

720662



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

58

Generalidades e Identificación de 18 Medicamentos de los Mencionados en la Lista "C" del Diario Oficial del 17 de Mayo de 1976.

TESIS PROFESIONAL

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

P R E S E N T A :

SERGIO RAMOS PEREZ



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

CLAS TESIS 1978
ADQ M.C. ~~356~~ 360 353
FECHA _____
PUBC _____



Jurado asignado originalmente según el tema:

PRESIDENTE: Prof. Ignacio Diez de Urdanivia
VOCAL : Prof. Ma. del Consuelo Hidalgo Mondragón
SECRETARIO: Prof. Etelvina Medrano de Jaimes
1er. SUPLENTE: Prof. Ma. Teresa Coppola de Mendoza
2o. SUPLENTE: Prof. Ana Maria Mendez Chávez

Sitio donde se desarrolló el tema:

PROCURADURIA GENERAL DE LA REPUBLICA
San Juan de Letrán No. 9, 3er. piso

Sustentante:

Sergio Ramos Pérez

Asesor del tema:

QFB Ignacio Diez de Urdanivia

A mis Padres

J. Trinidad Ramos Espinoza

Ma. Teresa Pérez de Ramos

Porque principalmente a ellos debo
lo que ahora soy y por la enorme -
libertad y apoyo que siempre me han
brindado.

A mi Compañera de Clases, Amiga,
Novia y finalmente Esposa

Ma. de Lourdes Chávez Azuara

Por su gran estímulo y ayuda en
la realización de este trabajo.

A mis Hijos

Sergio y Hector Alejandro

Con el mayor deseo de que ellos
también se impongan y logren, no
una, sino muchas metas en la vi
da.

A mis Maestros

A mis Hermanos y Amigos

A todas aquellas Personas que
de una forma u otra colabora-
ron conmigo en la realización
de este trabajo.

I N D I C E

	página
INTRODUCCION.....	1
 <u>CAPITULO I</u>	
LISTA DE MEDICAMENTOS Y SUS FORMULAS.....	4
 <u>CAPITULO II</u>	
GENERALIDADES SOBRE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS DE - LOS MEDICAMENTOS.....	8
1.- Definición de los psicotrópicos.....	8
2.- Clasificación de los psicotrópicos.....	8
3.- La ley y los psicotrópicos.....	11
-Código Sanitario de los Estados Unidos Mexi canos.....	11
-Código Penal.....	15
-Código Federal de Procedimientos Penales...	20
 <u>CAPITULO III</u>	
ASPECTOS FARMACOLOGICOS DE CADA UNO DE LOS PRIN CIPIOS ACTIVOS DE LOS MEDICAMENTOS COMPRENDIDOS	23
-Benzodiazepinas (Clorhidrato de Clordiazepóxido Diazepam, Nitrazepam).....	24
-Meprobamato.....	35
-Clorhidrato de Fenproporex.....	42
 <u>CAPITULO IV</u>	
PRUEBAS DE IDENTIFICACION DE LOS PRINCIPIOS AC- TIVOS.....	47
-Clorhidrato de Clordiazepóxido.....	47

-Pruebas de identificación de Clorhidrato de --- Clordiazepóxido adaptadas a la forma farmacéuti ca en que se encuentra : Cápsulas.....	56
-Diazepam.....	60
-Pruebas de identificación de Diazepam adaptadas a la forma farmacéutica en que se encuentra....	66
-Nitrazepam.....	71
-Pruebas de identificación de Nitrazepam adapta das a la forma farmacéutica en que se encuentra: Tabletas.....	75
-Meprobamato.....	79
-Pruebas de identificación de Meprobamato adapta das a la forma farmacéutica en que se encuentra: Tabletas.....	88
-Clorhidrato de Fenproporex.....	93
-Pruebas de identificación de Clorhidrato de Fen proporex adaptadas a la forma farmacéutica en - que se encuentra : Tabletas.....	96

CAPITULO V

CONCLUSIONES.....	100
<u>BIBLIOGRAFIA</u>	103

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

El uso de drogas tiene una larga historia intimamente ligada al dolor, la depresión y la angustia del Hombre.

Es sabido que la farmacodependencia es la resultante de múltiples factores que concurren o se conjugan determinando perturbaciones que desequilibran al individuo en sus -- funciones biológicas, fisiológicas, sociales y conductuales.

El individuo que pierde el equilibrio de sus funciones básicas se convierte comunmente en un ser inproductivo y necesitado de auxilio médico y rehabilitatorio, es, por lo -- tanto, un sujeto que ha perdido la salud, un enfermo.

Las causas de esta enfermedad son innumerables. Sin embargo, en algunas ocasiones, el consumo de drogas se inicia por necesidad terapéutica, bien sea por un imperdonable des-- cuidado, o porque el usuario no puede controlar la dosis adecuada, cayendo en el abuso. El resultado de ello es la dependencia psicofísica y/o una intoxicación aguda que genera un cuadro crítico que requiere enérgica acción terapéutica de urgencia.

En tanto las ciencias médicas se enriquecen con fármacos destinados a combatir trastornos mentales en sus diver-

sas manifestaciones clínicas (psicotrópicos), un significativo porcentaje de la población mundial (por causas aún no plenamente esclarecidas) incurre en el consumo inmoderado de estas sustancias, principalmente por la tendencia a sustituir - con ellas a los estupefacientes, generando con su conducta fenómenos antisociales como la farmacodependencia y el delito - contra la salud. En nuestro país se ha experimentado en los - últimos años un incremento de estas conductas y se ha visto - que este fenómeno afecta particularmente a la adolescencia y a la juventud.

Es innegable que en México existe, como en casi todos los países del mundo, un fuerte sentimiento social que de manda una solución al problema de la drogadicción.

Por una parte las autoridades dedican sus esfuerzos a destruir plantíos de amapolas y de marihuana y a perseguir a los narcotraficantes; las estadísticas demuestran que en és to se ha tenido buen éxito.

Por otra se sostiene que para evitar el narcotráfico y la drogadicción es preferible eliminar la demanda. Se au mentan los centros de rehabilitación.

Mientras tanto y a pesar del esfuerzo, la drogadicción continúa en aumento de modo verdaderamente alarmante y - cada dia hay más farmacodependientes en el mundo.

La identificación de los psicotrópicos es un punto muy importante en la lucha contra el tráfico ilícito de los -

mismos, además, en el caso de intoxicaciones es urgente ya - que de ello depende el tratamiento a seguir y de ahí la vida del intoxicado.

Es por eso, que, consciente de estos problemas y que riendo colaborar en su solución, dirijo este trabajo a la i-- dentificación de algunos de los medicamentos aparecidos en el Diario Oficial del 17 de mayo de 1976, los cuales contienen - sustancias psicotrópicas.

C A P I T U L O I

LISTA DE LOS MEDICAMENTOS Y SUS FORMULAS

NOMBRE	FORMA FARMACEUTICA	LABORATORIO QUE PRODUCE
1.- ORTOPSIQUE	Comprimidos	Psicofarma S.A.
2.- PACIDRIM	Tabletas	Grossman S.A.
3.- PACITRAN	Tabletas	Grossman S.A.
4.- PACITRAN LENTOCAPS	Cápsulas	Grossman S.A.
5.- PACITRAN LENTOTABS	Tabletas	Grossman S.A.
6.- PAXABEL	Tabletas	Grupo Carbel S.A.
7.- PAXATE	Tabletas	Mead Johnson de México S.A.de C.V.
8.- PAXADEL	Cápsulas	Laboratorios Delse
9.- PAXIUM	Cápsulas	Bioresearch Products Laboratories S.A.
10.- PAZ-LER -	Cápsulas	Farmacéuticos Duramex SA
11.- PAZALER	Tabletas	Farmacéuticos Labaler SA
12.- PERCAMOL	Cápsulas	Afsa S.A.
13.- PESEX	Tabletas	Ufarmex S.A.
14.- PESEX A.P.	Tabletas	Ufarmex S.A.
15.- PLACICLIN	Tabletas	Laboratorios Santé S.A.
16.- PRENEST	Comprimidos	Bacter Medical Research Laboratories de México S.A.

17.- PSIPAX	Comprimidos	Terapia Infantil S.A.
18.- QUAYET	Tabletas	Centro Bioquimico del Norte S.A.

F O R M U L A S

- 1.- ORTOPSIQUE (comprimidos) Psicofarma S.A.
Cada comprimido contiene:
DIAZEPAM 5 mg.
- 2.- PACIDRIM (tabletas) Grossman S.A.
Cada tableta contiene:
NITRODIAZEPAM 5 mg. 10 mg.
- 3.- PACITRAN (tabletas) Grossman S.A.
Cada tableta contiene:
DIAZEPAM 5 mg. 10 mg. 25 mg.
- 4.- PACITRAN LENTOCAPS (cápsulas) Grossman S.A.
Cada cápsula contiene:
DIAZEPAM 5 mg. 10 mg.
- 5.- PACITRAN LENTOTABS (tabletas) Grossman S.A.
Cada tableta contiene:
DIAZEPAM 5 mg. 10 mg.
- 6.- PAKABEL (tabletas) Grupo Carbel S.A.
Cada tableta contiene:
DIAZEPAM 5 mg. 10 mg.

- 7.- PALATE (tabletas) Mead Johnson de México S.A.
de C.V.
Cada tableta contiene:
DIAZEPAM 2.5 mg. 10 mg.
- 8.- PAXADEL (cápsulas) Laboratorios Delse.
Cada cápsula contiene:
CLORHIDRATO DE CLORDIAZEPOXIDO 10 mg.
- 9.- PAXIUM (cápsulas) Bioresearch Products Labo-
ratories S.A.
Cada cápsula contiene:
CLORHIDRATO DE CLORDIAZEPOXIDO 10 mg.
- 10.- PAZ-LER (cápsulas) Farmacéuticos Duramex S.A.
Cada cápsula contiene:
CLORHIDRATO DE CLORDIAZEPOXIDO 10 mg.
- 11.- PAZALER (tabletas) Farmacéuticos Labaler S.A.
Cada tableta contiene:
DIAZEPAM 5 mg. 10 mg.
- 12.- PERCAMOL (cápsulas) Afsa S.A.
Cada cápsula contiene:
CLORHIDRATO DE CLORDIAZEPOXIDO 10 mg.
- 13.- PESEX (tabletas) Ufarmex S.A.
Cada tableta contiene:
CLORHIDRATO DE FENPROPOREX 11.2 mg.
(equivalente a 10 mg. de Fenproporex base)

- 14.- PESEX A.P. (tabletas) Ufarmex S.A.
Cada tableta contiene:
CLORHIDRATO DE FENPROPOREX 22.4 mg.
(equivalente a 20 mg. de fenproporex base)
- 15.- PLACICLIN (tabletas) Laboratorios Santé S.A.
Cada tableta contiene:
MEPROBAMATO 0.400 g.
- 16.- PRENEST (comprimidos) Bacter Medical Research Laboratories de México S.A.
Cada comprimido contiene:
DIAZEPAM 5 mg. 10 mg.
- 17.- PSIPAX (comprimidos) Terapia Infantil S.A.
Cada comprimido contiene:
MEPROBAMATO 0.400 g.
- 18.- QUAYET (tabletas) Centro Bioquímico del Norte S.A.
Cada tableta contiene:
MEPROBAMATO 0.400 g.

C A P I T U L O I I

GENERALIDADES SOBRE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS DE LOS MEDICAMENTOS

1.- DEFINICION DE LOS PSICOTROPICOS

Los psicotr6picos, drogas psicofarmacol6gicas o simplemente psicof6rmacos, son aquellas sustancias cuya acci3n principal se ejerce sobre los procesos mentales o emocionales modificando la actividad ps6quica. Estas drogas las estudia la Psicofarmacolog6a una de las ramas m6s importantes de la Farmacolog6a que 6ltimamente ha revolucionado la terap6utica de las enfermedades y procesos ps6quicos menores.

2.- CLASIFICACION DE LOS PSICOTROPICOS

Una clasificaci3n muy popular de los psicotr6picos es la de Delay y Deniker (1961) y es la siguiente:

I).- PSICOLEPTICOS O DROGAS DEPRESORAS PSIQUICAS

A).- HIPNOTICOS.- Son aquellas drogas que producen sue1o.

1.- BARBITURICOS.

- De acción prolongada. (más de seis horas de acción)
Barbital, Fenobarbital, Fenobarbital sódico, Mefobarbital.
- De acción intermedia. (de tres a seis horas de acción):
Butabarbital sódico, Amobarbital, Amobarbital sódico, Alobarbital.
- De acción corta. (menos de tres horas de acción):
Pentobarbital sódico, Heptabarbital, Secobarbital sódico, Hexobarbital.
- De acción ultracorta. : Tiopental sódico, Tialbarbital sódico.

2.- NO BARBITURICOS.-

- Piperidinadionas : Glutetimida
- Aldehidos halogenados : Hidrato de cloral
- Benzodiazepinas : Nitrazepam

B).- NEUROLEPTICOS O TRANQUILIZANTES MAYORES

1.- FENOTIAZINAS.

- Fenotiazinas dimetílicas : Promazina, Clorpromazina, Metotrimeprazina o Levomepromazina.
- Fenotiazinas piperazínicas : Proclorperazina, Trifluoperazina, Tiopropefazina, Perfenazina, Flufenazina.
- Fenotiazinas piperidílicas : Tioridazina.

2.- BUTIROFENONAS : Haloperidol, Trifluoperidol, Droperidol.

3.- ALCALOIDES DE LA RAWOLFIA : Reserpina, Deserpina, Rescinamina.

C).- TRANQUILIZANTES MENORES.

1.- ALQUILDIOLES : Meprobamato, Fenaglicodol

2.- BENZODIAZEPINAS : Clordiazepóxido (clorhidrato), - Diazepam, Oxazepam.

II).- PSICOANALEPTICOS O DROGAS PSICOTROPICAS ESTIMULANTES.

A).- ESTIMULANTES PSIQUICOS O PSICOMOTORES.

1.- XANTINAS : Teofilina, Teobromina, Cafeina.

2.- COMPUESTOS PIPERIDINICOS : Metilfenidato (clorhidrato).

3.- AMINAS DESPERTADORAS O PSICOTONICAS. :

- Fenilisopropilaminas y derivados : Anfetamina - (sulfato o fosfato), Dextroamfetamina (sulfato), metamfetamina (clorhidrato), Fentermina (resina), -- Clorfentermina (clorhidrato), Dietilpropión (clorhidrato), Fenmetrazina (clorhidrato), Fendimetrazina (tartrato).

B).- DROGAS ANTIDEPRESIVAS O TIMOANALEPTICOS.

1.- DIBENZAZEPINAS Y ANALOGOS : Imipramina (clorhidrato), Desipramina (clorhidrato), Trimipramina (maleato y resilato), Opipramol (clorhidrato), Amitriptilina (clorhidrato), Dibenzepina (clorhidrato).

2.-INHIBIDORES DE LA MONOAMINOOXIDASA (MAO). : Ipro--
niazida (fosfato), Nialamida, Fenelzina, Isocarboxa-
zida, Tranilcipronina.

III).- PSICODISLEPTICOS O DROGAS PERTURBADORAS PSIQUICAS.

A).- ALUCINGENOS O DROGAS PSICOTOMIMETICAS.

1.-DERIVADOS DEL INDOL Y ANALOGOS : Mezcalina (sulfa-
to), Psilocibina, Lisergida.

3.- LA LEY Y LOS PSICOTROPICOS

El manejo y uso de las sustancias psicotrópicas en
nuestro país está regido por las siguientes disposiciones:

CODIGO SANITARIO DE LOS ESTADOS UNIDOS MEXICANOS

"DE LAS SUSTANCIAS PSICOTROPICAS"

ARTICULO 319.- El comercio, importación, exporta-
ción, transporte en cualquier forma, fabricación, elaboración
venta, adquisición, posesión, prescripción médica, almacena-
miento, acondicionamiento, preparación, uso, consumo, y, en -

general todo acto relacionado con el tráfico o el suministro de drogas psicotrópicas, queda sujeto a:

- I.- Los tratados y convenios internacionales;
- II.- Las disposiciones de este código y sus reglamentos;
- III.- Las disposiciones que expida el Consejo de Salubridad - General;
- IV.- Lo que establezcan otras leyes y disposiciones de carácter general relacionadas con la materia; y
- V.- Las disposiciones técnicas y administrativas de observancia general, que dicte la Secretaria de Salubridad y Asistencia

ARTICULO 320.- Para los efectos de este código se considerarán psicotrópicos, las sustancias que en él se enumeren o aquellas que determine específicamente el Consejo de Salubridad General.

ARTICULO 321.- En relación con las medidas de control y vigilancia que deberán adoptar las autoridades sanitarias, las sustancias psicotrópicas se clasificarán en cinco grupos:

- I.- Las que tienen valor terapéutico escaso o nulo y que por ser susceptibles de uso indebido o abuso constituyen un problema especialmente grave para la salud pública.
- II.- Las que tienen algún valor terapéutico, pero constituyen un problema grave para la salud pública.

- III.- Las que tienen valor terapéutico pero constituyen un problema para la salud pública;
- IV.- Las que tienen amplios usos terapéuticos y que constituyen un problema menor para la salud pública; y
- V.- Las que carecen de valor terapéutico y se utilizan corrientemente en la industria.

