



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO**

**FACULTAD DE QUIMICA**

**Identificación por Formación de Microcristales de las  
Anfetaminas y Barbitúricos Considerados Legalmente  
Como Estupefacientes.**

**ROSA HEREDIA FLORES**

**QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO**

**MEXICO, D. F.**

**1975**

**M-172108**



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.

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: PROF. IGNACIO DIEZ DE URDANIVIA.

VOCAL: PROF. ENRIQUE CALDERON GARCIA.

SECRETARIO: PROF. CESAR A. DOMINGUEZ CAMACHO.

1er.SUPLENTE: PROF. MA. ELENA BUSTAMANTE CALVILLO.

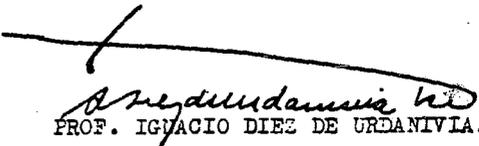
2do.SUPLENTE: PROF. MA. TERESA COPPOLA FERNANDEZ.

SITIO DONDE SE DESARROLLO EL TEMA: LABORATORIOS DE LA PROCURADU-  
RIA GENERAL DE LA REPUBLICA.

SUSTENTANTE:

  
ROSA HEREDIA FLORES.

ASESOR DEL TEMA:

  
PROF. IGNACIO DIEZ DE URDANIVIA.

CON TODO MI CARINO  
Y AGRADECIMIENTO A:

MIS PADRES  
SRES. RAFAEL H. Y AURORA F.

SUSI Y MIGUEL.

AL SEÑOR LICENCIADO:  
DON PEDRO OJEDA PAULLADA  
PROCURADOR GENERAL DE LA REPUBLICA.

POR LA AYUDA PRESTADA PARA LLEVAR A CABO  
ESTA TESIS.

RESPECTUOSAMENTE A:

PROF. Q.F.B. IGNACIO DIEZ DE URDANIVIA  
POR SU ASESORAMIENTO PARA REALIZAR  
ESTE TRABAJO.

HONORABLE JURADO.

SRIITA. Q.F.B. VICTORIA MORIN A.

AL CENTRO MEXICANO  
DE  
ESTUDIOS EN  
FARMACODEPENDENCIA.

INDICE.

- I.-Introducción.
- II.-Generalidades Sobre Barbitúricos y Anfetaminas.
- III.-Diferentes Técnicas Que Se Pueden Utilizar Para Identificar Estupefacientes(Barbitúricos y Anfetaminas).
- IV.-Reactivos.
- V.-Monografías: Pentobarbital, Seconal, dl-Anfetamina, Dextroanfetamina y Metanfetamina.
- VI.-Técnicas de Formación de Microcristales.
- VII.-Resultados y Discusión.
- VIII.-Conclusiones.
- IX.-Bibliografía.

## I.-INTRODUCCION.

Primero, se establecerá que "estupefacientes" es el término que se le da a las drogas, dentro de las cuales, están considerados--- los Barbitúricos y las Anfetaminas, por lo tanto, es de gran importancia hacer su identificación en Química Legal, Toxicología y en todos los Laboratorios de Policía, sobre todo en los últimos años en que--- por desgracia se ha intensificado el uso y el abuso de estupefacientes.

Para su identificación existen varios procedimientos, en la mayoría de los cuales se utilizan equipos físico-químicos y de Cromatografía en Capa Fina, con los que se obtienen resultados muy satisfactorios desde el punto de vista de su sensibilidad, sin embargo, como su costo es elevado, no todos los Laboratorios de Policía y Toxicología están en posibilidades de utilizarlos.

Por ello, en el presente trabajo, se buscó un procedimiento sensible, barato, al alcance de todos los Laboratorios de Policía y Toxicología.

De todos los métodos que existen, la Cristalografía, es un proceso sensible, que solo requiere una pequeña muestra, resistiendo los microcristales el suficiente tiempo como para hacer las observaciones y aún para llevarlos a los Juzgados, permitiendo además tomar microfotografías para poder ilustrar y ayudar a las personas encargadas de impartir justicia, en caso necesario, también en la enseñanza y en conferencias o pláticas. Estas razones, entre otras, nos llevaron al conocimiento de la absoluta necesidad de que el procedimiento sea aplicado rutinariamente en todos los análisis para identificar estupefacientes.

El Sr. Lic. Dn. Pedro Ojeda Paullada, Procurador General de la República, conciente de la necesidad de buscar nuevas técnicas que permitan la identificación exacta, sensible y sencilla de los Estupefacientes, permitió que el presente trabajo se llevara a cabo en los Laboratorios de la Procuraduría General de la República bajo su acertada dirección.

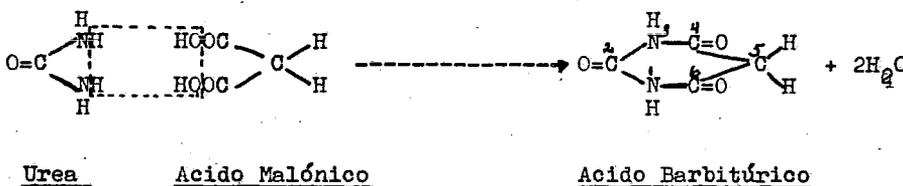


II. \*GENERALIDADES.

BARBITURICOS.

Los Barbitúricos son derivados del ácido barbitúrico y son el producto de condensación del ácido malónico y urea. Existe la creencia de que fue designado con este nombre porque en 1863 Adolph von Baeyer lo sintetizó el Día de Santa Bárbara, que combinada con urea dió el nombre al nuevo compuesto.

Reacción:

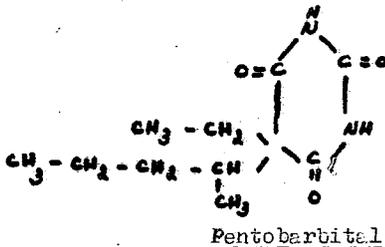
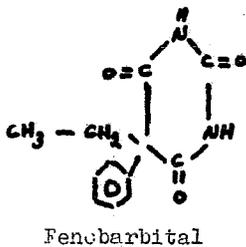
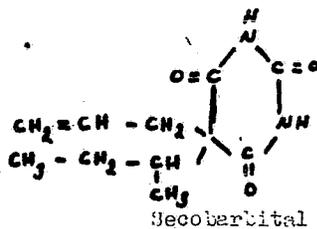
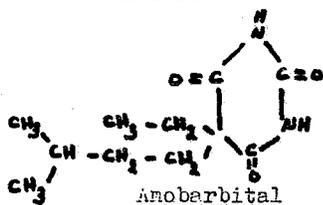


Cuarenta años después, en 1903, Emil Fischer y Joseph von Merig sintetizaron el ácido dietilbarbitúrico de la urea y el ácido malónico. Este fue el primer ácido barbitúrico con cualidades hipnóticas, y puesto en el mercado con el nombre de Veronal. El segundo barbitúrico, el Fenobarbital, introducido en la terapéutica en 1912 por Lowe, Juliusburger e Impens, conocido en el mercado como Luminal. Desde entonces más de 1500 barbitúricos han sido preparados. Menos de 20 de éstos están en uso médico en la actualidad.

En cuanto a la relación que hay entre su estructura y actividad, se tiene que, el ácido barbitúrico en sí, es fisiológicamente inactivo; pero la sustitución de los hidrógenos del C<sub>5</sub> por grupos arilo o alquilo, confiere las propiedades hipnóticas a estos compuestos. La introducción en los grupos alquilo de grupos polares, tales como, éter o ceto, hidroxilo, amino, carboxilo, eliminan la actividad hipnótica. La metilación en uno de los nitrógenos aumenta la afinidad con los lípidos, con lo cual se disminuye la duración de la acción. La introducción de un grupo fenilo en el C<sub>5</sub> confiere al barbitúrico actividad anticonvulsiva; el Fenobarbital es mucho más potente como anticonvulsivo que como sedante.

Los Barbitúricos constituyen un importante grupo farmacológico. Son usualmente clasificados por la duración de los efectos como: acción rápida, acción intermedia y acción lenta. Los compuestos de acción rápida tales como Secobarbital sódico (Seconal) y Pentobarbital sódico (Nembutal) son los de mayor interés. El Anobarbital, un barbitúrico de acción intermedia, se aprovecha en cápsulas para evitar el apetito, y Fenobarbital, de acción lenta, un compuesto ampliamente usado en preparaciones antiespasmódicas.

Estructuras:



Los Barbitúricos producen todos los grados de depresión del Sistema Nervioso Central, desde sedación a coma. El grado de depresión obtenida depende no solamente del barbitúrico en particular, la dosis y la vía de administración, sino también del grado de excitación del SNC en el momento de la administración. También son depresores respiratorios, afectando no solo la respiración sino también el mecanismo responsable de los movimientos respiratorios. En dosis oral sedante e hipnótica, los barbitúricos no producen importantes efectos cardiovasculares, excepto una ligera disminución de la presión que ocurre durante el sueño normal.

SU VALOR EN MEDICINA.

Los Barbitúricos son recetados en casos de hipertensión, en epilepsia, insomnio, para la diagnosis y tratamiento de enfermedades mentales, y para la relajación de pacientes antes y durante las intervenciones quirúrgicas.

Tomados en dosis normales bajo tratamiento médico, los barbitúricos tienen el efecto de moderar la acción de los nervios y del sistema muscular, incluso el músculo cardíaco. También tienen el efecto de moderar la acción del corazón, la respiración y disminuir la alta presión de la sangre.

Para propósitos médicos legítimos, los barbitúricos son de gran valor, pero pueden resultar fatales al abusarse de ellos.

Una persona que se "embriaga" con barbitúricos se comporta exactamente como el que ha tomado demasiado alcohol.

Pequeñas cantidades de barbitúricos producen un estado de relajamiento y sociabilidad, pero también reducen el sentido de viveza y disminuyen las reacciones musculares. A medida que aumenta el consumo, la persona se siente pesada, triste y melancólica y a veces dependenciera; tambalea y habla con dificultad. Gradualmente llega a un sueño profundo.

Si ha ingerido una dosis excesiva, la persona muy bien puede caer en un estado comatoso del cual puede morir si no es atendida inmediatamente por un médico.

El principal sitio de biotransformación de barbitúricos, es el hígado. Los barbitúricos destruidos en el hígado lo son principalmente por oxidación de la cadena más larga del  $C_5$ . Los productos de degradación son los correspondientes alcoholes, cetonas, fenoles y ácidos carboxílicos del compuesto administrado, que pueden aparecer en la orina como compuestos libres o conjugados con el ácido glucurónico. Los productos de degradación no tienen acción hipnótica ni anestésica. La hidrólisis del núcleo del ácido barbitúrico es una forma relativamente poco importante de la inactivación, pues solamente se excretan indicios de los productos primarios de la hidrólisis y 10% o menos del nitrógeno de la sustancia original se convierte en urea y amoníaco.

### Sobredosis de Barbitúricos.

Una razón para ésto, es que los que ingieren la droga pueden reaccionar a la misma, más fuertemente una vez, que otra. Una razón más, es que los barbitúricos, se demoran en surtir efecto y quien los toma se puede intoxicar debido a que pierde la cuenta de la cantidad que ha ingerido, dando por resultado una sobredosis.

1+1 > 2.

Son especialmente peligrosos cuando se toman conjuntamente con bebidas alcohólicas, pues la acción depresiva de uno multiplica los efectos depresivos del otro. El resultado muy a menudo es fatal.

Frecuentemente los barbitúricos son los instrumentos del suicidio, porque intensifican la depresión que conduce a ésto.

### DEPENDENCIA DE LOS BARBITURICOS.

El uso crónico de Barbitúricos puede manifestarse en un estado de tolerancia y dependencia física. La tolerancia resulta cuando cantidades más y más grandes son requeridas para sentir el efecto. La dependencia física ocurre cuando el cuerpo la pide para evitar dolor y extremo malestar.

