al* (2007) demostró tras su estudio de verde brillante en CB[7] y BSA que se promueve la fluorescencia de este con la interacción supramolecular con el macrociclo. También se ha demostrado que la afinidad del ligando puede incrementarse por la formación de un complejo de inclusión, como es el caso del estudio de Lei *et al* (2010), en el que el fotosensibilizador porfirina TMPyP en CB[8] aumenta su afinidad al BSA debido a la formación de un complejo ternario con residuos de triptófano de la proteína. El control de la toxicidad selectiva de los fármacos es otra variable de interés en las propuestas del sistema transportador ideal en la TFC, Barooah *et al* (2016) muestra la posibilidad del control de la liberación y su consecuente activación de citotoxicidad de la dextrorubicina en CB[7] y BSA. Otros estudios de análisis sobre el complejo de HSA, CB[7] y naranja de acridina (Scholtbach *et al*, 2015), azul de toluidina (Duggon, 2018) y azul nilo (Pandit *et al*, 2021).

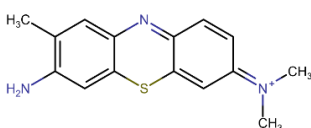
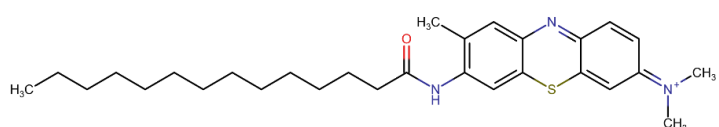
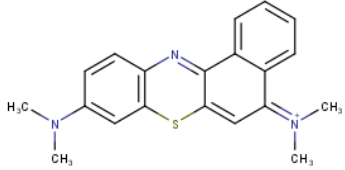
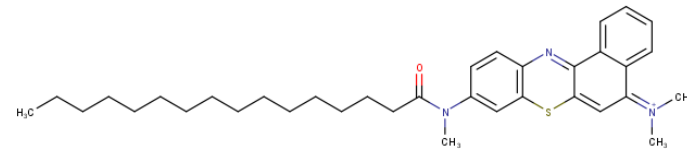
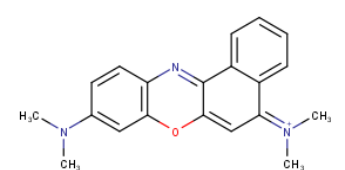
Se ha demostrado que el complejo biosupramolecular HSA-CB7-PS puede potencializar la fotosensibilización en dichos fármacos, posiblemente debido a la coexistencia dinámica de los complejos binarios (PS-CB7 y PS-HSA) y terciario. El CB7 es un macrociclo con la capacidad de conservar y aumentar el tiempo de vida de los estados excitados del ligando debido a la protección que otorga disminuyendo la disipación energética por vías no radiativas. En TF se traduce en una mayor efectividad de generación de ROS, la cual se ve naturalmente disminuida en los complejos binarios

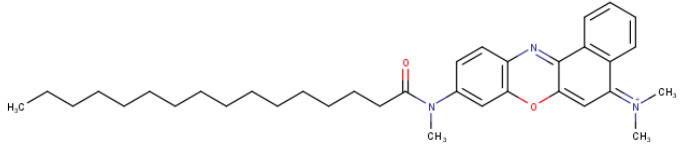
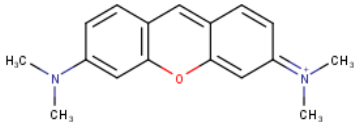
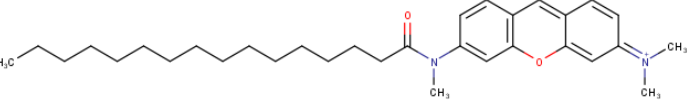
con proteínas. Estas macromoléculas son desactivadoras de los estados excitados de sus ligandos, por lo que el CB7 actúa como un protector para el fotosensibilizador (Duggon, 2018).

VI. METODOLOGÍA

A. Muestra

Cuadro 1. Moléculas de estudio. Fotosensibilizadores de cuarta generación seleccionados y sus derivados con ácido mirístico.

Molécula	Código SMILES	Estructura química
Azul de Toluidina (AT)	<chem>CC1=C(N)C=C2SC3=CC(=C)C=C3N=C2</chem>	
Azul de Toluidina-Myr (ATMyr)	<chem>CCCCCCCCCCCCCCCC(=O)NC1=C(C)C=C2N=C3C=CC(C3SC2=C1)=[N+](C)C</chem>	
EtNBs	<chem>CN(C)C1=CC2=C(C=C1)N=C3C(S2)=CC(=C)C=C3</chem>	
EtNBs-Myr	<chem>CCCCCCCCCCCCCCCC(=O)N(C)C1=CC2=C(C=C1)N=C3C(S2)=CC(=C)C=C3</chem>	
Azul Nilo (AN)	<chem>CN(C)C1=C2C=C(C=C1)N=C3C(O2)=CC(=C)C=C3</chem>	

Azul Nilo-Myr (ANMyr)	<pre>CCCCCCCC CCCCCCCC(=O)N(C)C1= CC2=C(C=C 1)N=C1C(O2)=CC(C2=C1 C=CC=C2)=[N+](C)C</pre>	
Pironina (Pyr)	<pre>CN(C)C1=CC2 =C(C=C1)C=C 1C=CC(C=C1 O2)=[N+](C)C</pre>	
Pironina- Myr (PyrMyr)	<pre>CCCCCCCCC CCCCCCC(=O)N(C)C1=CC2 =C(C=C1)C=C 1C=CC(C=C1 O2)=[N+](C)C</pre>	

B. Recursos materiales

1. Hardware

Computador LENOVO 20NF0018US con procesador AMD RYZEN 7, 8.0GB de memoria RAM y sistema operativo Windows 10.

Computador Alienware Aurora AACFL_I7M162522T80SW, Intel Core i7-8700, 16GB de memoria RAM, Gráficos NVIDIA GTX 1080, sistema operativo Windows 10 y 10 núcleos de procesador.

2. Software

MarvinSketch 20.11.0, ChemAxon (<https://www.chemaxon.com>), Avogadro 1.2.0 (<http://avogadro.cc/>), ORCA 4.2.1, USCF Chimera 1.16, NAMD 2.4, VMD 1.9.4, AutoDockVina 4, ADMET Lab 2.0 (<https://admetmesh.scbdd.com/>), Discovery Studio v16.1.0.15350, IboView (Phillips *et al*, 2020; Humphrey, 1996; NCBI, 2022; Hanwell *et al*, 2021; Neese, 2012; Knizia, 2013; Dassault Systèmes BIOVIA, 2015)

C. Métodos

1. Diseño de moléculas

Las moléculas de azul de toluidina, EtNBs, pironina, azul Nilo y sus derivados fueron

dibujadas por medio de *MarvinSketch* 20.11.0, *ChemAxon* (<https://www.chemaxon.com>), generando sus códigos SMILES. Posteriormente, por medio de *Avogadro* 1.2.0 (<http://avogadro.cc/>) se optimizó las estructuras por mecánica molecular, utilizando el campo de fuerza MMFF94s, por el método de gradiente descendiente. Se obtuvo los archivos pdb y mol2 de los compuestos.

2. Optimización de la geometría

Las estructuras fueron pre optimizadas al obtener la estructura de equilibrio a un nivel de Hartree Fock 6-31G* en ORCA 4.2.1 (Hirakawa, 2015). Su optimización fue realizada a por medio de TD-DFT a un nivel de B3LYP con la base def2-TZVPP y un solvente implícito de agua modelado por medio de C-PCM (De Simone *et al*, 2017; Neese, 2012).

3. Cálculo de estado excitados y espectro de absorción UV VIS

Se calculó las transiciones electrónicas de los primeros 30 estados excitados de menor energía en el estado singlete y triplete de cada molécula por medio de TD-DFT con el funcional B3LYP, la base def2-TZVPP, una base auxiliar def2/J, la aproximación de RIJCOSX y un solvente implícito de agua modelado con C-PCM. A partir de los estados excitados singlete, fue construido el espectro de absorción electrónica entre 380 y 760 nm para las moléculas de estudio (De Simone *et al*, 2017; Neese, 2012).

4. Preparación y dinámica molecular HSA

Se obtuvo del RCSB Protein Data Bank la albúmina de suero humano (HSA) con código 1H9Z reportada por Petitpas, Bhattacharya y Curry (2001), cuya última revisión fue completada en 2019. Se realizó una limpieza a la estructura, dejando únicamente los dominios y subdominios proteicos por medio de USCF Chimera1.16 y se realizó una minimización de energía por medio de dinámica molecular de 30,000 pasos por 150ns en NAMD 2.4 y VMD 1.9.4 (Phillips *et al*, 2020; Humphrey, 1996). Se obtuvo un archivo pdb de la macromolécula en fase de producción de la dinámica molecular para los próximos acoplamientos moleculares.

5. Acoplamiento molecular al sistema de transporte

El código SMILES del cucurbituril-7 fue obtenido en el perfil de PubChem (CID: 6096207) (NCBI, 2022). La estructura molecular fue optimizada en Avogadro 1.2.0, utilizando el campo de fuerza de mecánica molecular MMFF94s, por el método de gradiente descendiente. Se realizó un acoplamiento molecular por medio de AutoDockVina 4 a los siguientes sistemas:

- i. Fotosensibilizador en el cucurbituril-7 (PS-CB7)
- ii. Fotosensibilizador en la albúmina de suero humano (PS-HSA)
- iii. Fotosensibilizador en el cucurbituril-7 y albúmina de suero humano (PS-CB7-HSA)

Los acoplamientos fueron realizados considerando todas las torsiones identificadas en las moléculas y con un nivel de exhaustividad de 20. Además, previo al punto c, se realizó un acoplamiento del CB7 dirigido a la cavidad central de la HSA. La conformación más estable de dicho acoplamiento fue obtenida para generar el receptor de los acoplamientos c. Fue identificado los sitios de unión a la proteína y el score de las energías de unión de las primeras 10 conformaciones de cada molécula.

6. Propiedades ADMET y perfil de fotosensibilizadores

Se realizó un escaneo ADMET por medio de la plataforma online libre ADMET Lab 2.0 (<https://admetmesh.scbdd.com/>) de los cuatro compuestos base y los derivados con ácido mirístico. Con el fin de obtener un panorama general de los compuestos como fotosensibilizadores, fue construido un perfil conjunto con las variables más relevantes descritas en los cuadros 3 al 8, con el cual se obtiene un gráfico indicando los límites inferiores y/o superiores aceptables para cada aspecto.

VII. RESULTADOS

Cuadro 2. Energías de orbitales HOMO y LUMO por medio de optimización de la geometría por B3LYP def2-TZVPP en un solvente implícito de agua modelado por C-PCM.

Molécula	Energía HOMO (eV)	Energía LUMO (eV)
AN	-5.6245	-3.2522
AN MYR	-6.0844	-3.3844
AT	-5.8584	-3.3538
AT MYR	-6.1168	-3.5186
EtNBs	-5.6507	-3.3132
EtNBs MYR	-6.0359	-3.3824
Pyr	-5.6060	-2.7713
Pyr MYR	-6.0151	-3.0280

Fuente: resultados de cálculos computacionales

Cuadro 3. Resumen de resultados del cálculo de estados excitados por B3LYP def2-TZVPP y una base auxiliar def2/J, aproximado por medio de RIJCOSX, en un solvente implícito de agua modelado por C-PCM.

Molécula	Energía S ₁ (eV)	Energía T ₁ (eV)	$\Delta E_{S_1-T_1}$ (eV)	Energía T ₂ (eV)	$\Delta E_{S_1-T_2}$ (eV)	Energía T ₃ (eV)	$\Delta E_{S_1-T_3}$ (eV)
AN	2.579	1.205	1.374	2.098	0.481	--	--
AN MYR	2.643	1.482	1.161	2.274	0.369	--	--
AT	2.577	1.292	1.285	1.792	0.785	2.507	0.070
AT MYR	2.514	1.283	1.231	1.855	0.659	2.380	0.134
EtNBs	2.415	1.218	1.197	1.809	0.606	--	--
EtNBs MYR	2.606	1.411	1.195	1.983	0.623	2.550	0.056
Pyr	3.003	1.625	1.378	2.394	0.609	--	--
Pyr MYR	2.920	1.676	1.244	2.505	0.415	2.747	0.173

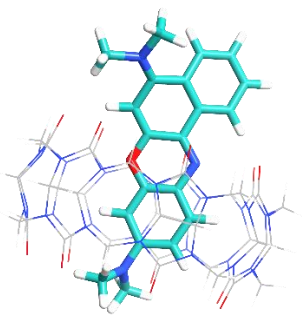
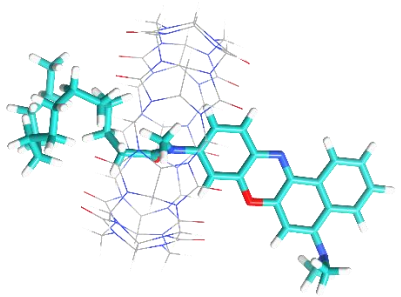
Fuente: resultados de cálculos computacionales

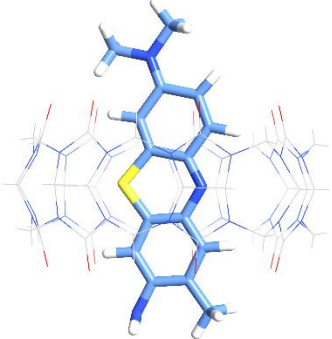
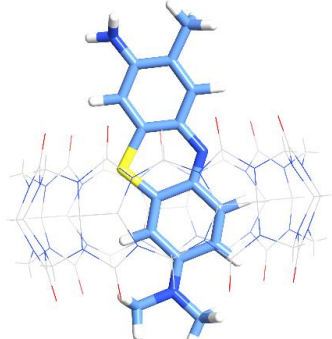
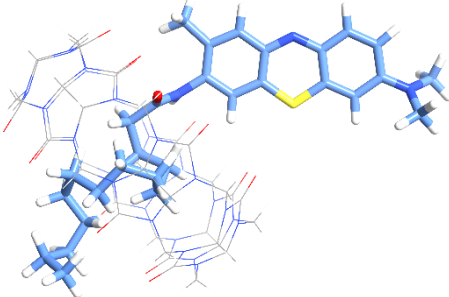
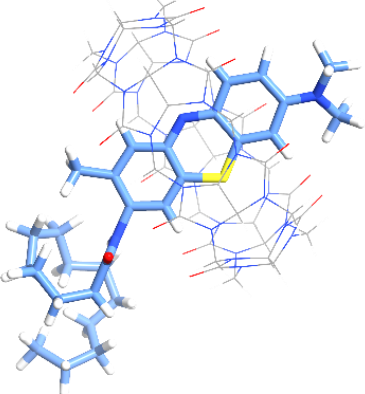
Cuadro 4. Longitud de onda de absorción máxima de los espectros UV VIS construidos.

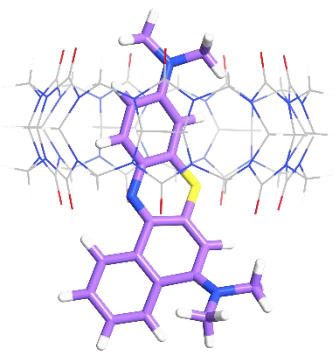
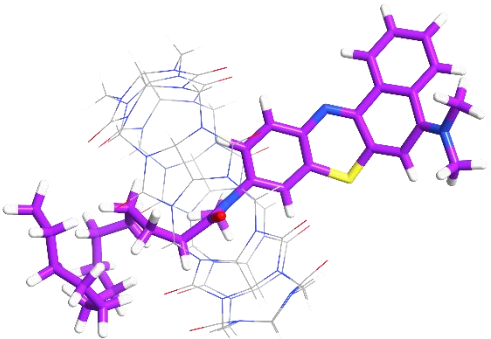
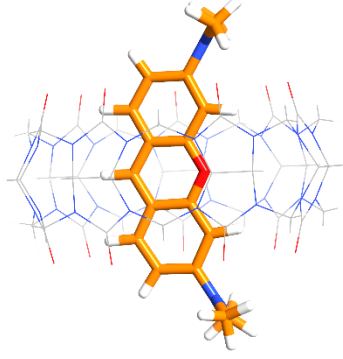
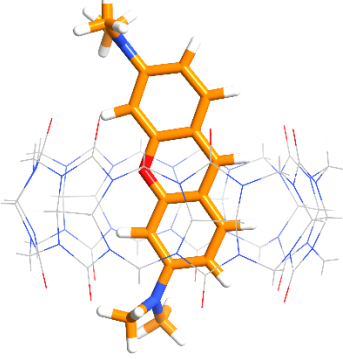
Molécula	Teórica λ_{\max} (nm) (Desv. Teo.)	Experimental λ_{\max} (nm)	Referencia
AN	481 (0.23)	627	Moreira <i>et al</i> (2012)
AN MYR	469	--	--
AT	441 (0.30)	630	Moreira <i>et al</i> (2012)
AT MYR	454 (0.25)	609	Duggon (2018)
EtNBs	513 (0.21)	652	Nowell <i>et al</i> (2016)
EtNBs MYR	476	--	--
Pyr	413 (0.24)	547	Salci y Toprak (2016)
Pyr MYR	425	--	--

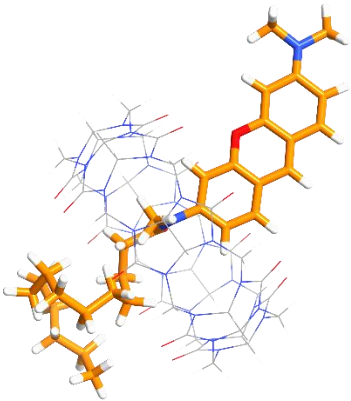
Fuente: resultados de cálculos computacionales

Cuadro 5. Acoplamiento molecular de los sistemas binarios CB7-PS.

Molécula	Energía de unión (kJ/mol)	Constante de equilibrio	Conformación
AN	-5.8	1.78E+04	
ANMyr	-4.6	2.35E+03	

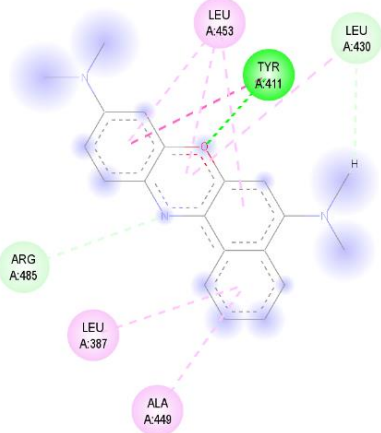
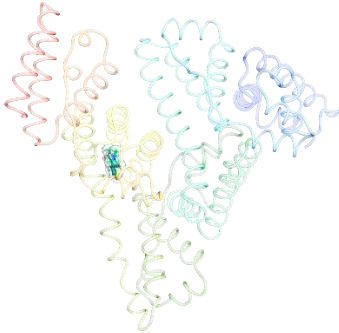
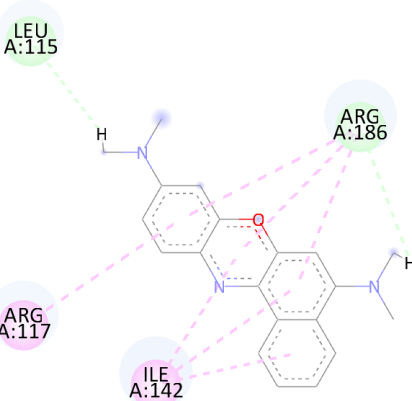
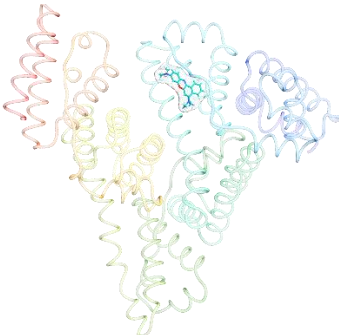
Molécula	Energía de unión (kJ/mol)	Constante de equilibrio	Conformación
AT	-6.1	3.00E+04	
	-5.2	6.50E+03	
AT Myr	-4.8	3.30E+03	
	-4.6	2.40E+03	

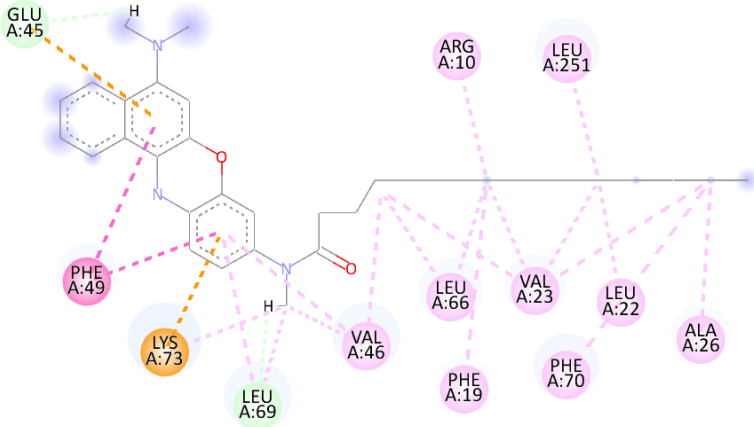
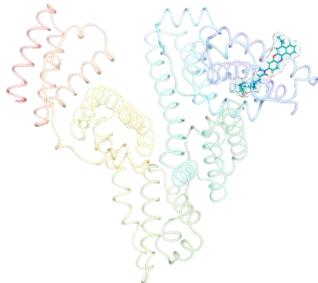
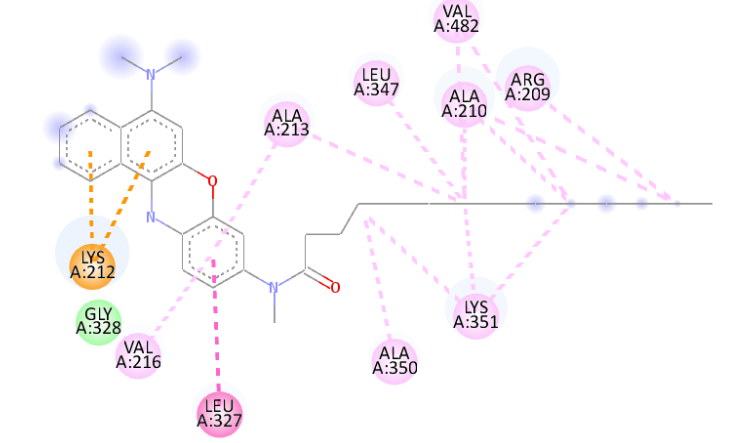
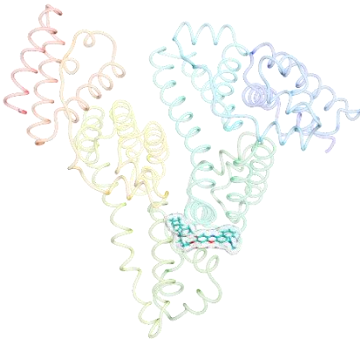
Molécula	Energía de unión (kJ/mol)	Constante de equilibrio	Conformación
EtNBs	-5.3	7.67E+03	
EtNBs Myr	-4.6	2.35E+03	
Pyr	-5.6	1.30E+04	
	-5.2	6.50E+03	

Molécula	Energía de unión (kJ/mol)	Constante de equilibrio	Conformación
Pyr Myr	-4.6	2.40E+03	

Fuente: resultados de cálculos computacionales

Cuadro 6. Acoplamiento molecular de los sistemas binarios HSA-PS.

