

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

IDENTIFICACION QUIMICO LEGAL DE ANTETAMINA Y METANTETAMINA.

TESIS MANCOMUNADA

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE :
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

P R E S E N T A N:

IBARRA HERNANDEZ FLAVIA E.

LOPEZ LOPEZ PATRICIA.

1979.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

1979

Identificación química legal de
Anfetamina y Metanfetamina.

761°

JURADO ASIGNADO ORIGINALMENTE SEGUN EL TEMA

17

PRESIDENTE: PROF. IGNACIO DIEZ DE URDANIVIA
VOCAL: PROF. ETELVINA MEDRANO DE JAIMES
SECRETARIA: PROF. ENRIQUE CALDERON GARCIA
1er. SUPLENTE: PROF. MA. TERESA COPPOLA FERNANDEZ
2do. SUPLENTE: PROF. ANA MARIA MENDEZ CHAVEZ

SITIO DONDE SE DESARROLLO EL TEMA: FACULTAD DE QUIMICA
UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO

SUSTENTANTE: PATRICIA LOPEZ LOPEZ
FLAVIA E. IBARRA HERNANDEZ
ASESOR DEL TEMA: Q.F.B. IGNACIO DIEZ DE URDANIVIA

TESIS 1979
M.C. 172



A MI MADRE:

*Con Amor y agradecimiento
ya que con su ejemplo he
aprendido a alcanzar mis
objetivos.*

A MI PADRE:

Con Cariño y Respeto.

A MIS HERMANOS:

*Por el apoyo que me han
brindado.*

A LA MEMORIA DE MI PADRE:

*Que con su apoyo permanente
me permitió alcanzar esta meta.*

A MI MADRE

*Que con su cariño y motivación,
me brinda la realización de mi
futuro.*

A ALFONSO Y GLORIA:

*Que con su comprensión y ejemplo
complementaron mi formación.*

A MIS HERMANOS:

*Por el ejemplo que he recibido de
ellos y el apoyo moral que me han
dado.*

*Al Maestro Ignacio Díez de Urdanivia:
Por sus enseñanzas y gran colaboración*

*A la Maestra Etelvina Medrano de J.:
Por el apoyo brindado.*

*A la Maestra Ana María Méndez Ch.
Por su valiosa colaboración*

A MI FACULTAD

A MIS MAESTROS

A MIS AMIGOS Y COMPANEROS

C O N T E N I D O

INTRODUCCION

OBJETIVO

GENERALIDADES

METODOS DE IDENTIFICACION

RECOMENDACIONES

INDICE DE MATERIAS

BIBLIOGRAFIA

I N T R O D U C C I O N

I N T R O D U C C I O N

El uso indebido y el abuso constante de drogas es un problema Médico, Social y de tipo Legal muy grave, que implica severos riesgos de destrucción para la sociedad y el individuo mismo. Algunos observadores consideran que la expresión "Abuso de Drogas", representa sólo un juicio de valores culturales, una acusación tendenciosa; sin embargo, es un gran problema a nivel mundial.

Entre los estupefacientes considerados como tales por el Código Sanitario vigente se presentan la Anfetamina y Metanfetamina, productos a los que se referirá este trabajo.

El Código Sanitario de los Estados Unidos Mexicanos establece en su Artículo 292 que la d-1 alfa-Metilfenetilamina (Anfetamina) y la N-Dimetilfenetilamina (Metanfetamina), están consideradas como estupefacientes; -- así mismo, el Código Penal del Distrito Federal, hace -- mención de ellas en su Artículo 193 considerándolas como ilegales.

La Anfetamina y Metanfetamina son drogas que -- producen tolerancia por lo que es frecuentemente necesario aumentar la dosis inicial para obtener los resulta--

dos esperados; la dependencia causada por estas drogas - es psíquica, por lo que al eliminar su ingestión, se restablece la sensibilidad del consumidor.

En los estudios más recientes, es parámetro común la mención de las Anfetaminas como agente causal de dependencia cuyo empleo aumenta la agresividad y ejerce influencia sobre la criminalidad, por lo que se ha considerado como estupefaciente desde el punto de vista legal.

Se ha observado que los sujetos que consumen - frecuentemente este tipo de drogas, como deportistas para aumentar su rendimiento, estudiantes en tiempo de exámenes, profesionales en un trabajo agotador, maquinistas y conductores de autobuses, así como personas a las que se les administra con fines terapéuticos, llegan a la dependencia y presentan, entre otros síntomas: delirios -- aluscinatorios, acompañados de excitación psicomotriz y anorexia, ya que las Anfetaminas poseen acciones estimulantes que afectan especialmente la Corteza Cerebral.

Las Anfetaminas producen euforia, locuacidad, - mejor asociación de ideas, disminución de la fatiga y el sueño, aumento de la actividad motora, del rendimiento - en el trabajo intelectual y un especial aumento de la iniciativa del mismo; pero los errores no se corrigen. En la actualidad es consumida en grandes cantidades como ---

agente coadyuvante en el control del peso corporal para el tratamiento de la obesidad.

Por todos estos aspectos, el uso de dichas drogas se ha convertido en un serio problema Médico, Social y Legal, ya que infinidad de jóvenes cuyas edades fluctúan entre los 13 y 19 años las consumen.

El consumo de drogas por la juventud es muy serio, ya que repercute en la vida de muchos de ellos, debido a que consideran les facilita el establecimiento de ligas de solidaridad con los de su edad, permitiéndoles expresar su desafío a la autoridad y a los convenciona--lismos sociales, además de satisfacer sus anhelos exaltados de cambio y aventura.

El uso de estupefacientes y las actividades relacionadas a ellos, se encuentran ahora bajo estricto --control legal, en el cual juegan un importante papel los Químicos Legistas.

OBJETIVO

O B J E T I V O

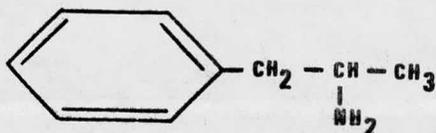
Ante la importancia social del empleo de las Anfetaminas por muy diversos motivos, nos sentimos comprometidos a llevar a cabo esta recopilación crítica de literatura referente a las drogas objeto de nuestro estudio, subrayando los aspectos de la Química Legal, tales como la determinación de contenidos y contaminantes en las Anfetaminas comunes en nuestro medio, su detección en preparados farmacéuticos, su localización en excreciones, fluidos orgánicos así como en tejidos y órganos; pretendiendo con nuestro esfuerzo, el brindar, dentro del contexto de nuestras limitaciones, una útil herramienta al Químico Legista, así como a todas aquellas personas que de una u otra manera, apoyándose en el conocimiento químico moderno luchan por el mejoramiento de las condiciones vivenciales del hombre.

GENERALIDADES

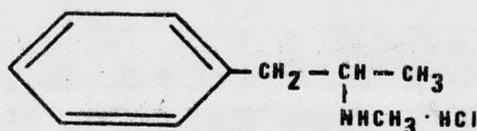
QUIMICA DEL COMPUESTO

La estructura fundamental de las Anfetaminas es la fenilisopropilamina; son derivados fenílicos sintéticos con una cadena lateral de amina alifática ramificada. Posee un Carbono asimétrico, que dá lugar a los isómeros-1,d y dl, ésta estructura es la responsable de los efectos estimulantes del Sistema Nervioso Central; para ello, es necesario que el grupo Amino esté separado del anillo-bencénico por dos átomos de Carbono.

ANFETAMINA



METANFETAMINA



PROPIEDADES:

FISICAS:

La Anfetamina es un líquido móvil de ligero -- olor característico, sabor acre, facilmente volátil a -- temperatura ambiente, ligeramente soluble en alcohol, -- éter, cloroformo y en ácidos diluídos; La densidad oscila entre 0.930 y 0.935 a 20°C.

QUIMICAS:

En soluciones acuosas es alcalina al tornasol, expuesta al aire absorbe Bióxido de Carbono.

La forma racémica se conoce como Anfetamina y el isómero dextrógiro como Dextroanfetamina, éste último es un estimulante muy poderoso del Sistema Nervioso-Central; el isómero levógiro tiene acción vasopresora mayor.

PREPARADOS:

La Anfetamina se expende en forma de Sulfato o de Fosfato para la administración oral y para la preparación de soluciones para la administración ocular.

Se encuentran en el mercado en forma de tabletas que contienen de 5 a 10 mg. de la sustancia. Como elixir que contiene 0.5 mg. por ml. y como polvo para preparar soluciones en lo que respecta al Sulfato.

El Fosfato de Anfetamina se expende en forma de tabletas de 5 mg. para uso oral, como elixir con --- 1.25 mg. por ml. y en solución al 1% de la sustancia.

La Anfetamina base se usaba mucho en forma de tubos inhaladores para el tratamiento de la congestión-nasal pero ha sido reemplazada ya que la extraían de estos para ingerirla.

El Clorhidrato de Metanfetamina se encuentra en el mercado en forma de tabletas de 2.5 y 5.0 mg., co

mo elixir conteniendo 0.66 mg. por ml.

Algunos de los nombres comerciales que se dan a continuación de estos compuestos, son los más utilizados como anoréxicos.

Nombre comercial	Tipo de Anfetamina que contiene:
Bifetamina	d,1-Anfetamina
Bencedrina	Sulfato de Anfetamina racémica
Desbutal	Clorhidrato de Metanfetamina
Desoxyn	Metanfetamina

USOS TERAPEUTICOS:

Aunque las Anfetaminas están clasificadas como aminas simpatomiméticas, sus principales aplicaciones terapéuticas se derivan de sus efectos centrales, como sucede en su empleo para la narcolepsia, el parkinsonismo, la obesidad y la intoxicación por medicamentos depresores centrales.

En la narcolepsia, se obtiene notable alivio - en los ataques del sueño y existe un mejoramiento en la cataplexia.

En 1937 Salomón y colaboradores demostraron el gran valor de la Anfetamina en el tratamiento del parkinsonismo postencefálico sobre todo cuando se usa combinada con la Atropina, la Escopolamina. En cambio rara vez es benéfico para el parkinsonismo arteriosclerótico.

Se usa en los casos de alcoholismo crónico como coadyuvante en la psicoterapia a pacientes en tratamiento contra este mal. También se usa como estimulante del estupor alcohólico agudo acortando el período de recuperación de la intoxicación.

En la obesidad y reducción de peso se ha utilizado mucho bajo vigilancia médica y ha sido de gran utilidad en diabéticos obesos, pero después de algunas semanas de medicación suele desarrollarse tolerancia para este efecto del medicamento, por lo que es necesario aumentar las dosis y dado que no son inocuas en pacientes obesos quienes pueden tener trastornos que contraindiquen su uso.

La Anfetamina contrarresta la ataxia y somnolencia producidos por el Fenobarbital por lo tanto es valiosa como coadyuvante del Fenobarbital. También se ha demostrado su utilidad en el tratamiento de ciertos niños con problemas de conducta y anormalidades electroencefalográficas.

Se han comunicado resultados favorables en el empleo combinado de morfina y anfetamina en el trabajo de parto para dominar el dolor sin depresión respiratoria de la madre o feto.

SITIOS Y MECANISMOS DE ACCION

La Anfetamina refuerza notablemente la respuesta presora de la adrenalina, fenómeno también característico de la efedrina y en dosis elevadas disminuye o anula la acción de la epinefrina.

Las acciones no simpatomiméticas de la Anfetamina se deben normalmente al relajamiento de la musculatura lisa gástrica por liberación de la noradrenalina almacenada, pero cuando no hay reserva de ella, produce contracción gástrica porque actúa en los receptores --- 5-Hidroxitriptamina (5-HT). En la musculatura lisa de varios órganos en donde la noradrenalina y la anfetamina causan concentración, la anfetamina no actúa en los receptores adrenérgicos ni libera la noradrenalina sino que produce estimulación porque actúa en dichos receptores. En tales órganos, a pesar de que los efectos últimos de los fármacos son semejantes, los sitios de acción son muy diferentes.

VIAS DE ADMINISTRACION Y DOSIS

Administración Local:

Las sales de Anfetamina se administran por --
vía oral, la dosis media para adultos varía de 5 a 20 -
mg. según el resultado que se quiera obtener. Los efecto
s aparecen de 30 minutos a 1 hora después de la admi-
nistración. En la medicación continúa, la dosis suele
ser de 5 a 10 mg. tres o cuatro veces al día, pero puede
den ser necesarias cantidades mayores.

