

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**  
**FACULTAD DE QUIMICA**



**DESARROLLO DE LA FARMACIA EN LOS ULTIMOS AÑOS**

(En Francia: Analgésicos derivados de la morfina)

261

**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE**  
**QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO**

**P R E S E N T A**

**Ma. LETICIA LINARES ESTUDILLO**

México, D. F.

1976



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  
AÑO. 1976  
T-CHA  
NÚM. 47262

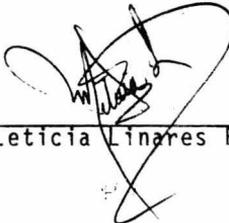


QUÍMICA

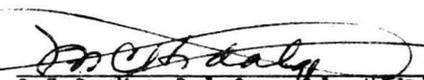
PRESIDENTE: Ma. DEL CONSUELO HIDALGO MONDRAGON  
VOCAL: ETELVINA MEDRANO DE JAIMES  
SECRETARIO: CESAR A. DOMINGUEZ CAMACHO  
1º SUPLENTE: MARIO MIRANDA CASTRO  
2º SUPLENTE: RODOLFO RODRIGUEZ CARRANZA

Sitio donde se Desarrollo el Tema: Diversas Bibliotecas

Sustentante:

  
Ma. Leticia Linares Estudillo

Asesor del Tema:

  
Q.F.B. Ma. Del Consuelo Hidalgo Mondragón

Con todo mi cariño a mis PADRES y  
HERMANOS; y a todas aquellas per-  
sonas que de alguna forma han con  
tribuido al logro de mi forja pro  
fesional.

A la Q.F.B. Ma. Del Consuelo Hidalgo,  
por su asesoría y apoyo para la reali  
zación de este trabajo.

I N D I C E

P A G S .

INTRODUCCION.....	1 - 7
CAPITULO I ACTIVIDAD - ESTRUCTURA.....	8 - 28
CAPITULO II ABSORCION, DESTINO Y METABOLISMO.....	29 - 33
CAPITULO III ANTAGONISTAS DE NARCOTICOS.....	34 - 39
CAPITULO IV TOXICOLOGIA.....	40 - 44
CAPITULO V ANALISIS.....	45 - 51
BIBLIOGRAFIA GENERAL.....	52

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

A través de los siglos el hombre siempre ha procurado encontrar los medios necesarios para poder curar o aliviar los malestares orgánicos que le aquejan, En la antigüedad el conocimiento que tenían de yerbas que se aplicaban como cataplasmas, infusiones y vaporizaciones y que ejercían efectos que ellos atribuían a la magia, y que no siempre eran benéficos, era muy amplio, ya que realmente era una necesidad el poder curar malestares tales como: el dolor, inflamaciones, fiebres etc. y esto es realmente lo que incitó al hombre a investigar sobre yerbas y métodos de aplicación que fuesen cada vez -- más efectivos, y debido a esto nació la Farmacia como una necesidad imperante, la cual se dedicó, primero, únicamente a la elaboración de preparados y muy posteriormente, a la investigación y experimentación de medicamentos o fármacos los cuáles se extraen de yerbas o se sintetizan y pretenden tener un efecto selectivo con ausencia, si -- posible fuera, de efectos secundarios.

En la actualidad se ha considerado que algunos países han contribuido más que otros en el desarrollo de la Farmacia, y entre éstos se encuentra Francia, la cual desde la antigüedad, ha aportado datos valiosos sobre el desarrollo de nuevos medicamentos, tales --- como analgésicos.

Los analgésicos son fármacos con acción predominantemente sobre

sora del dolor. Se han hecho muchos intentos de definir el dolor, y quizás la definición más acertada es la de Aristóteles, quien lo identifica con una sensación no placentera.

Los analgésicos suelen clasificarse en narcóticos y no narcóticos. Los analgésicos narcóticos incluyen los alcaloides del opio y productos sintéticos similares, son muy potentes ya que suprimen casi cualquier tipo de dolor. Los analgésicos no son específicos para las fuertes, clases o formas neuroanatómicas de un dolor o de su alivio.

Idealmente, el dolor es aliviado suprimiendo aquello que lo esté causando. Entre los antiguos, cualquier cosa que disminuyera la sensibilidad era considerada útil para aliviar el dolor: el objetivo indiscriminado era producir insensibilidad. En esos tiempos, los medicamentos eran dados en dosis que ahora se considerarían -- enormes y se prestaba poca atención a los peligros para el paciente. Cerca del tiempo de la aparición de la anestesiología como una especialidad médica se desarrolló un enfoque más elaborado para -- producir sólo analgesia sin insensibilidad, a menos que ésta última fuese específicamente deseable, como en cirugía, y con un mínimo de otros efectos.

El dolor y el alivio del dolor son enteramente subjetivos y personales, con grandes variaciones en calidad e intensidad entre diferentes individuos, aún en circunstancias aparentemente idénticas.

Los estudios cuantitativos sobre analgésicos son muy diffi-

les ya que la experiencia dolorosa del hombre depende no solo de la percepción del estímulo doloroso, sino también de factores psicológicos.

Suelen usarse dos tipos de enfoque experimental para valorar la acción analgésica. En uno se determina el umbral doloroso en el hombre o en el animal, después de aplicar estímulos dolorosos cuya intensidad se puede graduar. En el otro método, se administran analgésicos al recién operado, y se compara su acción calmante del dolor con la de un placebo, que lógicamente no tiene un efecto analgésico sino a través de la sugestión que ejerce sobre el paciente. Para su estudio los analgésicos narcóticos se pueden dividir en cinco categorías:

#### Alcaloides Naturales del Opio

Morfina

Codeína

#### Derivados Sintéticos de los opiáceos

Dihidromorfinona ( dilaudid )

Heroína

Metildihidromorfinona ( Metopan )

Hidrocodona ( Hycodan )

#### Fármacos Sintéticos Similares a los Opiáceos

Fenazocina ( Prinadol )

Meperidina ( Demerol )

Alfa Prodina ( Nisentil )

Anileridina ( Alvodine )

Difenoxilato ( Con atropina como Lomotil )

Metadona ( Dolophine )

Levorfanol ( Levo-Dromoran )

Fármacos Sintéticos de tipo Opio con poca tendencia a la toxicomanía y poca Potencia

Propoxifeno ( Darvon )

Etoheptacina ( Zactone )

Pentazocina ( Talwin )

Antagonistas de Narcóticos

Nalorfina ( Nalline )

Levalorfan ( Lorfan )

Clorhidrato de Naloxona ( Narcan )

Todos los anteriores son agentes poderosos contra el dolor, y pueden sustituirse uno por otro en el paciente con adicción, y todos son antagonizados por medicamentos como la Nalorfina y el levalorfan.

El analgésico narcótico más viejo, la morfina, es el mejor entendido y permanece como el estándar con el cuál son comparados todos los demás analgésicos.