Molécula	Energía unión (kJ/mol)	Interacciones intermoleculares con aminoácidos de HSA	Sitio de unión a HSA
AN	-8.8	 <p data-bbox="684 816 1402 878">PH: TYR421, IH: LEU430 ARG485 LEU387 ALA449 LEU453</p>	 <p data-bbox="1608 789 1734 816">Sudlow II</p>
	-8.8	 <p data-bbox="789 1357 1304 1382">IH: LEU115 ARG186 ARG117 ILE142</p>	 <p data-bbox="1640 1325 1713 1349">FA 1</p>

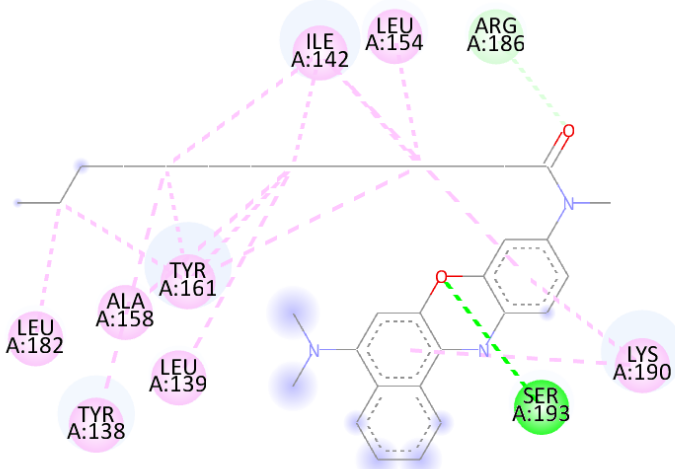
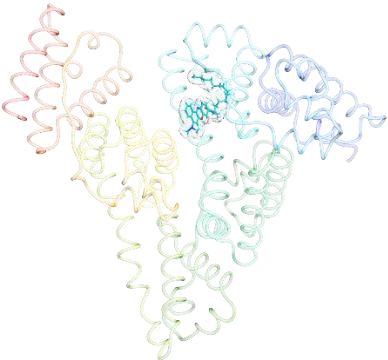
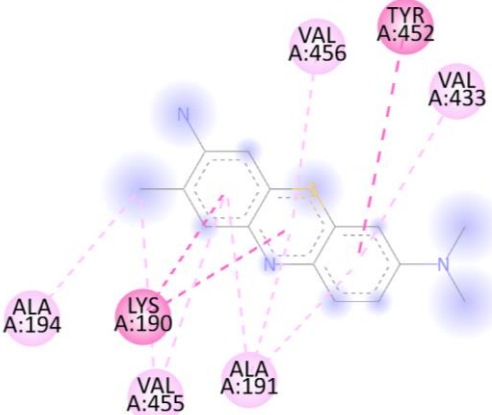
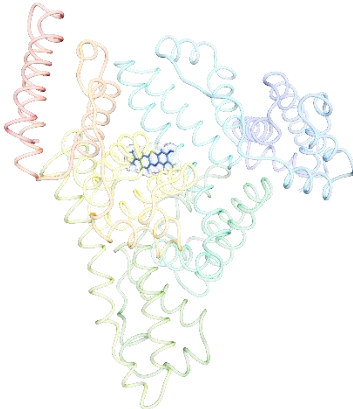
Molécula	Energía unión (kJ/mol)	Interacciones intermoleculares con aminoácidos de HSA	Sitio de unión a HSA
-8.3			
AN Myr	-8.3		

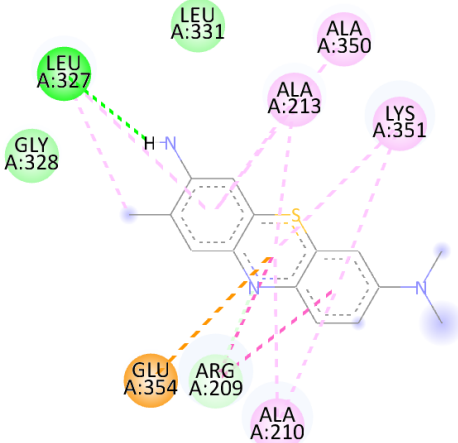
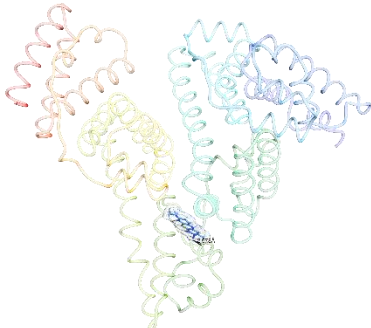
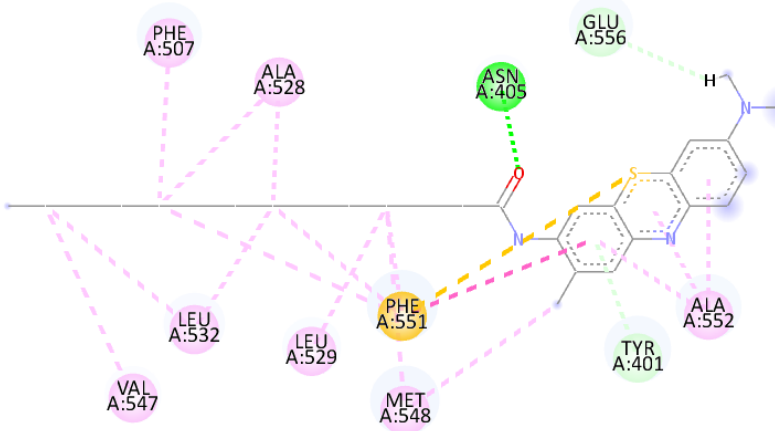
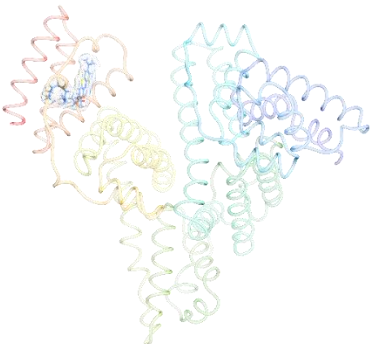
IIH: GLU45 LEU69 VAL46 LEU66 PHE19 VAL23 LEU22
ALA26 ARG10 LEU251, Ap: PHE49, **Cat:** LYS73

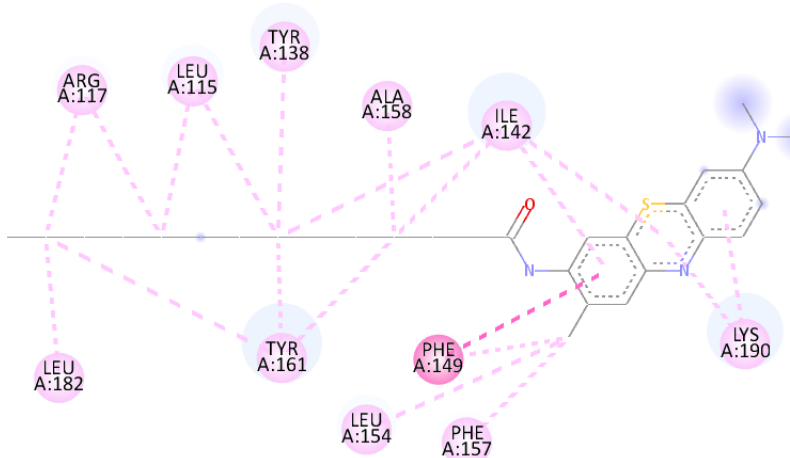
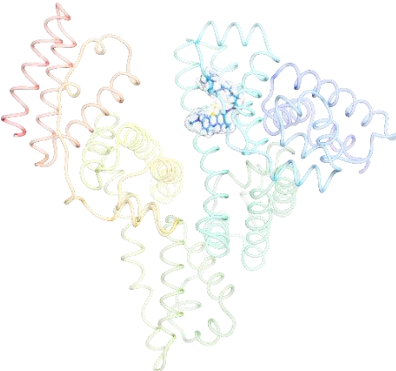
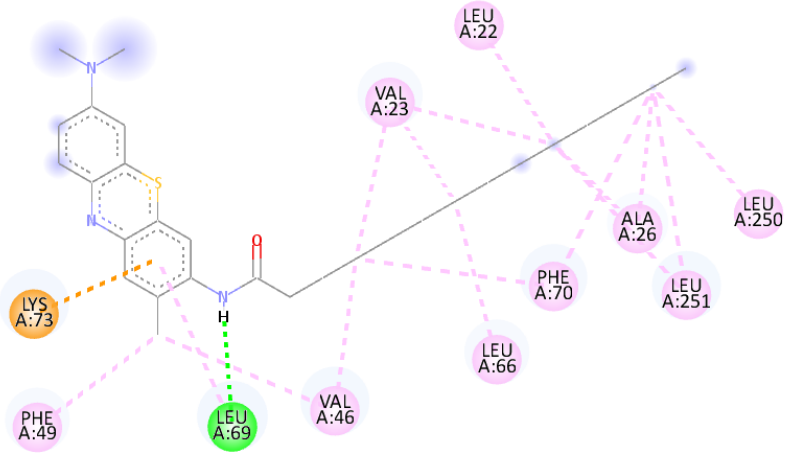
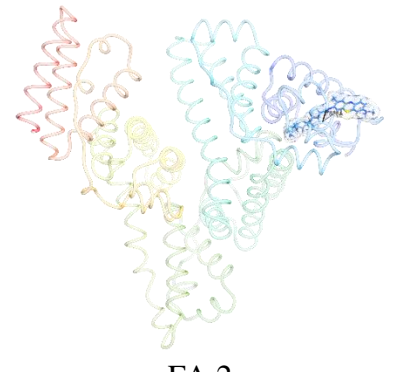
FA 2

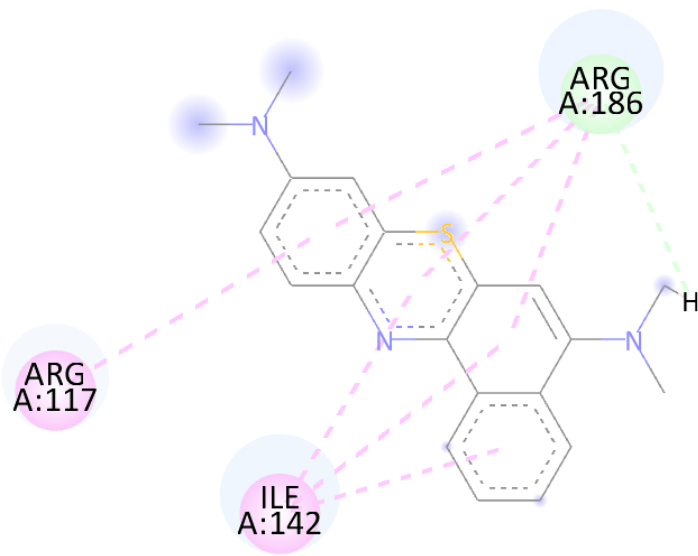
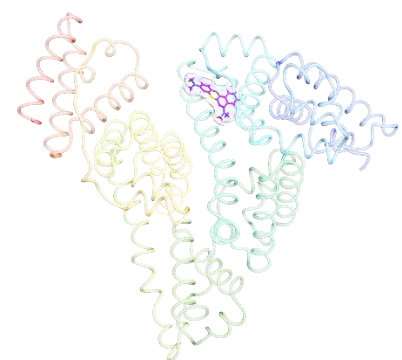
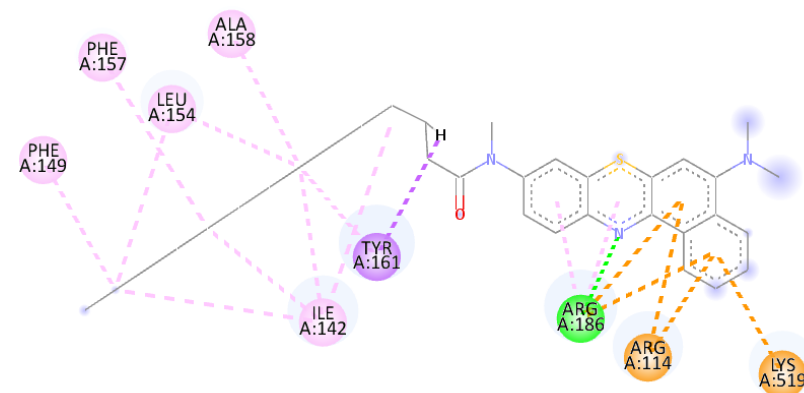
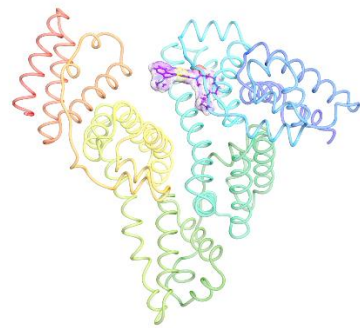
IIH: VAL216 ALA213 ALA350 LYS351 ALA213 LEU347
ALA210 VAL482 ARG209 GLY328, Cat: LYS212, **N:**
 LEU327

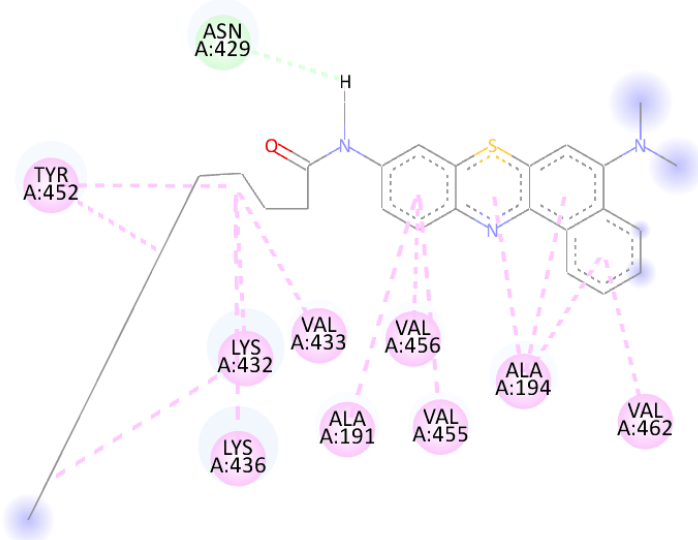
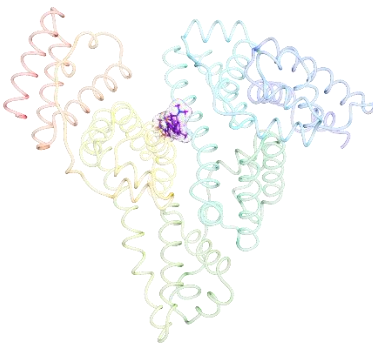
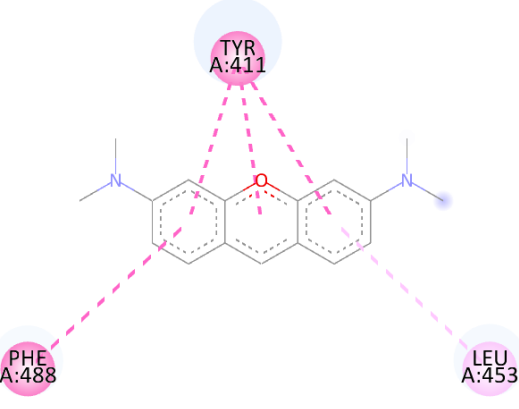
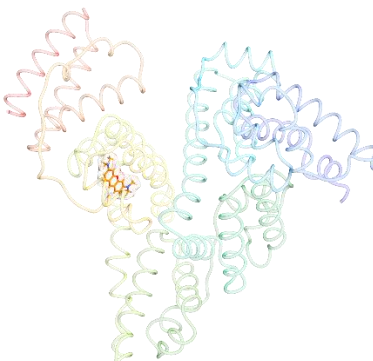
FA 6

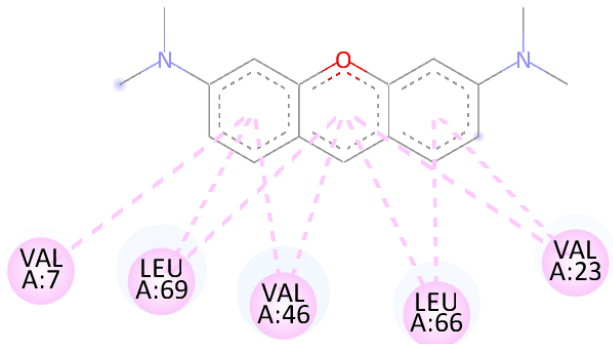
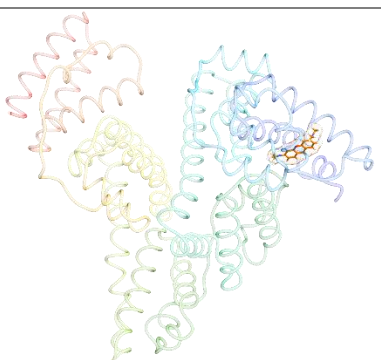
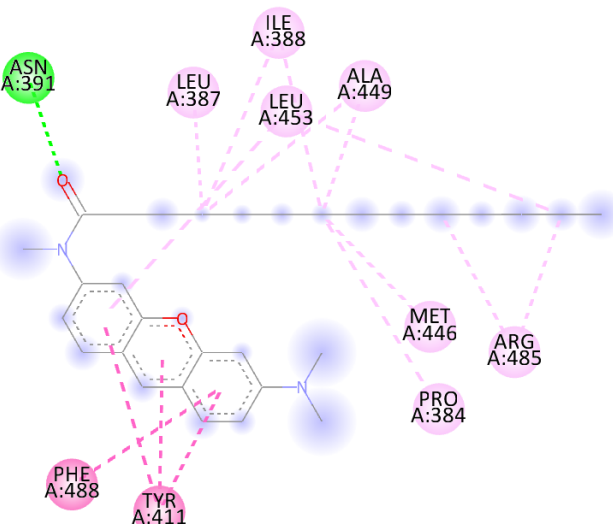
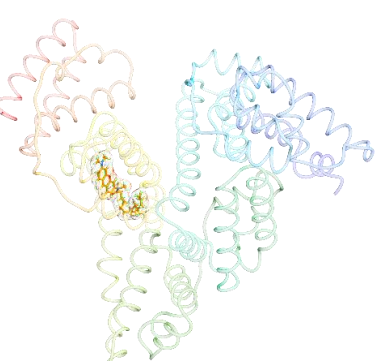
Molécula	Energía unión (kJ/mol)	Interacciones intermoleculares con aminoácidos de HSA	Sitio de unión a HSA
AN Myr	-8.3	 <p data-bbox="690 821 1400 889">PH: SER193, IH: LYS190 LEU134 TYR161 ALA158 TYR138 LEU182 ILE142 LEU154 ARG186</p>	 <p data-bbox="1640 781 1707 808">FA 1</p>
AT	-7.6	 <p data-bbox="690 1344 1400 1412">IH: VAL456 VAL433 ALA191 VAL455 ALA194, N: LYS190, Ap: TYR452</p>	 <p data-bbox="1572 1344 1776 1372">Cavidad central</p>

Molécula	Energía unión (kJ/mol)	Interacciones intermoleculares con aminoácidos de HSA	Sitio de unión a HSA
AT	-7.0	 <p data-bbox="663 781 1423 846">PH: LEU327, Ani: GLU354, IH: LEU331 ARG209 ALA210 ALA213 ALA350 LYS351 GLY328, N: ARG209</p>	 <p data-bbox="1619 737 1734 764">Sudlow I</p>
AT Myr	-8.6	 <p data-bbox="688 1321 1409 1425">PH: ASN405, S: PHE551, N: PHE551, IH: VAL547 LEU532 LEU529 MET548 ALA552 TYR401 GLU556 ALA528 PHE507</p>	 <p data-bbox="1640 1310 1713 1338">FA 5</p>

Molécula	Energía unión (kJ/mol)	Interacciones intermoleculares con aminoácidos de HSA	Sitio de unión a HSA
AT Myr	-8.4		
		IH: LEU182 TYR161 LEU154 PHE157 LYS190 ILE142 ALA158 TYR138 LEU115 ARG117, Ap: PHE149	FA 1
	-8.0		
		PH: LEU69, Cat: LYS73, IH: PHE49 VAL46 LEU66 PHE70 ALA26 LEU251 LEU250 VAL23 LEU22	FA 2

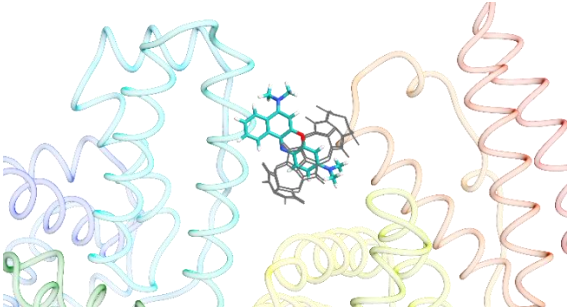
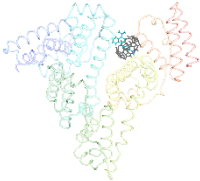
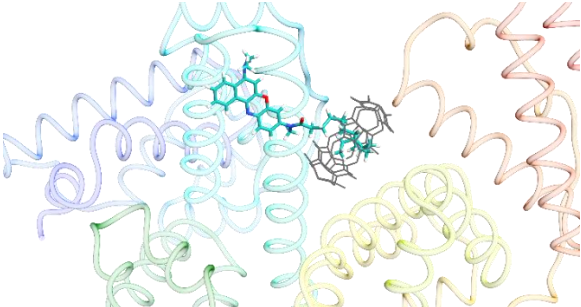
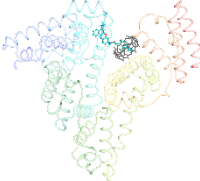
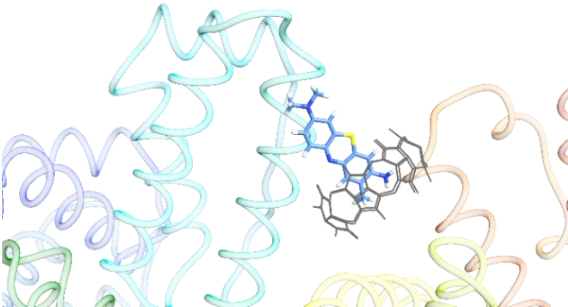
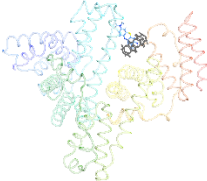
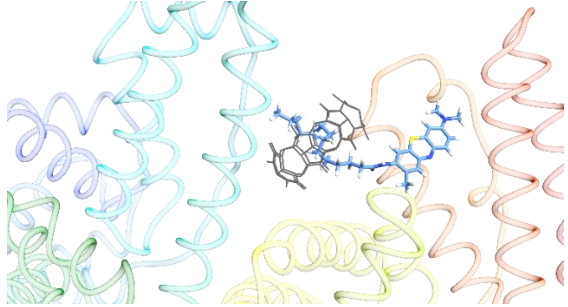
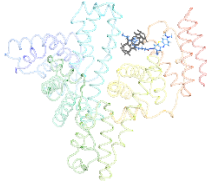
Molécula	Energía unión (kJ/mol)	Interacciones intermoleculares con aminoácidos de HSA	Sitio de unión a HSA
EtNBs	-8.7	 <p>IH: ARG186 ARG117 ILE142</p>	 <p>FA 1</p>
EtNBs Myr	-8.7	 <p>PH: ARG186, IH: PHE149 PHE157 LEU154 ALA158 ILE142 TYR161, Cat: ARG114 LYS519 ARG186</p>	 <p>FA 1</p>