Para la prueba de sensibilidad del paciente -
al medicamento se dan 5 mg. como dosis inicial.

Administración subcutánea:

Es la más utilizada en la administración pa--
renteral, los efectos vasculares aparecen a los 5 minu-
tos, la dosis se determina por la observación de los resu
ltados obtenidos, pero la dosis ordinaria es de 10 mg.

PRECAUCIONES Y CONTRAINDICACIONES

No debe ser usada en forma indiscriminada pa-
ra combatir la somnolencia y para obtener un aumento de
energía y vivacidad. Los peligros están en la supre--
sión de la señal indicadora de fatiga en los individuos
que realizan trabajos excesivos, en la posibilidad de -

crear hábito por el uso continuado y los efectos circulatorios indeseables, se ha producido colapso en algunos de estos casos.

Excepto bajo estrecha vigilancia médica no es recomendable para producir euforia, aumento de la energía o de la capacidad para el trabajo, ni como reanimador después de excesos alcohólicos temporales.

Las contraindicaciones son: Hipertensión, arterioesclerosis, avanzada y enfermedades de las arterias coronarias, estados de agitación excesiva, ansiedad, excitación, depresión, hipertiroidismo o ídiosincracia para el medicamento.

Debe utilizarse con precauciones en pacientes con anorexia, insomnio, inestabilidad vasomotora, astenia, personalidad psicopática o en las personas con antecedentes de tendencias homicidas o suicidas. En casos raros produce dermatitis.

RELACION ENTRE ESTRUCTURA QUIMICA Y ACCIONES FARMACOLOGICAS.

Para establecer esta relación entre la estructura química y acciones farmacológicas de la Anfetamina se han estudiado las diferencias que existen con otros estimulantes simpatomiméticos así como con derivados de

la misma Anfetamina. Se ha observado que la Beta-fenil isopropilamina racémica (Anfetamina) está íntimamente ligada a su estructura química especialmente con la Efedrina, la Propedina, la Metilanfetamina y la Paredina.

Las diferencias farmacológicas entre la Anfetamina y Adrenalina se deben a que la primera posee un metilo alfa de sustitución y carece de grupos hidroxilo fenólicos; la estructura de la Anfetamina tiene resistencia contra la destrucción enzimática en el organismo por eso es eficaz administrada por vía oral, sus efectos son prolongados y tiene la notable propiedad de estimular el Sistema Nervioso Central.

La Beta-fenilisopropilamina existe en tres formas, por la presencia de un átomo de Carbono asimétrico en su molécula, la forma dextrógira que es aproximadamente dos veces más potente que la racémica, lo cual se deduce de pruebas clínicas practicadas en individuos normales y en pacientes con narcolepsia, enfermedad de Parkinson postencefálica e hipotensión postural.

La forma levógira es la menos potente de las tres, esto es de gran importancia porque los compuestos levógiros generalmente poseen mucha mayor actividad farmacológica que los dextroisómeros y racémicos.

La Anfetamina tiene la propiedad de estimular los órganos efectores inervados por los nervios adrenérgicos.

gicos por lo que se observa elevación de la Presión --- sanguínea, constricción de los vasos periféricos, estimulación del miocardio, relajación de los músculos bronquiales e intestinales, dilatación de la pupila, además de estimular el eje cerebroespinal, el tallo y la corteza cerebral.

EFFECTOS CENTRALES EN EL HOMBRE

En estudios sobre los efectos psíquicos de -- las Anfetaminas, las respuestas dependen de la dosis, - estado mental y la personalidad del paciente. Así con la administración bucal de 10 a 30 mg. de la misma, los resultados observados son: insomnio, vivacidad, aumento de la iniciativa, aumento de la confianza, euforia, - júbilo, aumento de la actividad motora y del lenguaje, - del poder de concentración, de la elevación del ánimo y disminución de la fatiga. Fortalecen al individuo para un mayor período de esfuerzo mental, pero no aumenta la eficacia.

Todos los efectos anteriores no son siempre - los mismos porque la acción benéfica o placentera puede intervenir en las dosis excesivas o la medicación repetida, muchos pacientes experimentan cefalea, palpita---ción, mareo, trastornos vasomotores, agitación, confusión, disforia, aprensión, delirio, depresión ó fatiga. Las dosis elevadas casi siempre van seguidas de fatiga

y depresión mental por lo que existe grave peligro en el uso indiscriminado del medicamento.

FATIGA

No existe un acuerdo general sobre los resultados de los efectos sobre la fatiga porque estos dependen de las dosis empleadas, la gravedad y aparición de la misma. Sin embargo, se acepta que la disminución de la sensación de la fatiga es puramente subjetiva y de origen central.

Al parecer los estimulantes centrales tienen diferentes formas de acción sobre el síndrome de la fatiga.

ANALGESIA

En 1941, Kiessig y Orzechowsky realizaron la primera investigación sobre el aumento en el umbral del dolor medido eléctricamente en perros a los cuales se les administró el medicamento, y la Metanfetamina resultó el más potente de los agentes simpaticomiméticos estudiados, confirmando la eficacia analgésica la cual se ha hecho extensiva al hombre. Así mismo, la forma dextrógira es más analgésica que la levógira; de tal forma que la Anfetamina refuerza la acción analgésica de la Meperidina aumentando el umbral del dolor producido por inner-

si3n de la mano en agua helada, no obstante aumenta en gran parte la acci3n analg3sica del Oxido Nitroso.

ELECTROENCEFALOGRAFIA

Las Anfetaminas aceleran y desincronizan el electroencefalograma produciendo frecuencias m3s altas en el hombre; tambi3n reduce los potenciales delta del individuo narcol3ptico. Las grandes ondas delta producidas durante el sue1o despu3s del insomnio prolongado, disminuye en amplitud y duraci3n.

En ni1os con transtornos de conducta y encefalograma anormal (ritmo de 6 ciclos/seg.) la Anfetamina determina una notable mejor3a en la conducta. En 1949-Toman y Davis revisaron y analizaron los efectos de la Anfetamina sobre el electroencefalograma.

RESPIRACION

Las Anfetaminas y la Efedrina afectan a la respiraci3n en dos aspectos; estimulan el centro respiratorio bulbar y dilatan los bronquiolos. En 1940, Altschule e Iglare dieron a conocer que el medicamento estimula la respiraci3n cuando existe depresi3n central, acci3n valiosa en el tratamiento de las intoxicaciones por los anest3sicos e hipn3ticos, pero no es 3til en el asma.

CARDIOVASCULAR

La respuesta cardiovascular varía de acuerdo a la dosis, vía de administración y presencia ó ausencia de enfermedad cardiaca. Se ha observado con la administración de la droga una caída paradójica de la Presión sanguínea y aumentos ó disminuciones imprevisibles tanto en el nivel sistólico como en el diastólico separados o conjuntamente.

La administración por vía subcutánea o intravenosa, es mucho más constante en sus efectos presores; ocasionalmente se presentan arritmias de individuos normales y enfermos del corazón.

Al administrar 20 mg. de Anfetamina a nueve individuos normales, seis de los cuales presentaron aumento de la presión sanguínea media acompañada de disminución de abastecimiento de sangre al cerebro y del consumo cerebral de Oxígeno (Fig. 1).

En 1949, Abreu y colaboradores aplicaron localmente la Anfetamina en las mucosas produciendo vasoconstricción y contracción de los tejidos congestionados.

TRACTO GASTROINTESTINAL

Los efectos del medicamento en el tubo digestivo humano son variables dependiendo de la actividad funcional en el momento en que se administra la droga.

Al parecer el estómago normal es primeramente estimulado y después inhibido, de modo que el vaciamiento final se retarda, en ocasiones hay relajamiento del cólon espástico, especialmente cuando existen estímulos que aumentan el espasmo lo cuál no influye grandemente sobre la acidéz gástrica. Los pacientes que toman el medicamento pueden experimentar: eructos, flatulencia, anorexia, náuseas, retortijones y aumento o disminución de las evacuaciones.

MIDRIASIS

Las Anfetaminas producen Midriasis cuando se instala en el saco conjuntival, efecto que se presentara vez después de la administración general. La aplicación tópica de una solución al 1% produce dilatación pupilar después de media a una hora y el efecto desaparece en menos de dos horas. Las ventajas de éste medicamento como midriático consisten en que no determina ningún cambio significativo en la presión intraocular, no afecta la acomodación y la pupila vuelve a su tamaño normal en breve tiempo. El reflejo de la luz no desaparece, a no ser que se administre de modo repetido.

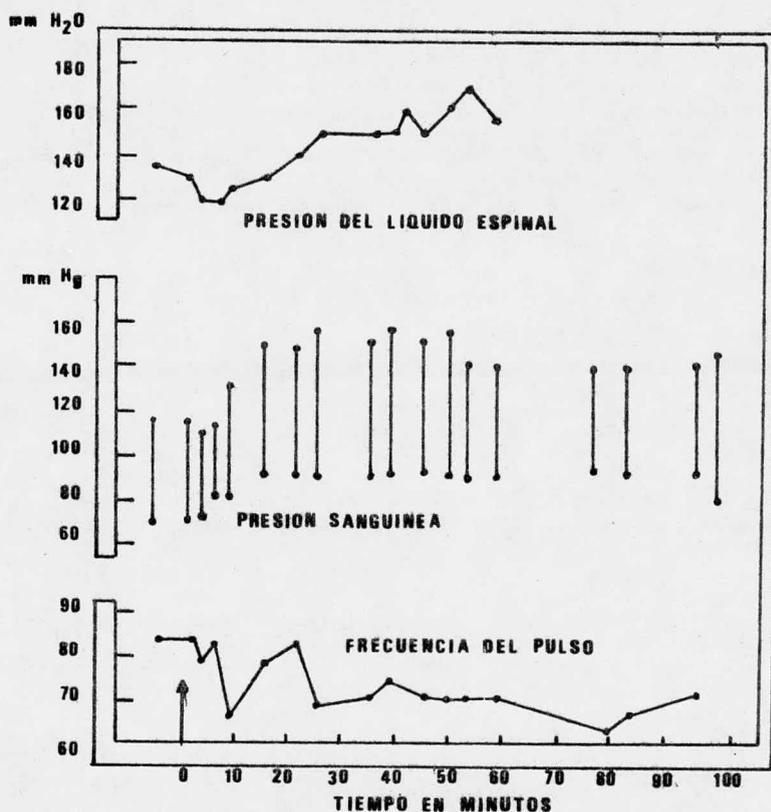


FIG. 1 Efecto de la Anfetamina sobre la Presión Sanguínea, Frecuencia Cardíaca y Presión del Líquido Cefalorraquídeo.

En el individuo normal se observa: La flecha indica la inyección subcutánea de 20 mg. de Sulfato de Anfetamina en el tiempo cero. Las presiones sistólica y diastólica comenzaron a aumentar dentro de los 10 minutos, alcanzaron su máxima a los 15 minutos y siguieron altas durante toda la observación. La presión del líquido cefalorraquídeo ascendió con el aumento de la presión sanguínea. La frecuencia del pulso disminuyó. Aproximadamente una hora después de la inyección se notaron algunas extrasístoles.

SOBRE MUSCULOS LISOS

Las Anfetaminas no relajan el músculo destructor de la vejiga urinaria, el trígono y los esfínteres-musculares se contraen; por lo que el medicamento se ha empleado satisfactoriamente en el tratamiento de la enuresis e incontinencia de la orina.

En 1938 Lorman y colaboradores utilizaron la técnica de Urografía Descendente y observaron que la administración de 20 mg. de Anfetamina por vía intravenosa en el hombre determinaban el aumento del volumen de los riñones con lo que se podían visualizar mejor, dilatación de la pelvis renal, de las cálices, relajación y aumento del tamaño del útero, notable ensanchamiento de la vejiga urinaria, dándole un aspecto de vejiga ---neurógena; estos efectos son exactamente opuestos a los observados con la Acetil-beta-Metilcolina; Al parecer el útero se contrae por acción de la Anfetamina, esto ---fué encontrado por Gunn en 1939.

METABOLISMO

Las dosis altas de Anfetaminas aumentan notablemente el consumo de Oxígeno en los animales de experimentación. En dosis terapéuticas de 10 a 30 mg. se ha observado un ligero aumento del metabolismo en el ---hombre de aproximadamente 10 a 15%.