La morfina es un alcaloide obtenido del opio, que es el látex seco de las cápsulas inmaduras de la adormidera, *Papaves somniferum* Linn., y prácticamente todas las formas de dolor pueden aliviarse por la morfina, pero es más eficaz contra el dolor sor-

do y constante que contra los episodios dolorosos agudos, y ésto quizás se deba al efecto sobre la reacción psíquica a las experiencias dolorosas.

Esta droga fúe conocida desde tiempos muy remotos, pues --- tanto los griegos como los romanos estaban familiarizados con -- ella y con la forma de recolectarla de la cápsula inmadura de la adormidera. Los médicos de la escuela árabe fuerón probablemente quienes la introdujeron en la India y en Europa. En su origen, - fué usada como medicina y la práctica de ingerir opio surgió --- quizás en Persia. Si la morfina y sus derivados se usan constantemente, ésto es se abusa de ellos, dan lugar a la adicción que es un estado de intoxicación periódica o crónica perjudicial al individuo y a la sociedad; y que presenta las siguientes características:

- 1.- Un deseo o necesidad imperiosa de continuar tomando la droga y de obtenerla por cualquier medio.
- 2.- Una tendencia a aumentar la dosis.
- 3.- Una dependencia psíquica ( psicológica ) y con cierta frecuencia una dependencia física de los efectos de la droga.

A principios del siglo XIX el uso y abuso de la morfina y derivados se difundió notablemente debido a la adopción de la -- jeringa hipodérmica, hasta entonces sólo se había administrado - oralmente. La morfina y sus sucedáneos producen sus principales efectos en el Sistema nervioso Central y el Intestino.

Los mecanismos de acción farmacodinámica de morfina para -- producir analgesia son enigmáticos. La mayor parte de la acción-- analgésica de la morfina le viene probablemente de su gran poder para ejercer un efecto calmante, liberado del miedo y de la tensión. Aunque se supone generalmente que este efecto se debe a -- uno acción sobre la corteza cerebral, los mecanismos neurofisiologícos son enteramente desconocidos.

Se considera que la morfina y narcóticos afines inhiben la-- hidrólisis enzimática de la acetilcolina, aunque hay poca corre-- lación entre la actividad anticolinesterasica y la actividad --- analgésica. Y se ha demostrado que los analgésicos narcóticos -- disminuyen la liberación espontánea de acetilcolina en las terminaciones de los nervios, lo mismo en las estructuras periféricas que en el sistema nervioso central, sin reducir la síntesis. Tambien reduce la liberación de acetil colina inducida por la estimulación eléctrica del intestino, quizás por acción sobre los elementos posganglionares.

Los mecanismos de acción bioquímica de la morfina para pro-- ducir analgesia tampoco están bien entendidos. Y se ha considerado que los receptores de fármacos narcóticos y las encimas que - desplazan al grupo N-metilo pueden ser lo mismo. También se ha - postulado que la reacción inicial en la producción de analgesia-- es una N-desmetilación en el sitio receptor central, y en realidad ocurre N-desmetilación en el cerebro así como en el hígado.- La gran importancia crítica del grupo metilo se basa en la re---

ducción de potencia analgésica que acompaña los pequeños cambios en fuerzas de unión producidas por la deuteración del grupo N-metilo. Sin embargo, las acciones en los receptores que producen la analgesia y otros efectos de la morfina y el proceso de N-desmetilación no son idénticos.

Las dosis de morfina para efectos crónicos a largo plazo -- causan aumentos en las catecolaminas cerebrales y suprarrenales.

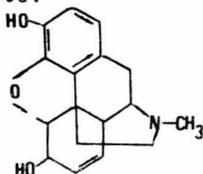
-- 0 --

## I

## A C T I V I D A D - E S T R U C T U R A

En los alcaloides del opio se distinguen dos variedades, y esto se debe a que tiene diferentes estructuras químicas: los derivados del fenantrino y los de la bencil isoquinolina, que difieren en sus propiedades farmacológicas, ya que los alcaloides de la última variedad no tiene actividades narcóticas.

La morfina pertenece a la variedad fenantrénica y es el analgésico que tiene el caracter farmacológico más predominantes y cuya estructura es la siguiente:



Morice, J; Lovarn, Jaqueline (1), en un estudio genético que hicieron sobre 200 variedades de aceites y opio de amapolas, mostraron que hereditariamente el contenido de morfina y la calidad de ésta, depende de la variación climatológica de verano, y de variables tales como: color de semillas, forma de las cápsulas, número de rayos estigmáticos, rendimiento de semillas y rendimiento de cápsulas.

La codeína es otro alcaloide del opio con estructura fenantrénica, y es la metil morfina ya que tiene el metilo en el oxhidrilo fenólico. Esta en el cuerpo es desmetilada: el grupo 3-meti-

(1).- Morice, J; Lovarn, Jaqueline ( Stn. Genet. Amelior Plantes - Cent. Natl. Res. Agron., Versailles. Fr. ) Ann Amelior Plant 1971, 21 (4), 465-84.

lo y el N-metilo son removidos para formar morfina norcodefina.-- Se ha considerado que la acción analgésica de la codefina se debe posiblemente a esta formación de morfina. "

Los congéneres de la codefina aunque tengan cambios en la estructura de su molécula, ninguno supera ni tiene ventaja alguna sobre la codefina misma pues las diferencias de éstos compuestos en relación a la codefina son principalmente en términos de potencia éstos mismo sucede también con los derivados de la morfina, como la heroína y con los congéneres de la morfina hidrogenada como la dihidromorfinona, desomorfina, etc.

Pero además de estos alcaloides, existen derivados semisintéticos de los alcaloides naturales del opio y fármacos, sintéticos cuya estructura química es distinta, aunque presenta cierta semejanza y cuyas acciones farmacológicas son muy semejantes a los de la morfina y en los cuales tampoco se ha podido delinear su mecanismo y sitio de acción. Pero al estudiar todos éstos --- analgésicos narcóticos potentes se han hecho las siguientes generalizaciones en cuanto a la esencia de la estructura necesaria para que haya actividad.

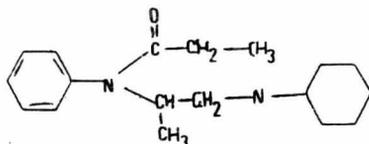
- 1.- Un nitrógeno terciario, un grupo unido a éste nitrógeno puede ser relativamente pequeño.
- 2.- Un átomo de carbono central, del cual ninguna de sus valencias está combinado con hidrógeno.
- 3.- Un grupo fenilo o un grupo isostérico del fenilo, el cual --

está combinado al átomo de carbono central.

4.- Una cadena de dos carbonos separados del átomo central de carbono y del nitrógeno dará una actividad máxima.

