

————— *Artículo Original* —————

Relación estructura-fotoestabilidad y fototoxicidad de fluoroquinolonas

ERNESTO FERNÁNDEZ y GEORGINA SÁNCHEZ
Facultad de Farmacia, Universidad de Valparaíso Chile

RESUMEN

Las quinolonas constituyen una familia de antibióticos de amplio uso en la actualidad, debido a su gran eficacia clínica en el tratamiento de infecciones del tracto respiratorio, urinario, tejidos blandos y enfermedades de transmisión sexual. De acuerdo a su estructura base se pueden clasificar en quinolonas naftiridínicas (enoxacino y ácido nalidíxico), quinolónicas (ciprofloxacino, norfloxacino, ácido oxolínico, rosoxacino) y pirimido-pirimidínicas (ácido pipemídico). Las quinolonas se caracterizan por presentar reacciones de fotosensibilidad y fotolabilidad. El ácido nalidíxico, quinolona de primera generación, presenta reacciones de fototoxicidad, evaluadas en el modelo del glóbulo rojo y en cultivos celulares. El ácido nalidíxico, exento del sustituyente piperazínico presenta una fotolabilidad disminuida.

Las fluoroquinolonas, a diferencia del ácido nalidíxico, presentan un anillo piperazínico o metil piperazínico en posición 7, incorporado con el fin de mejorar las propiedades antibacterianas. En este trabajo se investiga la influencia del anillo piperazínico en posición 7 sobre la fotolabilidad y fototoxicidad, demostrándose que las fluoroquinolonas que poseen este sustituyente presentan una fotolabilidad aumentada y una fototoxicidad disminuída, en relación a quinolonas carentes de éste grupo. Es probable que la fotodegradación de quinolonas transcurra mediante un mecanismo radicalario, con la pérdida del grupo carboxílico.

Palabras clave: Fluoroquinolonas.—Fototoxicidad.—Fotodegradación.

ABSTRACT

Structure-photostability and phototoxicity relationship in fluoroquinolones

Quinolones constitute a large class of synthetic antimicrobial agents that are highly effective in the treatment of respiratory, urinary, sexually transmitted

diseases and soft tissue infection. In agreement with his structure the quinolones can be classified into naftaridines (enoxacin and nalidixic acid), quinolines (ciprofloxacin, norfloxacin, oxolinic acid, roxosacin) and pyrid-pyrimidin (pipemidic acid). Some quinolones may undergo photodegradation reactions. On the other hand, quinolones can induce cutaneous photosensitivity reactions and photolability as well.

Nalidixic acid, a first quinolone generation, may undergo phototoxic effects on the red blood cells and in cell culture. Nalidixic acid, which has not the piperazine group in position 7, exhibit a moderated photolability. The fluoroquinolones as opposed to nalidixic acid have a piperazine ring in position 7. We investigated the influence of the piperazine ring on the phototoxicity and photolability of several quinolones. We demonstrated that the fluoroquinolones with piperazinic group present higher photolability and less phototoxicity. It is possible that the photodegradation of quinolones takes place through a radical pathway, with the loss of a carboxylic acid group.

Key words: Fluoroquinolones.—Phototoxicity.—Photodegradation.

INTRODUCCIÓN

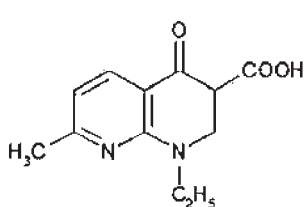
Las quinolonas son antimicrobianos de amplio uso en la actualidad, debido a su gran eficacia clínica en el tratamiento de infecciones del tracto respiratorio, urinario, tejidos blandos y enfermedades de transmisión sexual (1-3). Su actividad antimicrobiana está estrechamente relacionada a la estructura porción γ -piridona- β -carboxílica, la cual inhibe a la enzima DNA-girasa, enzima responsable del super-enrollamiento negativo del DNA bacteriano y por lo tanto de la supervivencia de los micro-organismos (4, 5). De acuerdo a su estructura base se pueden clasificar en quinolonas naftiridínicas (enoxacino y ácido nalidíxico), quinolónicas (ciprofloxacino, norfloxacino, ácido oxolínico, rosoxacino, ofloxacino y Moxifloxacino) y pirimido-pirimidínicas (ácido pipemídico) (6).

