

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA



CONTRIBUCION AL ESTUDIO DE LOS ESTUPEFACIENTES:  
ETILMETILTAMBUENO ETONITAZENA ETORFINA  
FALCODINA FENOPIRIDINA FENTANIL

T E S I S  
Que para obtener el título de:  
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO  
p r e s e n t a :  
GUADALUPE MENDOZA RAMOS

México, D. F.

1978



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 1978

M.T. ~~286~~ 284

MECHA \_\_\_\_\_ 284

PROC \_\_\_\_\_



Jurado asignado originalmente según el tema

PRESIDENTE	Prof. IGNACIO DIEZ DE U.
VOCAL	Profa. ETELVINA MEDRANO
SECRETARIO	Prof. ENRIQUE CALDERON G.
1er. SUPLENTE	Prof. CESAR DOMINGUEZ C.
2do. SUPLENTE	Prof. ANA MARIA MENDEZ C.

Sitio donde se desarrollo el tema.

Biblioteca de Fisiología de la Facultad de Medicina

Biblioteca de la Facultad de Química UNAM.

Biblioteca del Instituto de Química UNAM.

Biblioteca de la ONU.

Biblioteca del Hospital 20 de Noviembre ISSSTE.

DIRECTOR DE TESIS:

IGNACIO DIEZ DE URDANIVIA

SUSTENTANTE:

MARIA GUDALUPE MENDOZA RAMOS

## I N D I C E

- I. Introducción
- II. Lista de las sustancias estudiadas.
  - a). Presentación comercial
- III. Generalidades
  - a) Origen
  - b) Síntesis
  - c) Porque se les considera estupefacientes
- IV. Vías de administración
- V. Acción sobre el organismo
  - a) Efectos clínicos
  - b) Tratamiento
- VI. Identificación Química
- VII. Conclusiones
- VIII. Bibliografía

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

Después del aislamiento de la morfina por Serturmer (1803), y en el esfuerzo de encontrar algún compuesto libre de efectos depresores respiratorios y de farmacodependencia, presentados por la morfina, presentados por la morfina, se han obtenido hasta la fecha una gran cantidad de sustancias semisintéticas y sintéticas. Para dar una idea de las que se han obtenido, en 1928; 11 fármacos eran controlados como narcóticos, en 1938; 18, en 1949; 19 y en 1958 no menos de 65, aumentando así hasta la fecha. (15)

Así se han obtenido derivados de la morfina, de la fenilpiperidina, de la serie de la metadona, tiambutenos, nitrobenzimidazoles y compuestos varios en los que se han observado una acción analgésica.

En ésta búsqueda, se han obtenido por sustituciones en la molécula de la morfina, levorfanol, metadona, oximorfona y fenzacina, del grupo metilo del átomo de nitrógeno por el grupo N-alilo, - sustancias con grados variables de acción antagónica de los narcóticos siendo la excepción la - - N-alilnormeperidina. Y no solamente la sustitución por el grupo alilo da como resultado tales sustancias, sino también por otros grupos tales como metalilo, propilo, isobutilo, propargilo o ciclopropargil metilo. (34)

Sin embargo, no se ha encontrado ningún compuesto sin el efecto de farmacodependencia que es quizá el más indeseable, y el que en diferentes -

grados han presentado todos los compuestos similares a la morfina.

Todos han sido cualitativamente semejantes a la morfina en su acción farmacológica pero ésta gran gama de sustancias ha hecho que clínicamente se disponga de varios fármacos, ya que algunos pacientes toleran más una sustancia que otra.

Por su efecto de farmacodependencia, éstos narcóticos deben ser controlados y su identificación es muy importante, por lo que debe ser lo más completa posible. Pero la gran cantidad de nuevos analgésicos narcóticos que han salido al mercado, han hecho que ésta identificación sea cada vez más laboriosa y que no haya una forma rápida de una identificación absoluta por la cual un analgésico se diferencie de otro, deben utilizarse todas las pruebas disponibles para su identificación difracción de rayos X, espectrofotometría ultravioleta, infrarrojo, cromatografía de papel, gases,  $R_f$ , - constantes físicas, pruebas de color, etc. (39)

El presente trabajo es una recopilación de los estudios publicados de seis analgésicos narcóticos desde su obtención hasta la fecha.

## II. LISTA DE SUSTANCIAS ESTUDIADAS. PRESENTACIONES COMERCIALES.

### 1). ETILMETILTAMBUENO.

N-etil-N-1-dimetil-3,3-di-2-tienilalilamina; -  
3 etilmetilamino-1,1-di(2'-tienil)but-1-eno; -  
Emetibutin; Etilmetiambuteno.

Tiene presentación comercial solamente en el -  
Japón con el nombre de Ohton. (19)

### 2). ETONITAZENA.

1- [(2-dietilamino)etil] -2-(p-etoxibencil)-5-  
nitrobencimidazol.

No existe presentación comercial de Etonitaze-  
na, pero es importante para estudios de farma-  
codependencia.

### 3). ETORFINA.

Tetrahydro-7 $\alpha$ -(1-hidroxi-1metilbutil)-6,14-en-  
do-etenooripavine; 7,8-dihidro-7 $\alpha$ - [1(R)-hi-  
droxi-1-ketil butil] 0<sup>6</sup>-metil-6,14 endo-eteno-  
morfina; 7  $\alpha$  [1(R)-hidroxi-1 metilbutil] 6,14-  
endo-etenetetrahydro oripavine; 19 propilorvi-  
nol; tetrahydro-7 $\alpha$ (2-hidroxi-2 pentil)-6,14-  
endo etenooripavine.

### 4). FOLCODINA.

3- [2-(4-morfolinil)etil] morfina; tetrahydro-  
-1,4-oxazinil metil codeína; 3-(2morfolinoe-  
-til)-morfina;  $\beta$  morfolinoetil morfina; Homoco-  
deína; Ethnine; Glicodine; Memine; Codilen; Hi-  
bernil; Pectolin; Prodromine; Weifacodine. Las  
siguientes presentaciones se encuentran en In-

glaterra.

Jarabe citrato de Folcodina (.P.C.)

folcodina.....	8 mg	escencia de cloroformo...	0.6 ml
ac. cítrico....	80 mg	jarabe.....	4.0 ml

Dosis: 2-4 ml

Jarabe de folcodina (A.P.F.)

folcodina.....	5 mg	sol. de amaranto....	0.1 ml
ac. cítrico....	50 mg	glicerina.....	1.0 ml
escencia de cloroformo...	0.3 ml	jarabe.....	5.0 ml

Dosis: 5-10 ml

Jarabe de folcodina C.F. (A.P.F.)

jarabe de folcodina.....	2.5 ml
jarabe.....	2.5 ml

Dosis: niños mayores de 2 años  
10 ml; menores de 2 - -  
años 5 ml.

Jarabe de folcodina (B.P.C..B.N.F.)

jarabe de folcodina concentrado.....	2.5 ml
jarabe.....	2.5 ml

contiene 5 mg por cada 5 ml      Dosis: 5 ml.

Jarabe de folcodina concentrado (B.P.C..B.N.F.. 1966)

folcodina.....	10 mg	sol. de tetrazina...	0.1 ml
ac. cítrico....	100 mg	sol. de amaranto....	0.1 ml
escencia de cloroformo..	0.75 ml	jarabe.....	5.0 ml

Dosis: 5 ml.

Cofolco (Wade)

Cada 5 ml. de jarabe contiene:

folcodina.....	5.63 mg	cloroformo.....	0.0079 ml
mentol.....	1.41 mg	anis.....	0.0158 ml
eucalipto.....	0.0026 ml	hidrato de terpina en una base coloidal.....	2.82 mg

Dosis: 10 ml 4-5 veces al día;  
para niños de 2.5-5 ml

Cofolcoids (Wade) pastillas que contienen:

folcodina..... 4 mg	aceite de anis..... 0.024 ml
eucalipto..... 0.004 ml	hidrato de terpina. 16 mg
cloroformo.... 0.012 ml	

Dosis: 1-2 pastillas cada 3-4 h

Ethnine (allen and Hanburys)

Contiene por cada 5 ml de jarabe:

folcodina..... 5 mg

Folcodil (Norton: Vestric) jarabe.

Contiene por cada 5 ml

folcodina..... 4 mg

cloruro de efedrina.... 4 mg

Dosis: 10 ml 3 veces al día; -  
para niños de 2.5-5 ml.

Folcovin (Rybar) jarabe.

Contiene por cada 5 ml de agua:

folcodina..... 4 mg

Folgual (Rybar) jarabe

Contiene por cada 5 ml:

folcodina..... 5 mg

cloruro de efedrina.. 15 mg

citrato de butemato.. 15 mg

gualfenesin.... 50 mg  
se sugiere como diluyente  
agua.

Dosis: 5-10 ml 3-4 veces al  
día; niños 2.5-5 ml.

Pavacol (W.B. Farmacéutica) jarabe.

Contiene por cada 5 ml:

folcodina..... 5 mg

cloruro de papaverina.. 1 mg

tintura de jengibre.. 0.005 ml

alcohol..... 0.055 ml

glicerina..... 0.5 ml

tintura de pimiento. 0.02 ml

balsamo de tolú.... 2.25 mg

aceite de clavo.... 1.0 mg

aceite de anis..... 0.35 mg

aceite de menta.... 1.0 mg

jarabe de azúcar... 2.25 g

cloroformo..... 0.0125 ml

(se sugiere como diluyente jarabe)

Dosis: adultos 5-10 ml; niños  
2.5-5 ml 3-5 veces al-  
día.

## Pavacol Diabético.

Un jarabe para la tos que contiene lo mismo que el Pavacol excepto que son eliminados los carbohidratos.  
(se sugiere como diluyente solución de sorbitol).

## Focil (Ayrton, Saunder) jarabe

Contiene por cada 5 ml:

folcodina.....	5 mg	mentol.....	1 mg
extracto liq. de cocillana	0.08 ml	glicerina.....	0.626 ml
extracto liq. de euforbia.	0.2 ml	elixir de cáscara.	0.15 ml
extracto liq. de serpentaria	0.02 ml	tartrato de antimonio po-	
extracto liq. de squill...	0.02 ml	tásico.....	500 g

Dosis: 5-10 ml cada 3-4 hrs.

## Folcomed (Medo-Chemicals) jarabe

Contiene por cada 5 ml:

folcodina..... 5 mg  
cloruro de papavarina..... 1.25 mg

Dosis: 10-30 ml

## Falcomed Diabetic (medo-Chemicals).

Un jarabe que está libre de azúcar.

## Folcomed concentrado (Medo-Chemicals) jarabe

Contiene por 5 ml:

folcodina..... 19 mg  
cloruro de papaverina..... 5 mg

Dosis: 5-7.5 ml 3 6 4 veces al día.

## Folcomed concentrado para diabéticos (Medo-Chemicals) jarabé libre de azúcar

## Falcomed pastillas

Cada una contiene:

folcodina..... 4 mg  
cloruro de papaverina..... 1 mg

## Pholoz (Ayrton, Saunders) pastillas

Contienen:

4 mg de folcodina en una base mentolizada.

Dosis: 1 cada 2 hr.

## Pholtex (Riker)

Una mezcla que contiene por cada 5 ml:

folcodina..... 15 mg  
feniltoloxamina... 10 mg

se sugiere como diluyente jarabe o mucílago de tragacanto

Dosis: adultos 5 ml 2-3 veces;-  
niños 2.5-5 ml 2 veces -  
al día.

## Pholtussa (Philin Harris) jarabe

Contiene por cada 5 ml:

folcodina..... 4 mg  
tintura de ipecacuana.. 0.075 ml  
jarabe de grosella negra... 2.5 ml

se sugiere como diluyente jarabe.

Dosis: adultos 5-10 ml  
niños 2-4 ml

## Rubelix (Pharmax) jarabe

Contiene por cada 5 ml

folcodina..... 4 mg  
cloruro de efedrina.... 6 mg

se sugiere como diluyente jarabe.

Dosis: adultos 10 ml 3-4  
veces al día; niños 2.5-  
5 ml; infantes 1.25 ml.\*

## Rybar Diabetic (Rybar) jarabe libre de azúcar.

Contiene por cada 5 ml:

folcodina..... 2 mg  
fosfato de codeína. 8 mg  
citrato de butitamato.. 6 mg

extracto liq. de ipecacuana.. 8 mg  
extracto liq. de squill..... 16 mg

se sugiere como diluyente agua.

Dosis: 5-10 ml cada 3-4-  
hr.

## Sancos (Sandoz)

Contiene por cada 5 ml:

folcodina..... 5 mg  
mentol..... 1.1 mg  
jarabe..... 5.25 mg

glicerina... 750 mg

se sugiere como diluyente jarabe.

Dosis: 10 ml.

## Jarabe compuesto Sancos.

Contiene por cada 5 ml:

folcodina.....	5 mg	mentol....	1.1 mg
cloruro de pseudoefedrina..	20 mg	glicerina...	750 mg
maleato de clorfeniramina..	2 mg		

se sugiere como diluyente jarabe.

Dosis: 10-15 ml cada 6 hr.

## Sednine (Allen and Hanburys) jarabe

Contiene por cada 10 ml:

folcodina.....	15 mg
cloruro de pseudoefedrina....	60 mg

se sugiere como diluyente jarabe.

Dosis: 10 ml 3-4 veces al día; niños de 6-12 años 2.5-5 ml.

## Terpacol (Ucal (Brook Parker) LTD)

Contiene por cada 5 ml:

folcodina....	6.1 mg	mentol.....	75 mg
hidrato de terpina...	3.05 mg	eucalipto...	0.0042 ml

se sugiere como diluyente jarabe.

Dosis: adultos 5-10 ml; niños 2.5-5 ml.

## Tussiex (Crookes)

Contiene por cada 10 ml:

folcodina.....	10 mg	cloruro de amonio..	375 mg
cloruro de efedrina..	18.75 mg	citrate de sodio...	75 mg

se sugiere como diluyente agua.

Dosis: 10 ml 2 veces al día después de los alimentos.

## Valledrine (Mayand Baker) jarabe

Contiene por cada 5 ml:

citrate de folcodina (equivalente a 4 mg de folcodina)	
tartrato de trimeprazine.....	5 mg
cloruro de efedrina.....	7.5 mg

se sugiere como diluyente jarabe.

Dosis: 5-10 ml 2-3 veces al día para adultos; niños 2.5-10 ml

Otras presentaciones (Todas en Australia) (47)

Adfol	Folcolin	Folcof	Foltusin
Duro-Tuss	Folevan	Sedlingtus	Pectolin
Foltrate			

5). FENOPIRIDINA.

1-(3-hidroxi-efenilpropil)-4 ac.fenilisonipec<sub>6</sub>tico etil ester; 1[ $\gamma$ -hidroxi- $\gamma$ fenilpropil] 4-fenil- 4 carbetoxipiperidina; 3-(4-carbetoxi 4 fenil piperidina)1-fenil-1-propanol; 1-fenil--3-[4' carbetoxipiperidina] 1-propanol; 1-(3' -hidroxi 3' fenil propil)-4-fenil 4 ac. piperidincarboxilico etil ester.

Presentación comercial en solución inyectable que contiene 1mg/ml, en ampolletas de 2 ml. En Suecia se conoce como Lealgin, y en Japón como Operidine. (40)

6). FENTANIL.

N-(1-fenetil-4 piperidil) propionanilida; - - N(1-fenetil 4 piperidinil)-N-fenil-propionamida.

Presentaciones comerciales: en Estados Unidos-Americanos.

Sublimaze.

Cada ml de solución inyectable contiene:  
fentanil.... 0.05 mg que provienen de 0.0785 -  
de citrato de fentanil.

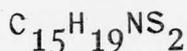
hidróxido de sodio para ajustar pH.  
ampolletas de 2 ml en cajas de 25.



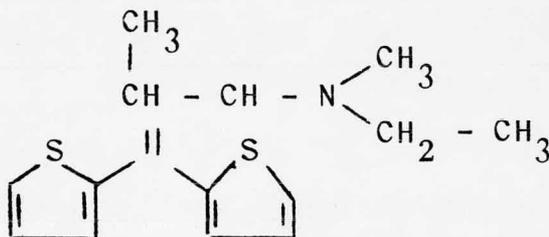
## III. GENERALIDADES.

## A. Origen.

## 1. Etilmetiltiambuteno



P.M. 277.46



## Composición.

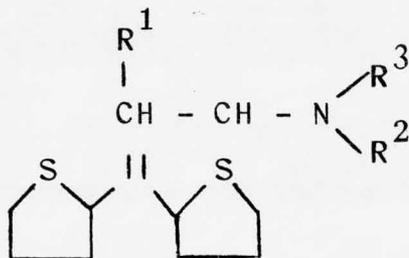
C- 64.94 %

H- 6.91 %

N- 5.05 %

S- 23.11 %

Etilmetiltiambuteno pertenece al grupo de las dietilalilaminas cuya fórmula general es



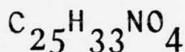
La actividad analgésica varía según el sustituyente  $R'$  y  $NR^2R^3$ , ésta actividad es más grande cuando  $R' = CH_3$  que cuando  $R' = H$  o cualquier otro susti-

tuyente, y tiene una variación pequeña en cuanto a los efectos similares a la atropina y a la actividad antihistamínica, pero éstos efectos y la actividad analgésica varían grandemente según el grupo amino.