En cuanto a la primera característica mencionada, se ha -- considerado que la actividad analgésica que posee la morfina es solo del 40% de la actividad de la morfina administrada intra-- muscularmente en el hombre.

En cuanto a la segunda característica, dos series de compu estos que han sido sintetizados, construyen una interesante --- exepción; ya que ambas series, el átomo del carbono central ha sido reemplazado por un nitrógeno terciario. Esto puede ser re-- lacionado con la metadona y es la fenamprómida que tiene las si-- guientes estructuras:



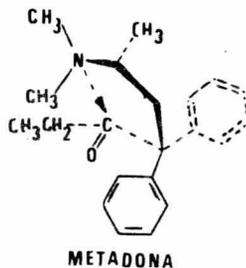
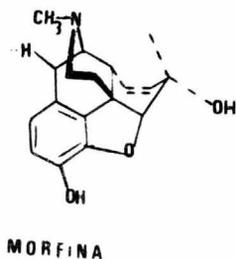
la cual tiene actividad de 70% en ratones, v a una dosis de --- 25-50 mg, en relación a la de la morfina. Por lo tanto ésto nos puede dar una idea de la intensidad de la actividad que tiene - los derivados semisintéticos y sintéticos de la morfina tomando en cuenta que tiene efectos farmacológicos estremadamente variad os tales como los de producir analgesia selectiva depresión -- respiratoria, espasmos gastrointestinales, dependencia física v psíquica como la de la morfina esto es actúan sobre muchos, ---

sistemas fisiológicos diferentes, y los efectos analgésicos, -- gastro intestinales y depresores, pero no las convulsiones, se- contrarrestan con nalorfina y antagonistas afines. Pero hay --- grandes diferencias en las acciones de la morfina y sus deriva- dos entre diversas especies animales, aún en el mismo individuo de uan acción a otra.

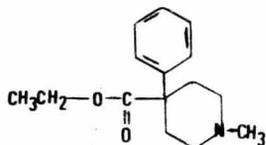
La actividad de este tipo de fármacos fue asociada no sólo con una característica estructural determinada, si no con el ta- maño y la forma de la molécula dentro de amplios límites al con- siderar la configuración estereoquímica se postularon las sigui- entes características esenciales para la actividad analgésica:

- 1.- Un centro básico el cual es capaz de asociarse con un sitio aniónico sobre la superficie del receptor.
- 2.- Una estructura aromática plana la cual permitirá unirse a - una superficie plana sobre el sitio receptor para reforzar- el enlace iónico. ( Van der Waals )
- 3.- El grupo básico y la superficie plana deben estar casi en - un mismo plano más o característica que es cumplida por una molécula menos rígida cuya configuración correcta puede al- terarse por un impedimento estérico iónico.

Para la morfina, la metadona y los demás analgésicos narco- ticos, el sitio receptor analgésico, corresponde a estas - características y esta de acuerdo a la configuración establecida



La inspección de la configuración de la morfina muestra el-- anillo aromático axial al anillo de la piperidina. Esta localiza-- ción conduce a una gran actividad analgésica que puede ser vista-- en las diferencias de actividad entre meperidina y beta-prodina,-- la no restricción del grupo fenilo en meperidina ocuparía la posi-- ción ecuatorial estéricamente favorecida con el grupo carbotoxi-- axial.

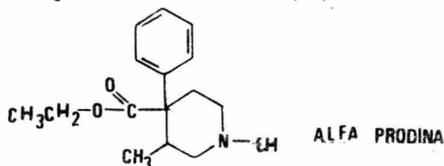


Jung, Louis; y Lami, H. (2), hicieron una comparación de los valores obtenidos de las distancias entre los centros de activi-- dad de alfa-prodina y beta-prodina, y observaron que ambos ataca-- rón el receptor morfínico por un fenilo ecuatorial sin inversión-- del grupo del anillo, siendo la más potente la beta-prodina.

La alfa-prodina difiere de la meperidina es que tiene un --- grupo beta-metílico en el anillo piperdínico y en que tiene el --

(2).- Jung, Louis; Lami, H. (Lab. Pharm. Chim., Fac. Pharm----- Strasbourg, Fr.) Chim. Ther. 1970, 5(6); 391 - 5 .

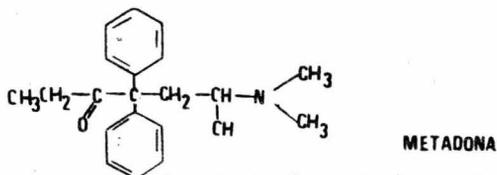
oxígeno alcohólico en vez de la parte ácida, del grupo esterco-  
insetado al carbono gamma del anillo piperidínico.



Así pues, en beta-prodina, la localización trans del grupo -  
fenilo y los grupos metilos del anillo, favorecieron al grupo fe-  
nil axial y los grupos metilo y propionoxi ecuatoriales.

La alfa-prodina es aproximadamente dos veces más potente --  
que la meperidina, con la misma duración de acción.

Jung, L.; Koffel, J.S.; Lami, H. (3), observaron las distan-  
cias entre los centros de actividad de la metadona, y la confor-  
mación presentada fué comparada con la de la morfina y alfa-pro-  
dina y dedujeron que los centros activos de la metadona fueron -  
similares a los de la morfina.



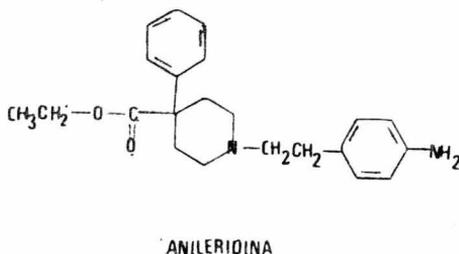
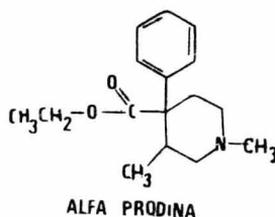
y aunque la estructura convencional de la metadona es diferente-  
de la morfina por ser un analgésico sintético, si se observa con  
modelos tridimensionales, se revela en ella las caracterfsticas-  
estructurales esenciales que están presentes en la estructura --  
de la morfina y que se mencionaron con anterioridad.

Con respecto a los congéneres de la morfina se puede decir-

(3).- Jung, L.; Koffel, J. S.; Lami, H., (Lab. Pharm. Chim. Univ  
Louis Parteur, Strasburg Fr.); Chim., Ther., 1971 6(5) ---  
341-5.

que casi en su totalidad son más potentes, debido al cambio estructural que tiene cada uno. La dihidro morfina, que es el principal congénere, se considera que es ocho veces más potente que la morfina misma, y quizás ésto es debido a que el grupo 6-hidroxilo de la morfina se convierte en un grupo oxígeno cetónico saturandose así, la doble ligadura vecina. La dihidromorfina es un derivado semisintético de la morfina y se obtiene por medio de una transhidrogenación catalítica.