En la dependencia de drogas del tipo barbitúrico, los síntomas de abstinencia son sumamente peligrosos. Durante las primeras 8 a 10 horas después de la última dosis, el que depende físicamente de la droga parece mejorarse. Esta apariencia es seguida por el desarrollo de los síntomas de abstinencia, tal como, un aumento de la nerviosidad, dolor de cabeza, ansiedad, sacudimiento de los músculos, temblor, debilidad, insomnio, náuseas, igual que un repentino descenso en la presión de la sangre cuando el paciente se levanta precipitadamente.

Los síntomas de abstinencia se tornan severos aproximadamente a las 24 horas. Dentro de las 36 horas hasta las 72 horas, pueden desarrollarse convulsiones (que pueden manifestarse a las 16 horas), y es a veces, hasta en el octavo día que pueden resultar fatales. Esto es un peligro que siempre está presente durante la abstinencia de la droga. Ocurran o no las convulsiones, siempre puede haber un período de delirio y alucinaciones, seguidos por severos efectos psicóticos.

En algunos casos la muerte puede ser el resultado de una--  
abstención precipitada. La abstención de los barbitúricos siempre de-  
be ser gradual y observada por un médico.

ABUSO DE LOS BARBITURICOS.

Según estudios realizados, ambos, tanto el varón como la mu-  
jer que son adictos, han tenido problemas personales, tales como, un---  
sentido de inseguridad y fracaso, que no han podido resolver y del---  
que tratan de escapar, su frustración les ha hecho acudir a los bar--  
bitúricos con la creencia de que les dará alivio.

Otros que usan Barbitúricos son:

- 1.-Adictos a narcóticos-para sustituirlos por la heroína--  
cuando no la consiguen, o para intensificar el efecto de la misma.
- 2.-Los que abusan de las anfetaminas.
- 3.-Facientes-que usan más de lo que se les ha recetado y--  
han llegado al punto de dependencia.

Grandes cantidades de Barbitúricos son adquiridas en el---  
mercado negro, ya que, los productos en el mercado ilícito no provie--  
nen de fabricantes responsables, por lo cual el riesgo se multiplica.

Entre los Barbitúricos más comúnmente usados se encuentran  
los siguientes: Fenobarbital, Nembutal, Secobarbital, Amobarbital y Tui-  
nal. En la calle, y casi como idioma internacional, se conocen:

- "barbs" o "purple hearts"-----Fenobarbital
- "jellow jackets" o "nemmes"-----Nembutal
- "red birds" o "red devils"-----Secobarbital
- "blue dragons" o "tooies"-----Tuinal

DISTRIBUCION.

No existe una barrera impenetrable para la difusión de----  
barbitúricos en el cuerpo; por lo tanto, si la concentración de la----  
droga en el plasma es lo suficientemente grande, será distribuida a--  
todos los tejidos y fluidos. Pequeñas cantidades de barbitúricos pue-  
den aparecer en la leche después de la ingestión de grandes dosis.--  
Los barbitúricos rápidamente cruzan la placenta, y, en unos pocos mi--  
nutos después de la inyección de un barbitúrico de acción corta o---  
ultracorta la concentración en la sangre fetal se aproxima a la de--  
la sangre materna.

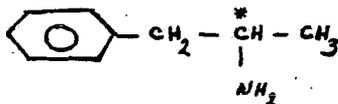
Los Barbitúricos se encuentran en preparaciones, a menudo en combinación, por ejemplo, con otros barbitúricos, bromuros, tranquilizantes, analgésicos, alcaloides de belladona, agentes simpatomiméticos, ---xantinas, antihistamínicos, espasmolíticos, vitaminas, antibióticos, enzimas digestivas, antiácidos y adsorbentes. Los barbitúricos, solos o---mezclados se presentan como polvos, elixires, jarabes, gotas, cápsulas y tabletas.

Los Barbitúricos de acción lenta se eliminan en gran parte por los riñones; los de acción corta son destruidos por el hígado. Los de efecto ultracorto, se depositan primero, en la grasa del cuerpo, pero finalmente se degradan en el hígado y el riñón. Los de acción intermedia, la mayor parte degradados en el hígado y excretados por el riñón.

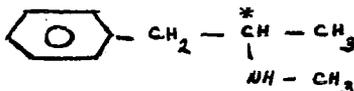
ANFETAMINAS.

Las Anfetaminas son clasificadas como "drogas simpatomiméticas" las cuales ejercen un efecto estimulante sobre el Sistema Nervioso Central. Los dos compuestos de mayor interés son la Anfetamina y la Metanfetamina, algunas otras son también controladas.

Anfetamina:



Metanfetamina:



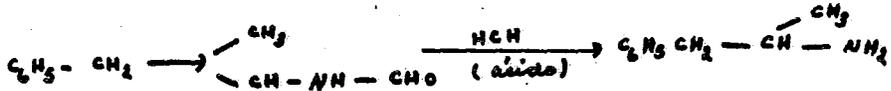
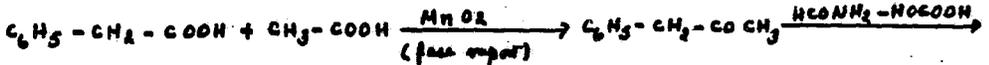
Los efectos fisiológicos de ambas drogas son similares; la Anfetamina tiene un efecto estimulante sobre el SNC ligeramente mayor. También se han usado como inhalantes para reducir la congestión nasal; para reducir de peso, ya que, provocan anorexia; se prescriben para el tratamiento de narcolepsia, una condición caracterizada por una necesidad excesiva de dormir.

Tanto la Anfetamina como la Metanfetamina son compuestos ópticamente activos. Los dextroisómeros son tan potentes como las mezclas racémicas. Todos los isómeros están bajo control. Varias sales son oficiales en la USP y NF; se usan en formas dosificadas. Las bases libres son insolubles en agua.

La anfetamina existe en tres formas, debido a que en su molécula posee un carbono asimétrico; éstas son: d-, l- y dl-. Según datos clínicos, la forma dextrógira es dos veces más activa que la racémica.

Hay dos isómeros activos de Anfetamina, los cuales poseen una marcada diferencia en la actividad fisiológica. La forma levo, tiene mejor actividad presora pero pobre actividad analéptica; la dextro, tiene efectos opuestos, ésto es, que es un mejor agente analéptico y un pobre agente presor.

La Anfetamina puede ser preparada por la reacción de ácido fenilacético y ácido acético dá la siguiente forma:



Otra forma es, calentar una solución de fenilacetona en formamida a 190°C por 5 horas. Enfriar, añadir peróxido de hidrógeno y extraer con benceno, más metanol y HCl en baño de vapor por 2 horas. Alcalinizar la solución con NaOH, extraer con benceno, evaporar y secar el residuo de Anfetamina:



Las Anfetaminas importantes son: Benzadrina, Dexedrina y Metedrina. Sus nombres técnicos o científicos son: Sulfato de Anfetamina, Sulfato de Dextro Anfetamina y Clorhidrato de Metanfetamina, respectivamente. Son drogas sintéticas, relacionadas a efedrina y epinefrina.

Las Benzadrinas se venden en tabletas en forma de corazón de color rosado de 5 mg y 10 mg, en cápsulas claras y marrón, conteniendo 15 mg de gránulos multicolores.

La Dexedrina, se presenta en tabletas en forma de corazón de color anaranjado y cápsulas café y claras conteniendo 5, 10, 15 mg de gránulos multicolores.

Metedrina, en tabletas blancas de 5 mg y ampúlas de 1 ml, con teniendo 20 mg. Esta droga, como Desoxyn, se vende en tabletas blancas de 5 mg, rosadas de 10 mg y amarillas de 15 mg.

Administradas oralmente o inyectadas, tienen un efecto estimulante sobre el SNC y efecto local constrictor sobre la membrana mucosa nasal. Los efectos sobre el SNC incluyen, sensación de euforia, ---

bienestar, su efecto total es evitar la fatiga y el sueño. Otro efecto importante es que reducen el apetito, para ello, han sido prescritas en el tratamiento de obesidad, sin embargo, no son recomendables para este fin.

Otras preparaciones para reducir de peso, conteniendo este tipo de drogas estimulantes son: Tenuate, tabletas blancas y verdes de forma ovalada; Preludin, tabletas redondas y cuadradas de color salmón; Ionamin, cápsulas grises y amarillas; Desbutal, tabletas anaranjadas, amarillas y azules; Dexamil, dexedrina combinada con un barbitúrico, tabletas verdes en forma de corazón.

La Benzadrina es también prescrita para el tratamiento de narcolepsia y de desórdenes severos del SNC. Algunas veces es usada como antídoto en envenenamientos con drogas depresoras de la serie de opiáceos.

Masticando papeles saturados con la droga ó con algodones extraídos del inhalador es el método más simple de administración. Cada inhalador de Anfetamina contiene 25 veces la cantidad en una tableta.

Los síntomas de intoxicación incluyen: agitación, intranquilidad, locuacidad. La piel se enrojece, hay profusa transpiración, se dilatan las pupilas. La presión aumenta, los reflejos se vuelven hiperactivos y es realzada la respuesta. Algunas veces se nota temblor de manos, y ocasionalmente sobreviene una psicosis tóxica en la cual hay ideas paranoides y vagas alucinaciones.

Los usos válidos de Anfetaminas son pocos. El diagnóstico de intoxicación con Anfetaminas se hace por evidencia del uso de ellas, por los signos mencionados, ó por examen de laboratorio en orina.

Si se toman sobredosis, causan serias enfermedades o la muerte. Un antídoto en envenenamiento con Anfetamina, es un barbitúrico, administrado oralmente o por vía intravenosa, según el caso.

Las Anfetaminas tienden a causar anorexia, disturbios psicomotores persistentes y exagerados y destrucción de la función mental al ocurrir la psicosis tóxica.

III.

DIFERENTES TECNICAS QUE SE PUEDEN UTILIZAR PARA LA IDENTIFICACION DE ESTUPEFACIENTES.

BARBITURICOS.

1.-ANALISIS CUALITATIVO.

Frecuentemente se le presentan al químico problemas relativos a la identificación de sustancias desconocidas. En este caso, se va a determinar si una sustancia es ó no, un Barbitúrico. Los Barbitúricos se encuentran en forma de tabletas, cápsulas o en soluciones. Para hacer la identificación es necesario separarlo de otras drogas. La mayoría de los métodos oficiales utilizan la extracción con solventes. La mezcla se disuelve en un álcali y la solución alcalina se extrae con un solvente orgánico, este extracto se descarta; la solución acuosa se acidula y se extrae el barbitúrico liberado. El extracto es evaporado y se pesa el residuo, el cual está listo para hacer la identificación.

Prueba Física.-Determinación del Punto de Fusión.-Los ácidos deben ser recristalizados antes de la determinación del punto de fusión. Se pueden preparar varios derivados de alto punto de fusión de ácidos barbitúricos, los más usuales son los p-nitrobencil y xantil--- derivados. Una vez obtenidos los cristales y secados se les determina su punto de fusión por medio de un aparato de microfusión. Generalmente se tabula un valor del punto de fusión aunque puede variar 1 ó 2°, dependiendo del método de fusión. La combinación de valores de punto de fusión del ácido libre y sus nitrobencil y xantil derivados con--- los resultados de las pruebas de color permiten la identificación del compuesto. No es aconsejable para una rápida identificación.

Pruebas Químicas:

(1) Prueba de Color de Dille-Koppanyi.-Esta es una sencilla--- prueba cualitativa que permite la identificación de Barbitúricos considerados como un grupo, además es muy útil porque es muy rápida.

Reactivos Usados:

Solución de acetato de cobalto al 1% en metanol absoluto.

Solución de isopropilamina al 5% en metanol absoluto.

Procedimiento.-Unos mg de muestra se disuelven en metanol.- Después se añaden una gota de solución de acetato de cobalto al 1% y-

una gota de solución de isopropilamina al 5%. La aparición de un color violeta rosado indica la presencia de un Barbitúrico.