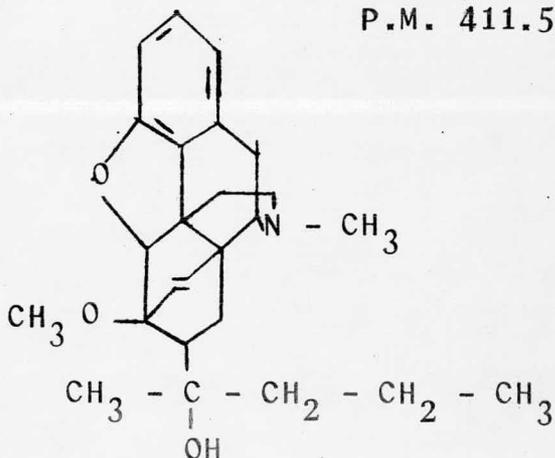
En general el sustituyente amino favorece la actividad analgésica, así como el antagonismo a la histamina, en diferentes grados y con algunas excepciones.

El etilmetiltiambuteno dentro de éste grupo muestra la mayor actividad analgésica. (1, 2, 23, 29)

## 2. Etorfina



P.M. 411.52

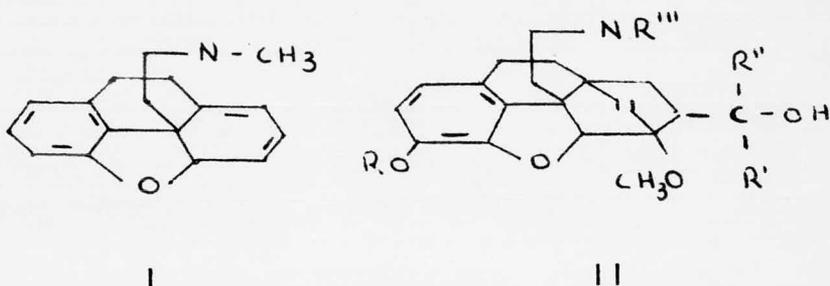


### Composición.

C-	72.96 %
H-	8.08 %
N-	3.40 %
O-	15.55 %

La Etorfina es un derivado de la tebaína (I), - que muestra una potencia analgésica mayor que - la morfina. Todos los derivados de la tebaína -

tienen una duración de acción menor que la de la morfina.



Estos compuestos no liberan histamina, aunque se usen dosis superiores a las que se requiere para producir analgesia.

Algunas modificaciones de la molécula de la tebaína han sido estudiadas, y en algunos casos la acetilación del grupo fenólico, aumenta la actividad analgésica y en otros la reduce, la N-dimetilación de una base secundaria reduce su actividad, pero su acción analgésica siempre es superior a la morfina.

Estudiando la actividad analgésica, los alcoholes derivados de la tebaína (II) tienen una actividad óptima cuando:

en el derivado oripavine  $R = H$ , tiene más actividad analgésica que su correspondiente derivado -- cuando  $R = CH_3$ , la naturaleza del alcohol unido al C 7 es muy importante, los alcoholes terciarios muestran una actividad mayor que los secundarios.

$R'$  o  $R''$  del átomo de carbono, unido al C 7, debe --

ser pequeño preferentemente  $\text{CH}_3$

La mayor actividad analgésica se presenta cuando  $\text{R}''$  es un grupo alquilo, de una cadena de 3-6 átomos de C.

El alcohol terciario asimétrico, muestra un isomerismo óptico; habiendo una marcada diferencia en su potencia analgésica. El isómero de mayor punto de fusión tiene más actividad analgésica.

El átomo de N debe ser terciario, la correspondiente amina secundaria es menos activa.

Se piensa que la rigidez molecular de los miembros de ésta serie contribuye a que se unan más fuertemente al sitio receptor, y que de ésta manera pueda explicarse su gran actividad; otro factor pudiera ser el grupo en la posición 7 que parece tener una gran selectividad.

Todos los componentes de ésta serie no muestran gran diferencia entre su actividad analgésica y otras propiedades estudiadas, lo que sugiere que actúan en áreas del S.N.C., por las cuales pasan impulsos aferentes controlados por centros específicos, y que éstas áreas probablemente se encuentran en el sistema reticular y cerebro medio.

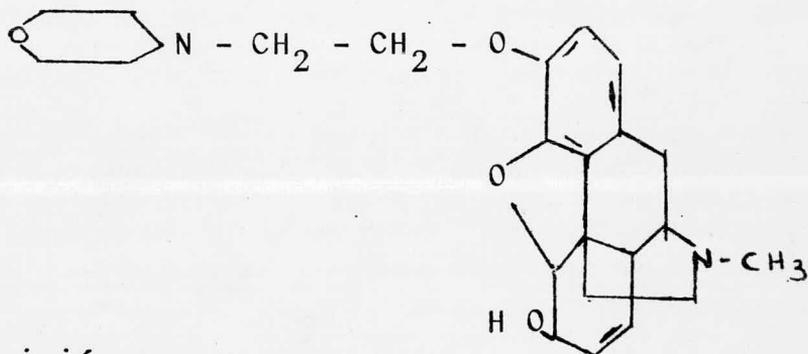
La etorfina provoca una depresión respiratoria mayor que la morfina, pero la sustitución del grupo N-metil en la etorfina por el radical alil, n-propil, n-pentil o diclopropilmetil, producen compuestos que manteniendo su alta actividad analgésica producen menos depresión respiratoria.

La sustitución del grupo N-metil por alil,- en los analgésicos narcóticos de otras series, como la serie de la morfina, morfina, benzomorfan - producen compuestos que actúan como compuestos antagonistas de los analgésicos narcóticos. (37, 38, 9)

### 3. Folcodina



P.M. 398.49



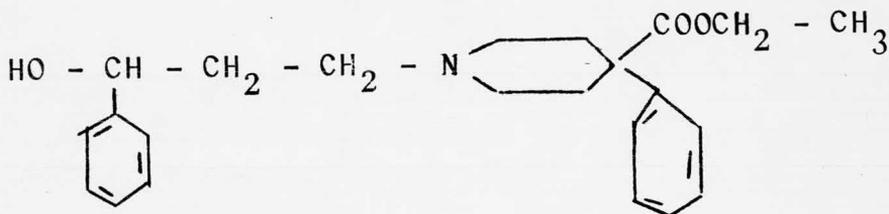
#### Composición.

C-	69.32 %
H-	7.58 %
N-	7.03 %
O-	16.06 %

## 4. Fenopiridina.



P.M. 367.47



Composición.

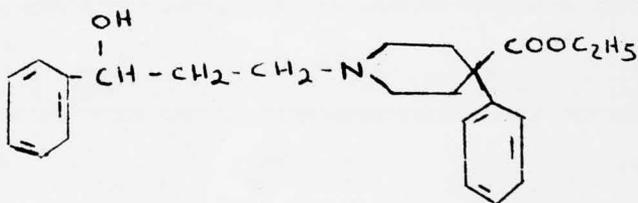
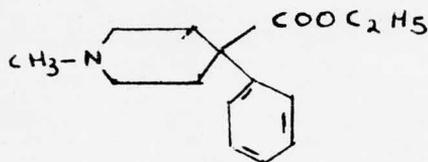
C- 75.17 %

H- 7.95 %

N- 3.81 %

O- 13.06 %

Fenopiridina (II) es un derivado de la Petidina (I). Buscando aumentar la actividad analgésica de la petidina una variedad de modificaciones químicas se han realizado dando como resultado una variedad de compuestos de mayor o menor potencia que la petidina.



En éstas modificaciones químicas, se observó que la sustitución del grupo carbetoxi ( $\text{COOC}_2\text{H}_5$ ) por el grupo propioxi ( $\text{OCOC}_2\text{H}_5$ ) aumenta la actividad analgésica 20 veces más (sin tomar en cuenta los sustituyentes probables unidos al átomo de nitrógeno). La actividad analgésica disminuye cuando el grupo carbetoxi ( $\text{COOC}_2\text{H}_5$ ) es sustituido por el grupo carbometoxi ( $\text{COOCH}_3$ ) o cuando el propionoxi ( $\text{OCOC}_2\text{H}_5$ ) es sustituido por el grupo acetoxi ( $\text{OCOCH}_3$ ).

Los esteres carbetoxi son cuatro veces más activos que los correspondientes esteres carbometoxi; y el ester propionoxi es tres veces más activo que los correspondientes esteres acetoxi.

Otro tipo de modificaciones a la estructura de la petidina son los sustituyentes en el átomo de nitrógeno de la piperidina, los N-sustituyentes tales como aralkil, propiofenona, morfolinoetil, alcoxi, fenoxialkil, son algunos posibles sustituyentes.

El derivado fenilpropil es 6 veces más activo

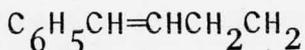
(  $\text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2$ ) que el correspondiente fe-

netil (  $\text{CH}_2 - \text{CH}_2$ )

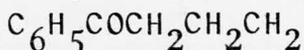
El fenilpropil es 7 veces más activo que el fenetilbutil. El fenetil y fenetilbutil son igualmente activos, el derivado fenilpropil es 160 veces más-

activo que el correspondiente N-bencil.

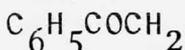
$C_6H_5CH=CHCH_2$  es 11 veces más activo que



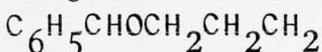
$C_6H_5COCH_2CH_2$  es 8 veces más activo que



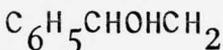
$C_6H_5COCH_2CH_2$  es mayor de 25 veces más activo que



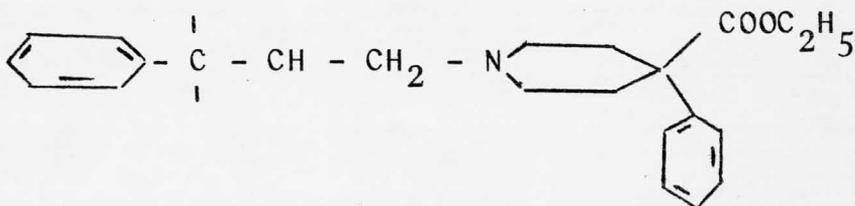
$C_6H_5CHOHCH_2CH_2$  es 8 veces más activo que



$C_6H_5CHOHCH_2CH$  es 50 veces más activo que



Así el derivado más activo es del tipo:



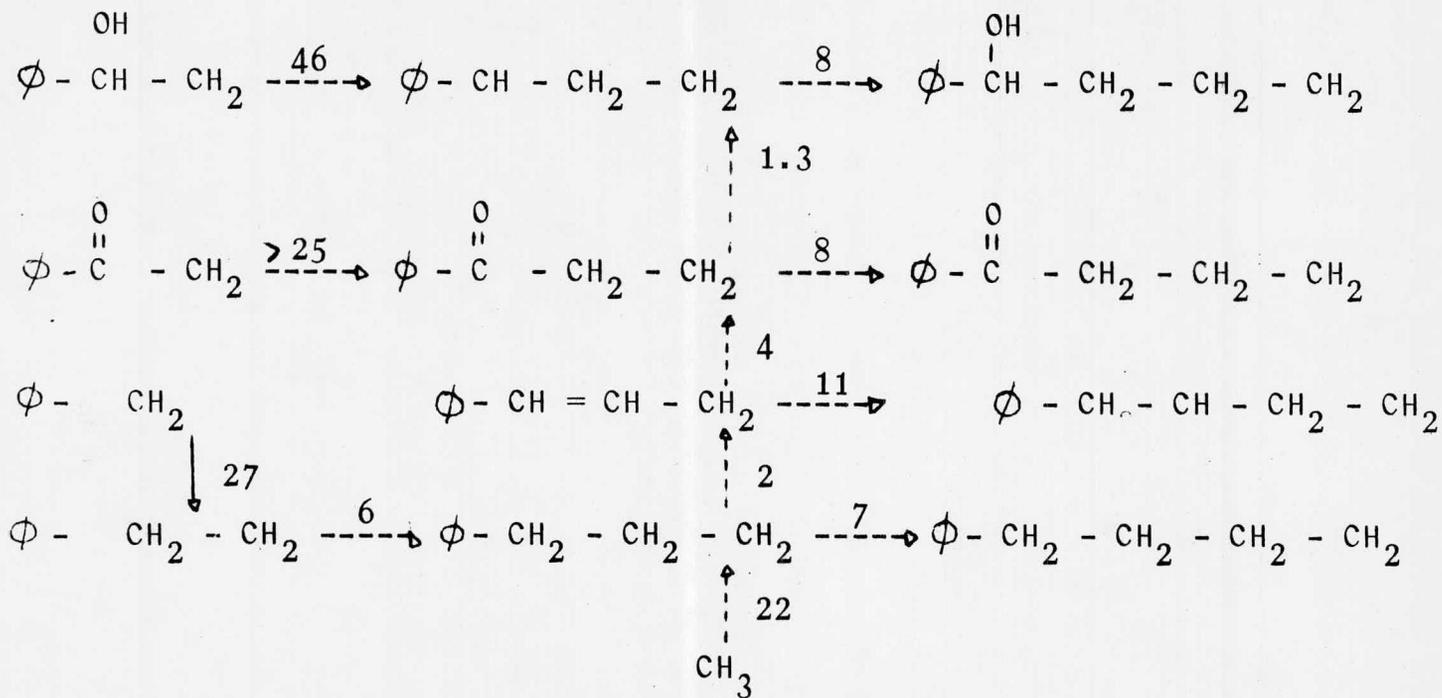
donde el grupo fenil está unido al átomo de nitrógeno por una cadena de tres átomos de carbono.

Resumiendo:



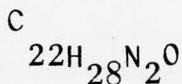
←----- aumento de actividad

Las N-sustituciones podrían resumirse así:

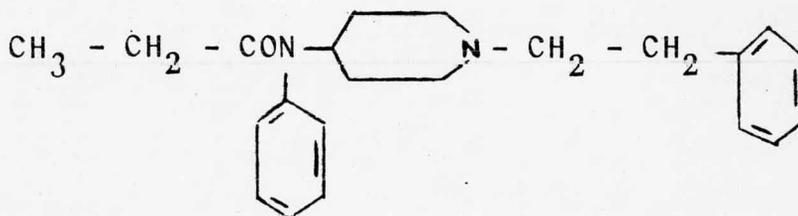


-----> aumento de actividad (36)

## 6. Fentanil



P.M.\*336.46



## Composición.

C-	78.53 %
H-	8.39 %
N-	8.33 %
O-	4.76 %

Se ha encontrado de ciertas 4 anilino-piperidinas (del que es prototipo el fentanil) que en el anillo fenil unido al núcleo de la piperidina a través del átomo de nitrógeno, está separado por cuatro átomos de la base nitrogenada, mientras que en otros narcóticos potentes, ésta cadena consiste de solamente tres átomos. (35)

## B. Síntesis.

### 1. Etilmetiltiambuteno.

El 3 etilmetilamino 1,1-di-2 tienil-1 buteno se prepara por la deshidratación del correspondiente aminoalcohol. Así en una solución de éter de butil litio (que se prepara con 51 g. de n-cloruro de butilo  $[0.55 \text{ mo}]$ , 8.3 g. de litio y - 300 ml de éter etílico anhidro), se mezcla con 38 g.  $[0.45 \text{ mo}]$  de tiofeno en 50 ml de éter etílico anhidro de baja normalidad, la mezcla se pone a reflujo 2 hrs., 23.8 g. de N-metil-etil acetato de propilamina y 50 ml de éter etílico anhidro se añade lentamente, moviéndolo y teniéndolo en una temperatura de  $-20^{\circ}\text{C}$ , la mezcla se agita 1.5 hrs. a temperatura ambiente - añadiéndole 75 g. de ácido acético glacial, hasta que la solución sea ácida, se filtra, lavándolo con éter etílico y resuspendiendo en cloroformo, tratándolo con un exceso de  $\text{NH}_3$ , el cloroformo se extrae con  $\text{H}_2\text{O}$  y se seca con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , el aceite rojo (42 g.) se cristaliza en alcohol etílico, produciendo 32 g. de 3 etilaminoetil-1-1-2-tienil-1 butanol. 11 g. de éste compuesto en 33 ml de HCl y 8 ml. de ácido acético glacial se calientan en baño maria por 12 min., la solución se vacía en agua y se trata con un exceso de  $\text{NH}_3$ , se libera la base extrayéndola con éter etílico y se lava el extracto con agua, se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se filtra con vacío, dando 8.5 g. de etilmetiltiambuteno.