De los analgésicos sintéticos, los que pertenecen a la serie de la fenil piperidina como la meperidina, alfaprodina y anileridina, tiene estructuras muy semejantes como se puede observar a continuación; y se considera que son más potentes que la morfina ya que tiene como ventaja causar adicción en menor grado



Con respecto a los derivados del difenil heptano como la metadona y el propoxifeno, a pesar de que la estructura convencional es diferente tiene también una potencia superior a la del la morfina.

La codeína y sus congéneres, siendo la primera otro alcaloide del opio, y que el éter metílico de la morfina, esto es que sólo difiere en el sustituyente del carbono tres, es menos potente que la morfina, y sus congéneres no tiene ventaja alguna sobre la codeína misma.

De lo anterior podemos deducir que las variaciones en la estructura de los analgésicos narcóticos influye directamente en la variación de la actividad, y esto es muy importante para muchos factores tales como distribución, velocidad de metabolismo, fijación preferencial sobre el sitio receptor, y la naturaleza de la combinación fármaco Receptor.

Los grupos periféricos de la estructuras de los analgésicos narcóticos señalan el factor o los factores que ellos pueden afectar.

La morfina y sus congéneres semisintéticos y sintéticos producen sus principales efectos sobre el sistema nervioso central y en el intestino; claro está que además actúa sobre otros sistemas fisiológicos diferentes, ya que sus efectos farmacológicos son extremadamente variados.

Sobre el Sistema Nervioso Central, la morfina tiene tanto-

efectos estimulantes como depresores y hay grandes variaciones en el grado con que resulta más prominente uno u otro efecto. El efecto narcótico que produce en el hombre se manifiesta por analgesia, alteraciones del estado de ánimo, y obnubilación mental, - caracterizada por somnolencia, incapacidad de concentración dificultad en los procesos mentales, apatía, disminución de la actividad física y de la agudeza visual y letargo; Mercier, J.; Etzensperger, B. (4); trataron crónicamente con morfina a menos macacos, y despues inyectaron Nalorfina para suprimir los síntomas producidos por la morfina sobre el Sistema Nervioso Central, principalmente:

Los efectos psicológicos duran muchas más horas que los efectos analgésicos. La analgesia ocurre antes del sueño y a menudo - sin sueño. El alivio del dolor es relativamente selectivo, pues - no se embotan otras modalidades sensoriales ( tacto, visión, audición, etc. ) En realidad con dosis terapéutica, la percepción de estímulos dolorosos no siempre disminuye. Si bien hay algunos tipos de dolor que no se alivian convenientemente por dosis no tóxicas de morfina, lo más importante es que la mayoría de los tipos de dolor responden más o menos en el mismo grado.

La selectividad de analgesia que tiene la morfina es mayor - que la de otras sustancias que actúan sobre el Sistema Nervioso Central. Las dosis moderadas de morfina son muy eficaces para aliviar el dolor clínico y aumentar la capacidad para tolerar el dolor provocado experimentalmente.

---

(4).- Mercier, J.; Etzensperger, P. ( Lab. Pharmacodyn. Fac. Pharm Marseille, Fr. ) Therapie 1975, 30 (2), 221-4.

Los analgésicos actúan sobre los sistemas que determinan las respuestas efectivas a los estímulos nocivos, los cuales despiertan patrones precisos de respuesta defensiva aún a niveles medulares, y es concebible que en niveles superiores se despierten otras reacciones también nocivas específicas de defensa no idéntica a las provocadas por el temor y las situaciones que causan ansiedad.

Los analgésicos narcóticos no alteran el umbral ni la respuesta de las terminaciones nerviosas a los estímulos nocivos, ni trastorna la conducción del impulso nervioso a lo largo de los nervios periféricos.

Para los efectos analgésicos, es difícil determinar con precisión los sitios del Sistema Nervioso en que se producen éstos efectos. Aunque puede intervenir algún mecanismo específico en la acción analgésica de la morfina, es indudable que éste fármaco ejerce efectos amplios sobre el Sistema Nervioso Central.

La morfina además de tener acción analgésica su efecto más general es la sedación, la cual no es tan profunda como la producida por un agente hipnótico o un barbitúrico, esto es, que el paciente dormita y puede ser despertado fácilmente, además se produce sensación de euforia, que es una sensación de bienestar pero no en todos los casos, ya que algunos pacientes se producen disforia, la cual consiste en ansiedad o temores leves, a menudo náuseas y a veces vómito.

Conforme se aumenten las dosis, los efectos subjetivos se hacen más fuertes, aumenta la somnolencia, que se convierte en sueño profundo. También se acentúa el efecto eufórico y las náuseas y los vómitos, así como también aumenta la depresión respiratoria, que es el efecto tóxico principal de la morfina y sus congéneres, pero aún en dosis muy altas no se producen convulsiones, no entorpecen el habla ni producen incoordinación motora --- importante.

La sensación de náuseas y vómitos, quizás se deba a 2 factores que son:

- 1.- La morfina estimula la zona quimiorreceptora de disparo en el bulbo raquídeo.
- 2.- Puede causar algún grado de hipotensión ortostática.

La zona quimiorreceptora de disparo, activa el cercano centro emético del bulbo raquídeo; antagonicamente, con objeto de estimular la zona de disparo, la morfina deprime el centro emético.

Los efectos de la morfina en los reflejos de la médula espinal son muy complejos, siempre está presente una estimulación de la médula espinal, pero con frecuencia es enmascarada por la depresión que se presenta en el sistema nervioso central.

Sobre el sistema nervioso periférico, la morfina inhibe la liberación de acetil colina en las estructuras postganglionares del intestino, probablemente haciéndolo menos excitables, también estimula indirectamente a los elementos post-sinápticos de-

la médula suprarrenal, causando liberación de adrenalina y nora-drenalina y depresión parcial de almacenamiento de catecolaminas de la médula suprarrenal.

Dufour; Ph.; Roquebert, J.; Demichel, Mrs. P. (5), (6), Ob-servaron experimentalmente con analgésicos narcóticos como la -- morfina, dextromoramida, fenoperidina, y fentanil; los efectos - sobre receptores colinérgicos, concluyeron que a concentraciones de  $10^{-8}$  g/ml inhibieron fuertemente las contracciones nicotíni-cas de fragmentos de ileón aislado de cobayo in vitro, pero no - tubo efecto sobre contracciones inducidas por acetil colina.

Para inhibir la respuesta de acetil colina se necesitan con-centraciones entre  $10^{-6}$  y  $10^{-5}$  g/ml de estos farmacos.

Así pues la morfina ( que se usa como farmaco patrón ), pa-reció actuar a nivel de las fibras post ganglionares, evitando - en esta forma liberación de acetil colina.