La eliminación de agua hace la prueba más sensible y el color más estable. Se puede usar cloruro o nitrato de cobalto en lugar de acetato.

La prueba de Koppanyi se aplica directamente a preparaciones farmacéuticas conteniendo barbitúricos en combinación con otros compuestos. El Sulfatiazol, Aloxán, Cafeína, Teobromina, Teofilina, Tiourea y Urea, no darán reacción positiva.

b).-Prueba de Color de Zwikker.-Esta reacción está basada en la formación de un barbitúrico soluble en un complejo cloroformo-sulfato de cobre-piridina el cual imparte al solvente una coloración púrpura o verde brillante.

Procedimiento.-Colocar una pequeña muestra en un tubo y añadir 0.5 ml de una solución de sulfato de cobre al 0.5%. Mezclar suavemente y añadir un volumen igual de cloroformo y un volumen de piridina al 5%. Agitar vigorosamente para permitir la separación de las capas. Observar el color de la capa inferior (cloroformica), de preferencia sobre un fondo blanco.

Si la muestra es ó contiene el ácido libre de un barbitúrico, la capa cloroformica tendrá una coloración púrpura. Si contiene la sal de sodio de un barbitúrico, se formará un precipitado a la adición de la solución de sulfato de cobre, pero continuando el procedimiento se tornará púrpura. Si contiene el ácido libre de un tiobarbitúrico, la capa cloroformica tendrá una coloración verde brillante.

Si contiene la sal de sodio de un tiobarbitúrico, se formará una suspensión de color verde a la adición de la solución de sulfato de cobre, pero continuando el procedimiento, la capa cloroformica se aclara y toma una coloración verde brillante.

La adición de una gota de ácido acético glacial al sistema heterogéneo cloroformo-agua, será para:

a).-Destruir el color púrpura inmediatamente y cambiar a una coloración azul débil si la muestra es ó contiene el ácido libre o la sal de sodio de un barbitúrico.

b).-Reducir la coloración verde brillante a un verde tenue si la muestra es ó contiene el ácido libre o la sal de sodio de un---

tiobarbitúrico, este verde tenue cambiará a amarillo verdoso.

Esta prueba es más sensible que la Prueba de Koppanyi, ya que menos de 0.1 mg de muestra es suficiente para hacer la identificación. En lugar de solución de sulfato de cobre, se puede usar, con los mismos resultados, soluciones de nitrato ó acetato de cobre.

C).-PRUEBAS MICROCRISTALINAS.-Son pruebas químicas altamente específicas, en las cuales se usan reactivos adecuados para la formación de los microcristales y que siendo el tema del presente trabajo, se tratará ampliamente más adelante.

#### MÉTODOS FÍSICOQUÍMICOS.

Cromatografía.-Es la técnica más moderna de separación, se define como un método basado en la distribución selectiva de los diferentes compuestos entre dos fases inmiscibles. Se entiende por fase una de las tres formas diferentes en que se presenta la materia: sólido, líquido o gas.

A).-Cromatografía en Capa Fina.-Es un método sencillo, barato y rápido. Las placas de vidrio se preparan con 25 g de Silicagel G en 50 ml de agua, puestas en un desecador a 80°C durante 30 minutos. Después, las placas son rociadas con una solución saturada de nitrato mercurioso ó con una solución de permanganato de potasio al 0.2%. El nitrato mercurioso permite la detección de 1 a 5 mcg de barbitúrico y glutetimida (manchas blancas sobre un fondo gris) pero menos sensible para 3 hipnóticos no barbitúricos (Etinamato, Metprilon y Etclorvinol) para lo cual se requieren 10 a 20 mcg, reaccionan con el reactivo a altas concentraciones. El spray de permanganato de potasio, es sensible para la detección de barbitúricos conteniendo una cadena insaturada o un sustituyente 2-mercapto, produce manchas amarillas sobre un fondo púrpura. Se usa independientemente ó siguiendo al nitrato mercurioso.

#### Solventes Usados:

A Cloroformo-acetona 9:1

B Benceno-ácido acético 9:1

C Dioxano-Benceno-Amoníaco acuoso 20:75:5

Muestras de 5-10 mcg en cloroformo o etanol, conteniendo de 1 a 20 mcg del hipnótico, se deja que el solvente se eleve hasta 10 cm.

Es útil el método para determinar la presencia de Barbitúri-

cos en tejidos y sangre; es rápido ya que se lleva un tiempo entre--- 2 a 4 horas, dependiendo de la muestra que se vaya a analizar. Es sensible, ya que detecta 1 mcg de Barbitúrico y de 10 a 20 mcg de no barbitúricos.

Los tres solventes usados hacen posible la separación de--- Barbitúricos.

La Cromatografía en Capa Fina tiene gran aplicación en los laboratorios clínicos, en los de control de calidad y como método analítico en casi todos los laboratorios químicos y biológicos.

B).-Cromatografía en Papel.- Por este método se pueden separar mezclas complejas de Barbitúricos.

Procedimiento.- Un papel de 8x8 Whatman # 1 se puntea con solución 0.001 ml a una pulgada de la base. Muestras conocidas de los Barbitúricos que se sospechan deben ser corridas simultáneamente con el problema.

El papel se rocía con solución de  $\text{NaHCO}_3$  0.5 M para alcanzar una humedad uniforme, no debe estar mojado. El papel se mete en el recipiente cromatográfico usando como solvente móvil Cloruro de Etileno  $\text{CH}_2=\text{CH}_2-\text{Cl}$ . Cuando el solvente haya avanzado de 4 a 6 pulgadas-- de la línea de aplicación, se saca el papel, se evapora el solvente y el cromatograma se seca a  $100^\circ\text{C}$ . Se rocía con nitrato de plata alcohólico 0.05M y se regresa al horno hasta que aparezcan las manchas.

Los valores de  $R_f$  varían según la cantidad de  $\text{NaHCO}_3$  aplicada al papel, por eso, es necesario correr el estándar en el mismo papel así como el desconocido.

Se pueden usar otros sistemas de solventes con buen resultado, como por ejemplo:

Isopropanol-cloroformo-amoniaco 25%	45:45:10
Tolueno-agua-ácido acético	100:50:40
n-butanol-amoniaco 10%	100:35
Cloroformo-amoniaco 10%	100:50

Varios reactivos de color se pueden usar para revelar los cromatogramas; la luz ultravioleta también se usa con ventaja para este propósito.

Es conveniente el método porque se requiere una muestra--- pequeña, es sencillo.

Cromatografía en Capa Fina de Barbitúricos y otros Hipnóticos.

cos.

Compuesto	<u>Valores de R<sub>F</sub></u>			Reacción con KMnO <sub>4</sub>
	A	B	C	
Metprilon	0.50	0.81	0.45	+
Glutetimida	0.80	0.54	0.99	-
Etinamato	0.81	0.65	0.55	++
Etclorvinol	0.95	0.32	0.95	++
Barbital	0.50	0.38	0.40	-
Fenobarbital	0.50	0.36	0.26	+
A. Dialil B.	0.55	0.43	0.48	++
Pentobarbital	0.57	0.40	0.49	-
Amobarbital	0.60	0.42	0.52	-
Butobarbital	0.62	0.49	0.52	-
Secobarbital	0.64	0.46	0.54	++
Itobarbital	0.67	0.48	0.50	*+
Ciclobarbital	0.68	0.55	0.38	++
Hexobarbital	0.77	0.49	0.58	++
Metobarbital	0.85	0.53	0.66	-
Metooxital	0.92	0.75	0.78	++
Tiopental	0.94	0.73	0.70	+
Metitural	0.95	0.72	0.68	++
Tiamilal	0.95	0.80	0.72	++
Mepobarbital	0.98	0.85	0.60	-

Reacción con permanganato de potasio 0.2%, - no reacciona;  
 + lenta, reacción positiva; ++ reacción positiva fuerte.

C).-Cromatografía Líquido-Gas.- Todos los Barbitúricos que han sido probados producen picos y por medio de su tiempo de retención se puede hacer su identificación, ya sea solos ó mezclados, necesitando microgramos de muestra, además de que el método es rápido, ya que se puede analizar una mezcla que contenga 20 ó más componentes en quince minutos, por lo que es útil para el análisis de mezclas complejas; el inconveniente es el ser costoso por el aparato que se requiere, que es el Cromatógrafo de Gases.

La cromatografía de Barbitúricos se hace en columnas SE-30 a una temperatura de  $180^{\circ}\text{C}$ . Se pueden variar las condiciones para obtener una buena separación y la formación de picos, sin aumentar el tiempo. Las extracciones de sales con cloroformo, proporcionan los ácidos libres los cuales se recristalizan de alcohol y agua y se secan sobre alúmina activada. Se determinan los puntos de fusión. Las cantidades apropiadas de los ácidos libres se disuelven en acetona para dar las soluciones estándar conteniendo 10 mcg/ml.

#### MÉTODOS INSTRUMENTALES.

Identificación por Ultravioleta.- Los derivados del ácido barbitúrico exhiben absorción al Ultravioleta característica. La ionización del ácido va acompañada por cambios significativos en su espectro. Ciertas características son comunes a casi todos los Barbitúricos, y datos del espectro pueden establecer la identidad de un compuesto como miembro de los Barbitúricos.

Los Barbitúricos 5,5 disustituídos  $\alpha$ -ácidos  $\beta$ -básicos, los átomos de hidrógeno en los nitrógenos, son ionizables. Para estos ácidos los valores  $\text{pK}_1=8$  y  $\text{pK}_2=12$ .

Todos los demás compuestos 5,5 disustituídos muestran espectros similares. Un juego de espectros obtenidos para soluciones de un compuesto desconocido a varios niveles de pH tendrán las siguientes características: Si es un Barbitúrico 5,5 disustituído se observará un punto isobéptico (Es el punto a través del cual pasan los espectros de los componentes de una mezcla) para soluciones cuyos valores de pH están entre los extremos, marcando la existencia de formas puras; todas las soluciones deben contener la misma concentración del compuesto.

Relación de Absorbancias o Densidades.-Es una prueba preliminar ocasionalmente utilizada para indicar la presencia de un barbitúrico. El método no es útil en el caso de combinación de dos ó más---barbitúricos, también con muestras que contengan impurezas, lo cual causa distorsión del espectro UV. El procedimiento se usa pocas veces ya que se aprovechan mejores técnicas.

Espectro Infrarrojo.-El espectro IR de la mayoría de los---Barbitúricos y el análisis de las bandas de absorción permiten su----identificación, además los espectros de cada compuesto son lo suficientemente diferentes para establecer su identidad. Se nota alguna dificultad para distinguir entre Amobarbital y Pentobarbital, el cual difiere solamente en la colocación de los grupos metileno en la cadena---más larga en la posición 5. Si el IR indica uno u otro, los puntos de---fusión difieren suficientemente para permitir distinguirlos.

Otra dificultad en la identificación con IR proviene de la existencia de más de una forma cristalina para cada compuesto. Este fenómeno, conocido como polimorfismo, da la diferencia en el espectro IR de una forma cristalina a otra. Los cambios en la forma cristalina puede ser ocasionada al comprimir las tabletas, o por manipulaciones realizadas en la separación y aislamiento, extracción con solventes, evaporación a sequedad, por ejemplo. Para evitar ésto, lo que se hace es someter al Barbitúrico estándar a las mismas manipulaciones que la muestra. Así se formará la misma forma cristalina, tanto para el estándar---como para la muestra, obteniéndose así un buen espectro IR.

El Barbitúrico de sales de sodio (u otro metal) tiene un espectro IR diferente al del ácido libre.

Difracción de Rayos X.-Los Rayos X son una radiación electromagnética cuya longitud de onda es intermedia entre la de los rayos ultravioleta y la de los gamma. Los Rayos X son difractados por---los cristales.