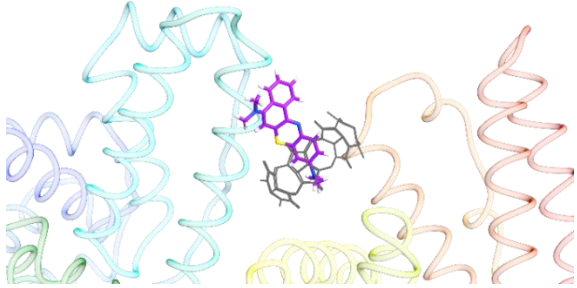
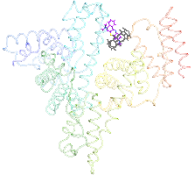
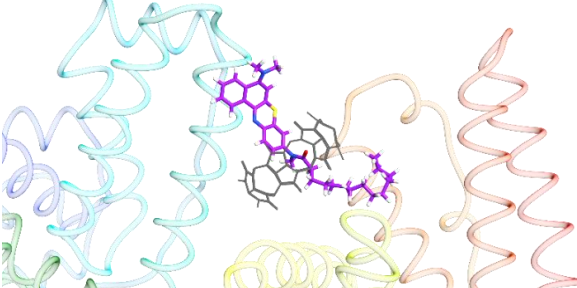
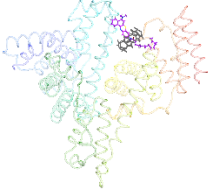
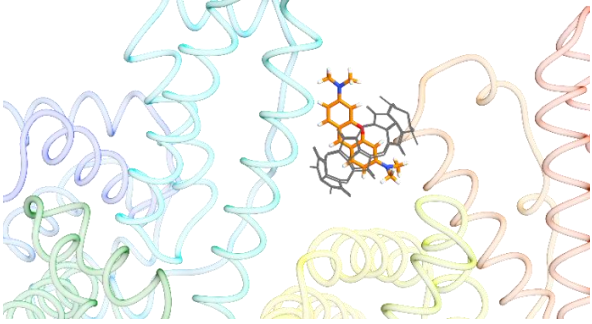
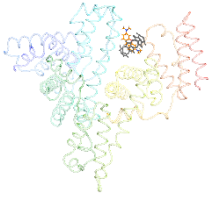
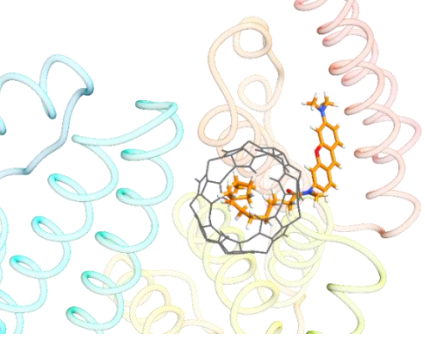
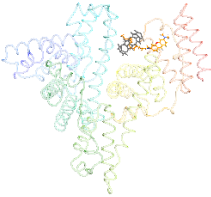
Molécula	Energía unión (kJ/mol)	Interacciones intermoleculares con aminoácidos de HSA	Sitio de unión a HSA
EtNBs Myr	-8.7	 <p data-bbox="663 862 1425 927">IH: ASN429 TYR452 LYS432 LYS436 VAL433 ALA191 VAL456 VAL455 ALA194 VAL462</p>	 <p data-bbox="1570 776 1772 805">Cavidad central</p>
Pyr	-8.1	 <p data-bbox="810 1365 1283 1398">Ap: TYR411 PHE488, IH: LEU453</p>	 <p data-bbox="1612 1333 1738 1365">Sudlow II</p>

Molécula	Energía unión (kJ/mol)	Interacciones intermoleculares con aminoácidos de HSA	Sitio de unión a HSA
Pyr	-8.1	 <p>IH: VAL7 LEU69 VAL46 LEU66 VAL23</p>	 <p>FA 2</p>
Pyr Myr	-10.0	 <p>PH: ASN391, Ap: PHE488 TYR411, IH: LEU387 ILE388 LEU453 ALA449 PRO384 MET446 ARG485</p>	 <p>Sudlow II</p>

Interacciones moleculares: Puentes de Hidrógeno (**PH**), Interacciones hidrofóbicas (**IH**), Puentes iónicos catiónicos (**Cat**) y aniónicos (**Ani**), Apilamientos pi-pi paralelos y de forma T (**Api**), Puentes de sulfuro (**S**), Puentes de hidrógeno amida (**N**).
Fuente: resultados de cálculos computacionales

Cuadro 7. Acoplamiento molecular de los sistemas ternarios HSA-CB7-PS.

Molécula	Energía unión (kJ/mol)	Conformación más estable	
AN	-7.3		
AN Myr	-6.4		
AT	-6.4		
AT Myr	-6.0		

Molécula	Energía unión (kJ/mol)	Conformación más estable	
EtNBs	-6.0		
EtNBs Myr	-6.8		
Pyr	-6.1		
Pyr Myr	-6.9		

Fuente: resultados de cálculos computacionales

Cuadro 8. Descriptores de toxicidad, solubilidad y accesibilidad sintética de los fotosensibilizadores.

Molécula	H-HT	DILI	Score Hepatotoxicidad	Ames	Carcinogenicity	Score Carcinogenicidad	SkinSen	ROA	Toxicidad General	LogS	LogD	LogP	TPSA	Synth
AT	0.524	0.317	0.421	0.928	0.756	0.842	0.232	0.704	0.550	-1.248	1.309	1.312	41.92	2.735
AT Myr	0.614	0.923	0.769	0.324	0.024	0.174	0.954	0.123	0.505	-7.225	4.317	8.692	45.00	2.647
EtNBs	0.566	0.861	0.714	0.937	0.885	0.911	0.339	0.194	0.539	-5.240	3.185	4.942	19.14	2.813
EtNBs Myr	0.493	0.945	0.719	0.633	0.030	0.332	0.957	0.191	0.550	-7.520	4.717	9.786	36.21	2.981
AN	0.458	0.924	0.691	0.884	0.845	0.865	0.155	0.354	0.516	-4.426	3.048	4.489	32.28	2.779
AN Myr	0.288	0.949	0.619	0.530	0.038	0.284	0.940	0.444	0.572	-7.460	4.618	9.469	49.35	2.961
Pyr	0.113	0.900	0.507	0.732	0.804	0.768	0.513	0.186	0.493	-4.807	2.724	4.081	19.39	2.607
Pyr Myr	0.070	0.934	0.502	0.279	0.029	0.154	0.951	0.401	0.502	-7.571	4.284	9.237	36.46	2.763

H-HT: Hepatotoxicidad en humanos, **DILI:** Daño hepático inducido por drogas, **ROA:** Toxicidad aguda en ratas, **SkinSen:** Sensibilidad en la piel, **LogS:** log de solubilidad acuosa, **LogD:** LogP a pH fisiológico 7.4, **LogP:** coeficiente de partición octanol agua, **TPSA:** Área topológica superficial polar, **Synth:** Accesibilidad sintética. (Xiong, 2021: <https://admetmesh.scbdd.com/>)

VIII. DISCUSIÓN

En el contexto de terapia fotodinámica, existen ciertas características que describen a un fotosensibilizador ideal. Entre estas se incluye (1) un alto coeficiente de absorción a una longitud de onda entre 600 y 800nm, (2) alto rendimiento cuántico de generación de oxígeno singlete, (3) baja citotoxicidad en oscuro, (4) solubilidad en medios biológicos, (5) transporte y distribución selectiva al tejido objetivo y (6) accesibilidad de síntesis y producción de formulación farmacéutica (Abrahamse y Hamblin, 2016; Callaghan y Senge, 2018; Kudinova *et al*, 2010; Lan *et al*, 2019; Zhang *et al*, 2017). En este estudio, son evaluadas cuatro moléculas y derivados por métodos teóricos computacionales para resolver cuestiones de los seis puntos definitorios del fotosensibilizador ideal. Además, las derivatizaciones con ácido mirístico realizadas sobre las moléculas tienen como fin aumentar la afinidad al sistema biosupramolecular de vehiculización selectiva a tejido tumoral, compuesta por albúmina de suero humano y cucurbituril 7 (HSA-CB7-PS). Esta derivatización fue inicialmente reportada por Duggon (2018) sobre el AT. En este estudio, se realiza dicha sustitución sobre el mismo grupo funcional en las demás moléculas, incluyendo el AN, Pyr y EtNBs, para evaluar el desempeño en propiedades fotofísicas y químicas y afinidad al sistema de transporte.

El complejo biosupramolecular HSA-CB7-PS para el transporte de los fotosensibilizadores, es en realidad un complejo dinámico entre el sistema terciario y dos sistemas binarios de HSA-PS y CB7-PS. Por lo tanto, una alta afinidad a los tres complejos indica en conjunto que el sistema puede funcionar como un eficiente medio de vehiculización selectiva (Achikanath *et al*, 2007; Duggon, 2018). El estudio de acoplamiento del CB7-PS demuestra que es posible formar los complejos de inclusión para todas las moléculas. El acoplamiento más estable para el AT y la Pyr consiste en dichas moléculas coincidiendo en sus planos de simetría con el CB7. Sin embargo, el segundo acoplamiento más estable consiste en uno de los anillos aromáticos no heterocíclicos en el plano central dentro de la cavidad hidrofóbica. Este acoplamiento resulta ser el más estable para el AN y el EtNBs, los cuales tienen un anillo extra que, debido al volumen interno del macrociclo, impide la entrada completa de la molécula. Las conformaciones más estables de los derivados con ácido mirístico tienen scores de

energía entre -4.6 y -4.7 kJ/mol, donde se encapsula al grupo amida derivado de la sustitución con el ácido graso. Estos valores son menores a los obtenidos por las moléculas base, indicando que dicha sustitución no contribuye a una mayor afinidad a dicho elemento del complejo supramolecular.

La HSA es una proteína con múltiples sitios activos capaz del transporte de diversos grupos de moléculas, incluyendo ácidos grasos y fármacos. Todos los fotosensibilizadores del presente estudio demostraron una alta afinidad a la proteína con valores de energía por debajo de -7.3 kJ/mol. Como es intencionalmente esperado, la derivatización con ácido mirístico aumentó la energía de unión en el caso del AT (de -7.6 a -8.6 kJ/mol para ATMYR) y la Pyr (de -8.1 a -10.0 para PyrMYR). Caso contrario ocurre con el AN, donde su derivado presentó un valor de energía mayor (-8.8 con un -8.3 kJ/mol para ANMYR) y el EtNBs, el cual conservó el mismo score para el derivado y la base (-8.7 kJ/mol). Dichas moléculas tienen un anillo aromático extra, el cual interactúa en todos sus acoplamientos con residuos hidrofóbicos, aumentando la afinidad al sistema. El ligando con el valor de energía más negativo es el derivado de PyrMyr, el cual se une al sitio Sudlow II con un score de -10.0 kJ/mol. Los sitios Sudlow I y II se caracterizan por incluir residuos tanto hidrofóbicos como polares, lo que promueve la interacción con ligandos químicamente complejos con diversos grupos funcionales. Este es el caso de la Pyr y el AN, los cuales además de interacciones hidrofóbicas, generan puentes de hidrógeno con residuos en dichos sitios activos.

Diversos estudios teóricos y experimentales demuestran que los sitios de unión a ácido mirístico más favorables son el FA5 > FA4 > FA2, dejando al lado el FA6 y FA1 como sitios activos de menor incidencia (Fujiwara y Amisaki, 2008; Rabbani y Ahn, 2018). A pesar de ello, el sitio de unión más común dentro de los acoplamientos realizados con los derivados con ácido mirístico es el FA1, presentando interacciones desde puentes catiónicos, puentes de hidrógeno y apilamientos hidrofóbicos. Dichas interacciones son improbables en un ácido graso, por lo que ubica a dichos ligandos como buenos candidatos ya que abarcan gran parte de la diversidad de residuos en los distintos sitios. Por otro lado, el acoplamiento realizado sobre el CB7 en el HSA demostró un solo

sitio de unión del ligando, justamente en la cavidad central de la proteína. Dicho acoplamiento fue el receptor para el análisis del sistema terciario PS-CB7-HSA. Este detalle de la metodología enmarca el análisis bajo el supuesto que el sistema terciario se forma exclusivamente al unirse el fotosensibilizador al CB7 ya acoplado a la HSA y no un complejo de inclusión PS-CB7 estable, a la proteína. Esto es justificado con la energía de unión asociada a los primeros diez acoplamientos, los cuales no solo se encuentran en prácticamente el mismo sitio, sino que muestran una favorecida afinidad de entre -9.5 y -9.8 kJ/mol del CB7 en la cavidad central.

Los sistemas ternarios de los fotosensibilizadores son favorecidos con scores de energía de acoplamiento de entre -6.0 y -7.3 kJ/mol. Incluso cuando en el análisis no siempre se formaba el complejo en la conformación más estable, fueron seleccionados solamente aquellos acoplamientos donde el fotosensibilizador interactúa tanto con el CB7 como la HSA. El AN presenta el mayor score de energía con un acoplamiento cuya conformación coincide con el obtenido en el complejo de inclusión PS-CB7. Esto se repite solamente en el acoplamiento del EtNBs Myr, único en donde se encapsula al grupo amida existente por la derivatización del ácido graso. El complejo supramolecular en realidad consiste los tres sistemas (HSA-PS, CB7-PS y HSA-CB7-PS) en equilibrio, por lo que es relevante analizar en conjunto los tres acoplamientos. Particularmente con cada fotosensibilizador, tres situaciones distintas se presentan. (1) El ATMYR aumenta la afinidad únicamente al sistema HSA-PS, ya que solamente el AT parece favorecerse en PS-CB7-HSA. (2) Aun cuando los valores de afinidad del Pyr al sistema ternario son buenos, estos se favorecen con PyrMyr, justificando la derivatización. (3) Por último, tanto el AN como el EtNBs presentan mejores o equivalentes afinidades en los tres sistemas, por lo que la derivatización no se justificaría. En concreto, el análisis propone consecutivamente a PyrMyr, AT y AN como los mejores ligandos del complejo biosupramolecular.

La fotosensibilización por el mecanismo tipo II resulta ser la indicada para la terapia fotodinámica debido a que la transferencia de electrones ocurre directamente para generar oxígeno singlete, el cual es un oxidante inespecífico, causando daño celular más eficientemente (Kwiatkowski *et al*, 2018). Un parámetro fisicoquímico clave para evaluar

la eficiencia de fotosensibilización de un compuesto es la energía del primer estado triplete, sobre el cual ocurre la transferencia de electrón por el mecanismo tipo II. Esta debe ser al mayor al del primer estado singlete excitado del aceptor o del agente oxidado. En el contexto de terapia fotodinámica, esta magnitud debe ser mayor a 1.0eV ya que coincide con la energía para alcanzar el primer estado singlete excitado del oxígeno. Por otro lado, si dicha diferencia es mayor a 1.65eV, se puede poblar el segundo estado excitado del mismo. En los cálculos realizados, todos los fotosensibilizadores son capaces de generar oxígeno singlete y, particularmente, el PyrMyr también alcanzar el segundo excitado singlete.

Los fotosensibilizadores pueden tener estados tripletes capaces de llevar a cabo las oxidaciones deseadas, pero dicho fenómeno no ocurriría si no fuese por el ISC, proceso por el cual persiste un cambio de spin entre los electrones de los estados excitados. La constante de ISC es inversamente proporcional a la diferencia energética entre el primer estado singlete excitado y el triplete y, por lo tanto, define la eficiencia de fotosensibilización por el mecanismo tipo II (Ma, 2021; Xu *et al*, 2015). Los valores calculados de esta diferencia energética se encuentran entre 1.161 y 1.378 eV para todos los fotosensibilizadores del estudio. Todos los derivados de ácido mirístico presentan menores diferencias de energías que sus bases originales, lo cual puede indicar que dicha sustitución promueve la eficiencia cuántica de generación de oxígeno singlete. Esto se debería a que el grupo amida funcionaría como un mejor grupo aceptor de electrones que la amina. Una estrategia utilizada para disminuir esta diferencia energética es incluir en una misma molécula grupos aceptores y donadores de electrones por separado capaces de inducir transferencia de cargas a nivel intramolecular (Xu *et al*, 2015). A pesar de ello, un estado singlete excitado puede llevar por ISC a otros estados tripletes de mayor energía. Por medio de conversión interna, la inestabilidad de estos tripletes hace retornar al primer estado triplete (De Simone *et al*, 2018).

En este estudio, tres mecanismos de desactivación de los fotosensibilizadores son posibles: (1) $S_0 \xrightarrow{hv} S_1 \xrightarrow{ISC} T_1$ donde el estado más poblado es el primer triplete, por lo que requiere de un bajo valor de $\Delta E_{S_1-T_1}$. Todos los fotosensibilizadores del estudio presentan

un segundo estado triplete excitado de menor energía que el primer singlete, por lo tanto, el mecanismo (2) $S_0 \xrightarrow{hv} S_1 \xrightarrow{ISC} T_2 \xrightarrow{IC} T_1$ puede poblar la desactivación de dichos compuestos. Un tercer mecanismo se presenta para AT, AT MYR, EtNBs MYR y Pyr MYR donde (3) $S_0 \xrightarrow{hv} S_1 \xrightarrow{ISC} T_3 \xrightarrow{IC} T_2 \xrightarrow{IC} T_1$. Para soportar el estudio, se recomienda calcular los SOC (*spin orbit coupling*) definido por $\langle T_n | \hat{H}_{SO} | S_1 \rangle$ para los n=1, 2, 3 estados tripletes de menor energía que S_1 , el cual indica la probabilidad de ISC de cada transición. Este cálculo también podría indicar la constante de ISC k_{ISC} , la cual se obtendría por medio de la ecuación no. 1. Varios estudios reportan diferencias energéticas de magnitudes mucho menores, incluyendo un 1.27, 0.48, 0.35 y 0.27 eV respectivamente para los derivados del TPE (tetrafeniletieno), TPDC, TPPDC y PPDC (Xu *et al*, 2015). Además de cálculos teóricos que se completan por medio de diferentes funcionales, como en el estudio de De Simone *et al* (2018) donde para once derivados de BODIMPY se determinó valores de diferencia energética de entre 1.20 y 1.40 eV por medio de B3LYP 6-31G*. Por lo tanto, se recomienda profundizar en nuevos métodos teóricos para conseguir dichos datos más certeros y en la investigación de nuevos grupos funcionales sustituyentes que puedan reducir la diferencia energética y causar adrede un mayor rendimiento de fotosensibilización.

Dependiendo del objetivo de aplicación de la terapia fotodinámica, la penetración de la luz a tejidos profundos se vuelve un detalle limitante en el desarrollo del tratamiento. Por lo tanto, es favorable que el fotosensibilizador absorba luz con un alto rendimiento a una ventana fototerapéutica en el rango de 600 a 800 nm (Vara, 2017). El análisis de estados excitados de los fotosensibilizadores generó espectros cuyos picos de absorción máximo están entre 413 y 513 nm, los cuales están fuera de la ventana terapéutica deseada. Experimentalmente se ha determinado que el AT en agua tiene un pico de absorción 630nm (Moreira *et al*, 2012), el EtNBs absorbe a 652 nm (Nowell *et al*, 2016), el AN a 627 nm (Moreira *et al*, 2012) y la Pyr, con un pico a 547 nm (Salci y Toprak, 2016). En contraste con los valores experimentales, los picos de absorción presentan una desviación por alrededor de 100 a 150 nm derivada de una sobreestimación energética asociada al cálculo. Los espectros experimentales indican que los fotosensibilizadores cumplen con la absorción deseada, valores los cuales no pudieron ser aproximados por el nivel de teoría

utilizada en la metodología. Por ello mismo, se recomienda realizar el cálculo con otros funcionales de DFT y comparar la desviación asociada a cada uno. En la metodología se utiliza la aproximación de RIJCOSX, la cual se vuelve casi indispensable para los cálculos de estados excitados por DFT con un funcional híbrido, el cual es el caso para B3LYP, debido a la cantidad de tiempo y costo computacional ahorrada. Dicha aproximación requiere de bases y bases auxiliares de la familia def2, por lo que realizar el cálculo con otras bases implica mayor costo computacional. Finalmente, se recomienda realizar el cálculo por medio de teorías tipo *Coupled Cluster* como STEOM-DLPNO-CCSD, la cual es más precisa en el cálculo de estados excitados y presenta mejores aproximaciones a datos experimentales.

En conjunto con las propiedades fisicoquímicas y de afinidad al sistema de transporte, se determinó valores descriptores de toxicidad, solubilidad y accesibilidad sintética por medio de ADMET Lab2.0 (<https://admetmesh.scbdd.com/>), el cual se basa en métodos QSAR, para complementar el perfil de los fotosensibilizadores. Los valores de probabilidad de toxicidad general de los fotosensibilizadores están cercanamente alrededor de 0.50, tanto para los derivados como para las moléculas base. Sin embargo, los derivados con ácido mirístico consiguieron menores valores de carcinogenicidad (entre 0.154 y 0.332) y mayores valores de sensibilización a la piel (entre 0.940 y 0.957), este último probablemente por el grupo amida formado tras la sustitución. La finalidad detrás del diseño de dichos derivados hidrofóbicos es aumentar la afinidad al sistema de transporte basado en HSA-CB7-PS, por lo cual su aplicación objetivo es a tejidos y órganos internos, por lo cual el efecto de sensibilidad a la piel podría ser de importancia secundaria. Por otro lado, la hepatotoxicidad no cambió de forma relevante en torno a los derivados, solamente en el caso del AT (0.421) y ATMYR (0.769). En concreto, se puede establecer que las moléculas base y derivados EtNBs > AN > AT > Pyr con respecto a la hepatotoxicidad; EtNBs > AN > AT > Pyr > PSMYR para el conjunto de parámetros de carcinogenicidad y PSMYR > Pyr > EtNBs > AT > AN de probabilidad de sensibilización en la piel.