Las quinolonas de segunda generación (norfloxacino, ciprofloxacino, enoxacino, lomefloxacino, ofloxacino) mejoran su espectro de acción y farmacocinética por medio de modificaciones estructurales, como la introducción de un anillo piperazínico en posición 7, entre otras, lo que permite una mayor concentración en el sitio de acción (7, 8). Entre las quinolonas de tercera generación se encuentra el ofloxacino y moxifloxacino (Fig. 1). La presencia de un grupo metilo en posición C-8 se ha asociado también con una menor ten-

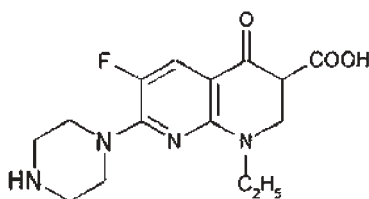
dencia al desarrollo de resistencias en estudios con *S. aureus* (9). Además la sustitución de un hidrógeno por un flúor en posición 6 aumenta de 10 a 100 veces su capacidad de inhibición de la enzima DNA girasa (8, 10, 11). Las quinolonas se caracterizan por presentar reacciones de fotosensibilidad (12-14) y fotolabilidad (15).

El ácido nalidíxico es una quinolona de primera generación que presenta una fotolabilidad disminuida, pero que al ser irradiada con todo el arco de una lámpara de Hg se fotoliza, dando origen a fotoproductos que eventualmente producirían reacciones fototóxicas (16, 17). Las fluoroquinolonas pueden experimentar reacciones

NAFTIRIDINICAS

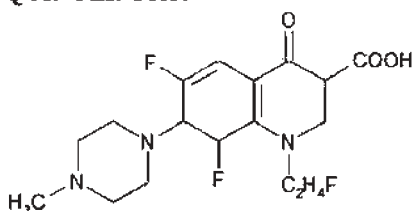


ÁCIDO NALIDÍXICO

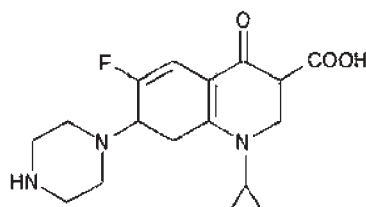


ENOXACINO

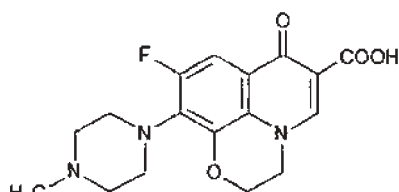
QUINOLINICAS



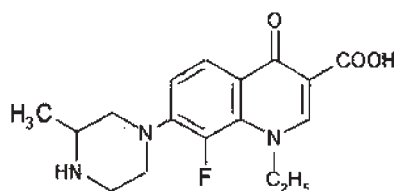
FLEROXACINO



CIPROFLOXACINO



OFLOXACINO



LOMEFLOXACINO

FIGURA 1. Estructuras de quinolonas.

fotoquímicas que conducen a la pérdida de flúor (18-21) y procesos que involucran la formación de especies radicalarias.

Es probable que la fotodegradación de las quinolonas transcurra mediante un mecanismo radicalario (22), produciéndose la pérdida del grupo carboxílico en posición orto al carbonilo, mecanismo similar al propuesto por Detzer para la descomposición térmica de ácido nalidíxico (23). La decarboxilación por efecto de la luz ha sido demostrada en derivados aril acéticos (24), en ácidos α -ceto carboxílicos (25) y en el ácido nalidíxico, quinolona naftiridínica que presenta un grupo metilo en posición 7 (22, 24, 26). En el caso del ácido nalidíxico, los fotoproductos (ácido nalidíxico decarboxilado y dímero) fueron aislados por técnicas cromatográficas e identificados por sus propiedades espectrales (22).

Hasta la fecha se han descrito tres tipos de procesos con respecto al mecanismo molecular de los fenómenos de fototoxicidad, dos dependientes de oxígeno y uno independiente de oxígeno (27). Las reacciones dependientes de oxígeno transcurren mediante el mecanismo tipo I generando radicales oxigenados como el anión superóxido y radical hidroxilo (28-30) o mediante el mecanismo tipo II en el cual la molécula excitada en un estado singulete transfiere el exceso de energía al oxígeno triplete, produciendo la especie oxígeno singlete, altamente reactiva. Estos productos originados de los procesos fotodinámicos ejercen daños sobre las membranas celulares al reaccionar con la porción aminoacídica de las proteínas y lípidos estructurales (lipoperoxidación) con las consecuentes alteraciones de la permeabilidad de la membrana y muerte celular entre otros (29-32).

El daño fototóxico de algunas quinolonas, como el ácido nalidíxico, está mediado por la especie radicalaria oxígeno singlete (1O_2). Las fluoroquinolonas que presentan rendimientos cuánticos (Φ) de formación de 1O_2 bajos, poseen en posición 7 un anillo piperazínico (33), tal es el caso de Ciprofloxacino Φ 0.04, lomefloxacino Φ 0.016, norfloxacino Φ 0.017, y ofloxacino Φ 0.007. En cambio la flumaquina que carece de este anillo piperazínico, presenta un Φ 0.56.

