

En el 2005, l'Organització Mundial de la Salut va concloure, entre altres coses, que: (1) l'impacte mundial dels trastorns mentals en la qualitat de vida és superior al de les malalties cròniques com l'artritis, la diabetis o les malalties cardíques i respiratòries i (2) s'espera que en 2020 la depressió siga la malaltia número u en el món desenvolupat. El tractament farmacològic d'estes condicions amb antidepressius és eficaç en aproximadament el 60% dels pacients. Els antipsicòtics típics, també denominats neuroleptics, constitueixen un grup de medicaments de naturalesa química molt heterogènia però amb un mecanisme d'acció comú. Estos actuen fonamentalment per bloqueig dels receptors dopaminèrgics D₂. En els neuroleptics derivats de la fenotiazina, per exemple, la cadena lateral posseïx sempre 3 àtoms de carboni seguits d'un grup -NR₂, la qual cosa és indispensable per a les propietats antipsicòtiques. La substitució per un clor origina asimetria en el nucli fenotiazínic, amb la qual cosa s'incrementa l'acció farmacològica. El grup -CF₃ en la mateixa posició incrementa encara més les accions antipsicòtiques i antiemètiques de les fenotiazines. En comparació amb la clorpromazina, la flufenazina és aproximadament 20 vegades més potent i la tioproperazina 10. La tioridazina, no obstant això, posseïx només la mitat de l'activitat farmacològica de la clorpromazina. Els tioxantenos, com el clorprotixeno, posseïxen isomeria cis/trans; l'isòmer cis té una major potència que l'isòmer trans. D'altra banda, els fàrmacs menys potents contenen un grup piperidina en la cadena lateral.

Tots els antidepressius tenen la mateixa eficàcia per al tractament a curt termini dels símptomes depressius aguts, però difereixen quant als efectes adversos. Per exemple, els que tenen substituents electroatrayentes en el sistema aromàtic són bons antipsicòtics, però induïxen més fototoxicitat. La fotosensibilitat és una reacció cutània anormal que es produïx per la combinació d'una substància química i l'exposició a llum ultraviolada (UVA). El mecanisme general per a aquest fenomen no es coneix, però es postula que l'agent fotosensibilizante absorbeix energia i el seu estat triplet interacciona de forma directa amb els components cel·lulars. Informes recents indiquen que els nous antidepressius són només marginalment més eficaços que un placebo. Els resultats de la investigació amb la primera generació d'antidepressius tricíclics, d'altra banda, indiquen que la interacció de certes biomolècules amb l'estat excitat d'estes fàrmacs pot ser un dels passos en el mecanisme

mencionat. Per tant, entendre les propietats d'estos estats excitats i les seues posteriors reaccions permetria el desenvolupament de fàrmacs més selectius, més eficaços i amb menys efectes secundaris. A tals efectes, l'objectiu principal d'este treball és utilitzar el model de clorprotixeno i levomepromazina per a conéixer la fotofísica i la fotoquímica de aquest tipus de fàrmacs a fi de determinar els seus mecanismes de desactivació i fotodegradació que permeten explicar els seus efectes fototòxics.

En aquest treball es demostra que la fotòlisi de flaix làser (FDL) a alta potència del clorprotixeno (zCPTX) produïx fluorescència tardana tipus P i un intermedi a 360 nm amb un temps de vida curt d'aproximadament 56 ns baix condicions anaeròbiques. La fotoquímica de zCPTX i zCPTX-HCl depén del microambient (dissolvent, concentració d'oxigen, pH, longitud d'ona d'irradiació, etc.). Se ha determinat, a més, que els dissolvents influïxen en la fotodegradació de zCPTX, igual que la distribució dels fotoproductes. La formació del seu producte principal, clorotioxantona (CTX), no depén de la concentració d'oxigen dissolt, sinó que esta afavorida en mitjans anaeròbics i en presència d'aigua. A més de dependre del dissolvent, la formació de CTX té lloc solament quan el grup alquilamino en la posició 9 del tioxanteno té el nitrogen amb el parell electrons lliures.

Els resultats obtinguts per a l'estudi fotofísic de CTX mostren, per la seua banda, que el rendiment quàntic d'encreuament intersistema disminueix dràsticament amb l'augment de l'hidroxilitat del mig però el temps de vida del triplet augmenta dràsticament. Esta propietat té una gran rellevància a causa del caràcter fotoreactiu que posseïx el grup carbonil de CTX en l'estat triplet. El mateix pot actuar com un radical electrofílic capaç d'abstraure hidrògens de bio-components, donant com resultat una resposta fototòxica o fotoal·lèrgica.

En l'estudi de levopromazina (LPZ) es ha demostrat que el rendiment quàntic d'encreuament intersistema és d'un 70%. A més, el fotoproducte principal és el sulfòxido de levopromazina (LPZSO) que prové d'una reacció amb l'oxigen singlet, segons van proposar prèviament altres autors. En realitat, LPZSO s'obté per mitjà de la formació del radical catió de LPZ, el qual es genera a partir d'una transferència electrònica entre l'estat triplet excitat ($^3\text{LPZ}^*$) i l'oxigen molecular ($^3\text{O}_2$). Finalment, aquest treball també demostra que els processos de transferència d'electrons entre $^3\text{LPZ}^*$ i $^3\text{O}_2$ estan determinats pel dissolvent, la qual cosa implica que la seua fotoquímica també depén d'estos paràmetres.

Amb estes dades es ha formulat un mecanisme general per a la formació de LPZSO en tampó fosfat.