Descripción.-

Polvo blanco granulado.

Soluble en agua.

Punto de fusión de la sal  $137^{\circ} - 8^{\circ}$

Es inestable en solución acuosa.

## 2. Etonitazena

Los dialkilaminoalkil-2 bencil-5 nitrobencimidazoles se preparan de 2 bencil-5 nitrobencimidazol o sus derivados de esteres reactivos de - dialkilaminoalcanoles o de 2 dialkilaminoalkil-5 nitroanilinas.

4.7 g. de cianuro de bencilo, 2.3 ml de etanol y 50 ml de cloroformo, se tratan con HCl gas seco a  $-10^{\circ}$ , para dar una solución saturada de cloruro de imino eter mezclándolas con 5.04 g. de 2- ( $\beta$  dietilamino)-5 nitroanilina, moviéndolas a  $25^{\circ}$  2 horas, y poniéndola a reflujo en movimiento 20 horas, la mezcla se extrae con HCl acuoso y el extracto se lava con  $\text{CHCl}_3$ , alcalinizándolo con  $\text{NH}_4\text{OH}$  y se extrae nuevamente con  $\text{CHCl}_3$  el extracto se lava con  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  acuoso y secarlo con  $\text{MgSO}_4$ , evaporar y recrystalar con eter etílico para dar 90% de 1- ( $\beta$ -dietilaminoetil) - 2 bencil 5 - nitrobenzimidazol. - El 1- ( $\beta$  dietilamino) etil 2 (p-etoxibencil) 5 nitrobenzimidazol se prepara sustituyendo en el grupo bencil el p-etoxi.

Descripción

Cloruro de Etonitazena.

P.F.  $162^{\circ} - 3^{\circ}$ .

Cristales blancos.

Soluble en HCl diluido.

### 3. Etorfina.

Los derivados de oripavina (I) son preparados de los correspondientes derivados de la tebaína, por reflujo en dietilenglicol alcalino para remover el metilo fenílico. El alcohol fenólico de composición ácida o básica pueden ser esterificados para dar ésteres ácidos. Los compuestos tienen la estructura I en la cual R y R' pueden ser H u otros grupos con excepción del sistema que contenga CH: C o CH aril. 6, 14 endoeteno - 7  $\alpha$  (1-hidroxi-1 etil) tetrahydro derivados de I son preparados de los derivados de la tebaína por reflujo de 8 partes del derivado por 60 de KOH, 150 de dietilenglicol, hasta formar una solución clara, en 10 volúmenes de H<sub>2</sub>O. Se hace reaccionar la mezcla diluída con 5 volúmenes de H<sub>2</sub>O, neutralizándola con NH<sub>4</sub>Cl saturada para preparar la base libre con <sup>4</sup>HCl 1/2 H<sub>2</sub>O preparada en HCl etanólico y precipitándola con éter etílico.

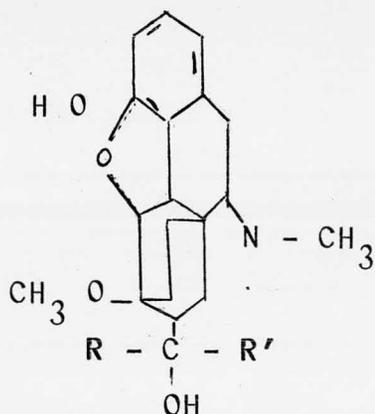
#### Descripción.

La base libre tiene un punto de fusión, de 215°  
El cloruro de etorfina tiene un P.F. de 266° -- 7°  
critales blancos.

Acetato de etorfina P.F. 195°

Isómero del cloruro 7 P.F. 290°

Etorfina es soluble en agua 1:30,000, soluble en etanol éter y cloroformo. Cloruro de etorfina es soluble en agua 1:40 y en etanol 1:30



I

### 3. Folcodina.

Folcodina se prepara usando cantidades equimoleculares de morfina y cloruro de N (cloroetil) - morfina.

Se mezclan 80 l. de etanol absoluto y 1.5 kg de Na moviéndolos bajo una temperatura menor de  $-50^{\circ}$  en una atmósfera de  $N_2$ , hasta que cese la producción de H, adicionando 10 kg. de morfina y 6.3 de cloruro de N cloroetil morfina, moviendo la mezcla en atmósfera de  $N_2$ . La mezcla se calienta lentamente hasta el punto de ebullición y se pone a reflujo 2 hrs. El residuo del destilado se mezcla con 25 l de agua, enfriándolo lentamente y mezclándola con 0.4 l. de una solución acuosa de NaOH al 30 %, las paredes del vaso se raspan con una varilla de vidrio para inducir la cristalización, los cristales se lavan con agua y el peso del producto seco es de 11 kg. de folcodina: 0.8 kg. de folcodina puede recuperarse de las aguas madres, lavándolo con agua, con repetidas extracciones con  $CHCl_3$  y después con extracciones con etil metil cetona, ajustando el pH del extracto de las

aguas madres a 8.5 da un precipitado de 300-500 g. de morfina sin reaccionar que se pueden recuperar. Se obtiene de un 89-91 % de folcodina.

#### Descripción.

Polvo blanco.

Inodoro, de sabor muy agradable.

Soluble en agua (1:50), en alcohol (1:3), muy soluble en acetona, cloroformo, benceno, ác. clorhídrico diluido, ligeramente soluble en éter, insoluble en clorocresol.

pH de 9.5 - 9.8 en solución acuosa al 2 %.

P.F. de base libre 99°, monohidrato de folcodina 91°

Rotación específica óptica en una solución de alcohol (95%) al 2% es de -91° a -94°

Cuando se pesa a peso constante a 105° no se pierde menos del 3.9 ni más del 4.5 % de su peso.

Las soluciones de folcodina son esterilizadas manteniéndose de 98°-100°C por 30 min., con un bactericida o por filtración. Se almacenan en recipientes hermeticamente cerrados. (6)

#### 4. Fenopiridina.

4 fenil- 4 hidroxipiperidina (23 g.), 6 g. de paraformaldehído (1), 15.7 g. de c1ccc(cc1)C(=O)C 4.8 g. de HCl anhidro y 120 ml de etanol, mezclar y poner a reflujo 1 hora y enfriar. Añadir a la mezcla 6 g. de paraformaldehído a temperatura ambiente y evaporar el etanol, con vacío. El residuo se disuelve en agua, se alcaliniza con hidróxido de amonio 6 N, se extrae con hexano y el extracto se evapora. El residuo se di--

suelve en  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OOCH}_3$  y se precipita con una solución saturada de HCl, dando 3 (4 fenil- 4 hidroxipiperidina) propiofenona II.

24 g. de II se disuelven en agua, la solución se alcaliniza con  $\text{NH}_4\text{OH}$  6 N extrayéndose con cloroformo - éter etílico, y el extracto se seca y se evapora. El residuo se disuelve en 100-ml de metanol y la solución se añade poco a poco a la mezcla de 8.8 g. de  $\text{NaBH}_4$  y 300 ml de metanol. Después de moverla durante 6 horas el metanol se evapora con vacío, quedando un residuo sólido I- (3 fenil- 3 hidroxipropil)- 4 fenil - 4 hidroxipiperidina III. III se disuelve en una solución de HCl al 10% la solución se lava con éter etílico, la fase de éter etílico, se descarta y se alcaliniza con  $\text{NH}_4\text{OH}$  6N para separar y purificar III que se cristaliza enfriando a  $0^\circ$ .

Una solución de III en etanol se satura con HCl para precipitar IV. 15 g. de IV, 100 ml de piperidina, 35 ml de anh. acético se pone a reflujo una hora la mezcla, se enfría y la piperidina se evapora con vacío. El residuo se disuelve en  $\text{H}_2\text{O}$  y se alcaliniza con  $\text{NH}_4\text{OH}$  6N dando 1 (3 fenil- 3 acetoxipropil) 4 fenil- 4 acetoxipiperidina V como un aceite, se precipita con HCl saturado. Otros derivados se preparan similarmente.

Descripción.

Cristales blancos.

Inodoros, con sabor amargo.

Soluble en agua 1:50, en alcohol (90% 1:10 y -

en cloroformo 1:3, ligeramente soluble en acetona, e insoluble en éter.

P.F. del cloruro de fenopiridina 200° - 202°

Las soluciones se esterilizan en autoclave o por filtración.

## 5. Fentanil

Una mezcla de cloro-4 fluorobutiropfenona (10 partes) 5.5 partes del-(2,2,3,6 tetrahidro 4 piperidil)-2 bencimidazolina, 4 partes de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  y 0.1 partes de KI en 176 partes de 4 metil 2-pentanona (I) se mezcla y se pone a reflujo durante 64 hrs. La solución concentrada y el residuo oleoso se extraen con tolueno dando 1- [1-(4 fluorobenzoil) propil] 1,2,3,6, tetrahidro 4-piridil 2 benzimidazolina hidratada (II).

A una mezcla de N-(4 piperidil propionanilida)-(5 partes), 6.85 de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , 0.05 partes de KI en 120 partes de hexano, se añade lentamente cloruro de etil benceno (3.8 partes), en 24 partes de l, la mezcla se pone a reflujo 27 hrs. filtrándose caliente y concentrándolo, el residuo se extrae con éter propílico dando N- [1-( $\beta$ fenetil)-4 piperidil propionanilida (Fentanil)].

Descripción.

Polvo cristalino.

Sabor agradable, inodoro.

Un gramo se disuelve en 40 ml de agua, 140 de alcohol y 350 de cloroformo, 10 de alcohol metílico, ligeramente soluble en éter.

El fentanil se hidroliza en solución ácida, dando lugar al ácido propiónido, pero puede estar-

sin ningún cambio en solución alcalina.

Las soluciones son esterilizadas en autoclave -  
o por filtración.

Se almacenan en recipientes hermeticamente ce--  
rrados, protegidos de la luz.

### C. PORQUE SE LES CONSIDERA ESTUPEFACIENTES.

El estupefaciente es una sustancia narcótica que produce en el individuo un estado artificial de euforia o alejamiento de la realidad que conduce a la dependencia y que generalmente se aplica a ciertos compuestos del opio y cocaína.

El abuso de estupefacientes ha planteado un problema social, que ha dado lugar a leyes restrictivas y a una acción internacional concentrada en un Comité Experto de la Organización Mundial de la Salud.

Los seis analgésicos narcóticos aquí estudiadas caen dentro de ésta clasificación por ser derivados de la morfina y crear dependencia.

El problema de la farmacodependencia creado por éstas sustancias y otras es un problema que puede plantearse desde cuatro puntos de vista: legal, médico, psicológico y social.

Legalmente son estupefacientes aquellos compuestos que están sujetos a control y puntualizados en el código sanitario, y su producción, transporte, uso y todo lo relacionado con ellos está reglamentado en el Código Penal por considerarse drogas ilícitas.

La farmacodependencia desde el punto de vista médico se ha planteado como una enfermedad, sin duda una de las más complejas, donde interviene una multitud de factores etiológicos, gran parte de ellos desconocidos, y el farmacodependiente de-

be ser tratado como tal. La OMS ha definido a la farmacodependencia como un estado psíquico y a veces físico causado por la interacción entre un organismo vivo y un fármaco, caracterizada por modificaciones del comportamiento y por otras reacciones que comprenden siempre un impulso irreprimible por tomar el fármaco en forma continua y periódica a fin de experimentar sus efectos psíquicos y a veces para evitar el malestar producido por la privación (no se especifica la sustancia). (46)

Desde el punto de vista psicológico la farmacodependencia constituye una forma más de conducta desviada que satisface alguna necesidad del individuo.

Por otro lado la farmacodependencia es provocada por problemas sociales: pobreza, hacinamiento, desnutrición, migración, urbanización, desempleo, etc. La farmacodependencia como un problema social representa una desadaptación, desperdicio de las potencialidades humanas e inhibición de la capacidad transformadora del hombre.

En nuestro país, en el año de 1972 se creó la Organización del Centro Mexicano de Estudios en Farmacodependencia (CEMEF), el cual propone para la prevención, rehabilitación y tratamiento de la farmacodependencia la consideración de los cuatro aspectos antes mencionados: legal, médico, psicológico y social. (24)

#### IV. VIAS DE ADMINISTRACION.

Tanto la morfina como todos los analgésicos narcóticos semisintéticos y sintéticos, produce - efectos relativamente diferentes según la especie y la vía de administración.

##### 1. Etilmetiltiambuteno.

Después de la administración por vía subcutánea en el perro se observa una depresión respiratoria precedida ocasionalmente por hipernea, miosis y algunas veces ligera salivación.

Por vía intravenosa, causa una severa caída temporal en la presión sanguínea y un período breve de apnea y espasmo intestinales.

La administración oral produce vómito.

En el ratón por vía subcutánea produce hiperexcitabilidad, midriasis, reacción al fenómeno de Straub, insomnio, convulsiones, y la principal causa de muerte depresión respiratoria, aunque también es provocada por vía intravenosa.

En la rata por vía subcutánea causa período de excitación, depresión respiratoria y somnolencia. Depresión respiratoria es la causa principal de muerte.

No hay retardo en el crecimiento, cambios en el número de eritrocitos o daño de órganos internos.

La actividad analgésica es 1.7 veces más que la

de la morfina. petidino.

En conejos hay disminución de la temperatura, - después de la administración subcutánea. En gatos produce excitación y midriasis pero no vómito.

En el hombre se observa que después de la administración intramuscular produce somnolencia, - sueño, euforia, vértigo, rubor, prurito, sequedad de boca, fotofobia, dificultad de enfocamiento, visión borrosa, rara vez náuseas.

La presión sanguínea y frecuencia cardíaca no fueron significativamente afectadas. No se observa debilidad muscular ni vómito o náuseas.

Etilmetiltiambuteno no es activo cuando se administra oralmente en el hombre

La  $DL_{50}$  es más grande cuando se administra oralmente en ratones, que cuando se administra por vía subcutánea. La  $DL_{50}$  oral es de 192 mg/kg; - la  $DL_{50}$  subcutánea es de 88 mg/kg. (23, 29)

## 2. Etorfina

Por vía subcutánea produce en la rata y conejillos de indias catatonía, depresión respiratoria, analgesia, sedación, reducción de la motilidad intestinal. En la rata aumenta la actividad motora, con dosis muy pequeñas de 3-10  $\mu$ g/kg se observa midriasis, fenómeno de Straub. En el gato el efecto predominante es la excitación - con 3-10  $\mu$ g/kg alternados con períodos de depre

sión, se presenta además midriasis y ataxia. En el perro se observa catatonía, asociada con una total analgesia con 2-5  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , en éste morfina y etorfina se diferencia marcadamente, en que etorfina no produce emesis, excepto a dosis muy altas.

Su efecto narcótico es más prolongado y menos intensos que el de la morfina.

Con dosis bajas de 0.3-1  $\mu\text{g}/\text{kg}$  causa taquicardia y midriasis, con dosis mayores de 1  $\text{mg}/\text{kg}$  - produce temblores y cianosis, con una completa recuperación después de 23-47 hr.

En el sistema cardiovascular y respiratorio - etorfina causa en la rata bradicardia, disminución de presión sanguínea y disminución de frecuencia respiratoria, éstos efectos aparecen 20 min. después de su administración (con dosis de 6, 12 y 24 por kg) y dura de 30 min a una hrs.

Por vía intravenosa en el gato deprime el reflejo espinal polisináptico (0.03-0.06/kg).

En el perro se observa ataxia, miosis seguida de una profunda narcosis, con dosis altas produce salivación, bradicardia, depresión respiratoria y defecación.

Los efectos en el sistema cardiovascular y respiratorio fueron similares a los causados por vía subcutánea también se observa bradicardia con arritmias, disminución de la presión arterial, éstos efectos aparecen a los 10 min. después de su administración.

En los monos, la acción cardiovascular es cualitativamente igual a las observadas en el perro, gato, rata aunque los monos son ligeramente más susceptibles a la etorfina.

Con dosis de  $3 \mu\text{g}/\text{kg}$  en ardilla y mono Rhesus - produce narcosis y analgesia, con dosis de - -  $10 \mu\text{g}/\text{kg}$  produce una completa postración, apnea junto con cianosis (antagonizada por nalorfina-  $1 \text{ mg}/\text{kg}$ ). En los monos la respiración cesa después de la administración de  $1 \text{ mg}/\text{kg}$  recuperándose espontáneamente después de 1-2 min.

La morfina por ésta vía produce una excitación-violenta lo que no ocurre con etorfina.

Dosis de cloruro de etorfina que se requiere para producir del 80-100 % de inhibición del reflejo es pina en el gato.

Reflejo	No. de gatitos	Frecuencia de estimulación (puls/seg)	Dosis promedio ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ )
Extensor cruzado	4	10	0.28
Flexor	3	10 100	25.1 29.9
Rotuliano	3	0.1-1.0	6,300

Vía intramuscular por ésta vía los efectos son similares a los producidos por vía intravenosa.