En el presente trabajo se exponen los resultados sobre las propiedades fotosensibilizantes y fotolabilidad de las fluoroquinolonas

enoxacino, ciprofloxacino lomefloxacino, fleroxacino, y ofloxacino, comparándola con la quinolona naftaridínica ácido nalidíxico. Se discute un posible mecanismo que relaciona la estructura, la estabilidad y la fototoxicidad.

MATERIALES Y MÉTODOS

Drogas: Enoxacino (Laboratorio Parke Davis, Chile) Lomefloxacino (Laboratorio Roche, Chile), Fleroxacino (Laboratorio Roche, Suiza), Ácido Nalidixico y Ciprofloxacino (Laboratorio Chile, Chile), Ofloxacino (Laboratorio Hoechst, España).

Reactivos: Todos los reactivos utilizados fueron de calidad analítica.

Fuente de irradiación: Se empleó un Fotorreactor MVL, equipado con 12 lámparas, que emiten luz UV-A, con una banda centrada a λ 350 nm. Se usó una irradiancia de 0,32 mW/cm². Soluciones de las drogas en estudio (10^{-5} M) fueron irradiadas en cubetas de cuarzo. Las cinéticas de fotodegradación se determinaron en condiciones atmosféricas y también en presencia de O₂ y N₂ por técnicas de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC).

Los cálculos de rendimiento cuántico y espectros de fluorescencia se realizaron utilizando un espectrofluorímetro Shimatzu RF-350.

Estudios de fototoxicidad: Se utilizó el test de fotohemólisis (34). Los estudios de fototoxicidad se realizaron utilizando el modelo del glóbulo rojo.

RESULTADOS

Parámetros fotofísicos y fotoquímicos

En la Tabla 1 se presentan los máximos de absorbancia y de emisión y los rendimientos cuánticos de consumo Φ_c y Φ_f de las seis quinolonas en estudio enoxacino, lomefloxacino, fleroxacino, ácido nalidíxico, ofloxacino y ciprofloxacino.

TABLA 1. *Parámetros fotofísicos y fotoquímicos de quinolonas (Soluciones de drogas en PBS pH 7.4)*

	Enoxa- cino (1)	Lomeflo- xacino (2)	Fleroxa- cino (3)	Ác. Nali- dístico (4)	Ofloxa- cino (5)	Ciproflo- xacino (6)
$\lambda_{\text{abs.max no irra}}$ (nm)	264 y 336-348	284.5 y 321	279.5 y 325.5	258 y 335	287 y 332	340
$\lambda_{\text{emisión.max}}$	390	420	420	375	460	418
ϕ_F	$5,3 \times 10^{-3}$	$1,9 \times 10^{-3}$	$2,92 \times 10^{-2}$	$0,08 \pm 0,017$	0,102	$0,26 \pm 0,02$
ϕ_C	0,28 (a)	0,89 (b)	0,473 (c)	0,028 (d)	0,1 (e)	0,200 (f)

Irradiancia: a) $9,5 \times 10^{-10}$; b) $2,6 \times 10^{-9}$; c) $5,7 \times 10^{-9}$; d) $2,4 \times 10^{-4}$; e) $5,9 \times 10^{-9}$; f) $5,0 \times 10^{-9}$ (Einstein s⁻¹).

Cinética de fotoestabilidad de quinolonas

En la Tabla 2 se presentan las cinéticas de fotoestabilidad de las quinolonas en estudio, en presencia y ausencia de oxígeno.

TABLA 2. *Cinética de fotoestabilidad de quinolonas (Soluciones de drogas en PBS pH 7,4)*

	Enoxacino (1)	Lomefloxa- cino (2)	Fleroxacino (3)	Ác. Nalidi- xico (4)	Ofloxacino (5)	Ciprofloxa- cino (6)
k atm (s ⁻¹)	$2,4 \times 10^{-3} \pm 1,0 \times 10^{-4}$	$8,6 \times 10^{-3} \pm 5,31 \times 10^{-4}$	$2,05 \times 10^{-4} \pm 1,5 \times 10^{-3}$	$1,7 \times 10^{-4}$	$2,93 \times 10^{-3} \pm 3 \times 10^{-5}$	$4,107 \times 10^{-3} \pm 2 \times 10^{-4}$
kO ₂ (s ⁻¹)	ND	$9,8 \times 10^{-3} \pm 3,1 \times 10^{-4}$	$2,24 \times 10^{-2} \pm 3,65 \times 10^{-3}$	ND	$2,80 \times 10^{-3} \pm 2 \times 10^{-4}$	ND
kN ₂ (s ⁻¹)	$2,2 \times 10^{-3} \pm 5,47 \times 10^{-4}$	$5,3 \times 10^{-3} \pm 4 \times 10^{-4}$	$2,03 \times 10^{-2} \pm 6,24 \times 10^{-3}$	ND	$2,50 \times 10^{-3} \pm 2,5 \times 10^{-3}$	ND
KD ₂₀	$2,1 \times 10^{-3} \pm 2,4 \times 10^{-4}$	$3,3 \times 10^{-2} \pm 1,1 \times 10^{-4}$	ND	ND	$2,0 \times 10^{-3} \pm 1 \times 10^{-4}$	ND