Las características de la difracción se obtienen sometiendo la muestra cristalina en polvo a la radiación Cu K-alfa en un Espectrómetro de Rayos X con Contador Geiger equipado con un registrador---potenciométrico. Se coloca la muestra cristalina y se rota a los grados deseados. Un ángulo de  $50^{\circ}$  es suficiente para Barbitúricos. Al enviar los Rayos X, al encontrarse con una familia de planos va a haber una difracción que marca un ángulo  $\theta$ , la muestra va a estar a  $2\theta$ ; el---

contador marca el ángulo e intensidad del haz difractado, esta información pasa al registrador que va formando una gráfica. De los valores  $2\theta$ , los ángulos de difracción  $\theta$  van a ser determinados. Conociendo el ángulo de difracción y la longitud de onda de la radiación (1.53736 Å), las distancias  $d$ , pueden ser calculadas usando la Ley de Bragg que dice:

$$n\lambda = 2d \sin \theta$$

En donde:

$n$  = entero 1, 2, 3, etc.

$\lambda$  = longitud de onda 1.53736 Å

$d$  = distancias interplanares

$\theta$  = ángulo de difracción

También los valores de  $d$  se pueden obtener de tablas especiales.

Para utilizar este método se necesita la muestra en polvo-cristalino, se usan solo unos mcg de muestra, la cual no es destruida.

## II. \*ANÁLISIS CUANTITATIVO.

### Métodos Físico Químicos.

a).-Titulaciones Acido-Base.- Todos los ácidos barbitúricos puede ser titulados como ácidos monobásicos, La titulación en agua no se hace por su insolubilidad y por su naturaleza débilmente ácida, así que se hace en alcohol ó medio hidroalcohólico. Se titula directamente con un álcali.

Las sales de sodio de barbitúricos pueden ser tituladas con ácido estándar utilizando anaranjado de metilo como indicador puesto que el ácido liberado precipita durante la titulación, la determinación puede ser conducida en la capa de cloroformo con agitación constante el ácido libre pasa a la capa orgánica.

c).-Titulaciones en Medios No Acuoso.- Las titulaciones más satisfactorias se hacen en dimetilformamida titulando con metóxido de sodio, usando como indicador azul de timol.

c).-Método Argentométrico.- Los ácidos barbitúricos forman compuestos cuando reaccionan con soluciones de plata. El barbitúrico se titula en solución carbonatada con nitrato de plata. El punto final se determina por la aparición de una turbidez. Cada ml de  $\text{AgNO}_3$  0.1N

equivale a:

(P.M. /10) mg del Barbitúrico

Entre las ~~sustancias~~ que no causan interferencia en este procedimiento son: almidón, lactosa, dextrina, acacia, metilcelulosa, propilenglicol, estearatos y sacarosa. Se determinan ácidos barbitúricos y sus sales.

d).-Método Colorimétrico con Sales de Cobalto.-Es necesario preparar una curva estándar con cada determinación de desconocidos. Se puede leer a 565 milimicras contra un blanco de reactivos. Las tabletas pueden ser analizadas de esta manera y no interfieren los excipientes.

e).-Titulaciones Bromométricas de Grupos Insaturados.-Muchos derivados de los ácidos barbitúricos poseen dobles ligaduras en los sustituyentes en la posición 5. Estos grupos insaturados pueden ser titulados cuantitativamente con bromo.

f).-Otros Métodos.-La mayoría de los ácidos barbitúricos forman precipitados con sales de mercurio siendo estas cuantitativas. El Barbitúrico se separa, se descompone la sal recobrándose el ácido barbitúrico.

g).-Cromatografía Líquido-Gas.-Estos procedimientos han sido publicados para el ensayo de mezclas de barbitúricos, tales como Secobarbital sódico y Amobarbital sódico (Tuinal, Lilly). Con una calibración apropiada, las áreas se pueden usar para hacer la determinación cuantitativa.

h).-Método Espectrofotométrico.-Por su sensibilidad y especificidad, se ha usado bastante para el análisis de barbitúricos en tejidos y fluidos del cuerpo, así como en preparaciones farmacéuticas.

En caso de muestras que pueden contener material parcialmente descompuesto ó compuestos que pueden interferir con la absorción (aspirina, ácido salicílico) se aconseja emplear el sistema de extracción que da separaciones cuantitativas, la solución resultante del barbitúrico en solución de NaOH puede ser usada para mediciones espectrofotométricas, después se ajusta el pH, ó el barbitúrico puede ser recobrado como el residuo seco y disuelto en el solvente adecuado.

Si se conoce información acerca de la muestra, el procedimiento puede ser acertado. Tal información puede ser, por ejemplo:--- identidad del ácido barbitúrico, excipientes, lubricantes, aglutinantes, edulcorantes, la presencia o ausencia de otros fármacos, edad y--- condiciones de almacenamiento de la muestra.

La droga se disuelve en álcali fuerte y la absorbancia a 255 milimicras se toma como una medida de la concentración. La presencia de barbitúricos se demuestra por los picos a 240 milimicras en soluciones a pH 9 ó 10 y aproximadamente a 255 milimicras en solución de NaOH 1N.

Las soluciones deben ser preparadas para contener de 1 a 2.5 mg de barbitúricos por 100 ml. La solución de pH 10 puede ser--- preparada en un buffer de borato ó en buffer de carbonato. Las soluciones empleadas deben tener la misma concentración de la muestra.--- Las medidas se hacen contra un blanco apropiado. Se prepara una curva estándar usando los mismos solventes.

Los problemas en el ensayo de barbitúricos son las interferencias en el espectro Ultravioleta a 240 milimicras. Abajo de esta longitud de onda, muchos excipientes de tabletas empiezan a absorber. La utilización de 254 milimicras como máximo (forma doble ionizada)- en hidróxido de sodio 1N puede reducir las interferencias; sin embargo, los barbitúricos se descomponen rápidamente en álcali fuerte.--- Frecuentemente, las interferencias a 240 milimicras se eliminan usando sustancias puras.

ANFETAMINAS.

1.-ANALISIS CUALITATIVO.

Pruebas Físicas:

a).-Determinación de los Puntos de Fusión.-Por medio de compuestos extraídos o sus derivados.

b).-Prueba de Olor.-Es una prueba general para todas las Anfetaminas.Es la Prueba de Fenilisocianuro:Una pequeña muestra de Anfetamina se hierve con 5 a 6 ml de solución de hidróxido de potasio alcohólico.Se enfría y se añaden de 2 a 3 gotas de cloroformo y se calienta nuevamente.Se produce el ofensivo olor de fénilisocianuro como prueba positiva.

Pruebas Químicas.

1.-Pruebas de Color:

a).-Con Reactivo de Marquis.- Reaccionan con ambas anfetaminas (Anfetamina y Metanfetamina), y sus sales.Se coloca una pequeña cantidad de la muestra en una cápsula y se añade una gota de reactivo.Una prueba positiva produce un color anaranjado, el cual rápidamente pasa a café obscuro.

b).-Con Reactivo de Mandelin.- Una pequeña muestra con una gota de reactivo produce un color verde, que se oscurece rápidamente. Agitando, toma otras coloraciones.

2.-Anión Inorgánico. Se usan las pruebas para Cloruros y Sulfatos.

\*3.-REACCIONES DE MICROCRISTALIZACION.-Es una prueba química que reúne las cualidades necesarias para seleccionarla como prueba de identificación, en este caso, de las Anfetaminas.Como ya se dijo antes, es el tema del presente trabajo por lo que, más adelante será tratado ampliamente.

4.-Formación de Derivados.-Varios reactivos pueden ser usados para la formación de estos derivados, a los cuales se les determina el punto de fusión.En la USP hay procedimientos oficiales.

No es una prueba de gran importancia, ya que los puntos de fusión se determinan en la muestra original, y la prueba del derivado es necesaria, pero la formación del derivado, puede ser auxiliar.

Métodos Físico Químicos.

1.-Cromatografía en Capa Fina.-Se puede hacer la separación e identificación de Anfetamina y Metanfetamina usando un sistema de solventes como los siguientes:

A Cloroformo:Dioxano:Acetato de etilo:Hidróxido de Amonio  
25 : 60 : 15 : 5

B Acetonitrilo:Benceno:Acetato de etilo:Hidróxido de Amonio  
40 : 30 : 25 : 5

Se revela con spray reactivo de yoduro platinado de potasio (10 ml de Cloruro de Platino al 10% al que se le añaden 250 ml de yoduro de Potasio al 4% y diluir a 500 ml con agua).El  $R_f$  de la Anfetamina es mayor que el valor  $R_f$  de Metanfetamina.

2.-Cromatografía en Papel.-Este procedimiento se usa como una prueba rápida para la identificación de Anfetaminas,utilizando una pequeña tira de papel Whatman No. 1 y un tubo de prueba.El mejor sistema de solventes es:

n-Butanol-Agua-Acido acético glacial 40:50:10

Cuando el solvente está a media pulgada del final de la tira se extrae el papel del recipiente y se seca.Después se revela,rociando sobre el papel seco una solución de verde de bromocresol al 0.1%.Este método detectará de 5 a 10 microgramos de Anfetaminas.El valor de  $R_f$  es de 0.48.

Métodos Instrumentales.

1.-Espectro Ultravioleta.-Las muestras en polvo pueden ser extraídas con metanol,los picos a 254-264 milimicras son característicos de un fenil alquilo.

2.-Espectro Infrarrojo.-La muestra es extraída con un solvente adecuado o por cromatografía en columna, siendo el IR fácilmente distinguido. A continuación se describe un método para distinguir los isómeros de la Anfetamina.

Las Anfetaminas y algunas otras drogas se encuentran en el comercio como d-, dl- y l-isómeros. Los isómeros d ó l son distinguidos mezclando la muestra en proporción adecuada de estándar d ó l Anfetamina y observando un prueba positiva para dl Anfetamina. Hay un método sencillo por medio del cual se producen los tres distintos IR para d-, dl- y l-Anfetamina como las sales de d-mandelato.

Una solución de una sal de anfetamina en agua (10-50 mg) y es extraída con cloruro de metileno. Este es pasado a través de sulfato de sodio anhidro en un vaso y se concentra hasta 2 ml por calentamiento en baño de vapor. Una solución saturada de ácido d-mandélico en cloruro de metileno se añade hasta neutralizar la anfetamina. Se tapa el vaso por algunos minutos, para permitir que la sal de d-mandelato cristalice; después se filtra a vacío y se lavan los cristales con una pequeña cantidad de cloruro de metileno. Se secan y se preparan sobre una placa de KBr y se corre el IR.

El espectro resultante de los diferentes isómeros presentan varias diferencias, la mayor se inicia en la región de 800-600  $\text{cm}^{-1}$ . Las diferencias en los tres espectros son suficientes para distinguir d-, dl- y l-anfetamina. Este método ha sido usado en varias muestras de tabletas de anfetaminas. Solamente impurezas del ácido mandélico interferirán, ninguna ha sido encontrada en las muestras. Otras drogas ópticamente activas pueden probablemente distinguirse usando ácido d-mandélico u otros.

#### ANALISIS CUANTITATIVO.

Básicamente el procedimiento es el Ultravioleta; la muestra debe ser concentrada a cerca de 0.5  $\mu\text{g}/\text{ml}$  para hacer la medida de la absorbancia. Los problemas que se presentan son las interferencias en la determinación cuantitativa de formas dosificadas de anfetaminas, lo cual se elimina utilizando sustancias puras ó hacer las separaciones adecuadas.

El Sulfato de Anfetamina tiene una absorción máxima a 257 milimicras en  $\text{H}_2\text{SO}_4$  0.1N.

Métodos Físico Químicos.

1.-Método Colorimétrico del Colorante Acido.- El método del colorante ácido para la estimación de ciertas bases nitrogenadas está basado en la observación de que un gran número de colorantes ácidos--- combinados con muchas bases forman compuestos de adición, que se distinguen por su solubilidad en solventes orgánicos. Ellos pueden ser separados entonces y el compuesto colorido determinado colorimétricamente. Se forma un complejo colorido base-indicador, de manera que el indicador--- actúa al mismo tiempo como agente titulante.