Pero también observaron la acción de estos mismos analgési-cos sobre el músculo recto del abdomen, en el cual se indujeron-contracciones por acción de la acetil colina, y vieron una inhi-bición de éstas por acción de los analgésicos.

En ambos experimentos, dedujeron que la relativa actividad-colinérgica fue:

Morfina > Dextromoramida > Fenoperidina > Fentanil

También se probó in vitro (7), que estos analgésicos inhi-

(5).- Dufour, Ph.; Roquebert, J.; Demichel, Mrs. P. (Lab. Pharma-codyn. Hidrol.; Fac. Pharm. Bordeaux, Fr.) Bull Soc. Pharm Bordeaux 1972, 111(4), 215-19.

(6).- Dufour, Ph.; Roquebert, J.; Demichel, Mrs. P. (Fac. Pharm. Univ. Bordeaux II, Bordeaux, Fr.) Bull, Soc. Pharm. Borde- aux 1972, 113 (3), 143-4.

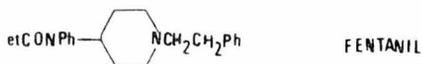
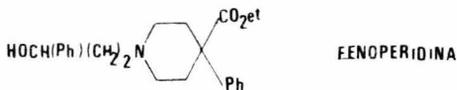
(7).- Dufour, Ph.; Roquebert, J.; Canellas, J. (Fac. Pharm. Univ. Bordeaux II, Fr.) Ann. Pharm. Fr. 1973, 31(2), 117-21.

bieron la actividad del eritrocitos colinesterasa, y se comprobó que el orden de actividad, era más o menos igual que en los anteriores experimentos.

Otra acción del clorhidrato de morfina ( $8 \times 10^{-4}$  g/ml. ), -- dextromoramida ( $4 \times 10^{-5}$  g/ml. ), y fenoperidina ( $2 \times 10^{-5}$  g/ml. ): fué sobre la trasmisión neuromuscular (8), en ratas y -- se observó que aparentemente hubo una inhibición en la libera-- ción de acetil colina en los nervios del diafragma de las mismas ratas.

Sobre el ileon de cobayo, eléctricamente inhibido en vitro la dextromoramida, fenoperidina y fentamil, (9) se comportaron-- como la morfina, ocasionarón contracciones del cleón por decreci-- miento de la secreción de acetil colina hasta la terminal del -- nervio parasimpa ticomimético.

Los efectos de estos tres compuestos sobre la trasmisión -- neuromuscular fuerón directamente relacionados a sus actividades analgésicas.



(8).- Roquebert. Mrs, J.; Dufour, Ph.; Canellas, J.; Demichel. - Mrs. P. (Lab.Pharmacodyn. Hidrol., Fr.) Bull. Soc. Pharm.-Bordeaux 1973, 112(2), 83-90.

(9).- Roquebert. J.; Dufour, Ph.; Canellas. J., (Fac. Pharm. Univ. Bordeaux II, Bordeaux, Fr.) C.R. Soc. Biol. 1971, 165-(3), 577-80.

Otro de los efectos importantes de la morfina es sobre el aparato respiratorio, la cuál actúa por depresión bulbar, lo cual reduce la estimulación del CO<sub>2</sub>, y deprime el centro respiratorio. La depresión respiratoria se advierte aún en dosis demasiado pequeñas para producir sueño o trastornar la conciencia, y aumenta progresivamente con el aumento de la dosis. A dosis terapéutica de morfina, ésta causa disminución del volumen respiratorio por minuto y de la respuesta a la inhalación de CO<sub>2</sub>, sin mucho cambio en el estado respiratorio, Con cantidades tóxicas, la frecuencia disminuye a 3 ó 4 por minuto.

Gavend, M.; Stieglitz. P.; (10) hicieron estudios experimentales, en perros, observando los efectos que tienen la fenoperidina y la dextromoramida, sobre el centro respiratorio; inyectando 80 mg de fenoperidina y 40 mg de dextromoramida por vía intravenosa, pero ambas inyecciones separadas por una leve perfusión de 15 mg de imipramida, y se observó que los efectos depresivos-respiratorios se incrementaron moderadamente, en los perros anestesiados con tiopental, hasta producir una prolongada apnea.

Después de un determinado tiempo se administró Nalorfina, para antagonizar los efectos de los dos analgésicos.

Pham-Huu-Chanh; Mrs. Pham-Huu-Chanh, (11): hicieron un estudio comparativo con fosfato de codeína y clorhidrato de narcotina, que fueron administrados en aerosoles a una dosis de: 0.5 g/100 ml; o bien, por inyección a dosis de: 1 - 3 mg / animal den-

- 
- (10).- Gavend, M.; Stieglitz, P.; Bessard, G.; Cordeiro, Mrs. A. (Lab. Pharmacol., Fac. Med. Grenoble, La Tronche, Fr) *The rapie* 1971, 26(4), 733-9 Fr.
- (11).- Pham-Huu-Chanh ; Mrs. Pham-Huu-Chanh (Centre Rech. Toxicites, Toulouse Fr.) *Arch. Int. Pharmacodin. Ther.* 1969, 181(1), 27-30 Fr.

tro de la arteria pulmonar del pulmón aislado de cobayo, y se observó que ambos causaron pneumoconstricción, pero este efecto fué contrarrestado por la administración de un compuesto en aerosol, que contiene cloruro de isopropil-norepinefrina, cloruro de ciclopentamina y cloruro de procaina.

El mecanismo de la depresión respiratoria por la morfina y analgésicos narcóticos afines es una reducción en la capacidad de respuesta de centro respiratorio del tallo cerebra al aumentar presión de  $CO_2$ . La morfina y afines, no son depresores uniformes de las estructuras nerviosas, y también estimulan reflejos monosinápticos al paso que deprimen los multineurales.

La retención de bióxido de carbono es la causa probable de la vasodilatación cerebral y el aumento de presión intracraneal que sigue a la administración de la morfina.

La depresión respiratoria máxima ocurre aproximadamente durante los primeros siete minutos que siguen a la administración intravenosa de morfina, pero puede tardar hasta 30 min cuando la vía de administración es la intramuscular y hasta 90 min con la inyección subcutánea. La sensibilidad de los centros respiratorios comienza a normalizarse en dos o tres horas, pero el volumen respiratorio por minuto es notablemente bajo durante 4 ó 5 horas consecutivas a la dosis terapéuticas. Como se desarrolla tolerancia para las acciones analgésicas y eufóricas de la morfina y sus congéneres, centro respiratorio también se vuelve --

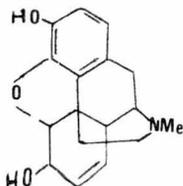
tolerante, y éste es el motivo por el cual, un toxicómano pueda resistir dosis de morfina y sus derivados, que de lo contrario serían mortales.