Vía oral. Etorfina por ésta vía es menos efectiva. En monos y ardillas causan analgesia y narcosis con dosis de 300  $\mu$ g/kg o más.

Por vía sublingual en la rata, causa una depresión respiratoria menor que por vía subcutánea en dosis igualmente analgésicas aunque la depresión siempre es mayor que la que causa la morfina. Por ésta vía etorfina presenta su efecto máximo a los 15 min. y empieza a desaparecer a los 45 min.

Se ha observado que etorfina administrada por ésta vía no causa ningún efecto en el feto, cuando se administra a la madre. (5)

#### 4. Folcodina

En un estudio comparativo de algunos alcaloides derivados del opio se observó cuando se administró por vía oral que tiene una toxicidad en orden creciente como sigue: narcotina, folcodina, papaverina, etilmorfina, codeína. (3)

La dosis tóxica por vía intraperitoneal en el ratón es de 0.40 g/kg (el de codeína es de 0.60 g/kg). La  $DL_{50}$  por vía intraperitoneal es de 0.535 g/kg (codeína 0.104).

Por vía subcutánea la  $DL_{50}$  es de 0.01 g/kg (codeína 0.134).

Por vía intravenosa cuando se administra a perros normotensivos se presenta en raras ocasiones baja presión arterial. Este efecto es semejante al de la codeína y morfina, se debe principalmente a la vasodilatación periférica y a una liberación de histamina.

Cuando se administra por vía intraduodenal es ineficaz aún cuando se usan dosis cercanas a las tóxicas. (7, 10, 22)

## 5. Fenopiridina.

Fenopiridina es un analgésico que se usa mucho junto con un neuroleptico para producir neuroleptanalgesia. Se usa también como premedicación en la anestesia.

Con dosis intravenosas de 2-5 mg produce depresión respiratoria y apnea. El cloruro de fenopiridina (1-5 mg) y sulfato de morfina (10 mg) por 70 kg de peso tienen efectos comprobables de depresión respiratoria, éstos efectos son en fenopiridina de una duración más larga que en morfina.

Fenopiridina puede ser administrada a pacientes a los que se les ha administrado inhibidores de oxidasa monoamina.

Con dosis de 2 mg intramuscular y 1 mg intravenosa se observó que en algunos pacientes causó ligero aumento en la presión del conducto biliar al igual que morfina y petidina por lo que se consideran analgésicos inadecuados para usar

los en pacientes con enfermedad en el tracto biliar. (40)

## 6. Fentanil

Cuando se administra intravenosamente el citrato de fentanil produce una analgesia casi inmediata y una analgesia total en los siguientes - 3-5 min. con una duración de 20-30 min. la cuál es considerablemente más corta que el de la morfina y meperidina.

El efecto de una dosis intramuscular es más lenta de 7-8 min. y de duración más larga de 1-2 hrs.

La administración intravenosa causa una rigidez muscular torácica y la depresión respiratoria - es más probable por ésta vía, si la dosis se dá rápidamente, lo que ocurre rara vez cuando se administra intramuscularmente. Por ésta vía no hay cambios significativos en el pulso y presión sanguínea, por vía intravenosa puede ocurrir una disminución de leve a moderada del pulso o presión sanguínea.

Se ha reportado náuseas, vómitos, mareos, disturbios visuales, prurito, euforia.

Repetidas inyecciones de citrato de fentanil da como resultado un aumento en la actividad analgésica. El efecto residual de una dosis inicial de citrato de fentanil incrementa y prolonga la acción de dosis subsecuentes, por lo que las dosis deben ser ajustadas de acuerdo a ésto.

El efecto residual del fármaco suele extenderse hasta el período postoperativo, ésto debe considerarse antes de administrar dosis adicionales de citrato de fentanil cuando el paciente está en recuperación. Sin embargo el incremento de la dosis no prolonga la duración de la analgesia. (12, 40, 42, 47)

:

## V. ACCION SOBRE EL ORGANISMO.

### A. Efectos clínicos.

#### 1. Etilmetiltiambuteno.

Etilmetiltiambuteno es un analgésico narcótico, dos veces más potente que la petidina y 1/10 - que la morfina, con propiedades semejantes a la atropina y efectos antihistamínicos.

#### Analgesia.

Su actividad analgésica se ha probado en el hombre en estudios realizados en pacientes con dólor postoperativo de gangrena del pie y carcinima del seno, administrándoles diferentes dosis.

Así la administración de 50 mg tiene poco efecto o ninguno, ésta dosis es solo efectiva después de una hora, previa a otra dosis de 50 mg; la dosis de 100 mg de etilmetiltiambuteno - - - (1C50) sí produce en la mayoría de los casos - analgesia.

De acuerdo con los datos mostrados en la tabla I podemos decir que etilmetiambuteno tiene una marcada acción hipnótica, y que la dosis de 50-mg sirve para efectos positivos a inyecciones - posteriores.

La efectividad del etilmetiltiambuteno con dosis de 50 y 100 mg, comparadas con el cloruro de petidina, en el alivio del dolor severo o muy severo se muestra en la tabla IV, los resultados se - clasificaron como "alivio completo" o "alivio satisfactorio". Con los resultados de éste estudio -

comparativo, las siguientes dosis equivalentes pueden sugerirse.

50 mg de IC50 = 100 mg de cloruro de petidina

100 mg de IC50 = 100 mg de sulfato de morfina

### T A B L A I

Acción de varios fármacos en orden de su administración, en dolor asociado con gangrena del pie

Fármacos y dosis	Dolor		Tiempo (hrs.)	
	Antes	Después	Acción	Duración
IC50, 50 mg	3	3	----	0
IC50, 50 mg (1 hr. más tarde)	3	1	1/2	6 +
IC50, 50 mg	4	4	----	0
cloruro de petidina (100 mg)	4	0 d	----	5 +
IC50, 100 mg	3	0	1/2	4 1/2
IC50, 100 mg	3	0 d	1/2 d	6 1/2
IC50, 100 mg	3	0 d	1/2 d	8 1/2 d
sulfato de morfina (10 mg)	3	1	1/2	4 1/2
IC50, 100 mg	3	1	1/2	5 1/2
derivado de la metadona (5 mg)	3	3	----	0
IC50, 100 mg (1/2 hr. más tarde)	3	0 d	1/2	6 1/2 +

Escala del dolor: 0=no dolor 1=dolor ligero 2=dolor moderado  
4= dolor muy severo  
0 d= dormido

Duración de su acción.

La duración de acción de etilmetiltiambuteno se estudio comparativamente con el sulfato de morfina, petidina y los compuestos - 489C49 y 268C49 que pertenecen al grupo de las ditienilbutilaminas, mostrando etilmetiltiambuteno y sulfato de morfina la acción más prolongada (tabla III).

T A B L A II

Acción de fármacos en el dolor post-operativo en pacientes con carcinoma del seno

Fármacos y dosis	Dolor		Tiempo (hrs.)	
	Antes	Después	Acción	Duración
morfina, 32 mg	3	4	----	0
morfina, 50 mg	3	3	----	0
sulfato de morfina (16 mg)	3	1	1/2	4 1/2
cloruro de petidina (100 mg)	3	2	1 1/2	4 1/2
	3	2	1/2	2
	4	1	1/2	3
etilmetiltiambuteno (100 mg)	3	0 d	1 d	7 1/2
	4	0 d	1/2 d	9
	4	0 d	1/2 d	2 1/2
	3	0 d	1/2 d	5

T A B L A III

Duración de acción de algunos analgésicos

---

Fármaco	Dosis (mg)	No. de in- yecciones	Duración
morfina	10	22	5 hr. 24 min.
489C49	50	6	5 hr.
petidina	100	37	4 hr. 42 min.
268C49	75	12	4 hr. 36 min.
1C50	50	50	4 hr. 24 min.
	100	58	5 hr. 42 min.

---

T A B L A IV

Alivio del dolor severo o muy severo por  
1C50, petidina y morfina

Fármaco y dosis	Dolor antes de administrar el fármaco	No. total de inyecciones- ( ) No. de pa- cientes.	Inyeccio- nes que - proporcio- nan ali- vio com- pleto	Inyeccio- nes que - proporcio- nan alivio satisfacto- rio
50 mg 1C50	muy severo	22 (11)	5	12
	severo	<u>47</u> (26)	<u>21</u>	<u>33</u>
		69	26 (38%)	45 (65%)
100 mg 1C50	muy severo	14 (8)	7	13
	severo	<u>70</u> (37)	<u>56</u>	<u>69</u>
		84	63 (75%)	82 (98%)
100 mg de cloruro de petidina	muy severo	6 (6)	3	3
	severo	<u>48</u> (31)	<u>24</u>	<u>39</u>
		56	27 (48%)	42 (75%)
SO <sub>4</sub> de morfina	muy severo	11 (6)	6	9
	severo	<u>25</u> (21)	<u>18</u>	<u>25</u>
		36	24 (67%)	34 (94%)

Alivio satisfactorio= reducir el dolor a ligero o a cero de intensidad.

Los efectos secundarios que se observan después de la administración de etilmetiltiambuteno se muestra en la tabla V.

La presencia de sueño y somnolencia, fue una manera de evaluar la analgesia durante el período inmediato postoperativo, y es quizá uno de los efectos más fuertes.

Comparándolo con otros fármacos, el etilmetiltiambuteno tiene una acción analgésica verdadera, con 100 mg el efecto hipnótico es predominante y - más grande que con la morfina y petidina.

Rara vez se observó náuseas y vómito, y su - relación con el etilmetiltiambuteno fue difícil de - evaluar. No se observa debilidad muscular.

Etilmetiltiambuteno dá a la orina una coloración - que va de rosa a púrpura, cambiando a verde-café, - después de la administración de 50 y 100 mg. En pa- cientes que reciben de 100-150 mg se identifican en la orina pigmentos azules, rojos, amarillos y verde -amarillo. La prueba de indicán se efectuó saliendo positiva, suponiéndose entonces que eran derivados - del índigo, sin embargo éste color puede deberse a - los productos metabólicos del etilmetiltiambuteno - que son coloreados.

Efectos en la frecuencia respiratoria, presión san- guínea y frecuencia cardiaca.

Los efectos del etilmetiltiambuteno sobre - frecuencia cardiaca, presión sanguínea y frecuencia respiratoria son ligeras y difíciles de evaluar, ya que hay muchas variables que hay que tomar en cuen- ta. (25)

## 2. Etorfina

El cloruro de etorfina y cloruro de acetato- de etorfina son analgésicos narcóticos altamente po- tentes que han sido probados como sedativos en el - control de animales grandes y con metotrimeprazina-

para producir neuroleptanalgesia en perros durante procesos quirúrgicos veterinarios.

#### Analgesia.-

Etorfina tienen una acción más rápida que la morfina. El efecto máximo de morfina determinado por los valores obtenidos mínimos de la  $DE_{50}$ , ocurre entre los 5-15 min., mientras que la  $DE_{50}$  de etorfina determinada al  $x$  minuto no es significativamente diferente de la determinada a los 5 y 15 min. después de su administración.

La comparación de las  $DE_{50}$  de etorfina y morfina mostraron que etorfina por vía intravenosa es 150 veces más potente que la morfina, en el ratón, y 2000 veces más potente en la rata. Por vía subcutánea en la rata es 1700 veces más potente que la morfina; 8600 veces más potente en ratones y 850 veces más en el ratón. Por vía oral es menos activa cuando se administra a ratas y ratones, requiriendo se de 200-400 veces más la dosis que se requiere por vía subcutánea. (5)

T A B L A I

Potencia analgésica del cloruro de etorfina y sulfato de morfina, determinado en rata y ratón después de la administración intravenosa

Especie	Tiempo (min)	DE <sub>50</sub> (mg/kg) sulf. morfina	DE <sub>50</sub> (μg/kg) clor. etorfina
Ratón	1	2.43(1.4-4.2)	2.38(1.3-4.2)
	5	0.27(0.1-0.5)	1.77(0.9-3.3)
	15	0.49(0.2-1.0)	5.12(2.2-11.9)
Rata	1	2.10(1.6-2.8)	0.23(0.1-0.3)
	5	0.40(0.3-0.7)	0.21(0.1-0.3)
	15	1.60(1.1-2.4)	0.18(0.1-0.3)

Límite del 95% de confiabilidad entre paréntesis.

#### Depresión respiratoria.-

Este efecto es muy marcado en la etorfina comparándolo con la morfina. En estudios efectuados en animales (conejos), la frecuencia respiratoria disminuye hasta un 50% con una dosis de 0.72 μg/kg ésta depresión en la frecuencia respiratoria, es más grande que la observada en el volumen por min.

El volumen periódico respiratorio aumenta, y éste aumento depende de la dosis, y se presenta inmediatamente después de la administración de etorfina (éste aumento tan marcado del volumen periódico respiratorio no es característico de los analgésicos - narcóticos). Cuando se inyectan 2 μg/kg de etorfina por el método acumulativo, los cambios en el volumen por minuto y frecuencia respiratoria no son significativamente diferentes de los observados cuando se aplica la misma dosis en una sola inyección.

La depresión respiratoria está acompañada por una disminu

ción en la sensibilidad al  $\text{CO}_2$  que depende de la dosis administrada, observándose un aumento en la  $\text{pCO}_2$  sanguínea y disminución de pH. Con dosis de 1-2 g/kg hay una marcada disminución del carbonato asociada con acidosis severa.

En conejas embarazadas, la frecuencia respiratoria se aumenta en un 32 y 66 % (en hembras normales hay una disminución de 42 %), el volumen periódico disminuye en un 33-44 %. La elevación de la  $\text{pCO}_2$  y disminución del volumen por minuto fueron menores que los obtenidos en los grupos normales. Es posible que en presencia de progesterona el efecto de etorfina se reduzca. (48)

Los resultados obtenidos en los experimentos animales sobre los efectos de etorfina en el centro respiratorio son diferentes de los obtenidos en el hombre, en éste los efectos de etorfina son menores que los de la morfina y petidina. (8)

#### Toxicidad.-

Etorfina es relativamente más tóxica que la morfina, cuando se administra por vía subcutánea y oral, en dosis mínimas en rata y ratón. (5)

T A B L A    I I  
Toxicidad de etorfina y morfina  
en rata y ratón

Compuesto	Especie	Vfa	DL <sub>50</sub> (mg/Kg)
Cloruro de etorfina	ratón	V.l.	80 (71-91)
		s.c.	425 (370-489)
		p.c.	1865 (449-7679)
Sulfato de morfina	ratón	V.l.	221 (188-260)
		s.c.	506 (445-575)
		p.c.	1270 (1095-1472)
Cloruro de etorfina	rata	V.l.	5.3 (2.9-9.8)
		s.c.	53.4 (6.3-455.3)
		p.c.	71.9 (13.7-377.6)
Sulfato de morfina	rata	V.l.	100 (63.7-156.9)
		s.c.	170 (131-221)
		p.c.	461 (376-565)

95% de confiabilidad entre paréntesis.

En un estudio para conocer la distribución y excreción de etorfina, utilizando como antagonista de acción la ciprenorfina, efectuado en la rata, se observó que la principal ruta de eliminación es la vfa biliar y que a diferencia de la mayoría de los fármacos semejantes a la morfina que son excretados por la orina, etorfina teniendo una acción farmacológica muy similar a la de la morfina se elimina en las heces.

#### 4. Folcodina

En experimentos efectuados en animales, se ha observado que la folcodina tiene dos veces más la potencia antitusiva del fosfato de codeína, aunque produce igual que ésta una broncoconstricción perjudicial. (49)

No produce espasmos intestinales como la morfina y codeína, y no disminuye ni la amplitud ni el tono peristáltico en perros. En ratas de acción depresora de la actividad propulsora intestinal es 1/10 más baja que el de la morfina.

Tiene propiedades anticonvulsivas, y casi no tiene actividad analgésica. Clínicamente se usan dosis iguales a la de la codeína, para obtener una sedación satisfactoria que se obtiene entre los 10-20 min. (7)

#### Inhibición del reflejo de la tos.-

Se ha demostrado en experimentos del reflejo de la tos que están presentes dos mecanismos nerviosos aferentes. Uno tiene receptores aferentes en la tráquea y es excitado por estímulos mecánicos y el otro en el árbol traqueobronqueal que es sensible principalmente a gases irritantes.

En el estudio de la folcodina se han efectuado experimentos para investigar su acción en la respiración, reflejo de la tos y reflejo de Hering Brewer. Para éste estudio se utilizaron gatos anestesiados con pentobarbital sódico, aplicándose dos tipos de estímulos para producir la tos: mecánico y químico. El primero se obtuvo pasando un catéter de

polietileno por debajo de la tráquea y retirándola inmediatamente, y el segundo introduciendo aire - que contenía  $SO_2$  en la tráquea.

Folcodina en dosis incrementadas a intervalo de 10 min., produce una disminución en el esfuerzo expiratorio. La figura 1 muestra la curva de dosis respuesta comparada con el cambio en el volumen por min.

