



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

## Identificación de Los Principios Activos de Algunos de Los Productos Farmaceuticos de La Lista ( C ) del Diario Oficial del 17 de Mayo de 1976

T E S I S  
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE  
**QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA**  
P R E S E N T A :  
**JOSEFINA ROJAS MAYA**

MEXICO, D. F.

1977



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.

Tesis 1977  
LBO \_\_\_\_\_  
FECHA \_\_\_\_\_  
PROC. \_\_\_\_\_  
Nº 344



Presidente, Profesor IGNACIO DIEZ DE URDANIVIA  
Vocal, Profesora ETELVINA MEDRANO DE JAIMES  
Secretario, Profesor ENRIQUE CALDERON GARCIA  
1er. Suplente, Profesor CESAR DOMINGUEZ CAMA-  
CHO.  
2do. Suplente, Profesora ANA MARIA MENDEZ CHA-  
VEZ.

SITIO DONDE SE DESARROLLO EL TEMA:

Procuraduría General de la República.

SUSTENTANTE:

Josefina Rojas Maya

ASESOR DEL TEMA:

Ignacio Díez de Urdanivia

SUPERVISOR TECNICO:

Ana María Méndez Chávez

Con agradecimiento al

C. Licenciado Oscar Flores Sánchez

Procurador General de la República

Por el apoyo brindado a la realización  
de este trabajo.

Con sincero agradecimiento y respeto

A mis maestros y asesores

Q.F.B. Ana María Méndez Chávez

Q.F.B. Ignacio Díez de Urdanivia

· Como muestra de mi gratitud y mi cariño  
como parte de lo mucho que ustedes merecen

Queridos padres

Manuel Rojas Cervantes

y

Concepción Maya Medina de Rojas

Gracias por la comprensión y ayuda  
que me han brindado.

Con inmenso cariño a mis hermanos  
María de Jesús, Manuel, Carlos, Rafael,  
Raúl, Susana, Concepción y Sonia.

A mi Abuelito, Tíos y Primos

Gracias por su apoyo.

A la Facultad de Química.

A todos mis Profesores y Amigos

Por brindarme su amistad y ayuda

para mi formación.

# INDICE

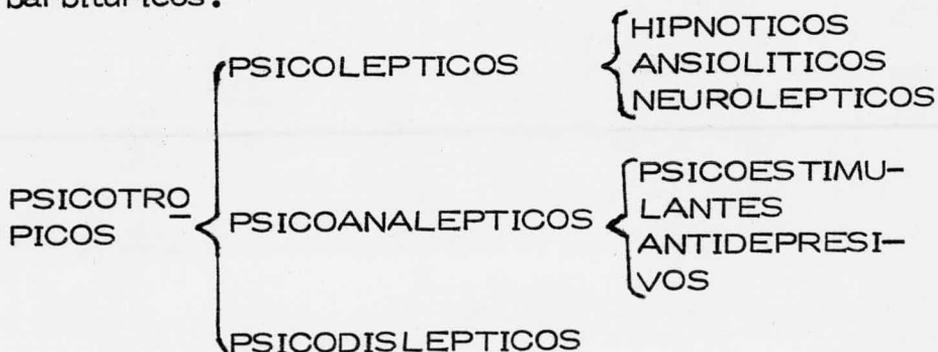
- I.- INTRODUCCION
  - II.- LISTA DE MEDICAMENTOS
    - a) DIAZENEX
    - b) DIAZEPAN TABLETAS
    - c) DIAZEPAN DAGFER COMPRIMIDOS
    - d) DIAZEPAN MICH-BIRK TABLETAS
    - e) DIAZEPAN RUDEFSA SOLUCION INYECTABLE
    - f) DIAZEPAN 10 BERZELLIUS SOLUCION INYECTABLE
    - g) DIAZER COMPRIMIDOS
    - h) DIAZEVAL TABLETAS
    - i) DIPAM COMPRIMIDOS
    - j) DITARAX COMPRIMIDOS
    - k) DONAPAX "SERRAL" 5, 10 y 25 mg GRAGEAS
    - l) DONAPAX A. P. GRAGEAS
  - III.- GENERALIDADES SOBRE PRINCIPIOS ACTIVOS (BENZODIAZEPINAS)
    - a) Origen y Química
    - b) Farmacología
    - c) Aplicaciones clínicas
    - d) Efectos colaterales
  - IV.- EXTRACCION DE PRINCIPIOS ACTIVOS
  - V.- IDENTIFICACION
  - VI.- CONCLUSIONES
- BIBLIOGRAFIA

## CAPITULO I INTRODUCCION

El problema de la farmacodependencia no es exclusivo de nuestro país, ya que desde tiempo inmemorial, el ser humano ha recurrido al uso de una o varias drogas psicotrópicas, con fines religiosos, médicos o ceremoniales.

En nuestro país existe un gran número de medicamentos con presentaciones variadas pero con el mismo principio activo o similar, se encuentran hasta 20 productos elaborados por diferentes laboratorios con el mismo fin.

En el mercado actual desde este punto de vista, los productos que tienen mayor consumo son los derivados de las benzodiazepinas, cuya adquisición es mucho más fácil que la amfetamina y barbitúricos.



**PSICOLEPTICOS:** Dentro de este grupo tenemos los hipnóticos, ansiolíticos y neurolepticos. De los cuales los más utilizados en el mercado son los dos primeros.

**ANSIOLITICOS:** El término tranquilizante se utiliza para denotar las drogas que son capaces de inducir un estado de calma en pacientes a dosis que no producen hipnosis. Los tranquilizantes mayores incluyen las butirofenonas, fenotiazina, alcaloides de la rawolfia y los tioxantenos.

Estos se usan en el tratamiento de las psicosis como la esquizofrenia, manía, demencia senil y desórdenes mentales en niños.

Los tranquilizantes menores incluyen las benzodiazepinas, carbomatos y un número de compuestos químicamente relacionados como la cloromezanona, hidroxizina y trimetazona usados en el tratamiento de psiconeurosis, neurosis y para reducir la ansiedad patológica, agitación y tensión.

Los individuos pueden contraer dependencia física o psíquica a una gran variedad de sustancias químicas, que producen, cuando actúan sobre el Sistema Nervioso Central, excitación, depresión o alteración de las funciones psíquicas y trastornos de conducta.

Tradicionalmente el término habituación o dependencia psíquica se ha reservado para referirse al estado en que un fármaco produce una sensación de satisfacción y un impulso psíquico que lleve a tomar periódica o continuamente el fármaco para experimentar placer o para evitar malestar.