Concentración quinolonas (1) Enoxacino = 2×10^{-4} M; (2) Lomefloxacino = 1×10^{-4} M; (3) Fleroxacino = 2×10^{-5} M; (4) Ácido Nalidixico = 1×10^{-4} ; (5) Ofloxacino = 2×10^{-5} M; (6) Ciprofloxacino = 1×10^{-4} M.

El pH también influye en el proceso fotodegradativo de la quinolonas, como vemos en la cinética de fotodegradación de la quinolona enoxacino (Tabla 3).

TABLA 3. *Cinética de estabilidad de Enoxacino en función del pH*

pH	% droga inalterada tiempo 0	% droga inalterada 5 min. irradiación	% droga inalterada 10 min. irradiación
4	100	95,97	92,95
7,4	100	63,49	61,30
8,0	100	56,52	50,36
10	100	84,22	—

ESTUDIOS DE FOTOTOXICIDAD DE QUINOLONAS

En la Tabla 4 se presentan los estudios de hemólisis de las quinolonas en presencia y ausencia de luz.

TABLA 4. *Fototoxicidad en glóbulos rojos*

	Enoxacino (1)	Lomefloxacino (2)	Fleroxacino (3)	Ác. Nalidíxico (4)	Ofloxacino (5)
Ensayo Hemolítico (%)	0,29	3,1	0,0 ± 0,0	0,21	0,0
Ensayo Hemolítico (irradiado)	1,11	6,1	1,18 ± 0,07	7,3	1,18 ± 0,01
Fotohemólisis (atmósfera)	0,49	7,3	1,35 ± 0,11	44	2,95 ± 0,11
Fotohemólisis (con N ₂)	0,0	—	1,32 ± 0,10	1,8	2,85 ± 0,19

DISCUSIÓN

Como se observa en la Tabla 1, las quinolonas presentan un espectro de absorción con dos bandas centradas a 264 y 336-348 correspondiente a la transición $\pi \rightarrow \pi^*$ y $n \rightarrow \pi^*$ respectivamente (Fig. 2). Esta similitud espectral se asocia a la porción γ piridona β carboxílica, presentes en todas las estructuras quinolónicas.

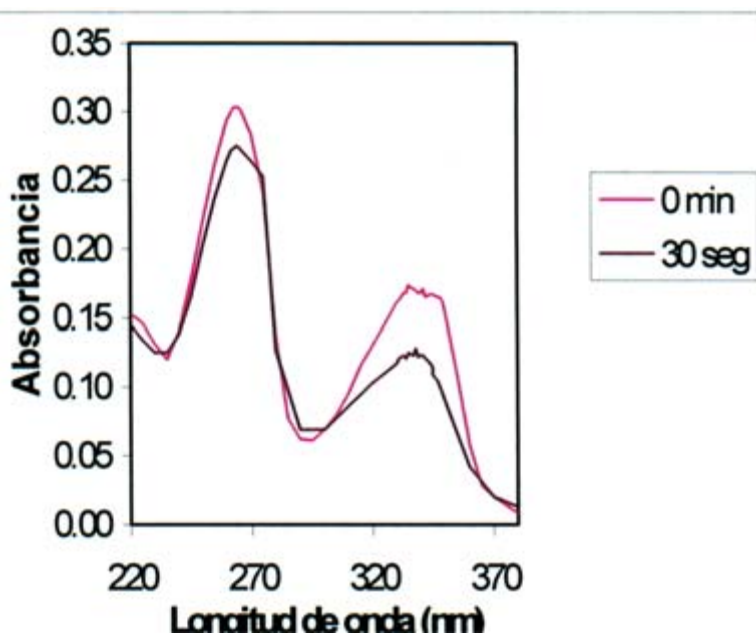


FIGURA 2. Espectro de absorción de enoxacino no irradiado e irradiado por 30 seg.

Al irradiar soluciones de las quinolonas las bandas permanecen sin variación a excepción del hombro a 348 nm el que desaparece. La desaparición de este hombro en el espectro de absorción por efecto de la irradiación podría indicar pérdida del grupo carboxilo (Fig. 2). La formación del radical decarboxilado se ha observado en ácidos aril acéticos (35). En algunas quinolonas también se ha comprobado la pérdida de este grupo por efecto de la irradiación (26), pérdida que se ve facilitada por la presencia de sustituyentes dadores de electrones. El espectro de absorción en alcohol también presentó dos bandas, no observándose ningún hombro en la banda $n \rightarrow \pi^*$. Esto nos indicaría que, dado los rasgos estructurales de estos fármacos, en estas condiciones podrían formar un enlace intramolecular entre el grupo carbonilo y el COOH (Fig. 3). Este mismo enlace intramolecular ha sido propuesto en soluciones de pH ácido, ya que derivados carboxílicos que carecen del grupo cetónico adyacente son incapaces de formar este enlace (36).