La Anfetamina no modifica el aprovechamiento de los Hidratos de Carbono ni eleva la concentración de la dextrosa, lactato ó de los cuerpos cetónicos en la sangre. En algunos pacientes se ha observado elevación de la temperatura bucal.

APETITO Y REDUCCION DE PESO.

Los experimentos definitivos de Harris y sus colaboradores en 1947, demostraron claramente que las Anfetaminas en condiciones cuidadosamente controladas pueden producir o facilitar pérdida de peso corporal en perros y seres humanos obesos o no, determinándose casi totalmente por la reducción de la ingestión de alimentos y sólo en pequeño grado por un aumento variable en la energía metabólica general. Esto se debe a la disminución del apetito ó del deseo de comer.

Este medicamento es tan potente que administrado en perros una hora antes de la comida éste la rechaza y si se repite éste procedimiento por varios días se origina inanición.

En el hombre la administración de 10 mg. disminuye la agudeza olfatoria y del gusto a lo que se atribuye su eficacia.

TOXICIDAD.

La alta dosificación de Anfetamina produce -- síntomas tóxicos notables debido a los efectos cerebrales como inquietud, insomnio, locuacidad, nerviosidad;-- especialmente se ha demostrado en los enfermos mentales confusión, agresividad, aumento del líbido, aluscinaciones, delirio, ansiedad, estados de pánico y tendencia - al suicidio y al homicidio.

Los efectos desagradables en el tracto gastrointestinal son: sequedad de la boca, sabor metálico,- anorexia, náuseas, vómitos y diarreas.

Las reacciones cardiovasculares son: escalofríos, palidez o enrojecimiento, sudoración, palpitaciones, hiper e hipotensión en grado notable, cefalalgia,- diuresis, arritmia, dolor anginoso, colapso circulatorio y síncope.

Las hemorragias, especialmente en el cerebro-- son los hallazgos anatomopatológicos más importantes -- que se encuentran en los animales y seres humanos muertos por intoxicación aguda por Anfetamina, las convulsiones y el coma suelen ser los síntomas terminales.

Por las variaciones individuales de reacción-- al medicamento es difícil determinar la dosis tóxica. -

También las enfermedades modifican la susceptibilidad de la droga. En ocasiones dosis pequeñas manifiestan síntomas alarmantes como consecuencia de la idiosincrasia. Por ejemplo, después de la ingestión de una sola dosis de 15 mg. o menos, Por otro lado se han producido dosis alarmantes de 30 mg. y se ha causado la muerte con 120 mg. ingeridos en breve tiempo; sin embargo, algunos han sobrevivido después de tomar dosis mayores de 400 a 500 mg.

Es por eso que no se debe considerar como --- prueba de benignidad cuando se toman dosis muy elevadas diariamente durante largo tiempo porque existe la posibilidad de que se haya producido tolerancia. Sin embargo, son particularmente notables los fenómenos mentales anormales y puede también producirse una considerable pérdida de peso.

TOLERANCIA

En algunos de los casos estudiados de esta dependencia, se encontraron defectos de la personalidad que facilitaron la adquisición del "Vicio". Los dependientes a otras sustancias como barbitúricos y alcohol, suelen abusar también de las Anfetaminas.

Las dosis habituales que toman los dependientes es de 100 a 250 mg. una o dos veces al día; pueden-

aparecen efectos de intoxicación y delirios paranoides. No se desarrolla un síndrome de abstinencia cuando se interrumpe, pero en algunos casos se han observado efectos gastrointestinales indeseables. El tratamiento consiste en suprimir bruscamente la administración de esta droga empleando sedantes y terapia psiquiátrica.

En cuanto a la tolerancia, esta varía de un individuo a otro. En 1940, Bloomberg comunicó tres casos de Narcolepsia, en los cuales se administraron 70 mg. durante más de dos años y no se produjo ningún síntoma de hábito u otra desviación de la normalidad. Sin embargo, algunos individuos son susceptibles decrecientes a los efectos del medicamento y se hacen necesarias dosis mayores para obtener los efectos deseados.

Puede producirse notable tolerancia especialmente en enfermos neuropsiquiátricos. Se encuentran individuos habituados que ingieren enormes cantidades diarias que determinarían intoxicación grave y aún mortal en individuos no tolerantes. Un sujeto tomó 250 mg. -- diarios durante 5 años al cabo de los cuales desarrolló un cuadro alucinatorio agudo; otro individuo, ingirió 700 mg. diarios durante muchos meses, pero finalmente experimentó alucinaciones visuales, temblor notable, -- disnea y taquicardia; sin embargo, no se presentaron -- transtornos del sueño.

ABSORCION, DESTINO Y ELIMINACION.

Las Anfetaminas se absorben con facilidad y en cantidad suficiente en el tracto intestinal y en los lugares de administración parenteral.

Cuando las Anfetaminas o su Carbonato son inhalados por la nariz en cantidades terapéuticas para obtener efectos locales, se observan rara vez efectos generales de importancia.

Destino y Eliminación.- Aproximadamente la mitad de las Anfetaminas administradas se destruyen en el organismo por desaminación, el resto se elimina en forma inalterada por la orina, con la Anfetamina y la Metanfetamina, las cantidades que se excretan inalteradas llegan a 50 - 55% de la dosis oral administrada respectivamente.

La Metanfetamina se degrada en parte a Anfetamina y como tal se excreta en la orina de 6 a 10% de la dosis tomada por vía oral.

La excreción urinaria de la Anfetamina y Metanfetamina es en gran parte influida por el pH urinario; como el pKa de la Anfetamina es de 9.93, el porcentaje del fármaco no ionizado aumenta en la orina alcalina y el medicamento es fácilmente reabsorbido por los -

túbulos renales. A un pH de 8.0, sólo del 2 al 3% es excretado. Si la orina es ácida, la excreción renal puede llegar hasta un 80%.

La acidificación de la orina por la administración de Cloruro de Amoniacó es un procedimiento básico en el tratamiento de la intoxicación por Anfetamina. En lesiones hepáticas, hepatectomía, etc. La eliminación urinaria es similar a la cantidad administrada.

La Anfetamina es resistente a la desaminación por oxidación producida por la aminooxidasa, lo cual explica en parte su acción prolongada; en efecto son inhibidores fuertes de la monoaminooxidasa. Sin embargo, otros sistemas enzimáticos activan la desaminación de las anfetaminas y es posible que en este proceso participe el sistema de los ácidos ascórbico y de hidroascórbico y, probablemente la fenoloxidasa.

La porción de las Anfetaminas que escapan a la destrucción en el organismo se elimina intacta por la orina. En el hombre la excreción comienza tres horas después de la administración bucal, y aparece en la orina un promedio del 43% a las 48 horas. Esta eliminación permanece relativamente constante durante largo tiempo de administración diaria y esto indica que no puede atribuirse desarrollo de tolerancia a un aumento de la velocidad de inactivación y eliminación.

M E T O D O S D E

I D E N T I F I C A C I O N

METODOS DE IDENTIFICACION

PRUEBAS DE PRECIPITACION.

Esta prueba no es específica y sólo se considera de orientación.

Reactivo.-

Solución de lugol:

Iodo	50 g.
Yoduro de Potasio	100 g.
Agua destilada	1000 ml.

Se disuelve el Iodo y el yoduro de Potasio en 100 ml. de agua destilada y aforar a 1000 ml.

Reacción:

A una pequeña cantidad de sustancia - problema se le agregan unas gotas de la solución de lugol.

Resultados:

La solución de lugol en presencia de Anfetamina produce un precipitado café el cual es soluble en alcohol.

METODOS FISICOS.

Destilación.-

Las anfetaminas destilan alrededor de 200°C - con descomposición.

Cristalización.-

Una cantidad determinada de un derivado benzoi lado de Anfetamina se recristaliza dos veces en alcohol al 50%, se determina la pureza por fusión que debe ser a 135°C.

Humedad.-

Se disuelve 1 g. de Anfetamina en 10 ml. de pa rafina líquida anhidra y se observa turbidez, si no hay humedad no debe presentarse la turbidez.

REACCIONES DE COLOR

REACCION DE MARQUIS.-

Reactivo:

Formol al 40%	1 ml.
Acido sulfúrico conc.	20 ml.

Reacción:

En una placa horadada de porcelana, se colocan las muestras de la sustancia problema, se le añade una -

gota pequeña del reactivo de Marquis y se observa el desarrollo de color.

Resultado:

Si se desarrolla un color café rojizo, indica la probable presencia de amina.

REACCION DE MANDELIN.-

Reactivo:

Vanadato de Amonio	1 g.
Acido Sulfúrico	100 ml.

Reacción:

En una placa horadada de porcelana, colocar las sustancias problema, a continuación agregar a cada una de ellas unas gotas del reactivo y observar el desarrollo de color.

Resultado:

El reactivo tornará lentamente de amarillo a verde olivo hasta un color verde gisáceo en presencia de Metanfetamina. En presencia de Anfetamina el vire será de amarillo a verde pasando rápidamente a café.

REACCION DE DIFERENCIACION ENTRE TETRACICLINA Y ANFETAMINA.-

Reactivo:

Acido sulfúrico concentrado
Agua

Reacción:

En una placa horadada de porcelana, se ponen - aproximadamente 0.5 g. de la muestra, se añade 1 ml. de ácido sulfúrico concentrado, esperar a que se desarrolle color y después de uno a dos minutos, agregar agua destilada agitando a la vez.

Resultado:

Si se observa un color amarillo se trata de Tetraciclina, si no cambia probablemente sea Anfetamina. - En este caso se comprueba con la reacción de Marquis. -- La Anfetamina con ácido sulfúrico concentrado dá un color rosa o rojizo.

PRUEBA MICROCRISTALINA.

REACCION CON CLORURO DE ORO-ACIDO FOSFORICO.

Reactivo:

Solución de Cloruro de Oro al 5% en agua
Acido fosfórico diluído 1:1 en agua
Hidróxido de Sodio 6N

Reacción:

En un cubreobjetos colocar una gota de Cloruro de oro al 5% en agua, se combina con una gota de ácido fosfórico diluído. En un portaobjeto aparte, poner la muestra problema con una gota de Hidróxido de sodio-

6N y se evapora a sequedad; se corre cuidadosamente el cubreobjetos y observar al microscopio.

Resultados:

En pocos minutos se debe apreciar la formación de cristales característicos, que son cristales rectangulares de forma irregular con una ligera coloración violácea.

METODOS DE CUANTIFICACION.-

TITULACION:

Se pesa una muestra equivalente a 250 mg. de Sulfato de Anfetamina, se disuelve en 25 ml. de ácido clorhídrico 0.1N y el exceso de ácido se titula con hidróxido de sodio 0.1N en presencia de rojo de metilo como indicador.

La Farmacopea Internacional señala que la Anfetamina se titula directamente con ácido clorhídrico 0.1N y se disuelve en alcohol en presencia de rojo de metilo como indicador.

Valoración.-

Se pesa una muestra de 300 mg. de Sulfato de Anfetamina, se disuelve en agua, se alcaliniza con hidróxido de sodio y se extrae la Anfetamina base con éter. El éter se evapora a un volúmen aproximado de 10 ml., se adicionan 20 ml. de ácido sulfúrico 0.1N, se evapora el-

éter residual y se titula el exceso de ácido con una solución de hidróxido de sodio 0.1N en presencia de rojo de metilo como indicador.

METODO KJELDAHL.-

Se pesan aproximadamente 125 mg. de Sulfato de Anfetamina, se colocan en un matraz Erlenmeyer de 250 ml con cuello esmerilado, se añaden 150 ml. de agua y unas granallas de Zinc y de 5 a 10 ml. de hidróxido de potasio al 50%. Se destila y se pone en un vaso de precipitado conteniendo 15 ml. de ácido sulfúrico 0,05N y tres gotas de rojo de metilo como indicador. Aproximadamente 100 ml. del destilado recolectado se titula con hidróxido de potasio 0.02N hasta el virre del indicador a color naranja.