Debe entenderse por droga o fármaco, toda sustancia, que, introducida en el organismo vivo, puede modificar una o más de sus funciones;

esta definición es mas amplia que la de los medicamentos, que se utilizan siempre en beneficio del individuo.

Se considera abuso al consumo de una droga en forma excesiva, persistente o esporádica, sin relación, con la práctica médica habitual.

Tolerancia es la adaptación del organismo a los efectos de la droga, lo que implica la necesidad de aumentar la dosis, para seguir obteniendo resultados de igual amplitud.

## CAPITULO II

## LISTA DE MEDICAMENTOS

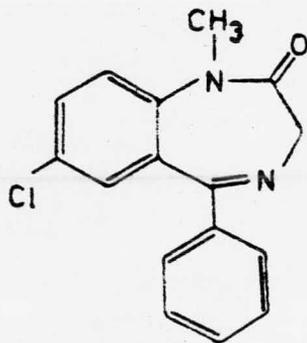
- a) DIAZENEX ----- LAB. ANEX
- b) DIAZEPAN TABLETAS-LAB. BRITER
- c) DIAZEPAN DAGFER -  
COMPRIMIDOS----- LAB. DAGFER
- d) DIAZEPAN MICH-BIRK  
TABLETAS----- LAB. MICH-BIRK
- e) DIAZEPAN RUDEFSA  
SOLUCION INYECTA-  
BLE----- LAB. RUDEFSA
- f) DIAZEPAN 10 BERZE-  
LLIUS SOL. INYECTA  
BLE----- LAB. BERZELLIUS
- g) DIAZER COMPRIMI-  
DOS----- DISTRIBUIDORA EFSSA
- h) DIAZEVAL TABLETAS LAB. KETON DE MEXICO
- i) DIPAM COMPRIMIDOS PRODUCTOS MAVI S.A.
- j) DITARAX COMPRIMI-  
DOS----- DISTRIBUIDORA EFSSA
- k) DONAPAX "SERRAL"  
5, 10 y 25 mg GRA -  
GEAS----- LAB. SERRAL S.A.
- l) DONAPAX A.P. GRA-  
GEAS----- LAB. SERRAL

## CAPITULO II

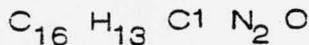
- II.a) DIAZENEX.....(Diazepán)  
 II.b) DIAZEPAN TABLETAS.....(Diazepán)  
 II.c) DIAZEPAN DAGFER COMPRIMI-  
 DOS.....(Diazepán)  
 II.d) DIAZEPAN MICH-BIRK TABLE-  
 TAS.....(Diazepán)  
 II.e) DIAZEPAN RUDEFSA SOL. IN-  
 YECTABLE.....(Diazepán)  
 II.f) DIAZEPAN 10 BERZELLIUS SOL.  
 INYECTABLE.....(Diazepán)  
 II.i) DIPAM COMPRIMIDOS.....(Diazepán)

Todos los productos anteriores químicamente contienen:

7 cloro-1,3, dihidro-1-metil-5-fenil-2H-1,4 benzodiazepina-2 ONA.



C	-	67.49	%
Cl	-	12.45	%
O	-	5.62	%
H	-	4.60	%
N	-	9.84	%



## INDICACIONES:

En desequilibrios nerviosos particularmente los que se acompañan de ansiedad, depresión y tensión, tiene gran amplitud de aplicación en diversas ramas de la Medicina (Fisiología y Patología). Como relajante muscular en los dolores, espasmos y contracciones musculoesqueléticas tanto de origen cerebral como periférico (parálisis cerebral infantil; estados atetóxicos; contracciones articulares espasmódicas, etc.)

## CONTRAINDICACIONES:

No debe aplicarse en casos de depresión alcohólica aguda o de otra naturaleza; debe usarse con precaución en ancianos o personas debilitadas.

La dosis depende en gran parte del estado patológico a tratar y deberá ser normada por el médico.

## REACCIONES SECUNDARIAS:

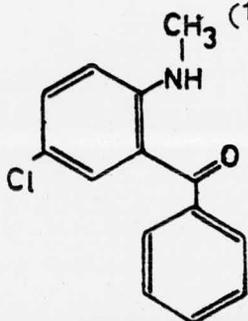
A dosis elevadas puede producir somnolencia, mareos, eritema papular y vesicular, resecadad de boca y reacciones alérgicas.

## ABSORCION DESTINO:

El Diazepán se absorbe fácilmente en el tracto gastrointestinal y la concentración máxima en el plasma aparece después de 2 a 4 horas. Se metaboliza en el organismo por desmetilación, hidroxilación, se excreta lentamente principalmente como metabolito en la orina y pequeñas cantidades en las heces. Se ha encontrado metabolitos en la orina y plasma 14 días después de haberse administrado dosis de 10 mg.

## SINTESIS:

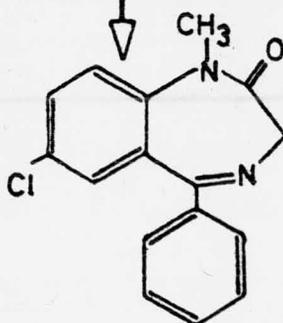
Sintetizado por Sternbach and Reeder (1961)



2-metilamino-5-cloro  
robenzofenona



Etil Glicinato



Diazepán

Diazepán: Peso Molecular 284.75  $\text{C}_{16} \text{H}_{13} \text{Cl N}_2 \text{O}$

Polvo blanco cristalino o blanco amarillento, inodoro con punto de fusión de 131-135 C, - insoluble en agua, escasamente soluble, en alcohol, soluble en propilén glicol y muy soluble en cloroformo.