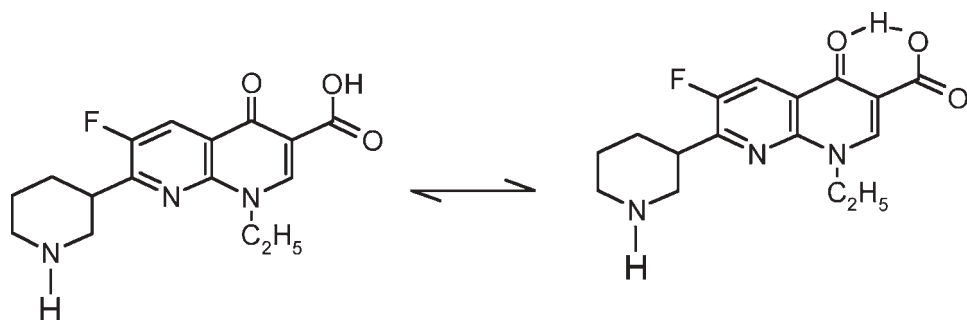


FIGURA 3. Formación de puente de hidrógeno intramolecular en enoxacino.

Los espectros de absorción de las quinolonas varían en función del pH, observándose un desplazamiento hipsocrómico a pH ácidos y un desplazamiento batocrómico a pH básicos. Es así como al irradiar soluciones de enoxacino en PBS, a diferentes valores de pH se observa que el porcentaje de droga inalterada a los 5 minutos de irradiación es de 56,52 a pH 8; 63,5 a pH 7,4 y 95,97 a pH 4. Esto estaría indicando un equilibrio zwitterionico en la estructura de estos fármacos (Fig. 4). El pH determina la existencia o ausencia de la forma aniónica de las quinolonas. A pH 8, la estructura predominante es la aniónica, estructura química más lábil a la acción de la luz (37).

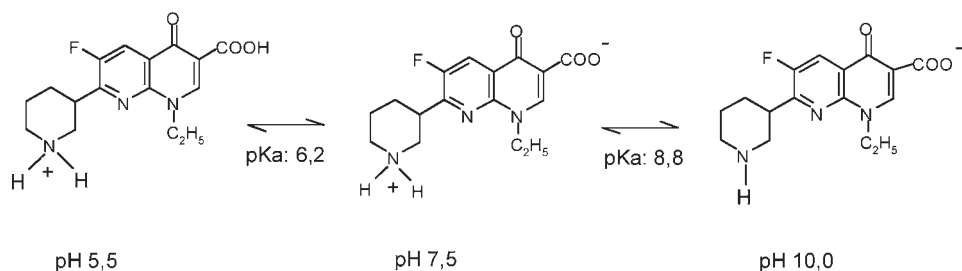


FIGURA 4. Estructura zwitter ion de enoxacino.

Luego podemos sostener que el grado de decarboxilación es dependiente de la estructura predominante que presente el fármaco y ésta, a su vez, es dependiente del pH de la solución.

A partir de los valores de la Tabla 1 podemos observar que a excepción de ofloxacino y ciprofloxacino las demás quinolonas presentan rendimientos cuánticos de fluorescencia bajos, lo que estaría indicando para estas quinolonas un decaimiento principalmente por una vía fotolítica o por termalización. La emisión también varía en función del pH, de acuerdo a los valores de pKa determinados para el enoxacino la emisión alcanza un valor máximo en el punto isoeléctrico (pH 7,5). A valores de pK bajo o sobre el punto isoeléctrico las interacciones ión dipolo hacen variar la intensidad de la emisión fluorescente.

La fotólisis de enoxacino, al igual que el ácido nalidíxico, produce la decarboxilación, con la formación de un radical, el cual en el caso de ácido nalidíxico da origen a un dímero (22). A partir de los valores de ϕ_c de las quinolonas de la Tabla 1, podemos observar que el ácido nalidíxico (quinolona exenta del anillo piperazínico) presenta una mayor fotoestabilidad que las quinolonas que presentan este anillo. Lo anterior nos lleva a postular que la presencia del anillo piperazínico en quinolonas contribuye a la foto-inestabilidad de éstas. La velocidad de fotodegradación es mayor en aquellas quinolonas con sustituyentes dadores de electrones (anillo piperazínico o metil piperazínico). Sin embargo, ésta disminuye al incorporar en la estructura de las quinolonas un anillo oxacino como sucede en el caso del Ofloxacino. En el caso de esta fluoroquinolona, la menor fotolabilidad que presenta en relación a otras quinolonas fluoradas se debe a la presencia de un anillo oxacino, postulándose un mecanismo para la decarboxilación fotolítica, en el cual el efecto electrón donante del grupo piperazínico competiría con el del anillo oxacino.