Cálculos:

$$\text{mg. de Anf.} = \frac{(\text{ml. H}_2\text{SO}_4) (N) - (\text{ml. KOH}) (N) \times \text{meq.}}{\text{Peso de la muestra}}$$

METODO GRAVIMETRICO.-

Se pesa una muestra equivalente a 250 mg. de Sulfato de Anfetamina, se disuelve en 25 ml. de ácido clorhídrico 0.1N; se adiciona bicarbonato de sodio a la solución acuosa y se agita para disolver la sal rápidamente, se adiciona 1 ml. de acetato de sodio y se deja reposar la muestra durante 5 minutos, se extrae completamente la Acetilanfetamina con 50 ml. de cloroformo, se evapora el filtrado en baño maría aplicando una corriente de aire; se pasa a un matraz de 50 ml. con pequeñas porciones de cloroformo, se continúa la evaporación sólo del solvente. Se calienta el residuo de acetilanfetamina en una estufa durante una hora a 80°C, se enfría en un desecador y se pesa.

Cálculos:

mg. de Sulf. de Anf. = mg. de Acetilanfetamina X 1.0395

METODO VOLUMETRICO.-

Se pesa el equivalente exacto de 25 mg. de Sulfato de Anfetamina o de otra sal, se transfiere a un matraz o vaso de 100 ml. y se le adicionan 15 ml. de agua se deja reposar durante 15 minutos; se transfiere la mayor cantidad de suspensión posible a un Buchner de 40 mm aproximadamente y se filtra por vacío con porciones de -

agua hasta alcanzar 15 ml. y posteriormente se hacen una serie de lavados con cuatro porciones de 10 ml. de agua, se lleva el volúmen a 100 ml. con agua destilada y se mezcla. Se transfieren 40 ml. a un matraz y se adiciona 1 ml. de una solución al 10% de hidróxido de sodio, se extrae con seis porciones de 25 ml. de éter; se filtra con algodón enjuagando el separador para pasar la mayor cantidad posible. Se extrae el filtrado con 20 ml. de ácido sulfúrico 0.02N, se agita y se separa la solución de ácido, se pasa a un matraz de 250 ml., se lava el éter con porciones de 10, 5, 5 ml. de agua; se combinan los lavados con la extracción en baño maría hasta la completa evaporación del éter, se deja enfriar sobre una solución de hidróxido de sodio 0.02N usando rojo de metilo como indicador. Calcular el % de sulfato de anfetamina considerando que 1 ml. de la solución de ácido sulfúrico 0.02N gastado, corresponde a 3.685 mg. de sulfato de anfetamina.

La determinación confirmativa se hace por medio del método Gravimétrico.

CROMATOGRAFIA EN PAPEL.-

Método:

Esta prueba se lleva a cabo por el método de Curry y Powell modificado en 1954.

Está basado en la separación de las Anfetaminas presentes en una muestra mediante el reparto existente entre la fase móvil (Solvente) y la fase estacionaria, la -cual está soportada sobre un sólido adecuado (tiras de papel filtro impregnadas de una solución amortiguadora, con el fin de obtener el pH adecuado para el mejor desarrollo de la Cromatografía).

Técnica:

Se cortan tiras de papel filtro Whatman del número 1 de 14 X 6 pulgadas. Se emplean guantes para el -manejo de las mismas. Estas tiras se pueden preparar de dos formas:

1.- Se sumergen en una solución de Citrato de Sodio con un pH de 5.5 la cual se prepara de la siguiente manera:

A 100 ml. de una solución de Citrato de Sodio -tribásico 1N dihidratado se le adicionan 35 ml. de una solución 1N de ácido cítrico monohidratado, ajustando al pH deseado con ayuda de un Potenciómetro.

2.- Las tiras de papel se humedecen en una solución al 5% de Citrato de Sodio dihidratado.

A las tiras de papel se les elimina el exceso de líquido por secado a temperatura ambiente. Estas tiras de papel así preparadas pueden ser almacenadas -- por tiempo indefinido.

El solvente se prepara por disolución de 2.4 gramos de ácido cítrico en una mezcla de 65 ml. de agua y 435 ml. de N-butanol. Puede ser usado en un período de varias semanas suministrándole agua, que se adiciona de tiempo en tiempo para conservar la gravedad específica de 0.846 a 0.844.

El Sulfato de Anfetamina usado como estandar, se disuelve en ácido acético 1N ó en agua, ó en -- cloroformo para dar una solución al 1%.

Preparación de la sustancia Problema.--

Al Sulfato de Anfetamina, se le adicionan 5 ml de agua destilada, se alcaliniza con unas gotas de Hidróxido de Sodio diluído al 10% ó hidróxido de amonio.

En un embudo de separación, se coloca esta solución y se agregan 5 ml. de cloroformo ó éter con el -- fin de extraer los principios activos, se agita suavemente

te para evitar la formación de una emulsión, se deja reposar unos minutos y después se separa el extracto clorofórmico o etéreo, el cual se recibe en un frasco de vidro anteriormente rotulado con el nombre del problema.- La extracción se repite dos veces más, con 5 ml. de solvente orgánico cada una. De estos extractos se hace la aplicación directamente sobre las tiras de papel filtro-Whatman.

Se recomiendan las extracciones con solventes orgánicos con el objeto de separar los excipientes (que contengan las formas farmacéuticas) de los principios activos.

La Anfetamina se puede extraer directamente de la droga pulverizada adicionando tres porciones de -- 5 ml. de éter, se alcaliniza con hidróxido de sodio al -- 10% ó con hidróxido de amonio y filtrando a través del -- papel filtro.

Aplicación de las muestras.-

Se aplican al papel sobre una línea de partida trazada en el papel aproximadamente a dos centímetros de la orilla que se sumerge en el solvente. La aplicación se lleva a cabo con un tubo capilar, una jeringa con aguja del No. 20 o el extremo plano de un palillo, procurando que la gota no se extienda demasiado, que tenga aproximadamente 0.5 cm. de diámetro y se deja secar a temperatura ambiente o en estufa.

La cámara de cromatografía deberá ser saturada previamente con el solvente, se ha observado que ésto ocurre en 24 horas aproximadamente y se puede mantener así -- por tiempo indefinido procurando mantener el volúmen del solvente constante y la cámara perfectamente cerrada mientras no está en uso.

Se usa la técnica ascendente, en la cual el solvente se coloca en el fondo de la cámara de desarrollo; -- se corren varias tiras al mismo tiempo cuidando que al colocarlas queden suspendidas en el solvente de tal modo -- que la línea de partida esté a 1 cm. arriba de la superficie del solvente.

Una vez que se han colocado las tiras de papel dentro de la cámara, ésta se cierra herméticamente y se -- deja desarrollar la cromatografía durante 5 horas., al cabo de las cuales las tiras se sacan y la posición del solvente se marca en la parte del frente y se dejan secar a temperatura ambiente.

Posteriormente se lleva a cabo la inspección -- del cromatograma por medio de luz ultravioleta y por la -- aplicación de soluciones reveladoras.

Soluciones reveladoras:

- a) Verde de Bromocresol al 0.5% en etanol absoluto.
- b) Permanganato de Potasio al 1% en agua
- c) Ninhidrina al 0.5% en acetona; cuando se usa

esta sustancia es necesario calentar las tiras en una estufa a calor seco a 100°C durante 5 minutos, o a calor húmedo a 150°C - por 2 minutos después de haberlas rociado.

Una vez localizado el corrimiento de la Anfetamina, se determina el valor de Rf que es la medida básica de una cromatografía en papel y es una constante característica para cada sustancia.

$$R_f = \frac{\text{Dist. recorrida por la sustancia desde el punto inicial}}{\text{Dist. recorrida por el frente del solvente desde el punto inicial.}}$$

RESULTADOS:

COMPUESTO	Rf	DIFERENCIA
SULFATO DE ANFE TAMINA (Patrón)	0.62	0
ANFETAMINA	0.60	0.02
CLORHIDRATO DE METANFETAMINA	0.52	0.10

REVELADORES	COMPUESTOS	
	SULFATO DE ANFETAMINA	CLORHIDRATO DE METANFETAMINA
LUZ ULTRAVIOLETA	NEGATIVO	NEGATIVO
VERDE DE BROMO CRESOL	POSITIVO (Reacc. fuerte Azul-verde).	POSITIVO (Reacc. fuerte Azul-verde).
NINHIDRINA	POSITIVO (Reacc. fuerte Morado).	POSITIVO (Reacc. fuerte Morado).
PERMANGANATO DE POTASIO	NEGATIVO	NEGATIVO

METODO ESPECTROFOTOMETRICO.

Este método tiene la ventaja de proporcionar - bandas aisladas menores o iguales a 1 mm., en la región- de 225 nm. en una celda de 1 cm.

Para lo cual es necesario hacer la preparación de una solución estandar que consiste en pesar de 80 a - 90 mg. de Sulfato de Anfetamina de pureza conocida, se - transfiere a un matraz de 100 ml. y se disuelve en ácido sulfúrico normal y se mezcla.

Por otra parte, se prepara la muestra problema de la siguiente manera: Pesar más ó menos 20 tabletas ó cápsulas del compuesto y calcular el peso por unidad contenidas, moler las tabletas ó contenido de las cápsulas y pasarlo por un tamiz del No. 60.

Se pesa una cantidad equivalente de 20 a 22 - miligramos de Sulfato de Anfetamina y se transfiere al - Kjeldahl, se adicionan 25 ml. de ácido sulfúrico normal- más 0.5 g. de Zinc granulado y 100 ml. de agua, se ca----lienta en baño maría durante 5 minutos agitando esporádicamente para completar la dispersión de la muestra. En friar y lavar el fondo del matraz con 75 ml. de agua conteniendo una pequeña cantidad de antiespumante, se pasa a un Erlenmeyer de 300 ml. que contenga 50 ml. de ácido-sulfúrico 0.5N, se pone el Kjeldahl en una tela de asbesto, se adicionan 5 ml. de Hidróxido de sodio al 10%, se conecta a destilación y se coloca el mechero, hasta te----ner un volúmen de 200 a 225 ml. lo cual se obtiene aproximadamente en 15 minutos, la muestra se recibe en unos- mililitros de agua, y se transfiere a un matraz de 500 ml. lavándolo con porciones de agua, inmediatamente se adi----cionan 50 ml. de cloroformo, se agita durante dos minu----tos y se deja reposar para que se separe completamente, se lava con cloroformo; se seca el separador y posterior---mente se reextrae la solución alcalina con 50, 25, 25, y 25 ml. respectivamente de cloroformo y se adicionan 25 - mililitros de ácido sulfúrico 1N al matraz que contiene- el combinado de cloroformo, se extrae y se agita vigoroso-

samente durante 2 a 3 minutos, se deja reposar y separar completamente descartando el cloroformo.

El espectro Ultravioleta se obtiene de la -- fase acuosa, usando una celda de 1 cm. a una longitud de onda de 225 a 300 nm. usando como referencia cloroformo-saturado, ácido sulfúrico 1N, más 200 ml. de agua y 275-mililitros de cloroformo en un matraz de 500 ml. durante 1 a 2 minutos, se retira el cloroformo.

La capa de cloroformo dentro del separador que contenga 25 ml. de solución estandar, se agita vigorosamente durante 2 ó 3 minutos y se obtiene el espectro de Ultravioleta.

Cálculos:

$$(\text{mg Sulf Anf}) \times (\text{g Probl}) = (\text{Au/As}) \times (\text{mgEst/ml/g Probl} \times 25)$$

Donde:

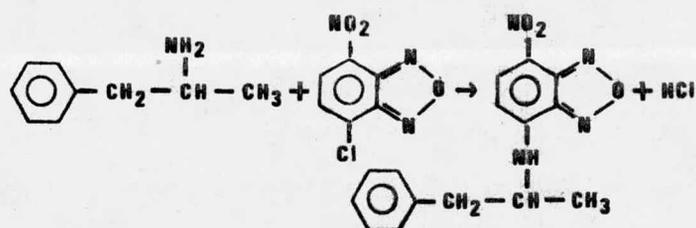
$$\text{Au} = \text{Amx Probl. a 275 nm} - (\text{Amin a 254 nm} + \text{Amin a 262nm}) / 2$$

$$\text{As} = \text{Amax Est. a 275 nm} - (\text{Amin a 254 nm} + \text{Amin a 262nm}) / 2$$

CROMATOGRAFIA EN CAPA FINA; ANALISIS ESPECTROFLUOROMETRICO DE ANFETAMINA Y ANALOGOS DE ANFETAMINA DESPUES DE REACCIÓN CON: 4-CLORO-7-NITROBENZO-2,1,3-OXADIAZOL (NBD-Cl).