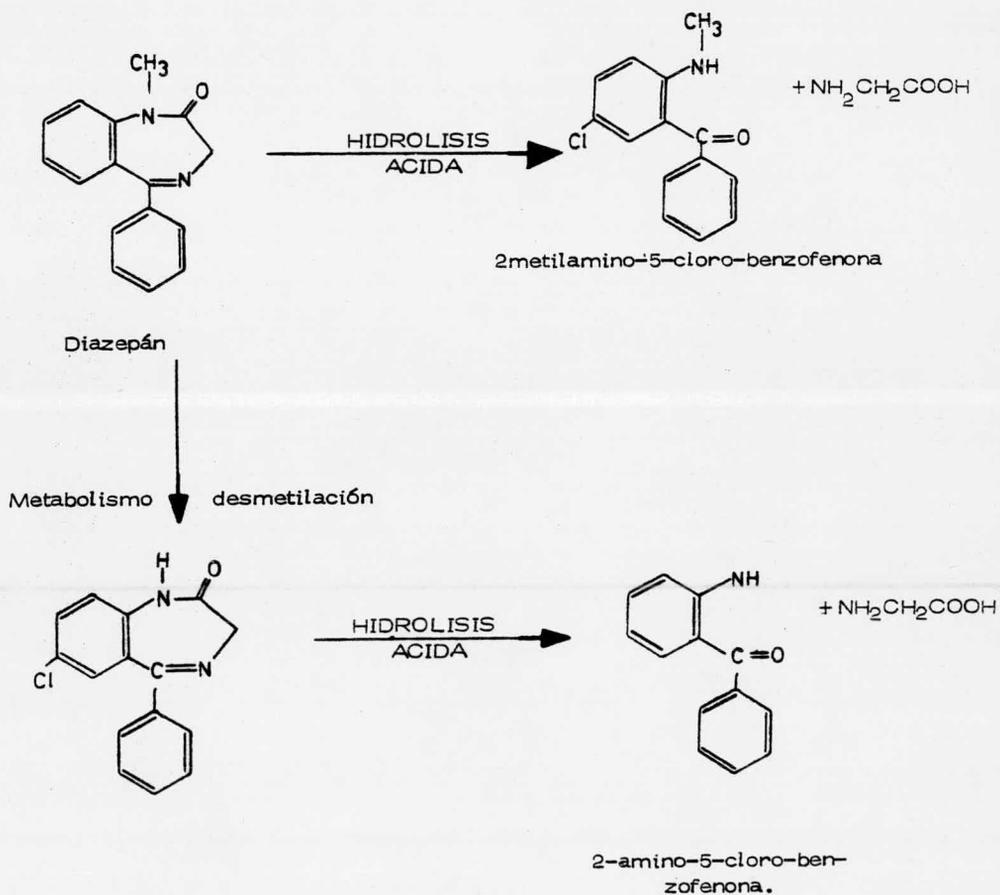
400282



61060

## PRODUCTOS DE DEGRADACION:

El Único camino de degradación observado para el Diazepán y sus metabolitos, es una hidrólisis ácida dando lugar a un derivado de benzofenona y glicina:



## ACCION Y USOS:

Estructuralmente el diazepán es un agente psicoterapéutico y farmacológicamente está relacionado con el clordiazepóxido y oxazepan. El Diazepán actúa en sitios del sistema límbico, el tálamus e hipotálamus, produciendo calma, es relajante del músculo esquelético y tiene efectos anticonvulsivantes. No tiene acción de bloqueo sobre el sistema periférico autónomo.

Siguiendo la administración oral, el medicamento parece ser bien absorbido desde el tracto gastrointestinal y ejerce sus efectos dentro de media a una hora.

Con la administración intramuscular, los efectos del principio activo aparecen de 15 a 30 minutos. El ataque de la acción es mucho más rápida después de la cuarta administración y el efecto puede persistir por un período de 3 horas. El principio activo es detoxificado en el hígado a un metabolito, el cual puede ser además metabolizado a un aminoácido.

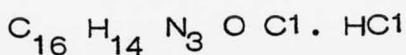
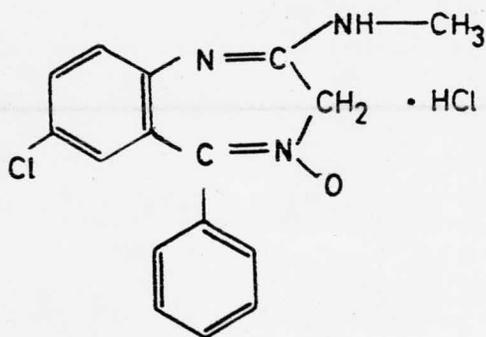
El primer metabolito en sangre es el N-dimetil diazepán y en orina el Oxazepan Glucuronido.

Dosis diaria de Diazepán, es de 4 a 40 mg. dependiendo de los requerimientos individuales del paciente; la dosis para niños es de 0.5 mg. por Kilogramo de peso.

- II.g) DIAZER COMPRIMIDOS... (Clorhidrato de clor diazepóxido)
- II.h) DIAZEVAL TABLETAS ... (Clorhidrato de clor diazepóxido)
- II.j) DITARAX COMPRIMIDOS.. (Clorhidrato de clor diazepóxido)
- II.k) DONAPAX "SERRAL" 5,  
10 y 25 mg GRAGEAS ... (Clorhidrato de clor diazepóxido).
- II.l) DONAPAX A.P. GRA-  
GEAS..... (Clorhidrato de clor diazepóxido).

Los productos anteriores químicamente contienen:

Clorhidrato de 4-óxido de 7 cloro-2-metilamino-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina.



## DESCRIPCION:

El clorhidrato de clordiazepóxido es un polvo blanco cristalino, casi sin olor, no higroscópico, amargo y sensible a la luz.

Es soluble en agua, alcohol metílico, - etanol y ácido acético.

Funde entre 214-218°C con descomposición.

Pérdida de peso: no pierde mas del 0.5% de su peso secado en vacío a 60°C sobre  $P_2 O_5$  durante 4 horas.

Resíduo de Ignición: no dá mas de 0.1% de resíduo.

Metales pesados: no contiene mas de 10 p.p.m.

pH: el valor del Ph para una solución acuosa varía entre 2 y 2.5.

## METABOLISMO DEL CLORDIAZEPOXIDO.

El metabolismo del clordiazepóxido ha sido estudiado mediante las técnicas de marcaje con carbonos radioactivos.