La titulación se lleva a cabo en un sistema buffer( con el fin de restringir al máximo la solubilidad del complejo en la fase--- acuosa)-cloroformo(medio de disolución del complejo) y el punto final es indicado por la aparición de un color permanente, proporcionando por el indicador libre, en la fase acuosa.

Para la determinación de Anfetaminas se ha usado anaranjado de metilo, pH 5, usando como solventes extractante cloroformo y a 520--- milimicras.

2.-Titulaciones en Medio Acuoso.- Es el método de Destilación y Titulación, el cual es oficial en B.P. Consiste en tomar una muestra pesada exactamente, se coloca en un matraz de destilación, se añaden agua e hidróxido de sodio para elevar el punto de ebullición de la mezcla. El destilado se recoge en exceso de HCl 0.1N. Se titula el exceso de ácido con NaOH 0.1N, usando rojo de metilo como indicador, 1 ml de NaOH 0.1N = 0.01845 g de  $(C_9H_{13}N)_2 H_2SO_4$ .

Una alternativa del método, pero que lo hace menos satisfactorio, es extraer la base de la solución alcalina con sucesivas cantidades de éter, después lavando con un poco de agua, se añade exceso de HCl 0.1N, después evaporación del éter y titulación del exceso de ácido--- con NaOH 0.1N.

3.-Titulación en Medio No Acuoso.- Consiste en lo siguiente: Una cantidad pesada exactamente equivalente a 0.15 g de Sulfato de Anfetamina, se le añaden 20 ml de ácido acético glacial y se calienta para disolver. Se filtra en lana de vidrio en un matraz, se lava el residuo repetidamente con ácido acético glacial caliente y se filtra en la misma forma. Se titula con ácido perclórico 0.05N, usando como indicador cristal violeta.

1 ml de ácido perclórico 0.05N = 0.01843 g de  $(C_9H_{13}N)_2 H_2SO_4$ .

IV

REACTIVOS.

1.-Hidróxido de Potasio al 2%.-Se disuelven 2 g de hidróxido de potasio en 100 ml de agua.

2.-Hidróxido de Sodio al 5%.-Se pesan 5 g de hidróxido de sodio y se disuelven en 100 ml de agua.

3.-Reactivo de Mandelin.-Es una solución acuosa al 0.5% de Vanadato de amonio.

4.-Reactivo de Marquis.-A 10 ml de ácido sulfúrico concentrado se le añaden de 8-10 gotas de solución de formaldehído al 40%. Este reactivo se hace frecuentemente.

5.-Reactivo de Cloruro de Oro.- Disolver 1 g de cloruro de oro  $\text{HAuCl}_4 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  en 20 ml de agua.

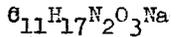
6.-Reactivo de Wagenaar.-Añadir etilendiamina a una solución al 5% de sulfato de cobre hasta que la solución tenga un color-violeta obscuro.

7.-Reactivo de Yoduro Platinado de Potasio.-A 10 ml de Cloruro de Platino al 10% se le añaden 250 ml de Yoduro de Potasio al 4% y se diluye a 500 ml con agua.

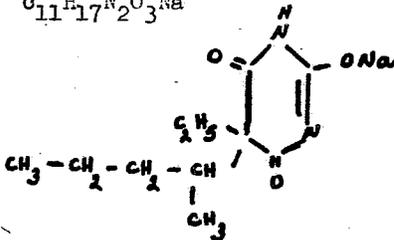
V

Pentobarbital Sódico.

Sodio 5 etil-5-(1 metil butil) barbitúrico; Nembutal; Embu--  
tal; Pentil; Pentona; Sopental; Continal; Carbrital; Eutalal; Mebunal; Saga--  
tal; Sotyl; Barpentel.



P.M. 248.26



Descripción.- Gránulos cristalinos o polvo blanco. Ligeramente amargo.

Solubilidad.-Muy soluble en agua, alcohol; insoluble en éter.

Las soluciones son alcalinas al papel, tornasol y a la fenolftaleína. Sus soluciones acuosas son inestables, no deben ser esterilizadas por ebullición.

Punto de fusión 126-130°C.

La sal de calcio de Pentobarbital, se conoce como Repocal.

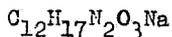
Uso médico.-Sedante, hipnótico, de acción corta. Anticonvulsivo.

Dosis.- Oral 30-300 mg; para anestesia 60 mg.

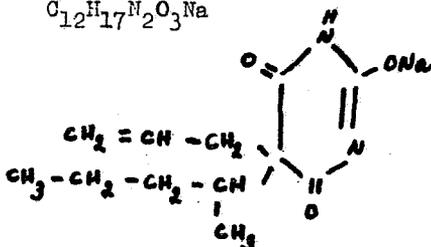
Produce dependencia.

Secobarbital Sódico.

Seconal sódico, 5-sodio alil 5-(1 metil butil) barbitúrico;  
5 alil 5-(1 metil butil)barbitúrico; Bipinal sódico; Imenocetal; Sedutain.



P.M. 260.27



Descripción.-Polvo blanco higroscópico, amargo. El ácido libre funde a 100°C.

Solubilidad.-Muy soluble en agua; soluble en alcohol; prácticamente insoluble en éter.

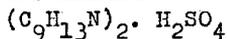
Sus soluciones acuosas son alcalinas al papel tornasol.

Uso médico.- Sedante, hipnótico de acción corta.

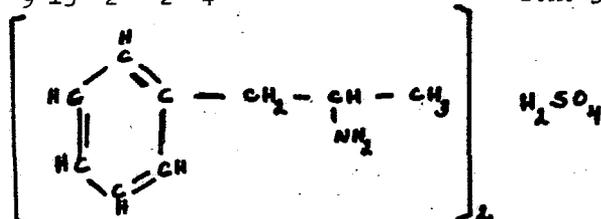
Dosis.-Oral 50-200 mg.

Produce dependencia.

Sulfato de dl- $\alpha$ feniletilamina; Sulfato de Benzedrina; Alentol; Psicoton; Adipan; Mecodrin.



P.M. 368.49



Descripción.-Cristales blancos, ligeramente amargos, que producen una sensación de adormecimiento.

Punto de fusión, arriba de 300°C.

Solubilidad.-Muy soluble en agua; ligeramente soluble en alcohol; insoluble en éter y cloroformo.

Una solución de 1g en 10 ml de agua tiene un pH entre 5 y 6.

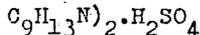
Uso médico.-Simpatomimético, estimulante del SNC.

Dosis.-Oral de 5-30 mg/día.

Produce dependencia.

#### Sulfato de Dextroanfetamina.

Sulfato de d-l-feniletilamina; Sulfato de d-l-fenil 2 amino-propilano; Sulfato de d- $\beta$ fenilisopropilamina; Sulfato de Dexedrina; Dexanfetamina; Obesedrin; Simpamin.



P.M. 368.49

Cristales de sabor ligeramente amargo, producen adormecimiento. [ $\alpha$ ]  $D^{20}$  + 21.18(C=2). Punto de fusión, arriba de 300°C. Una solución de 1g en 10 ml de agua tiene un pH entre 5 y 6.

Solubilidad.-Muy soluble en agua; ligeramente soluble en alcohol, insoluble en cloroformo y éter.

Uso médico.-Simpatomimético, estimulante del SNC.

Dosis.- Oral 5 mg.

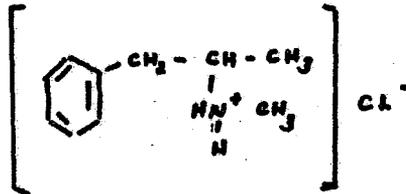
Produce dependencia.

Clorhidrato de Metanfetamina.

Clorhidrato de d-desoxy efedrina; Clorhidrato de d-N-(~~α~~-di-  
metil feniletilamina; Clorhidrato de fenil metil aminopropano; Adipex;  
Anfedroxin; Metedrina; Pervitin; Sindrox.

$C_{10}H_{15}N.HCl$

P.M. 185.69



Solubilidad.-Es soluble en agua, alcohol y cloroformo; e in-  
soluble en éter.

Punto de fusión 170-175°C.

Uso médico.-Simpatomimético, estimulante del SNC.

Dosis.-Oral para producir acción central, varía de 2.5 mg---  
una vez al día a 5 mg 3 veces al día.

VI.

TECNICAS DE FORMACION DE MICROCRISTALES.

El tema del presente trabajo es la Identificación por Formación de Microcristales de las Anfetaminas y Barbitúricos Considerados Legalmente como Estupefacientes, de acuerdo con el Código Sanitario Vigente. Dentro de esta categoría se encuentran el Seconal y el Pentobarbital, en cuanto a Barbitúricos, y en lo que se refiere a las Anfetaminas, la Dextroanfetamina, el compuesto racémico dl-Anfetamina y la Metanfetamina. El desarrollo de este tema está basado en una revisión de trabajos realizados anteriormente por investigadores experimentados y el objeto de este estudio es probar la efectividad del método para aplicarlo en la identificación de los Estupefacientes--- indicados.

Las Reacciones de Microcristalización son pruebas químicas muy sencillas, muy útiles para la identificación de sustancias particulares, que dependen de la formación de microcristales por medio de reactivos adecuados y cuya observación se lleva a cabo con la ayuda del microscopio, por lo que son suficientes cantidades muy pequeñas de muestra. Los microcristales obtenidos se observan con amplificación 100X. Las reacciones se efectúan en <sup>placas</sup> excavadas, porque en éstas, los microcristales no son destruidos y además es más fácil realizarlas.

Desde luego, que en la literatura se encuentran descritas--- varias técnicas de microcristalización, pero algunas presentan el inconveniente de utilizar reactivos de muy alto costo, otras son poco--- sensibles. Durante el desarrollo de este trabajo, se efectuaron pruebas con otros reactivos, pero los microcristales obtenidos no tienen la forma que en su descripción se da en la literatura consultada, y--- no queriendo dar resultados falsos, se omiten estas reacciones.

Como al seleccionar un método se busca siempre su facilidad, sensibilidad, rapidez y bajo costo, las técnicas con los reactivos que a continuación se indican en el presente estudio, son las--- que reúnen las cualidades anteriores.

Se describen tres procedimientos, en los cuales, se utilizan tres diferentes reactivos para la formación de los microcristales de los Barbitúricos Estupefacientes que se van a identificar.

10.-Se toma una muestra pequeña de Seconal ó Pentobarbital finamente pulverizada en un mortero y se coloca en la cavidad de la placa, se añade solución de hidróxido de potasio al 2% (2g de hidróxido de potasio en 100 ml de agua) y se agita ligeramente para ayudar a disolver completamente la muestra, se va a formar la sal de potasio del Barbitúrico, a continuación se añade ácido fosfórico para precipitar la droga en forma de fosfato. En esta forma se obtienen los microcristales, que se observan al microscopio sin cubrir la preparación.

20.-Otra prueba para la identificación de los Barbitúricos indicados consiste en, colocar una muestra en polvo, suficiente en la cavidad de la placa y se añade ácido sulfúrico concentrado para disolver, que como es un ácido mineral fuerte disminuye la acidez del Barbitúrico, en seguida se añade agua para precipitar la droga. Se observan los microcristales característicos de Seconal ó Pentobarbital al microscopio sin cubrir la placa.

30.-Esta reacción se efectúa colocando una razonable cantidad de muestra en polvo de Seconal ó Pentobarbital en la placa excavada, se agrega una gota del Reactivo de Wagenaar (solución al 5% de sulfato de cobre en agua, añadiendo etilendiamina hasta coloración violeta obscuro) que va a producir la formación de los microcristales que se observan al microscopio sin cubrir la preparación.