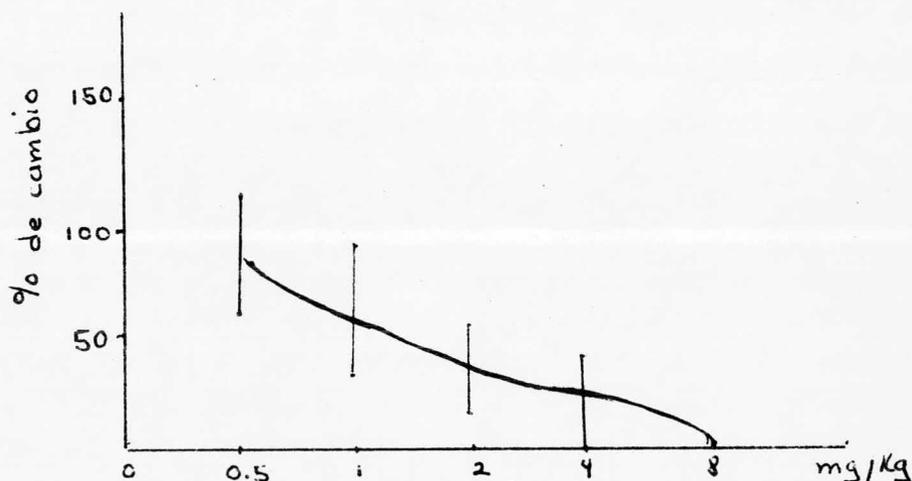


Fig. 1 volumen/min (línea punteada) y esfuerzo expiratorio (línea continua) causado por un estímulo endotraqueal. El valor control se obtuvo antes de administrar el fármaco y se expresa como el 100%. La línea vertical representa la derivación standart del reflejo de la tos.

En estudio comparativo con la codeína y morfina, folcodina es más activa que la codeína pero-

menos que la morfina en la inhibición del reflejo - de la tos por estímulo mecánico. La tos producida - por el estímulo de  $SO_2$ , folcodina es la menos activa de morfina, codeína y pentobarbital.

Folcodina y morfina tienen efectos cuantitativamente diferentes en ambos reflejos, morfina es más activa contra el reflejo químico que contra el mecánico y folcodina tiene una acción contraria.

Folcodina bloquea los esfuerzos expiratorios causados por estímulo mecánico en dosis significativamente más pequeñas que con las que elimina los - componentes inspiratorios en los dos tipos del reflejo de la tos.

#### Respiración.-

En la respiración, folcodina tiene una acción más semejante a la codeína que a la morfina, - rara vez causa disminución en el volumen por minuto.

En el reflejo de Hering Brewer, folcodina aumenta éste reflejo que es secundario a la bronco - cons tricción y consecuentemente aumenta la actividad de los receptores dilatadores de los pulmones.-  
(30, 41)

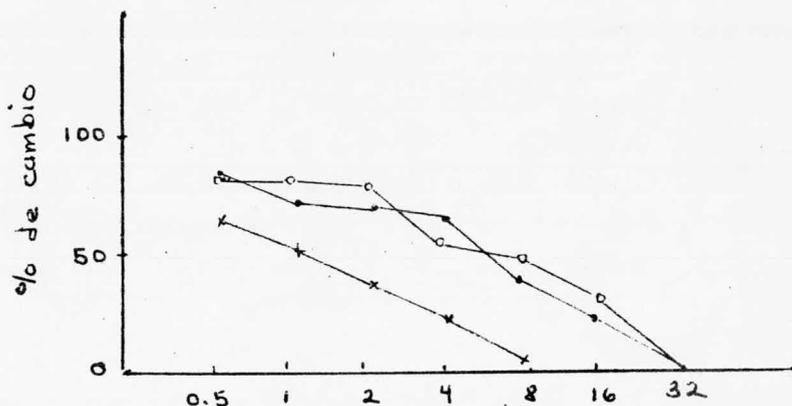


Fig. 2 Curva dosis-respuesta. Acción de folcodina en los esfuerzos expiratorios después de un estímulo mecánico (x); esfuerzos inspiratorios después de inhalación de  $SO_2$  (o) y esfuerzos inspiratorios (2).

#### 4. Fenopiridina.

Fenopiridina es un analgésico que junto con fentanil son muy usados para producir neuroleptanalgesia.

Cuando se utiliza fenopiridina como premedicamento en anestesia, se observa como efectos secundarios somnolencia, excitación, insomnio, náuseas, vómito y efectos en el sistema cardiovascular y respiratorio.

#### Somnolencia.-

La somnolencia observada con fenopiridina es menor que con la morfina, presentándose en 46 -

pacientes de 100 con una dosis de 2 mg., la adición de droperidol aumenta el efecto sedativo.

#### Insomnio.-

Este efecto es significativamente más alto en fentanil que en fenopiridina y morfina. La mezcla con droperidol aumenta el efecto con fenopiridina pero no así en fentanil.

Fenopiridina produce menos vértigo que fentanil, y en dosis altas éste efecto es semejante al de la morfina. La adición de droperidol no afecta la frecuencia con que se presenta el vértigo.

La excitación observada con fenopiridina es casi la misma que la observada con morfina.

#### Efecto emético.-

Náuseas y vómito, dos efectos que siempre se presentan con los fármacos similares en acción a la morfina, se han evaluado en fenopiridina y fentanil, en las 6 hrs. posteriores a la operación, observándose que fentanil tiene una incidencia mayor de vómito que fenopiridina, aunque ésta siempre es menor que la producida por morfina. Podría considerarse que en dosis equianalgésicas fentanil y morfina tienen un mismo potencial emético siendo el de la fenopiridina de menor grado.

#### Sistema cardiovascular.-

En el sistema cardiovascular no hay cambios significativos, solamente se observa a grandes dosis: taquicardia quedando en una posición interme-

dia fenopiridina (comparada con fentanil y morfina).

Evaluando la acción de droperidol en la adición a fenopiridina cuando se usan como premedicación, droperidol aumente moderadamente la sedación pero no favorece los otros efectos.

T A B L A I

Incidenia proporcional de somnolencia e insomnio a los 20, 40, 60 y 90 min.- después de la inyección.

Tratamiento	Notable somnolencia				Insomnio			
	20	40	60	90	20	40	60	90
morfina 10 mg	14	44	72	84	2	4	4	2
salina	10	22	36	30	0	0	2	2
fentanil 0.1 mg	2	20	28	36	18	12	10	12
fentanil 0.2 mg	6	18	28	48	14	14	14	10
fentanil 0.2 mg + droperidol 15 mg	26	52	68	64	26	20	18	8
fenopiridina 1 mg	10	16	28	40	6	8	10	8
fenopiridina 2 mg	0	24	48	54	0	0	0	0
fenopiridina 2 mg +droperidol 5 mg	20	52	70	66	36	30	30	14
droperidol 5 mg	26	52	64	60	40	40	40	42

Según la frecuencia y severidad de los efectos secundarios no deseados de fenopiridina, fentanil y morfina, hacen a la fenopiridina como la menos tóxica.

Fentanil 0.2 mg = 1.80 (toxicidad más alta)

Morfina 10 mg = 1.58

Fenopiridina 2 mg = 1.47

En términos de premedicación anestésica y con los efectos deseados de hipnosis, alivio de la ansiedad, y libre de insomnio y excitación, fenopiridina y fentanil son pobres clínicamente - comparados con la morfina. (43, 44, 51)

Morfina = 3.59

Fentanil = 2.59

Fenopiridina = 2.49

T A B L A II

La incidencia de una secuela emética post-operativa, asociada con varias premedicaciones y metohexitona, óxido nítrico y oxígeno en anestesia

Tratamiento	Incidencia de efectos eméticos en las primeras 6 hr. después de la operación								
	0-1 hr			-; 1-6 hr			0-6 hr		
	N	V	N+V	N	V	N+V	N	V	N+V
morfina 10 mg	20	9	29	39	16	55	43	18	61
salina sol.	10	4	14	5	3	8	14	7	21
fentanil 0.1 mg	14	5	19	7	8	15	17	10	27
fentanil 0.2 mg	28	12	40	20	17	37	38	11	49
fentanil 0.2 mg +droperidol 5 mg	12	7	19	12	19	21	18	12	30
fenopiridina 1 mg	14	8	22	19	10	29	22	13	35
fenopiridina 2 mg	19	8	27	20	10	30	24	14	38
fenopiridina 2 mg +droperidol 5 mg	12	5	17	10	10	20	19	11	30
droperidol 5 mg	6	4	10	5	8	13	10	9	19

N= náusea V= vómito (incluyendo náuseas) N+V= total del efecto emético

## Depresión respiratoria.

Se ha investigado el equilibrio ácido-base y depresión respiratoria producido por fenopiridina y fentanil ambos combinados con un agente neuro léptico (haloperidol y dihidrobenzoperidol respectivamente), en el período post-operativo, en pacientes bajo procedimiento quirúrgico abdominal superior, inferior; extremidades inferiores y bocio.

Los pacientes que recibieron fenopiridina - combinado con haloperidol, hubo que administrarles nalorfina, después de la cual la respiración fue - adecuada, aunque más lenta y superficial durante - las primeras 2 hrs., algunos pacientes mostraron - una ligera cianosis, éste efecto depresivo sobre - el centro respiratorio es más persistente y dura - más tiempo que con fentanil, causando una hipoven- tilación, hipoxia y acidosis respiratoria.

Los que recibieron fentanil y dihidrobenzo- peridol, no requirieron la administración de nalor- fina, ésto sugiere que la depresión respiratoria - es menor que la causada con fenopiridina, y se de- be a la corta duración de fentanil, algunos auto- res proponen que fentanil deprime el centro respi- ratorio intensamente por corto tiempo y suavemente por un tiempo más largo.

Con fenopiridina se observa una ligera aci- dosis metabólica pronunciada 30 min. después de la anestesia, tendiendo a la normalidad tres horas - después. La caída del déficit de base, en pacien- tes que estaban bajo procedimiento quirúrgico ten- dió a la normalidad gradualmente durante la recupe

ración.

La acidosis metabólica que se observa y su relación con los fármacos en estudio no se pudo evaluar. (32)

Absorción y destino.-

Se absorbe en el tracto gastrointestinal. Cerca de la mitad de la dosis inyectada se excreta sin ningún cambio en la orina, el resto es metabolizada en el hígado como petidina y ácido-petidínico, que son excretados principalmente en la orina. (40)

T A B L A    I I I  
Distribución y clasificación de  
eficacia y toxicidad

<u>Eficacia</u>			Tratamiento	<u>Toxicidad</u>		
1 y 2 pobre	3	4 y 5 buena		1 y 2 pobre	3	4 y 5 buena
13	28	59	morfina 10 mg	57	34	9
56	23	21	salina sol.	85	12	3
50	25	24	fentanil 0.1 mg	42	35	23
52	24	39	fentanil 0.2 mg	29	39	22
36	25	39	fentanil 0.2 mg +droperidol 5 mg	54	33	13
48	27	25	fenopiridina 1 mg	80	16	4
38	25	37	fenopiridina 2 mg	64	29	7
43	16	41	fenopiridina 2 mg +droperidol 5 mg	57	27	16
46	15	49	droperidol 5 mg	51	26	23

## 6. Fentanil

El citrato de fentanil es un analgésico narcótico, con acción similar a la morfina. Como analgésico produce efectos de -

constipación, depresión respiratoria, emesis, euforia, miosis, prurito, hipotensión, bradicardia, espasmos del esfínter de Oddi y regidez muscular. - (47)

Su mecanismo de acción como analgésico no está bien definido.

En estudios teratológicos en ratas, administración de dosis arriba de las clínicamente recomendadas, a tres generaciones sucesivas, no produce ninguna anomalía congénita, no se observa ningún cambio teratológico en ninguno de los descendientes, a pesar de utilizarse dosis letales en algunas madres. No se ha establecido con seguridad su uso durante el embarazo. (12)

Está contraindicado en el asma y miastenia-gravis y en pacientes que toman inhibidores de oxidasa monoamina.

Fentanil interacciona con sedativos, hipnóticos, antipsicóticos, antiansiolíticos, alcohol, anestésicos, antihistamínicos. Si cualquiera de éstos depresores del S.N.C. se usan junto con fentanil, las dosis de tales fármacos deberán reducirse a una tercera o cuarta parte. (12, 40, 42, 47).

#### Actividad analgésica.-

El efecto analgésico de citrato de fentanil se obtiene a los 4 min. después de la administración subcutánea de una dosis de 0.1 mg y su máxima actividad se observa a los 10-15 min. y su efectura de 20-30 min.

### Actividad emética.-

Con dosis de 1 y 2.5 mg/kg de citrato de fentanil no se presenta ninguna actividad emética, dosis similares de morfina mostraron de un 60-90 % de acción emética.

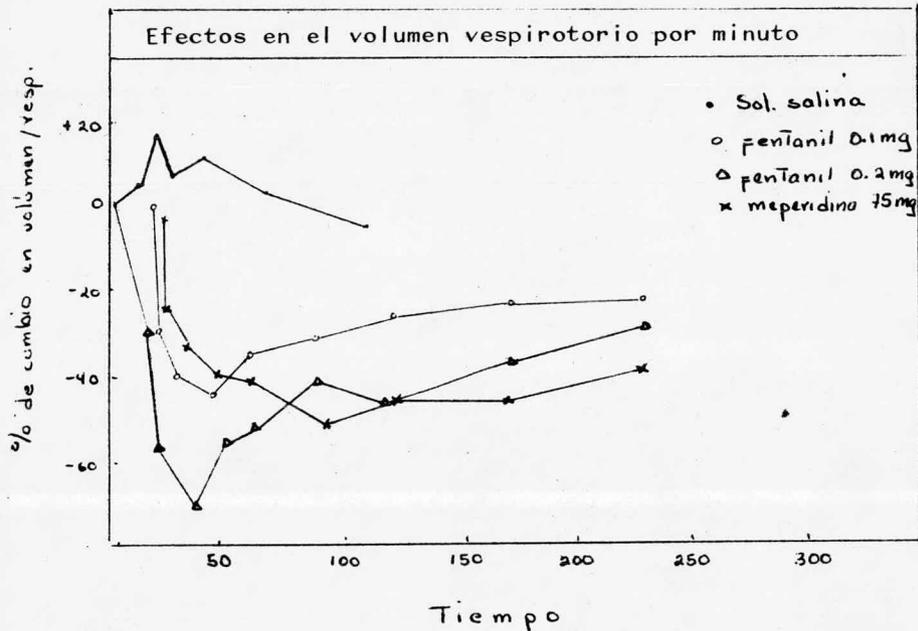
### Constipación.-

Citrato de fentanil produce constipación en el ratón en dosis analgésicas equivalentes, siendo éste efecto mayor con la morfina, pero de mayor duración con el fentanil.

### Efecto sobre el centro respiratorio.-

La administración de 0.1 mg de fentanil y 75 mg de meperidina (dosis equianalgésicas), deprimen el volumen por minuto respiratorio en el un dividuo normal. Dosis de 0.2 mg de citrato de fentanil produce una depresión significativa del volumen por minuto mayor que la producida por 0.1 mg de citrato de fentanil o 75 mg de meperidina.

Citrato de fentanil tiene una acción depresora más rápida que meperidina pero también una recuperación más rápida de la disminución del volumen por minuto.



#### Toxicidad.-

Los efectos de citrato de fentanil son los mismos observados con morfina: aumento de la actividad motora, fenómeno de - - Straub, midriasis, aumento del tono, depresión respiratoria y convulsiones. La intensidad y duración de los efectos depende de - las dosis. (21, 26, 27, 28)

Citrato de fentanil se usa solo como analgésico (Sublimaze) durante el curso de la anestesia y en el período post-operativo, y combinado con droperidol (Innovar) en neuroleptanalgesia.

Sublimaze se ha usado efectivamente en cirugía plástica y reconstructiva, otolaringología, oftalmología, neurología, ciru-

T A B L A I

% de mortalidad y alteraciones observadas después de la administración de fentanil y morfina en ratones

Compuesto	Dosis (mg/kg)	No. de ratones	% de mortalidad	Alteraciones
Citrato de fentanil	300	10	100	depresión seguida de una marcada estimulación, fenómeno de Straub, aumento del tono muscular, convulsiones clónicas, parálisis del miembro posterior, blanqueamiento de córnea, muerte o recuperación según se indica.
	200	10	80	
	100	10	60	
	50	10	40	
	10	10	20	
	8	10	0	marcada estimulación, incremento de la actividad motora, fenómeno de Straub, aumento exagerado del tono muscular. Cuando ocurre muerte - - - - - gral. va precedida de convulsiones clónicas.
	5	10	0	
	4	10	20	
	3	10	40	
	2	10	0	
Morfina	600	10	70	marcado aumento de la actividad motora, fenómeno de Straub, marcado aumento del tono muscular, empeoramiento del reflejo, midriasis, exoftalmos. Muerte precedida por convulsiones clónicas.
	500	10	70	
	400	10	20	
	350	10	10	
	300	10	0	
	200	10	0	
	50	10	0	las anteriores pero menos intensas y de una duración más corta.
	45	10	0	
	40	10	0	
	30	10	0	

T A B L A    I I  
Toxicidad aguda del citrato de fen-  
tanil y morfina, en ratones

Compuesto	Vía	No. de dosifi- cación	No. de ratones	DL <sub>50</sub> (mg/kg)	DE <sub>50</sub> (mg/kg)	Indice Tera-- péuti- co
citrato de fentanil	I.V.	6	60	11.2	---	---
	s.c.	15	150	62	0.08	775
morfina	I.V.	5	50	270	---	---
	s.c.	10	100	470	15	31.3

gía cardiovascular, ginecología, genito-urinario, ortopedia, cirugía torácica y en diagnóstico abdominal, dental y radioterapia.