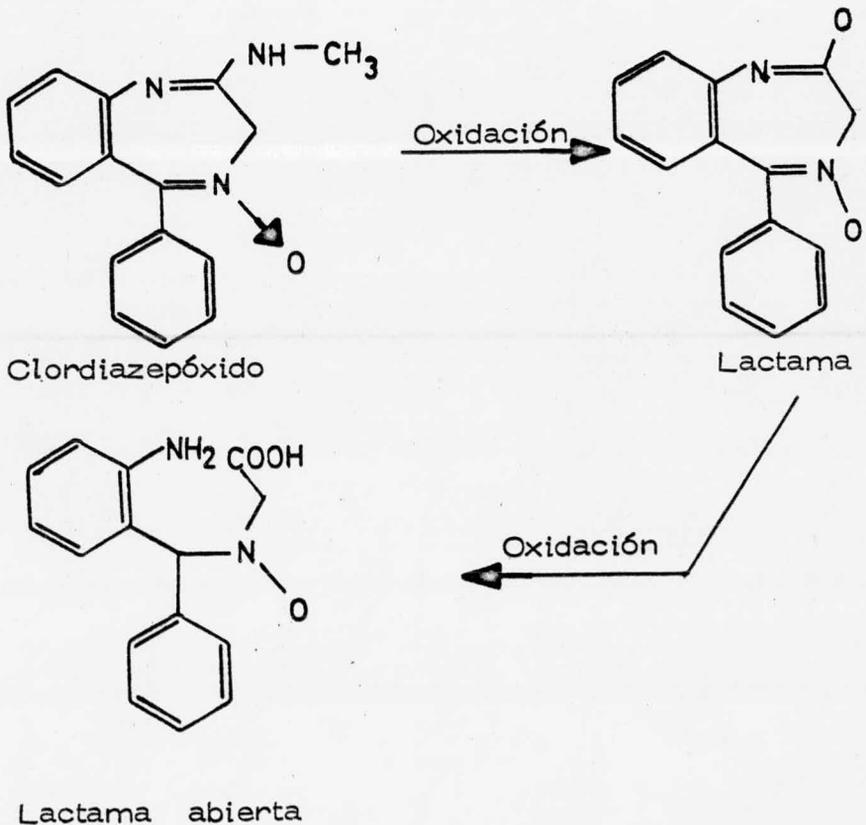
### a) Absorción:

En el hombre se absorbe fácilmente en

el tracto gastrointestinal cuando se administra por vía oral o parenteral; su concentración máxima en el plasma ocurre después de 2 horas aproximadamente y desaparece a los 4 días aproximadamente.

b) Destino:

Se metaboliza principalmente en el hígado por desmetilación, desaminación y ruptura del anillo diazepínico, como se indica en la siguiente reacción:

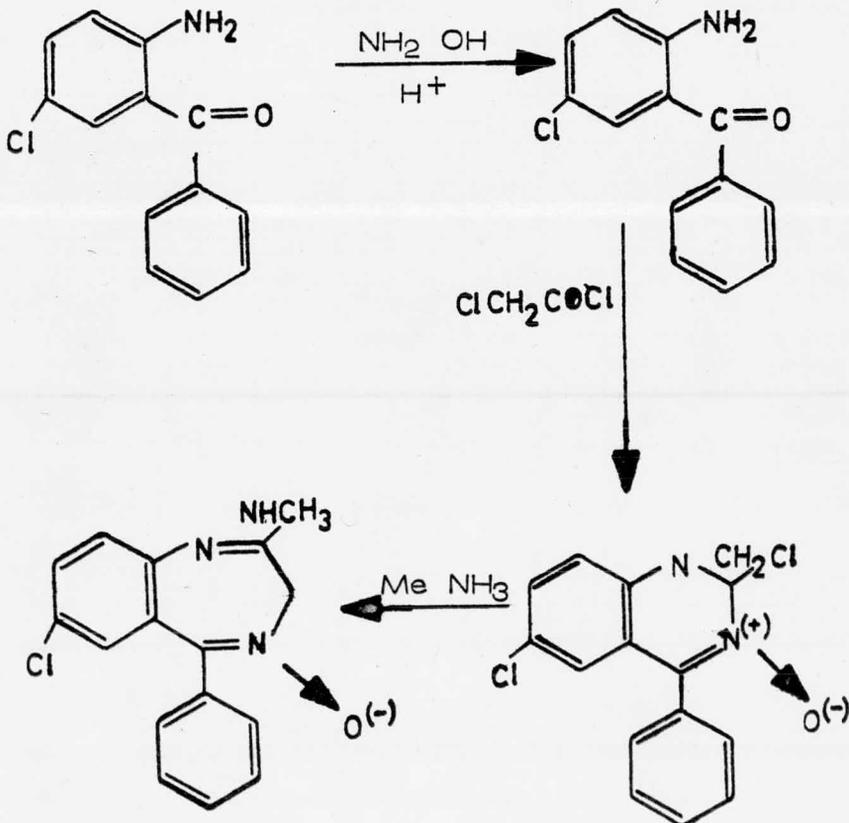


c) Excreción:

La droga y sus metabolitos se excretan por medio de la orina y heces.

OBTENCIÓN INDUSTRIAL DE CLORDIAZEPOXIDO.

Su obtención se efectúa a partir del 2-amino, 5-cloro benzofenona:



## INDICACIONES:

Se utiliza especialmente en el tratamiento de neurosis, psicosis y en casos de alcohólicos. En el caso de neurosis se usa como tranquilizante menor, en casos que presentan ansiedad, tensión emocional, histeria y estados depresivos con tensión.

En psicosis, aunque se considera como tranquilizante menor y no posee acción antipsicótica, es útil como coadyuvante de otras drogas sobre todo en los estados depresivos que van acompañados de ansiedad, en cuyo caso puede suministrarse junto con drogas antidepresivas para el tratamiento de la esquizofrenia, como son las fenotiazinas.

En el tratamiento de alcohólicos ha llegado a ser muy popular para aliviar la ansiedad y la tensión que llegan a presentarse.

## POSOLOGIA:

Dosis usual es de 15 mg tres veces al día.

En alcohólicos se administran dosis hasta de 250 mg al día.

## CONSERVACION DEL PRODUCTO:

Se conserva estable por su forma farmacéutica de comprimidos que van protegidos dentro de los sobres individuales de celopolial.

## EXCIPIENTE:

Talco, almidón y estearato de magnesio.

### CAPITULO III GENERALIDADES SOBRE BENZODIAZEPINAS

#### a) ORIGEN Y QUIMICA.

Se denomina benzodiazepinas a un grupo numeroso de sustancias sintéticas, relacionadas estructuralmente, cuyos miembros mas importantes tienen su aplicación terapéutica como parte de los medicamentos ansiolíticos. En el mercado nacional, existen cuando menos seis benzodiazepinas para uso médico:

- 1.- Clordiazepóxido (7 cloro-1-metil-5-fenil-3 dihidro-2H-1,4, benzodiazepina-4 óxido).
- 2.- Diazepán (7 cloro-1-metil-5-fenil-3 dihidro-2H-1,4, benzodiazepina-2-ona)
- 3.- Oxazepan (7-cloro-3 hidroxil-5 fenil-1,3 dihidro-2H-1,4, benzodiazepina-2-ona).
- 4.- Nitrazepan (7 nitro-5 fenil-1,3 dihidro-2H-1,4 benzodiazepina-2-ona).
- 5.- Lorazepan (7 cloro-3 hidroxil-5 o clorofenil-1,3 dihidroxil-2H-1,4 benzodiazepina-2-ona).
- 6.- Medazepan (7 cloro-1 metil-5 fenil 1H-1,4-benzodiazepina).