Recientemente hemos comprobado que la fotodegradación de quinolonas *in vitro* conduce a la pérdida de la actividad antibiótica (37). La irradiación con luz UVA de ácido nalidíxico, ciprofloxacino y ofloxacino produjo un aumento de las concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) de un 50% frente a las cepas de *E. Coli* y de *S. Aureus*. Para el caso de soluciones en PBS de ofloxacino (10^{-4} N) se necesitó una dosis de radiación de 720 mJ/cm² para producir el 50% de fotodecomposición. Los hechos anteriores nos conducen a postular la ruptura de la porción γ -piridona- β -carboxílica (indispensable para la actividad antimicrobiana) con la consecuente

pérdida del grupo carboxílico y formación de un fotoproducto decarboxilado, el cual ha sido demostrado en trabajos anteriores (22, 38).

La fototoxicidad de quinolonas posiblemente se deba a la participación de especies oxigenadas del oxígeno, como oxígeno singlete, anión superóxido y radical hidróxilo. El ácido nalidíxico es capaz de fotooxidar al 2,5-dimetilfurano, reacción parcialmente inhibida por la azida sódica, sugiriéndose la participación de $^1\text{O}_2$ en el proceso fototóxico (26). Asimismo, Cárdenas y Fernández (31, 17) reportan un mecanismo fotohemolítico inducido por ácido nalidíxico, en el cual se comprueba la participación de $^1\text{O}_2$ y OH.

Por otra parte, Dayhaw-Barker y Truscott (36) confirman la participación de $^1\text{O}_2$ mediante la detección luminiscente a 1.270 nm. Sin embargo las fluoroquinolonas a diferencia del ácido nalidíxico son sensibilizadores poco eficientes de acuerdo a los bajos rendimientos cuánticos de formación de $^1\text{O}_2$ (0,03 a 0,092) y a la baja producción fotosensitizada de anión superóxido (19, 39).

Gibbs et al. (40) al discutir la influencia del grupo sustituyente en C8 de diversas quinolonas, concluyen que las quinolonas que no poseen sustituyentes en C8 presentan una fototoxicidad mínima (ciprofloxacino, enoxacino, norfloxacino y grepafloxacino). En contraste, las quinolonas que poseen sustituyentes en C8 presentan una fototoxicidad aumentada en el orden: Cl > F > OC₂CH₃ > N > C > OCH₃.

Los resultados de la Tabla 4 nos demuestran que las quinolonas que poseen un anillo piperazínico en C7 (enoxacino, lomefloxacino, ofloxacino y fleroxacino) presentan un % de fotohemólisis menor que el ácido nalidíxico, quinolona que carece de este anillo. Al contrario de lo que sucede con la fotodegradación de quinolonas, la presencia del anillo piperazínico disminuye la fototoxicidad. Resumiendo, podemos decir que el daño fototóxico de diversas quinolonas está mediado por la especie radicalaria oxígeno singlete ($^1\text{O}_2$) (29), es así que las fluoroquinolonas que presentan rendimientos cuánticos de formación de $^1\text{O}_2$ bajos, poseen en posición 7 un anillo piperazínico (33), como ciprofloxacino Φ 0,04, lomefloxacino Φ 0,016, norfloxacino Φ 0,017 y ofloxacino Φ 0.007. En cambio, la flumaquina que carece de este anillo piperazínico posee un rendimiento cuántico de formación de $^1\text{O}_2$ alto (Φ 0,56) (40).

Como conclusión al trabajo presentado podemos establecer la siguiente especulación. Si estimamos que la radiación solar UVA que penetra a la dermis es aproximadamente de un 20% (41), podemos esperar que una persona expuesta a una radiación solar de 6 mW/cm^2 (máxima irradiancia solar en Valparaíso, Chile, $33^\circ 03'S$) durante 10 minutos, sometida a una terapia con ofloxacino, estaría recibiendo una dosis de radiación equivalente a 720 mJ/cm^2 , lo que produciría un 50% de fotodescomposición de la droga a nivel plasmático.