El 4-Cloro-7-Nitrobenzo-2,1,3-Oxadiazol es un compuesto que produce derivados fluorescentes, fué usado por primera vez por Gosh y Whitehouse para clasificar aminoácidos y posteriormente Miles y Schenk la usaron para la identificación de Feniletilaminas, así como para determinar cuantitativamente insecticidas ditiocarbamados.

En este trabajo el NBD-Cl se usa para formar derivados fluorescentes de Anfetaminas y compuestos análogos, la reacción que se lleva a cabo es la siguiente:



Reactivos.-

NBD-Cl puro

Solución Stock al 1% de todos los compuestos

Solución Buffer 1M de Acido Bórico-Cloruro de Sodio y ---
Carbonato de Sodio de pH=9.0

Clorotrimetil silano

Sistemas Solventes:

A 1,2 Dicloroetano

B Acetato de Etilciclohexano (3:2)



C Acetato de Etilciclohexano (2:3)
D Cloroformo-Tetrahidrofurano (98:2)
Gel de Sílice GF-254

Preparación de los Reactivos.

NBD-Cl puro (comercial)

Clorotrimetilsilano (comercial)

Sistemas Solventes (comerciales)

Solución Stock al 1% preparado en metilisobutilcetona y metil n-amilcetona.

La solución Stock de todos los compuestos se prepararon con agua destilada a una concentración de 10 mg. de base por mililitro.

Buffer 1M de Acido Bórico-Cloruro de Sodio-Carbonato de Sodio 370 ml. de una Solución de Carbonato de Sodio 1M 630 ml. de una solución de Acido Bórico-Cloruro de Sodio 1M

Material Utilizado:

Tubos de ensayo preparados de la siguiente manera:

Se colocan los tubos de ensayo en Eter hasta que se evapore, Posteriormente se dejan durante toda la noche en una solución al 5% de Clorotrimetilsilano en Tolueno, enjuagar en Metanol el cual se evapora a 70 grados centígrados.

Placas para cormatografía de 20 X 20 centímetros cubiertas con Gel de Sílice GF-254 de 0,25 mm. de altura.

Espectrofotómetro Aminco Bowman

Registrador MFE 1620-855 x-y

Registrador para el trabajo cuantitativo Hitachi 159 1-mV

Lámpara Camag TL-900 UV

Compuestos Estudiados:

Fosfato de Anfetamina (1-Fenil-2-aminopropano Fosfato)

Pervitin (1-Fenil-2-aminopropano Hidrocloruro)

Etilanfetamina (1-Fenil-2-Etilaminopropano Hidrocloruro)

Ritalin (2-Fenil-alfa-2-piperidina-Acido Acético-Metilester
Hidrocloruro)

Lidepran (alfa-Fenil-2-piperidina metanol acetato Hidro-
cloruro)

Preludin (3-Metil-2- Metilmorfolina Hidrocloruro)

Sympatol (p-hidroxi-alfa-(Metilamino)metil-m-Hidroxibenzil
alcohol tartrato)

Effortil (alfa-(Etilamino)metil-m-Hidroxibenzilalcohol Hi
drocloruro)

Clorfentermina (4-Cloro-alfa, alfa-dimetilfenetilamina Hi
drocloruro)

Vasculat (alfa-(butilamino) metil-p-hidroxibenzilalcohol
Sulfato)

Beta-Feniletilamino(1-amino-2-feniletano Hidrocloruro)

Efedrina (alfa-1-(metilamino)etilbenzilalcohol Hidrocloruro)

Heptaminol (6-amino-2-metil-2-Heptaminol Hidrocloruro)

Metoxifenamina (alfa-(1-aminoetil)-2,5-dimetoxibenzilal
cohol Hidrocloruro).

Técnica:

10 mililitros de muestra de cada una de las soluciones - Stock se colocan en un tubo respectivamente y se evapora a 80 grados centígrados en un baño de agua hirviendo-dentro de una corriente de Nitrógeno, agitar, agregar - 0.2 ml. de una solución de Bicarbonato de Sodio y agitar, posteriormente agregar 0.2 ml. de solución NBD-Cl al 1% en MIBK sobre la solución de bicarbonato de Sodio; tapar el tubo y calentar a 80 grados centígrados durante 30 minutos en un baño de agua caliente, se deja enfriar y se usan 10 microlitros de estas mezclas para colocarlas en la placa cromatográfica en cada uno de los distintos sistemas solventes.

Las manchas se revelan bajo una lámpara Camag-TL 900 Ultravioleta a 350 nm. (Tabla 1).

Análisis Instrumental:

La fluorescencia se midió con un espectrofotómetro Aminco Bowman equipado con una película delgada; la abertura se mantuvo constante a 0.55 mm. y el espectro se recogió en un registrador MFE 1620-855x-y,

Para estudiar estos compuestos cuantitativamente, se usó un registrador Hitachi 159 1 mV, se colocó un atenuador entre la salida del fotómetro (50 mV) y la entrada del registrador (1 mV), la excitación del monocromador se fijó en 482 nm y la emisión a 523 nm; la velocii

dad de la registradora fué de 10 mm/min.

La altura de los picos se relacionaron con las concentraciones de anfetamina colocadas para obtener las curvas de calibración (Tabla II).

Tabla I.- Valores de Rf de Drogas Simpatomiméticas en Diferentes Sistemas Solventes.

Compuesto	A	B	C	D	Color
Anfetamina	0.70	0.53	0.65	0.52	Amarillo
Pervitin	0.65	0.47	0.42	0.34	Naranja
Metoxifenamina	0.76	0.41	0.54	0.62	Amarillo
Etilanfetamina	0.73	0.48	0.42	0.62	Rosa
Ritalin	0.72	0.48	0,29	0.54	Rosa
Lidepran	0.10	0.34	0.15	0.29	Rosa
Preludin	0.73	0.42	0.23	0.45	Naranja
Sympatol	0.00	0.13	0.05	0.06	Naranja
Effortil	0.00	0.23	0.07	0.12	Naranja
Clorfentermina	0.78	0.69	0.29	0.17	Rojo
Vasculat	0.00	0.37	0.13	0.05	Naranja
Beta-fenil-etilamina	0.76	0.72	0.30	0.50	Amarillo
Efedrina	0.20	0.42	0.07	0.19	Naranja
Heptaminol	0.00	0.16	0.15	0.10	Amarillo

Tabla II.- Máxima en Espectro de Fluorescencia para
NBD-derivados.

Compuesto	Máxima (nm)
Anfetaminas	523
Pervitin	537
Metoxifenamina	535
Etilanfetamina	530
Ritalin	535
Lidepran	535
Preludin	535
Sympatol	525
Effortil	545
Clorfentermine	535
Vasculat	525
Beta-feniletilamina	540
Efedrina	525
Heptaminol	512

Este estudio se ha hecho con buenos resultados en flúidos orgánicos como sangre y orina, para lo cual - es necesario la preparación de éstas para su estudio; --

añadiéndoles una cantidad de anfetamina previamente calculada como prueba para determinar su recuperación en estos fluidos y poder ser usada posteriormente para la determinación de Anfetaminas en individuos dependientes.

EXTRACCION DE MUESTRAS EN ORINA.-

Las muestras de orina se refuerzan con 5 ---- microgr. por cada 5 ml. de orina para obtener una concentración de 1 ppm., se alcaliniza agregando unas gotas de Hidróxido de Sodio 2N y la extracción se hace por agitación mecánica con dos porciones de 20 ml. de éter etílico, se lavan las capas de éter con 5 ml. de Hidróxido de Sodio 0.005N y la fase etérea se seca sobre Sulfato de Sodio anhidro.

Para evaporar completamente la capa de éter se usa un tubo silanizado conteniendo 0.1 ml. de ácido-clorhídrico 0.1N en baño de agua caliente a 35°C bajo un flujo uniforme de Nitrógeno.

EXTRACCION DE MUESTRAS EN SANGRE

Se refuerzan las muestras de 1 ml. de sangre con 10 nanog. de Anfetamina, se adicionan 5 ml. de solución de Acido Bórico-Cloruro de Sodio-Carbonato de Sodio 1N, la extracción se hace con 10 ml. de éter agitando durante 10 min., se separan las dos capas por centrifugación a 2500 rpm. durante 10 min., la capa externa se extrae con pipeta Pasteur; las capas combinadas se secan -

sobre Sulfato de Sodio anhidro y se evapora en un tubo silanizado que contenga 0.1 ml. de Acido Clorhídrico 0.1N en baño de agua caliente a 35°C bajo un flujo uniforme de Nitrógeno.

FLUORESCENCIA.-

Los derivados fluorescentes tienen un máximo en su espectro entre 510 y 545 nm., el de mayor absorción se llevó a cabo a 482 nm. (Tabla II).

Para el análisis cuantitativo se hicieron diluciones de las muestras de 10, 20, 30. 50 y 100 nanog. de Anfetamina aplicadas a las placas cromatográficas y midiendo las intensidades de la fluorescencia en 1,2 dicloroetano.

Las desviaciones estandar de cada concentración se observan en la tabla III.

TABLA III.- Estudio cuantitativo de Anfetamina

Cantidad de Anfetamina aplicada(ng)	Desviacion Estandar
10	9.5
20	4.5
30	7.4
50	6.4
100	5.0

Las relaciones lineales entre la altura de los picos y la concentración de Anfetamina aplicada, se obtuvieron hasta de 500 ng.

En este estudio la recuperación de Anfetamina en sangre y en orina fué la siguiente:

ORINA	83+	6%
SANGRE	70+	3%

CROMATOGRAFIA EN COLUMNA.-

Las anfetaminas se analizan como bases libres pero más a menudo como derivados, son relativamente bases libres volátiles pero presentan mala resolución para los picos de solventes por lo cual es usual la columna de silicona.

A continuación se dan una serie de condiciones bajo las cuales se han estudiado las Anfetaminas en cromatografía en columna, así como los autores de estos experimentos.

Beckett y Rowland probaron las Anfetaminas como bases libres usando una columna de Carbowax alcalino al 10%, extrayendo la anfetamina de la orina alcalina -- con éter etílico y cromatografiado con N, Ndimetilanilina como estándar interno. Si existen indicios de que existe la anfetamina en el residuo, éste se disuelve con acetona y se vuelve a cromatografiar.

Las Anfetaminas en forma de base de Schiff señalan un cambio de pico con lo que se hace la confirmación. La metanfetamina por ser una amina secundaria no presenta cambio de pico.

En experimentos posteriores se revelaron procedimientos sistemáticos para hacer la identificación de éstas drogas en deportistas.

Esto incluye columnas múltiples una polar, y una serie de reacciones que producen cambios característicos de los picos de aminas primarias, secundarias y compuestos fenólicos.

Lebish y otros, extrajeron un filtrado de ácido túngstico de sangre con éter y después adicionaron anhidrido acético al residuo de Anfetamina acetilada, las Anfetaminas se cromatografiaron en una columna SE-30 al 2.5% con N-propilamfetamina usado como estandar interno.

Los resultados positivos se confirmaron por cromatografía de las drogas modificadas en una columna de Carbowax alcalino.

Toseland y Scott, cromatografiaron las Anfetaminas en una columna de Apiezon al 10% y encontraron acetilación con cloruro de acetilo.

Las anfetaminas pueden ser convertidas en derivados halogenados y analizados con más selectividad y sensibilidad con detectores de captura de electrones.

Bruce y Maynard, prepararon la heptafluorobuti

ramida de Anfetamina y Metanfetamina anterior a la cromatografía con detección de captura de electrones. Las aminas fueron extraídas de plasma alcalino en pentano y los residuos tratados con anhídrido heptafluorobutírico, los derivados se reextraen en pentano y cromatografiados en una columna OV-1 a 5%. La sensibilidad es mayor de 0.4 mg./ml. de anfetamina.

Wilkinson determinó que el pentafluorobenzoil-derivado de anfetamina es favorable para un detector de captura de electrones que es mayor de 20,000 tiempos producidos por el derivado trifluoroacetato.

Aunque en la orina la anfetamina es mayor que 1 microg/ml terapéuticamente los valores en plasma son menores que 100 mg/ml.

O'Brien y otros publicaron un método sensible a 10 mg/ml alcalinizando el plasma y extrayendo con benceno y encontraron que el aumento de dietilamina estaba adicionado como exceso.