ARTICULO 322.- Queda prohibido todo acto de los mencionados en el artículo 319, con las sustancias clasificadas en la fracción I del artículo anterior, entre las cuales se consideran:

N-N-Dietiltriptamina	DET
N-N-Dimetiltriptamina	DMT
1-hidroxi-3(1,2-dimetilheptil-7,8,9,10-tetrahidro-6,6,9-trimetil-6H-dibenzo-(b,d)-pirano	DMHP
2-amino-1-(2,5-dimetoxi-4-metil)-fenilpropano	DOM-STP
Parahexilo	

Cualquier otro producto derivado o preparado que contenga las sustancias señaladas en la enumeración anterior y cuando expresamente se determine por el Consejo de Salubridad General, sus precursores químicos y en general los de naturaleza análoga.

ARTICULO 323.- Solamente para fines de investigación científica podrá la Secretaria de Salubridad y Asistencia, autorizar la adquisición de sustancias psicotrópicas a que se refiere el artículo anterior, a organismos o instituciones del Sector Público Federal, los que comunicarán a aquella de-

pendencia del Ejecutivo, el resultado de las investigaciones efectuadas y como se utilizaron.

ARTICULO 324.- Los actos a que se refiere el artículo 319, podrán realizarse con las sustancias comprendidas en las listas que se expidan con base en las fracciones II, III y IV del artículo 321, exclusivamente para fines médicos o de investigación científica, para ello, deberá obtenerse previamente el registro de las sustancias por la Secretaría de Salubridad y Asistencia.

ARTICULO 325.- La Secretaría de Salubridad y Asistencia determinará, tomando en consideración el riesgo para la salud pública por su frecuente uso indebido, cuales de las sustancias con alguna acción psicotrópica que carezcan de valor terapéutico y se utilicen en la industria, deban ser consideradas como materias peligrosas y su empleo requerirá autorización y control de la misma Secretaría.

ARTICULO 326.- La autorización sanitaria a que se refiere el artículo anterior, se concederá cuando se asegure por medio de procedimientos apropiados de desnaturalización o por cualesquiera otros métodos, que las sustancias psicotrópicas en cuestión no sean susceptibles de uso indebido y de que en la práctica, los principios activos no puedan ser recuperados.

ARTICULO 327.- Las sustancias psicotrópicas comprendidas en las listas expeditas con fundamento en la fracción -

II del artículo 321, quedarán sujetas en lo conducente a las disposiciones del capítulo VIII de este título. (Cap.VIII : - De los estupefacientes).

ARTICULO 328.- Las sustancias psicotrópicas comprendidas en las listas expedidas con fundamento en la fracción - III del artículo 321, requerirán para su venta y suministro - al público receta médica que deberá retenerse en la farmacia y se les aplicará en lo conducente, las disposiciones del capítulo V de este título. (Cap. V : De los medicamentos).

ARTICULO 329.- Los medicamentos que tengan incorporadas sustancias psicotrópicas que puedan causar farmacodependencia y que no se encuentren comprendidos en las listas a - que se refiere este Capítulo, serán clasificadas como medicamentos que requieren para su venta y suministro público de receta médica.

CODIGO PENAL

TITULO SEPTIMO

"DELITOS CONTRA LA SALUD"

CAPITULO I

"DE LA PRODUCCION, TENENCIA, TRAFICO Y PROSELITISMO Y OTROS EN MATERIA DE ESTUPEFACIENTES Y PSICOTROPICOS"

ARTICULO 193.- Se considerarán estupefacientes y psicotrópicos los que determine el Código Sanitario de los Esta-

dos Unidos Mexicanos; los tratados o convenios internacionales que México haya celebrado o que en lo futuro celebre y los que determinen las leyes, reglamentos y demás disposiciones vigentes o que en lo sucesivo se expidan en términos de la fracción XVI del artículo 73 de la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos.

Para los efectos de este Capítulo se distinguen tres grupos de estupefacientes o psicotrópicos:

- I.- Las sustancias y vegetales señalados por los artículos 293, 321 fracción I y 322 del Código Sanitario;
- II.- Las sustancias y vegetales considerados como estupefacientes por la ley, con excepción de los mencionados en la fracción anterior, y los psicotrópicos a que se hace referencia la fracción II del Artículo 321 del Código Sanitario; y
- III.- Los Psicotrópicos a que se refiere la fracción III del Artículo 321 del Código Sanitario.

ARTICULO 195.- Se castigará al que no siendo adicto a la Cannabis o mariguana o a cualquiera de las sustancias consideradas en las fracciones II y III del Artículo 193, adquiera o posea alguna de estas por una sola vez, en cantidad tal que este destinada a su propio e inmediato consumo. Si el mismo sujeto suministra además gratuitamente a un tercero cualquiera de las sustancias indicadas, para su propio e inmediato consumo su castigo será mayor, siempre que la conducta no se encuentre comprendida en la fracción IV del Artículo 198.

ARTICULO 196.- Cuando por motivo de su actividad los farmacéuticos, boticarios, droguistas, laboratoristas o personas relacionadas con la Medicina en alguna de sus ramas, ejecuten alguno de los actos señalados en la fracción I del Artículo 198, con cualquiera de las sustancias consideradas como estupefacientes o psicotrópicos por el Artículo 193, estas personas serán sancionadas.

ARTICULO 197.- Al que importe o exporte ilegalmente estupefacientes o psicotrópicos, se le sancionará sin perjuicio de aplicarle, en su caso, las sanciones a las que se refieren las fracciones II y III del Artículo anterior.

Las mismas sanciones se impondrán al funcionario o empleado público aduanal que permitiere la introducción o salida del País de cualquiera de tales sustancias, con violación de las prescripciones contenidas en el Código Sanitario de los Estados Unidos Mexicanos, en los convenios o tratados internacionales suscritos por México o que en lo sucesivo suscriba, en las leyes o disposiciones sanitarias, o en cualquiera otra ley.

Para los efectos de este Artículo se entenderá por importación y exportación, respectivamente, el transporte material de estupefacientes o psicotrópicos de un País al territorio Nacional o de éste a otro país.

ARTICULO 198.- Fuera de los actos previstos en los Artículos anteriores:

- I.- Se sancionará al que siembre, cultive, coseche, manufac
ture, fabrique, elabore, prepare, acondicione, almacene
posea, transporte, venda, compre, adquiera, enajene o -
trafique en cualquier forma, comercie, suministre aún -
gratuitamente o prescriba cualesquiera de las sustancias
o vegetales considerados en la fracción del Artículo 193
sin satisfacer los requisitos fijados por las normas a
que se refiere el primer párrafo del propio Artículo.
- II.- Se castigará con las mismas penas de la fracción prece-
dente al que aporte recursos económicos, o de otra espe-
cie, para la ejecución de cualquiera de los delitos a -
los que se refiere este Capítulo.
- III.- Se impondrán sanciones al que realice ilícitamente algu-
na de las conductas señaladas en la fracción I de este
precepto con cualquiera de las sustancias o vegetales -
considerados en la fracción II del Artículo 193.
- IV.- Se castigarán con las penas que establece la fracción -
anterior al que realice actos de publicidad o propagan-
da de provocación general, proselitismo, instigación o
inducción, o auxilie a otra persona para que consuma es
tupefacientes o psicotrópicos, cualquiera que fuere su
naturaleza, o ejecute con ellos alguna de las conductas
previstas en este Capítulo.

Si la persona instigada, inducida o auxiliada fuere
menor de dieciocho años o estuviere incapacitada por o-

tra causa, o si el agente aprovechase su ascendente o -
autoridad para ello, la pena será mayor.

V.- Se castigará al que ejecute ilícitamente cualesquiera -
de los actos a que se refiere la fracción I de este pre-
cepto, empleando alguna de las sustancias o vegetales -
considerados en la fracción III del Artículo 193.

Si el propietario de un establecimiento lo empleara
para realizar cualesquiera de los actos señalados en este Ar-
tículo, y sin perjuicio de la sanción que deba aplicársele se-
gún el caso, se suspenderán en definitiva las actividades del
mencionado establecimiento.

No es delito la adquisición o posesión de estupefa-
ciantes o psicotrópicos por parte de quien tenga el hábito o
la necesidad de consumirlos, siempre y cuando sea en la can-
tidad estrictamente necesaria para su propio consumo. En este
caso quedará sujeto a las medidas de seguridad que señala el
inciso 3 del Artículo 24 de este Código. (Artículo 24: Penas
y Medidas de Seguridad. Inciso 3: Reclusión de locos, sordomu-
dos, degenerados y de quienes tengan el hábito o la necesidad
de consumir estupefacientes o psicotrópicos).

ARTICULO 199.- Los estupefacientes, psicotrópicos y
sustancias empleadas en la comisión de los delitos a que se -
refiere este Capítulo, se pondrán a disposición de la Autori-
dad Sanitaria Federal, la que procederá de acuerdo con las -
disposiciones o leyes de la materia a su aprovechamiento líci-
to o a su destrucción.

Tratándose de vehículos, instrumentos y demás objetos relacionados con cualesquiera de las diversas modalidades de los delitos a que se refiere este Capítulo, se estará a lo dispuesto por los Artículos 40 y 41.

CODIGO FEDERAL DE PROCEDIMIENTOS PENALES

TITULO DECIMOSEGUNDO

"PROCEDIMIENTO RELATIVO A LOS ENFERMOS MENTALES, A LOS MENORES Y A LOS QUE TIENEN EL HABITO O LA NECESIDAD DE CONSUMIR ESTUPEFACIENTES O PSICOTROPICOS.

CAPITULO III

"DE LOS QUE TIENEN EL HABITO O LA NECESIDAD DE CONSUMIR ESTUPEFACIENTES O PSICOTROPICOS"

ARTICULO 523.- Cuando el Ministerio Público tenga conocimiento de que una persona ha hecho uso indebido de estupefacientes o psicotrópicos, al iniciar su averiguación se pondrá inmediatamente en relación con la Autoridad Sanitaria Federal correspondiente para determinar la intervención que ésta deba tener en el caso.

ARTICULO 524.- Si la averiguación se refiere a la adquisición y posesión de estupefacientes o psicotrópicos, el Ministerio Público de acuerdo con la autoridad sanitaria a que se refiere el Artículo anterior, presisará acuisiosamente si esa posesión tiene por finalidad exclusiva el uso personal que de ellos haga el indicado. En este caso y siempre que el dic-

tamen hecho por la Autoridad Sanitaria indique que el inculpado tiene el hábito o necesidad de consumir ese estupefaciente o psicotrópico y la cantidad sea la necesaria para su propio consumo, no hará consignación a los tribunales; en caso contrario ejercerá acción penal.

ARTICULO 525.- Si se hubiere hecho la consignación y dentro de las setenta y dos horas que señala el Artículo 19 Constitucional, se formula o se rectifica el dictamen en el - sentido de que el inculpado tiene hábito o la necesidad de - consumir el estupefaciente o psicotrópico y la cantidad sea - la necesaria para su propio consumo, el Ministerio Público se desistira de la acción penal sin necesidad de consulta al procurador y pedirá al Tribunal que el detenido sea puesto a disposición de la Autoridad Sanitaria Federal para su tratamiento por el tiempo necesario para su curación.

ARTICULO 526.- Si el inculpado está habituado o tiene la necesidad de consumir estupefacientes o psicotrópicos y además de adquirir los necesarios para su consumo, comete cualquier delito contra la salud, se le consignará, sin perjuicio de que intervenga la Autoridad Sanitaria Federal para su tratamiento.

ARTICULO 527.- Cuando exista aseguramiento de estupefacientes o psicotrópicos, los Peritos de la Autoridad Sanitaria Federal o cualesquiera otros oficiales, rendirán al Ministerio Público o a los Tribunales, un dictamen sobre los caracteres organolépticos o químicos de la sustancia asegurada.

Este dictamen cuando hubiere detenido, será rendido dentro del término de setenta y dos horas a que se refiere el Artículo - 19 Constitucional.

C A P I T U L O I I I

ASPECTOS FARMACOLOGICOS DE CADA UNO DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS DE LOS MEDICAMENTOS COMPRENDIDOS

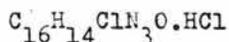
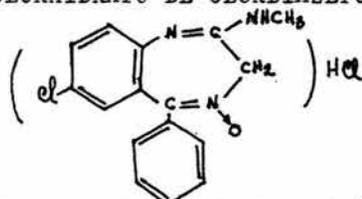
De las fórmulas de los medicamentos bajo estudio --
(Cap. II), puede verse que los principios activos que éstos -
contienen son los siguientes:

CLORHIDRATO DE CLORDIAZEPOXIDO	---	BENZODIAZEPINAS
DIAZEPAM	---	
NITRAZEPAM	---	
MEPROBAMATO		
CLORHIDRATO DE FENPROFOREX		

Las propiedades farmacológicas del clorhidrato de -
Clordiazepóxido, Diazepam y Nitrazepam se estudian en conjun-
to ya que estos tres compuestos pertenecen a la familia de las
"Benzodiazepinas" y por tanto, tienen, estructura química y -
actividad semejantes.

BENZODIAZEPINAS

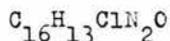
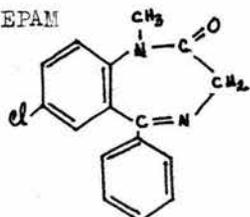
CLORHIDRATO DE CLORDIAZEPOXIDO



Peso Molecular 336.22

Clorhidrato de 7-cloro-2-(metilamino)
5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-4-óxido

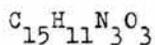
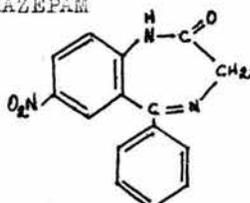
DIAZEPAM



Peso Molecular 284.75

7-cloro-1,3-dihidro-1-metil-5-fenil
2H-1,4-benzodiazepin-2-ona

NITRAZEPAM

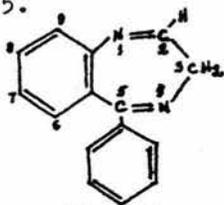


Peso Molecular 281.3

2,3-dihidro-7-nitro-5-fenil-1H
1,4-benzodiazepina-2-ona

ASPECTOS HISTORICOS

El núcleo Benzodiazepina consiste de un anillo de benceno y otro de siete miembros que contiene dos átomos de Nitrógeno en las posiciones 1 y 4 y en todos los derivados psicoactivos tiene un anillo fenilo o piridilo como sustituyente en la posición 5.



Las benzodiazepinas se derivan de los compuestos que se conocieron como 3,1,4-Benzoxadiazepinas, las cuales no tenían uso psiquiátrico. En los años 1950's, la reacción de una de estas sustancias, el N-óxido Clormetilquinazolina con Metilamina, la estudió Sternbach, quien con anterioridad había intervenido en el trabajo de las benzoxadiazepinas en los años 1930's. El resultado de esta reacción fué un compuesto cristalizado de la composición elemental esperada pero sin la estructura N-óxido quinazolina que se esperaba. Una investigación analítica más detallada reveló que se produjo un rearrreglo dando por resultado el Metaaminodiazepóxido, una 1,4-Benzodiazepina, la cuál se conoció más tarde con el nombre de Clordiazepóxido.

Los primeros estudios pusieron de manifiesto el potente amansamiento y la actividad anticonvulsiva y relajante del músculo esquelético de esta droga en animales y los efectos psicosedativos en el Hombre. Por este efecto manifestado

en el Hombre, se introdujo para el tratamiento, primero de la ansiedad, luego del alcoholismo y finalmente de una variedad de disturbios psiconeuróticos en general y psicosomáticos en particular.

Después del descubrimiento del Clordiazepóxido se -- han sintetizado un gran número de 1,4-Benzodiazepinas las cua les se han experimentado farmacológicamente e investigado cli nicamente.

ESTRUCTURA Y ACTIVIDAD

En la investigación de una benzodiazepina más poten te y menos tóxica que el Clordiazepóxido, se han hecho muchos estudios destinados a efectuar dichos cambios a través de mo dificaciones de la molécula. El Clordiazepóxido, (compuesto - primario) tiene un grupo metilamino unido al átomo de carbono del núcleo Benzodiazepina en la posición 2; 2 Hidrógenos en - la posición 3; un grupo N-óxido en la posición 4 y un átomo - de halógeno (Cloro) en la posición 7. Es una sustancia incolo ra, sensible a la luz, cristalina, soluble en agua pero ines table; farmacologicamente tiene marcadas propiedades sedativas relajantes musculares y anticonvulsivas.

El Diazepam, el segundo miembro de la familia de -- las benzodiazepinas, se ha estudiado extensamente, difiere del Clordiazepóxido en un grupo metilo que tiene en la posición 1 y un carbonilo en lugar de un grupo metilamino en la posición 2 y además en que no tiene el grupo N-óxido característico del Clordiazepóxido. El Diazepam es insoluble en agua, pero en to

das las demás propiedades físicas y químicas solo difiere ligeramente del compuesto primario (CDZ), pero es algo más potente en su actividad farmacológica. Aunque el Diazepam parece ser más efectivo para el control de la agitación y en la disipación de la depresión que el Clordiazepóxido, su efecto adormeceador también es mayor.