Para llevar a cabo la identificación por Microcristalización de las Anfetaminas consideradas como Estupefacientes en el Código Sanitario Vigente y que son: Dextroanfetamina, dl-Anfetamina y Metanfetamina, se efectúan dos tipos de pruebas para la formación de los microcristales y estas son la Prueba Directa y la Prueba de Volatilidad.

La Prueba Directa se utiliza para la identificación de Dextroanfetamina y dl-Anfetamina; en el caso de la Metanfetamina no se usa la Prueba Directa porque no es sensible para la formación de los microcristales.

La Prueba de Volatilidad se utiliza para la identificación por formación de los microcristales de las tres Anfetaminas Estupefacientes.

Prueba Directa.-Se coloca una pequeña cantidad de muestra en polvo de la Anfetamina que se va a identificar en la cavidad de la placa y se añade una gota de agua para suspender la muestra, no se agita; a continuación se añade una gota de Cloruro de Oro y una gota de ácido fosfórico para la formación de los microcristales y se observan al microscopio.

Prueba de Volatilidad.-Se pone una cantidad suficiente de muestra en polvo de dl-Anfetamina, Dextroanfetamina ó Metanfetamina en la cavidad de la placa y se añade una gota de NaOH al 5% (5g de hidróxido de sodio en 100 ml de agua) que es una solución fuerte alcalina que precipita las bases libres insolubles, y se agita. Después en una pequeña plaquita que puede ser un cubreobjetos, se coloca una gota de ácido fosfórico y una de Cloruro de Oro y se invierte sobre la placa excavada para la formación de los microcristales. Se observan al microscopio. Si los microcristales no se forman en una hora, se quita la placa invertida y se deja evaporar la gota y se observan los microcristales al microscopio.

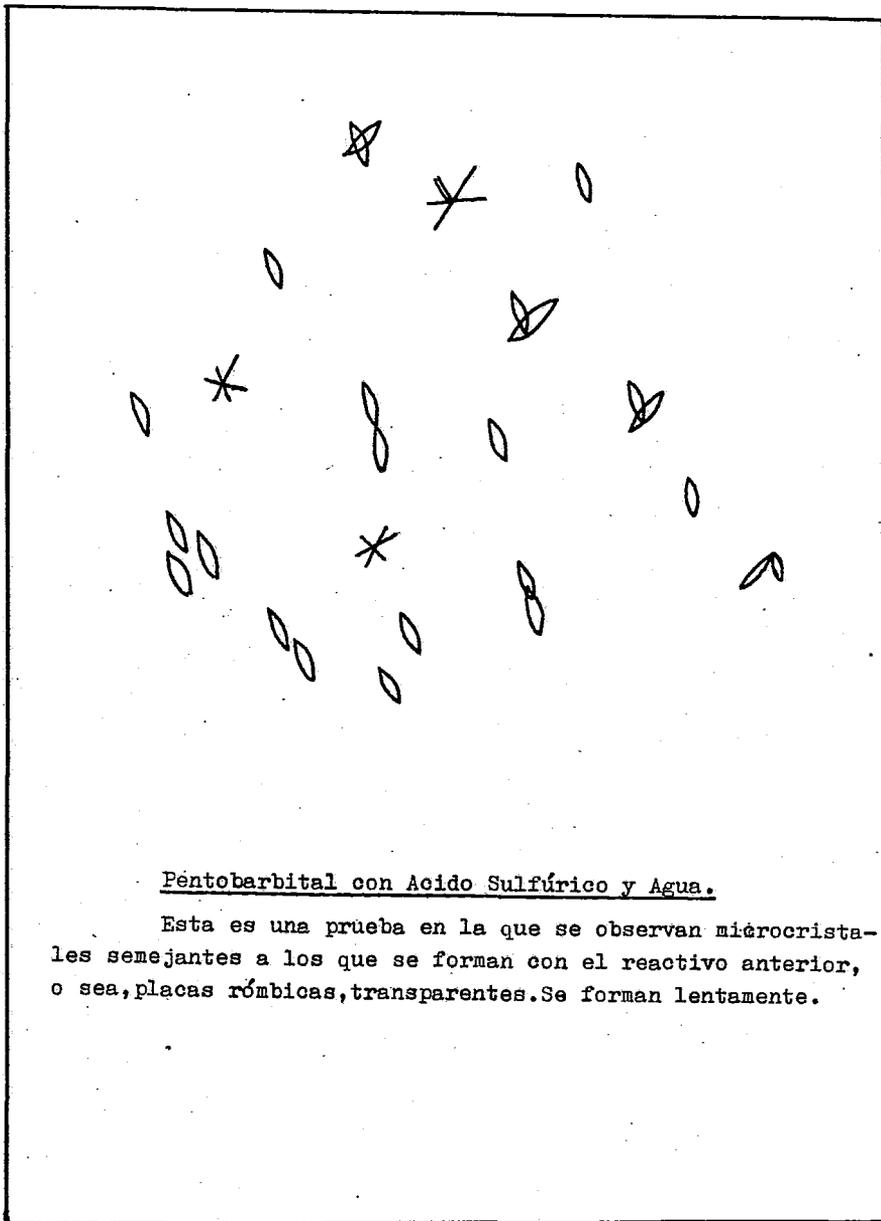
VII

RESULTADOS.



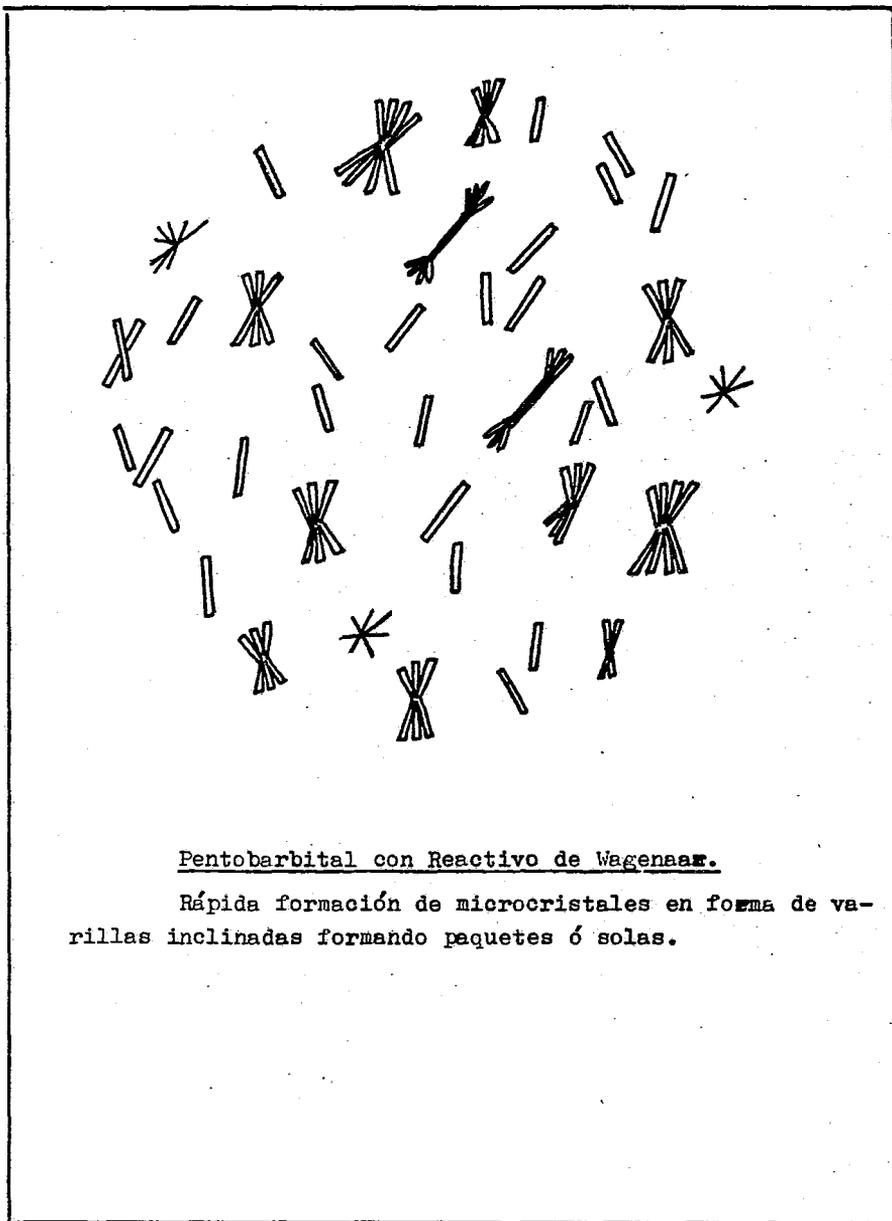
Pentobarbital con Hidróxido de Potasio y Acido Fosfórico.

Los microcristales surgen de unos glóbulos lentamente en forma de placas rómbicas, algunas son más anchas. Son transparentes.



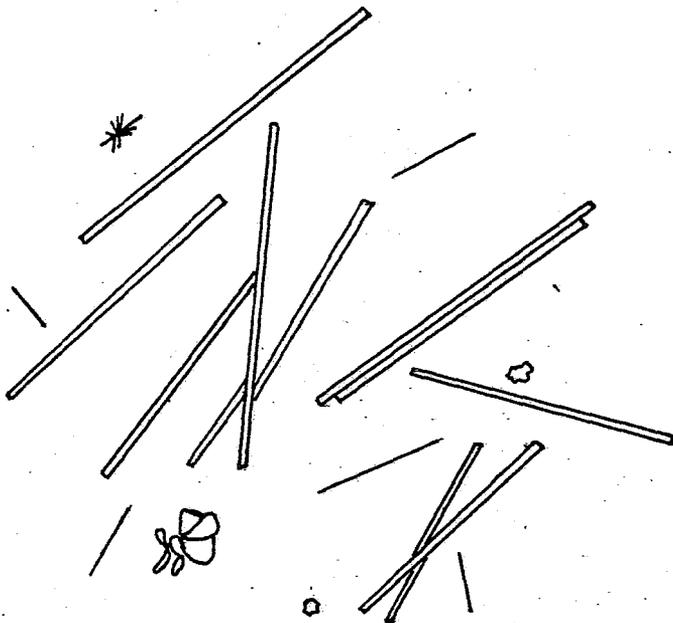
Pentobarbital con Acido Sulfúrico y Agua.

Esta es una prueba en la que se observan microcristales semejantes a los que se forman con el reactivo anterior, o sea, placas rómbicas, transparentes. Se forman lentamente.