Se burbujea ácido clorhídrico directamente al solvente causando precipitación de la dietilamina y el coprecipitado de anfetamina como hidrocloreuro. El precipitado se disuelve en cloroformo conteniendo adanante-mina como estandar interno y subsecuentemente cromatografiado como derivado trifluoroacetato, debe tenerse especial cuidado para prevenir la pérdida de anfetamina por adsorción sobre cubierta de vidrio. Por volatilidad -- hay pérdida considerable de droga que puede ocurrir si -

la fase orgánica es evaporada cuando la anfetamina se en cuenta como base libre.

Estudiando este fenómeno, se encontró que si el benzeno conteniendo la anfetamina como base libre, se evaporaba a temperatura ambiente dentro de un flujo de Nitrógeno al 50% lo cual ocurre en una hora.

CROMATOGRAFIA DE GAS.-

La Cromatografía de gas en aspectos generales se lleva a cabo bajo las siguientes condiciones:

La presión es de 6 ft; la columna usada es de Carbowax de 20m. 20% en una malla de 42 a 60 GC-22 refractario, a una temperatura de 191°C y con helio como gas de flujo de 56 ml. por minuto (10psi de presión). El detector usado será de 85 mA y la cantidad de muestra usada de 15 microg/lt de etil éter conteniendo 0.15 mg. de base libre.

El tiempo relativo de retención encontrado para la Anfetamina fué de 6.25 min.

Se hizo un estudio usando cromatografía de gas de sudor humano obtenido de la camiseta de deportistas sometidos a un ejercicio excesivo comparándolo con la excreción en orina.

La dosis administrada a estos individuos fué de 20 a 25 mg. se estimuló la sudoración a intervalos re

gulares subsiguientes a la ingestión de la droga (Tabla 1).

El sudor se recolectó durante 10 min. de sudoración y en cada prueba se recogieron aproximadamente - de 3 a 10 ml. y simultáneamente la orina se recogió en un período de 60 horas.

La 1-dimetilamfetamina y su posible metabolito la 1-metanfetamina fueron determinadas por cromatografía Gas-Líquido.

TABLA I.-

Sujeto	1	ml.	2	microgr/ml.		3	4
	tiempo (hs)		pH del sudor	1-Metanfetamina	1-Dimetil-Anfetamina	peso (Kg)	tiempo de Exc
T.V.	1.30	10	4.85	0.118	1.38	0.600	20 min
	5.30	8	4.70	0.75	4.27	0.274	20 "
	8.30	8	4.65	0.50	2.66	0.210	20 "
	25.25	7	4.70	0.21	0.33	0.235	20 "
	32.00	7	4.60	0.19	0.29	0.230	20 "
	54.00	7	4.50	0.04	-	0.230	20 "
C.G.	3.10	3	6.90	0.25	2.50	0.200	25 min
Dosis	7.00	3	7.35	0.33	2.70	0.200	25 "
25 mg.	24.00	4	7.50	0.17	0.49	0.180	25 "
80 Kg.	28.00	5	7.80	0.07	0.16	0.240	25 "

- 1.- Tiempo después de la ingestión de la droga.
- 2.- pH del sudor recolectado
- 3.- Peso menor del individuo durante el ejercicio
- 4.- Tiempo transcurrido de la secreción del sudor.

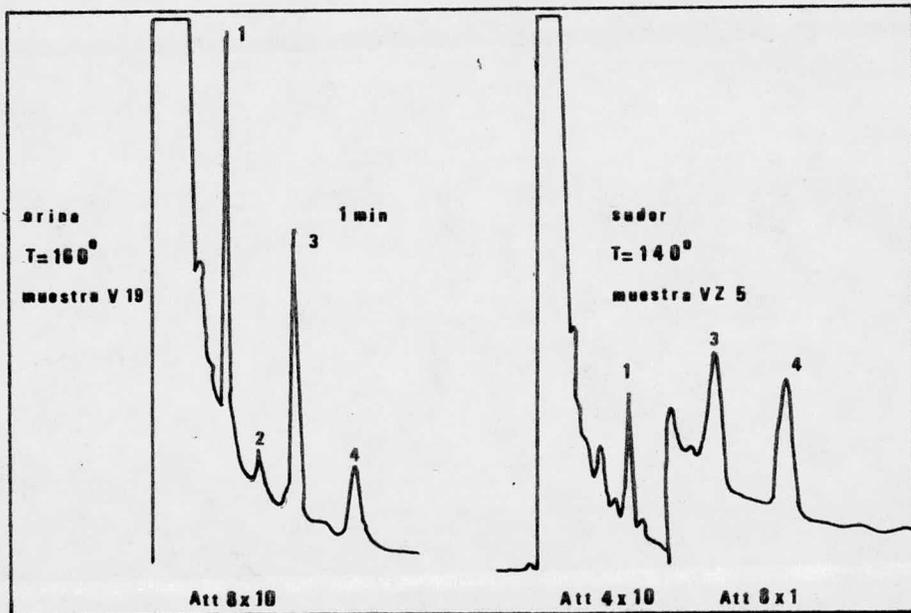
La identidad de la droga original y sus metabolitos fué revisada por análisis de espectro de masas combinado con espectrómetro de cromatografía de gas y masas. (L.K.B. 9000). El espectro típico de masas está dado - en la figura 2 y 3; el pico característico para la dimetilanfetamina se encuentra en 72 y para el metabolito metanfetamina en 58.

Las curvas típicas de excreción para la orina y sudor se presentan en la figura 4.

La máxima concentración en sudor es en el orden de 2 a 4 microg./ml; la concentración de la droga aumenta durante las primeras horas después de su ingestión mientras que de seis horas en adelante decrece gradualmente, la diferencia entre la excreción en sudor y orina. La concentración de dimetilanfetamina en el sudor del sujeto G.C. 7 horas después de su ingestión fué de 2.7 microg/ml. mientras que en la concentración promedio de orina durante un período de 5 hs. fué de 2.88 microg/ml; en este tiempo del pH del sudor fué 7.35 mientras que el de la orina fué de 5.30. A pesar de que el pH de ambos fluidos difería por dos unidades, la concentración de anfetamina es en el mismo grado de magnitud.

Se han llevado a cabo estudios muy extensos sobre la excreción de anfetaminas y compuestos derivados - en la orina de muchos individuos. A pesar de ello, sólo recientemente se ha demostrado que la excreción de orina y saliva es paralela a las curvas decrecientes de

concentración en sangre. Con ésto se ha demostrado que las curvas de excreción de anfetaminas en sudor siguen - el mismo patrón que en la orina.



Compuesto 1.- Estandar interno (10 microg.)

Compuesto 2.- l-anfetamina

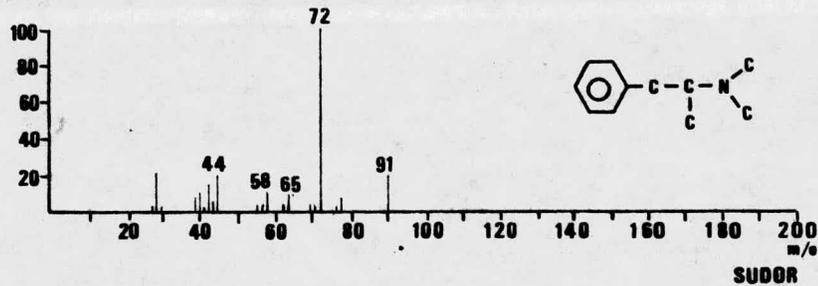
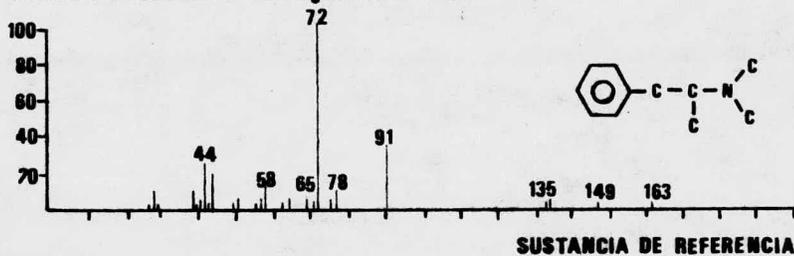
Compuesto 3.- l-metanfetamina

Compuesto 4.- l-dimetilanfetamina

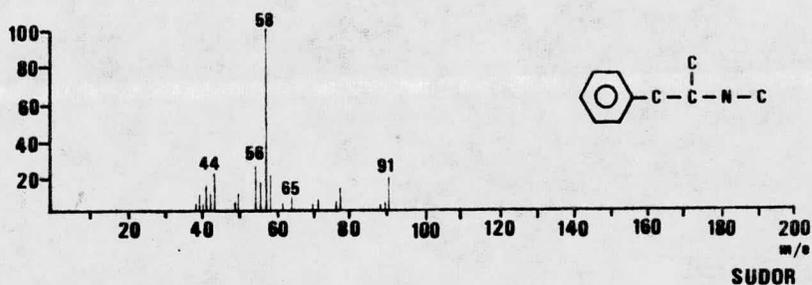
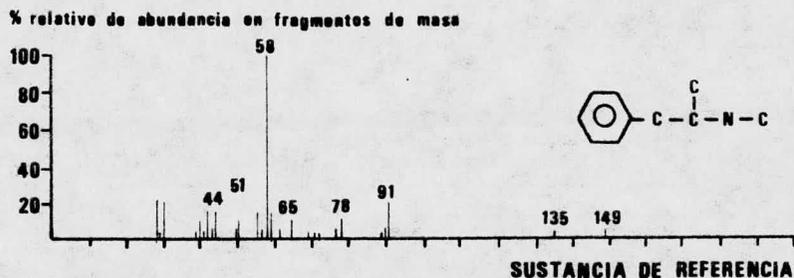
La muestra V 19 se coloca durante 30 horas después; la cantidad permitida es de 20 mg. de l-dimetilanfetamina. La muestra de sudor VZ 5 se tiene 32 horas - después de la ingestión de la droga.