El perfil de toxicidad, solubilidad, accesibilidad sintética y afinidad a proteínas

plasmáticas de transporte fue construido para 10 fotosensibilizadores comercialmente disponibles, incluyendo fármacos de la primera y segunda generación de tipo porfirínico, precursores porfirínicos, aminoácidos, clorinas y ftalocianinas. Estas se presentan en el Cuadro 25 de la sección de anexos. En términos generales, las porfirinas presentan afinidad a las proteínas plasmáticas comparables con los derivados de ácido mirístico del estudio, sin embargo, el perfil de hepatotoxicidad y ROA (toxicidad aguda en ratas) es especialmente alto, incluyendo alta carcinogenicidad en oscuro para el Photrex (0.963). Un escenario similar se presenta para las tres clorinas estudiadas y la ftalocianina, las cuales tienen similares afinidades a proteínas plasmáticas, y valores altos de ROA, sensibilización a la piel, carcinogenicidad y hepatotoxicidad. De este último, se presentan probabilidades más altas con 0.9965, 0.9955 y 0.9960 para Chlorin e6, el talaporfímero de sodio y ftalocianina de silicio (IV), respectivamente. Caso contrario es para los aminoácidos precursores de porfirinas, donde se incluye los ácidos aminolevulónicos. Estos tienen un perfil de toxicidad bajo, alrededor de 0.170, y solubilidades y accesibilidad sintética favorable. No obstante, la afinidad a proteínas plasmáticas es muy baja (entre 0.1146 y 0.2086) y la estrategia de vehiculización de los fármacos propuesta en este estudio no sería aplicable a dicho grupo. En contraste con los fotosensibilizadores del estudio, a pesar de sus favorables propiedades fotofísicas, los perfiles de toxicidad de los compuestos porfirínicos y clorinas comerciales presentan valores mayores, específicamente en toxicidad hepática. Este es de los principales problemas resaltados por tras el tratamiento con porfirínicos de primera y segunda generación, como en el caso de Photofrin ® el cual puede generar sensibilización a la piel entre dos y tres meses posteriores a la aplicación de la terapia (Zhang *et al*, 2017). El Levulan ® (ácido aminolevulónico) y los demás compuestos precursores de porfirinas analizados presentan un buen perfil de toxicidad, accesibilidad, distribución y solubilidad; favoreciendo mucho más al desarrollo de la terapia en comparación con las moléculas de estudio. Sin embargo, estos son considerados como pro-drogas ya que son precursores de la biosíntesis de compuestos finalmente bioactivos para la fotosensibilización (Abrahmase y Hamblin, 2016).

Los derivados con ácido mirístico muestran propiedades más hidrofóbicas que sus

bases originarias, lo cual es claro y esperado debido a la naturaleza del sustituyente. Los valores de logS están fuera del rango (entre -4 y 0.5) para todos los fotosensibilizadores, excluyendo al AT. Esto justifica la utilización de un sistema de vehiculización para la eficiente distribución del fármaco, aspecto el cual se enriquece con la naturaleza selectiva del sistema biosupramolecular basado en HSA. Por otro lado, los valores de accesibilidad sintética para todos los compuestos se encuentran dentro del rango, con valores semejantes entre 2.607 y 2.981. Estos parámetros posicionan favorablemente a las moléculas de estudio en comparación con los fármacos comercialmente disponibles analizados anteriormente, de los cuales las porfirinas, clorinas y ftalocianinas presentan valores de accesibilidad entre 5.025 y 7.236. La sustitución para la formación del derivado de un ácido graso sobre una amina de fenotiazinas se ha reportado solamente por Duggon (2018) el cual sustituye ácido caproico y mirístico sobre AT en un solvente apolar DMF, HATU, DIPEA/Piridina en reflujo por 24h y atmósfera de nitrógeno. Esta metodología de síntesis podría ser un ideal punto de partida para estudiarse, modificarse, optimizarse y reproducirse para el resto de derivados ANMYR, EtNBsMYR y PyrMYR, los cuales no han sido previamente reportados.

A pesar de haber cubierto varias propiedades para evaluar a los fotosensibilizadores del estudio, aún existe un aspecto importante que define una buena aproximación a la terapia fotodinámica. El *photobleaching* es el proceso por el cual los fármacos fotosensibles se degradan tras reaccionar con la luz, lo cual genera diversos subproductos cuyas características de metabolismo y excreción deberían ser estudiados. Existen varias opiniones y argumentos alrededor de este fenómeno que, es indeseada en casos de buscar un tratamiento más efectivo que requiera de menores dosis de fotosensibilizadores. Sin embargo, la descomposición de dichos fármacos también es deseada para evitar daño celular prolongado a tejidos adyacentes al tumor (Achikanath *et al*, 2007; Kwiatkowski *et al*, 2018). Para profundizar en este y otros aspectos relevantes para aproximar los fotosensibilizadores del estudio a la práctica, es necesario llevar a cabo investigaciones experimentales. Al tratarse de métodos químico-computacionales, la metodología desarrollada en este proyecto abarca un complemento o punto de partida para un proceso experimental. Tomando en cuenta el análisis de los resultados obtenidos, es posible

concluir que el mejor candidato de estudio es la Pyr y su derivado PyrMYR, seguido del AT y ATMYR, las cuales, en comparación con las Pyr, son moléculas con amplia literatura e historia en la terapia fotodinámica. La afinidad al sistema biosupramolecular de HSA-CB7-PS del PyrMYR es la más favorable entre todos los compuestos, además las propiedades fisicoquímicas demuestran a capacidad de generar oxígeno singlete en sus primeros dos estados excitados por medio de las tres posibles rutas de ISC seguido de conversión interna para la generación de su primer estado triplete excitado. La longitud de onda demostrada por esta metodología está fuera de la ventana terapéutica deseada, sin embargo, los valores experimentales de absorción de la Pyr son de 547 nm (Salci y Toprak, 2016). Considerando que dicha sustitución con ácido mirístico no introduce más grupos funcionales cromóforos, es esperado que la derivatización cause un ligero desplazamiento a menores longitudes de onda como es el caso de AT y ATMYR (Duggon, 2018). Por otro lado, el perfil de toxicidad es el mejor entre los fotosensibilizadores, excluyendo a los parámetros de sensibilización a la piel.

IX. CONCLUSIONES

El estudio de acoplamiento molecular demuestra que es posible formar los complejos de inclusión CB7-PS con energías de unión favorables (-5.3 a -6.1 kJ/mol). En contraste, los complejos CB7-PS Myr presentan menores energías de unión, entre -4.6 y -4.8 kJ/mol. Los acoplamientos de PS Myr tienen al menos 6 torsiones activas en la cadena de carbonos del ácido graso, afectando probablemente a la afinidad al sistema. Además, el grupo amina es un sitio de interacción por puentes de hidrógeno con los bordes carbonílicos del macrociclo por lo cual, el grupo amida generado tras la sustitución del ácido mirístico no representa un cambio que mejore el acoplamiento.

Las energías de unión HSA-PS y HSA-PS Myr presentan valores favorables (entre -7.3 y -10.0 kJ/mol). La derivatización con ácido mirístico mejoró la interacción con la HSA para la Pyr y AT. Sin embargo, el derivado del AN presentó un *score* menor que el del original y el EtNBs y su derivado, conservan el mismo valor. Esto probablemente sucede por las interacciones por apilamiento presentadas en el anillo aromático adicional de estos últimos dos compuestos, los cuales ocurren con residuos hidrofóbicos con los que interactúa la cadena del ácido graso. En concreto, PyrMyr, AT y AN son los compuestos que presentan los mejores *scores* en los tres estudios de acoplamiento, indicando que el complejo dinámico HSA-CB7-PS puede ser un buen sistema de transporte de dichos fotosensibilizadores.

El primer estado triplete excitado de todos los PS es capaz de inducir oxidación del primer estado singlete del oxígeno y en el caso particular de PyrMyr, es capaz de poblar el segundo estado singlete excitado. Por otro lado, la derivatización con ácido mirístico disminuyó los valores del gap S1-T1, aumentando constate ISC, lo que probablemente induzca un mayor rendimiento de generación de oxígeno singlete. Bajo todos estos datos se debe considerar posibles efectos de sobrestimación energética asociada a TD-DFT, pudiendo explicar que los espectros de absorción calculados para los PS presentaron un pico de absorción entre 413 y 513 nm, fuera de la ventana terapéutica deseada.

El derivado PyrMYR es considerado el mejor candidato entre las moléculas diseñadas

debido a su alta afinidad al complejo dinámico de vehiculización HSA-CB7-PS y su perfil de toxicidad. Las propiedades fisicoquímicas descritas para dicha molécula muestran que es capaz de generar tanto $^1\text{O}_2$ en el primer y segundo estado excitado, además de presentar una ΔE_{S1-T1} favorable. Sin embargo, es necesario profundizar en estudios espectroscópicos y fisicoquímicos experimentales para llegar a conclusiones contundentes con respecto a su eficiencia de fotosensibilización y afinidad al complejo de transporte.

X. RECOMENDACIONES

La derivatización con ácido mirístico sobre las moléculas favorables afinidades al sistema HSA-PS y HSA-CB7-PS, sin embargo, no al CB7-HSA, por lo que se recomienda derivatizar con otros grupos las moléculas base para aumentar la afinidad al complejo.

Se recomienda complementar el análisis de estados excitados con otros tipos de teorías y otros funcionales de DFT para obtener conclusiones más contundentes y mejores aproximaciones a los resultados experimentales. Especialmente, en la construcción de los espectros de absorción UV VIS, los cuales demostraron alta desviación con los espectros experimentales disponibles para algunas moléculas.

Se recomienda profundizar en estudios experimentales para completar el perfil toxicológico, fisicoquímico y de afinidad al sistema biosupramolecular de los fotosensibilizadores del estudio, especialmente, para el derivado PyrMyr, el cual demostró propiedades favorables para su posible aplicación a terapia fotodinámica.

XI. BIBLIOGRAFÍA

Abrahamse, H., & Hamblin, M. R. (2016). New photosensitizers for photodynamic therapy. In *Biochemical Journal* (Vol. 473, Issue 4, pp. 347–364). Portland Press Ltd. <https://doi.org/10.1042/BJ20150942>

Achikanath C. Bhasikuttan; Jyotirmayee Mohanty; Werner M. Nau; Haridas Pal (2007). Efficient Fluorescence Enhancement and Cooperative Binding of an Organic Dye in a Supra-biomolecular Host–Protein Assembly. 119(22), 4198–4200. doi:10.1002/ange.200604757

Anand, K., Rajamanikandan, R., Selva Sharma, A., Ilanchelian, M., Khan, F. I., Tiloke, C., Katari, N. K., Boomi, P., Balakumar, C., Saravanan, M., Palanisamy, S., Ramesh, M., Lai, D., & Chuturgoon, A. A. (2020). Human serum albumin interaction, in silico and anticancer evaluation of Pine-Gold nanoparticles. *Process Biochemistry*, 89, 98–109. <https://doi.org/10.1016/j.procbio.2019.09.036>

Artali, R., Bombieri, G., Calabi, L., & del Pra, A. (2005). A molecular dynamics study of human serum albumin binding sites. *Farmaco*, 60(6–7), 485–495. <https://doi.org/10.1016/j.farmac.2005.04.010>

Assaf, K. I., & Nau, W. M. (2015). Cucurbiturils: From synthesis to high-affinity binding and catalysis. In *Chemical Society Reviews* (Vol. 44, Issue 2, pp. 394–418). Royal Society of Chemistry. <https://doi.org/10.1039/c4cs00273c>

Ayala de la Peña Médico Adjunto Oncología Hospital Morales Meseguer Murcia, F., & del cáncer Carmen Martínez García María José Sánchez Pérez, E. (n.d.). *MODULO 9. Mutagénesis y Carcinogénesis Química*. <http://www.remanet.net/>.

Barooh, N., Bhasikuttan, A. C., & Mohanty, J. (2018). pH-Responsive supramolecular assemblies of Hoechst-33258 with cucurbiturils: Modulation in the photophysical properties. In *Indian Journal of Chemistry* (Vol. 57).

Barooh, N., Kunwar, A., Khurana, R., Bhasikuttan, A. C., & Mohanty, J. (2017). Stimuli-Responsive Cucurbit[7]uril-Mediated BSA Nanoassembly for Uptake and Release of Doxorubicin. *Chemistry - An Asian Journal*, 12(1), 122–129. <https://doi.org/10.1002/asia.201601411>

Barrow, S. J., Kasera, S., Rowland, M. J., del Barrio, J., & Scherman, O. A. (2015). Cucurbituril-Based Molecular Recognition. In *Chemical Reviews* (Vol. 115, Issue 22, pp. 12320–12406). American Chemical Society. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.5b00341>

Bhasikuttan, A. C., Mohanty, J., Nau, W. M., & Pal, H. (2007). Efficient Fluorescence Enhancement and Cooperative Binding of an Organic Dye in a Supra-biomolecular Host–Protein Assembly. *Angewandte Chemie*, 119(22), 4198–4200. <https://doi.org/10.1002/ange.200604757>

Butnariu, M., Peana, M., Sarac, I., Chirumbolo, S., Tzoupis, H., Chasapis, C. T., & Bjørklund, G. (2021). Analytical and in silico study of the inclusion complexes between tropane alkaloids atropine and scopolamine with cyclodextrins. *Chemical Papers*, 75(10), 5523–5533. <https://doi.org/10.1007/s11696-021-01742-4>

Callaghan, S., & Senge, M. O. (2018). The good, the bad, and the ugly-controlling singlet oxygen through design of photosensitizers and delivery systems for photodynamic therapy. In *Photochemical and Photobiological Sciences* (Vol. 17, Issue 11, pp. 1490–1514). Royal Society of Chemistry. <https://doi.org/10.1039/c8pp00008e>

Cayon, A. (2020). Perfiles de país sobre cáncer, 2020. Pan American Health Organization / World Health Organization. Recuperado 20 de abril de 2021, de https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=15716:country-cancer-profiles-2020&Itemid=72576&lang=es#:~:text=Si%20no%20se%20tomar%C3%A1%20acci%C3%B3n,exposici%C3%B3n%20a%20factores%20de%20riesgo.

Chakraborty, G., Ray, A. K., Singh, P. K., & Pal, H. (2019). Non-covalent interaction of BODIPY-benzimidazole conjugate with bovine serum albumin—A photophysical and molecular docking study. *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*, 377, 220–227. <https://doi.org/10.1016/j.jphotochem.2019.04.001>

Cheng, G., Luo, J., Liu, Y., Chen, X., Wu, Z., & Chen, T. (2020). Cucurbituril-Oriented Nanoplatfoms in Biomedical Applications. *ACS Applied Bio Materials*, 3(12), 8211–8240. <https://doi.org/10.1021/acsabm.0c01061>

Choi, S. K. (2020). Photoactivation Strategies for Therapeutic Release in Nanodelivery Systems. In *Advanced Therapeutics* (Vol. 3, Issue 10). Blackwell Publishing Ltd. <https://doi.org/10.1002/adtp.202000117>

Das, D., Assaf, K. I., & Nau, W. M. (2019). Applications of Cucurbiturils in Medicinal Chemistry and Chemical Biology. In *Frontiers in Chemistry* (Vol. 7). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fchem.2019.00619>

de Simone, B. C., Mazzone, G., Russo, N., Sicilia, E., & Toscano, M. (2018). Excitation energies, singlet-triplet energy gaps, spin-orbit matrix elements and heavy atom effects in BOIMPYs as possible photosensitizers for photodynamic therapy: A computational investigation. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 20(4), 2656–2661.

<https://doi.org/10.1039/c7cp06763a>

de Vetta, M., González, L., & Corral, I. (2019). The Role of Electronic Triplet States and High-Lying Singlet States in the Deactivation Mechanism of the Parent BODIPY: An ADC(2) and CASPT2 Study. *ChemPhotoChem*, 3(9), 727–738. <https://doi.org/10.1002/cptc.201800169>

dos Santos, A. F., de Almeida, D. R. Q., Terra, L. F., Baptista, M. S., & Labriola, L. (2019). Photodynamic therapy in cancer treatment - an update review. *Journal of Cancer Metastasis and Treatment*, 2019. <https://doi.org/10.20517/2394-4722.2018.83>

Dougherty, T. J. (n.d.). *An Update on Photodynamic Therapy Applications*. www.liebertpub.com

Ermondi, G., Cillis, G. I., & Caron, G. (2007). In silico strategies to describe the formation of the inclusion complex between β -cyclodextrin and β -naphthoxyacetic acid: A preliminary step towards prediction of log K. *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*, 57(1–4), 355–361. <https://doi.org/10.1007/s10847-006-9258-z>

Evans, C. L., Abu-Yousif, A. O., Park, Y. J., Klein, O. J., Celli, J. P., Rizvi, I., ... & Hasan, T. (2011). Killing hypoxic cell populations in a 3D tumor model with EtNBS-PDT. *PloS one*, 6(8), e23434.

Fong, C. (n.d.). *The potential use of cucurbiturils and cyclodextrins to facilitate delivery and anti-neoplastic potentiation of tirapazamine and cisplatin with concurrent radiotherapy in tumours-A quantum mechanical study*. <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01636729>

Fujiwara, S., & Amisaki, T. (2008). Identification of High Affinity Fatty Acid Binding Sites on Human Serum Albumin by MM-PBSA Method. *Biophysical Journal*, 94(1), 95–103. doi:10.1529/biophysj.107.111377

Hamblin, M. R. (2020). Photodynamic Therapy for Cancer: What's Past is Prologue. In *Photochemistry and Photobiology* (Vol. 96, Issue 3, pp. 506–516). Blackwell Publishing Inc. <https://doi.org/10.1111/php.13190>

Hirakawa, K., Ota, K., Hirayama, J., Oikawa, S., & Kawanishi, S. (2014). Nile blue can photosensitize DNA damage through electron transfer. *Chemical research in toxicology*, 27(4), 649-655.

Hlavacek, W. (2019) *Modeling Biomolecular Site Dynamics: Methods and Protocols*. Humana Press. DOI: 10.1007/978-1-4939-9102-0

Hou, C., Huang, Z., Fang, Y., & Liu, J. (2017). Construction of protein assemblies by host-guest interactions with cucurbiturils. In *Organic and Biomolecular Chemistry* (Vol. 15, Issue 20, pp. 4272–4281). Royal Society of Chemistry. <https://doi.org/10.1039/c7ob00686a>

Humphrey, W., Dalke, A. and Schulten, K., "VMD - Visual Molecular Dynamics", *J. Molec. Graphics*, 1996, vol. 14, pp. 33-38.

Jajarm, H.H., Falaki, F., Sanatkhani, M., Ahmadzadeh, M., Ahrari, F. and Shafae, H. (2015) A comparative study of toluidine blue-mediated photodynamic therapy versus topical corticosteroids in the treatment of erosive-atrophic oral lichen planus: a randomized clinical controlled trial. *Lasers. Med. Sci.* 30, 1475–1480 CrossRef PubMed

James C. Phillips, David J. Hardy, Julio D. C. Maia, John E. Stone, Joao V. Ribeiro, Rafael C. Bernardi, Ronak Buch, Giacomo Fiorin, Jerome Henin, Wei Jiang, Ryan McGreevy, Marcelo C. R. Melo, Brian K. Radak, Robert D. Skeel, Abhishek Singharoy, Yi Wang, Benoit Roux, Aleksei Aksimentiev, Zaida Luthey-Schulten, Laxmikant V. Kale, Klaus Schulten, Christophe Chipot, and Emad Tajkhorshid (2020) *Journal of Chemical Physics*, 153:044130. doi:10.1063/5.0014475

Klosowski, E. M., de Souza, B. T. L., Mito, M. S., Constantin, R. P., Mantovanelli, G. C., Mewes, J. M., Bizerra, P. F. V., Menezes, P. V. M. da C., Gilgioni, E. H., Utsunomiya, K. S., Marchiosi, R., dos Santos, W. D., Filho, O. F., Caetano, W., Pereira, P. C. de S., Gonçalves, R. S., Constantin, J., Ishii-Iwamoto, E. L., & Constantin, R. P. (2020). The photodynamic and direct actions of methylene blue on mitochondrial energy metabolism: A balance of the useful and harmful effects of this photosensitizer. *Free Radical Biology and Medicine*, 153, 34–53. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2020.04.015>

Koc, A., & Tuncel, D. (2018). Supramolecular Assemblies of Cucurbiturils with Photoactive, π -conjugated Chromophores. In *Israel Journal of Chemistry* (Vol. 58, Issue 3, pp. 334–342). Wiley-VCH Verlag. <https://doi.org/10.1002/ijch.201700114>

Kooravand, M., Asadpour, S., Haddadi, H., & Farhadian, S. (2021). An insight into the interaction between malachite green oxalate with human serum albumin: Molecular dynamic simulation and spectroscopic approaches. *Journal of Hazardous Materials*, 407. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2020.124878>

Kotowski, K., & Kulbacka, J. (2018). Photodynamic therapy – mechanisms, photosensitizers and combinations. In *Biomedicine and Pharmacotherapy* (Vol. 106, pp. 1098–1107). Elsevier Masson SAS. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.07.049>

Kudinova, N. v., & Berezov, T. T. (2010). Photodynamic therapy of cancer: Search for ideal photosensitizer. In *Biochemistry (Moscow) Supplement Series B: Biomedical Chemistry* (Vol. 4, Issue 1, pp. 95–103). <https://doi.org/10.1134/S1990750810010129>

Kwiatkowski, S., Knap, B., Przystupski, D., Saczko, J., Kędzińska, E., Knap-Czop, K., Kotlińska, J., Michel, O., Kotowski, K., & Kulbacka, J. (2018). Photodynamic therapy – mechanisms, photosensitizers and combinations. In *Biomedicine and Pharmacotherapy* (Vol. 106, pp. 1098–1107). Elsevier Masson SAS. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.07.049>

Lan, M., Zhao, S., Liu, W., Lee, C. S., Zhang, W., & Wang, P. (2019). Photosensitizers for Photodynamic Therapy. In *Advanced Healthcare Materials* (Vol. 8, Issue 13). Wiley-VCH Verlag. <https://doi.org/10.1002/adhm.201900132>

Lei, W., Jiang, G., Zhou, Q., Zhang, B., & Wang, X. (2010). Greatly enhanced binding of a cationic porphyrin towards bovine serum albumin by cucurbit[8]uril. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 12(40), 13255. doi:10.1039/c001013h

Liu, Y. H., Zhang, Y. M., Yu, H. J., & Liu, Y. (2021). Cucurbituril-Based Biomacromolecular Assemblies. In *Angewandte Chemie - International Edition* (Vol. 60, Issue 8, pp. 3870–3880). Wiley-VCH Verlag. <https://doi.org/10.1002/anie.202009797>

Ma, H., Long, S., Cao, J., Xu, F., Zhou, P., Zeng, G., Zhou, X., Shi, C., Sun, W., Du, J., Han, K., Fan, J., & Peng, X. (n.d.). *Chemical Science New Cy5 photosensitizers for cancer phototherapy: a low singlet-triplet gap provides high quantum yield of singlet oxygen* † (Vol. 41). <https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2021/sc/d1sc04570a>

Marcus D Hanwell, Donald E Curtis, David C Lonie, Tim Vandermeersch, Eva Zurek and Geoffrey R Hutchison; “Avogadro: An advanced semantic chemical editor, visualization, and analysis platform” *Journal of Cheminformatics* 2012, 4:17.