De esto se infiere la importancia de conocer la fotolabilidad de las drogas, así como los niveles plasmáticos en las condiciones de irradiancia solar a que está expuesta la población y poder por ende establecer la incidencia de la radiación UV en la estabilidad de los medicamentos y en la génesis de reacciones adversas de fotosensibilidad.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) POOLE, K. (2000): Efflux-Mediated Resistance to Fluoroquinolones in Gram-Positive Bacteria and the Mycobacteria. *Antimicrob. Agents Chemother.* 44 (10): 2595-2599.
- (2) HIRAI, K.; ITO, A.; ABE, Y.; SUZUE, S.; IRIKURA, T.; INOUE, M.; MITSUHASHI S. (1981): Comparative Activities of AM-715 and Pipemidic and Nalidixic Acids Against Experimentally induced Systemic and Urinary Tract Infections. *Antimicrob. Agents Chemother.* 19 (1): 188-9.
- (3) RICHTER, S.; PAROLIN, C.; PALUMBO, M.; PALU, G. (2004): Antiviral Properties of Quinolone-based Drugs. *Current Drugs Targets-Infectious Disorses.* 4 (2): 111-116.
- (4) DOMAGALA, J. M. (1994): Structure-activity and structure-side-effect relationship for the quinolone antibacterials. *J. Antimicrobial Chemother.* 33: 685-706.
- (5) HOOPER, D. C.; WOLLFSON, J. S. (1985): The fluoroquinolones: Pharmacology, Clinical uses and Toxicities in humans. *Antimicrob. Agents Chemother.* 28: 716-721.
- (6) STAHLMANN, R. (1988): Fluoroquinolones-A new Class of Antimicrobial Agent. *Drugs of Today* 24 (7): 529-36.
- (7) PATON, J. H., REEVES, D. S. (1988): Fluoroquinolone Antibiotics. *Drugs* 36: 193-228.
- (8) HIGGINS, P. G.; FLUIT, A. C.; SCHIMITZ, F. J. (2003): Fluoroquinolones Structure and Target sites. *Curr. Drug Target* 4: 181-90.
- (9) DRLICA, K., MALIK, M. (2003): Fluoroquinolones: Action and Resistance Current. *Topics in Medicinal Chemistry*, 3, 249-282.

- (10) LAMBERT, H. P.; O'GRADY, F. W. (1992): Quinolones. In: Antibiotic and chemotherapy Churchill Livingstone. 6 ed. Londres: 245-62.
- (11) KIM, O.; OHEMENG, K.; BARRETT, J. (2001): Advances in DNA gyrase inhibitors. *Exp Opin Invest. Drugs* 10: 199-211.
- (12) FERGUSON, J., JOHNSON, B. E. (1990): Ciprofloxacin-induced photosensitivity: *in vitro* and *in vivo* studies. *Br. Dermatol.* 123: 9-20.
- (13) FERGUSON, J. MC.; EWEN, J.; AL-AJMI, H.; PURKINS, L.; COLMAN, P. J.; WILLAVIZE, S. A. (2000): A comparison on the photosensitizing potential of trovafloxacin with that of other quinolones in healthy subjects. *J. Antimicrob. Chemother.* 45: 503-509.
- (14) TRAYNOR, N. J.; BARRAT, M. D.; LOVELL, W. W.; FERGUSON, J.; GIBBS, N. K. (2000): Comparison of *in vitro* cellular phototoxicity model against controlled clinical trials of fluoroquinolone skin phototoxicity. *Toxicol. In Vitro* 14: 275-283.
- (15) HIDALGO, M. E.; PESSOA, C.; FERNÁNDEZ, E.; CÁRDENAS, A. M. (1993): Comparative determination of photodegradation kinetics of quinolones. *J. Photochem. Photobiol. A. Chem* 73: 135-8.
- (16) FERNÁNDEZ, E.; PEÑA, W.; VINET, R.; HIDALGO, M. E. (1986): Kinetic of photodegradation of Nalidixic Acid. *An. Quim.* 82: 96-9.
- (17) FERNÁNDEZ, E.; CÁRDENAS, A. M.; MARTÍNEZ, G. (1987): Phototoxicity from Nalidixic Acid. *Il Farmaco* 42: 681-690.
- (18) MARTÍNEZ, L. J., CHIGNELL, C. F. (1997): Photogeneration of fluoride by the fluoroquinolone antimicrobial agents lomefloxacin and fleroxacin *Photochem. Photobiol.* 65: 599-602.
- (19) MARTÍNEZ, L. J.; SIK, R. H., CHIGNELL, C. F. (1998): Fluoroquinolone antimicrobials: singlet oxygen, superoxide and phototoxicity. *Photochem. Photobiol.* 67: 399-403.
- (20) FASANI, E.; BARNERIS, A.; NEGRA, F. F.; MELLA, M.; MONTI, S.; ALBINI, A. (1999): Photoinduced C-F bond cleavage in some fluorinated 7-amino-4-quinolone-3-carboxylic acids. *J. Org. Chem.* 64: 5388-5395.
- (21) FASANI, E.; MELLA, M.; MONTI, S.; ALBINI, A. (2001): Unexpected photoreactions of some 7-amino-6-fluoroquinolones in phosphate buffer. *Eur. J. Org. Chem.* 2: 391-397.
- (22) FERNÁNDEZ, E.; CÁRDENAS, A. M. (1990): The Mechanism of photohaemolysis by photoproducts of Nalidixic Acid. *Photochem Photobiol.* 4: 329-33.
- (23) DETZER, N. and HUBER, B. (1975): Photochimie heterocyclischer enone. I *Tetrahedron.* 31: 1937-41.
- (24) VARGAS, F.; RIVAS, C.; MACHADO, R. (1991): Decarboxylation and singlet oxygen production in the photolysis of nalidixic acid. *J. Photochem. Photobiol. B. Biol.* 11: 81-85.
- (25) REIDD, S. T. (1977): Photochemistry. Vol. 8. Ed. J. Wrigth & Sons Ltd., Stonebridge Press. Bristol, pp. 524.
- (26) MOORE, D. E.; HEMMENS, V. J.; YIP, H. (1984): Photosensitization by drugs: Nalidixic Acids and Oxolinic Acid. *Photochem. Photobiol.* 39 (1): 57-61.