Todos ellos son polvos cristalinos incoloros, ligeramente amarillo el nitrazepan (NIT); el clordiazepóxido (CDZ) es fotosensible y muy inestable en solución. Excepto el diazepán (DIA) y el NIT, todos son solubles en agua; el primero es soluble en lípidos y el último en alcohol. El CDZ es el medicamento representativo del grupo.

## b) FARMACOLOGIA.

Las benzodiazepinas se administran por vía oral o parenteral. Se observen rápidamente de los distintos depósitos. La vida media en el plasma es de 4 horas para el oxazepan (OXA), de 7 horas para el NIT, de 7 a 10 horas para el CDZ. Al suspender la medicación, los niveles plasmáticos bajan lentamente. El patrón de biotransformación no es el mismo para todos los miembros del grupo. El CDZ es demetilado, deaminado y convertido en un derivado lactámico abierto que se excreta, desde el primer día de la administración, en la orina — como álcali conjugado; el DIA es N-demetilado y — sus metabolitos, el OXA entre ellos, son conjugados y eliminados en la orina; el OXA se elimina como glucuronato en la orina y, sin cambios, en las heces; el NIT es hidrolizado y conjugado con ácido glucurónico; el medazepan (MED) se convierte en — DIA y OXA. Todos los miembros del grupo se distribuyen ampliamente y alcanzan concentraciones importantes en el cerebro, hígado, riñones, músculo esquelético, tejido adiposo y atraviesan fácilmente la barrera placentaria, especialmente el DIA. Las benzodiazepinas tienen interacción con varias drogas. Estimulantes como la megimida, la anfetamina y el pentilentetrazol antagonizan los efectos depresores de la sobredosis de CDZ. Por otro lado, es probable que los efectos depresores de la administración simultánea de dosis altas de benzodiazepina, barbitúricos y alcohol se sumen, aunque parece que el — CDZ antagoniza los efectos centrales del alcohol. — El propilenglicol, como solvente, potencia los efectos de las benzodiazepinas.

Las principales acciones farmacológicas de las benzodiazepinas se llevan a cabo sobre el sistema nervioso central y se traducen por efectos tranquilizantes (ansiolíticos), relajantes e hipnóticos. No tienen propiedades antidepresoras, estimulantes, psicoenergizantes, ni antipsicóticas. El bloqueo de los episodios de lucha en parejas de ratones sometidos a choques eléctricos en las patas, la atenuación de la conducta agresiva de las ratas lesionadas en la región septal, la docilidad y la actividad sumisa o de amansamiento observada en animales salvajes, así como la supresión de la reacción de furia provocada por estimulación eléctrica y del hipotálamo posterior, de la substancia gris pariacueductal, y del septum, apoyan el efecto tranquilizante de las benzodiazepinas, este efecto parece resultar de una depresión de las estructuras del sistema límbico que se han asociado con los estados emocionales. La acción a este nivel podría explicar el efecto hipnótico con sujetos en los que el insomnio es una manifestación de ansiedad. Estos compuestos particularmente el DIA, el NIT y el CDZ, disminuyen la duración de la etapa IV de sueño (durante la que parecen presentarse la enuresis, los terrores nocturnos y el sonambulismo) y aparentemente reducen la duración del sueño con movimientos oculares rápidos. Bajo la influencia del CDZ, la mejoría en la ejecución de las tareas ante diversos procedimientos de condicionamiento instrumental, que parecen someter a ratas y a monos a situaciones conflictivas de tensión y de excitación, se atribuyen a un efecto contra la ansiedad más que sobre procesos de memoria reciente. La ingestión de dosis terapéuticas en sujetos normales provoca efectos mínimos; se ha reportado una sensación de

bienestar, mejoría del estado de ánimo y mayor -- cordialidad.

El efecto relajante del CDZ, DIA y - NIT que es más sobresaliente en gatos, puede de-- berse principalmente a depresión del sistema motor de fibras eferentes gama ya que es más fácilmente observado en una preparación descerebrada que en un animal espinal probablemente resulte de una acción primaria sobre la formación reticular del tallo cerebral. El CDZ, el DIA y el NIT elevan el umbral para el desarrollo de las convulsiones induci-- das por el pentilentetrazol en ratones, conejos, ga-- tos, monos y hombre a dosis considerablemente -- más bajas que las responsables de sus efectos rela-- jante y sedante. Pero sólo inhiben las convulsio-- nes por estricnina y por electrochoque máximo en -- dosis que causan relajación e incoordinación. La ac-- tividad convulsiva inducida por estimulación eléctri-- ca y química (con acetilcolina y cocaína) de la amig-- dala en gatos que semejan las manifestaciones de -- la epilepsia temporal del hombre, es abolida por el DIA y el NIT. Estas dos benzodiazepinas y el CDZ también suprimen las pos--descargas del hipocampo y del septum; el NIT deprime las espigas--ondas pro-- vocadas por estimulación de los núcleos intralaminá-- res del tálamo, semejantes a las del pequeño mal -- del hombre. Las posdescargas corticales son sola-- mente disminuidas por el DIA. El DIA y el NIT im-- piden la propagación de las descargas inducidas por la aplicación local de penicilina, aluminio o cobalto. La reacción del despertar provocada por la estimu-- lación eléctrica del hipocampo y de la amígdala dis-- minuye bajo el efecto del CDZ y del DIA. Este úl-- timo deprime ligeramente la reacción provocada por

estimulación eléctrica de la formación reticular me  
sencefálica y de la corteza. El efecto de estos me  
dicamentos sobre los sistemas endocrino y nervioso  
autónomo es muy discreto. No provocan efectos —  
significativos sobre la presión arterial, la función —  
cardíaca ni la respiración. Dosis bajas de CDZ, —  
DIA y MED, solas o con, no parecen deteriorar la  
habilidad para conducir, pero dosis altas de las dos  
primeras provocan un decremento en esta prueba. —  
A nivel bioquímico, se ha propuesto que las benzo—  
diazepinas antagonizan la norepinefrina y la seroto—  
nina, inhiben la incorporación del oxígeno en el ce—  
rebro y en el hígado y aumentan por corto tiempo —  
las concentraciones de glucosa y glucógeno cerebral.  
El CDZ inhibe la fosforilación oxidativa.