Puede causar rigidez muscular, con la consecuente necesidad de usar relajantes musculares, por lo que está contraindicado en pacientes con miastenia gravis.

Como no está bien establecido su uso durante el embarazo debe de tomarse en cuenta el peligro que corre la madre y el producto, comparándolo con los beneficios que proporcionaría su uso.

No hay evidencia que los inhibidores de OMA (oxidasa monoamina) interaccione con el citrato de fentanil, sin embargo sí se ha encontrado interacción con otros analgésicos narcóticos, por lo que el uso de citrato de fentanil no se recomienda cuando se usan inhibidores de OMA.

Por que el citrato de fentanil tiene una cavidad colinérgica débil debe ser usado con precaución en pacientes con arritmias cardíacas y controlarse con dosis apropiadas de atropina. Debe administrarse con precaución en pacientes que padecen de epilepsia y enfermedad de Parkinson.

### Dosis.-

Durante la anestesia, dosis adicionales de 0.025-0.05 mg de citrato de fentanil pueden administrarse por vía intravenosa. En el período post-operativo o insomnio (cuando no se debe a anoxia)- y taquipnea en dosis de 0.05-0.1 mg, la dosis puede repetirse en 1-2 hrs. según sea necesario.

Innovar puede emplearse como premedicación en anestesia. Actualmente se emplea en cirugía mayor y menor porque tiene un efecto estabilizante en el sistema cardiovascular. Innovar se usa en gediatría, junto con otros anestésicos locales y en procedimiento de diagnóstico. Está indicado para suprimir el vértigo, nistagmus y náuseas seguidas de la cirugía del oído.

Cuando se dan junto con depresores del S.N.C. (barbitúricos, fenotiazinas, narcóticos y otros agentes depresores) debe reducirse la dosis de tales fármacos por que es posible un efecto sinérgico o potencial.

Innovar no debe usarse en mujeres embarazadas, especialmente en el tercer trimestre, ni en niños menores de 2 años; no se recomienda como premedicación en niños menores de 14 años. En general las contraindicaciones son similares a las de su-blimaze.

En anestesia: como premedicación en adultos de 1-2 ml intramuscular, 45-60 min. antes de la operación de acuerdo a la edad y peso. La dosis que se dé a los ancianos debe ser la mínima.

Se usa en anestesia junto con óxido nitroso y oxígeno para:

a). Inducción

1 ml por 20-25 lb. de peso

0.5 ml por 20-25 lb. en ancianos

Las tres técnicas comúnmente empleadas para la inducción con Innovar son las siguientes:

Intravenosa. Técnica de goteo.

10 ml de Innovar se añaden a 250 ml de dextrosa al 5 % en agua, y la solución se administra por goteo a razón de 200 gotas por min. Cuando se presenta el efecto de somnolencia (generalmente entre los 5-10 min), la solución se disminuye a 100 gotas por minuto, y se administra entonces el anestésico general  $N_2O-O_2$  (4:2). El paciente pierde la conciencia sin agitación en aproximadamente un minuto. En éste lapso de tiempo se puede administrar una dosis apropiada de un relajante, para facilitar la intubación endotraqueal o tratar cualquier rigidez muscular causada por el citrato de fentanil. La respiración debe ser asistida o controlada.

Intravenosa. Dosis incrementadas.

se le administra al paciente 2 ml de Innovar, en un período de 2 min., si la sedación no se produce al término de 4 min., debe incrementarse de 1-2 ml la dosis. Generalmente en un lapso de 6-7 min. se produce sedación.

Con el paciente inmóvil, se administra un flujo de  $N_2O_2$  (4.2-6.3), durante éste lapso se administra -

un relajante muscular (generalmente succinilcolina), en una dosis apropiada, para facilitar la intubación endotraqueal, evitando que el citrato de fentanil produzca rigidez muscular. La respiración puede ser asistida o controlada tan rápidamente como sea posible para proveer una ventilación adecuada.

#### Administración intravenosa rápida.

Aproximadamente un cuarto de la dosis puede ser administrada por vía intravenosa y rápidamente 0.5 - ml por seg. Después de 2 min. de completar la inyección inicial se debe monitorizar la presión sanguínea, el pulso, la respiración, si no hay alteraciones significativas, el resto de la dosis puede administrarse intravenosamente y con la misma rapidez que antes. La inhalación del anestésico generalmente puede hacerse inmediatamente o tan pronto como el paciente dé la apariencia de estar dormido (generalmente entre 2-3 min.).

#### b). Mantener la anestesia.

Si la técnica de goteo en la inducción se ha usado con cambios en los signos vitales, que indiquen ligeramente de la anestesia, el goteo de Innovar debe incrementarse hasta que desaparezcan los cambios. Durante el curso de la anestesia se puede administrar por vía intravenosa dosis adicionales (0.5 - 1 ml) de innovar o citrato de fentanil, - - cuando los cambios de los signos vitales indiquen aligeramiento de la anestesia.

Si se ha usado por vía intravenosa innovar durante los últimos 20 min. de un procedimiento -

quirúrgico el paciente debe observarse por una posible depresión durante el período de recuperación, si ésto ocurre debe darse una respiración asistida o un narcótico antagonista. La acción analgésica - del citrato de fentanil usualmente se extiende el período post-operativo, de ahí que la mayoría de - los pacientes no requieran citrato de fentanil adicional u otros agentes narcóticos, y cuando se requieran tales agentes deben administrarse en dosis reducidas por el efecto potencial largo y duradero de Innovar.

### c). En anestesia local

Innovar se usa junto con anestésicos locales, - bloqueadores nerviosos o anestésicos tópicos. Las - dos técnicas más usadas son:

#### 1.- Inyección intravenosa o intramuscular rápida.

Para reforzar o extender la analgesia se puede administrar de 1-2 ml de innovar o citrato de fentanil intravenosa o intramuscularmente. Innovar también puede usarse en las dosis anteriores para bloquear al paciente ansioso o tenso. La analgesia y - sedación de innovar usualmente produce calma y el - paciente puede cooperar. La depresión respiratoria severa y los cambios en la presión sanguínea raramente se ha visto a éstas dosis tan bajas.

#### 2.- Intravenosa por goteo.

Antes o después de la anestesia local, se puede administrar 10 ml de innovar añadidos a 250 ml de - una solución de dextrosa al 5 % y administrarla - por técnica de goteo a razón de 200 gotas por min.

Cuando el efecto de somnolencia se presenta (generalmente después de que se ha administrado media--solución), el goteo debe ser disminuído a 100 gotas por minuto. Si hay aligeramiento de la anestesia, se puede aumentar el goteo de innovar hasta que cesen los cambios en los signos vitales; dosis adicionales de 0.5-1 ml de citrato de fentanil pueden darse en lugar de incrementar el goteo.

La dosis de 2 ml por vía intravenosa o intramuscular es suficiente en la enfermedad de Meniere's y después de una cirugía del oído. Para un vértigo post-operativo, náuseas y nistagmus, se pueden administrar 2 ml de innovar si los síntomas aparecen 1 ó 3 días después. (12)

En el innovar (mezcla de citrato de fentanil y droperidol) cada componente proporciona su acción farmacológica. El droperidol aumenta la actividad --analgésica del citrato de fentanil, sin que se conozca el mecanismo de potenciación. El droperidol no tiene actividad analgésica. Es dudoso que se deba a una interacción en su catabolismo, ya que la duración de la actividad analgésica no es más grande que la de citrato de fentanil solo. El droperidol aumenta la actividad analgésica del citrato de fentanil sin aumentar su toxicidad, ésto hace que el innovar se prefiera como adyuvante en la anestesia general con  $N_2O-O_2$ . En ambos, sublimaze e Innovar hay propensión a la dependencia y se ha demostrado tolerancia en el hombre y puede sustituirse por morfina en los dependientes. (53)

### Absorción y destino.-

El citrato de fentanil se absorbe en el - - tracto gastrointestinal. La mayor parte es metabolizada en el hígado y el 10 % se excreta en la orina sin ningún cambio. (40, 50)

## B. TRATAMIENTO.-

En general los antagonistas narcóticos son el tratamiento de elección para contrarrestar la depresión respiratoria causada por todos los analgésicos narcóticos naturales, semisintéticos y sintéticos.

Nalorfina, levalorfan, naloxona entre otros, son los antagonistas más usados y que hacen reversible los efectos opiáceos. Se recomienda administrarlos en pequeñas dosis (3-5 mg) repetidos en el curso de 20-30 min. La respuesta es tan segura que si no se observa ningún cambio cuando se han administrado de 15-20 mg es probable que no se trate de narcóticos.

Como éstos antagonistas también tienen un efecto agonista debe usarse con precaución ya que pueden desencadenar rápidamente síndrome de abstinencia en individuos dependientes o agravar la depresión respiratoria si no se trata de narcóticos.

En particular éstos compuestos impiden o eliminan rápidamente muchas de las acciones de los narcóticos en el hombre y en los animales. En algunas especies animales antagoniza la euforia, analgesia, somnolencia, depresión respiratoria, incoordinación muscular, depresión de los reflejos sinápticos, vómito, defecación, bradicardia, hipotermia, supresión de la liberación de ACTH, antidiuresis, miosis, hiperglucemia y espasmos gastrointestinales, hay con todo diferencia según la especie.

Nalorfina antagoniza los efectos antidiuréticos

ticos e hipotérmicos en los animales, pero no en -  
el hombre. (34, 45)

## VI. IDENTIFICACION QUIMICA

La identificación química de un narcótico - es muy importante debido a la gran cantidad de sustancias narcóticas que han aparecido en los últimos tiempos lo que hace cada día más laboriosa esta tarea.

Algunas de éstas sustancias necesitan de un control legal por su propiedad de producir farmaco dependencia en el ser humano.

Generalmente las pruebas que se efectuaban en los inicios de la aparición de tales sustancias eran pruebas comparativas. Sin embargo el número - de narcóticos que circulan hoy en el comercio no - es posible tenerlos en el laboratorio y éstas prue bas comparativas muchas veces no se pueden efec - tuar, de ahí que hubo necesidad de utilizar todas - los métodos disponibles y desarrollar otros para - una identificación completa como son: difracción - de rayos X, espectrofotometria ultravioleta, infra rojo, cromatografía de gases, de capa fina, prue bas microquímicas, constantes físicas, etc.

Pruebas microquímicas.-

Pruebas de cristalización

Tipo de precipitado

Pruebas de color

La sustancia a identificar, se disuelve en ácido acético al 1%. La materia orgánica frecuentemente inhibe la cristalización y por otro lado circunstancias excepcionalmente favorables algunas ve

ces causan formación de precipitados que normalmente son amorfos.

En la descripción de cristales, se ha considerado la sensibilidad, forma de los cristales, - así como la diferente forma de los cristales producidos por algunos compuestos que están relacionados con algunos de los reactivos usados.

Para las pruebas de cristalización se utiliza la desarrollada por Clarke y Williams.

La técnica consiste en transferir una gota de aproximadamente  $0.1 \mu\text{l}$  de la solución a identificar sobre un cubreobjetos, deslizándola lentamente por una varilla de vidrio de 1 mm de diámetro, - una gota similar de reactivo se añade y se mezcla con la varilla para inducir la cristalización. Un portaobjetos escavado se rodea con una solución de goma arábica al 25 %, invirtiéndose y presionándose sobre el cubreobjetos.

La gota es examinada en el microscopio y se observa un precipitado cristalino o amorfo, la gota se vuelve a examinar a intervalos durante las siguientes 48 hrs.

Pruebas de color.-

Las pruebas de color se efectúan en vidrio opaco, siguiendo el procedimiento anterior. (ésta prueba es lenta). Se efectúan las siguientes pruebas:

### Prueba de Marquis.

Una gota de la solución a identificar se evapora a sequedad, y el residuo se humedece con una gota de una solución preparada con una parte de formaldehído al 40 % y 20 partes de  $H_2SO_4$  concentrado. Se observa el color característico de cada compuesto. - (que se da en la tabla correspondiente de cada sustancia).

### Pruebas de Mandelin, Frohde, Reichard y Mecke.-

Una gota de la solución a identificar, se mezcla con una solución acuosa de un agente oxidante; vanadato de amonio al 0.5 % en la de Mandelin; molibdato de amonio al 0.5 % en la de Frohde; dióxido de selenio al 0.5 % en la de Mecke y tunstato de sodio al 1 % en la de Reichard. Después de evaporar a sequedad, el residuo se humedece con una gota de  $H_2SO_4$  concentrado, observándose el cambio de color, según la sustancia de que se trate.

### Prueba de vitalis.

Una gota de solución a identificar se evapora a sequedad, añadiendo una gota de ácido nítrico fumante, notándose el cambio de color (característico de cada sustancia), después se evapora el ácido, - habiendo otro cambio de color, se añade una gota de una solución etanólica de KOH, observándose otro cambio de color (característico de cada sustancia).

## 1. Etilmetiltiambuteno

## Tipo de precipitado

Tipo de precipitado obtenido con diferentes reactivos y el Etilmetiltiambuteno (1C50)

Reactivo	Tipo de precipitado
bromuro de oro	oleoso
bromuro de oro/ ác. clorhídrico	oleoso
cloruro de oro	oleoso
yoduro de plomo	cristales (ver más adelante)
cloruro de mercurio	oleoso
ácido pícrico	amorfo
cloruro de platino	amorfo
yoduro de platino	amorfo
yoduro de bismuto y potasio	oleoso
yoduro de bismuto y cadmio	amorfo
cromato de potasio	cristales (ver más adelante)
yoduro de potasio	amorfo
yoduro de potasio y mercurio	oleoso
permanganato de potasio	amorfo
triioduro de potasio (1)	oleoso
triioduro de potasio (2)	no precipita
triioduro de potasio (3)	oleoso
carbonato de sodio	oleoso
fosfato de sodio	no precipita
cloruro de zinc	oleoso
ácido trinitrobenzoico	cristales
bromuro de platino	amorfo
ácido picrolónico	cristales
ácido stffnico	cristales
metil arsonato di-sodio	oleoso
cianuro de potasio	oleoso
tiocianato de amonio	oleoso

## Forma de cristales.-

Forma de cristales obtenidos con diferentes reactivos y Etilmetil  
tiambuteno (1C50)

Reactivo	Forma de cristales	Sensibilidad ( $\mu$ g)
yoduro de potasio	bastones aceitosos (2 días)	1.0
cromato de potasio	tabletas, comúnmente exagonales	0.5
ác. trinitrobenzoico	rosetas de agujas	0.25
ác. picrolónico	rosetas de bastones (2 días)	0.25
ác. stífnico	agujas dentelladas	0.25

## Pruebas de color.-

Pruebas de color de Marquis, Frohde  
Mandelin, Reichard, Mecke y Vitalis

Prueba	Color	Sensibilidad ( $\mu$ g)
Marquis	café púrpura	0.1
Mandelin	verde-azul verdoso	0.1
Frohde	café naranja-verde claro	0.1
Reichard	naranja	0.25
Mecke	violeta-azul	0.1
Vitali	rojo verde/café/café	0.5

## Métodos físico-químicos

## Cromatografía en papel.-

Se utiliza un solvente de isobutanol, ácido acético glacial y agua (10 : 1 : 24), papel Watman No.- 3 MM, en dos tipos de sales:  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  0.5 M y - - -  $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$  al 2% y como revelador se usa platinado de yodo y potasio. (16)

Resultados.-

KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> 0.5 M				(NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> al 2 %					
R <sub>f</sub>	R <sub>fc</sub>	R <sub>fm</sub>	Color	2537	R <sub>f</sub>	R <sub>fc</sub>	R <sub>fm</sub>	Color	3660
0.90	1.84	2.64	violeta	A	0.89	3.70	6.85	rojo violeta	

R<sub>f</sub> = etilmetiltiambuteno

R<sub>fc</sub> = codeína

R<sub>fm</sub> = morfina

A = absorbancia

Cromatografía en capa fina.-

Se utilizan placas de vidrio de 20 x 20 cm., con una capa de sílica gel de 0.25 mm (que la proporcionan 20 g. de sílica gel en 60 ml de agua), se secan a 110°C por 1 hr.