El Nitrazepam es el resultado del reemplazamiento - del átomo cloro del Diazepam en la posición 7 por un grupo NO_2 y el grupo metilo de la posición 1 por un átomo de hidrógeno. Es un compuesto cristalino, ligeramente amarillo, soluble en alcohol pero insoluble en agua. Aunque esta sustancia tiene - una acción estimulante en los animales, en el hombre es un - sorprendente inductor del sueño, de ahí que en la terapéutica se use en forma diferente a las otras drogas de la familia; - mientras que las Benzodiazepinas psicoactivas se usan como sedativos ansiolíticos, el Nitrazepam se usa ampliamente como - hipnótico.

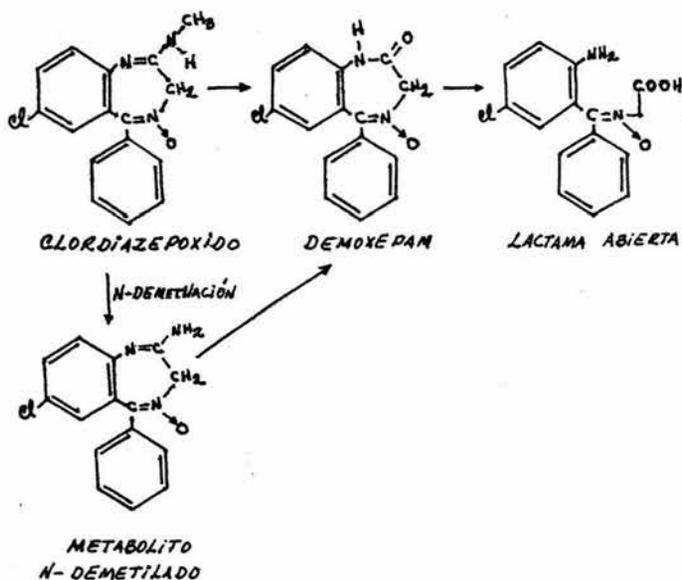
El Prazepam y el Oxazepam son las otras dos Benzodia zepinas que más se usan.

METABOLISMO

Las Benzodiazepinas se administran por vía oral o - parenteral. Se absorben rápidamente de los diferentes depósitos. La vida media en plasma es de 4 horas para el Oxazepam; de 7 horas para el Nitrazepam; de 7 a 10 horas para el Diaze pam y de 24 horas para el Clordiazepóxido. Al suspender la me

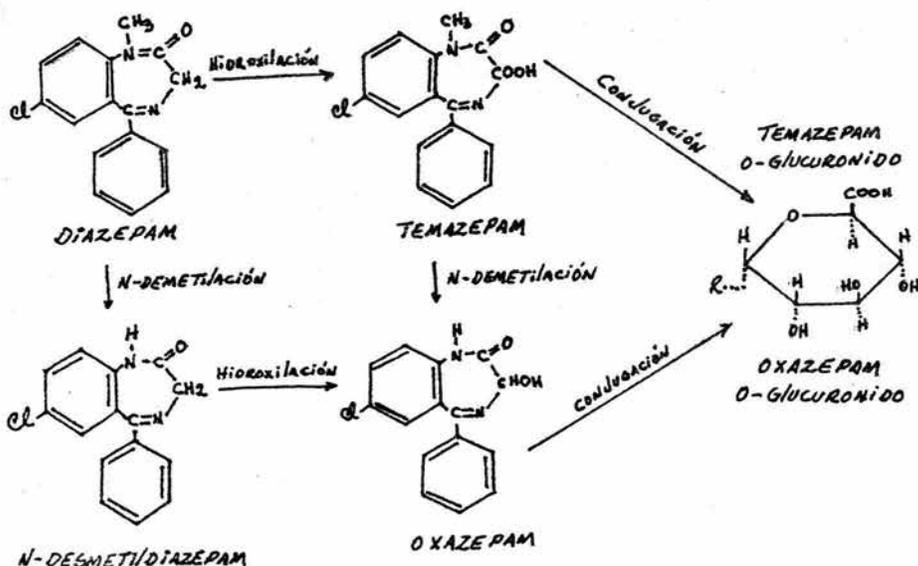
dicación los niveles plasmáticos bajan lentamente. El patrón de biotransformación no es el mismo para todos los miembros del grupo:

El Clordiazepóxido es demetilado, deaminado y convertido en un derivado lactámico abierto que se excreta desde el primer día de la administración en la orina como álcali conjugado:

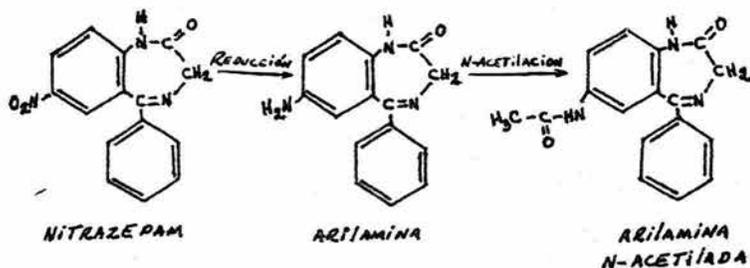


El Diazepam es N-demetilado y sus metabolitos, el -

Oxazepam entre ellos son conjugados y eliminados en la orina:



El Nitrazepam es convertido en el correspondiente -aminoderivado por reducción del grupo nitro y la arilamina producida sufre N-acetilación. Estas son las principales formas de excreción del Nitrazepam y se pueden determinar en la sangre junto con el fármaco inalterado:



Todos los miembros se distribuyen ampliamente y alcanzan concentraciones importantes en el cerebro, hígado, riñones, músculo esquelético, tejido adiposo y atraviesan fácilmente la barrera placentaria, especialmente el Diazepam. Las benzodiazepinas tienen interacción con varios fármacos. Los efectos del uso simultáneo de Clordiazepóxido y Alcohol u otros depresores del Sistema Nervioso Central (SNC), pueden ser aditivos; por tanto los inhibidores de la MonoAminoOxidasa (MAO) y las fenotiazinas no se deben dar junto con Clordiazepóxido. Se ha visto que el Clordiazepóxido altera la respuesta a los anticoagulantes. Psicotrópicos tales como Fenotiazinas, Narcóticos, Barbituratos, Inhibidores de la MAO y otros antidepresores combinados con Diazepam, potencian la acción de éste. - El Diazepam tiene un efecto depresor sobre el SNC, por tanto la ingestión simultánea de éste con Alcohol u otros depresores del SNC dá efectos aditivos. El Nitrazepam tiene interacciones semejantes.

FARMACOLOGIA

Las principales acciones farmacológicas de las benzodiazepinas se llevan a cabo sobre el SNC y se traducen por efectos tranquilizantes (ansiolíticos), relajantes, anticonvulsivos, sedantes e hipnóticos. No tienen propiedades antidepresoras, estimulantes, psicoenergizantes ni antipsicóticas. El efecto tranquilizante parece que se debe a que actúan sobre el Sistema Límbico del cerebro, el cuál se ha relacionado con los estados emocionales. La acción a este nivel explica -

el efecto hipnótico en sujetos en los que el insomnio es una manifestación de ansiedad. El Diazepam, el Nitrazepam y el Clordiazepóxido disminuyen la duración de la etapa IV del sueño (durante esta etapa parece que se presentan la enuresis, los terrores nocturnos y el sonambulismo) y aparentemente reducen la duración del sueño con movimientos oculares rápidos. La ingestión de dosis terapéuticas en sujetos normales provoca efectos menores; se han reportado una sensación de bienestar, mejoría del estado de ánimo y mayor cordialidad. El Clordiazepóxido, el Diazepam y el Nitrazepam aumentan el lapso para el desarrollo de las convulsiones inducidas por Pentilente trazol en ratones, conejos, gatos, monos y Hombre a dosis significativamente menores que las que producen relajamiento y sedación; pero para inhibir las convulsiones por Estricnina y por electrochoque se requieren dosis que causan relajación e incoordinación. El efecto de estos medicamentos sobre los sistemas Endocrino y Nervioso Autónomo es muy discreto. No provocan efectos significativos sobre la presión arterial, la función cardíaca ni la respiración. Dosis bajas de Clordiazepóxido o Diazepam solas o con Alcohol, no parecen deteriorar la habilidad para conducir, pero a dosis altas provocan una disminución de esta habilidad. A nivel bioquímico se ha sugerido que las benzodiazepinas antagonizan la norepinefrina y la serotonina, inhiben la incorporación de oxígeno en el cerebro y en el hígado y aumentan por un tiempo corto las concentraciones de glucosa y glucógeno cerebral. El Clordiazepóxido inhibe la fosforilación oxidativa.

USOS

Las benzodiazepinas se aplican a una gran variedad de trastornos emocionales y enfermedades neurológicas y mentales. El uso principal de las benzodiazepinas es el de suprimir la ansiedad donde ésta predomina y por ésto son los medicamentos de elección para tratar individuos altamente ansiosos, - con neurosis de ansiedad y depresiones neuróticas donde estos síntomas son componentes sobresalientes del cuadro (son superiores en este aspecto a los barbitúricos, Propanodiol, Hidroxicina y Placebo); también se les usa en forma auxiliar en el tratamiento de fobias y para reducir la ansiedad y hostilidad de jóvenes delincuentes. Otro uso que se les da es en los -- trastornos psicofisiológicos en donde la ansiedad se traduce en manifestaciones somáticas y en las enfermedades orgánicas- que se acompañan de un estado de agitación y ansiedad. También disminuyen la ansiedad, la aprehensión, el insomnio y el temor presentes en pacientes con problemas de personalidad, cancer, cuadros de histeria y en víctimas de accidentes. El Diazepam se incluye en el tratamiento de diversas formas de espasmos musculares. También se emplean como auxiliares ó solos en el control de algunos trastornos convulsivos. El Nitrazepam tiene mayor efecto anticonvulsivo que el Diazepam y éste que el Clordiazepóxido. El Clordiazepóxido se emplea en el tratamiento de las manifestaciones de la abstinencia alcohólica de los alcohólicos crónicos. El Diazepam se ha usado en la supresión de farmacodependencia a opiáceos. Se emplean en la medicación

preanestésica sobre todo en pacientes nerviosos.

CONTRAINDICACIONES Y EFECTOS COLATERALES

Los efectos colaterales más frecuentes que resultan de la depresión del SNC son: sedación, somnolencia, confusión, apatía, relajación, debilidad muscular, incoordinación motora, disartria, visión borrosa, vértigo y ataxia. Estas manifestaciones son más graves cuando se ingieren simultáneamente dosis altas de alcohol y de otros depresores centrales. A dosis bajas, algunos de ellos (Diazepam) producen paradójicamente - excitación y estimulación del apetito con aumento de peso. Es muy rara la toxicidad sobre el hígado, las constantes hematológicas y los cromosomas. La administración repetida de dosis e levadas de estas sustancias inducen dependencia psíquica y física. El síndrome de carencia en casos de dependencia física intensa se manifiesta por depresión, agitación, insomnio, re- crudescimiento de la alteración mental, pérdida del apetito y ocasionalmente convulsiones. Algunos autores señalan que la - ingestión crónica de Diazepam puede dar lugar al desarrollo - de ideas e intentos suicidas.

Las benzodiazepinas deben administrarse con precau- ción en niños, ancianos y sujetos que desempeñan trabajos ma- nuales de precisión, manejan maquinaria y automóviles y en - las pacientes en trabajo de parto y con toxemia del embarazo.

DOSIS

La dosis es muy variada, depende del cuadro clínico

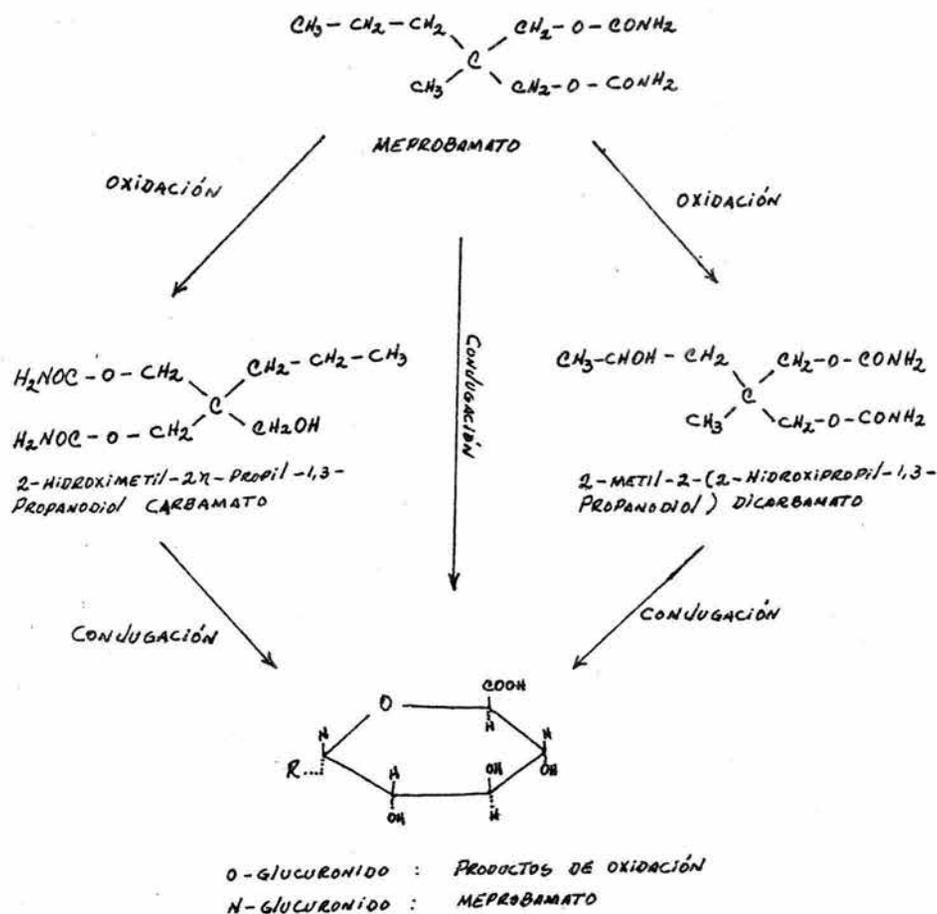
y la respuesta del sujeto. Dosis diarias en mg. por vía oral: 5 a 20 y 60 a 100 de Clordiazepóxido; 2 a 4 y 20 a 40 de Diazepam; 10 a 40 de Nitrazepam. En niños mayores de seis años - se recomiendan diariamente 0.5mg./kg. de Clordiazepóxido , - 0.2-0.4mg./kg. de Diazepam y 0.1-0.3mg./kg. de Nitrazepam. Se emplean dosis altas en el tratamiento de "status epilepticus" de las manifestaciones agudas de la abstinencia alcohólica, - de las manifestaciones anticonvulsivas.

Promoxolano.

2.- Se pensó que la corta duración del efecto de la Mefenesina se debía a la rápida oxidación de su grupo hidroxilo primario, por tanto, se hicieron intentos por hacer menos accesible este grupo a ataques enzimáticos, esterificándolo con ácidos. En consecuencia, después de sustitución y esterificación se obtuvo el Meprobamato, un compuesto con efecto similar pero de mayor duración y con un margen de seguridad más amplio.

METABOLISMO

El Meprobamato administrado oralmente, se absorbe rápidamente del tracto gastrointestinal y alcanza los niveles máximos en el plasma dos horas después de la ingestión. Después las concentraciones sanguíneas bajan constantemente (vida media: 11 horas) y aumenta la concentración en los tejidos (con un máximo en los tejidos blandos y un mínimo en el cerebro y en los tejidos grasos). Dentro de 24 horas después de la ingestión se excreta por la orina el 10% de la cantidad total del fármaco, en forma inalterada. La mayor parte del 90% restante también se elimina en la orina sobre el mismo periodo de tiempo. En el organismo la biotransformación más importante consiste en la oxidación que se realiza a nivel de la cadena lateral metilo y en la cadena propilo con formación de los alcoholes respectivos, prácticamente inactivos; los metabolitos formados, así como el Meprobamato se conjugan con el ácido glucurónico.



FARMACOLOGIA

Las propiedades farmacológicas más interesantes del Meprobamato son las acciones selectivas sobre las interneuronas y el tálamo y su efecto de amansamiento. Este compuesto produce bloqueo interneuronal con relajación del músculo esque

lético y acción anticonvulsiva. A dosis normales no ejerce influencia importante sobre el Sistema Nervioso Autónomo, la unión mioneural ó sobre los nervios periféricos. A dosis terapeúticas el Meprobamato no deprime el sistema activador reticular ascendente.

Tiene efectos sobre los reflejos espinales. Tiene un efecto pequeño ó nulo sobre el reflejo normal de la rodilla pero puede normalizar este reflejo si es muy exagerado; también deprime el reflejo flexor, el reflejo extensor cruzado y otros reflejos espinales complejos.

La acción tranquilizante del Meprobamato se puede relacionar a 3 efectos farmacológicos que posee: Su efecto de amansamiento, su efecto sobre los potenciales eléctricos espontáneos del tálamo y su efecto sobre los accesos límbicos. Los monos que reciben una dosis de Meprobamato pierden su fiereza, hostilidad y agresividad y se vuelven amistosos y manos. La acción selectiva de este fármaco sobre el tálamo se manifiesta por la disminución en frecuencia y amplitud de la actividad eléctrica espontánea de la corteza cerebral. El efecto sobre el sistema límbico, el cuál esta intimamente relacienado con las emociones, se manifiesta en los animales tratados por un acortamiento en la duración de las descargas de los accesos alo cuál sigue una estimulación eléctrica del sistema. Contrario a los barbituratos, el Meprobamato a dosis normales no deprime la actividad de la corteza cerebral.