L - DIMETILANFETAMINA

% relativo de abundancia en fragmentos de masa

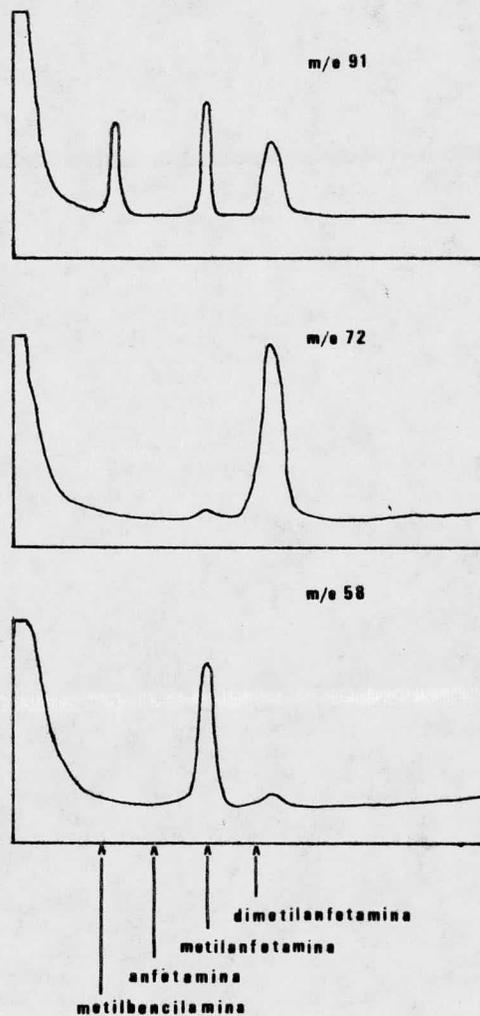


L - METANFETAMINA



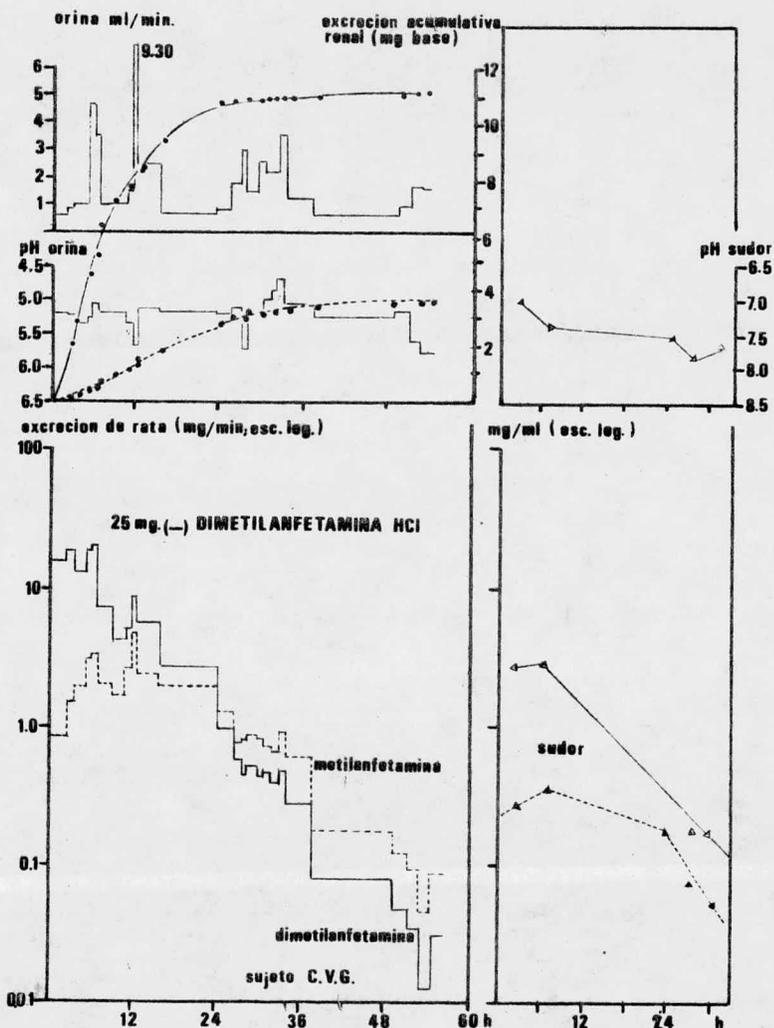
Espectro de Masa de l-dimetilamfetamina y l-Metanfetamina
Como se observa el espectro de masas de la sustancia de-
referencia es idéntico al Sudor.

fragmentos de masas de las muestras de sudor V₂₅



Fragmentogramas de Masas de las muestras de Sudor V₂₅.
Con espectrómetro de Cromatografía de Masas del ión simple m/e 91, m/e 72 y m/e 58 encontrados.

Los tiempos de retención encontrados para l-dimetil y --
l-Anfetamina son idénticos a los compuestos de referen--
cia.



El grado de excreción renal de l-dimetilanfetamina y el metabolito l-metanfetamina: cc. de sudor en -- microg./ml. de l-dimetilanfetamina y l-metanfetamina. -- Producción de orina y sudor, pH de la orina y sudor y la excreción renal acumulativa.

Las líneas continuas representan el grado de excreción de l-dimetilanfetamina en la orina y sudor.

Las líneas punteadas representan el metabolito l-metanfetamina en orina y sudor.

DETECCION Y ANALISIS CUANTITATIVO
DE ANFETAMINAS.

RESOLUCION EN ESPECTROMETRIA DE
MASAS EN CORRIENTE IONICA.

La gran resolución en Espectrometría de Masas- en corriente de iones, se usó para identificar y cuantificar anfetaminas aislándola como su derivado Dansyl, la cual se mezcla posteriormente a orina y tejido de la rata por inyección peritoneal.

Existe una relación lineal entre anfetamina y corriente iónica lo que estableció un rango bajo que vá de 5×10^{-12} a 15×10^{-7} con lo que se detectó hasta una pequeña cantidad de anfetamina en la orina de 8×10^{-13} moles.

En este trabajo se describe el uso de alta resolución en espectrometría de masas integrado con corriente iónica, para identificar una separación por cromatografía cuantitativa de Dansylanfetamina después de aislarlo de orina humana y tejido de ratón.

Técnica:

Todos los solventes químicos son de grado puro comercial. Las soluciones acuosas se prepararon con agua destilada en presencia de Permanganato de Potasio. El sulfato de anfetamina es comercial, en forma de -----

1,1,3,3,3-Pentadeutero-1-fenil isopropilamina como hidrocloruro (Anfetamina d_5 :HCl). El cloruro de 5-dimetilamino-1-naftalen sulfonil (Dansyl cloruro) es comercial.

Preparación del Cloruro de Anfetamina d_5 .-

A 20 ml. de óxido de deuterio conteniendo 0.1-g. de sodio, se le adicionan 2 mg. de fenilacetona, se seca y después se hierve a reflujo durante 8 horas y la fenilacetona se extrae en benceno y se seca sobre sulfato de magnesio, se evapora calentando a 60°C a baja presión dando como resultado pentadeutefenilacetona en una proporción de 1.9 g. la cual se observa por análisis de espectrometría de masas y se intercambia el 75%. Esto se disuelve en 50 ml. de etanol absoluto conteniendo 4 g. de acetato de sodio y 4 g. de hidrocioruro de hidroxilamina, se calienta a reflujo durante 1.25 horas, después se evapora agitando para remover el solvente a 60°C.

Las sustancias orgánicas se secan y se trituran en benceno y extraen con agua para remover las trazas de acetato de sodio e hidroxilamina, secar con sulfato de magnesio y evaporar agitando. El aceite resultante pentadeutero fenilacetonaoxima será revelada por espectrometría de masas y se obtiene el 70% del compuesto-pentadeuterado.

El aceite antes mencionado se reduce con sodio en etanol absoluto, el rendimiento de 1,1,3,3,3-Pentadeutero-1-fenilisopropilamina a 153,145 a 147°C es de 0.16g.

El espectro se corre en un espectrómetro de ma

sas AEI MS 902S equipado con una entrada para inserción directa y un indicador maestro operando a 70 eV en un rango de temperaturas de $260 \pm 10^\circ\text{C}$.

Las curvas se obtienen por la observación de iones a m/e 368.1558 para la dansylanfetamina d_5 procediendo como la dansylanfetamina que se evapora por la inserción directa en la sonda.

El contenido de deuterio del preparado de hidrocloreto de anfetamina d_5 fué calculado por la comparación de la corriente de iones integrados en las áreas para mezclas de dansylanfetamina y dansylanfetamina d_5 , después de la separación en cromatografía en placa fina de los derivados dansyl y usando la siguiente ecuación:

$$f = \frac{\text{área}_{373}}{\text{área}_{368}} \times \frac{\text{sensibilidad}_{368}}{\text{sensibilidad}_{373}} = \frac{\text{Peso anf}}{\text{Peso Anf. } d_5}$$

El factor f es entonces igual a la anfetamina- d_5 aparentemente contenida en una muestra de anfetamina-deuterada.

El residuo está compuesto de 38.7% de anfetamina no deuterada. Comparando los radios de los picos altos en una resolución baja explorada de dansylanfetamina d_5 , la muestra consiste aproximadamente de 25% de tri-2% de anfetaminas di y monodeuteradas.

El contenido de anfetamina desconocida o estándar de las muestras se calcula por la siguiente ecuación:

$$\text{Peso de Anf.} = \frac{\text{Area}_{368}}{\text{Area}_{373}} \times \text{Peso de Anf. } d_5 \times 0.576$$

Donde el área 368 y 373 son las áreas regulares bajo la corriente de iones en las curvas a m/e 368.1558 y m/e 373.1872 y el peso de anfetamina d_5 adicionado como estandar interno.

Este estudio se ha hecho de orina, la cual se prepara de la siguiente manera:

Muestras de 5 ml. de orina humana fueron ajustadas a un pH de 20 con hidróxido de sodio 2N y centrifugada a 1000 rpm. por dos minutos. Cantidades conocidas de 112 ng. de anfetamina d_5 en forma de hidrocloruro y en ocasiones sulfato de anfetamina fueron adicionadas al sobrenadante el cual se extrae con 2 a 5 ml. de benceno. Después se acidifica con 5 gotas de ácido clorhídrico 3N. El benceno extraído se evapora a sequedad con Nitrógeno a 40°C, el residuo se disuelve con 1 ml. de sodio y 2 ml. de acetona, además de 5 mg/ml. de cloruro de dansyl (5-dimetilamino-1-naftalenosulfonil) en 200 microlitros de acetona adicionada con agitación y dejar reposar durante 12 horas a temperatura ambiente, la acetona se evapora bajo una corriente de Nitrógeno y la mezcla de dansylamina cruda se extrae con 1 a 2 ml. de benceno. Este extracto después de evaporado, se transfiere a una placa de cromatografía en placa fina (2 a 5 microlit) de sílice y dejar desarrollar durante una ho--

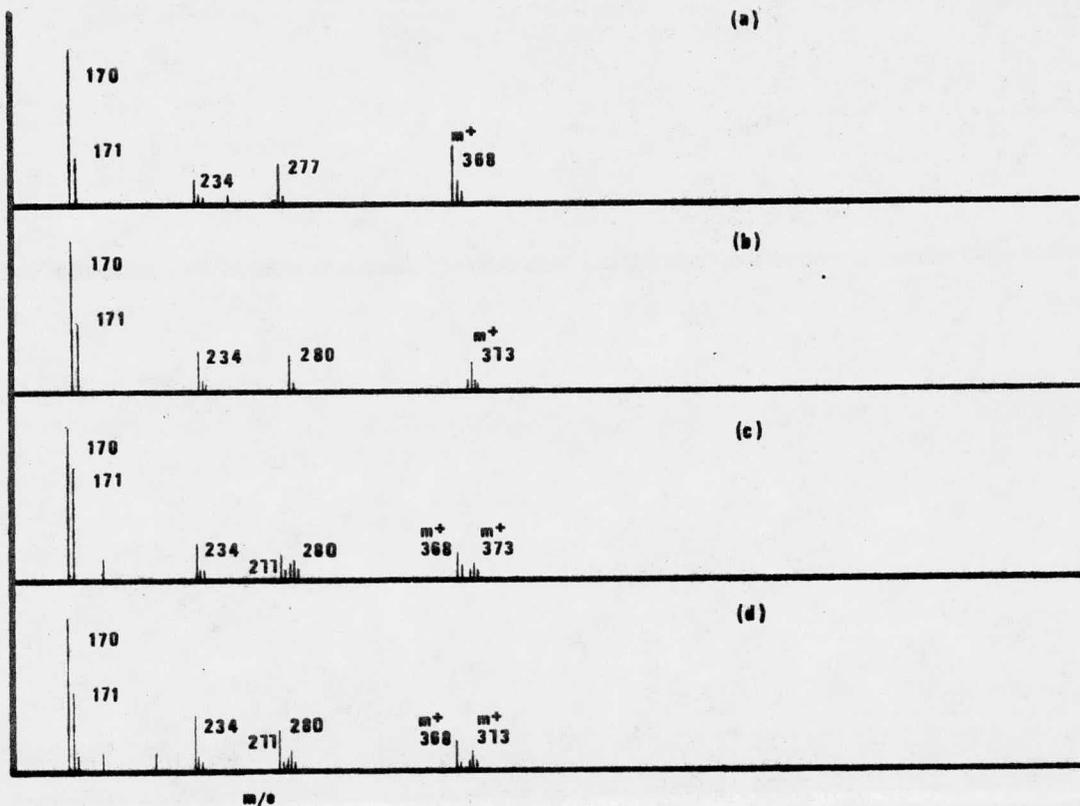
ra en el sistema solvente compuesto de una solución 8:1-v/v de benceno y trietilamina, se retira del solvente y se seca al aire, se inspecciona en Luz Ultravioleta a 365 nm.

La zona de dansylanfetamina separada, se eluye con 1 a 3 ml. de acetileno y se deja secar. La purificación parcial de dansylanfetamina se transfiere a un segundo plato y se deja desarrollar durante 1.5 horas sobre la fase del sistema solvente de éter de petróleo -- más tolueno, (hervir en un rango de 100 a 120°C), ácido-acético y agua a los volúmenes (133:67:170:30 v/v).

Después se inspecciona con luz ultravioleta, - la zona de dansylanfetamina se eluye, seca y disuelve en 500 microlt. de etilacetato. Se usa una precubierta Kodak al final del cromatograma para evitar contaminantes- que interfieran en el análisis.

El estandar interno se procesa en paralelo con la orina. El valor de anfetamina obtenido presentado - para anfetamina no deuterada en el estandar interno fué- sustraído por el cálculo de anfetamina contenida en la - orina.

Alícuotas de 5 microlt. al final del extracto- de etilacetato se somete a espectrometría de masas de alta resolución por el procedimiento de iones a valores de m/e 373.1872 y m/e 368.1558 y la convencional baja resolución de análisis de espectros descrito anteriormente.