- (27) COSTANZO, L.; DE GUIDI, G.; CONDORELLI, G.; CAMBRIA, A.; FAMA, M. (1989): Molecular Mechanism of drug photosensitization II. Photohemolysis sensitized by Ketoprofen. *Photochem. Photobiol.* 50: 359-65.
- (28) BELVEDERE, A.; BOSCA, F.; CUQUERELLA, M.; DE GUIDI, G.; MIRANDA, M. (2002): Photoinduced *N*-Demethylation of Rufloxacin and its Methyl Ester Under Aerobic Conditions. *Photochemistry and Photobiology.* 76 (3): 252-258.
- (29) CÁRDENAS, A. M.; VARGAS, F.; FERNÁNDEZ, E.; HIDALGO, M. E. (1991): Phototoxic Potential of quinolones. *J. Photochem. Photobiol. B: Biol.* 10: 249-255.
- (30) KOCHÉVAR, I. E. (1987): Mechanisms of drug photosensitization. *Photochem. Photobiol.* 6: 891-95.
- (31) CÁRDENAS, A. M.; CORTÉS, D.; FERNÁNDEZ, E.; PEÑA, W. (1992): Lipid peroxidation and loss of potassium from red blood cells produced by phototoxic quinolone. *Toxicology* 72: 145-51.
- (32) CORTÉS, M. P.; CÁRDENAS, A. M.; NAVARRETE, E.; FERNÁNDEZ, E. (1991): Phototoxicity induced by nalidixic and oxolinic acids: decrease in cell survival of chick embryo fibroblast and Hep-2 cells. *J. Photochem Photobiol. B: Biol.* 9: 229-234.
- (33) MARTÍNEZ, L. J.; SIK, R. and CHIGNELL, C. F. (1996): Singlet oxygen and superoxide yields do not correlate with fluoroquinolone phototoxicity. *Photochem. Photobiol.* 63: 29S.
- (34) KHAN, I. E.; FLEISCHACKER, B. S. (1971): Red Blood Cell hemolysis by photosensitizing compound. *J. Invest. Dermatol.* 56: 85-90.
- (35) GIVENS, R. S. and LEVI, L. (1979): The photochemistry of organic acid, ester, anhydrides, lactones and amines. In S. Patai (ed.): *The Chemistry of Functional Groups, Suppl. B of the Chemistry of Acid Derivatives*, Wiley, London, pp. 640.
- (36) DAYHAW-BARKER and TRUSCOTT, P. (1988): Direct detection of singlet oxygen sensitized by nalidixic acid: the effect of pH and melanin. *Photochem. Photobiol.* 47: 765-767.
- (37) FERNÁNDEZ, E.; SÁNCHEZ, G.; NAVARRETE, E.; DEL ALCÁZAR, F. (2004): Pérdida de la actividad antibacteriana de Quinolonas por efecto de la radiación UVA. *Ars Pharmaceutica* 45 (2): 125-133.
- (38) SÁNCHEZ, G. (1997): Estudio fotoquímico y fotobiológico de enoxacino. Tesis para optar al grado de Magíster en Ciencias Farmacéuticas. Universidad de Chile.
- (39) WAGAI, N. and TAWARA, K. (1991): Quinolone antibacterial agent induced cutaneous phototoxicity: ear swelling reactions in Balb/c mice. *Toxicol. Lett* 58: 215-23.
- (40) GIBBS, N. (2001): Drug induced skin phototoxicity : lessons from the fluoroquinolones in Sun Protection in man, 337. Ed. Paulo Giacomoni.
- (41) LECHA, M. (1981): The sun and the Skin. *Mundo Científico* 1: 490-501.