USOS

El Meprobamato se usa para aliviar estados de tensión y ansiedad y como medicamento adjunto en el tratamiento de varias situaciones en las que se manifiestan la tensión y la ansiedad. También se usa en el tratamiento de desórdenes musculoesqueléticos y algunas veces como anticonvulsivo en la epilepsia del pequeño mal.

Se pueden tratar con Meprobamato una variedad de estados de tensión y ansiedad. También tiene valor en el tratamiento de síntomas asociados con la ansiedad, tales como: irritabilidad, intranquilidad, hiperemocionalismo, insomnio, tensión muscular y otros disturbios. Puede ser útil en el alivio del insomnio, la intranquilidad y la agitación en psicóticos pero es de escaso valor en el tratamiento de ilusiones y alucinaciones. El Meprobamato puede ser benéfico en el tratamiento de la depresión, particularmente en la depresión por reacción y donde la ansiedad es un síntoma prominente.

El Meprobamato se ha usado en susesión en el manejo de desórdenes del comportamiento en niños y en prisioneros, - para el tratamiento de dolores de cabeza ocurridos durante - los disturbios emocionales y las situaciones tensas, alcoholismo, ansiedad y tensión preoperatoria y post-operatoria y en la tensión pre-menstrual. Entre otros muchos usos se encuentran la producción de relajación muscular y emocional durante el parto, el alivio del componente emocional encontrado con frecuencia en estados alérgicos y el alivio de disturbios gas

trointestinales de origen emocional. El Meprobamato cura el -
insomnio que resulta de la tensión física y emocional, sin -
embargo no es hipnótico.

El Meprobamato puede ser efectivo como un relajante muscular en desórdenes músculo-esqueléticos, ya sean ortopédicos ó reumáticos; el alivio de la ansiedad puede ser un factor para el mejoramiento en muchos pacientes. El fármaco ha sido útil reduciendo espasmos y promoviendo la función motora en la parálisis cerebral y en pacientes con espasmos por daños en la espina dorsal ó desórdenes del sistema nervioso extrapiramidal.

EFFECTOS INDESEABLES, PELIGROS Y PRECAUCIONES

Se han observado las siguientes reacciones:

Sistema Nervioso Central.- Adormecimiento, ataxia, -
confusión, tartamudeo, dolor de cabeza, vértigo, debilidad, -
parestias, defectos en la acomodación visual, euforia, sobre
estimulación, excitación paradójica, elevada actividad electro
encefalográfica (EEG).

Gastrointestinal.- Náusea, vómito, diarrea.

Cardiovascular.- Palpitación, taquicardia, varias -
formas de arritmia, síncope, crisis hipotensiva.

Alérgicos ó ideosincráticos.- Se caracterizan reac-
ciones ligeras por un hormigeo, urticaria ó por erupciones e-
ritematosas maculopapulares las cuales pueden ser generaliza-
das ó confinadas a la ingle. Otras reacciones han incluido leu

openia, púrpura aguda trombocitopénica, eosinofilia, edema periférico, adenopatía, fiebre y otros síntomas muy especiales y raros.

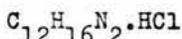
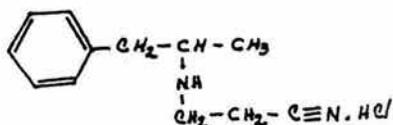
Hematológicos.- Agranulocitosis, anemia aplásica y púrpura trombocitopénica.

FARMACODEPENDENCIA

Se han reportado dependencia física y psíquica al Meprobamato, por tanto, se debe tener un cuidadoso control de las dosis y cantidades recetadas, especialmente con sujetos propensos a la adicción. La suspensión repentina del fármaco después de un uso excesivo y prolongado puede seguirse de los mismos síntomas que había antes de la administración, como son: ansiedad, anorexia ó insomnio; ó por reacciones de carencia como son: vómitos, ataxia, temblores, temblores musculares, estados de confusión, alucinaciones y en casos raros ataques epileptiformes.

En embarazo debe evaluarse su uso concienzudamente ya que atraviesa fácilmente la barrera placentaria.

C L O R H I D R A T O D E F E N P R O P O R E X



Peso molecular 224.73

Clorhidrato de 3-(1-metil-2-fenilet-il-amino) propionitrilo

ASPECTOS HISTORICOS

La Anfetamina fué sintetizada por primera vez en el año de 1887 por Edelanu y correspondió a Allens, en 1927, señalar la importancia de sus usos clínicos. Pronto pues, comenzó su producción comercial con el nombre registrado de Benzadrina (dl-metilfenetilamina).

Desde entonces se han sintetizado varios compuestos haciendo cambios estructurales a la molécula de Anfetamina.

En general las Anfetaminas poseen grandes inconvenientes: Son exitantes y por eso pueden influir sobre el psiquismo, no debiendo utilizarse en personas que no posean un perfecto equilibrio psíquico. Pueden originar síndromes depresivos. Producen insomnio por lo cual no se deben administrar con la cena. Son traquicardizantes y mal tolerados por cardíopatas. Producen Hipertensión. Son mal tolerados por los diabéticos. El Fenproporex surgió de la incesante búsqueda de nuevos anorexigénicos capaces de frenar el apetito y a la vez es

y de 225 mg/kg. en la rata. Los ensayos de toxicidad crónica, teratogénesis, etc., han sido satisfactorios (Rohrbach).

Una propiedad interesante de este cuerpo es la de estar dotado de una marcada acción lipolítica, observada primero en animales de experimentación (rata blanca) por Soulaïrac y comprobada en clínica humana por Dabis y Colab, los cuáles administrando el Fenproporex en más de 150 personas pudie ron demostrar que la tasa de ácidos grasos no esterificados (NEFA), se elevaba en más de un 50% tras la ingestión del producto. En un ensayo, a un grupo de personas se les administro Fenproporex, mientras a otro grupo (testigo) no se dió medicación alguna. A pesar de que el régimen alimenticio era el mismo se observó una neta pérdida ponderal en el grupo tratado - en relación con el testigo. La medición del pliegue cutáneo - demostró que esta pérdida de peso era debida a una mayor combustión de las grasas de reserva (Dabis).

El mecanismo de acción de este efecto parece ser el siguiente: El Fenproporex activa a la adenilciclase la cuál - influye sobre el ácido adenosin-trifosfórico (ATP), favoreciendo la producción intracelular de ácido adenílico cíclico, el cuál activa a la lipasa y ésta escinde las grasas de reserva (Triglicéridos) a ácidos grasos libres no esterificados que - sufren un rápido proceso de combustión hasta CO_2 y H_2O .

Por otra parte el Fenproporex está también dotado - de una extensa acción anorexigénica que en el perro y en la - rata se demostró dos veces superior (Rohrbach) a la de los más

activos anorexígenos: La Fentermina. En clínica humana en un ensayo a doble ciegas, comparando el Fenproporex con la Fentermina, Berthaux también comprobó esta superioridad.

La acción anorexigenica parece ejercerse con precisión sobre los centros hipotalámicos reguladores del apetito, practicamente sin repercusión sobre la corteza cerebral y por lo tanto explica que el Fenproporex no tenga acción excitante ni en el animal de experimentación (Rohrbach) ni en el hombre (verificada por Foucks practicando EEG a pacientes que tomaron 4 veces la dosis terapéutica y también tras ocho días de tratamiento), ni produzca insomnio. Por ello no se han descrito habituación ó toxicomanía a pesar de tratamientos seguidos durante más de seis meses (Juanicó). El efecto parece mantenerse constante durante tratamientos prolongados no precisando aumentar la posología (Vague). La tolerancia sobre el plano cardiovascular fué comprobada en el centro de Cardiología de Nancy por Faivre y Colab. Sobre hipertensos, valvulares coronarios, bloqueos, etc., y por Mirouzze, Vague y otros destacando la excelente tolerancia en estos enfermos. También el Fenproporex es bien tolerado por diabéticos (Mirouzze, Warrembourg, Planchú, Juanicó, Dabis).

Por esta doble acción lipolítica y anorexígena, el Fenproporex permite obtener importantes pérdidas de peso. En el promedio de pacientes recogidos en las publicaciones sobre este producto aparecen descensos ponderales de 90 a 170 g/día en régimen no restrictivo (libre) y de 200 a 350 g/día en ré-

gimen hipocalórico ó aglucídico.

La posología normal es de 20mg al día repartidos en dos tomas: Un comprimido antes del desayuno y otro antes de la comida. En personas de más de 100kg. de peso es conveniente administrar tres comprimidos por día.

CONTRAINDICACIONES Y EFECTOS COLATERALES

No se debe administrar durante el embarazo, porque no es conveniente movilizar las grasas de reserva en ese estado.

Tampoco esta indicado para usarse en niños; en caso de hipertrofia prostática; glaucoma; insuficiencia hepática y renal, en personas que manejan vehiculos y/o aparatos de precisión.

Pueden presentarse en personas sensibles, resequedad en la boca y sed, midriasis, somnolencia, mareo, nauseas, hipertensión y ligero nerviosismo.

C A P I T U L O I V

PRUEBAS DE IDENTIFICACION DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS

Pruebas físicas y químicas necesarias para la identificación de los principios activos de las formas farmacéuticas estudiadas, tomando en cuenta el equipo y tiempo necesarios así como la reproducibilidad de los métodos.

CLORHIDRATO DE CLORDIAZEPOXIDO

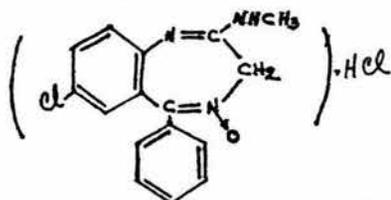
Los medicamentos que lo contienen son:

PAXADEL (Cápsulas)

PAXIUM (Cápsulas)

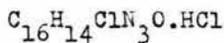
PERCAMOL (Cápsulas)

FORMULA DESARROLLADA



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

FORMULA CONDENSADA



PESO MOLECULAR

336.22

SINONIMOS

Metaaminodiazepóxido; Clopóxido; Librium; Benzodiazepina.

DESCRIPCION

Polvo cristalino blanco o practicamente blanco; inodoro; lo afecta la luz del sol.

SOLUBILIDAD

En la siguiente tabla se dan los datos de solubilidad aproximada obtenidos a temperatura ambiente:

SOLVENTE	SOLUBILIDAD (mg/ml)
Eter de petróleo - - - - -	Insoluble
Benceno - - - - -	Insoluble
Eter - - - - -	Insoluble
Isopropanol - - - - -	1
Cloroformo - - - - -	2
Etanol al 95% - - - - -	57
Metanol - - - - -	116
Agua - - - - -	165

TEMPERATURA DE FUSION

Por el método del capilar : Entre 212°C y 218°C con descomposición.

ROTACION OPTICA

El Clorhidrato de Clordiazepóxido no exhibe rotación

óptica.

EXTRACCION

El Clordiazepóxido se extrae con solventes orgánicos de soluciones acuosas alcalinas.

CROMATOGRAFIA

A).- PAPEL

Sistema 1

Papel.- Tiras de papel Whatman No.1 de 14 X 6 pulgadas, amortiguadas por inmersión en una solución al 5% de citrato diácido de sodio y secadas a 25°C por una hora. El papel así preparado se puede guardar indefinidamente.

Muestras.- 2.5 mcl de una solución al 1% en ácido clorhídrico 2N.

Solvente.- 4.8 g. de ácido cítrico en una mezcla de 130 ml de agua y 870 ml de n-butanol. Este solvente se puede usar por varias semanas si se agrega agua de vez en cuando para mantener la gravedad específica de 0.843 a 0.844.

Desarrollo.- Ascendente, en un tanque de 8 X 11 X 15.5 pulgadas; se corren cuatro tiras a la vez. Tiempo de corrimiento: 5 horas.

Localización.-

1.- Por exposición a la luz ultravioleta (254 nm) : absorción fuerte.

2.- Por reactivos.- a).- Por aspersion de reactivo de yodoplatinato : reaccion fuerte.

b).- Por aspersion de reactivo de verde de bromocresol : reaccion debil.

R_f .- 0.82

NOTA: Las condiciones experimentales deben de apegarse estrictamente con lo descrito para obtener resultados reproducibles.

B).- CAPA FINA

Sistema 1

Placas.- Placas de vidrio, cubiertas con una suspension de 30 g. de oxido de aluminio G en 30 ml de agua y secadas a 80°C por 45 minutos. Deben guardarse en un desecador.

Muestras.- 1 a 20 mcI de una solucion de Clorhidrato de Clordiazepoxido en alcohol (1 mg/ml).

Solvente.- acido acetico:butanol:butil eter (10:40:80).

Desarrollo.- Ascendente hasta que el frente del solvente ha avanzado cuando menos 10 cm.

Localización.- Por aspersion de reactivo de yodoplatinato : reaccion positiva.

R_f .- 0.70

Sistema 2

Placas.- Placas de vidrio de 20 X 20 cm. cubiertas

con una suspensión consistente de 30 g. de sílica gel G en 30 ml de agua; la capa que se aplica es de 0.25 mm. de espesor; se secan a 105°C por 30 minutos y se guardan en un desecador.

Muestras.- Se ponen 50 mg. en un matraz erlenmeyer de 10 ml, se agregan 2.5 ml de acetona y se agita. Se deja se dimentar cualquier partícula insoluble y se aplican 50 mcl del líquido sobrenadante.

Solvente.- acetato de etilo

Desarrollo.- Ascendente, hasta que el frente del sol vente ha avanzado cuando menos 10 cm.

Localización.- Rociando la placa con reactivo de yo duro de platino.

R_f .- 0.2

NOTA : Con este método se puede separar el Clordiazepóxido de sus posibles productos de hidrólisis, los cuales se pueden lo calizar rociando ligeramente la placa con solución de ácido - sulfúrico al 10%, después se seca a 105°C durante 15 minutos y se rocía sucesivamente con los siguientes reactivos:

- 1.- Solución de nitrito de sodio en agua al 0.1 %
- 2.- Solución de sulfamato de sodio en agua al 0.5 %
- 3.- Solución de diclorhidrato de N-(1-naftil)- etilendiamina en agua al 0.1 %

Se obtienen manchas púrpuras si estan presentes los productos de hidrólisis lactama y benzofenona. El clordiaze-- póxido no reacciona por este procedimiento y por tanto se vi sualiza con reactivo de yoduro de platino. Los R_f son como si

que:

Clordiazepóxido	0.2
Lactama (7-cloro-1,3-dihidro-5-fenil -2H-1,4-benzodiazepin-2-ona-4-óxido)	0.4 (sensibilidad 0.1%)
Benzofenona (5-cloro-2-aminobenzofe nona)	0.9 (sensibilidad 0.01%)

Otros sistemas de cromatografía en capa fina para clordiazepóxido aparecen en la tabla I.

C).- GASES

Sistema 1

Columna.- Columnas de vidrio de borosilicato de 6 - pies de largo por 4 mm. de diámetro interno, empacadas con -- SE-30 al 1% sobre Anakrom ABS de malla 100 - 120.

Temperatura de la columna.- 250°C

Gas acarreador.- Argón

Flujo de gas.- 80 ml por minuto

Detector.- Detector de ionización de Argón o de ionización a la flama.

Tiempo de retención.- 0.89 relativo a la codeína.

Sistema 2

Columna.- Columnas de vidrio de 5 pies de largo por 4 mm. de diámetro interno, empacadas con SE-30 al 2.5% sobre

TABLA I
CROMATOGRAFIA EN CAPA FINA
SISTEMAS PARA CLORDIAZEPOXIDO

SISTEMA	SOPORTE	R _f X100	LOCALIZACION
Metanol:Acetona (12:88)	B	48	UV (254nm)
Etanol al 96%	B	48	UV (254nm)
Isopropanol:Propil eter	B	29	UV (254nm)
Metanol:Acetato de etilo: Ciclohexano(17.8:48.6:33.6)	B	57	UV (254nm)
Metanol:Acetato de metilo (17.1:82.3)	B	46	UV (254nm)
Cloformo:Metanol (10:1)	B	-	UV (254nm)
Acetato de etilo:Etanol(9:1)	B	-	UV (254nm)
Benceno:Dioxano:Hidróxido de amonio al 28%	A	38	Reactivo de Draguendorff
Acetona:Ciclohexano:Etanol (4:4:2)	A	27	Reactivo de Draguendorff
Benceno:Acetona(4:1)	A	41	Reactivo de Draguendorff
Metanol:Acetona:Hidróxido de amonio (50:50:1)	A	78	Reactivo de Marquis
Hidróxido de amonio al 28%: Metanol (1.5:100)	A	67	Reactivo de yodoplatinato acidificado
Solución de hidróxido de amo nio:Benceno:Dioxano(5:60:35)	A	10	Reactivo de yodoplatinato

Adsorbentes : A = Sílica gel G
 B = Sílica gel Gf

Chromosorb WAWHMDS de malla 80 - 100.

Temperatura de la columna.- 225°C

Gas acarreador.- Nitrógeno

Flujo de gas.- 50 ml por minuto

Detector.- Detector de ionización a la flama (flujo de hidrógeno : 50 ml por minuto; flujo de aire : 300 ml/min.)