Todos los derivados semisintéticos de la morfina producen depresión respiratoria y en la mayor parte de los estudios se ha encontrado que en dosis equianalgésicas, el grupo de depresión respiratoria no es muy diferente del que se observa al administrar morfina.

La codeína y la morfina en sus dosis equianalgésicas por vía parenteral, deprimen la respiración del hombre, aproximadamente en el mismo grado ( 120 mg de codeína, 10 mg de morfina ) pero no se han registrado muertes por depresión respiratoria a causa de una sobredosis de codeína.

Courtois, Ph.; Sabathie, M.; (12) indujeron, mediante la administración de morfina, depresión respiratoria en conejos -- anestesiados, y luego se trató de suprimir éste efecto con un medicamento denominado S 2620.

En ratones, se indujo dolor, para después administrar morfina y S 2620, y se observó que éste último potenció la actividad analgésica de la morfina.



(12).- Courtois, Ph.; Sabathie, M.; Dufour, Ph.; Taubie, M. ( Lab Pharmacodin., U.E.R. Med. Pharm., Poitiers, Fr.) Ann. --- Anesthesiol. Fr., 1972, 13(1), 17-21.

Sobre el sistema cardiovascular, los efectos de la morfina suelen carecer de importancia si se administran en dosis terapéuticas ya que las alteraciones que ocurren son secundarias al sueño o a la disminución de la actividad física.

A dosis suficientemente grandes la morfina, sus derivados sintéticos y semisintéticos, producen vasodilatación periférica y ésta acción no parece ser mediada por el sistema nervioso central, histamina, y esto puede causar hipotensión ortostática, -- que es un mecanismo de la vasodilatación periférica y ésta hipotensión puede sentirse aún en posición horizontal.

Laubie, Michel; Canellas, Jean; (13), notaron, que en perros anestesiados, la administración de dextromoramida a una dosis de 0.05mg/kg, por vía intravenosa, provocó una disminución en la presión sanguínea y de la velocidad del corazón sin cambiar la salida cardíaca. El flujo coronario de sangre, la respiración miocárdial y las contracciones miocárdiales fueron disminuyendo con la administración de dextromoramida, mientras que la presión diastólica y el volumen sanguíneo de la ventrícula izquierda fueron incrementadas. Así un decrecimiento absoluto en la función miocárdial y en la respiración se debieron al efecto bradicardiaco e hipotensivo de la dextromoramida.

La morfina y otros narcóticos deben de usarse con mucho cuidado en pacientes cuyo volumen sanguíneo se encuentra disminuido ya que éstos son propensos a la hipotensión.

---

(13).- Laubie, Michel; Canellas Jean; Roquebert, Jacques; Demichel, Patricia, bordeaux. ( Fac. Pharm. Univ. Bordeaux II Fr.) J. Pharmacol. 1973, 4(2), 171-80.

También con dextromoramida se observó en perros anestesiados- (14), que inyectada a pequeñas dosis en la arteria vertebral, se indujo a una hipotensión y bradicardia relacionada con dosis. La bradicardia fue decreciendo por sección del nervio vago y por acción de fármacos tales como la atropina.

La morfina y sus derivados, también actúan sobre el miocardio pero los efectos de este tipo no son de mucha importancia en el hombre; la frecuencia cardíaca permanece inalterada o aumenta ligeramente y no hay un efecto consistente en el gasto cardíaco.

La circulación cerebral no se afecta directamente por dosis terapéuticas de morfina. Sin embargo, la depresión respiratoria y la retención de  $CO_2$ , produce vasodilatación cerebral y aumentar la presión del líquido cefalorraquídeo, el aumento de presión no ocurre cuando la  $CO_2$  se mantiene a niveles normales por ventilación artificial.

Otros efectos de la morfina sobre el conducto gastrointestinal, y éstos efectos varían según la especie, la dosis y la técnica experimental.

En el estómago, la morfina y los fármacos afines disminuyen la secreción del ácido clorhídrico, y como consecuencia disminuye el hambre, pero este efecto no es muy prominente.

Sobre el intestino delgado las secreciones pancreática y biliares disminuyen con la morfina y la digestión del alimento en el intestino delgado se demora.

---

(14).- Laubie, Michel; Schitt, Henri; Canellas Jean; Ronuebert J Demichel, Patricia. ( Sci. Unión Et Cie, Suresne, Fr. ) - J. Pharmacol. 1973, 4(3), 369-84 Fr.

Vaille, Charles y colaboradores (15), informaron que la me-  
tadona que es un derivado sintético de la morfina, a una dosis -  
de 5 mg/kg subcutánea, indujo una disminución de la secreción --  
pancreática, y por tanto la digestión se retardó.

Sobre el intestino grueso las ondas peristálticas propulsi-  
vas del colon disminuyen o desaparecen por la acción de los anal-  
gésicos narcóticos, ésto se observó mediante inyecciones intrace-  
rebro ventriculares de cloruro de morfina administradas en ove-  
jas, en las cuáles decreció simultáneamente el tiempo de rumiar,  
la motilidad reticular, el transporte digestivo v la ingestión -  
alimenticia, El decrecimiento del tiempo de rumiar fué acompaña-  
do por un incremento en la digestibilidad de celulosa v material  
seco, (16). y ésto es debido a que el tono aumenta hasta llegar-  
al espasmo, que demora el paso del contenido y a su paso por el  
colon.

Aunque estos efectos intestinales de la morfina y sus deri-  
vados son secundarios, pero desagradables, cuando se utilizan pa-  
ra reducir analgesia, son terapéuticamente útiles en pacientes -  
con diarrea o disenterfa.

Sobre las vías biliares, la morfina, la codeína v otros de-  
rivados de la morfina, en dosis terapéuticas aumentan notablen-  
te la presión en las vías biliares. Ghaye, Roquet Jaqueline(17),

- 
- (15).- Vaille, Charles; Roze, Claude; de la tour Jean; Souchard-  
Maddy; (Lab. Gastroenterol. A. Hop. Bichat, Paris.Fr. ) -  
C.R. Acad. Sci. Serv. D. 1974, 278 (22), 2839-41.
- (16).- Jean-Blain, Claude; Bolvin, R; Bost. J. ( Lab.Nutr. Ali-  
ment. Ec. Natl. Vet. Lyons. Fr.) Ann. Nutr. Aliment. 1971  
25(3) 121-138
- (17).- Ghaye Roquet, Jaqueline; Simone (Serv. Rech. Soc. Thera-  
plich, Paris, Fr.) J. Pharmacol. 1972, 3(1), 47-56

reportó este efecto espasmolítico sobre ratones a los cuales - se les administró morfina y ésta indujo un espasmo en el esfín- ter de Oddis y prolongó el tiempo de evacuación de la vejiga y esto aumentó la presión de los conductos.