Se utiliza como solvente: amoniaco concentrado-metanol (1.5-100).

Muestra: 1  $\mu$ l de solución al 1% de ácido acético 2N

La placa se deja correr ascendentemente por 30 min., revelándose con un spray de iodoplatinato acidificado.

Se obtiene un R<sub>f</sub> de 0.58

### Cromatografía de gas.-

Columna - 2.5 % SE-30 Chromosorb WAWHMDS con un diámetro interno de 5 pies por 4 mm con una temperatura de 120° y 125°C.

Como gas acarreador se utiliza nitrógeno con un flujo de gas de 50 ml por min. Se usa un detector de ionización de flama con 50 ml por min. de hidrógeno con un flujo de aire de 300 ml por minuto. Se obtuvo un tiempo de retención de 1.3 con relación a la difenidramina.

Columna - 3 % XE-60 polímero de nitrilo silicona, Chromosorb W, con una temperatura de 225°C

Las restantes condiciones son iguales a las del sistema anterior.

Se obtuvo un tiempo de retención de 0.8 con referencia a la difenidramina.

### Espectrofotometría.- U.V.

Etilmetiltiambuteno en  $H_2SO_4$  0.1 N tiene máxima absorción a 226 nm, 268 nm y 284 nm (con E 1 %, 1 cm 270,400 y 394 respectivamente). (13)

## 2. Etònitozena

## Tipo de precipitado

Tipo de precipitado obtenido con -  
diferentes reactivos y Etonitazena

Reactivo	Tipo de precipitado
bromuro de oro	oleoso amorfo
bromuro de oro/ ác. clorhídrico	cristales
cloruro de oro	amorfo
yoduro de plomo	amorfo
cloruro de mercurio	oleoso
ácido pícrico	cristales
cloruro de platino	amorfo
yòduro de platino	amorfo
yoduro de potasio y bismuto	amorfo
yoduro de potasio y cadmio	cristales
cromato de potasio	cristales
yoduro de potasio y mercurio	amorfo
permanganato de potasio	amorfo
triyoduro de potasio (1)	cristales
triyoduro de potasio (2)	cristales
triyoduro de potasio (3)	cristales
carbonato de sodio	amorfo



---

Reactivo	Tiempo de precipitado
fosfato de sodio	no precipita
cloruro de zinc	oleoso
ácido trinitrobenzoico	amorfo
bromuro de platino	amorfo
ácido picrolónico	cristales
ácido stífnico	amorfo
arsonato de sodio	no precipita
cianuro de potasio	no precipita
tiocianato de amonio	cristales.

---

## Forma de cristales.-

## Forma de cristal obtenido con diferentes reactivos y Etonitazena

Reactivo	Forma de cristales	Sensibilidad ( $\mu$ g)
bromuro de oro/ ác. clorhídrico	agujas curvas oleosas	0.25
ácido pícrico	agujas	1.0
yoduro de potasio y cadmio	rosetas o cristales plumados (forma de pluma)	0.25
yoduro de potasio	agujas u hojas	1.0
cromato de potasio	racimo de láminas	0.25
triioduro de potasio (1)	rosetas compactas +	1.0
triioduro de potasio (2)	racimos de láminas o prismas	1.0
triioduro de potasio (3)	prismas o rosetas	0.25
ác. picrolónico	racimo de prismas	0.25
tiocinato de amoníaco	racimo de varillas o prismas	0.25

+ cristales que se forman al día siguiente

## Pruebas de color.- (14)

Prueba de Marquis, Mandelin, Frohde  
Reichard, Mecke y Vitalis para Eto-  
nitazena

Prueba	Color	Sensibilidad ( $\mu$ g)
Marquis	naranja (indefinido)	1.0
Mandelin	.....	....
Frohde	verde pálido	1.0
Mecke	amarillo	1.0
Reichard	amarillo - café	1.0
Vitali	café pálido/café pálido/ amarillo café	

## Métodos Físico-Químicos.-

## Cromatografía en papel.-

Se usa papel Walman No. 1, de 14 x 6 pulgadas con una solución buffer de citrato de sodio, secándose a 25°C por una hora.

Como solvente una mezcla de 4.8 g. de ácido cítrico con 130 ml de agua y 870 ml de n-butanol.

Muestra - 2.5  $\mu$ l de una solución al 1 % de ácido - acético glacial 2N preferentemente o en HCl 2N, - NaOH 2N o etanol.

La cromatografía en papel se corre ascendentemente durante 5 hrs.

Se usa como revelador spray de iodoplatinato y de-bromocresol verde con los que reacciona débilmente. Se obtuvo un  $R_f$  de 0.72

Cromatografía en capa fina.-

Las condiciones son las mismas que las descritas - para Etilmetiltiambuteno.

Se revela con spray de iodoplatinato acidificado,- con el cual tiene una reacción positiva.

Se obtuvo un  $R_f$  de 0.70

Espectrofotometría.- U.V.

Etonitazena en  $H_2SO_4$  0.1 N tiene máxima absorción a 230 y 282 nm (con  $E$  1%, 1 cm 226,82 respectivamente). (13)

### 3. Etorfina.

Forma de cristales.-

Reactivo	Forma de cristal	Sensibilidad
ácido picroló nico	pequeñas rosetas de agujas	1 en 400

## Pruebas de color.-

Prueba de Marquis, Frohde y  
Vitali para Etorfina

Prueba	Color	Sensibilidad ( $\mu$ g)
Marquis	verde azulado-amarillo café	0.25
Frohde	azulado púrpura-azul verde obscuro	0.10
Vitali	----/---/naranja	0.5

## Métodos Físico-Químicos.-

## Cromatografía en papel.-

Las mismas condiciones que las descritas para cromatografía en papel de Etonitazena.

Se usan como reveladores iodoplatinato y permanganato de potasio con los que reacciona débilmente.

Se obtuvo un  $R_f$  de 0.63

## Cromatografía en capa fina.-

Las mismas condiciones indicadas para Etilmetil- -  
tiambuteno.

Como revelador se usa iodoplatinato acidificado -  
con el que hay una reacción positiva y permanganato de potasio también con una reacción positiva.

Espectrofotometría.- U.V.

Etorfina en HCl 0.1 N tiene máxima absorción a 287 nm y en NaOH 0.1 N de 301 nm (con E 1%, 1 cm 36 y-63 respectivamente). (13)

#### 4. Folcodina.

Tipo de precipitado

Tipo de precipitado obtenido con Folcodina y diferentes reactivos

Reactivo	Tipo de precipitado
bromuro de oro	amorfo
bromuro de oro/ ác. clorhídrico	amorfo
cloruro de oro	amorfo
yoduro de plomo	amorfo
cloruro de mercurio	no precipitado
ácido pícrico	amorfo
cloruro de platino	crisales
ioduro de platino	amorfo
yoduro de potasio y bismuto	crisales
yoduro de potasio y cadmio	amorfo
cromato de potasio	no precipita
yoduro de potasio	no precipita

---

Reactivo	Tipo de precipitado
yoduro de potasio y mercurio	amorfo
permanganato de potasio	amorfo
triyoduro de potasio (1)	oleoso
triyoduro de potasio (2)	no precipita
triyoduro de potasio (3)	oleoso
carbonato de sodio	no precipita
fosfato de sodio	no precipita
cloruro de zinc	no precipita
ácido trinitrobenzoico	no precipita
bromuro de platino	amorfo
ácido picrolónico	amorfo
ácido stífnico	cristales
metil arsonato di-sodio	no precipita
cianuro de potasio	no precipita
tiocianato de amonio	no precipita

---

## Pruebas de color.- (15)

Pruebas de Marquis, Mandelin, Frohde  
Mecke, Reichard, Vitali para Folco--  
dina

Prueba	Color	Sensibilidad ( $\mu$ g)
Marquis	púrpura	0.25
Mandelin	.....	.....
Frohde	verde - azul	0.25
Mecke	gris - verde	1.0
Reichard	.....	...
Vitali	amarillo obscuro/ -/ naranja	

## Métodos Físico-Químicos.-

## Punto de fusión.-

Se utiliza un Fisher Jonhs.

## Análisis de agua.-

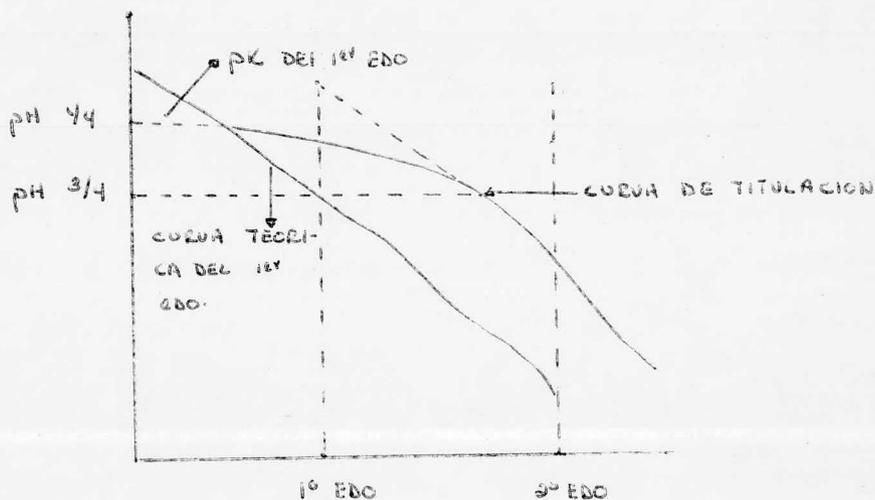
Se utiliza el método de Karl Fischer. La folcodina se seca bajo presión reducida, a peso constante pa  
ra la determinación de agua.

## Constante de disociación.-

Se puede utilizar una solución etanólica acuosa al

50 % ó una solución de propanol acuosa al 75 % de folcodina para obtener la curva de titulación de la sal de la folcodina se titula electrometricamente con NaOH 0.01N y la base libre con HCl 0.01N. - Folcodina tiene dos grupos funcionales titulables.

x



Curva de titulación de Folcodina

Titulación no acuosa.-

Se usa como titulante ácido perclórico en ácido -- acético glacial y como indicador cristal violeta.-  
(39)

Datos físicos de Folcodina

Nombre	monohidrato de folcodina	Peso más agua	418.45
		P.F.	69.70
Fórmula empírica	$C_{23}H_{22}N_2O_5$	pKa	5.3 + 6.9 x
Peso calculado	416.53	% de recuperación en titulación no acuosa	99.0
Análisis de % -	agua- 4.77		
mol -	1.10		

+ en sol. etanólica al 50%

x en sol. de n-propanol al 75%

Cromatografía en papel.-

Se lleva a cabo una cromatografía ascendente en papel Whatman No. 3MM. La solución patrón de folcodina se prepara disolviendo 10 mg de ésta en 100 ml de metanol (ésta solución se puede guardar a 4°C). El papel se impregna con una solución de  $KH_2PO_4$  0.5 M (pH 4.2) y  $(NH_4)_2SO_4$  (pH 5.3).

Como fase móvil se utiliza una mezcla de isobutanol ácido acético glacial- agua (100 : 10 : 24). - Como revelador se usa un spray de iodoplatinato de potasio. Se forman manchas coloreadas que van del azul al violeta con un fondo café-rosa. Después de secar a temperatura ambiente, se examinan a dos longitudes de onda con luz U.V. a 2537 y 3660 Å. -  
(16)

Resultados.-

$(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ al 2%				$\text{KH}_2\text{PO}_4$ 0.5M			
$R_f$	$R_{fc}$	$R_{fm}$	Color	$R_f$	$R_{fc}$	$R_{fm}$	Color
0.03	0.13	0.23	azul-violeta	0.08	0.08	0.24	violeta
absorbancia a 2537 Å							

$R_f = R_f$  de folcodina     $R_{fc} = R_f$  de codeína     $R_{fm} = R_f$  de morfina

Cromatografía en capa fina.-

Las condiciones son como las descritas en cromatografía en capa fina para el Etilmetiltiambuteno.

Se usa como revelador un spray de iodoplatino. Se obtuvo un  $R_f$  de 0.27 (13)

Espectrofotometría.- U.V.

Se pesan exactamente 25 mg de folcodina y se disuelve en NaOH-0.1N, HCl 0.1N y etanol respectivamente. Las soluciones se - -

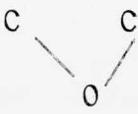
transfieren en matraces de 50 ml y se aforan.  
La curva de absorvancia se obtuvo en el rango de -  
205-360 nm

Datos del espectro U.V. en solvente  
ácido, básico y etanólico de Folco-  
dina.

Solvente	Extinción molar (E)	Longitud de onda (nm)
HCl 0.1N	1000	260
	3270	284
NaOH 0.1N	527	261
	1602	284
Etanol al 50%	494	252
	1579	274

Infrarrojo.-

Características de identificación en infra-rojo.

Estructura	Grupo funcional	Banda de I.R ( $\text{cm}^{-1}$ )
base alifática terciaria	N	1325
éter (furano)		1070-1150

## Difracción de rayos X.-

Un tubo capilar se llena con la muestra pulverizada (tamiz de una malla de 250). La uniformidad de empaquetamiento y la ausencia de partículas extrañas se verifica al microscopio. El tiempo de exposición es de 10-19 hrs. a 28 Kup y 10 ma. (39)

Espacios interplanares (d) e intensidades relativas (I/I) de los patrones de difracción de rayos X de folcodina.

d(A)	I/I	d(A)	I/I	d(A)	I/I	d(A)	I/I
7.59	100	3.59	20	2.49	10	1.90	10 <sub>w</sub>
6.71	35	3.51	70	2.39	35	1.87	10
6.25	40	3.39	5 d	2.36	5	1.85	3
6.00	20	3.3.6	25	2.33	10	1.83	3
5.82	1	3.31	10 <sub>w</sub>	2.38	15	1.80	5
5.55	100	3.15	15	2.24	5	1.79	5 d
5.37	25	3.08	40	2.23	10	1.76	3
5.27	100	3.03	40	2.17	35	1.74	3 <sub>w</sub>
4.71	25	2.96	1	2.15	2	1.71	1
4.64	80	2.90	35	2.15	1	1.68	2
4.48	40	2.83	1	2.10	5	1.64	8
4.33	40	2.78	35	2.08	5	1.63	1
4.23	1	2.74	2	2.05	10	1.61	2
4.12	35	2.70	10	2.02	8	1.59	1
3.96	35	2.65	1	2.01	2	1.56	2
3.87	1	2.60	15	1.98	10	1.55	1
3.79	80	2.57	1	1.97	5 d	1.54	2
3.69	2	2.53	35	1.93	5	1.53	2
3.67	5						

## 5. Fenopiridina.

Tipo de precipitado

Tipo de precipitado obtenido con diferentes reactivos y Fenopiridina

Reactivo	Tipo de precipitado
bromuro de oro	amorfo oleoso
bromuro de oro/ ác. clorhídrico	amorfo oleoso
cloruro de oro	oleoso
yoduro de plomo	amorfo
cloruro de mercurio	oleoso
ácido pícrico	oleoso
cloruro de platino	cristales
yoduro de platino	oleoso
yoduro de potasio y bismuto	oleoso
yoduro de potasio y cadmio	amorfo
cromato de potasio	cristales
yoduro de potasio y mercurio	amorfo
yoduro de potasio	cristales
permanganato de potasio	cristales

---

Reactivo	Tipo de precipitado
triyoduro de potasio (1)	oleoso
triyoduro de potasio (2)	cristales
triyoduro de potasio (3)	oleoso
carbonato de sodio	oleoso
fosfato de sodio	no precipitado
cloruro de zinc	no precipitado
ácido trinitrobenzoico	oleoso
bromuro de platino	cristales
ácido picrolónico	amorfo
ácido stífnico	oleoso amorfo
arsenato de sodio	no precipita
cianuro de potasio	no precipita
tiocianato de amonio	oleoso

---

## Forma de cristal.-

## Forma de cristal obtenido con diferentes reactivos y Fenopiridina

Reactivo	Forma de cristal	Sensibilidad
cloruro de platino	rosetas compactas (1)	0.25
cromato de potasio	rosetas en forma de varilla	0.25
yoduro de potasio	rosetas en forma de varillas (2)	0.50
permanganato de potasio	láminas u hojas ++	0.10
triioduro de potasio (2)	rosetas compactas +	1.0
bromuro de platino	rosetas gelatinosas +	0.25

+ cristales que se forman hasta el día siguiente

++ prueba características para su identificación

## Pruebas de color. (14)

## Pruebas de Marquis, Mecke, Frohede, Reichard Mandelin, Vitali para Fenopiridina

Prueba	Color	Sensibilidad ( $\mu\text{g}$ )
Marquis	.....	.....
Mandelin	.....	.....
Frohde	verde púrpura (mal definido)	1.0
Mecke	café indefinido	0.1
Reichard	.....	.....
Vitali	.../.../naranja (mal definido)	1.0

### Cromatografía en papel.-

Papel Whatman No. 1 de 14 x 16 pulgadas con una solución buffer al 5% de citrato de sodio y secador a 25°C por una hora.