### c) APLICACIONES CLINICAS.

Las benzodiazepinas se aplican a gran  
variedad de trastornos emocionales y enfermedades  
neurológicas y mentales. La supresión de la an—  
siedad es el efecto de las benzodiazepinas que ha —  
determinado su aplicación a determinados cuadros —  
clínicos en donde este síntoma predomina. Son los  
medicamentos de elección en los trastornos emocio—  
nales "primarios". Son superiores a los barbitúri—  
cos, propanediol, hidroxizina y el placebo en el tra—  
tamiento de individuos altamente ansiosos con neuro—  
sis de ansiedad y depresiones neuróticas, cuando la  
ansiedad y la agitación son componentes sobresalien—  
tes del cuadro; y se usan como auxiliares en las —  
sesiones de desensibilización en el tratamiento de —  
las fobias. Ninguna de las benzodiazepinas parece  
ser superior a las demás en estos casos, pero las

mas frecuentemente empleadas son el CDZ, el DIA, el OXA y el LOR. También se utilizan en los trastornos psicofisiológicos en donde la ansiedad se traduce en manifestaciones somáticas (hiperquinesia, alteraciones gastrointestinales, dermatopatías, etc.) y en las enfermedades orgánicas específicas (angina de pecho, úlceras gástricas, asma, etc.), que se acompañan de un estado de ansiedad y agitación. -- Particularmente el DIA se incluye en el tratamiento de diversas formas de espasmos musculares como los presentes en casos graves de parálisis cerebral, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica, accidentes cerebrovasculares, hemiplejia y paraplejia, parkinsonismo, tétanos, envenenamiento por estrichina, fracturas no tratadas. El NIT<sup>T</sup> muestra una mayor actividad anticonvulsiva que el DIA y este que el CDZ. Los ataques mioclónicos ceden con el NIT; el DIA da buen resultado en los ataques convulsivos menores y de pequeño mal. El DIA se ha usado con cierto éxito en el programa supresivo de farmacodependientes a opiáceos. Se emplean como parte de la medicación preanestésica sobre todo -- cuando la ansiedad y la agitación hacen poco cooperativo a un paciente quirúrgico.

#### d) EFECTOS COLATERALES.

Se piensa que las benzodiazepinas son los menos peligrosos de los medicamentos psicotrópicos. Los efectos colaterales más frecuentes que resultan de la depresión del SNC son: sedación, -- somnolencia, confusión, apatía, relajación, debilidad muscular, incoordinación motora, visión borrosa y ataxia. Estas manifestaciones son mas graves --

cuando se ingieren simultáneamente dosis altas de alcohol y de otros depresores centrales. A dosis bajas, algunos de ellos producen paradójicamente — excitación y estimulación del apetito con aumento de peso. La administración repetida de dosis de estas sustancias puede inducir el desarrollo de la dependencia psíquica y física. En los casos de dependencia física intensa el síndrome de carencia se manifiesta por depresión, agitación, insomnio, recrudecimiento de la alteración mental, pérdida del apetito y ocasionalmente convulsiones. La recuperación de la anestesia general parece retrasarse con el DIA. Algunos autores señalan que la ingestión crónica de DIA puede dar lugar al desarrollo de ideas e intentos suicidas. Las benzodiazepinas deben administrarse con precaución en niños, ancianos y sujetos que desempeñan trabajos manuales de precisión, manejan maquinaria y automóviles.

#### e) PRESENTACIONES Y NOMBRES COMERCIALES.

El CDZ se presenta en cápsulas, tabletas, grageas y comprimidos de 5, 10 y 25 mg, y en ampolletas de 100 mg (Librium); el DIA en cápsulas, tabletas y comprimidos de 2, 2.5, 5, 10 y 25 mg, en jarabe de 2 mg/ml y en ampolletas de 10 mg (Valium, Pacitran); el OXA en tabletas y cápsulas de 15 y 30 mg (Bonare); el NIT en tabletas de 5 y 10 mg (Pacidrim); el LOR en tabletas de 1 y 2 mg (Ativan) y el MED en comprimidos de 5 y 10 mg (Emopan).

## CAPITULO IV

### EXTRACCION DE PRINCIPIOS ACTIVOS

IV.a) Los principios activos contenidos en los medicamentos son: Diazepán y clorhidrato de clordiazepóxido.

#### 1. Extracción de Diazepán:

Se pulverizan mas o menos 20 tabletas. Su peso promedio: 150 mg.

Tómese del polvo de las tabletas el equivalente a 4 mg de Diazepán, colóquese dentro de un tubo de centrífuga y agréguese 40 ml de cloroformo. Agítese la mezcla durante 20 minutos mecánicamente y después centrifúguese. Transferir los extractos clorofórmicos a un matraz volumétrico de 100 ml. Repetir el proceso de extracción con una porción de 30 ml de cloroformo y después con una porción de 20 ml de cloroformo, pesar los extractos combinados dentro del matraz volumétrico y diluir a volúmen con cloroformo. Transferir esta solución dentro de un separador de 250 ml y agregar 40 ml de solución buffer de borato de pH 9.7 (preparada con una mezcla de 30 ml de solución de hidróxido de sodio 0.1 N y 70 ml de solución hecha con 12.4 g de ácido bórico disueltos en 100 ml de hidróxido de sodio 0.1 N y diluidos a 1000 ml con agua). Agítese perfectamente y pase la capa clorofórmica a través de un embudo que contenga una capa de algodón, 1 g de sulfato de sodio anhídrido. Pipetear 10 ml del filtrado dentro de un matraz volumétrico de 50 ml y evaporar a sequedad bajo corriente de nitrógeno. Disolver el resí-

duo usando solución de alcohol mas ácido sulfúrico 0.1 N después diluir a volumen y mezclar.

## 2. Extracción del Clorhidrato de clordiazepóxido:

Tómense 20 tabletas, pésense para sacar su peso promedio, el cual aproximadamente es de 150 mg pues deberá ser mas o menos 10% de la cantidad dada como Clorhidrato de clordiazepóxido.

Pulveríncense las tabletas y de éste — polvo procédase de la siguiente manera:

Disolver de 0.1-0.2 g en 25 ml de — agua, alcalinizar con hidróxido de sodio hasta un — pH de 7.5, colocar 50 ml de cloroformo agitar me — cánicamente durante 20 minutos y centrifugar. Trans — ferir el extracto clorofórmico a un matraz. Repe — tir el proceso de extracción con una porción de 40 — ml de cloroformo, después con una porción de 30 — ml y finalmente con una porción de 20 ml de cloro — formo. Los extractos se colocan en un matraz y — se evapora en baño Maria hasta sequedad. Los — cristales de Clordiazepóxido se disuelven en ácido — acético aproximadamente en 9.8 g.