Macartney, D. H. (2011). Encapsulation of drug molecules by cucurbiturils: Effects on their chemical properties in aqueous solution. In *Israel Journal of Chemistry* (Vol. 51, Issues 5–6, pp. 600–615). <https://doi.org/10.1002/ijch.201100040>

Machado, N., Carvalho, B. G., Téllez Soto, C. A., Martin, A. A., & Favero, P. P. (2018). DFT application for chlorin derivatives photosensitizer drugs modeling. *Spectrochimica Acta - Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 195, 68–74. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2018.01.045>

Mazzone, G., Russo, N., & Sicilia, E. (2013). Theoretical investigation of the absorption spectra and singlet-triplet energy gap of positively charged

tetraphenylporphyrins as potential photodynamic therapy photosensitizers. *Canadian Journal of Chemistry*, 91(9), 902–906. <https://doi.org/10.1139/cjc-2012-0449>

MINEDUC (2010) Consejo Nacional de Lucha contra el Cáncer. Ministerio de salud pública y asistencia social. Programa nacional de enfermedades crónicas no transmisibles. Recuperado de: https://www.iccp-portal.org/system/files/plans/GTM_B5_4POLITICAS%20NACIONAL%20CONTRA%20EL%20C%81NCER.pdf

Mishra, S. S., & Subuddhi, U. (2014). Spectroscopic investigation of interaction of Nile Blue A, a potent photosensitizer, with bile salts in aqueous medium. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 141, 67-75.

Montes-Navajas, P., Corma, A., & Garcia, H. (2008). Complexation and fluorescence of tricyclic basic dyes encapsulated in cucurbiturils. *ChemPhysChem*, 9(5), 713-720.

Mokwena, M. G., Kruger, C. A., Ivan, M. T., & Heidi, A. (2018). A review of nanoparticle photosensitizer drug delivery uptake systems for photodynamic treatment of lung cancer. In *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy* (Vol. 22, pp. 147–154). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2018.03.006>

Moreira, L. M., Lyon, J. P., Romani, A. P., Severino, D., Rodrigues, M. R., & de Oliveira, H. P. (2012). Phenothiazinium dyes as photosensitizers (PS) in photodynamic therapy (PDT): spectroscopic properties and photochemical mechanisms. *Advanced aspects of spectroscopy*, 14, 393-422.

National Center for Biotechnology Information (2022). PubChem Compound Summary for CID 6096207, Cucurbit[7]uril. Retrieved January 22, 2022 from https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Cucurbit_7_uril.

Naskar, S., & Das, M. (2017). Singlet and Triplet Excited State Energy Ordering in Cyclopenta-Fused Polycyclic Aromatic Hydrocarbons (CP-PAHs) Suitable for Energy Harvesting: An Exact Model and TDDFT Study. *ACS Omega*, 2(5), 1795–1803. <https://doi.org/10.1021/acsomega.7b00278>

Neese, F. (2012) The ORCA program system, *Wiley Interdiscip. Rev.: Comput. Mol. Sci.*, 2, 73-78.

Noimark, S., Salvadori, E., Gómez-Bombarelli, R., MacRobert, A. J., Parkin, I. P., & Kay, C. W. M. (2016). Comparative study of singlet oxygen production by photosensitiser dyes encapsulated in silicone: Towards rational design of anti-microbial surfaces. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 18(40), 28101–28109. <https://doi.org/10.1039/c6cp02529c>

Nowell, N. H., Hung, H.-I., Austin, L. A., & Evans, C. L. (2016). *EtNBS in Photodynamic Therapy. Handbook of Photodynamic Therapy*, 365–399. doi:10.1142/9789814719650_0011

Nyman, E. S., & Hynninen, P. H. (2004). Research advances in the use of tetrapyrrolic photosensitizers for photodynamic therapy. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 73(1–2), 1–28. <https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2003.10.002>

Pal, A., Roy, S., Kumar, A., Mahmood, S., Khodapanah, N., Thomas, S., Agatemor, C., & Ghosal, K. (2020). Physicochemical characterization, molecular docking, and in vitro dissolution of glimepiride-captisol inclusion complexes. *ACS Omega*, 5(32), 19968–19977. <https://doi.org/10.1021/acsomega.0c01228>

Pandit, S., Bapli, A., Gautam, R., Jana, R. y Seth, D. (2021) Spectroscopic investigation of a red emitting dye in the companionship of serum albumins and cucurbit[7]uril, *Journal of Molecular Liquids*, <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2021.115885>.

Park, W., Cho, S., Han, J., Shin, H., Na, K., Lee, B., & Kim, D. H. (2018). Advanced smart-photosensitizers for more effective cancer treatment. *Biomaterials Science*, 6(1), 79–90. <https://doi.org/10.1039/c7bm00872d>

Petitpas, I., Bhattacharya, A.A., Curry, S. (2021) Human Serum Albumin Complexed With Myristic Acid and the R-(+) enantiomer of warfarin. PDB: 1H9Z. DOI: 10.2210/pdb1h9z/pdb. Primary publication DOI: 10.1074/JBC.M100575200

Quina, F. H., & Silva, G. T. M. (2021). The photophysics of photosensitization: A brief overview. *Journal of Photochemistry and Photobiology*, 7, 100042. <https://doi.org/10.1016/j.jpap.2021.100042>

Rabbani, G., & Ahn, S. N. (2019). Structure, enzymatic activities, glycation and therapeutic potential of human serum albumin: A natural cargo. In *International Journal of Biological Macromolecules* (Vol. 123, pp. 979–990). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.11.053>

Robertson, C. A., Evans, D. H., & Abrahamse, H. (2009). Photodynamic therapy (PDT): A short review on cellular mechanisms and cancer research applications for PDT. In *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology* (Vol. 96, Issue 1, pp. 1–8). <https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2009.04.001>

Robinson-Duggon, J., Mariño-Ocampo, N., Barrias, P., Zúñiga-Núñez, D., Günther, G., Edwards, A. M., Greer, A., & Fuentealba, D. (2019). Mechanism of Visible-Light

Photooxidative Demethylation of Toluidine Blue O. *Journal of Physical Chemistry A*, 123(23), 4863–4872. <https://doi.org/10.1021/acs.jpca.9b03588>

Roper, C., & Tanguay, R. L. (2020). Tox21 and adverse outcome pathways. In *An Introduction to Interdisciplinary Toxicology* (pp. 559–568). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-813602-7.00040-5>

Salci, A. & Toprak, M. (2017) Spectroscopic investigations on the binding of Pyronin Y to human serum albumin. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*. DOI: 10.1080/07391102.2015.1128357

Scholtbach, K., Venegas, Í., Bohne, C., & Fuentealba, D. (2015). Time-resolved fluorescence anisotropy as a tool to study guest-cucurbit[n]uril-protein ternary supramolecular interactions. *Photochemical and Photobiological Sciences*, 14(4), 842–852. <https://doi.org/10.1039/c4pp00479e>

Shaikh, M., Mohanty, J., Bhasikuttan, A. C., Uzunova, V. D., Nau, W. M., and Pal, H. (2008). Salt-induced guest relocation from a macrocyclic cavity into a biomolecular pocket: interplay between cucurbit[7]uril and albumin. *Chem. Commun.* 3681–3683. doi: 10.1039/b804381g

Sharma, S. (2019) *Molecular Dynamics Simulation of Nanocomposites Using BIOVIA Materials Studio, Lammgs and Gromacs*. Elsevier.

Shi, X., Zhang, C. Y., Gao, J., & Wang, Z. (2019). Recent advances in photodynamic therapy for cancer and infectious diseases. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Nanomedicine and Nanobiotechnology*, 11(5), e1560.

Smith, D. (2010) *Metabolism, Pharmacokinetics and Toxicity of Functional Groups Impact of Chemical Building Blocks on ADMET*. Royal Society of Chemistry. Cambridge.

Sowa, A., & Voskuhl, J. (2020). Host-guest complexes – Boosting the performance of photosensitizers. *International Journal of Pharmaceutics*, 586. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119595>

Sun, B., Musgrave, I. F., Day, A. I., Heimann, K., Keene, F. R., & Collins, J. G. (2018). Eukaryotic cell toxicity and HSA binding of [Ru(Me₄phen)(bb7)]²⁺ and the effect of encapsulation in cucurbit[10]uril. *Frontiers in Chemistry*, 6(NOV). <https://doi.org/10.3389/fchem.2018.00595>

Tsaioun, K. y Kates, S. (2011) *ADMET for medicinal chemists: a practical guide*. John Wiley & Sons. New Jersey.

Ul-Haq, Z., Madura, J. D., & Hirakawa, K. (2015). CHAPTER 2 Computational Chemistry for Photosensitizer Design and Investigation of DNA Damage. In *Frontiers in Computational Chemistry* (Vol. 2).

Villarroel-Lecourt, G., Carrasco-Carvajal, J., Andrade-Villalobos, F., Solís-Egana, F., Merino-San Martín, I., Robinson-Duggon, J., & Fuentealba, D. (2018). Encapsulation of Chemotherapeutic Drug Melphalan in Cucurbit[7]uril: Effects on Its Alkylating Activity, Hydrolysis, and Cytotoxicity. *ACS Omega*, 3(7), 8337–8343. <https://doi.org/10.1021/acsomega.8b01335>

Xiong, G., Wu, Z., Yi, J., Fu, L., Yang, Z., Hsieh, C., Cao, D. (2021). ADMETlab 2.0: an integrated online platform for accurate and comprehensive predictions of ADMET properties. *Nucleic Acids Research*, 49(W1), W5–W14. doi:10.1093/nar/gkab255

Xu, S., Yuan, Y., Cai, X., Zhang, C. J., Hu, F., Liang, J., Zhang, G., Zhang, D., & Liu, B. (2015). Tuning the singlet-triplet energy gap: A unique approach to efficient photosensitizers with aggregation-induced emission (AIE) characteristics. *Chemical Science*, 6(10), 5824–5830. <https://doi.org/10.1039/c5sc01733e>

Yasseen, Z. J., & El Ghossain, M. O. (2016). Studies on Binding of Widely used Drugs with Human Serum Albumin at Different Temperatures and PHs. *Journal of Biomedical Sciences*, 5(3). doi:10.4172/2254-609x.100033

Yuan, B., Wu, H., Wang, H., Tang, B., Xu, J. F., & Zhang, X. (2021). A Self-Degradable Supramolecular Photosensitizer with High Photodynamic Therapeutic Efficiency and Improved Safety. *Angewandte Chemie - International Edition*, 60(2), 706–710. <https://doi.org/10.1002/anie.202012477>

Zhang, Y., Xu, C., Yang, X., & Pu, K. (2020). Photoactivatable Protherapeutic Nanomedicine for Cancer. In *Advanced Materials* (Vol. 32, Issue 34). Wiley-VCH Verlag. <https://doi.org/10.1002/adma.202002661>

Zhang, J., Jiang, C., Figueiró Longo, J. P., Azevedo, R. B., Zhang, H., & Muehlmann, L. A. (2018). An updated overview on the development of new photosensitizers for anticancer photodynamic therapy. In *Acta Pharmaceutica Sinica B* (Vol. 8, Issue 2, pp. 137–146). Chinese Academy of Medical Sciences. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2017.09.003>

XII. ANEXOS

Figura 4. Resumen gráfico de resultados AN

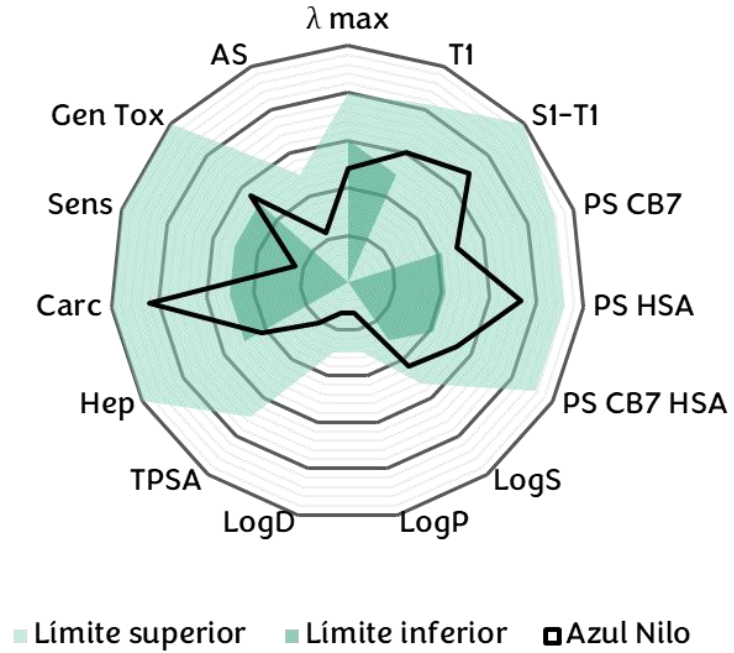


Figura 5. Resumen gráfico de resultados ANMyr

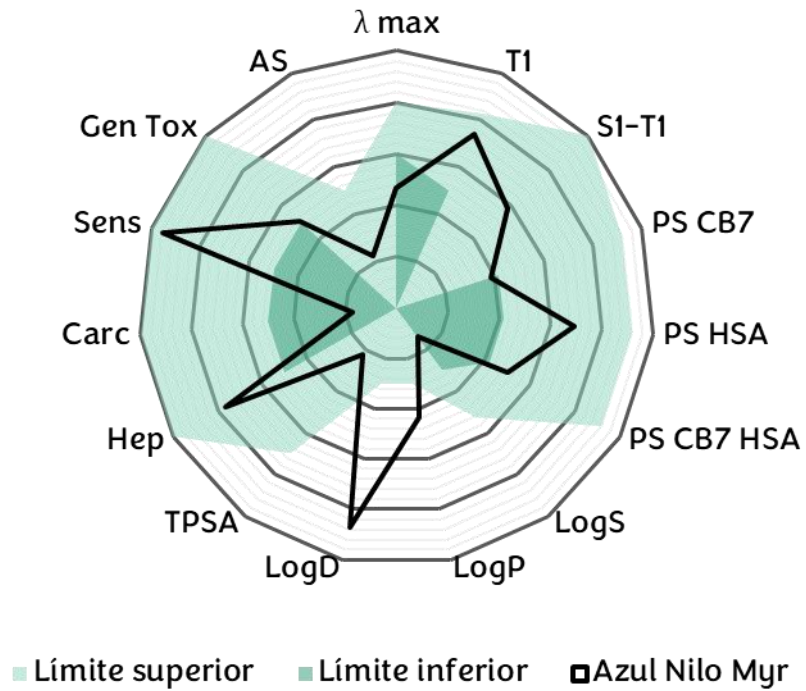


Figura 6. Resumen gráfico de resultados AT

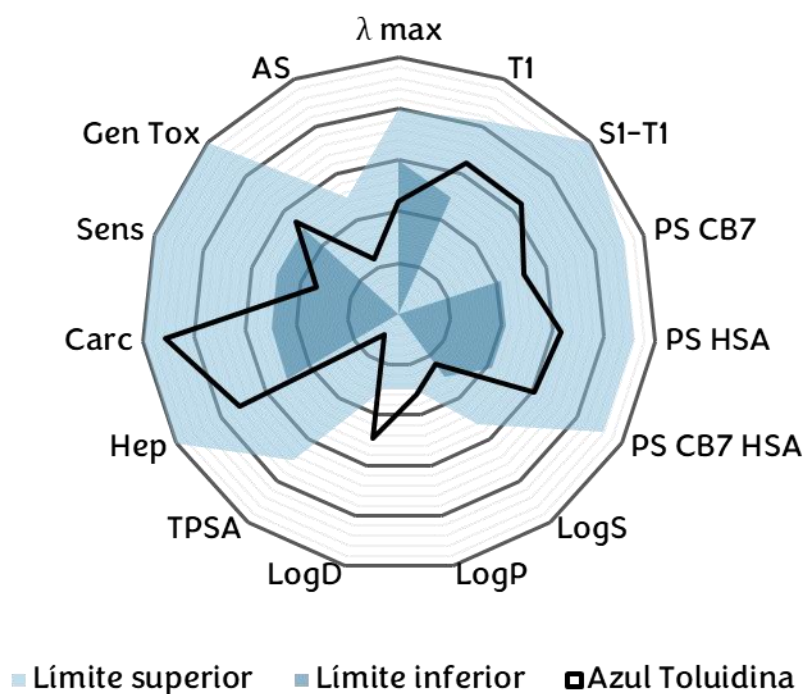


Figura 7. Resumen gráfico de resultados ATMyr

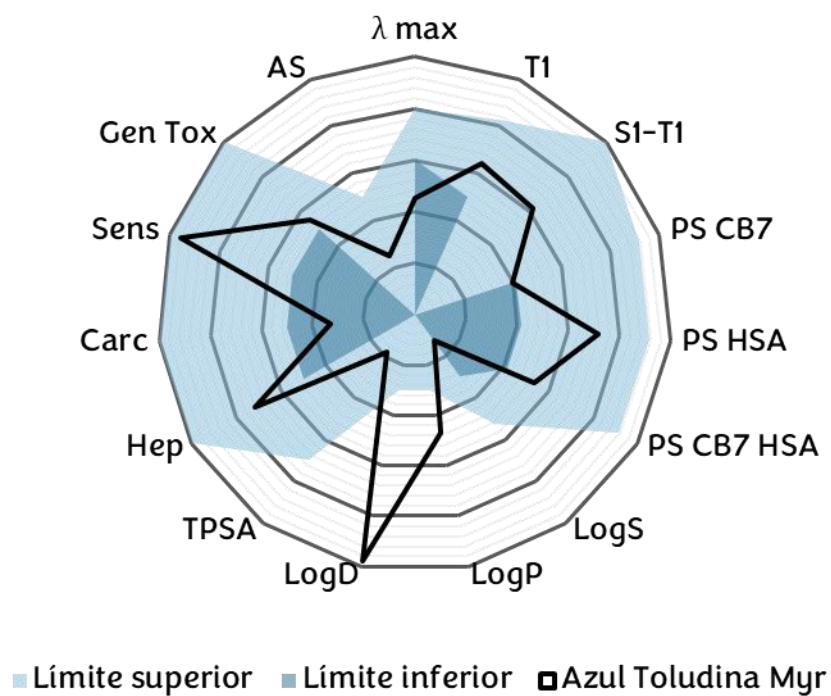


Figura 8. Resumen gráfico de resultados EtNBs

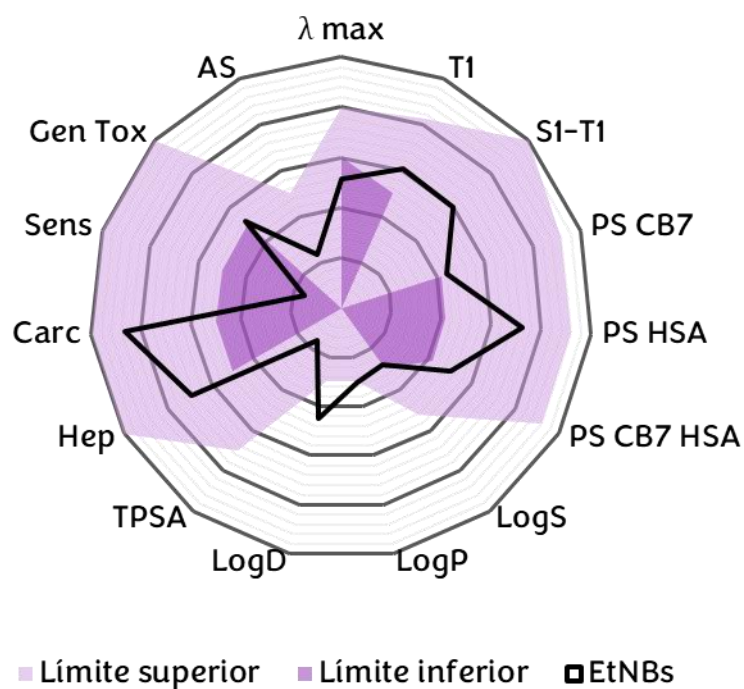


Figura 9. Resumen gráfico de resultados EtNBs Myr

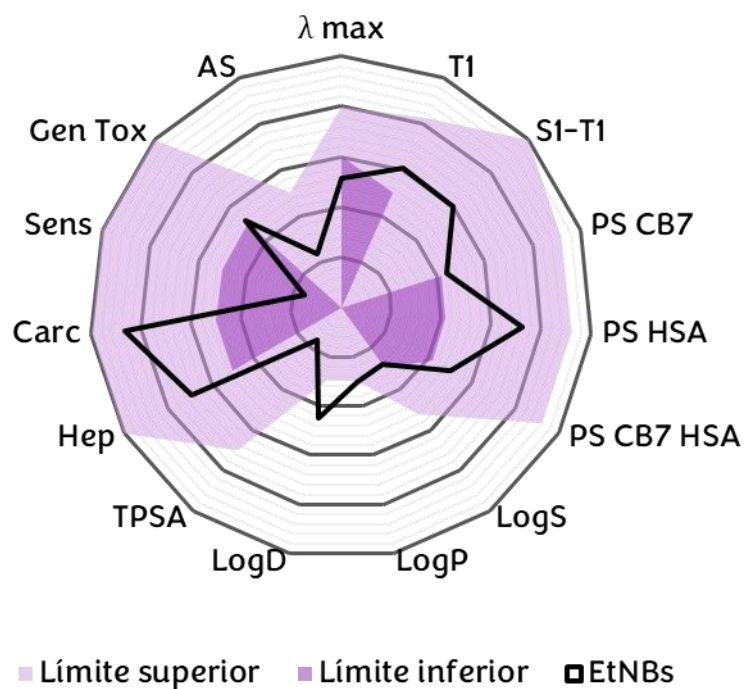


Figura 10. Resumen gráfico de resultados Pyr

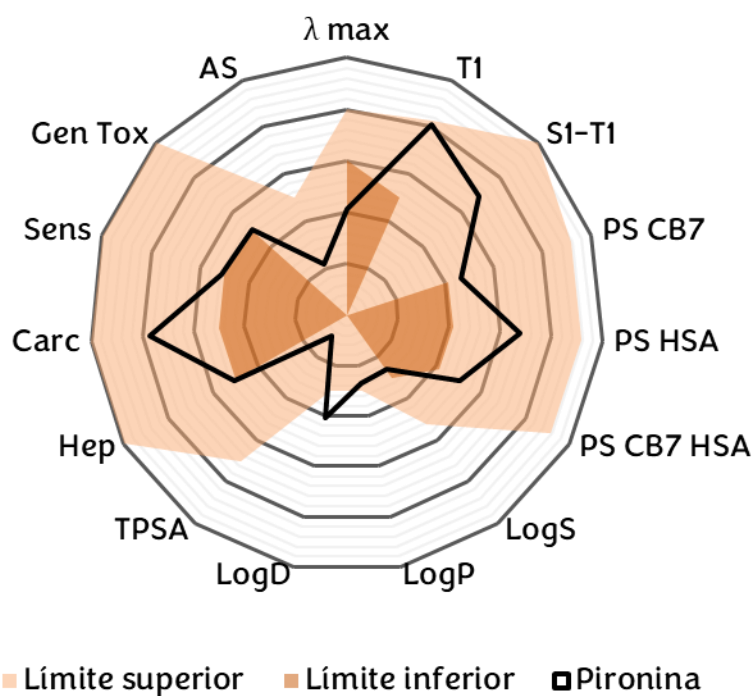
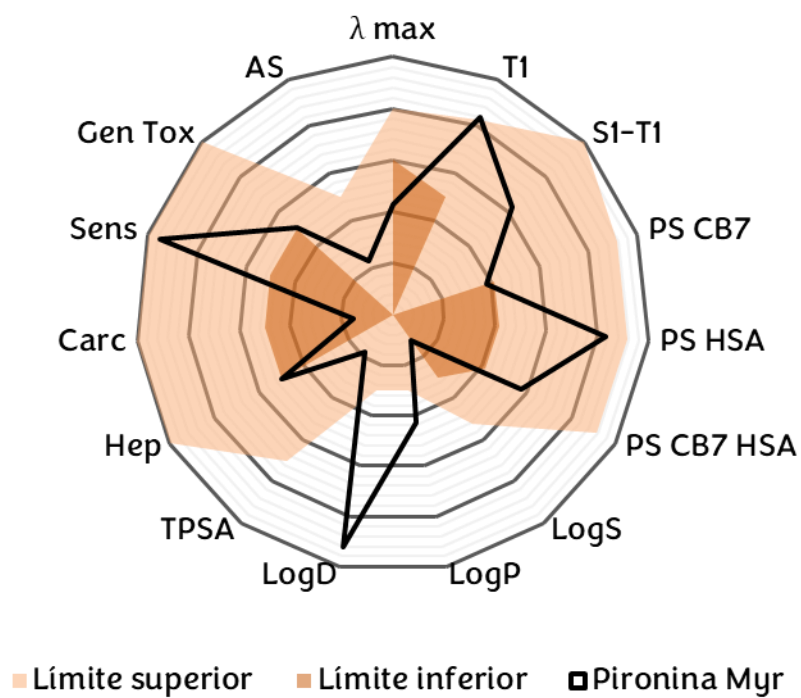
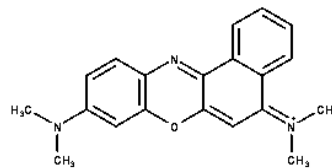