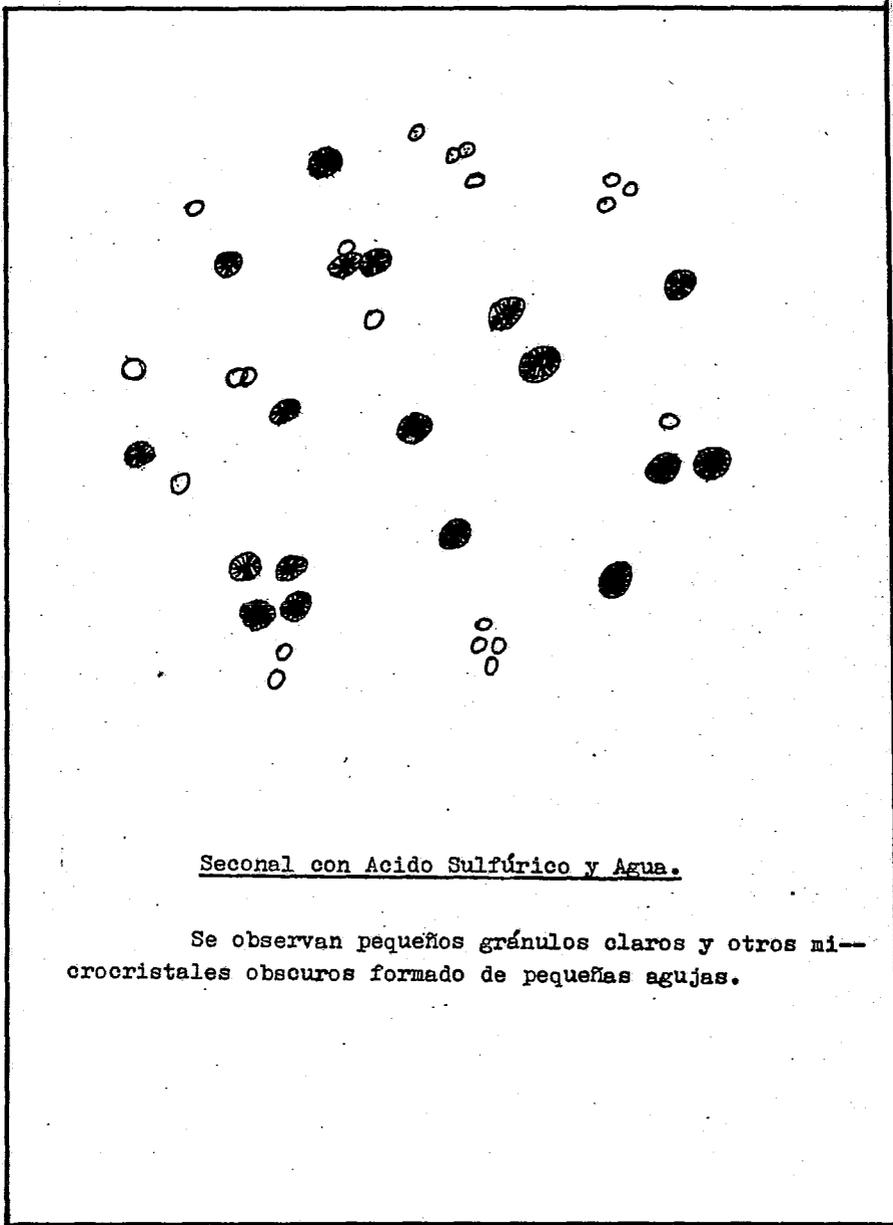
Pentobarbital con Reactivo de Wagenaar.

Rápida formación de microcristales en forma de varillas inclinadas formando paquetes ó solas.



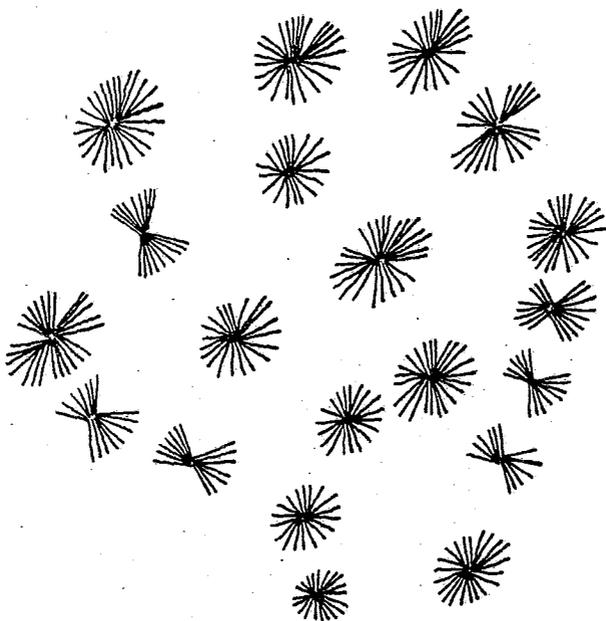
Seconal con Hidróxido de Potasio y Acido Fosfórico.

Se forman primeramente unos glóbulos. Después de unos minutos se observan agujas muy pequeñas. Sólo después de unas 2 a 3 horas se pueden observar estas grandes varillas.



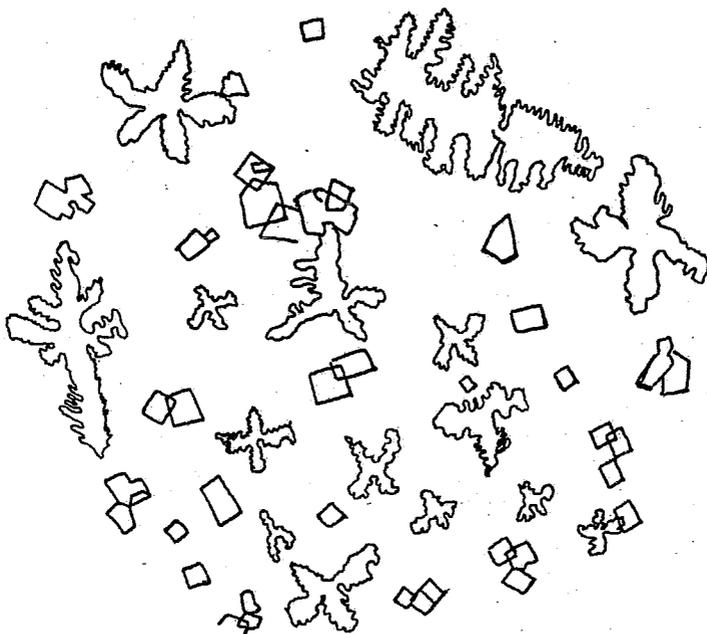
Seconal con Acido Sulfúrico y Agua.

Se observan pequeños gránulos claros y otros microcristales oscuros formado de pequeñas agujas.



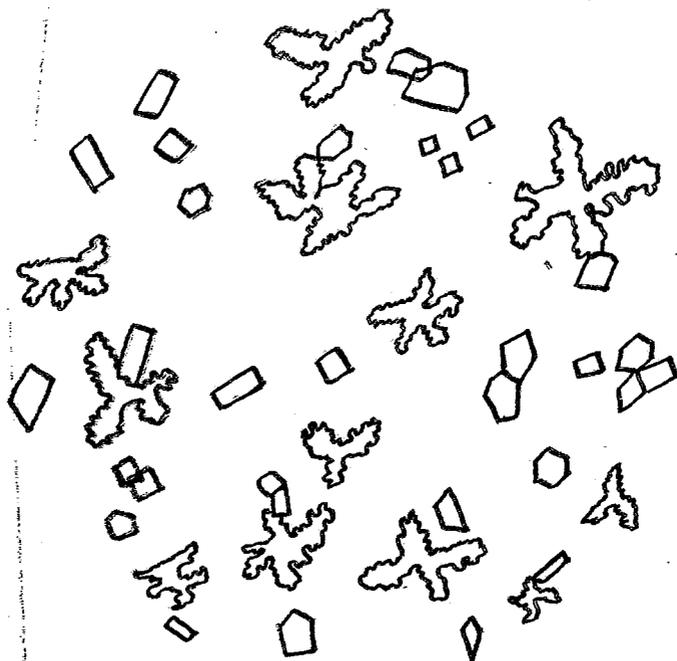
Seconal con Reactivo de Wagenaar.

Se forman rápida y abundantemente grandes rosetas de agujas finas.



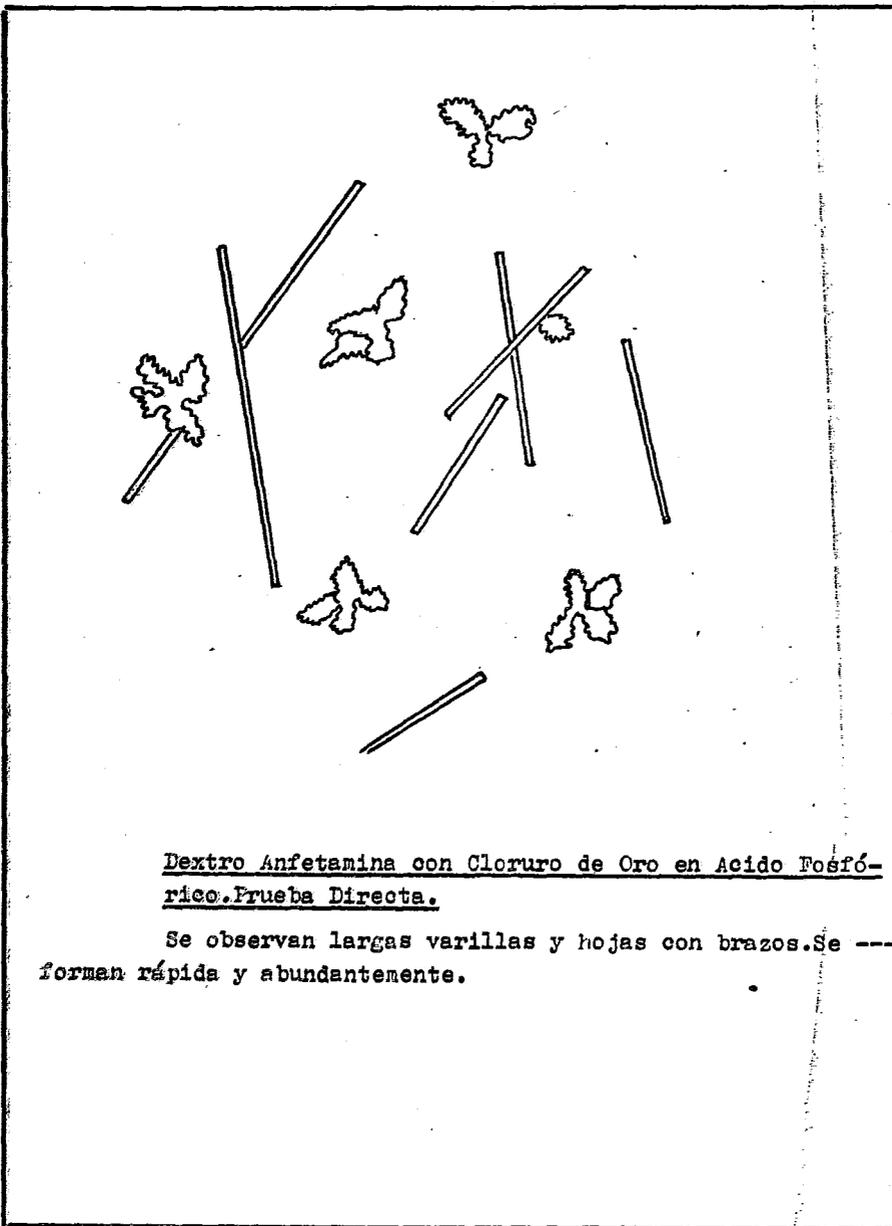
Sulfato de dl Anfetamina con Cloruro de Oro en Acido Fosfórico. Prueba Directa.

Se observan rápidamente placas irregulares, cuadrados perfectos y hojas con brazos. Son microcristales muy abundantes.



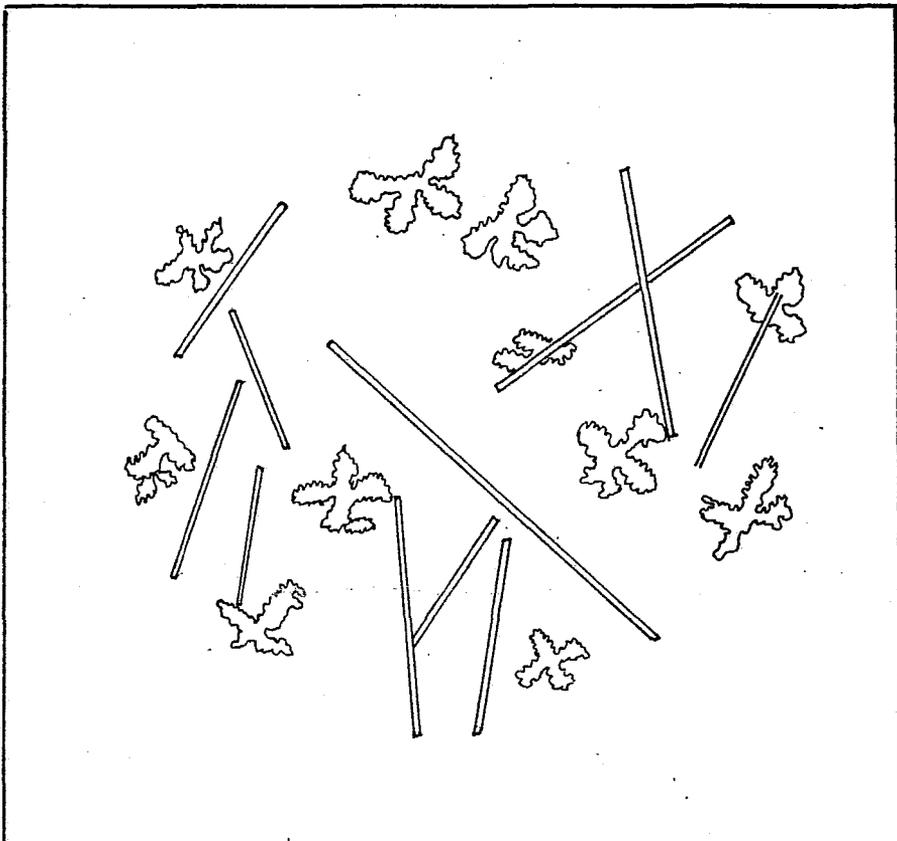
Sulfato de dl Anfetamina con Cloruro de Oro en Acido Fosfórico. Prueba de Volatilidad.