Como solvente 4.8 g. de ácido cítrico en una mezcla de 130 ml de agua y 870 de n-butanol.

Como muestra se toman 2.5  $\mu$ l de una solución al 1% en ácido acético 2 N preferentemente o en HCl 2N, - NaOH 2N o etanol. Se corre ascendentemente durante 5 hrs.

Como revelador se usa spray de iodoplatinato con el que tiene una reacción débil.

Se obtiene un  $R_f$  de 0.90

Papel Whatman No. 1 ó No. 3 de 17 x 19 pulgadas, - impregnado con una solución al 10 % de tributirina con acetona, secando al aire.

Se utiliza una solución buffer de acetatos de pH de 4.58 y se corre ascendentemente durante 15-20 min. Como revelador se usa spray de iodoplatinato con el que tiene una reacción positiva.

Se obtiene un  $R_f$  de 0.20

Papel y muestra como en el sistema anterior. Como solvente se utiliza un búffer de fosfatos de pH de 7.4

Se corre la placa ascendentemente durante 15-20 min.

Se obtiene un  $R_f$  de 0.00

### Cromatografía en capa fina.-

Placas de vidrio de 20 x 20 con una capa de 0.25 -

cm que proporcionan 30 g de sílica gel en 60 ml de agua se seca a 110°C por una hora.

Como solvente se usa una solución de amonio concentrado y metanol (1.5 - 100).

La placa se deja correr durante 30 min. ascendentemente. Como revelador se usa spray de iodoplatina-to acidificado, con el que tiene una reacción positiva.

Se obtiene un R<sub>f</sub> de 0.75

Espectrofotometría.- U.V.

Fenopiridina en H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 0.1N tiene máxima absorción a 246 nm, 250 nm y una inflexión cerca de los 256-nm (E 1%, 1 cm 40.8, 30.4 y 26 respectivamente). - (13)

## 6. Fentanil

Pruebas de cristalización.

Forma de cristales obtenidos con diferentes reactivos y Fentanil

Reactivo	Forma de cristal	Sensibilidad
ácido pícrico	pequeñas láminas - oleosas y agujas	1 en 1000
triioduro	agujas y pequeñas varillas	1 en 1000

## Pruebas de color.

Pruebas de Marquis y Frohde  
para Fentanil

Prueba	Color	Sensibilidad ( $\mu$ g)
Marquis	naranja obscuro	1.0
Frohde	verde obscuro	1.0

## Cromatografía en papel.

Se realiza en las mismas condiciones descritas para Etonitazena.

Como revelador se usa un spray de iodoplatinato - acidificado y de bromocresol verde con los que tiene una reacción débil.

Se obtiene un  $R_f$  de 0.86

Utilizando otro sistema en el cual se usa papel - Whatman No. 1 ó No. 3 de 17 x 19 pulgadas, impregnado con una solución al 10% de tributirin con acetona, secando al aire.

Muestra - 5  $\mu$ l de una solución al 1 ó 5% en etanol o cloroformo.

Como solvente se usa una solución buffer de acetatos con pH de 4.58.

Se deja correr ascendentemente de 15-20 min.

Se obtiene un  $R_f$  de 0.27

Se usa como revelador spray de iodoplatinato con -

el que tiene una reacción positiva.

Un tercer sistema es utilizando las mismas condiciones anteriores, cambiando solamente el solvente por un buffer de fosfatos.

Se obtiene un R<sub>f</sub> de 0.00

Cromatografía en capa fina.-

Se realiza en las mismas condiciones que las descritas para el etilmetiltiambuteno.

Como revelador se usa spray de iodoplatinato con el que tiene una reacción positiva.

Se obtiene un R<sub>f</sub> de 0.71

Cromatografía de gas.-

Las mismas condiciones descritas para la cromatografía de gas para etilmetiltiambuteno.

Tiempo de retención 2.65 relativo a la codeína.

Espectrofotometría.- U.V.

Fentanil en H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 0.1N presenta una máxima absorción a 251 nm, 275 nm y 263 nm (con E 1%, 1 cm - - 12.4, 13.7 y 11.2 respectivamente). (13)

## CONCLUSIONES

Hasta la fecha se han llevado a cabo muchos estudios para explicar el mecanismo de acción de la morfina. Sin embargo no se ha podido establecer completamente su mecanismo de acción y algunas teorías que se han expuesto no son completamente satisfactorias, ya que no explican muchos fenómenos que se han observado con éste tipo de compuestos.

De los resultados de tales estudios se ha llegado a establecer que todos los compuestos que han mostrado actividad analgésica tienen una estructura particular como es:

1. una base terciaria
2. un anillo aromático plano de seis miembros con 3 dobles enlaces, o un anillo de 5 miembros con dos dobles enlaces.  
ya que es probable que éstos dos grupos esenciales estén asociados con un sitio receptor específico que representa el sitio primario de acción.
3. y un tercer grupo (que no es esencial) que permite un mejor contacto con el sitio receptor.

De acuerdo a éstas consideraciones se ha postulado la configuración del sitio receptor. (4)

Las seis sustancias aquí estudiadas cumplen con los requisitos para tener actividad analgésica antes mencionados.

La etorfina que es un analgésico 1000 veces más potente que la morfina, presenta una rigidez -

molecular que contribuye a que se una fuertemente al sitio receptor, y que de ésta manera pueda explicarse su gran acción analgésica.

Las diferentes sustituciones que han dado origen a otros tantos compuestos, con acción analgésica, también son importantes y su tamaño y - - orientación son los que en última instancia proporcionan el mayor o menor grado de acción analgésica dentro del grupo a que pertenecen.

Así etilmetiltiambuteno y fenopiridina que presentan mayor actividad dentro de su grupo puede relacionarse con el tamaño de sus sustituyentes y la orientación de éstos para explicar su acción - analgésica.

Evaluando su acción analgésica y los efectos secundarios que producen éstos analgésicos en el hombre, ninguno es clínicamente superior a la morfina. Igual que la morfina y la mayoría de los analgésicos sintéticos, su actividad depende de la vía de administración y la especie.

Algunos presentan una acción analgésica superior a la morfina, pero los efectos secundarios indeseables se encuentran en la misma proporción - que ésta.

Sin embargo la obtención de éstos compuestos ha sido importante ya que presentan algunas - ventajas sobre otros. Así etonitazena que es 1500 veces más potente que la morfina en cuanto actividad analgésica pero también en propiedades indeseables, no es terapéuticamente utilizado, pero es un

compuesto importante que se ha usado en estudios - de dependencia (11). Etilmetiltiambuteno aunque no tiene ventajas clínicas significativas sobre la - morfina, es utilizado en Japón. Fentanil y Fenopiridina por su corta duración y menor depresión respiratoria que producen, son analgésicos muy usados en procedimientos quirúrgicos de corta duración y en individuos en los cuales la depresión respiratoria causada por todos los analgésicos narcóticos - representa una complicación más en su enfermedad. - Folcodina aunque es un antitusivo inferior a la - morfina y de igual acción que la codeína es usado en algunos países como Inglaterra y Francia por su relativa no dependencia.

Natorfina es un compuesto que verdaderamente antagoniza los efectos de éstos analgésicos narcóticos excepto los de folcodina.

Ninguno de éstos analgésicos tiene presentación comercial en México.

Como estupefacientes, los seis analgésicos - producen dependencia, se ha reportado que etonitazena tiene marcadas propiedades de producir dependencia en el mono y en el hombre. Etilmetiltiambuteno y etorfina tiene propiedades de dependencia - similares a la morfina. Folcodina presenta menos - dependencia que morfina y codeína y por último fentanil y fenopiridina también son compuestos que - producen dependencia que pueden sustituirse por - morfina en los dependientes.

## VIII. BIBLIOGRAFIA

1. Adamson. D.W., Green. A.F. A new series of analgesics. *Nature* 165, 122 (1950).
2. Adamson. D.W., Duffin. W.M. Dithienylbutylamines as analgesics. *Nature* 167, 153-4 (1951).
3. Arousseau M. and Navarro Jenny. Comparative - acute toxicity of some alkaloids derived from opium. *Ann. pharm. franc.* 15, 640-53 (1957).
4. Becket. H.A. and Casy A.F. Synthetic analgesics: stereochemical considerations. *J. Pharm.* 6, 908-1001 (1954).
5. Blane. G.F., Boura L.A. Actions of Etorphine - hydrochloride, (M99): a potent morphine-like - agent. *Br. J. Pharm. Chemother.* 30, 11-22 - - (1967).
6. British Pharmaceutical Codex. Pharmaceutical - Press. London 1973.
7. Cahen Raymond. Pharmacology of pholcodine. - - *Bull. Narcotics U.N. Dept. Social Affairs* 13 - No. 2, 19-36 (1961).
8. Campbell M.B., Lister R.E. Drug-induced respiratory depression in man. *Clin. Pharm. Ther.* - 5, 193-200 (1964).
9. Casy A.F. and Wright J. Some 2-Benzyl-5-nitrobenzimidazoles. *J. Chem. Soc (C)* 1511-13 - - - (1966).

10. Chabrier P. Giudecelli R. Chemical, pharmacological and clinical study morfolinoetilmorfina. Ann. pharm. franc. 8, 261-73 (1950).
11. Chernov H.I., Ambrose F.G. Pattern of consumption of Etonitazene solutions by naive rats. - Arch. Int. Pharmacodyn. No. 2, 175, 309-18 - - (1968).
12. Compendium of Pharmaceuticals and Specialties. The Canadian Pharmaceutical Association. 9 Ed. Canada 1974.
13. Clarke E.G.C. Isolation and identification of drugs The Pharmaceutical Press. London 1969.
14. Clarke E.G.C. Microchemical identification of modern some analgesics drug. Bull. Narcotics - U.N. Dept. Social Affairs 13 No. 4, 17-20 - - - (1961).
15. Clarke E.G.C. Microchemical identification of some modern analgesics. Bull. Narcotics. U.N.-Dept. Social Affairs 11, No. 1, 27-44 (1959).
16. Claus, Genest J.A.R. Phisico-chemical Methods for the identification of narcotics (cont). - Part. V. paper chromatographic data for narcotics and related compounds. Bull. Narcotics. - U.N. Dept. Social Affairs 12, No. 1, 15-24 - - (1960).

17. Cox B.M. and Weinstock M. The effect of analgesic drugs on the release of acetylcholine from electrically stimulated guinea-pig ileum. *Br.-J. Pharm. Chemother* 27, 81-92 (1966).
18. Cox B.M., Ginsburg and Osman O.H. Acute tolerance to narcotic analgesic drugs in rats. *Br. J. Pharm. Chemother.* 33 (2), 245-56 (1968).
19. Deneau G.A. and Seevers M.H. Pharmacological - Aspects of drug dependence.
20. Dobbs E.H. Effect of cyprenorphine (M285), a morphine antagonist, on the distribution and excretion of Etorphine (M99), a potent morphine-like drug. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 160, - 407-14 (1968).
21. Downes J.J., Kemp A.R. The magnitude and duration of respiratory depression due to fentanyl and meperidine in man. *J. Pharm. Exp. Ther.* - 158, 416-20 (1967).
22. Duchene M.P., Vacher J. Importance of the route of administration in the pharmacodynamics - of the antitussive action of three morphine de rivation. *Compt. rend. soc. biol.* 158 (5), - - 1008-11 (1964).
23. Eddy B.N. and Leimbach D. Synthetic analgesics II. Dithienylbutenyl- and dithienylbutylamines. *J. Pharmacol Exp. Ther.* 107, 385-93 (1953).

24. Fármacos de abuso, prevención, información, - farmacología y manejo de intoxicaciones. Centro Mexicano de Estudios en Farmacodependencia y Procuraduría General de la República. 1976.
25. Flintan P. and Keele C.A. Analgesic and other- actions of some dithienylbutenylamine com- -- pounds in man. Brit. J. Pharmacol. 9, 106-17 - (1954).
26. Gardocki J.F., Yelnosky J. A study of some - - pharmacologic actions of fentanyl citrate. To- xicology and applied. pharmacology 6, 48-62 - (1964).
27. Gardocki J.F., Yelnosky J. A study of interac- - tion of Nalorphine with fentanyl and Innovar.- Toxicology and applied Pharmacology 6, 593-601 (1964).
28. Gorodetzky C.W. and Martin W.R. A comparison - of fentanyl, droperidol, and morphine. Clin. - Pharmacol. Ther. 6, 731-39 (1965).
29. Green A.F. Analgesic and other properties of - 3: 3-Dithienylalkenylamines. Brit. J. Pharma- col. Exp. Ther. 107, 385-93 (1953)
30. Green A.F., Ward B.N. The action of analgesics and nalorphine on the cough reflex. Brit. J. - Pharmacol 10, 418-23 (1955)
31. Gross R. and Turrian H. Synthese basisch subti - tuiertes analgetisch wirksamer Benzimidazol De - rivate. Experientia 13, 400-1 (1957).

32. Hollmen A., Hakalehto J. A comparison of postoperative acid-base equilibrium and respiratory adequacy after two types of neuroleptanalgesia. *Brit. J. Anaesth.* 38, 191-6 (1966).
33. Hunger A.J., Keberle J. Uber Benzimidazol derivate mit starker analgetischer wirkung. *Experimentia* 13, 401-2 (1957).
34. Jaffe H.J. Analgésicos narcóticos. Bases farmacológicas y terapéuticas (LS. Goodman and A. - Gilman eds) Editorial Interamericana 4 Ed.
35. Janssen A.J. A review of the chemical features associated with strong morphine-like activity. *Brit. J. Anaesth.* 34, 260-67 (1962)
36. Janssen A.J., Nathan B.E. Compounds related to Pethidine-IV. New general chemical methods of increasing the analgesic activity of Pethidine. *J. Med. Pharm. Chem.* 2, 31-45 (1960).
37. Letters to the editor. Structure activity requirements in some novel thebaine-derived analgesics. *J. Pharm. Pharmacol* 16, 364-66 (1964).
38. Letters to the editor. Dissociation of analgesic and respiratory depressant properties in N-substituted analogues of etorphine. *J. Pharm. Pharmac.* 20, 796, (1968).

39. Martin L., Genest. J.A.R. Physicochemicals methods for identification of narcotics. VI Common physical constants, ultraviolet, infrared, and X-ray data for 12 narcotics and related compounds. Bull. Narcotics Dept. Social - - - Affairs 15 No. 3 and 4, 17-38 (1963).
40. Martindale The Extra Pharmacopeia. The Pharmaceuticals Press. 26 ed. London 1972.
41. May J.A. and Widdicombe J.G. Depression of the cough reflex by pentobarbitone and some opium-derivates. Brit. J. Pharmacol 9, 335-40 (1954).
42. Modern Drug Encyclopedia and Therapeutic Index.
43. Morrison J.D. Alterations in response to somatic pain associated with anaesthesia. XIX: Study with the drugs used in neuroleptanaesthesia. Brit. J. Anaesth. 42, 838-47 (1970).
44. Morrison J.D. Studies of drugs given before -- anaesthesia. XXII: Phenopiridine and fentanyl, alone and in combination with droperidol. Brit. J. Anaesth. 42, 1119-25 (1970).
45. Murphree. H.B. Analgésicos narcóticos.
46. O.M.S. Serie de informes técnicos No. 407. - - 1969.
47. Ossol Pratt. The United States Dispensatory. - 27 ed. J. B. Lippincott Company. Philadelphia-Toronto.

48. Pleuvry J.B. and Rees J.M.H. The effects of --  
ethorphine and of morphine on respiration, - -  
blood carbon dioxide tension, and carbon dioxi  
de sensitivity in the conscious rabbit. J. --  
Pharm. Pharmac. 21, 814-25 (1969).
49. Plisnier H. Antitussive and bronchoconstrictor  
properties of pholcodine. Compt. rend. soc. -  
biol. 154, 451-2 (1960).
50. Remington's Pharmaceutical science. Ed. J.E. -  
Hoover 15 ed. Pensylvania Mack. 1975.
51. Rollason W.N., Sutherland J.S. Phenopiridine.  
Anaesthesia 18, 16-22 (1963).
52. Schneider C. Effects of morphine-like drugs in  
chicks. Nature 191, 607-8 (1961).
53. Yelnosky J. and Gardocky J.F. A study of some-  
of the pharmacologic actions of fentanyl citraa  
te and droperidol. Toxicology and Applied - -  
Pharmacology 6, 63-70 (1964).



**TESIS "CLASICAS"**  
PASEO DE LAS FACULTADES 32-D  
FRACC. COPILCO UNIVERSIDAD  
CIUDAD UNIVERSITARIA 20. D. F.