## CAPITULO V

### IDENTIFICACION DE LOS PRODUCTOS FARMACEUTICOS METODOS DE ANALISIS.

Los principios activos a identificar son el clordiazepóxido y el diazepam.

V.a) Identificación del clorhidrato de clordiazepóxido:

1. Identificación: a 20 mg de clorhidrato de clordiazepóxido adicionense 5 ml de HCl y 10 ml de agua, caliéntese a ebullición para efectuar la hidrólisis. Una vez fría la solución adicionense 2 ml de solución de nitrito de sodio (1:1,000), 1 ml de solución de sulfamato de amonio (1:200) y 1 ml de solución de diclorhidrato de N-(1-naftil-etilendiamina) (1:1,000). Se produce un color rojizo.
2. Reacción para cloruros: Las soluciones de cloruros dan con solución de nitrato de plata 0.1 N, un precipitado grumoso blanco, que es insoluble en HNO<sub>3</sub>, pero soluble en un ligero exceso de solución de amoníaco.
3. Reacción para el grupo amino:
  - a. Diluir con etanol la muestra, hasta una concentración tal que la alícuota de 1-5 ml contenga entre 10 y 80 micromoles de clorhidrato de clordiazepóxido.
  - b. Colocar en un matraz volumétrico de 25 ml con etanol.

c. Dejar 20 minutos a temperatura ambiente.

En caso positivo aparece un color verde a amarillo.

Si utilizamos una curva patrón y un blanco, puede hacerse ésta determinación cuantitativa, leyendo densidad óptica a 860 nm.

#### 4. Espectro de Infrarrojo:

Pulverizar finamente algunas tabletas de clorhidrato de clordiazepóxido con agua y filtrar. Evaporar el filtrado a sequedad y secarlo a 105°C durante una hora. Efectuar una dispersión de KBr para obtener el espectro de infrarrojo de lo cual resultan las siguientes bandas: en el rango de 1620-1605  $\text{cm}^{-1}$ , en el rango de 1590-1580  $\text{cm}^{-1}$ , a 1605 y a 1550  $\text{cm}^{-1}$ .

Este espectro puede compararse con un estándar de referencia.

#### 5. Espectro de Ultra-violeta:

La reacción normal de los productos presenta 2 máximos a 230-234  $\mu$  y a 266-270  $\mu$  en alcohol isopropílico y ácido clorhídrico 0.1 N.

#### 6. Cromatografía en capa fina:

a.) Preparación de la placa con sílica-

gel.

b.) Se toma 1.0 ó 2.0 microlitros de una solución al 1% de clordiazepóxido en ácido acético 2 N.

c.) El solvente que se emplea es una solución de amoniaco-metanol (1.5:100 V/V).

d.) El tiempo de corrimiento es variable dependiendo de las placas.

e.) Puede revelarse con luz Ultravioleta cuya longitud de onda sea de 254  $\mu$ , o con spray acidificado Iodoplatinado, o con reactivo de Dragendorff, o con vapores de dióxido de nitrógeno, etc.

El valor del Rf obtenido deberá compararse con un estándar de referencia.

#### V.b) Identificación de Diazepán:

##### 1. Espectro de Ultravioleta:

Tómese una porción del polvo de las tabletas equivalente a 10 mg de Diazepán, disuélvase con 10 ml de acetona, filtrar y evaporar el filtrado, secarlo bajo corriente de nitrógeno, disolver el residuo en 2 ml de ácido sulfúrico 0.1 N; la solución exhibe una fluorescencia verde bajo longitud de onda de luz ultravioleta, exhibe 3 máximos que se localizan a  $242 \text{ m}\mu \pm 2 \text{ m}\mu$ ,  $285 \text{ m}\mu \pm 2 \text{ m}\mu$  y  $368 \text{ m}\mu \pm 2 \text{ m}\mu$  en metanol-ácido sulfúrico 0.1 N y-

tomando el valor de absorción de 14.5.

## 2. Espectro de Infrarrojo:

El espectro de infrarrojo de una muestra patrón de KBr, presenta las siguientes bandas características para Diazepán: en el rango de 3390, en el rango de 1680 y 1560 y en el rango de 1480.

## 3. Método Polarográfico:

Una sola reducción tiene el Diazepán y ha sido observada por varios investigadores en sistemas acuosos, la reducción se le ha atribuido al grupo  $-C=N-$  y la corriente de difusión es proporcional a la concentración en el rango de  $2 \times 10^{-4}$  a  $2 \times 10^{-7}$  M.

## 4. Titulación no acuosa:

Puede titularse el Diazepán en anhídrido acético, usando ácido perclórico en ácido acético y clorhidrato de azul nilo como indicador. Cada mililitro de ácido perclórico 0.1 N equivale a 28.48 mg de Diazepán.

## 5. Cromatografía en Capa Fina:

a.) Usar 30 microlitros de Diazepán como muestra de solución y 10 microlitros de una solución de Diazepán estándar en acetona contenién-

do 15 mg por mililitro y acetato de etilo como solvente, se procede, de la siguiente manera:

b.) Preparar una solución de Diazepán conteniendo 50 mg/ml sobre una placa para cromatografía cubierta de 0.25 mm de sílica gel.

c.) Agregar 10 microlitros de muestra y 10 microlitros de solución estándar conteniendo 50 mg/ml.

d.) Permitir que los puntos se sequen y desarrollar la cromatografía en una cámara saturada con el solvente (acetato de etilo y n-heptano - 1:1).

e.) Desarrollar o localizar los puntos rociando una solución de potasio iodoplatinado.

f.) El punto (púrpura) del estándar y el punto (púrpura) de la muestra deben coincidir así como sus R<sub>f</sub>s.

Potasio Iodoplatinado. Disolver 200 mgs de clorhidrato platínico con 2 ml de agua, mezclar con una solución de potasio de yoduro (1 en 25) 25 ml de agua hasta tener 50 ml.

## CAPITULO VI CONCLUSIONES

1. Los tranquilizantes menores como son el grupo del Diazepán y Clordiazepóxido, actualmente son las drogas posiblemente mas frecuentemente utilizadas y las mas populares por su fácil adquisición por el público, lo que está creando el problema de la farmacodependencia a ellas.

2. Los problemas que genera la farmacodependencia en el Mundo van en aumento, a pesar de los esfuerzos efectuados por los Gobiernos y las Organizaciones Internacionales para fiscalizar la producción, la distribución y demás operaciones que se efectúan con ellas, conscientes de la obligación de prevenir y combatir ese mal, se reafirma que el uso de estupefacientes debe limitarse para fines médicos y científicos.