Figura 11. Resumen gráfico de resultados PyrMyr

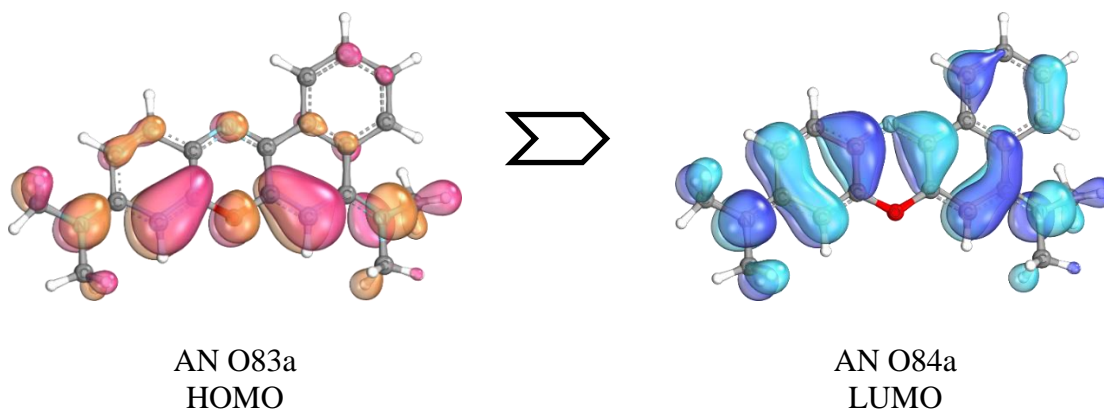


AZUL NILO



Longitud de onda de absorción máxima	Energía S1	Energía T1
481 nm	2.579 eV	1.205 eV

Orbitales moleculares de la transición excitación T1



Espectro de absorción electrónica

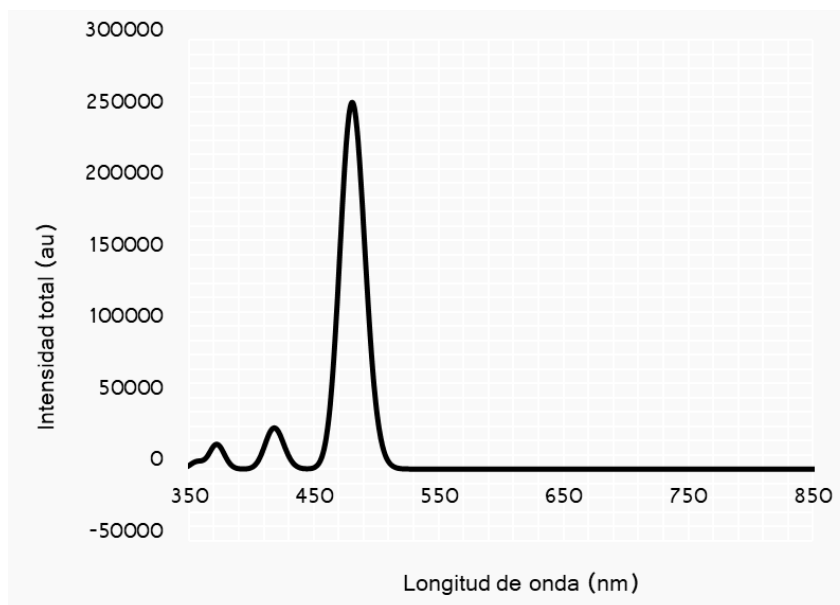
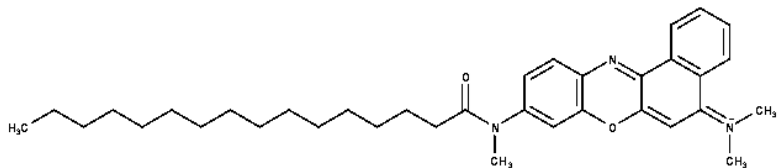


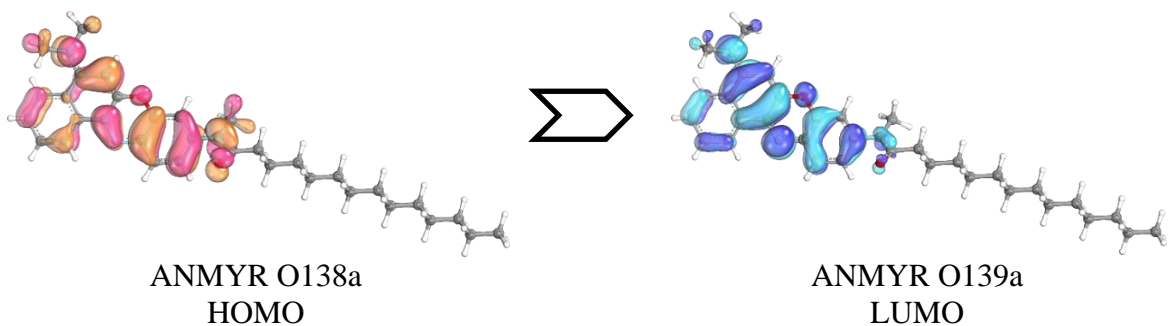
Figura 12. Espectro de absorción electrónica de AN en un solvente implícito de agua modelado por CPCM, B3LYP def2-TZVPP y aproximación de RIJCOSX

AZUL NILO MYR



Longitud de onda de absorción máxima	Energía S1	Energía T1
469 nm	2.643 eV	1.482 eV

Orbitales moleculares de la transición excitación T1



Espectro de absorción electrónica

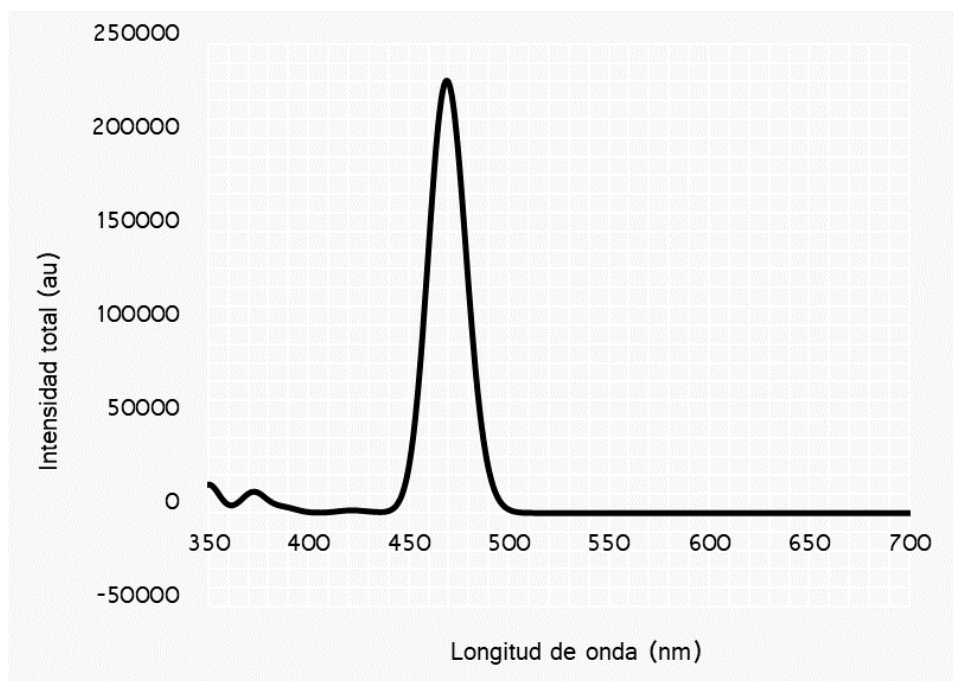
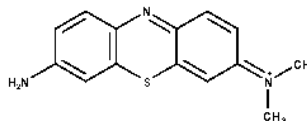


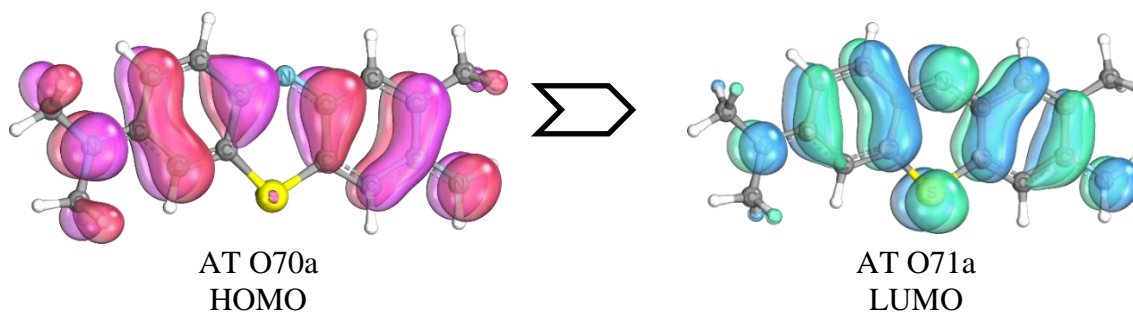
Figura 13. Espectro de absorción electrónica de ANMYR en un solvente implícito de agua modelado por CPCM, B3LYP def2-TZVPP y aproximación de RIJCOSX

AZUL DE TOLUIDINA



Longitud de onda de absorción máxima	Energía S1	Energía T1
441 nm	2.577 eV	1.292 eV

Orbitales moleculares de la transición excitación T1



Espectro de absorción electrónica

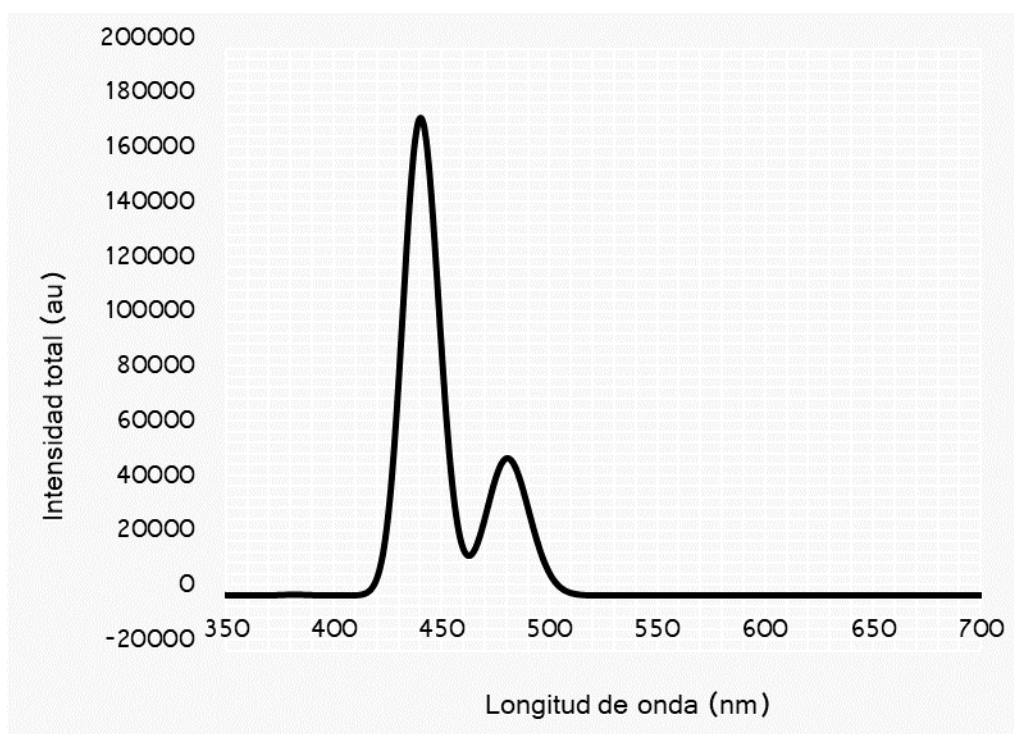
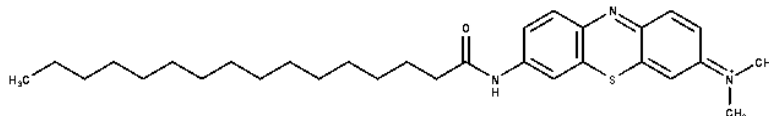


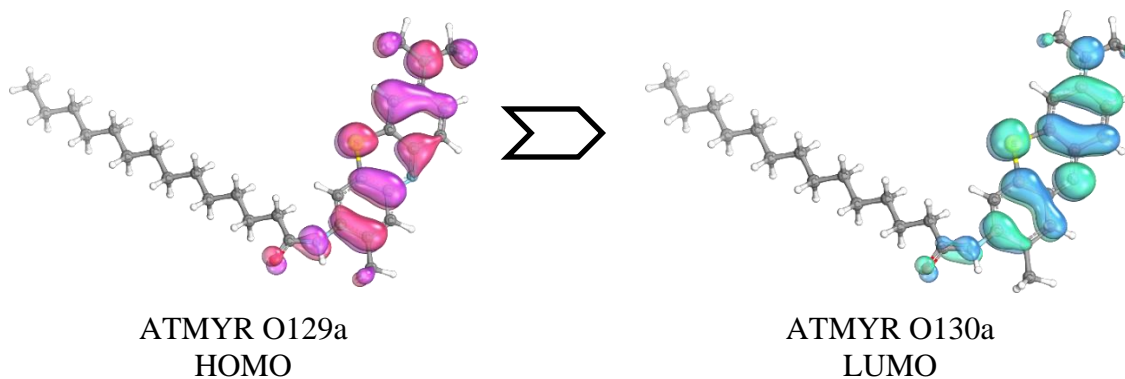
Figura 14. Espectro de absorción electrónica de AT en un solvente implícito de agua modelado por CPCM, B3LYP def2-TZVPP y aproximación de RIJCOSX

**AZUL DE
TOLUIDINA MYR**



Longitud de onda de absorción máxima	Energía S1	Energía T1
454 nm	2.514 eV	1.283 eV

Orbitales moleculares de la transición excitación T1



Espectro de absorción electrónica

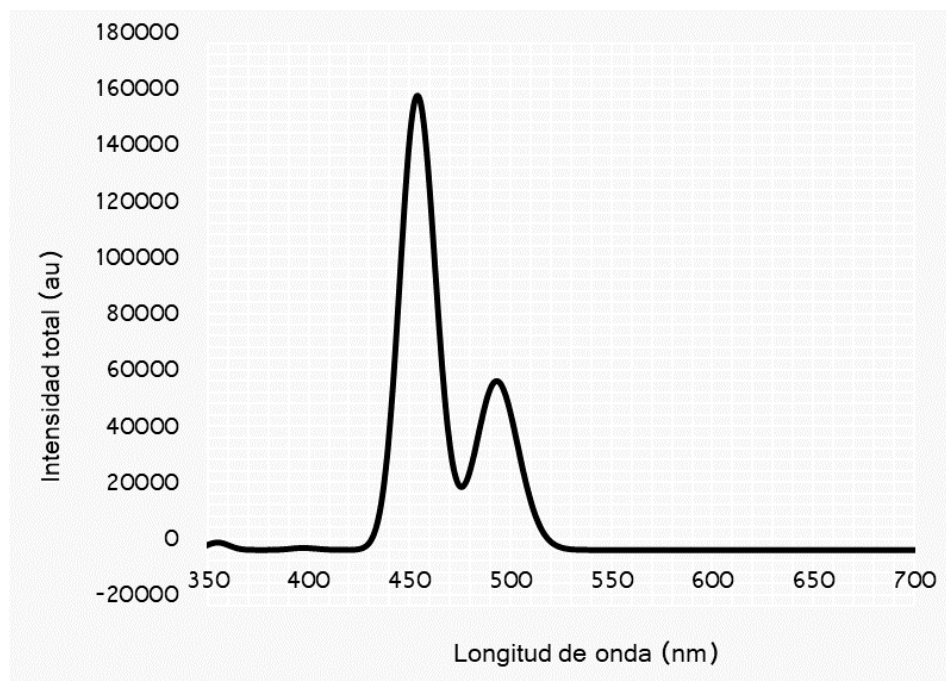
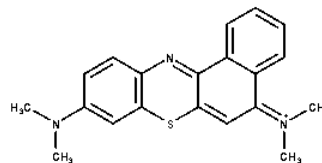


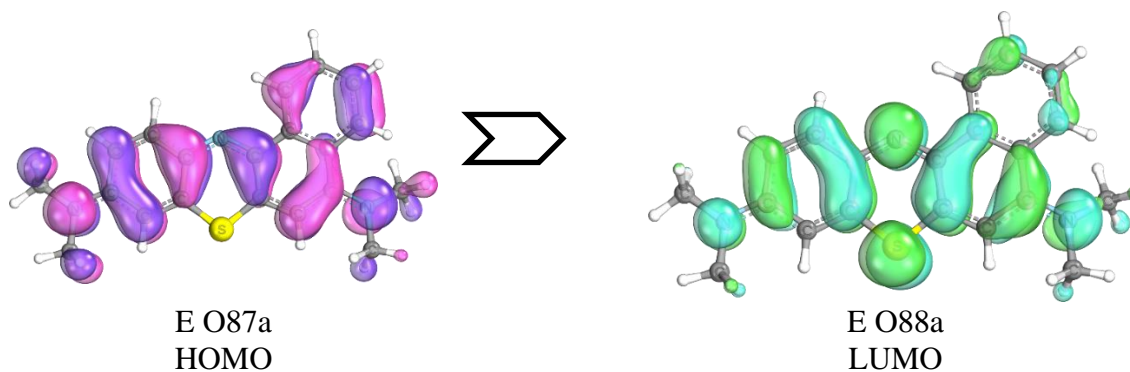
Figura 15. Espectro de absorción electrónica de ATMYR en un solvente implícito de agua modelado por CPCM, B3LYP def2-TZVPP y aproximación de RIJCOSX

EtNBs



Longitud de onda de absorción máxima	Energía S1	Energía T1
513 nm	2.415 eV	1.218 eV

Orbitales moleculares de la transición excitación T1



Espectro de absorción electrónica

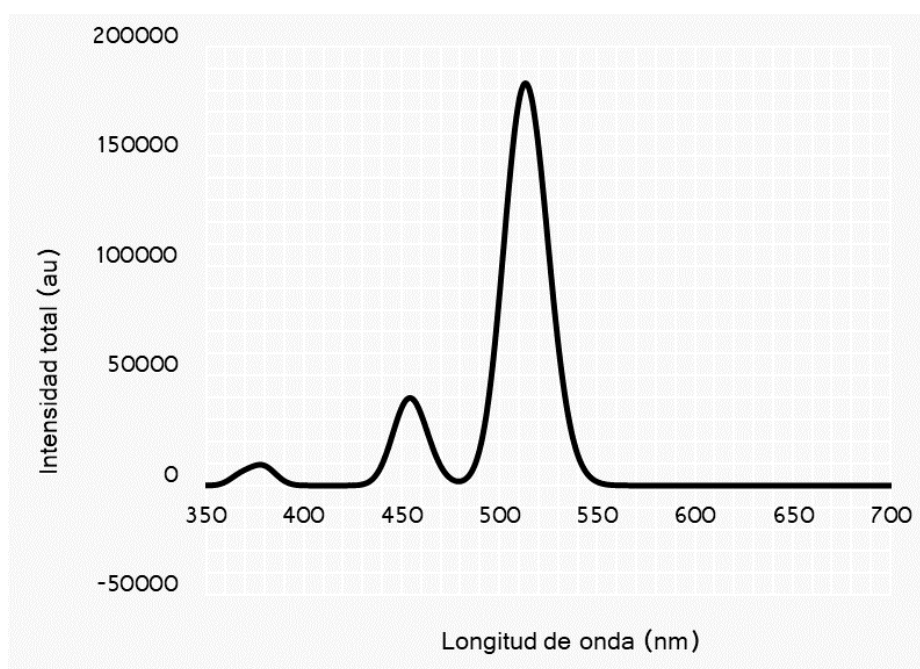
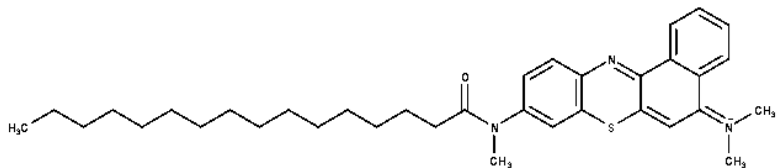


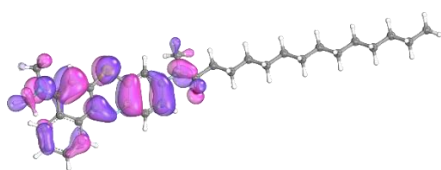
Figura 16. Espectro de absorción electrónica de EtNBs en un solvente implícito de agua modelado por CPCM, B3LYP def2-TZVPP y aproximación de RIJCOSX