Tiempo de retención.- 1.46 relativo a la codeína.

Sistema 3

Columna.- Columnas de vidrio de borosilicato de 6 - pies de largo por 4 mm. de diámetro interno, empacadas con -- QF-1 al 3% sobre Anakrom ABS de malla 100 - 120.

Temperatura de la columna.- 200°C

Gas acarreador.- Argón

Flujo de gas.- 80 ml por minuto

Detector.- Detector de ionización de argón o de ionización a la flama (flujo de hidrógeno : 50 ml/min; flujo de aire: 300 ml/min.)

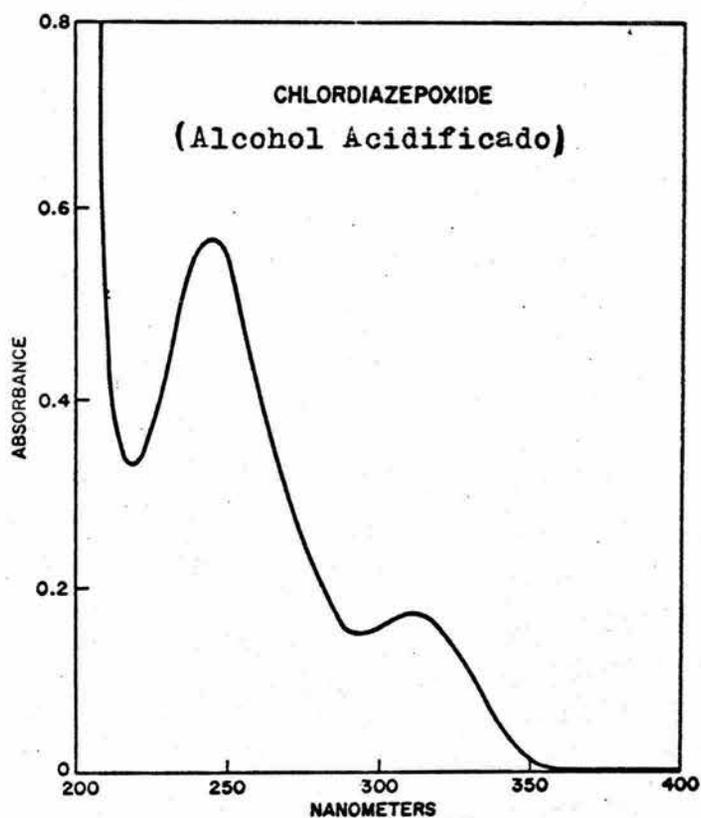
Tiempo de retención.- 4.80 relativo a la Difenhidramina.

ESPECTRO ULTRAVIOLETA

El espectro ultravioleta del clorhidrato de clordiazepóxido aparece en la figura 1; se corrió entre 360 y 210 nm

FIGURA 1

Espectro Ultravioleta del
Clorhidrato de Clordiazepóxido



en alcohol acidificado (H_2SO_4 0.1N), exhibe máximos a 245-6 nm ($a = 96.5$) y a 311-12 nm ($a = 30.5$). Se observan mínimos a 218 y a 295-6 nm.

ESPECTRO INFRARROJO

El espectro infrarrojo del clorhidrato de clordiazepóxido aparece en la figura 2. Se midió en una tableta de bromuro de potasio que contenía 1.0mg de clorhidrato de clordiazepóxido por 300 mg. de bromuro de potasio (KBr).

Se le han asignado las siguientes bandas:

- a).- Característica para NH_2^+ : 3100 - 2550
- b).- Característica para $C-N^+H_2$: 1680
- c).- Característica para aromáticos y $C=N$: 1610, 1550

PRUEBAS DE IDENTIFICACION DEL CLORHIDRATO DE CLORDIAZEPOXIDO ADAPTADAS A LA FORMA FARMACEUTICA EN QUE SE ENCUENTRA: CAPSULAS

A).- Se pesa el contenido correspondiente a seis - cápsulas (aproximadamente 60 mg de clorhidrato de clordiazepóxido) y se pasan a un matraz aforado de 100 ml con ayuda de metanol, se lleva a volumen con este mismo solvente, se agita y se filtra, se eliminan los primeros 15 ml del filtrado. Del filtrado claro se pipetea una alícuota de 5 ml y se pasa a un matraz aforado de 100 ml. Se lleva a volumen con una solución de ácido sulfúrico 0.1N en alcohol deshidratado (se agrega - con precaución y agitando, 2.78 ml de H_2SO_4 a alcohol deshidratado para formar 1000 ml). Se pipetean 10 ml de esta solu-

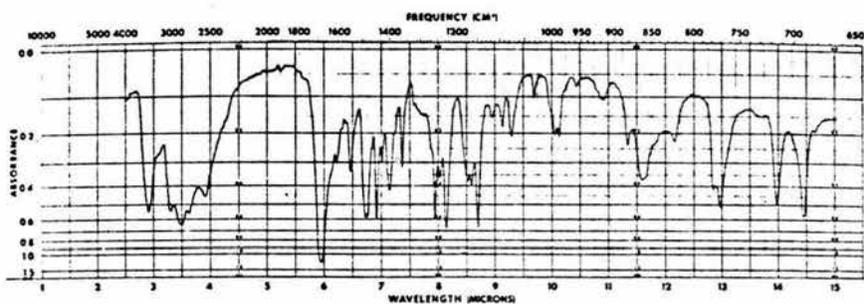


FIGURA 2

Espectro Infrarrojo del Clorhidrato de Clordiazepóxido

ción a un matraz aforado de 50 ml y se lleva a volumen con solución de ácido sulfúrico 0.1N en alcohol deshidratado. Esta última solución exhibe máximos a 245 ± 2 nm y a 311 ± 2 nm y la razón: Abs. a 245/Abs. a 311 está entre 2.90 y 3.45.

B).- Pesar una porción del contenido de las cápsulas equivalente a 20 mg de clorhidrato de clordiazepóxido y pasarlos a un matraz erlenmeyer con ayuda de una pequeña porción de agua (20 ml), agitar vigorosamente durante 5 minutos, filtrar. Agregar al filtrado 5 ml de ácido clorhídrico y calentar hasta ebullición para producir hidrólisis. Enfriar y agregar 2 ml de solución de nitrito de sodio (1 en 1000 de agua), 1 ml de solución de sulfamato de amonio (1 en 200 de agua) y un ml de solución de diclorhidrato de N-1-naftil etilendiamina: Se produce un color violeta rojizo con absorción máxima a 540 nm.

C).- Pesar una porción del contenido de las cápsulas equivalente a 200 mg de clorhidrato de clordiazepóxido y pasarlos a un matraz erlenmeyer con ayuda de 5 ml de ácido clorhídrico diluido y caliente; calentar a ebullición durante 10 minutos para producir hidrólisis, enfriar y filtrar. 2 ml del filtrado se enfrían en hielo y se les agrega 4 ml de solución de nitrito de sodio al 1% p/v, esta solución se pasa a otro tubo de ensayo que contenga 2 ml de solución de 2-naftol la cuál contiene un gramo de acetato de sodio. Se produce un precipitado intenso de color rojo-rosado brillante.

Solución de 2-naftol.- Disolver 5 g. de 2-naftol recién recris-

talizado en 8 ml de solución de hidróxido de sodio en agua al 20% p/v y 20 ml de agua y agregar suficiente agua para llevar a 100 ml. Esta solución debe usarse recién preparada.

D).- Agitar una porción del contenido de las cápsulas con agua, filtrar. El filtrado da positiva la siguiente reacción característica de cloruros : A 5 ml del filtrado se agrega una gota de ácido nítrico concentrado y 1 ml de nitrato de plata al 5% p/v en agua, se produce un precipitado blanco insoluble en exceso de ácido nítrico; pero después de haberlo lavado bien con agua, es soluble en solución diluida de amoníaco de donde vuelve a precipitar al agregar ácido nítrico. Solución diluida de amoníaco.- Diluir 375 ml de solución fuerte de amoníaco (28% p/p NH_3) a 1000 ml con agua.

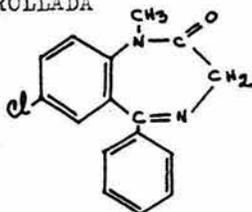
E).- Pesar una porción de las cápsulas equivalente a 25 mg de clorhidrato de clordiazepóxido y pasarla a un matraz erlenmeyer de 10 ml, agregar 2.5 ml de acetona y agitar. Deje que sedimente cualquier partícula insoluble y aplique 50 mcl del líquido sobrenadante a una placa para cromatografía de capa fina de sílica gel G. Aplique a la misma placa 50 mcl de una solución similar de clorhidrato de Clordiazepóxido estándar de referencia. Desarrolle el cromatograma en una cámara que contenga acetato de etilo, hasta que el frente del solvente se haya movido cuando menos 10 cm. Retire la placa de la cámara y deje evaporar el solvente. Localice las manchas rotociando la placa con reactivo de yoduro de platino. Los R_f obtenidos para el problema y el estándar son semejantes. ($R_f=0.2$)

DIAZEPAM

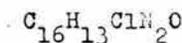
Los medicamentos que lo contienen son:

ORTOPSIQUE	(comprimidos)
PACITRAN	(tabletas)
PACITRAN LENTOTABS	(tabletas)
PACITRAN LENTOCAPS	(cápsulas)
PAXABEL	(tabletas)
PAXATE	(tabletas)
PAZALER	(tabletas)
PRENEST	(comprimidos)

FORMULA DESARROLLADA



FORMULA CONDENSADA



PESO MOLECULAR

284.75

7-cloro-1,3-dihidro-1-metil-5-fenil
2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

SINONIMOS

LA111; Ro5-2807; Wy 3467; Valium.

DESCRIPCION

Polvo cristalino prácticamente inodoro; su color va desde blanco a amarillo.

SOLUBILIDAD

En la siguiente tabla se dan los datos de solubilidad aproximada, obtenidos a temperatura ambiente:

SOLVENTE	SOLUBILIDAD (mg/ml)
Agua - - - - -	0.05
Eter de petróleo - - - - -	0.9
Propilenglicol - - - - -	17
Eter - - - - -	18
Isopropanol - - - - -	20
Etanol al 95% - - - - -	41
Metanol - - - - -	49
Acetona - - - - -	125
Benceno - - - - -	220
Dimetilacetamida - - - - -	296
Cloroformo - - - - -	500

TEMPERATURA DE FUSION

El diazepam funde entre 131°C y 135°C

ROTACION OPTICA

El diazepam no presenta actividad óptica.

EXTRACCION

El diazepam se extrae con solventes orgánicos de soluciones acuosas ácidas o alcalinas.

CROMATOGRAFIA

A).- PAPEL

Papel.- Tiras de 14 X 6 pulgadas de papel Whatman - No. 1 amortiguadas por inmersión en una solución al 5% de citrato diácido de sodio y secadas a 25°C por una hora. El papel así preparado se puede guardar indefinidamente.

Muestra.- 2.5 mcl de una solución al 1% en ácido acético 2N o en etanol.

Solvente.- 4.8 g de ácido cítrico en una mezcla de 130 ml de agua y 870 ml de n-butanol. Este solvente se puede usar por varias semanas si se agrega agua de vez en cuando para mantener la gravedad específica de 0.843 a 0.844.

Desarrollo.- Ascendente, en un tanque de 8 X 11 X 15.5 pulgadas, corriendose cuatro tiras a la vez. Tiempo de corrimiento : 5 horas.

Localización.- a).- Por aspersion de reactivo de yodoplatinato : reacción debil
b).- Por aspersion de reactivo de verde de bromocresol: reacción débil.

$$R_f = 0.89$$

B).- CAPA FINA

Sistema 1

Placas.- Placas de vidrio de 20 X 20 cm, cubiertas con una suspensión consistente de 30 g de sílica gel G en 60 ml de agua; la capa debe ser de 0.25 mm de espesor. Se deja - secar a 110°C por una hora.

Muestra.- 1.0 mcl de una solución al 1% en ácido acético 2N.

Solvente.- Solución fuerte de amoniaco (28% p/p NH₃): Metanol (1.5:100). Esta mezcla se debe cambiar cada dos corridas. Se deja reposar el solvente en el tanque por una hora antes de empezar el corrimiento.

Desarrollo.- Ascendente en un tanque de 21 X 21 X 10 cm. La parte superior del tanque se cubre con papel filtro para evitar la evaporación. Tiempo de corrimiento : 30 minutos.

Localización.- Por aspersion de reactivo de Dragendörff : reacción positiva.

$$R_f = 0.75$$

Sistema 2

Placas.- Placas de vidrio de 20 X 20 cm, cubiertas con una suspensión consistente de 30 g de sílica gel G en 60 ml de agua, para aplicar una capa de 0.25 mm de espesor; se secan a 105°C por 30 minutos y se guardan en un desecador.

Muestra.- 10 mcl de una solución en acetona conteniendo 50 mg/ml.

Solvente.- Acetato de etilo : n-heptano (1:1)

Desarrollo.- Ascendente, hasta que el frente del solvente ha corrido cuando menos 10 cm.

Localización.- Por aspersión de reactivo de yodoplatinato: Reacción positiva.

R_f .- 0.3-0.4

C).- GASES

Columna.- Columnas de vidrio de 5 pies de largo por 4 mm de diámetro interno, empacadas con SE-30 al 2.5% sobre - Chromosorb WAWHMDS de malla 80-100

Temperatura de la columna.- 225°C

Gas acarreador.- Nitrógeno

Flujo de gas.- 50 ml por minuto

Detector.- Detector de ionización a la flama (flujo de hidrógeno: 50 ml/min.; flujo de aire: 300 ml/min.)

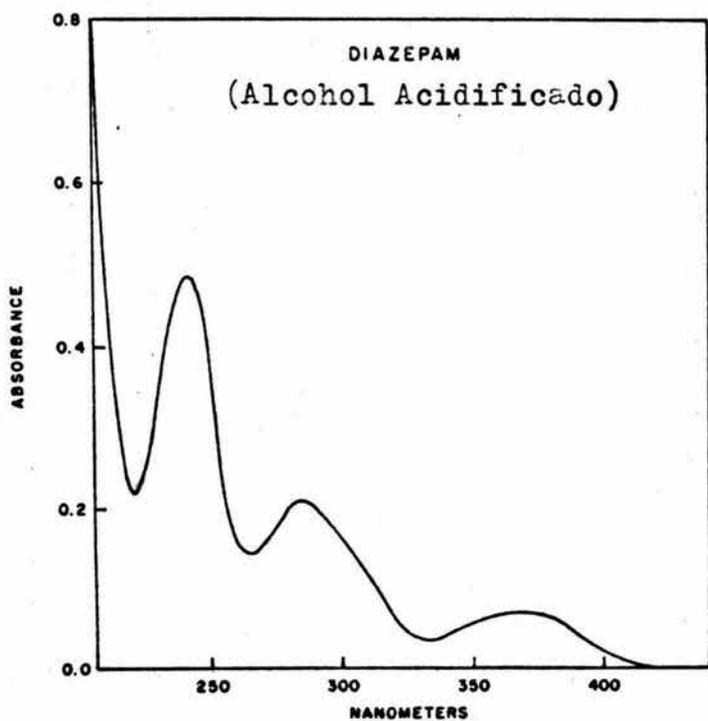
Tiempo de retención.- 1.16 relativo a la codeína.

ESPECTRO ULTRAVIOLETA

El espectro ultravioleta del diazepam aparece en la figura 3; se corrió entre 420 y 210 nm en ácido sulfúrico alcohólico 0.1N (se prepara agregando 2.78 ml de ácido sulfúrico con precaución y agitando constantemente a alcohol deshidratado hasta formar 1000 ml), exhibe tres máximos localizados a 242 ± 2 nm, ($a=100$), 285 ± 2 nm ($a=43.7$) y a 368 ± 2 nm ($a=14.5$). También presenta tres mínimos a 221 ± 2 nm, 266 ± 2 nm, 334 ± 2 nm.

FIGURA 3

Espectro Ultravioleta del Diazepam



ESPECTRO INFRARROJO

El espectro infrarrojo del diazepam aparece en la - figura 4; se midió en un comprimido de bromuro de potasio (KBr) que contenía 1.0 mg de diazepam/400 mg KBr.