Espectro de Masas para: a) Dansylanfetamina, b) dansylanfetamina-d₅, c) mezcla de dansylanfetamina d₅ y dansylanfetamina, d) mezcla de dansylanfetamina y dansylanfetamina d₅ en extracto de orina.

Tabla 1 .- Análisis de Anfetamina en orina.

Adición de Anfetamina (ng)	Cantidad calculada (ng)
11.6	16.4± 7.6
11.6	11.5± 2.2
1.6	3.8± 1.1

RECOMENDACIONES

RECOMENDACIONES

- 1.- La prueba de Precipitación tiene la ventaja de ser rápida y de bajo costo, por lo cual puede ser usada como análisis de rutina; aunque tiene la desventaja de no ser específica y sólo se considera de orientación.
- 2.- Las pruebas de Cristalización y humedad, son usadas rutinariamente como medios de identificación por su gran validéz, exactitud y bajo costo.
- 3.- Las reacciones de Color, se llevan a cabo en muy -- corto tiempo debido a que su manipulación es mínima la visibilidad en los cambios de color que se manifiestan es muy clara. Los reactivos que se utilizan son pocos y de bajo costo en comparación con otros métodos que aunque son más sensibles, requieren de material y equipo más costoso.
- 4.- La prueba Microcristalina, tiene como única desventaja el alto costo del reactivo; sin embargo, la observación de los cristales característicos de la -- Anfetamina la hacen un estudio específico y de gran valor, además de ser una prueba que requiere de ---

pocos minutos para su realización; sólo que la observación de dichos cristales debe realizarla una persona con experiencia.

5.- Los Métodos de Cuantificación son básicos para determinar si una tableta o cápsula tienen la dosificación exacta marcada en el envase, lo mismo que la pureza de los mismos, de acuerdo a las reglas de Control de Calidad de la Industria Farmacéutica establecidas en la Farmacopea Internacional y controladas por el Organismo de la Salud Pública. De ésta forma se puede determinar la cantidad de droga ingerida por un individuo dependiente por las muestras que tenga en su poder ó por análisis de sus excreciones.

6.- El Método de Cromatografía en Papel tiene varias ventajas y desventajas que se pueden resumir de la siguiente manera:

Ventajas.- Es de gran valor en la identificación provisional de las anfetaminas, de gran rapidéz simplicidad y bajo costo, el solvente utilizado para la muestra no altera el valor de R_f . Cuando las anfetaminas se encuentran solas o en una mezcla de sustancias como barbitúricos, morfina, novocaína, lidocaína y otras drogas no altera su identificación ya que el valor de R_f de éstas drogas es totalmente distinto al R_f de las Anfetaminas.

Desventajas.- La reproducibilidad de los valores de R_f

es escasa de un laboratorio a otro. La temperatura debe ser controlada estrictamente porque al aumentar ésta, hay un incremento en el valor de Rf.

- 7.- El Método Espectrofotométrico es de gran valor para la identificación de anfetaminas ya que tiene la capacidad de producir bandas aisladas específicas en la región de 225 nm. y calculando las áreas bajo los picos, nos proporciona la estructura exacta del compuesto, lo que nos permite hacer la diferenciación con otras sustancias. Otra importancia de éste método -- son los buenos resultados obtenidos en fluidos orgánicos como sangre y orina. Siendo ésta un arma poderosa para detectar individuos dependientes, así como para determinar la dosis ingerida por éstos y la cantidad de anfetamina encontrada en dichos fluidos; ya -- que se puede llevar a cabo cuantitativamente por medio de diluciones. Otra gran ventaja tanto en este método como en Cromatografía de Gas y Espectrometría de Masas es que la cantidad de muestra necesaria es mínima del orden de microgramos lo que las hace muy sensibles; pero sólo se usan en el campo de la investigación ó en laboratorios altamente especializados. Las desventajas consisten en el alto costo del equipo, el tiempo de ejecución que es relativamente grande y que se requiere de un Técnico especializado; así como el uso de reactivos específicos que son de costo muy alto, lo mismo que su mantenimiento.

B I B L I O G R A F I A

B I B L I O G R A F I A

- 1.- Abbot, D. y Andrews, R.S.
Introducción a la Cromatografía
2a. Ed.
Editorial Alhambra, S.A.
Madrid (1970)
26-38, 61-86

- 2.- Brau, J.L.
Historia de las Drogas
2a. Ed.
Editorial Bruguera, S.A.
España (1972)
321-324

- 3.- Código Sanitario de los Estados Unidos Mexicanos
9a. Ed.
Editorial Porrúa, S.A.
México (1972)
58, 66-75, 89

- 4.- Código Penal para el Distrito Federal
29a. Ed.
Editorial Porrúa, S.A.
México (1976)
62, 63

5.- Cook, E.F. y Martin E.W.

Farmacia Práctica de Rémington

10a. Ed.

Unión Tipográfica Editorial Hispano Americana

México (1953)

6.- Farmacopea Nacional de los Estados Unidos Mexicanos

3a. Ed.

Secretaría de Salubridad y Asistencia

México (1962)

97-98, 969, 462-463, 797-798, 694-698

7.- Farmacopea de los Estados Unidos de América

U.S.P. XV

64-67, 1192

8.- Hidalgo y Mondragón, M.C.

Farmacia Química

Editorial Alhambra, S.A.

Madrid (1969)

253-257

9.- Goodman, L.S. and Gilman, A.

Bases Farmacológicas de la Terapéutica

Vol. I 4a. Ed.

Unión Tipográfica Editorial Hispano Americana

México (1957)

577-590

- 10.- Goodman, L.S. and Gilman, A.
The Pharmacological Basis of Therapeutics
4th. Ed.
The Mac Millan Company
New York (1970)
159, 293, 296, 301, 307-310
485, 500-507, 513, 517, 518
- 11.- Litter, M.
Farmacología
3a. Ed.
Librería El Ateneo Editorial
Argentina (1964)
285-290, 360-369
- 12.- Merck & Co., Inc.
The Merck Index
8a. Ed.
Rahway
N.J. (1968)
74-75, 678
- 13.- Naranjo, P.
Manual de Farmacología
La Prensa Médica Mexicana
México (1968)
25-29, 154-164, 182-185

- 14.- Goth, A.
Farmacología Médica
8a. Ed.
Editorial Internacional
México (1977)
260-261, 592-593
- 15.- Enciclopedia Farmacéutica
Tomo I
Editorial Científica Médica
3a. Ed.
Blakisten División, N.Y.
- 16.- Amelink, Johan H.
Rapid Microchemical Identification Methods in
Pharmacy Toxicology
Amsterdam (1963)
- 17.- Fieser and Fieser
Química Orgánica
4a. Ed.
Editorial Grijalbo
México (1968)
- 18.- Munier, R. et Macheboeuf, M. Microchromatographie
de Partage sur Papier des Alcaloides et de Diver-
ses Bases Azoties Biologiques, Bull. Sté Chim. Biol.
33 (7), 846-856 (1951)

- 19.- Munier, R. et Macheboeuf, M. et Cherrier, N Bull. Sté Chim. Biol. 34 (1-2), 204-214 (1952)
- 20.- De la Fuente, R. El Problema de la Farmacodependencia Gaceta Médica de México. 103 (2). 101-128 (1972)
- 21.- Clarke, E.G.C.
Isolation and Identification of Drugs in Pharmaceuticals body fluids and post-mortem Material.
The Pharmaceutical Press
London (1969)
31-34
- 22.- Fulton, C.
Modern Microcristal Test for Drugs
Editorial Wiley Interscience
New York (1969)
- 23.- Vree, T.B. and Van Rossum, J.M. Int. Symp. Amphetamines. Milán (1969). Raven Press New York (1970).
- 24.- Hider, C.L. The Rapid Identification of Frequently -- Abused. Journal of the Forensic Science 11 (4). Pag.- (257-262). San José, California U.S.A. (1971).
- 25.- Van Hoof, F. and Hovndr, A. Thin Layer Chromatographic Spectrophotofluorometric Analysis of Amphetamines and Amphetamine Analogs after Reaction with 4-Chloro-7-Niu

- trobenzo-2,1,3-Oxadiazole. Journal Analytical Chemistry. 2 (2). 286-288. Belgium (1974).
- 26.- Vree, T.B. and Van Rossum, J.M. and Muskens J.M. Excretion of Amphetamines in Human Sweat. Arch. Int. -- Pharmacodyn. ther. 199 (2). 311-317. Netherlands (1972)
- 27.- Salomon, M. D. and Wright, J.A. False-Positive for -- (+)-Methamphetamine. Journal Clinical Chemistry 23 -- (8). San Fco. California (1977).
- 28.- Danielson, T.J. and Boul, A. Detection and Quantitative Analysis of Amphetamine. Biomedical Mass Spectrometry 1 (3). 159-162. Canadá (1974).

INDICE DE MATERIAS

1 1 1

INDICE DE MATERIAS

I	INTRODUCCION		
II	OBJETIVO		
III	GENERALIDADES		
	1	Química del Compuesto	1
	2	Propiedades	
	2:1	Físicas	1
	2:2	Químicas	1
	3	Preparados	2
	4	Usos Terapéuticos	3
	5	Sitios y Mecanismos de Acción	5
	6	Vías de Administración y Dosis	
	6:1	Administración local	6
	6:2	Administración subcutánea	6
	7	Precauciones y Contraindicaciones	6
IV	RELACION ENTRE ESTRUCTURA Y ACCIONES FARMACOLOGICAS		
	1	Efectos centrales en el hombre	9
	1:1	Fatiga	10
	1:2	Analgesia	10
	1:3	Electroencefalografía	11
	2	Respiración	11
	3	Cardiovascular	12
	4	Tracto Gastrointestinal	12

5	Midriasis	13
6	Sobre músculos lisos	15
V	METABOLISMO	15
VI	APETITO Y REDUCCION DE PESO	16
VII	TOXICIDAD	17
VIII	TOLERANCIA	18
IX	ABSORCION DESTINO Y ELIMINACION	20
X	METODOS DE IDENTIFICACION	
1	Pruebas de Precipitación	22
1:1	Reactivos	22
1:2	Reacción	22
1:3	Resultados	22
2	Métodos Físicos	
2:1	Destilación	23
2:2	Cristalización	23
2:3	Humedad	23
3	Reacciones de Color	
3:1	Reacción de Marquis	23
3:1a	Reactivo	23
3:1b	Reacción	23
3:1c	Resultados	23
3:2	Reacción de Mandelin	
3:2a	Reactivo	24
3:2b	Reacción	24
3:2c	Resultados	24
3:3	Reacción de Diferenciación entre Tetraciclina y Anfetamina	

3:3a	Reactivo	25
3:3b	Reacción	25
3:3c	Resultados	25
4	Prueba Microcristalina (Reacción con Cloruro de Oro-Ac. Fosfórico)	
4:1	Reactivo	25
4:2	Reacción	25
4:3	Resultados	26
5	Metodos de Cuantificación	
5:1	Titulación	26
5:2	Valoración	26
5:3	Método de Kjeldahl	27
5:3a	Método	27
5:3b	Cálculos	27
5:4	Metodo Gravimétrico	
5:4a	Método	28
5:4b	Cálculos	28
6	Cromatografía en Papel	
6:1	Fundamento	30
6:2	Técnica	30
6:2a	Preparación de la sustancia problema	31
6:2b	Aplicación de las muestras	32
6:3	Cálculos	34
6:4	Resultados	34
7	Método Espectrofotométrico	
7:1	Fundamento	35
7:2	Técnica	35

7:3	Cálculos	37
8	Cromatografía en Capa Fina	
8:1	Método	38
8:2	Reactivos	38
8:3	Preparación de los reactivos	39
8:4	Material utilizado	39
8:5	Compuestos estudiados	40
8:6	Análisis Instrumental	41
8:7	Resultados	42
8:8	En orina	44
8:9	En sangre	44
9	Cromatografía en Columna	
9:1	Método	46
10	Cromatografía de Gas	
10:1	Método	49
10:2	En sudor	50
10:3	Resultados	51
11	Espectrometría de Masas en corriente iónica	59
11:1	Técnica	59
11:2	Cálculos	60
11:3	En Orina	61
11:4	Resultados	63
XI	RECOMENDACIONES	64
XII	BIBLIOGRAFIA	67