

En el 2005, la Organización Mundial de la Salud concluyó, entre otras cosas, que: (1) El impacto mundial de los trastornos mentales en la calidad de vida es superior al de las enfermedades crónicas como la artritis, la diabetes o las enfermedades cardíacas y respiratorias; y (2) Se espera que en 2020 la depresión sea la enfermedad número uno en el mundo desarrollado. El tratamiento farmacológico de estas condiciones con antidepresivos es eficaz en aproximadamente el 60% de los pacientes. Los antipsicóticos típicos, también llamados neurolépticos, constituyen un grupo de medicamentos de naturaleza química muy heterogénea pero con mecanismo de acción común. Estos actúan fundamentalmente por bloqueo de los receptores dopaminérgicos D_2 . En los neurolépticos derivados de la fenotiazina, por ejemplo, la cadena lateral posee siempre 3 átomos de carbono seguidos de un grupo $-NR_2$, lo que es indispensable para las propiedades antipsicóticas. La sustitución por un cloro origina asimetría en el núcleo fenotiazínico, con lo que se incrementa la acción farmacológica. El grupo $-CF_3$ en la misma posición, incrementa aún más las acciones antipsicóticas y antieméticas de las fenotiazinas. Comparado con la CPZ, flufenazina es aproximadamente 20 veces más potente y tioproperazina 10 veces más. La tioridazina, sin embargo, posee solo la mitad de la actividad farmacológica de la CPZ. Los tioxantenos, como el clorprotixeno, poseen isomería cis/trans. El isómero cis tiene una mayor potencia que el isómero trans e induce más fototoxicidad. Por otro lado, las drogas menos potentes contienen un grupo piperidina en la cadena lateral.

Todos los antidepresivos tienen la misma eficacia para el tratamiento a corto plazo de los síntomas depresivos agudos, pero difieren en cuanto a los efectos adversos. Por ejemplo, todos los que tienen sustituyentes electroatrayentes en el sistema de anillos son buenos antipsicóticos, pero inducen más fototoxicidad. La fotosensibilidad es una reacción cutánea anormal que se produce por la combinación de una sustancia química y la exposición a luz ultravioleta (UVA). El mecanismo general para este fenómeno no se conoce, pero se postula que el agente fotosensibilizante absorbe energía y su estado triplete interacciona de forma directa con los componentes celulares. Informes recientes indican que los nuevos antidepresivos son sólo marginalmente más eficaces que un placebo. Los resultados de la investigación con la "vieja generación" de antidepresivos tricíclicos, por otra parte, indican que la interacción de ciertas biomoléculas con el estado excitado de estas drogas puede ser

uno de los pasos en el mecanismo mencionado. Por lo tanto, entender las propiedades de estos estados excitados y sus posteriores reacciones permitirá el desarrollo de drogas más selectivas, más eficaces y con menos efectos secundarios. A tales efectos, el objetivo principal de este trabajo es utilizar el modelo de clorprotixeno y levomepromazina (LPZ ó MTP) para conocer la fotofísica y la fotoquímica de fármacos con isomería (estructural y enantiomérica) con el fin de determinar sus mecanismo de desactivación y fotodegradación que permitan explicar sus efectos fototóxicos.

En este trabajo se demuestra que la fotólisis de destello Láser (FDL) a alta potencia de clorprotixeno (zCPTX) produce fluorescencia tardía tipo P y un intermediario de corta vida a 360 nm con un tiempo de vida de aproximadamente 56 ns bajo condiciones anaeróbicas. La fotoquímica de zCPTX y zCPTX-HCl depende del microambiente (disolvente, concentración de oxígeno, pH, longitud de onda de irradiación, etc.). Se determinó, además, que los solventes determinan la fotodegradación de zCPTX, al igual que la distribución de los fotoproductos. La formación de su producto principal, clorotioxantona (CTX), no depende de la concentración de oxígeno disuelto, sino que es favorecida en medios anaeróbicos y en presencia de agua. Además de depender del disolvente, la formación de CTX depende de que el grupo alquil-amino en la posición 9 del tioxanteno tenga el nitrógeno con el par electrones libres.

Los resultados obtenidos para del estudio fotofísico de CTX demuestran, por su parte, que el rendimiento cuántico de cruce intersistémico disminuye drásticamente con el aumento de la hidroxilidad del medio. Aunque dicho rendimiento disminuye bastante, su tiempo de vida aumenta drásticamente. Esta propiedad tiene una gran relevancia debido al carácter fotorreactivo que posee el grupo carbonilo de CTX en el estado triplete. El mismo puede actuar como un radical electrofílico capaz de abstraer hidrógenos de bio-componentes, dando como resultado una respuesta fototóxica o fotoalérgica.

En el estudio de levopromazina (LPZ o MTP) se demostró que el rendimiento cuántico del cruce intersistémico es de un 70%. Además la formación del fotoproducto principal es sulfóxido de levopromazina (MTPSO) y no se obtiene de la producción de oxígeno singlete, según propusieron previamente otros autores. En realidad, MTPSO se obtiene mediante la formación del catión radical de MTP, el cual se produce de una transferencia electrónica

entre el estado triplete excitado ($^3\text{MTP}^*$) y oxígeno molecular ($^3\text{O}_2$). Este trabajo también demuestra que los procesos de transferencia de electrones entre $^3\text{MTP}^*$ y $^3\text{O}_2$ están determinados por el disolvente, lo que implica que su fotoquímica también depende de estos parámetros. Con estos datos se pudo formular un mecanismo general para la formación de MTPSO en PBS.