Se han interpretado las siguientes bandas:

- a).- Característica para NH : 3390
- b).- Característica para $-C=O$: 1680
- c).- Característica para grupos aromáticos: 1560, 1480

PRUEBAS DE IDENTIFICACION DE DIAZEPAM ADAPTADAS A LA FORMA FARMACEUTICA EN QUE SE ENCUENTRA

A).- De las tabletas finamente pulverizadas o del - contenido de las cápsulas, pesar el equivalente a 4 mg de diazepam y ponerlos en un tubo de centrifuga con ayuda de 40 ml de cloroformo. Agitar mecánicamente la mezcla durante 20 minutos, centrifugar y pasar el extracto cloroformico a un matraz aforado de 100 ml. Repita la extracción otras dos veces, con 30 ml de cloroformo y después con 20 ml. combinando los extractos cloroformicos en el matraz aforado y llevar a volumen con cloroformo. Transfiera esta solución a un embudo de separación de 250 ml y agregue 40 ml de una solución amortiguadora de boratos de pH = 9.7 (preparada de la siguiente manera: se mezclan 30 ml de solución de hidróxido de sodio 0.1N con 70 ml de una solución de 12.4 g. de ácido bórico en 100 ml de hidróxido de sodio 1N y se diluye a 1000 ml con agua), agitar bien y pasar la capa cloroformica a través de un embudo que -

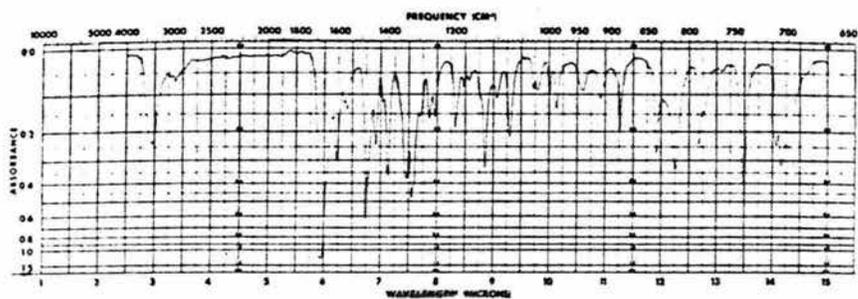


FIGURA 4
Espectro Infrarrojo del Diazepam

contenga un filtro de fibra de vidrio con un gramo de sulfato de sodio anhidro. Pipetear 10 ml del filtrado a un matraz aforado de 50 ml y evaporar a sequedad bajo una corriente de nitrógeno. Disolver el residuo con una solución de ácido sulfúrico en alcohol (1 en 350), llevar a volumen con el mismo solvente y mezclar. Esta solución presenta máximos a 368 ± 2 nm y a 285 ± 2 nm.

B).- De las tabletas finamente pulverizadas o del contenido de las cápsulas pesar el equivalente a 10 mg. de diazepam, agregar 5 ml de agua, mezclar y dejar reposar por 15 min. Agregar 90 ml de una solución de ácido sulfúrico en alcohol metílico al 0.5% P/V, agitar por 15 min., llevar a volumen con la solución de ácido sulfúrico metanólico y filtrar. Diluir 10 ml del filtrado a 100 ml con la misma solución. Determinar a la solución resultante la absorción de luz en el rango de 230 a 350 nm: presenta dos máximos a 242 nm y a 284 nm.

C).- Preparar las siguientes soluciones:

Solución 1.- Pese del contenido de las cápsulas o de las tabletas finamente pulverizadas el equivalente a 50 mg de diazepam, transfieralo a un matraz Erlenmeyer de 10 ml, agregue 2 ml de acetona, agite y deje sedimentar toda la materia insoluble. Use la solución sobrenadante clara.

Solución 2.- Solución de diazepam, estándar de referencia, en acetona a una concentración de 25 mg/ml.

Sembrar 20 mcl (0.5 mg de diazepam) de cada una de estas soluciones en una placa para cromatografía en capa fina cubierta de sílica gel G con un espesor de 0.25 mm. Deje que las aplicaciones sequen y corra el cromatograma en un cámara sin saturar con un sistema solvente de acetato de etilo:n-heptano (1:1} no deje que sature la cámara durante el corrimiento hasta que el frente del solvente haya corrido cuando menos 10 cm desde el sitio de aplicación. Retire la placa de la cámara de corrimiento, marque el frente del solvente y deje evaporar. La localización de las manchas se hace rociando suavemente la placa con solución de yodoplatinato. El R_f de la mancha principal (púrpura) del problema, debe ser semejante al obtenido con la solución estándar de referencia (aproximadamente 0.3-0.4).

D).- Prepare las siguientes soluciones:

Solución 1.- Agite una porción del contenido de las cápsulas o de las tabletas finamente pulverizadas con suficiente alcohol metílico para formar una solución que contenga 5 mg de diazepam por ml, deje sedimentar y decante el líquido sobrenadante.

Solución 2.- Solución de diazepam estándar de referencia en alcohol metílico al 0.5% p/v.

Ponga 2 mcl de cada una de estas dos soluciones sobre una placa para cromatografía de capa fina, cubierta con sílica gel G con un espesor de 0.25 mm. Deje que las aplicaciones sequen y corra el cromatograma en una cámara que con--

tenga un sistema de solventes compuesto de 10 volúmenes de cloroformo y un volumen de alcohol metílico. Deje correr el cromatograma hasta que el frente del solvente haya corrido cuando menos 10 cm desde el sitio de aplicación. Retire la placa,--- marque el frente del solvente y deje secar. Localice las manchas rociando la placa con una solución al 10% v/v de ácido sulfúrico en alcohol deshidratado, caliente a 105°C por 10 minutos y examínela con una lámpara de luz ultravioleta que principalmente produzca radiación de 366 nm. La mancha principal obtenida con la solución uno corresponde a la obtenida con la solución dos.

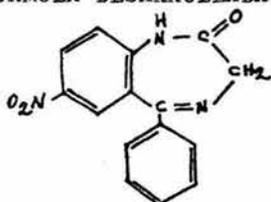
E).- Agítese una porción de las tabletas finamente pulverizadas o del contenido de las cápsulas equivalente a 10 mg de diazepam con 10 ml de acetona, filtre, evapore el filtrado bajo corriente de nitrógeno hasta sequedad y disuélvase el residuo en 2 ml de ácido sulfúrico : La solución presenta una fluorescencia bajo luz ultravioleta de mayor longitud de onda (aproximadamente de 366 nm).

NITRAZEPAM

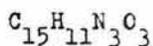
Los medicamentos que lo contienen son:

PACIDRIM (tabletas)

FORMULA DESARROLLADA



FORMULA CONDENSADA



PESO MOLECULAR

281.3

1,3-dihidro-7-nitro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
1,2-dihidro-7-nitro-2-oxo-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina

SINONIMOS : Ro4-5360

DESCRIPCION

Polvo cristalino amarillo, sin olor ni sabor.

SOLUBILIDAD

Casi insoluble en agua
Soluble en 120 partes de alcohol al 95%
Soluble en 45 partes de cloroformo
Soluble en 900 partes de eter

TEMPERATURA DE FUSION

De 226°C a 229°C

EXTRACCION

El nitrazepam se extrae con solventes orgánicos de

soluciones acuosas alcalinas.

CROMATOGRAFIA

A).- PAPEL

Papel.- Tiras de 14 X 16 pulgadas de papel Whatman No. 1, amortiguadas por inmersión en una solución al 5% de citrato diácido de sodio y secadas a 25°C por una hora. El papel así preparado se puede guardar indefinidamente.

Muestra.- 2.5 ml de una solución al 1% en etanol o en ácido acético 2N.

Solvente.- 4.8 g de ácido cítrico en una mezcla de 130 ml de agua y 870 ml de n-butanol. Este solvente se puede usar por varias semanas si se agrega agua de vez en cuando para mantener la gravedad específica de 0.843 a 0.844.

Desarrollo.- Ascendente, en un tanque de 8 X 11 X 15.5 pulgadas, corriendose cuatro tiras a la vez. Tiempo de corrimiento: 5 horas.

Localización.- Por exposición a la luz ultravioleta: absorción fuerte.

$$R_f = 0.92$$

B).- CAPA FINA

Sistema 1

Placas.- Placas de vidrio de 20 X 20 cm, cubiertas por una suspensión consistente de 30 g de sílica gel G en 60

ml de agua, la capa aplicada es de 0.25 mm de espesor; se seca a 110°C durante una hora.

Muestra.- 1.0 mcl de una solución al 1% en ácido acético 2N.

Solvente.- Solución fuerte de amoníaco (28% p/p NH_3): Metanol (1.5:100). Esta mezcla se debe cambiar cada dos corridas. Se deja reposar el solvente en el tanque por una hora antes de empezar el corrimiento.

Desarrollo.- Ascendente, en un tanque de 21 X 21 X 10 cm. La parte superior del tanque se cubre con papel filtro para evitar la evaporación. Tiempo de corrimiento : 30 minutos.

Localización.- Por aspersion de reactivo de Dragendörff : reacción positiva.

$$R_f = 0.74$$

Sistema 2

Placas.- Placas de vidrio cubiertas con sílica gel G (0.25 mm de espesor), secar a 110°C por una hora y guardarlas en un desecador.

Muestra.- 2 mcl de una solución en alcohol metílico al 0.5% p/v.

Solvente.- Cloroformo:alcohol metílico (10:1)

Desarrollo.- Ascendente, hasta que el frente del solvente a avanzado cuando menos 10 cm.

Localización.- Se rocía la placa con una solución -

de ácido sulfúrico en alcohol deshidratado al 10% v/v, se calienta a 110°C durante 10 minutos y se examina bajo luz ultravioleta de 366 nm.

C).- GASES

Columna.- Columnas de vidrio de 5 pies de largo por 4 mm de diámetro interno, empacadas con SE-30 al 2.5% sobre Chromosorb WAWHMDS de malla 80-100.

Temperatura de la columna.- 225°C

Gas acarreador.- Nitrógeno

Flujo de gas.- 50 ml por minuto

Detector.- Detector de ionización a la flama. (flujo de hidrógeno : 50 ml/min.; flujo de aire : 300 ml/min.)

Tiempo de retención.- 2.94 relativo a la codeína.

ESPECTRO ULTRAVIOLETA

El nitrazepam en etanol presenta máximos a 218 nm y a 260 nm y un mínimo alrededor de 242 nm.

En ácido sulfúrico 0.1N presenta un máximo a 277.5 nm (E=1500) y una inflexión alrededor de 340 nm. (figura 5).

ESPECTRO INFRARROJO

El espectro infrarrojo del nitrazepam aparece en la figura 6. Está medido en un comprimido de Bromuro de Potasio

(KBr). Las principales bandas son: A 1352 6 1692
B 702 6 1615

PRUEBAS DE IDENTIFICACION DE NITRAZEPAM ADAPTADAS A LA FORMA
FARMACEUTICA EN QUE SE ENCUENTRA : TABLETAS

A).- De las tabletas finamente pulverizadas pesar - el equivalente a 5 mg de nitrazepam, agregar 5 ml de agua , - mezclar y dejar reposar por 15 minutos. Agregar 90 ml de una - solución al 0.5% V/V de ácido clorhídrico en alcohol metílico agitar por 15 minutos, llevar a 100 ml con la solución de áci - do clorhídrico en alcohol metílico y filtrar. Diluir 10 ml - del filtrado a 100 ml con la misma solución. La solución re-- sultante presenta solo un máximo a 280 nm cuando se determina la absorción de luz en el rango de 230 nm a 350 nm.

B).- Prepare las siguientes soluciones:

Solución 1.- Agite una porción de las tabletas fina - mente pulverizadas con suficiente alcohol metílico para produ - cir una solución que contenga el equivalente a 5 mg de Nitra - zepam por ml; deje sedimentar toda la partícula insoluble y - use la solución clara sobrenadante.

Solución 2.- Solución de Nitrazepam estándar de re - ferencia al 0.5% P/V en alcohol metílico.

Aplicue 2 mcl. de cada una de estas soluciones sobre una cromatoplaca, cubierta con una capa de sílica gel G de - 0.25 mm de espesor. Deje que las aplicaciones sequen y corra

FIGURA 5

Espectro Ultravioleta del Nitrazepam

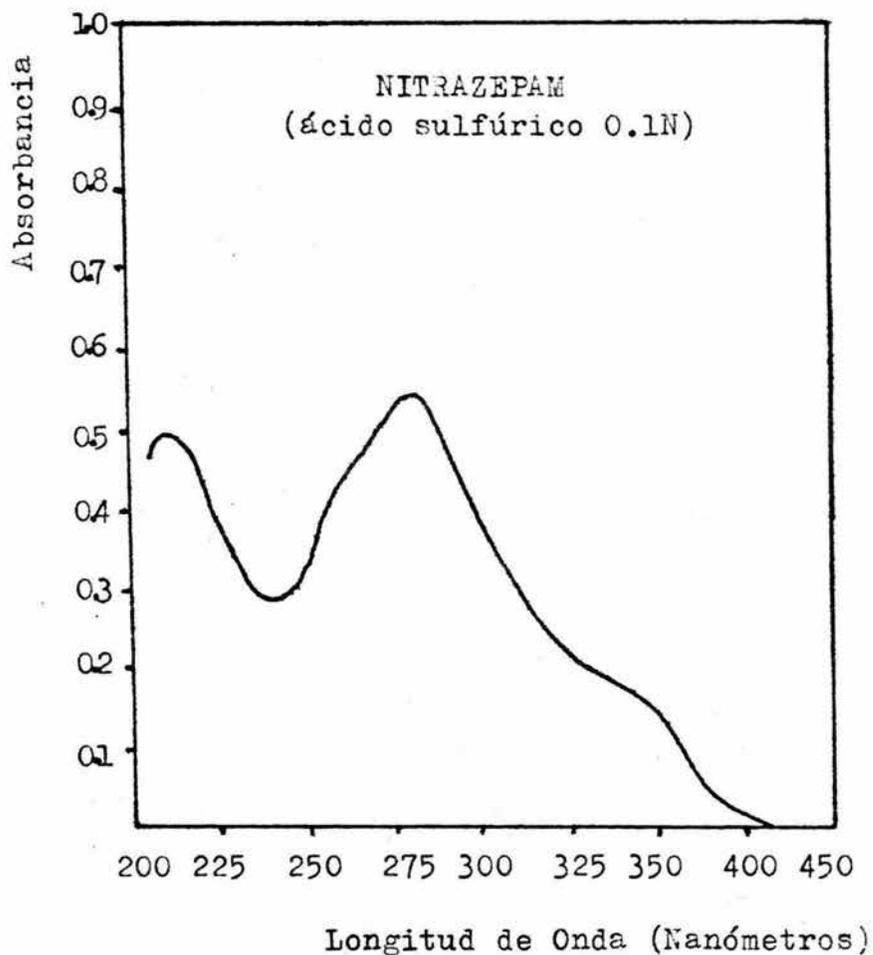
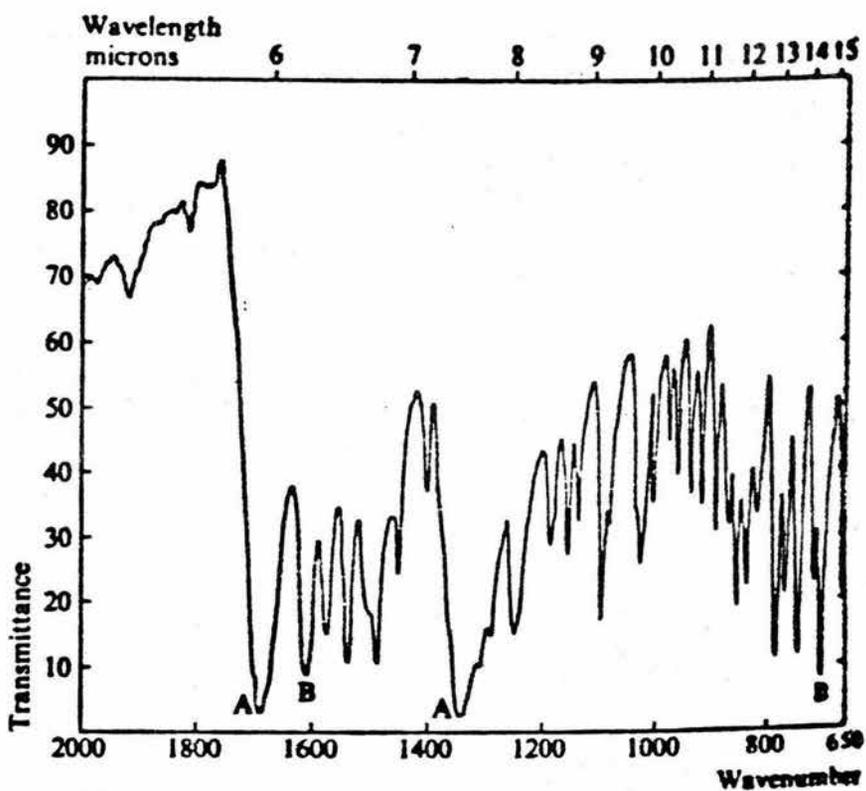


FIGURA 6

Espectro Infrarrojo del Nitrazepam



NITRAZEPAM — KBr disk
A 1352 or 1692, B 702 or 1615

el cromatograma en una cámara que contenga cloroformo: alcohol metílico (9:1) como fase móvil. Deje correr el cromatograma hasta que el frente del solvente haya avanzado cuando menos 10 cm. desde el sitio de aplicación. Retire la placa, marque el frente del solvente y deje secar. Localice las manchas rociando la placa con una solución al 10% V/V de ácido sulfúrico en alcohol deshidratado, caliente a 105°C por 10 minutos y examine con una lámpara de luz ultravioleta cuya principal radiación sea de 366 nm. La mancha principal obtenida con la solución 1 corresponde a la obtenida con la solución 2.

C).- De las tabletas finamente pulverizadas pesar - el equivalente a 5 mg de Nitrazepam, agregar 5 ml de ácido clorhídrico y 10 ml de agua, calentar en baño de agua por 15 min. y filtrar. Al filtrado claro agregar 1 ml. de una solución al 0.1% P/V de nitrito de sodio, dejar reposar por 3 min. y agregar 1 ml de una solución al 0.5% de ácido sulfámico. Dejar reposar por 3 min. y agregar 1 ml. de una solución al 0.1% P/V de clorhidrato de N(1-naftil)etilendiamina: Se produce un color rojo.