Algunos opioides como la fenooperidina causan con menos -- frecuencia aumento en la presión biliar, y este efecto no siem- pre es constante a dosis terapéuticas de los analgésicos narcó- ticos en general, ya que en algunos pacientes no se aprecian - cambios en el tamaño o en la presión de los conductos biliares

Los efectos característicos de la morfina y sus suceda--- neos no pueden ser eliminados por administración de agentes -- bloqueadores ganglionares, ni por la eliminación de inervación intrínseca del intestino, ya que los efectos de la morfina se- producen en los plexos nerviosos de la pared intestinal.

Además, la morfina y sus congéneres tienen efecto sobre - otros aparatos como el genitourinario, en el cual por acción - de éstos analgésicos, se disminuye el volumen de orina produci- da probablemente debido a la liberación de una hormona antidiu- rética; y así como en el intestino los analgésicos narcóticos- causan espasmos del músculo liso de las vías urinarias así que el esfínter está espástico. Otro efecto sobre este aparato es- que deprime marcadamente la actividad sexual, y una dosifica-- ción crónica en el hombre causa ausencia de deseo, pero a pe-- sar de estos efectos, no se produce necesariamente esterilidad

La morfina y derivados no tienen efectos directos significativos sobre las contracciones del útero en trabajo de parto, pero mitiga las contracciones concomitantes, involuntarias, de la musculatura abdominal y así puede retrasar el parto. Los infantes nacidos de madres adictas son fisiológicamente dependientes de la morfina y derivados.

Valette, G. (18); hizo una revisión con 79 referencias sobre estudios farmacológicos de analgésicos narcóticos.

--0--

---

(18).- Valette, G. (Lab. Pharmacodyn. Fac. Pharm., Paris. Fr.)  
Biol. Med. (Paris) 1973, 2(2), 61-85

I I

A B S O R C I O N   D E S T I N O  
Y   M E T A B O L I S M O

Los opiáceos tienen una absorción muy escasa en el aparato gastrointestinal debido a que tienen un alto pKa y a las solubilidades relativas acuosa y lipóideas de las formas ionizadas y no ionizadas; ésto mismo sucede con los derivados sintéticos y semisintéticos de la morfina, que más o menos actúan igual.

Los analgésicos narcóticos también se absorben por la mucosa nasal u por los pulmones ( cuando la heroína se usa como rapé o cuando se fuma opio ) y por la inyección subcutánea o intramuscular. Con la mayoría de estos analgésicos y el efecto de una dosis es mucho menos por la vía bucal que por la parenteral.

Cuando se administra morfina y alguno de sus sucedáneos por vía intravenosa, se observa que ambos actúan después del mismo lapso. Por vía subcutánea hay diferencias en la rapidez de absorción por las diferencias de solubilidad, lo que varía el tiempo requerido para alcanzar la analgesia máxima. Con la morfina las concentraciones en el cerebro se logran aproximadamente en 30 a 60 minutos de su administración subcutánea.

Al entrar la morfina o algunos de sus derivados al torrente sanguíneo, éstos se distribuyen rápidamente en todo el organismo. La basicidad de estos compuestos asegura también el que puedan -

desplazarse a sitios intracelulares y los tejidos paraquimatosos del riñón, pulmón, hígado y brazo.

Se ha observado que al concentrarse específicamente la morfina como clorhidrato, en el torrente sanguíneo después de haber sido administrada por medio de una inyección intramuscular a una dosis de 5 a 10 mg/kg en conejos (19), ésta deprimió marcadamente los ácidos grasos libres del plasma durante seis horas, y lo mismo sucedió con los fosfolípidos y los triglicéridos del plasma a una dosis única, pero cuando se administró crónicamente se desarrolló una tolerancia a estos efectos. Estos mismos efectos se observaron también en ratas (20), en las cuáles se observó un decrecimiento de ácidos grasos libres en el plasma y un incremento de triglicéridos, mientras que las concentraciones de fosfolípidos y colesterol no cambiarón, pero esto se vió en ratas a las cuales se les administró una dosis única de morfina. Mientras -- que en ratas con tratamiento crónico con morfina se observó que los niveles de ácidos grasos libres en plasma no cambiaron en la primera hora después de la inyección de morfina y desarrollaron tolerancia a los efectos depresivos de la droga. En contraste, -- la elevación de triglicéridos en el plasma persistió. En éstos -- animales, los niveles de ácidos grasos libres y de triglicéridos en plasma fueron más bajos que en ratas normales, éstos se observó en muestras de sangre tomadas 24 horas después de la inyección de morfina. Pero en ratas abstinentes, este efecto fué antagonizado por nalorfina la cual incrementó los niveles de ácidos gra--

---

(19).- Sable-Amplis, R.; Agid, R.; Abadie, D. (Inst. Physiol., - Toulouse, Fr.) *Experientia* 1974, 30 (9), 1055-6

(20).- Sable-Amplis, R.; Agid, R.; Abadie, D. (Inst. Physiol., - CNRS, Toulouse, Fr.) *Life Sci.* 1975 16(9), 1477-82.

sos libres al nivel normal, pero esto no sucedió en los animales crónicamente tratados con morfina. En el hígado no hubo cambio - significativos sobre los niveles de lípidos en cualquiera de los animales tratados.

Otros efectos de la morfina, fue el cambio de actividad de la glicogeno fosforilasa en hígado de ratones (21), la cual fue elevada entre las 12 y 20 horas y durante la noche se debilitó, - así, la síntesis de glicógeno y sus actividades bajaron igualmente en la mañana, incrementándose durante el día y permaneció elevada hasta la noche en que decreció rápidamente. Las variaciones rítmicas en la actividad de estas encimas así como también las - variaciones de los constituyentes en el plasma e hígado pueden - explicar la acción variable de la morfina y sus derivados sinté- ticos y semisintéticos dependiendo del tiempo de administración - del mismo analgésico.

De lo anterior podemos decir y concluir que realmente, los - analgésicos narcóticos desde el momento en que llegan al torrente sanguíneo empiezan a alterar los niveles de los diversos cons- tituyentes de la sangre, para llegar inmediatamente a órganos ta- les como el hígado en donde se lleva a cabo casi en su totalidad la transformación metabólica y quizás esto se deba a las varia- ciones rítmicas sobre encimas y luego sobre tejidos.

Con respecto al destino de los analgésicos narcóticos, hay - grandes diferencias en varias especies. Los seres humanos excre- tan morfina y sus productos metabólicos, principalmente a través

---

(21).- Sable, Renee; Agid, Renee, (Inst. Phiol., Univ., Paul Sa- batier Toulouse, Fr.), C.R. Congr. Natl. Sect. Sci. 1971, (Pub. 1973), 96(3), 59-75.

del riñón. Hasta un 90 por ciento se elimina por esta vía principalmente como glucorónido. En las heces puede encontrarse relativamente poco, alrededor del 7 al 10 por ciento..