EtNBs MYR

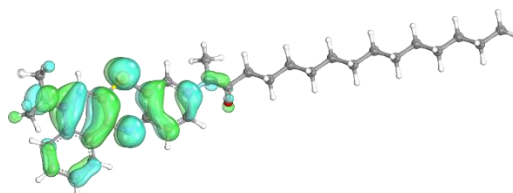


Longitud de onda de absorción máxima	Energía S1	Energía T1
476 nm	2.606	1.411 eV

Orbitales moleculares de la transición excitación T1



EMYR O144a
HOMO



EMYR O145a
LUMO

Espectro de absorción electrónica

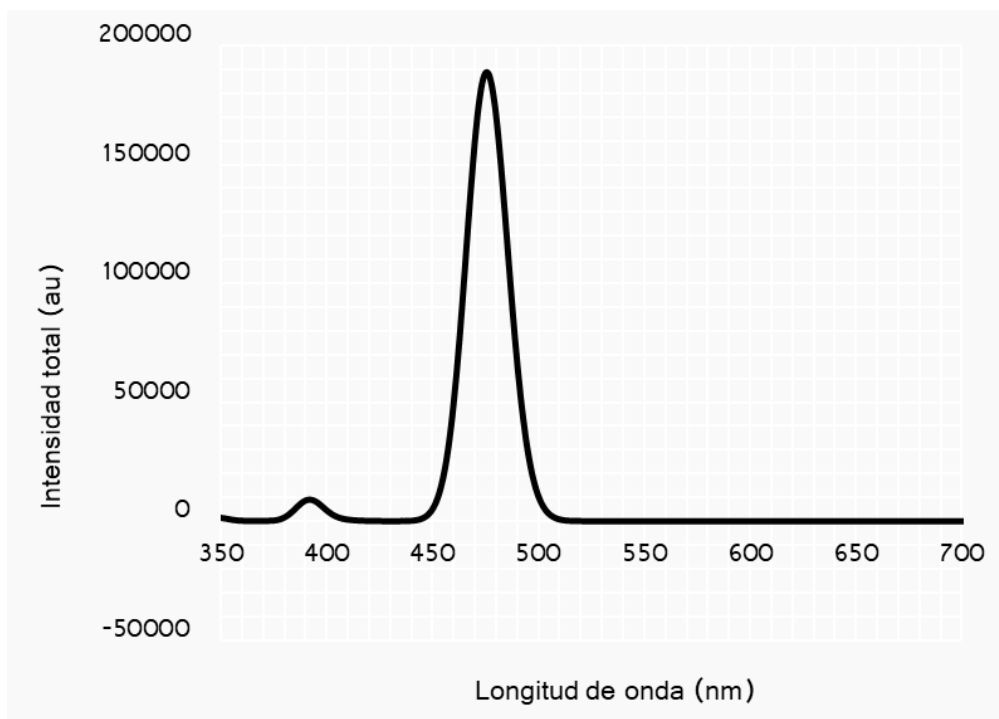
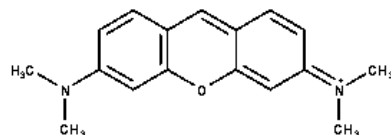


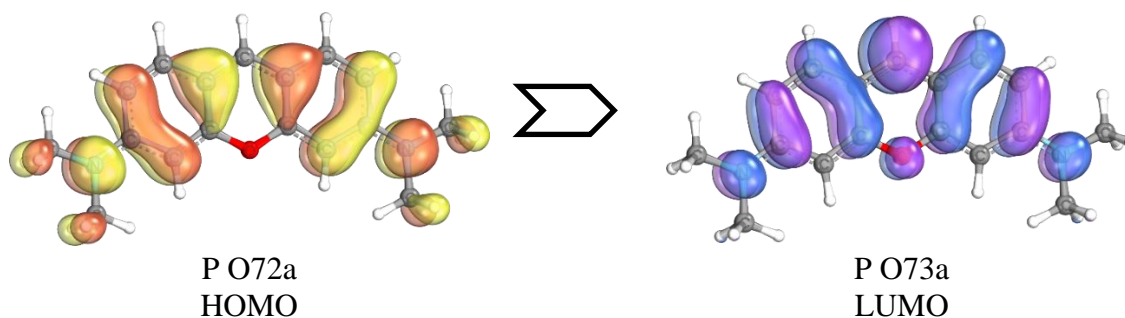
Figura 17. Espectro de absorción electrónica de EtNBsMyr en un solvente implícito de agua modelado por CPCM, B3LYP def2-TZVPP y aproximación de RIJCOSX

PIRONINA



Longitud de onda de absorción máxima	Energía S1	Energía T1
413 nm	3.003 eV	1.625 eV

Orbitales moleculares de la transición excitación T1



Espectro de absorción electrónica

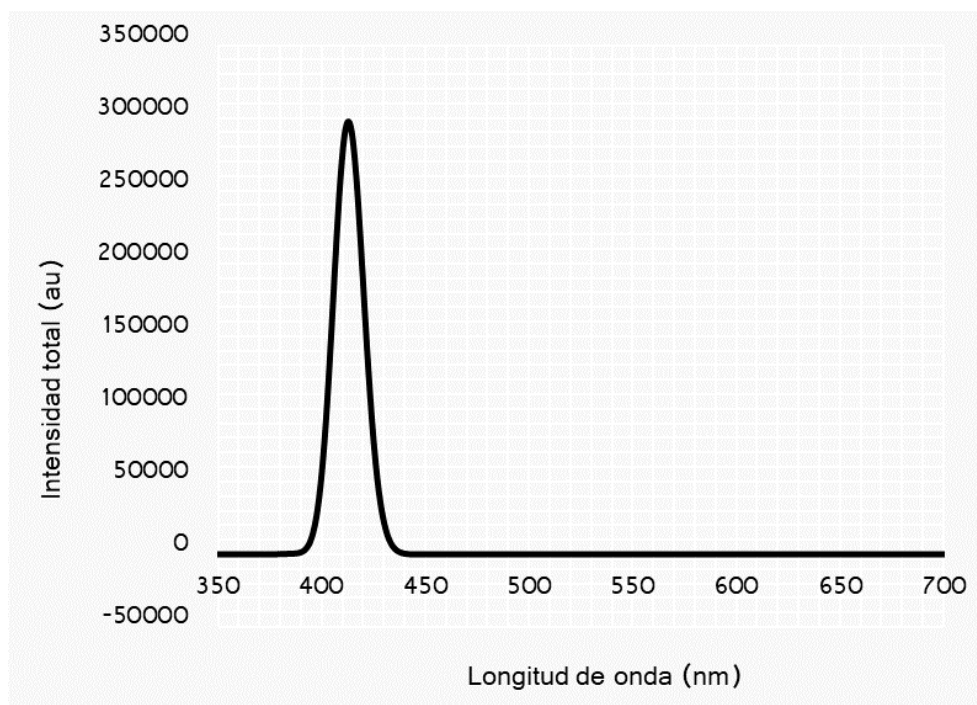


Figura 18. Espectro de absorción electrónica de Pyr en un solvente implícito de agua modelado por CPCM, B3LYP def2-TZVPP y aproximación de RIJCOSX

A. Transiciones y estados excitados

Primeros 10 estados excitados singlete y triplete de cada molécula modelada en un solvente implícito de agua con CPCM por medio de TDDFT con el funcional B3LYP, la base def2-TZVPP, una base auxiliar def2/J y aproximación de RIJCOSX.

Cuadro 9. Estados excitados AN (Singlete)

Estado	Energía (eV)	Longitud de onda (nm)	Transiciones HOMO LUMO
1	2.579	480.8	82a -> 84a : 0.053181 (c= -0.23061058)
			82a -> 85a : 0.011278 (c= -0.10619664)
			82a -> 86a : 0.011330 (c= -0.10644091)
			83a -> 84a : 0.858284 (c= -0.92643610)
2	2.964	418.4	80a -> 84a : 0.029722 (c= 0.17240064)
			81a -> 84a : 0.109793 (c= -0.33134999)
			82a -> 84a : 0.771484 (c= -0.87834135)
			83a -> 84a : 0.040772 (c= 0.20192188)
3	3.330	372.3	81a -> 84a : 0.581709 (c= -0.76269858)
			82a -> 84a : 0.033919 (c= 0.18417092)
			83a -> 84a : 0.016494 (c= -0.12842765)
			83a -> 85a : 0.333965 (c= 0.57789676)
4	3.471	357.2	78a -> 84a : 0.255233 (c= 0.50520609)
			79a -> 84a : 0.019272 (c= 0.13882297)
			80a -> 84a : 0.581336 (c= 0.76245392)
			81a -> 84a : 0.032765 (c= 0.18101042)
5	3.483	355.9	83a -> 85a : 0.075872 (c= 0.27544790)
			78a -> 84a : 0.722968 (c= -0.85027535)
			79a -> 84a : 0.011566 (c= 0.10754502)
			80a -> 84a : 0.217294 (c= 0.46614775)
6	3.715	333.7	81a -> 84a : 0.023185 (c= 0.15226677)
			79a -> 84a : 0.649623 (c= -0.80599222)
			81a -> 84a : 0.059998 (c= 0.24494388)
			83a -> 85a : 0.230062 (c= 0.47964820)
7	3.886	319.1	79a -> 84a : 0.240314 (c= 0.49021878)
			80a -> 84a : 0.067871 (c= -0.26052105)
			81a -> 84a : 0.092892 (c= 0.30478180)
			81a -> 85a : 0.010762 (c= 0.10374173)
			82a -> 84a : 0.047449 (c= -0.21782830)
			83a -> 85a : 0.216733 (c= 0.46554592)
			83a -> 86a : 0.193381 (c= -0.43975131)
			83a -> 87a : 0.013154 (c= -0.11468975)
8	4.091	303.1	83a -> 88a : 0.053101 (c= -0.23043670)
			79a -> 84a : 0.030355 (c= 0.17422680)
			80a -> 84a : 0.026104 (c= -0.16156773)
			81a -> 84a : 0.049280 (c= 0.22199082)
			81a -> 85a : 0.020804 (c= -0.14423426)
			82a -> 84a : 0.014572 (c= -0.12071329)
			82a -> 85a : 0.059349 (c= -0.24361718)
			83a -> 85a : 0.055784 (c= 0.23618562)
			83a -> 86a : 0.655410 (c= 0.80957368)
			83a -> 88a : 0.037813 (c= -0.19445483)

9	4.402	281.7	82a -> 85a : 0.195259 (c= -0.44188172)
			83a -> 86a : 0.027345 (c= -0.16536410)
			83a -> 87a : 0.698290 (c= 0.83563747)
			83a -> 88a : 0.014797 (c= -0.12164384)
10	4.516	274.5	77a -> 84a : 0.017235 (c= -0.13128155)
			80a -> 85a : 0.010526 (c= -0.10259481)
			81a -> 85a : 0.023248 (c= 0.15247182)
			82a -> 85a : 0.669167 (c= -0.81802658)
			83a -> 84a : 0.011415 (c= 0.10684250)
			83a -> 86a : 0.023803 (c= -0.15428199)
			83a -> 87a : 0.193616 (c= -0.44001783)

Fuente: resultados de cálculos computacionales de estados excitados

Cuadro 10. Estados excitados AN (Triplete)

Estado	Energía (eV)	Transiciones HOMO LUMO
1	1.205	83a -> 84a : 0.985118 (c= -0.99253101)
2	2.098	83a -> 84a : 0.985118 (c= -0.99253101)
3	2.779	79a -> 84a : 0.024692 (c= 0.15713621)
		80a -> 84a : 0.481737 (c= -0.69407310)
		81a -> 84a : 0.421531 (c= 0.64925395)
		83a -> 85a : 0.012963 (c= 0.11385551)
4	2.970	80a -> 84a : 0.146134 (c= -0.38227531)
		80a -> 85a : 0.017512 (c= 0.13233462)
		81a -> 84a : 0.082487 (c= -0.28720468)
		82a -> 84a : 0.023130 (c= -0.15208528)
		82a -> 85a : 0.011535 (c= 0.10740075)
5	2.720	83a -> 85a : 0.676704 (c= -0.82262013)
		78a -> 84a : 0.937002 (c= 0.96798863)
6	2.844	78a -> 85a : 0.011330 (c= -0.10644123)
		78a -> 84a : 0.012418 (c= 0.11143610)
		80a -> 84a : 0.297885 (c= -0.54578839)
		81a -> 84a : 0.416050 (c= -0.64501960)
		81a -> 85a : 0.020393 (c= -0.14280262)
		81a -> 86a : 0.011081 (c= 0.10526629)
7	3.242	83a -> 85a : 0.206008 (c= 0.45388117)
		79a -> 84a : 0.897555 (c= 0.94739358)
		80a -> 84a : 0.016417 (c= 0.12812951)
8	3.581	82a -> 85a : 0.020220 (c= -0.14219723)
		77a -> 84a : 0.020125 (c= -0.14186169)
		80a -> 85a : 0.011842 (c= 0.10882241)
		82a -> 85a : 0.041426 (c= 0.20353435)
		83a -> 86a : 0.843453 (c= 0.91839702)
9	3.777	83a -> 87a : 0.013852 (c= -0.11769650)
		83a -> 88a : 0.012514 (c= 0.11186434)
9	3.777	77a -> 84a : 0.053779 (c= -0.23190254)

		82a -> 87a :	0.035093 (c= 0.18733090)
		83a -> 87a :	0.825374 (c= 0.90850074)
		83a -> 88a :	0.021564 (c= 0.14684622)
		77a -> 84a :	0.068920 (c= 0.26252537)
		79a -> 87a :	0.024488 (c= 0.15648504)
		80a -> 85a :	0.223774 (c= 0.47304793)
		80a -> 88a :	0.039024 (c= -0.19754440)
		81a -> 84a :	0.025135 (c= -0.15853881)
10	3.991	81a -> 85a :	0.117343 (c= 0.34255371)
		81a -> 86a :	0.019819 (c= -0.14077924)
		82a -> 85a :	0.212053 (c= -0.46049235)
		82a -> 86a :	0.022649 (c= -0.15049694)
		82a -> 87a :	0.016549 (c= 0.12864209)
		83a -> 88a :	0.156557 (c= 0.39567297)

Fuente: resultados de cálculos computacionales de estados excitados

Cuadro 11. Estados excitados AN Myr (Singlete)

Estado	Energía (eV)	Longitud de onda (nm)	Transiciones HOMO LUMO
1	2.643	469.1	138a -> 139a: 0.870612 (c= -0.93306569)
2	2.890	429.0	137a -> 139a: 0.896430 (c= -0.94680001)
3	2.943	421.3	134a -> 139a: 0.357116 (c= -0.59759168) 135a -> 139a: 0.104026 (c= 0.32253054) 136a -> 139a: 0.492928 (c= 0.70208852)
4	3.323	373.1	134a -> 139a: 0.132550 (c= 0.36407482) 135a -> 139a: 0.714291 (c= 0.84515716) 138a -> 140a: 0.050716 (c= -0.22520322)
5	3.391	365.6	131a -> 139a: 0.785157 (c= 0.88609071) 134a -> 139a: 0.093986 (c= 0.30657075)
6	3.538	350.4	131a -> 139a: 0.142135 (c= -0.37700791) 134a -> 139a: 0.220485 (c= 0.46955867) 136a -> 139a: 0.315720 (c= 0.56188976) 138a -> 140a: 0.162326 (c= 0.40289691)
7	3.568	347.4	132a -> 139a: 0.316565 (c= -0.56264136) 133a -> 139a: 0.494578 (c= 0.70326243) 134a -> 139a: 0.053911 (c= -0.23218793) 138a -> 140a: 0.095534 (c= -0.30908632)
8	3.993	310.5	132a -> 139a: 0.113178 (c= -0.33641985) 135a -> 139a: 0.058695 (c= 0.24226992) 136a -> 139a: 0.060441 (c= -0.24584756) 138a -> 140a: 0.549970 (c= 0.74159952)
9	3.198	387.7	132a -> 139a: 0.507844 (c= -0.71263179) 133a -> 139a: 0.400332 (c= -0.63271769) 138a -> 140a: 0.051014 (c= -0.22586236)

10	4.424	280.2	137a -> 140a: 0.156373 (c= 0.39544085)
			138a -> 141a: 0.677404 (c= -0.82304579)

Fuente: resultados de cálculos computacionales de estados excitados

Cuadro 12. Estados excitados AN Myr (Triplete)

Estado	Energía (eV)	Transiciones HOMO LUMO	
1	1.482	138a -> 139a :	0.950094 (c= -0.97472778)
2	2.274	137a -> 139a :	0.891213 (c= -0.94404084)
3	2.726	134a -> 139a :	0.236316 (c= -0.48612304)
		135a -> 139a :	0.394362 (c= 0.62798253)
		136a -> 139a :	0.240312 (c= -0.49021641)
4	2.755	131a -> 139a :	0.768181 (c= -0.87645916)
		135a -> 139a :	0.121281 (c= -0.34825352)
5	2.807	131a -> 139a :	0.150753 (c= -0.38826872)
		134a -> 139a :	0.132478 (c= 0.36397529)
		135a -> 139a :	0.397927 (c= 0.63081488)
		136a -> 139a :	0.250903 (c= 0.50090258)
6	2.948	132a -> 139a :	0.132752 (c= -0.36435162)
		133a -> 139a :	0.273237 (c= 0.52272066)
		134a -> 139a :	0.286723 (c= 0.53546505)
		136a -> 139a :	0.143934 (c= -0.37938675)
		138a -> 140a :	0.057823 (c= 0.24046515)
7	3.245	138a -> 140a :	0.777641 (c= 0.88183946)
8	2.046	132a -> 139a :	0.206073 (c= -0.45395274)
		133a -> 139a :	0.261323 (c= 0.51119772)
		134a -> 139a :	0.235583 (c= -0.48536881)
		136a -> 139a :	0.240161 (c= 0.49006208)
9	3.923	126a -> 139a :	0.061800 (c= 0.24859599)
		135a -> 140a :	0.215294 (c= 0.46399738)
		138a -> 141a :	0.287468 (c= -0.53616033)
		138a -> 143a :	0.080563 (c= 0.28383557)
10	3.911	126a -> 139a :	0.284358 (c= -0.53325208)
		137a -> 140a :	0.124958 (c= -0.35349356)
		138a -> 141a :	0.318477 (c= -0.56433754)

Fuente: resultados de cálculos computacionales de estados excitados

Cuadro 13. Estados excitados AT (Singlete)

Estado	Energía (eV)	Longitud de onda (nm)	Transiciones HOMO LUMO	
1	2.577	481.1	69a -> 71a :	0.619829 (c= 0.78729201)
			70a -> 71a :	0.313738 (c= -0.56012297)

2	2.813	440.8	69a -> 71a : 0.316709 (c= 0.56276881)
			69a -> 72a : 0.070528 (c= -0.26557187)
			70a -> 71a : 0.553621 (c= 0.74405722)
3	3.244	382.2	67a -> 71a : 0.992542 (c= 0.99626395)
4	3.670	337.9	66a -> 71a : 0.318946 (c= -0.56475284)
			68a -> 71a : 0.541247 (c= -0.73569502)
			70a -> 72a : 0.071781 (c= -0.26791905)
5	3.801	326.2	66a -> 71a : 0.625899 (c= 0.79113773)
			68a -> 71a : 0.190379 (c= -0.43632489)
			70a -> 72a : 0.138752 (c= -0.37249425)
6	4.279	289.8	68a -> 71a : 0.066242 (c= -0.25737504)
			70a -> 72a : 0.482035 (c= 0.69428775)
			70a -> 73a : 0.211652 (c= 0.46005662)
			70a -> 74a : 0.097113 (c= -0.31163001)
7	4.336	285.9	69a -> 72a : 0.076766 (c= 0.27706755)
			69a -> 74a : 0.015830 (c= 0.12581879)
			70a -> 72a : 0.140174 (c= 0.37439803)
			70a -> 73a : 0.601582 (c= -0.77561716)
			70a -> 74a : 0.094832 (c= -0.30794763)
8	4.896	253.3	69a -> 72a : 0.211896 (c= 0.46032184)
			69a -> 73a : 0.158089 (c= -0.39760446)
			70a -> 73a : 0.084957 (c= 0.29147438)
			70a -> 74a : 0.381882 (c= -0.61796605)
9	4.908	252.6	65a -> 71a : 0.101434 (c= 0.31848657)
			69a -> 72a : 0.374791 (c= 0.61220136)
			69a -> 73a : 0.317040 (c= 0.56306339)
			70a -> 74a : 0.058239 (c= 0.24132740)
10	5.145	241.0	65a -> 71a : 0.719713 (c= 0.84835880)
			68a -> 72a : 0.079245 (c= 0.28150458)
			69a -> 72a : 0.080288 (c= -0.28335070)

Fuente: resultados de cálculos computacionales de estados excitados

Cuadro 14. Estados excitados AT (Triplete)

Estado	Energía (eV)	Transiciones HOMO LUMO
1	1.292	70a -> 71a : 0.989435 (c= -0.99470342)
2	1.792	69a -> 71a : 0.976900 (c= -0.98838254)
3	2.507	67a -> 71a : 0.947425 (c= 0.97335764)
4	2.801	68a -> 71a : 0.921395 (c= -0.95989308)
5	3.290	66a -> 71a : 0.904418 (c= -0.95100910)
6	3.446	70a -> 72a : 0.922918 (c= -0.96068643)
		69a -> 72a : 0.353110 (c= -0.59423041)
		69a -> 74a : 0.050648 (c= 0.22505012)
7	3.789	70a -> 73a : 0.402832 (c= 0.63469060)

		70a -> 74a : 0.090020 (c= -0.30003388)
8	3.957	65a -> 71a : 0.087762 (c= -0.29624595)
		69a -> 72a : 0.324756 (c= -0.56987369)
		69a -> 73a : 0.179879 (c= 0.42412103)
		70a -> 73a : 0.155615 (c= -0.39448057)
		70a -> 74a : 0.119578 (c= 0.34580073)
9	3.918	69a -> 72a : 0.050486 (c= -0.22469178)
		69a -> 73a : 0.189166 (c= -0.43493275)
		70a -> 73a : 0.311088 (c= -0.55775279)
		70a -> 74a : 0.320004 (c= -0.56568908)
10	4.303	65a -> 71a : 0.094274 (c= -0.30704061)
		69a -> 72a : 0.063841 (c= 0.25266737)
		69a -> 73a : 0.306058 (c= 0.55322546)
		70a -> 74a : 0.327759 (c= -0.57250235)

Fuente: resultados de cálculos computacionales de estados excitados

Cuadro 15. Estados excitados AT Myr (Singlete)