3. En la lucha contra el tráfico ilícito de estupefacientes, se decomisan grandes cantidades de formas farmacéuticas, en las cuáles es necesario identificar sus principios activos y no basarse solo en su presentación, como acostumbran hacer algunos autodeterminados "expertos" que únicamente tienen colección de formas farmacéuticas con fines de exhibicionismo, sin ninguna seriedad científica.

4. Se recomienda tener métodos de análisis rápidos, confiables, sensibles y sobre todo que requieran de material sencillo, barato y de fácil adquisición en el País para su elaboración. Es necesario identificar por lo menos químicamente a los componentes de los productos farmacéuticos, si no se dispone de algún otro procedimiento o equipo. En esta forma se ayudará de inmediato a las personas encargadas de impartir Justicia.

5. Es necesario poseer una colección de estándares de referencia de todas las sustancias de posible uso indebido (psicotrópicos y estupefacientes). De esta manera podemos obtener espectros de infrarrojo, de ultravioleta. Además cromatogramas (gas, papel, capa fina, etc.) que por comparación con ellos nos darán un resultado rápido y muy exacto. Desde luego que se tendrá actualizada con sus correspondientes estándares.

6.- Los métodos de análisis presentados son representativos, convenientes, rápidos y sencillos. Pueden llevarse a cabo otros métodos de análisis como son: Cromatografía de gas, Espectrometría de masas. Resonancia Magnética Nuclear. Pero existe el inconveniente de que la mayoría de los laboratorios no poseen aparatos costosos como los que requieren estos procedimientos, razón por la que se buscó la forma mas sencilla y barata para identificar a las sustancias de que se trata sin ocuparse de procedimientos irrealizables y que únicamente se utilizan para hacer propaganda personal, a los "técnicos" que los proponen y no para el

buen funcionamiento de la Institución a la que sirven.

7. La Procuraduría General de la República con este procedimiento ayuda a los laboratorios de Policía al conocimiento e identificación de este grupo de substancias.

## BIBLIOGRAFIA

1. Drill A. V.  
Farmacología Médica  
Editorial Fournier S.A.  
México 1973.
  
2. Gilman A. y Godman S.L.  
Bases Farmacológicas de la terapéutica  
Editorial Interamericana  
México 1974.
  
3. Calabres E. A.  
Toxicología  
Editorial Kapelusz S.A.  
Buenos Aires, Argentina, 1969.
  
4. Louria B. D.  
Las Drogas que son y como combatirlas  
Editorial Diana.  
México, 1972.
  
5. Erickson M. M., Stevens C.S. y White L. W.  
Chemistry for the Clinical Laboratory  
The C.V. Mosby Company  
Saint Louis, 1976.

6. Goth A. Dr.  
Farmacología Médica, Principios y Conceptos  
Editorial Interamericana  
México, 1976.
  
7. Insolation and Identification of Durgs in Pharma-  
ceuticals body fluids and post-mortem material.  
Edited by Clarcke C.E.G., asisted by Judith --  
Berle.
  
8. The Merck Index  
And Encyclopedia of Chemicals an Drugs  
Eight Edition  
Published by Merck & Co., Inc., Kahway, N.J.,  
U.S.A., 1968.
  
9. Chrestensen E.H.,D.Sc. and Luginbyhl T.T.  
Registry of Toxic Effects of Chemical Substan--  
ces., U.S. Deparment of Healt, Education and -  
Welfare  
Public Healt Service, Center for Disease Con--  
trol, June 1975.
  
10. National Drug Code Directory, Prepared by the  
Office of Scientific Coordination, Bereau of --  
Drugs, Food and Drug Administration Public --  
Health Service, Washington, D.C. 20204,  
June 1971.

11. Cartensen, J.T., K.S.E. Thermodynamic and Kinetic, Aspects of Parenteral Benzodiazepines. Bulletin of the Parenteral Drug Associations. -- 25:4; 193-203 1971.
12. Schwartz, M.A. Koechlin, B.A., Metabolism - of Diazepam in rat dog and man, The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 149:3; 432-435 1965.
13. Rosenstein E. Dr. Diccionario de Especialidades Farmacéuticas - Ediciones P.L.M.S.A. 22ava. Edición Mexicana, 1975.
14. Breenblatt, D.J. y Shader, R.I.: Benzodiazepines in Clinical Practice, 305 p.p. Raven Press Books, Ltd. Nueva York, 1974.
15. Hernández-Peón, R. y Rojas-Ramírez, J.A.: - Central mechanisms of tranquilizing, anticonvulsant, and relaxant actions of RO-4-5360, Int. - J. Neuropharmacol 5:263-267, 1966.
16. Jarvyk, M.E.: Drugs used in the treatment of - psychiatric disorders En: Goodman, L.S. y -- Gilman, A. The pharmacological basis of therapeutics, 4th. ed. the Mac Millan company, -- 1970.

17. Landaver, A.A. Pocock, D.A. y Proot, F.W.: The effect of Medazepam and alcohol on cognitive and motor skills used in car driving. *Psychopharmacologia* 37:159-168, 1974.
18. Langfeldt, T.: Diazepam-induced play behavior in cats during prey killing. *Psychopharmacologia*, 36:181-184, 1974.
19. Zbinden, G. y Randall, L.O.: Pharmacology of Benzodiazepines: Laboratory and clinical correlations. *Adv. Pharmacol.* 5:213-291, 1967.
20. CEMEF  
Curso Básico de Identificación de Estupefacientes y sustancias análogas.  
México, Diciembre de 1973.
21. Handbook of Pharmacology  
The Actions and Uses of Drugs  
2da. Edición 1962.
22. Litter M.,  
Farmacología Experimental y Clínica  
Editorial El Ateneo  
5a. Edición. Argentina (1970)

23. Pérez M. Ma. del Carmen  
Estudio de la Estabilización de una Formulación  
de Diazepam  
Solución inyectable frente a cambios térmicos y  
de pH  
Tesis UNAM, 1976.
  
24. Martínez O. M.  
Presentación y forma farmacéutica de 125 dro-  
gas de abuso  
Tesis UNAM, 1976.
  
25. National Formulary XII Ed. Pág. 85.
  
26. National Formulary XIII, U.S.A. (1970).
  
27. United States Pharmacopeia, (1973).
  
28. Stern Stern Ellen  
Compilacion Bibliográfica de Farmacopeas y -  
Libros Semi-Oficiales  
Tesis UNAM, 1969.
  
29. The Dispensatory of the United States of  
América 27 th.

*"Jesús Estrella"*  
521~20~73  526~01~76  
BOLIVIA No. 4