D).- Suspender una porción de las tabletas finamente pulverizadas equivalente a 5 mg de Nitrazepam en 5 ml. de agua y añadir unas gotas de hidróxido de sodio IN : Se produce un color amarillo limón.

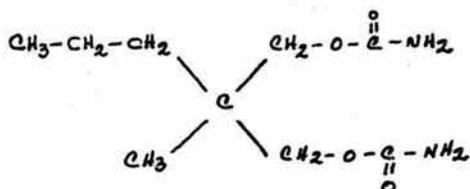
MEPROBAMATO

Los medicamentos que lo contienen son:

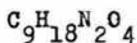
PLACICLIN	(tabletas)
PSIPAX	(comprimidos)
QUAYET	(tabletas)



FORMULA DESARROLLADA



FORMULA CONDENSADA



PESO MOLECULAR

218.25

Dicarbamato de 2-metil-2-propil-1,3 propanodiol

SINONIMOS

2,2-di(carbamoiloximetil)pentano; Carbamato de 2-metil-2-propiltrimetileno; Procalmadiol.

DESCRIPCION

Polvo cristalino o agregados cristalinos granulares color blanco de olor caracteristico y sabor amargo.

SOLUBILIDAD

Se obtuvieron los siguientes datos de solubilidad a temperatura ambiente:

250 mg/ml	en	etanol al 95%
160 mg/ml	en	alcohol isopropilico

110 mg/ml	en	acetona
140 mg/ml	en	cloroformo
650 mg/ml	en	dimetilformamida

Se determinaron las solubilidades en agua a 20°C y 37°C y éstas fueron de 3.4 mg/ml y 7.9 mg/ml respectivamente. La solubilidad de meprobamato en solución isotónica de cloruro de sodio a temperatura ambiente fué de 3.7 mg/ml.

TEMPERATURA DE FUSION

El meprobamato funde entre 103°C y 107°C, pero el rango de fusión no excede de 2°C.

EXTRACCION

El meprobamato se extrae con solventes orgánicos de soluciones acuosas ácidas o alcalinas.

CROMATOGRAFIA

A).- PAPEL

Sistema 1.-

Papel.- Whatman No. 1

Muestra.- 10 mcl. de una solución de meprobamato al 1% en acetona ó etanol.

Solvente.- Solución fuerte de amoníaco (28% P/P: NH_3)
: Pentanol (1:9).

Desarrollo.- Ascendente, en 200 ml de solvente. Tiempo de corrimiento: Cuando menos 5 horas.

Localización.- Por aspersion de reactivo de furfural-ácido clorhídrico: Reacción positiva.

R_f .- 0.86

Sistema 2.-

Papel.- Whatman No. 1, impregnado con una solución al 40% de ácido oleico en acetona (se sumerge rápidamente en la solución y se deja secar a temperatura ambiente).

Muestra.- 2 a 10 mcl. de una solución de meprobamato al 1% en acetona o etanol.

Solvente.- Acido acético glacial:agua (1:1), agitado con unas cuantas gotas de ácido oleico.

Desarrollo.- Ascendente. Tiempo de corrimiento: --- cuando menos seis horas.

Localización.- Por aspersion sobre la placa de reactivo de furfural-ácido clorhídrico: reacción positiva.

R_f .- 0.71

Se han usado muchos otros sistemas para la cromatografía en papel de meprobamato. La información pertinente se dá en la tabla II. Los diferentes reactivos usados para la localización del meprobamato se dan en la tabla III.

TABLA II

SISTEMAS DE CROMATOGRAFIA EN PAPEL PARA NEPROBAMATO

R _f	PAPEL	DIRECCION	SOLVENTE
0.00	S4S 2043b	ASC.	Benceno:butanol:agua (100:3:1)
0.13	S4S 2043b	Asc.	Eter de petróleo:dioxano (5:2)
0.19	Whatman No.1	Des.	Di-n-butil-eter
0.32	S4S 2043b	Asc.	Metilal:Decalina:cloroformo: hexano (11:3:3:8)
0.35	Whatman No.1	Des.	Tetracloruro de carbono:ácido - acético:agua (1:2:1)
0.74	Whatman No.1	Des.	Cloroformo
0.77	Whatman No. 1	Asc.	Butanol:agua (100:15)
0.80	Whatman No.1	Des.	Dietil eter
0.81	Toyo Roshi No. 50	Asc.	Butanol con un 3% de hidróxido de amonio concentrado.
0.85	Toyo Roshi No. 50	Asc.	Butanol:ácido acético:agua (4:1: 5)
0.85	Whatman No.1	Asc.	Butanol:ácido acético:agua (4:1:5)
0.85	Whatman No.1	Des.	Benceno:butanol:ácido acético: agua (3:1:1:5)
0.95	Whatman No.1	Asc.	Benceno:ácido acético:agua (2:2:1)
0.95	Whatman No.1	Des.	Cloroformo:ácido acético:agua (100:2:5)
Asc.	= Ascendente	Des.	= Descendente

TABLA III

REACTIVOS USADOS PARA LA LOCALIZACION DE MEPROBAMATO EN
CROMATOGRAMAS DE PAPEL

REACTIVO	COLOR
A.- Reactivo de dimetilaminobenzaldehido- tricloruro de antimonio(aspersión)	N.R. (no reportado)
B.- Reactivo de Erlich	N.R.
C.- Dinitrofenol	Amarillo
D.- Atmosfera de yodo	Amarillo
E.- Acido sulfúrico al 10% y después dime- tilaminobenzaldehido con calentamiento	Amarillo
F.- Nitrato de cobalto al 1% en etanol absoluto	Rojo-amarillo
G.- Reactivo de Dragendorff	Amarillo
H.- Acido sulfúrico al 10% en etanol	De amarillo a café
I.- Azul de bromofenol	Oro
J.- Primero atmósfera de cloro y luego ben- cidina más yoduro de potasio.	Azul brillante
K.- Primero atmósfera de cloro y luego al- midón más yoduro de potasio.	Azul
L.- Furfural seguido de HCl concentrado	N.R.
M.- Atmósfera de cloro seguida de fluores- ceina de sodio	N.R.
N.- Hipoclorito de sodio, después etanol y finalmente yoduro de potasio y almidón	Azul

B).- CAPA FINA

Los diferentes sistemas de solventes y adsorbentes- usados en la cromatografía de capa fina para meprobamato aparecen en la tabla IV. La tabla V da los reactivos usados para la localización del meprobamato en la cromatografía de capa - fina.

C).- GASES

Sistema 1.-

Columna.- Columnas de vidrio de borosilicato de 6 - pies de largo por 4 mm de diámetro interno empacadas con SE-30 al 1% sobre Anakron ABS de malla 100-120.

Temperatura de la columna.- 180°C

Gas acarreador.- Argón

Flujo del gas.- 65 ml por minuto

Detector.- Detector de ionización de Argón ó Detec- tor de ionización a la flama (flujo de hidrógeno : 50 ml/min. flujo de aire : 300 ml/min.)

Tiempo de retención : 1.01 relativo a la difenhidra- mina.

Sistema 2.-

Columna.- Columnas de vidrio, empacadas con Apiezon L al 10% sobre Chromosorb WAWHMDS de malla 80 - 100.

Temperatura de la columna.- 210°C

TABLA IV

SISTEMAS DE CROMATOGRAFIA EN CAPA FINA PARA NEPROBAMATO

R _f	ADSORBENTE	SOLVENTE
0.00	Preparación especial 1	Benceno:cloroformo (1:4) saturado con formamida
0.03	Preparación especial 2	Ciclohexano: dietilamina:benceno (75:20:15)
0.05	Sílica gel	Cloroformo:dietil eter (85:15)
0.08	Sílica gel G	Benceno:hidróxido de amonio 12N: etanol (95:5:15)
0.18	Sílica gel G	Benceno:dioxano:hidróxido de amonio al 28% (75:20:5)
0.22	Kieselgel G	Metanol:ácido acético:eter:benceno (1:9:30:60)
0.23	Sílica gel	Benceno:acetona (4:1)
0.30	Sílica gel	Ciclohexano:etanol (85:15)
0.35	Preparación especial 1	Tetracloruro de carbono saturado con formamida
0.36	Sílica gel G	Acetona:cloroformo (1:1)
0.37	Sílica G	Acido acético:tetracloruro de carbono:cloroformo:agua (100:60:90:50)
0.42	Preparación especial 2	Cloroformo:metanol (90:10)
0.51	Sílica gel G	Dioxano:benceno:hidróxido de amonio al 25% (40:50:10)

TABLA IV
(CONTINUACION)

SISTEMAS DE CROMATOGRAFIA EN CAPA FINA PARA MEPROBAMATO

R _f	ADSORBENTE	SOLVENTE
0.53	Sílica gel	Cloroformo:etanol (90:10)
0.65	Sílica gel	Cloroformo:ácido acético (20:1)
0.71	Sílica G	Metanol:hidróxido de amonio 12N (100:1.5)
0.75	Sílica gel	Cloroformo:acetona (4:1)
0.76	Preparación especial 2	Acetona
0.80	Sílica	Benceno:acetona (2:1)
0.80	Sílica	Dietil eter
0.84	Sílica gel	Acetona:ciclohexano:etanol (4:4:2)

Preparación especial 1 : Sílica gel impregnada con formamida

Preparación especial 2 : Placas de sílica gel preparadas con
hidróxido de sodio 0.1N

TABLA V

REACTIVOS PARA LA LOCALIZACION DE MEPROBAMATO EN CROMATOGRAFIA
DE CAPA FINA

REACTIVO	COLOR
1.- Acido sulfúrico concentrado y calentando posteriormente.	Amarillo
2.- Atmósfera de cloro, seguida de un rociado de yoduro de potasio-acetato de benzidina.	N.R. (no reportado)
3.- Atmosfera de cloro, seguida de un rociado con yoduro de potasio -otolidina-ácido clorhídrico.	N.R.
4.- Furfural 1%: Acido sulfúrico 5% - en acetona	Azul-negro
5.- Vapor de yodo	Cafe
6.- P-dimetilaminobenzaldehido al 2.5% en ácido sulfúrico concentrado	N.R.
7.- Vainillina al 5% en ácido sulfúrico concentrado	Amarillo; con calentamiento:Azul
8.- Cloruro Mercurico ($HgCl_2$) al 2.0% y difenilcarbazona al 0.05% en dietilamina	Rosado
9.- Reactivo de Ehrlich seguida con reactivo de Dranguendorff	N.R.
10.-Nitrato de mercurio ($HgNO_3$) al 1%	N.R.

Gas acarreador.- Argón o nitrógeno

Flujo del gas.- 50 ml por minuto

Detector.- Detector de ionización a la flama (flujo de hidrógeno : 50 ml/min. ; flujo de aire : 300 ml/min.)

Tiempo de retención.- 2.3 relativo al barbitone.

ESPECTRO INFRARROJO

El espectro infrarrojo del meprobamato aparece en la figura 7; se midió en un comprimido de bromuro de potasio. Se interpretaron algunas bandas como sigue:

Longitud de onda (nm)

2.9 a 3.0	Característica de alargamiento N-H
3.4	Característica de alargamiento C-H
5.8	Característica de amida I
6.25	Característica de amida II
7.2	Característica de CH_2 simétrico
7.5	Característica de amida III

PRUEBAS DE IDENTIFICACION DE MEPROBAMATO ADAPTADAS A LA FORMA FARMACEUTICA EN QUE SE ENCUENTRA : TABLETAS

A).- A una porción de las tabletas finamente pulverizadas, equivalente a 800 mg de meprobamato, agregar 5 ml de alcohol deshidratado y calentar justo antes de la temperatura de ebullición durante 5 minutos agitando ocasionalmente. Enfriar, filtrar y que el filtrado caiga sobre 15 ml de hexano,

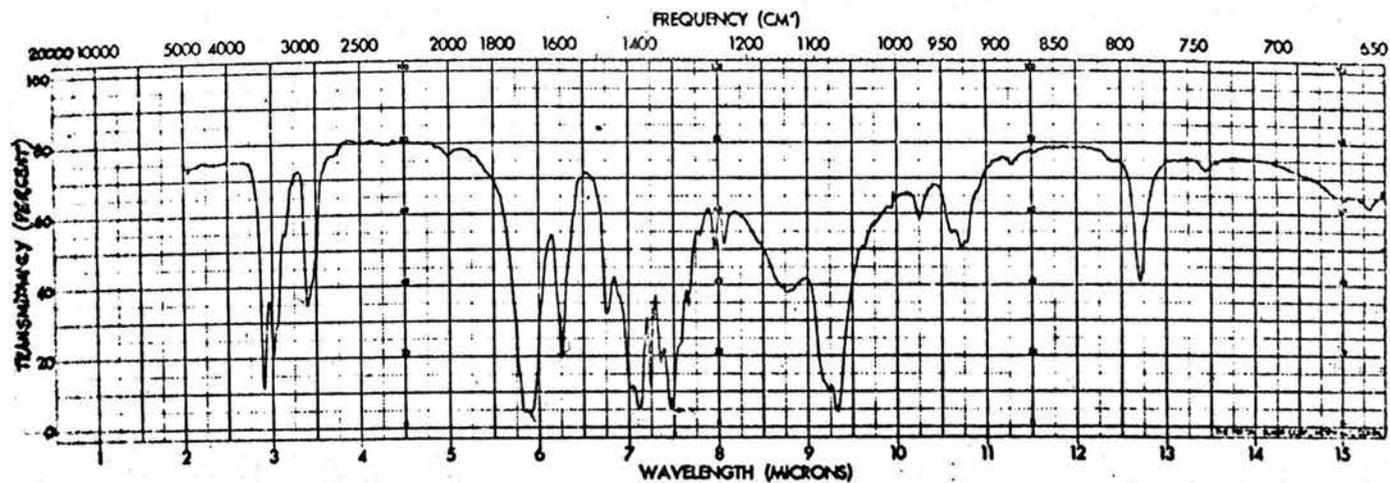


FIGURA 7

Espectro Infrarrojo del Meprobamato

mezclar. Filtrar los cristales que se formen con ayuda de vacio y secarlos a 60°C. Los cristales de meprobamato obtenidos de esta forma funden entre 103°C y 107°C, pero el rango entre el comienzo y la terminación de la fusión no excede de 2°C.

B).- El espectro de absorción infrarrojo de los cristales obtenidos en la prueba anterior, medido en un comprimido de bromuro de potasio a razón de 1 mg de muestra por 200 mg de bromuro de potasio (la muestra debe secarse previamente durante tres horas a 60°C), exhibe máximos a las mismas longitudes de onda que una preparación similar de meprobamato estándar de referencia a una concentración de 8 mg/ml. Diluir alícuotas de 0.1 ml con 1 ml de n-heptano y evaporar a sequedad bajo corriente de nitrógeno a una temperatura de aproximadamente 30°C. Secar los residuos con vacio a temperatura ambiente por 30 minutos y repetir la prueba con los residuos.

C).- De las tabletas finamente pulverizadas se pesa una porción y se agrega etanol para tener una concentración de 1 mg/ml, se agita y se filtra. Del filtrado se toma 1 ml, se agregan 2 ml de hidróxido de potasio 1N (en etanol), se pone a reflujo durante 10 minutos, se enfria, se agregan 0.2 ml de ácido acético anhidro y 2.5 ml de solución de cloruro de cobalto (CoCl_2) al 0.1%, se lleva a 12 ml con etanol. Se produce un color azul estable por 30 minutos.

D).- Agitar una porción de las tabletas finamente pulverizadas con cloroformo, filtrar. Evaporar el filtrado a

sequedad. Al residuo agregar hidróxido de sodio 1N y calentar: El meprobamato se hidroliza en dióxido de carbono y amoníaco. La presencia de amoníaco se determina con el reactivo de Nessler.

E).- Agitar una porción de las tabletas finamente pulverizadas con cloroformo, filtrar. Evaporar el filtrado a sequedad. Al residuo agregar ácido sulfúrico concentrado con un 2% de etanol absoluto y calentar a 100°C por 30 minutos; sin dejar enfriar, agregar una pequeña cantidad de piridina o carbonato alcalino (Na ó K) : Se produce un color rojo Bor---deaux.

F).- A una porción de las tabletas finamente pulverizadas, agregar 5 ml de acetona, agitar y filtrar. Evaporar el filtrado a sequedad. Al residuo agregar 0.1 ml de furfural al 1.0% en acetona (furfural recién destilado), mezclar y agregar 3 ml de una solución de ácido sulfúrico al 10% en ácido acético (agregar 10 ml de ácido sulfúrico concentrado, gota a gota y con enfriamiento a 70 ml de ácido acético y diluir a 100 ml con ácido acético) : Se produce un color con absorción máxima a 570 nm y aumenta de intensidad con el tiempo.

G).- A una porción de las tabletas finamente pulverizadas agregar acetona para tener el equivalente de 1 - 10 mg de meprobamato por ml, agitar y filtrar. A 1 ml del filtrado adicionar 4 ml de HCl al 20% v/v en etanol, en porciones de - 0.5 ml, enfriando y agitando cada vez. Agregar 0.1 ml de furfural en etanol al 0.5%, mezclar y guardar a 20°C en la obscu

ridad por 40 minutos : Se produce un color con absorción máxi
ma a 550 nm.