Estado	Energía (eV)	Longitud de onda (nm)	Transiciones HOMO LUMO	
1	2.514	493.2	128a -> 130a:	0.345826 (c= 0.58806975)
			129a -> 130a:	0.576808 (c= -0.75947893)
2	2.732	453.9	128a -> 130a:	0.595247 (c= -0.77152239)
			129a -> 130a:	0.302971 (c= -0.55042774)
3	3.120	397.4	123a -> 130a:	0.216083 (c= 0.46484718)
			124a -> 130a:	0.766585 (c= 0.87554843)
4	2.577	481.1	125a -> 130a:	0.056755 (c= 0.23823344)
			126a -> 130a:	0.923546 (c= 0.96101276)
5	3.492	355.0	123a -> 130a:	0.254720 (c= -0.50469833)
			124a -> 130a:	0.076938 (c= 0.27737789)
			127a -> 130a:	0.580623 (c= -0.76198628)
6	3.732	332.3	123a -> 130a:	0.469704 (c= 0.68534956)
			124a -> 130:	0.122270 (c= -0.34967093)
			127a -> 130a:	0.214021 (c= -0.46262407)
			129a -> 131a:	0.145883 (c= -0.38194689)
7	2.982	415.8	125a -> 130a:	0.925428 (c= -0.96199164)
			126a -> 130a:	0.058667 (c= 0.24221249)
8	4.409	281.2	127a -> 130a:	0.059626 (c= -0.24418388)
			128a -> 131a:	0.062964 (c= -0.25092608)
			129a -> 131a:	0.487331 (c= 0.69809097)
			129a -> 132a:	0.107679 (c= -0.32814422)
			129a -> 133a:	0.108137 (c= -0.32884231)

9	4.484	276.5	128a -> 131a:	0.246604 (c= -0.49659191)
			129a -> 131a:	0.104173 (c= -0.32275774)
			129a -> 132a:	0.474125 (c= -0.68856737)
			129a -> 133a:	0.068338 (c= 0.26141579)
10	3.435	361.0	119a -> 130a:	0.392023 (c= -0.62611757)
			121a -> 130a:	0.295198 (c= -0.54332173)
			122a -> 130a:	0.286585 (c= -0.53533632)

Fuente: resultados de cálculos computacionales de estados excitados

Cuadro 16. Estados excitados AT Myr (Triplete)

Estado	Energía (eV)	Transiciones HOMO LUMO	
1	1.283	129a -> 130a :	0.982078 (c= -0.99099846)
2	1.855	128a -> 130a :	0.961557 (c= -0.98059021)
3	2.380	123a -> 130a :	0.188415 (c= -0.43406828)
		124a -> 130a :	0.755185 (c= -0.86901365)
4	2.699	127a -> 130a :	0.887947 (c= 0.94230960)
5	3.148	123a -> 130a :	0.714809 (c= 0.84546407)
		124a -> 130a :	0.186350 (c= -0.43168246)
6	3.448	129a -> 131a :	0.856740 (c= 0.92560262)
7	1.314	125a -> 130a :	0.066659 (c= -0.25818362)
		126a -> 130a :	0.886919 (c= -0.94176356)
8	3.852	128a -> 131a :	0.248490 (c= 0.49848727)
		129a -> 132a :	0.110326 (c= 0.33215372)
		129a -> 133a :	0.450821 (c= 0.67143228)
9	1.719	125a -> 130a :	0.895817 (c= -0.94647616)
		126a -> 130a :	0.073548 (c= 0.27119807)
10	4.025	114a -> 130a :	0.174750 (c= 0.41803079)
		128a -> 131a :	0.312292 (c= 0.55883135)
		128a -> 132a :	0.065137 (c= 0.25521874)
		129a -> 132a :	0.266389 (c= -0.51612891)

Fuente: resultados de cálculos computacionales de estados excitados

Cuadro 17. Estados excitados EtNBs (Singlete)

Estado	Energía (eV)	Longitud de onda (nm)	Transiciones HOMO LUMO	
1	2.415	513.3	86a -> 88a :	0.095866 (c= 0.30962259)
			87a -> 88a :	0.803444 (c= 0.89635048)
2	2.729	454.2	85a -> 88a :	0.054957 (c= -0.23442924)
			86a -> 88a :	0.805621 (c= -0.89756414)
			87a -> 88a :	0.077036 (c= 0.27755374)

3	3.308	374.8	83a -> 88a : 0.555005 (c= 0.74498625)
			85a -> 88a : 0.263828 (c= 0.51364206)
			87a -> 89a : 0.128917 (c= -0.35904945)
4	3.371	367.8	82a -> 88a : 0.057336 (c= -0.23945002)
			83a -> 88a : 0.345414 (c= 0.58771929)
			85a -> 88a : 0.303818 (c= -0.55119669)
			87a -> 89a : 0.259988 (c= 0.50989054)
5	3.263	380.0	84a -> 88a : 0.881100 (c= -0.93866934)
6	3.706	334.5	82a -> 88a : 0.575891 (c= 0.75887514)
			85a -> 88a : 0.088408 (c= 0.29733546)
			87a -> 89a : 0.237838 (c= 0.48768600)
7	3.837	323.1	82a -> 88a : 0.225853 (c= -0.47523983)
			85a -> 88a : 0.092198 (c= 0.30364180)
			86a -> 89a : 0.050234 (c= 0.22412968)
			87a -> 89a : 0.155669 (c= 0.39454867)
			87a -> 90a : 0.287082 (c= 0.53580059)
8	3.974	312.0	82a -> 88a : 0.058723 (c= 0.24232824)
			85a -> 88a : 0.119527 (c= -0.34572687)
			86a -> 89a : 0.189718 (c= 0.43556645)
			87a -> 89a : 0.086853 (c= -0.29470769)
			87a -> 90a : 0.376226 (c= 0.61337305)
9	4.210	294.5	86a -> 89a : 0.293471 (c= -0.54172999)
			87a -> 90a : 0.203475 (c= 0.45108213)
			87a -> 91a : 0.413927 (c= 0.64337132)
10	4.339	285.7	86a -> 89a : 0.365384 (c= -0.60446994)
			87a -> 91a : 0.478883 (c= -0.69201366)

Fuente: resultados de cálculos computacionales de estados excitados

Cuadro 18. Estados excitados EtNBs (Triplete)

Estado	Energía (eV)	Transiciones HOMO LUMO
1	1.218	87a -> 88a : 0.981625 (c= 0.99076974)
2	1.809	86a -> 88a : 0.955011 (c= 0.97724641)
		83a -> 88a : 0.076107 (c= 0.27587426)
3	2.771	84a -> 88a : 0.225649 (c= -0.47502535)
		85a -> 88a : 0.504091 (c= 0.70999357)
		87a -> 89a : 0.096227 (c= 0.31020533)
		83a -> 88a : 0.787138 (c= 0.88720799)
4	2.631	87a -> 89a : 0.050781 (c= -0.22534731)
		84a -> 88a : 0.146493 (c= -0.38274413)
5	2.873	87a -> 89a : 0.725854 (c= -0.85197064)
		84a -> 88a : 0.546630 (c= 0.73934404)
6	2.544	85a -> 88a : 0.347427 (c= 0.58942949)
		82a -> 88a : 0.768645 (c= 0.87672423)
7	3.273	83a -> 88a : 0.065545 (c= 0.25601764)

		86a -> 89a : 0.068374 (c= 0.26148462)
8	3.470	86a -> 89a : 0.187624 (c= 0.43315543)
		87a -> 90a : 0.610600 (c= -0.78140877)
		87a -> 91a : 0.063825 (c= -0.25263560)
9	3.689	82a -> 88a : 0.060416 (c= 0.24579617)
		86a -> 89a : 0.272902 (c= -0.52240016)
		86a -> 90a : 0.059459 (c= 0.24384124)
		86a -> 91a : 0.078468 (c= 0.28012068)
		87a -> 90a : 0.226556 (c= -0.47597941)
		87a -> 91a : 0.219519 (c= 0.46852853)
10	3.733	84a -> 89a : 0.058966 (c= -0.24282960)
		86a -> 89a : 0.282417 (c= 0.53142889)
		87a -> 91a : 0.538421 (c= 0.73377168)

Fuente: resultados de cálculos computacionales de estados excitados

Cuadro 19. Estados excitados EtNBs Myr (Singlete)

Estado	Energía (eV)	Longitud de onda (nm)	Transiciones HOMO LUMO
1	2.606	475.8	142a -> 143a : 0.852899 (c= 0.92352527)
2	2.668	464.7	141a -> 143a : 0.938979 (c= 0.96900921)
3	3.157	392.7	135a -> 143a : 0.477752 (c= 0.69119619)
			136a -> 143a : 0.131636 (c= -0.36281710)
			137a -> 143a : 0.241509 (c= 0.49143522)
			140a -> 143a : 0.119385 (c= 0.34552174)
4	3.167	391.5	138a -> 143a : 0.161207 (c= -0.40150557)
			139a -> 143a : 0.507566 (c= 0.71243680)
			140a -> 143a : 0.231575 (c= 0.48122244)
5	3.160	392.3	138a -> 143a : 0.419696 (c= -0.64783982)
			139a -> 143a : 0.309951 (c= -0.55673279)
			140a -> 143a : 0.146028 (c= 0.38213609)
			142a -> 144a : 0.070548 (c= 0.26560895)
6	3.371	367.8	135a -> 143a : 0.120486 (c= 0.34711064)
			138a -> 143a : 0.303125 (c= -0.55056755)
			140a -> 143a : 0.352567 (c= -0.59377354)
			142a -> 144a : 0.165808 (c= -0.40719507)
7	3.561	348.1	135a -> 143a : 0.281558 (c= -0.53061998)
			137a -> 143a : 0.565764 (c= 0.75217280)
			142a -> 144a : 0.094393 (c= -0.30723424)
8	3.958	313.2	137a -> 143a : 0.051837 (c= 0.22767786)
			139a -> 143a : 0.094127 (c= 0.30680131)
			140a -> 143a : 0.081156 (c= -0.28487900)
			142a -> 144a : 0.525604 (c= 0.72498551)

9	3.042	407.6	135a -> 143a:	0.083997 (c= -0.28982228)
			136a -> 143a:	0.831166 (c= -0.91168298)
			137a -> 143a:	0.069640 (c= -0.26389350)
10	4.212	294.4	141a -> 144a:	0.672587 (c= -0.82011383)
			142a -> 145a:	0.104695 (c= -0.32356539)
			142a -> 146a:	0.094370 (c= -0.30719654)

Fuente: resultados de cálculos computacionales de estados excitados

Cuadro 20. Estados excitados EtNBs Myr (Triplete)

Estado	Energía (eV)	Transiciones HOMO LUMO	
1	1.411	142a -> 143a :	0.955756 (c= 0.97762775)
2	1.983	141a -> 143a :	0.918733 (c= 0.95850541)
3	2.550	135a -> 143a :	0.469591 (c= 0.68526726)
		136a -> 143a :	0.116475 (c= -0.34128418)
		137a -> 143a :	0.182858 (c= 0.42761919)
		140a -> 143a :	0.107105 (c= 0.32726827)
4	2.693	135a -> 143a :	0.057438 (c= -0.23966147)
		137a -> 143a :	0.059261 (c= -0.24343622)
		139a -> 143a :	0.554612 (c= -0.74472307)
		140a -> 143a :	0.108747 (c= 0.32976787)
5	2.674	142a -> 144a :	0.087575 (c= -0.29593089)
		138a -> 143a :	0.175735 (c= -0.41920728)
		139a -> 143a :	0.290150 (c= -0.53865565)
6	3.073	140a -> 143a :	0.420266 (c= -0.64827928)
		135a -> 143a :	0.060530 (c= -0.24602778)
		137a -> 143a :	0.097982 (c= 0.31302018)
		138a -> 143a :	0.154767 (c= 0.39340430)
		139a -> 143a :	0.057212 (c= -0.23919053)
7	3.077	142a -> 144a :	0.522394 (c= 0.72276853)
		135a -> 143a :	0.076900 (c= 0.27730785)
		137a -> 143a :	0.224523 (c= -0.47383860)
		138a -> 143a :	0.210524 (c= -0.45882876)
8	2.050	140a -> 143a :	0.109883 (c= 0.33148643)
		142a -> 144a :	0.293813 (c= 0.54204512)
		135a -> 143a :	0.167135 (c= -0.40882143)
		137a -> 143a :	0.288869 (c= 0.53746494)
9	3.763	138a -> 143a :	0.316494 (c= -0.56257790)
		140a -> 143a :	0.176657 (c= 0.42030615)
		139a -> 144a :	0.068499 (c= -0.26172339)
10	3.725	141a -> 144a :	0.332989 (c= -0.57705184)
		142a -> 145a :	0.255624 (c= -0.50559288)
		141a -> 144a :	0.393757 (c= -0.62750093)
		142a -> 145a :	0.484873 (c= 0.69632814)

Fuente: resultados de cálculos computacionales de estados excitados

Cuadro 21. Estados excitados Pyr (Singlete)

Estado	Energía (eV)	Longitud de onda (nm)	Transiciones HOMO LUMO
1	3.003	412.8	70a -> 71a : 0.916224 (c= -0.95719584)
2	3.205	386.9	68a -> 71a : 0.102471 (c= 0.32011164) 69a -> 71a : 0.851162 (c= 0.92258425)
3	4.009	309.3	68a -> 71a : 0.549751 (c= -0.74145165) 70a -> 72a : 0.343098 (c= 0.58574592)
4	4.320	287.0	67a -> 71a : 0.720443 (c= -0.84878905) 70a -> 73a : 0.240847 (c= 0.49076163)
5	4.362	284.2	68a -> 71a : 0.176862 (c= -0.42054945) 70a -> 72a : 0.509422 (c= -0.71373834) 70a -> 74a : 0.253190 (c= 0.50318019)
6	4.501	275.5	67a -> 71a : 0.252360 (c= 0.50235461) 70a -> 73a : 0.683634 (c= 0.82682133)
7	5.127	241.8	68a -> 71a : 0.076130 (c= 0.27591578) 69a -> 73a : 0.218671 (c= 0.46762225) 70a -> 72a : 0.082274 (c= 0.28683503) 70a -> 74a : 0.510211 (c= 0.71429081)
8	5.153	240.6	68a -> 72a : 0.070332 (c= 0.26520157) 69a -> 72a : 0.831303 (c= -0.91175831)
9	5.373	230.7	66a -> 71a : 0.725053 (c= -0.85150048) 69a -> 74a : 0.122808 (c= -0.35043938)
10	5.468	226.7	67a -> 72a : 0.068787 (c= 0.26227362) 68a -> 73a : 0.087052 (c= 0.29504597) 69a -> 73a : 0.688626 (c= -0.82983511) 70a -> 74a : 0.091887 (c= 0.30312798)

Fuente: resultados de cálculos computacionales de estados excitados

Cuadro 22. Estados excitados Pyr (Triplete)

Estado	Energía (eV)	Transiciones HOMO LUMO
1	1.625	70a -> 71a : 0.987690 (c= 0.99382588)
2	2.394	69a -> 71a : 0.945206 (c= -0.97221710)
3	3.038	68a -> 71a : 0.930197 (c= 0.96446729)
4	3.586	70a -> 72a : 0.920180 (c= -0.95926017)
5	3.728	67a -> 71a : 0.798435 (c= 0.89355175) 70a -> 73a : 0.102832 (c= -0.32067400)
6	3.931	69a -> 73a : 0.101772 (c= 0.31901759) 70a -> 74a : 0.805338 (c= 0.89740618)
7	3.943	67a -> 71a : 0.107191 (c= -0.32740021) 69a -> 72a : 0.106940 (c= 0.32701694)

		69a -> 74a : 0.054686 (c= -0.23385088)
		70a -> 73a : 0.697775 (c= -0.83532910)
8	4.238	66a -> 71a : 0.136355 (c= 0.36926305)
		67a -> 73a : 0.090227 (c= -0.30037792)
		68a -> 72a : 0.101297 (c= -0.31827182)
		69a -> 72a : 0.503499 (c= -0.70957684)
		70a -> 73a : 0.096576 (c= -0.31076738)
9	4.528	67a -> 72a : 0.172548 (c= -0.41538941)
		68a -> 73a : 0.193674 (c= -0.44008461)
		69a -> 73a : 0.438260 (c= -0.66201243)
		70a -> 74a : 0.085547 (c= 0.29248419)
10	4.602	66a -> 71a : 0.430863 (c= 0.65640182)
		68a -> 72a : 0.123700 (c= 0.35170954)
		69a -> 74a : 0.226894 (c= -0.47633345)
		70a -> 75a : 0.124711 (c= 0.35314411)

Fuente: resultados de cálculos computacionales de estados excitados

Cuadro 23. Estados excitados Pyr Myr (Singlete)

Estado	Energía (eV)	Longitud de onda (nm)	Transiciones HOMO LUMO	
1	2.920	424.6	125a -> 126a:	0.843690 (c= -0.91852590)
2	3.115	398.0	124a -> 126a:	0.898355 (c= -0.94781599)
3	3.115	398.0	122a -> 126a:	0.414345 (c= -0.64369619)
			123a -> 126a:	0.527117 (c= 0.72602826)
4	3.771	328.8	122a -> 126a:	0.518096 (c= -0.71978854)
			123a -> 126a:	0.297449 (c= -0.54538845)
			125a -> 127a:	0.116796 (c= -0.34175455)
5	4.135	299.8	120a -> 126a:	0.898397 (c= -0.94783823)
6	3.384	366.4	121a -> 126a:	0.958344 (c= 0.97895051)
7	4.636	267.4	119a -> 126a:	0.098824 (c= -0.31436345)
			125a -> 127a:	0.528648 (c= -0.72708156)
			125a -> 128a:	0.168247 (c= 0.41017977)
8	4.739	261.6	124a -> 127a:	0.119865 (c= -0.34621590)
			125a -> 127a:	0.055467 (c= 0.23551356)
			125a -> 128a:	0.424001 (c= 0.65115391)
			125a -> 129a:	0.247091 (c= -0.49708204)
9	4.792	258.7	119a -> 126a:	0.369123 (c= -0.60755484)
			124a -> 127a:	0.093067 (c= -0.30506911)
			125a -> 128a:	0.174646 (c= -0.41790699)
			125a -> 129a:	0.286941 (c= -0.53566869)

			119a -> 126a:	0.297312 (c= 0.54526354)
			123a -> 127a:	0.069688 (c= -0.26398437)
10	5.028	246.6	125a -> 127a:	0.169873 (c= -0.41215667)
			125a -> 128a:	0.062521 (c= -0.25004142)
			125a -> 129a:	0.250903 (c= -0.50090229)

Fuente: resultados de cálculos computacionales de estados excitados

Cuadro 24. Estados excitados Pyr Myr (Triplete)

Estado	Energía (eV)	Transiciones HOMO LUMO
1	1.676	125a -> 126a : 0.971473 (c= 0.98563342)
2	2.505	123a -> 126a : 0.057068 (c= -0.23888825) 124a -> 126a : 0.868506 (c= 0.93193643)
3	2.747	122a -> 126a : 0.082743 (c= -0.28765114) 123a -> 126a : 0.749086 (c= -0.86549739) 124a -> 126a : 0.072756 (c= -0.26973239)
4	3.337	120a -> 126a : 0.480587 (c= -0.69324348) 122a -> 126a : 0.337500 (c= -0.58094758) 123a -> 126a : 0.060126 (c= 0.24520508)
5	2.681	120a -> 126a : 0.390122 (c= 0.62459779) 122a -> 126a : 0.488863 (c= -0.69918709) 123a -> 126a : 0.051415 (c= 0.22674829)
6	3.734	125a -> 127a : 0.796236 (c= 0.89232046)
7	4.052	119a -> 126a : 0.071574 (c= 0.26753260) 124a -> 129a : 0.055586 (c= 0.23576773) 125a -> 128a : 0.330059 (c= -0.57450750) 125a -> 129a : 0.407625 (c= -0.63845518)
8	4.142	119a -> 126a : 0.539936 (c= -0.73480355) 124a -> 127a : 0.128331 (c= -0.35823347) 125a -> 127a : 0.062211 (c= -0.24942175) 125a -> 128a : 0.063591 (c= -0.25217304)
9	4.235	125a -> 128a : 0.339525 (c= -0.58268746) 125a -> 129a : 0.329425 (c= 0.57395527)
10	4.442	123a -> 127a : 0.050850 (c= 0.22549854) 124a -> 127a : 0.088864 (c= -0.29810107) 124a -> 128a : 0.418334 (c= 0.64678709) 125a -> 128a : 0.121439 (c= 0.34848087)

Fuente: resultados de cálculos computacionales de estados excitados

Cuadro 25. Descriptores de toxicidad, solubilidad y accesibilidad sintética de fotosensibilizadores comercialmente distribuidos.

Molécula	Clasificación	LogS	LogD	LogP	TPSA	Synth	PPB	H-HT	DILI	Score Hepato	Ames	Carcinogenicity	Score Carc.	SkinSen	ROA	Tox. General
Photofrin® - Porfímero de sodio		-0.089	2.699	8.596	313.61	5.138	0.8844	0.977	0.985	0.981	0.012	0.007	0.0095	0.004	0.984	0.4946
Visudyne	Porfirinas	-4.913	4.137	6.247	175.93	7.074	0.9818	0.978	0.931	0.9545	0.105	0.793	0.449	0.721	0.992	0.7791
Photrex – Tin etil etiopurpurina		-4.483	3.669	6.208	71.11	7.236	0.9835	0.162	0.789	0.4755	0.224	0.967	0.5955	0.399	0.908	0.5945
Levulan - Ácido 5-aminolevulínico	Precursor de porfirinas, aminoácido no proteogénico	-0.033	-2.214	-2.241	80.39	2.259	0.2086	0.114	0.037	0.0755	0.789	0.087	0.438	0.176	0.03	0.1798
Metvix – Metil aminolevulinato		0.427	-2.016	-0.921	69.39	2.236	0.1761	0.132	0.056	0.094	0.82	0.046	0.433	0.158	0.029	0.1785
Hexvix – Hexaamino levulinato		-0.752	0.457	1.519	69.39	2.129	0.1146	0.054	0.07	0.062	0.336	0.113	0.2245	0.397	0.032	0.1788
Foscan - meso tetrahydroxy fenil clorina		-3.138	3.293	6.775	144.08	5.025	0.9893	0.254	0.984	0.619	0.103	0.099	0.101	0.878	0.933	0.6327
Chlorin e6	Clorinas	-2.902	2.912	6.438	175.06	5.885	1.0029	0.995	0.998	0.9965	0.032	0.746	0.389	0.802	0.998	0.7963
Laserphyrin - Talaporfímero de sodio		-2.185	-0.877	1.323	252.78	7.153	0.9947	0.999	0.992	0.9955	0.092	0.829	0.4605	0.941	0.984	0.8452
Ftalocianina de silicio (IV)	Ftalocianina	-7.618	4.005	6.254	92.65	5.203	0.9338	0.996	0.996	0.996	0.195	0.725	0.46	0.025	0.682	0.5407

H-HT: Hepatotoxicidad en humanos, **DILI:** Daño hepático inducido por drogas, **ROA:** Toxicidad aguda en ratas, **SkinSen:** Sensibilidad en la piel, **LogS:** log de solubilidad acuosa, **LogD:** LogP a pH fisiológico, **LogP:** coeficiente de partición octanol agua, **TPSA:** Área topológica superficial polar, **Synth:** Accesibilidad sintética. (Xiong, 2021: <https://admetmesh.scbdd.com/>)