Los microcristales son abundantes y semejantes a los que se observan en la Prueba Directa, o sea, placas de forma irregular y cuadrados, hojas con brazos.



Dextro Anfetamina con Cloruro de Oro en Acido Fosfórico. Prueba Directa.

Se observan largas varillas y hojas con brazos. Se forman rápida y abundantemente.



Dextro Anfetamina con Cloruro de Cro en Acido Fosfórico. Prueba de Volatilidad.

Microcristales semejantes a los de la Prueba Directa.  
Largas varillas y hojas con brazos, abundantes.



Clorhidrato de Metanfetamina en Cloruro de Cro en---  
Acido Fosfórico. Prueba de Volatilidad.

Se observan largas varillas barbadas y también muy---  
larga agujas. Muy diferentes de d y dl Anfetamina.

### DISCUSION.

Los Barbitúricos y las Anfetaminas están considerados dentro del grupo llamado "drogas peligrosas" y cuyos adictos aumentan día con día. Estas "drogas" están controladas, la posesión de hipnóticos y estimulantes, sin una prescripción médica constituye una violación y por ello, es necesaria la identificación de una tableta o cápsula o material en polvo, sospechosos.

En el presente estudio, se trata el Método de Formación de Microcristales para la identificación de dichos Estupefacientes.

Aunque las mejores pruebas las dan las muestras purificadas este Método de Microcristalización se llevó a cabo con muestras tomadas directamente de tabletas y cápsulas y no se observa interferencia, inclusive, las Anfetaminas combinadas con los Barbitúricos que se identifican no influyen, ya que, los microcristales característicos de los Barbitúricos se distinguen perfectamente.

Lo que sí se debe tomar en cuenta, es que la mezcla de dos ó más Barbitúricos no forman los microcristales característicos de una de las formas puras, sino que forman microcristales propios de la mezcla.

Al realizar las pruebas de microcristalización, se deben pulverizar muy bien las muestras que se van a identificar, porque de lo contrario, la forma del cristal del compuesto original puede causar confusión en la determinación.

En las técnicas usadas para la formación de los microcristales se usó ácido fosfórico que tiene varias propiedades, entre ellas:

1.-Comparado con el ácido sulfúrico, tiene poca tendencia a reaccionar con ó a descomponer los precipitados o las sustancias que se prueban.

2.-Es un compuesto no volátil, y por lo tanto, permite el estudio de la reacción el tiempo que sea necesario, en caso de una formación gradual del precipitado, retardada cristalización o para hacer una posterior observación.

3.-Es compatible con la mayoría de los precipitados.

4.-Tiene el efecto de un ácido mineral o una sustancia anfotérica, puede suprimir la basicidad ó suprimir las propiedades ácidas y poner de manifiesto las cualidades básicas.

Las técnicas realizadas con los reactivos de hidróxido de potasio 2% ácido fosfórico y ácido sulfúrico concentrado-agua para la identificación de los Barbitúricos Estupefacientes: Seconal y Pentobarbital, tienen la ventaja de que pueden permanecer sin cubrir durante horas si es necesario y no se produce evaporación. Además en estas técnicas, es importante la cantidad de muestra tomada; si es muy grande, los microcristales que se forman son muy pequeños y forman un precipitado amorfo, y si por el contrario, la cantidad de muestra es muy pequeña, los microcristales no se forman.

Los microcristales que se forman con estos reactivos surgen de unas gotas o glóbulos rápidamente, no así en el caso de Secobarbital, que da grandes microcristales al cabo de unas horas (2 a 3 horas). Con frecuencia los microcristales formados son semejantes con ambos reactivos para un Barbitúrico dado. No se cubre la preparación para hacer la observación al microscopio.

En la técnica con Reactivo de Wagenaar se utiliza una cantidad razonable de la muestra en polvo. Si los microcristales no se forman dentro de 15 minutos, se agita ligeramente y se observan ó se repite la prueba usando una cantidad mayor de la muestra. Si se hace correctamente, los microcristales se forman rápidamente. Para la observación al microscopio, se puede cubrir, pero es más conveniente no hacerlo.

Un gran número de reactivos de Etilendiamina-metálicos son muy útiles para la formación de microcristales, en este caso de identificación de Seconal y Pentobarbital se utiliza etilendiamina-cobre que es la composición del Reactivo de Wagenaar con muy buenos resultados, ya que se forman inmediatamente los microcristales característicos de estos Estupefacientes, abundantemente y grandes.

En cuanto a las Anfetaminas, para su identificación por formación de microcristales se usan reactivos tales como Cloruro de Oro y Cloruro de Platino en Acido Fosfórico. En este caso, se utiliza Cloruro de Oro por ser más económico, además de que también es una reacción sensible.

Para efectuar las pruebas se toman cantidades adecuadas de la muestra en polvo. Las muestras se toman directamente de tabletas y no se observan interferencias de los excipientes.

La Volatilidad es una prueba útil para drogas simpatomiméticas, que es el grupo al que pertenecen las Anfetaminas. Es un método de separación o purificación. La muestra se hace alcalina por medio de NaOH al 5%, y el vapor de la amina volátil se atrapa en la gota del reactivo suspendida en la plaquita invertida sobre la placa en donde se encuentra la muestra. Es una prueba de gran utilidad para la identificación de los microcristales de las Anfetaminas.

Se usa reactivo de Cloruro de Oro-Acido Fosfórico.

El ácido fosfórico va a reducir la sal de oro a oro metálico. Los microcristales que se forman son abundantes y grandes.

VIII.

CONCLUSIONES.

Después de haber realizado el presente estudio sobre la--  
Identificación de Estupefacientes por Formación de Microcristales y  
con las experiencias y resultados obtenidos, se llega a las siguientes  
conclusiones:

1.-Las reacciones de microcristalización son muy sencillas.

2.-Son muy rápidas, ya que en la mayoría de los casos se--  
requieren solo unos minutos, excepto algunas que requieren de 2 a 3-  
horas.

3.-Son pruebas químicas muy específicas.

4.-Son pruebas cualitativas muy sensibles en donde se re-  
quieren cantidades muy pequeñas de la muestra.

5.-En cuanto a los reactivos son suficientes sólo unas---  
gotas de ellos para la formación de los microcristales.

6.-El material que se requiere también es económico, ya---  
que son necesarias placas excavadas y un microscopio con el cual---  
cuentan casi todos los laboratorios y el que no es tan costoso co--  
mo otros instrumentos que se utilizan en otros métodos.

7.-Al realizar las técnicas de microcristalización se de-  
be poner atención para colocar las cantidades debidas, tanto de mues-  
tra como de reactivos, porque un descuido puede afectar la calidad--  
en la formación de los microcristales o simplemente pueden no for--  
marse.

8.-En general, la Microcristalización es un buen método, pe-  
ro se necesita suficiente experiencia para distinguir adecuadamente  
la forma de los microcristales, ya que en ocasiones se requiere de--  
muchas observación.

IX.

BIBLIOGRAFIA.

- 1.-Basic Training Programs for Forensic Drug Chemists,U.S. Department of Justice,Bureau of Narcotics and Dangerous Drugs,Lesson--Plan # 4 & 5,May 1972,p. 96-103,106-114.
- 2.-Narcotic Addiction Control Commission,Bureau of Narcotics and---Dangerous Drugs,U.S. Department of Justice,State of New York.
- 3.-Remington's Pharmaceutical Sciences,Fourteenth Edition,Merck Publishing Co.,U.S.A.(1970),p. 880-892 & 1078-1085.
- 4.-The Merck Index and Encyclopedia of Chemical and Drugs,Eighth Ed., Merck and Co.,U.S.A.(1968),p. 74,75,795 y 939.
- 5.-Goodman and Gilman.-The Pharmacological Basis of Therapeutics,--Fourth Edition,Mc Millan Co.,U.S.A.(1970),p. 98-118 & 478-506.
- 6.-William B. Eisenberg M.A. & Albert H. Tillson.-Identification--of Counterfeit Drugs,Particulary Barbiturates and Amphetamines--by Microscopic,Chemical and Instrumental Techniques,Journal of--Forensic Sciences,Vol. II,No. 4,October 1966,p. 535-546.
- 7.-Garrat D.C.-The Quantitative Analysis of Drugs,Third Edition,---Chapman and Hall Ltd.,London(1964).
- 8.-George W. Stevenson.-Spectrophotometric Determination of Blood--Barbiturates,Analytical Chemistry,Vol. 33,No. 10,Sept. 1961,----p. 1374-1378.
- 9.-Kenneth D. Parker and Paul L. Kirk.-Separation and Identifica---tion of Barbiturates by Gas Chromatography,Analytical Chemistry, Vol. 33,No. 10,Sept. 1961,p.1378-1380.
- 10.-Methods of Analysis for Alkaloids,Opiates,Marihuana,Barbiturates and Micellaneous Drugs,Internal Revenue Service # 341,Bureau of--Narcotics and Dangerous Drugs,U.S. Department of Justice,-----p. 106-116.
- 11.-Analysis of Drugs Stimulant,depressant,hallucinogenic,Bureau of--Narcotics and Dangerous Drugs,U.S. Department of Justice.

- 2.-James A. Heagy.-Infrared Method for Distinguishing Optical Isomers of Amphetamine, Analytical Chemistry, Vol. 42, # 12, ----- October 1970, p.1459.
- 3.-Cochin J. and Daly J.W.-The Use of Thin Layer Chromatography-- for the Analysis of Drugs, Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, Vol. 139, 1963, p. 154-158.
- 4.-Penprase and Biles.-The Use of Microscopic and X-Ray Diffraction Methods for Identification of Barbituric Acid Derivates,- Journal of the American Pharmaceutical Association, Scientific-Edition, Vol. XLV, No. 9, Sept. 1956, p. 585-591.
- 5.-Takeru Higuchi and Einar Brochman Hanssen.-Pharmaceutical Analysis, Interscience Publishers, and division of John Wiley and-- Sons, U.S.A. (1961), p. 217-240, 375, 382, 412, 415, 425, 387, 402, 403, -44C.
- 6.-Maurer and Vogel.-Narcotics and Narcotics Addiction, Fifth Ed., American Lecture Series, U.S.A. (1971), p. 3, 59, 102-111, 135-142.
- 7.-Louria B. Donald.-The Drug Scene, Fourth Edition, Mc Graw Hill-- Co, U.S.A. (1968).
- 8.-John E. Davis.-Barbiturate Differentiation by Chemical Microscopy, The Journal of Criminal Law, Criminology and Police Science, Vol. 52, 1961, p. 459-468.
- 9.-Fulton Charles C.-Modern Microcrystal Tests for Drugs, Wiley--- Interscience a Division of John Wiley & Sons, U.S.A. (1969).