H).- A una porción de las tabletas finamente pulveri
zadas, agregar metanol, agitar y filtrar. La adición de un --
reactivo (3 g de p-dimetilaminobenzaldehido en 100 ml de HCl
concentrado) a una porción del filtrado produce un color ama-
rillo con absorción máxima a 416 nm. El color producido es es
table por cinco minutos. El reactivo debe ser recién prepara-
do.

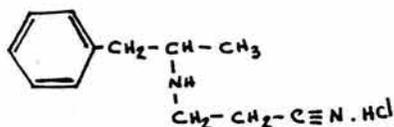
CLORHIDRATO DE FENPROPOREX

Los medicamentos que lo contienen son:

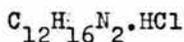
PESEX (tabletas)

PESEX A. P. (tabletas)

FORMULA DESARROLLADA



FORMULA CONDENSADA



PESO MOLECULAR

224.73

Clorhidrato de (1-metil-2-fenil)
etilamino-3-propionitrilo.

SINONIMOS

N-(2-ciano-etil)anfetamina

DESCRIPCION

Polvo blanco de sabor ácido y amargo.

SOLUBILIDAD

Soluble en agua, etanol, metanol y cloroformo; soluble en acetona caliente; prácticamente insoluble en éter etílico.

TEMPERATURA DE FUSION

El clorhidrato de fenproporex funde entre 142°C y - 145°C.

pH

De una solución al 1%	6.3 a 7.3
De una solución al 10%	3.7 a 4.0

EXTRACCION

El fenproporex se extrae con cloroformo de soluciones acuosas alcalinas.

CROMATOGRAFIA

A).- CAPA FINA

Sistema 1

Placas.- Placas de vidrio de 20 X 20 cm cubiertas - con sílica gel HF₂₅₄₊₃₆₆ (Merck 7741) de 0.25 mm de espesor - activadas por calentamiento a 110°C por 30 minutos.

Muestra.- 10 mcl de una solución de clorhidrato de fenproporex en agua al 1%.

Solvente.- N-butanol:etanol:ácido acético:agua (60:20:40:30).

Desarrollo.- Ascendente, hasta que el frente del solvente ha avanzado cuando menos tres cuartas partes de la placa.

Localización.- Por exposición de la placa a la luz ultravioleta.

R_f = aproximadamente 0.52

Sistema 2

Placas.- Placas de vidrio de 20 X 20 cm impregnadas con sílica gel 60 Merck, con un espesor de 0.25 mm y activadas durante una hora a 100°C.

Muestra.- 10 mcl de una solución de fenproporex (base) en cloroformo a una concentración de 100 mg%.

Solvente.- Cloroformo:ciclohexano:acetato de etilo (30:30:40)

Desarrollo.- Ascendente, hasta que el frente del solvente ha avanzado cuando menos tres cuartas partes de la placa.

Localización.- Por exposición de la placa durante 5 minutos en una cámara saturada de yodo, y, rociándola posteriormente con solución de ninhidrina, colocándola en seguida en un horno a 100°C durante 10 minutos.

Rf = 0.32

B).- GASES

Columna.- Columnas de vidrio de 1.84 m de largo por 2.5 mm de diámetro interno, empacadas con OV-17 al 3% sobre Chromosorb W-HP.

Temperatura de la columna.- Programada de 140°C a 250°C (8°C/minuto).

Gas acarreador.- Nitrógeno

Flujo de gas.- 30 ml/min.

Detector.- Detector de ionización a la flama.

Tiempo de retención.- 0.273 relativo a la cafeína.

ESPECTRO ULTRAVIOLETA

El espectro ultravioleta del clorhidrato de fenproporex aparece en la figura 8. Está medido en metanol a una concentración 250 mcg/ml y en el rango de 340 a 220 nm. Presenta máximos a 257 nm, 263 nm y a 269 nm y mínimos a 259 nm y a 266 nm.

ESPECTRO INFRARROJO

El espectro infrarrojo del clorhidrato de fenproporex aparece en la figura 9. Se midió en un comprimido de bromuro de potasio.

PRUEBAS DE IDENTIFICACION DE CLORHIDRATO DE FENPROPorex ADAPTADAS A LA FORMA FARMACEUTICA EN QUE SE ENCUENTRA : TABLETAS

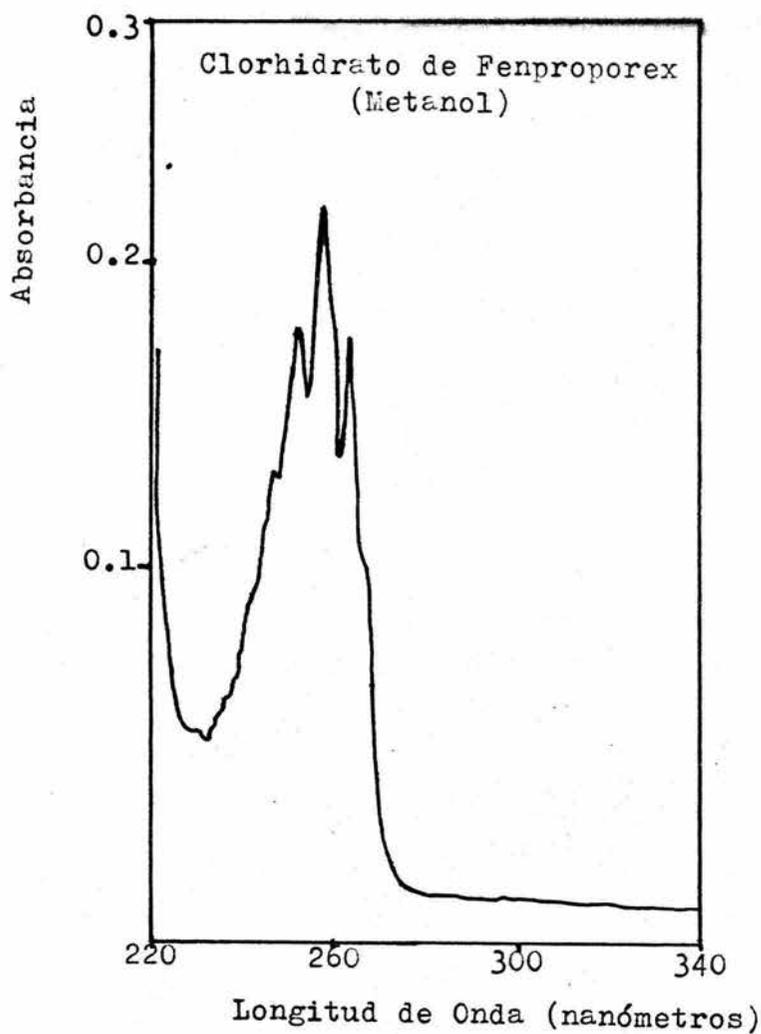
A).- Por cromatografía en capa fina.

Placas.- Placas de vidrio de 20 X 20 cm impregnadas con sílica gel HF₂₅₄₊₃₆₆ (Merck 7741) de 250 micrones de espesor, activada por calentamiento a 110°C durante 30 minutos.

Muestra.- Pesar cuidadosamente una porción de las tabletas finamente pulverizadas y agregar agua para tener una solución equivalente a 1% p/v de clorhidrato de fenproporex, deje sedimentar cualquier partícula insoluble y use la solución sobrenadante clara.

FIGURA 8

Espectro Ultravioleta del
Clorhidrato de Fenproporex



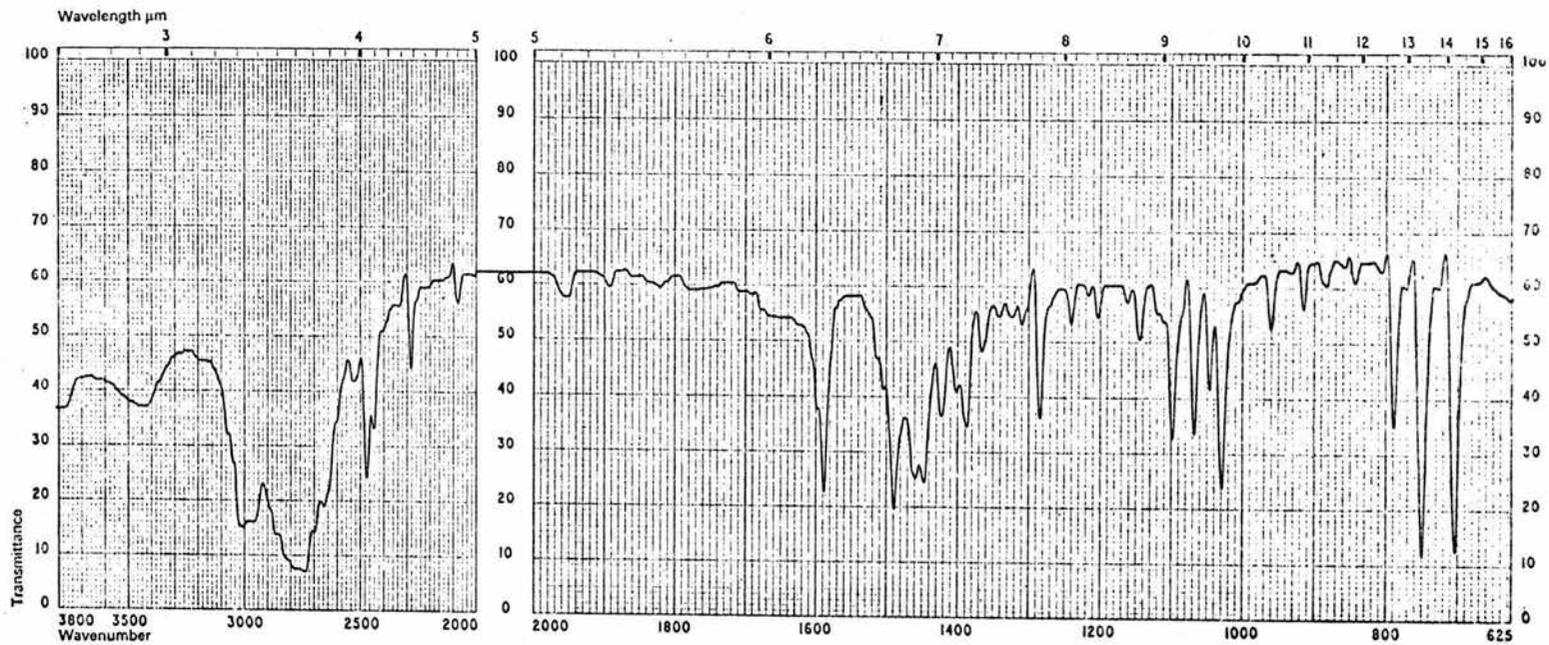


FIGURA 9

Espectro Infrarrojo del Clorhidrato de Fenproporex

Estándar.- Utilizando clorhidrato de fenproporex tipo, preparar una solución al 1% p/v en agua.

Solvente de corrimiento.- n-butanol:etanol:ácido acético:agua (60:20:40:30).

Volumenes a sembrar.- 10 mcl de la solución clara sobrenadante de la muestra y 10 mcl de la solución estándar.

Desarrollo.- Ascendente, hasta que el frente del solvente ha corrido cuando menos tres cuartas partes de la placa.

Localización.- Por exposición de la placa a la luz ultravioleta.

R_f : Aproximadamente 0.52 para muestra y estándar.

C A P I T U L O V

C O N C L U S I O N E S

Después de la recopilación bibliográfica en este -- trabajo se puede sugerir y concluir lo siguiente:

1.- En México existe una gran variedad de medica-- mentos que contienen sustancias psicotrópicas. En el diario o ficial del 17 de mayo de 1976 aparece una relación de tales - productos registrados en la Secretaría de Salubridad y Asis-- tencia.

2.- En nuestro país al igual que en otros existen - muchas disposiciones para el control de sustancias psicotrópi cas dirigidas a restringir su uso al máximo a fin de evitar - fenómenos de farmacodependencia.

3.- Las Benzodiazepinas (Clordiazepóxido, Diazepam, Nitrazepam, etc.) cuando son administradas repetidamente y en dosis elevadas, pueden inducir el desarrollo de dependencia - psíquica y física.

4.- El Meprobamato también es capaz de producir de-- pendencia psíquica y física, por lo que se debe tener un cui-

dadoso control de las dosis y cantidades recetadas especialmente con sujetos propensos a la dependencia.

5.- Respecto al Clorhidrato de Fenproporex, aunque no se han reportado casos de habituación ni dependencia, se debe tener mucho cuidado en la dosis y tiempo de administración ya que su metabolito principal es la Anfetamina, sustancia capaz de inducir dependencia psíquica y física.

6.- La identificación de sustancias psicotrópicas es de mucha utilidad ya sea para combatir el tráfico ilegal de los mismos como para el caso de intoxicaciones graves, ya que la identificación rápida de un compuesto, depende el tratamiento a seguir y de ahí la vida del intoxicado.

7.- Se exponen muchos métodos de identificación, - aplicables a la sustancia activa pura, pero se pueden aplicar a la forma farmacéutica, siempre y cuando se tenga un procedimiento de extracción de dicha sustancia de la forma farmacéutica en que se encuentra.

8.- Se dan pruebas de identificación en cromatografía de papel y de capa fina, ya que estos métodos son económicos, selectivos, sensibles y convenientes. Estos métodos están al alcance de todos los laboratorios.

9.- De las cromatografías en papel y en capa fina,

se recomienda el segundo método cuando se requiere rapidez en los resultados ya que solo requiere unos minutos para el corrimiento del cromatograma, mientras que el primero requiere algunas horas.

10.- La cromatografía de gases es un método rápido, muy sensible y muy selectivo; además de ser utilísimo como método cualitativo, es muy buen método cuantitativo. El mayor inconveniente es que es muy costoso y pocos laboratorios en nuestro país, disponen de un cromatógrafo de gases.

11.- Los métodos espectrofotométricos (U.V., I.R.) son muy recomendables ya que son rápidos, simples, muy específicos y sensibles.

12.- Las pruebas a base de reacciones coloridas y de precipitación son útiles solo como pruebas presuntivas, ya que únicamente identifican grupos funcionales, pudiendo haber interferencias de otras sustancias homólogas y de ahí que estas pruebas deban complementarse con otras (U.V., I.R., Cromatográficos, etc.).

13.- Indudablemente, todo trabajo encaminado a contribuir a la lucha contra el tráfico ilegal de psicotrópicos ayudará en forma indirecta, a evitar problemas de dependencia que tanto afectan a la adolescencia y juventud.

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

- 1.- Fármacos de abuso, información farmacológica y manejo de intoxicaciones. Centro Mexicano de Estudios de Farmacodependencia. (CEMEF). Impresora Madero. México D.F. 1975
- 2.- Sotelo Regil Luis F. Drogadicción Juvenil (como prevenirla y como remediarla). Editorial Diana. Primera edición México 1976.
- 3.- Diccionario de Especialidades Farmacéuticas (PLM). De la 19ava. a la 24ava. ediciones mexicanas.
- 4.- Litter, M. Farmacología. Editorial El Ateneo. Buenos Aires, Argentina.
- 5.- Código Sanitario de los Estados Unidos Mexicanos.
- 6.- Código Penal para el Distrito Federal. Editorial Porrúa S.A. Trigésima edición México D.F. 1977.

- 7.- Códigos de procedimientos penales. Editorial Porrúa S.A. Vigésima cuarta edición. México D.F. 1977
- 8.- Thomas A. Ban, M.D. Psychopharmacology The Williams & Wilkins company. Baltimore 1969
- 9.- Rojas Ramirez José A. Benzodiazepinas Revista de la Facultad de Medicina 18(1) : 32-35, México 1975
- 10.- Osol, Pratt, Altschule. The United States Dispensatory and Physician's Pharmacology J.B. Lippincott Company. Philadelphia y Toronto 26a. Edición 1967
- 11.- Velázquez B.L. El Fenproporex, nuevo cuerpo anorexigénico y lipolítico. Archivos de la Facultad de Medicina de Madrid vol. XVIII No. 4 357-359, España 1970
- 12.- Tognoni, G. P.L. Morselli y S. Garattini Amphetamine - concentrations in rat brain and human urine after Fenproporex administration. European J. Pharmacol. 20 (1972) 125-126
- 13.- Favela Alvarez Ernesto. Metabolismo del Clorhidrato de Fenproporex en ratones. Trabajo elaborado en colaboración con el Centro Mexicano de Estudios en Farmacodependencia (CEMEF) México D.F.

- 14.- Analytical Profiles of Drugs Substances. Editado por -
Klaus Florey Academic Press.
A. MacDonald, A.F. Michaelis y B.Z. Senkowski
Chlordiazepoxide Hydrochloride vol. 1 40-51
Diazepam Vol. 1 80-99
C. Shearer y P. Rulon
Meprobamate vol. 1 208-232
- 15.- Clarke, E.G.C. y Berle F. Isolation and identification
of Drugs in Pharmaceutical, Body Fluids and Post Mortem -
Material. Primera Edición The Pharmaceutical Press,
Londres, 1971.
- 16.- The United States Pharmacopeia XIX
- 17.- The British Pharmacopeia 1973
- 18.- The National Formulary XIII
- 19.- Favela Alvarez E. Aspectos Químicos y Analíticos de las
Anfetaminas. Cuadernos Científicos del CEMEF No. 6
México D.F. 1976