La excreción total ocurre en las primeras 24 horas, claro está que al cabo de 48 horas se pueden encontrar indicios de la morfina. Es de suponer que en el hombre haya excreción tubular de morfina y sustancias afines, pero la vía principalmente de eliminación es la filtración glomerular. En la orina se encuentran pequeñas cantidades de morfina libre y grandes cantidades de morfina conjugada, las cuales comprenden la mayor parte de la dosis administrada. En la bilis se encuentra una cantidad measurable de morfina conjugada. Aproximadamente, 7 a 10 por 100 de la dosis administrada aparece en las heces y ésta cantidad proviene de las heces .

La codeína que es otro alcaloide del opio, a diferencia de la morfina tiene por la vía bucal aproximadamente dos tercios de la potencia que tiene por la vía parenteral, tanto en analgesia como en depresión respiratoria. Su mayor eficacia se debe seguramente a una mejor absorción por vía bucal, en relación a la morfina. A la codeína y oxycodona, el grupo metoxi en la posición tres, protege a estas sustancias de una rápida transformación en el hígado. Una vez absorbida, la codeína es metabolizada por el hígado y excretada en la orina, en gran parte en forma inactiva. Una pequeña fracción de codeína es desmetilada y forma morfina libre y por ello se encuentra en pequeñas cantida

des de morfina libre y de morfina conjugada en la orina de los -  
pacientes a quienes se les administra dosis terapéuticas de co--  
deína.

Así como la codeína mediante una desmetilación es transfor-  
mada a morfina, lo mismo les sucede a otros analgésicos narcóti-  
cos que para poder ser excretados es necesario que sean transfor-  
mados en morfina.

Viala, A.; Estradiou, M., (22); hizo una recoilación de da  
tos con 73 referencias sobre velocidad de destino, y metabolismo  
de morfina, codeína, heroína y metadona.

-- 0 --

---

(22).- Viala, A.; Estradiou, M. (Lab. Toxicol. Gen. Biotoxicol.,  
Fac. Pharm., Marseilles, Fr.) Trav. Soc. Pharm. Montpe--  
llier 1974 33(4), 563-76.

I I I  
A N T A G O N I S T A S D E  
N A R C O T I C O S

Hasta 1915 se observó que ciertos analgésicos como N-alil---norcodeína impedían o abolían la depresión respiratoria que produce la morfina, y pasaron más de 25 años antes de que se describiera la acción más potente de la nalorfina como antagonista de la morfina, que sirve como antídoto en el envenenamiento por la morfina en el hombre. Pero también se observó que si bien la nalorfina antagonizaba los efectos analgésicos de la morfina, era un analgésico potente en pacientes con dolor posoperatorio. Los efectos disfóricos secundarios que produce la nalorfina la hacen poco convenientes para uso clínico como analgésico, pero habiéndose observado su bajo potencial de adicción, el conocimiento de su acción analgésica despertó la esperanza de que otros antagonistas de los narcóticos estén, tal vez, exentos de los efectos disfóricos y tengan más actividad analgésica.

El antagonismo competitivo de los analgésicos narcóticos, - en particular sus acciones depresoras respiratorias, resultan de algunas sustituciones en el átomo de nitrógeno de la morfina o - el levorfanol. La nalorfina y el levalorfan son las antagonistas de narcóticos más importantes. La pentazocina es un antagonista débil, mucho más útil como analgésico, con poca tendencia a la - toxicomanía. La nalorfina se toma como prototipo de un antagonis

ta con actividad agonista, ya que los otros antagonistas difieren muy poco con respecto a propiedades farmacológicas, efectos agonistas, tolerancia física y potencial de adicción así como en estructura.

La nalorfina produce algunos efectos autónomos parecidos a los que causan la morfina y sus sucedáneos. El volumen respiratorio por minuto y la sensibilidad del centro respiratorio al  $\text{CO}_2$  disminuyen en el mismo grado que se observa con las dosis equivalentes de morfina; hay disminución de la temperatura corporal, ligera mengua en la frecuencia cardiaca, pero a diferencia de la morfina la nalorfina no causa estreñimiento y a menudo disminuye el tono intestinal.

Grange, M.; y colaboradores (23), indujeron analgesia en perros con una mezcla de etorfina y metrotrimepraina a una dosis de 0.55 ml/10 kg i.v., para luego antagonizar los efectos del analgésico mediante una inyección del diprenorfina a la misma dosis y por la misma vía de administración del analgésico -- ( 0.55 ml/10 kg, i.v. ) y después de 10 a 60 minutos de la administración resultó una estimulación respiratoria inmediata, y mostró una rápida eliminación de los efectos catatónicos, cardiovasculares y por supuesto respiratorio del analgésico. Y --- aquí podemos observar que aunque el antagonista no es la nalorfina, se comportó como la misma con respecto a los efectos autónomos.

----- Los efectos subjetivos de la nalorfina y otros antagonis-----  
(23).- Grange, M.; Boivin, R.; Farges, J.P.; (Ec., Natl. Vet.-  
Lyons Fr.), Rev. Med. Vet. 1973, 124(7), 899-908 ). ---

tas en el hombre depende en gran parte de la dosis. En la mayoría de los pacientes produce relajación y somnolencia, pero en un buen porcentaje de casos produce reacciones desagradables -- que van desde ansiedad, "sensaciones loca" y sueños diurnos -- vívidos, perturbadores, "irreales", hasta fenómenos alucinatorios francos, por lo general de índole visual, Debido a estas reacciones disfóricas, la nalorfina y la mayor parte de los fármacos de este grupo de antagonistas de los narcóticos no son convenientes como analgésicos clínicos.

El antagonismo de un narcótico por un antagonista con actividad agonista, como la nalorfina, no es una relación sencilla y el grado en que ocurre depende de la dosis antagonista, la dosis del narcótico que produjo la depresión la profundidad de ésta y el grado en que se ha desarrollado la dependencia física.

La nalorfina es un antagonista de los efectos depresores de la codeína, de la heroína y de otros fármacos semisintéticos y de todos los analgésicos narcóticos sintéticos.

Otra acción muy importante de la nalorfina y antagonistas-afines es desencadenar síntomas de supresión o "desenmascarar" la dependencia física. En los pacientes que han adquirido dependencia física de la morfina y derivados, la nalorfina en nequeñas dosis provoca los síntomas agudos de supresión, que son cualitativamente idénticos a los que ocurren al suspender súbitamente el narcótico. Jacob, J.J.C. y colaboradores (24), administraron morfina mediante una técnica de dosis única bajo condicio--

---

(24).- Jacob, J.J.C.; Barthelemy, Colette, D.; Themblav, Eveline, C.; Colombel, Marie, C.L. (Lab, Pharmacol. Toxicol., Pasteur Inst. Paris Fr.) Aduan. Biochem. Psvchonfarmacol 1973, 8 299-318, (eng).

nes específicas y que el válida para una comparación cuantitativa de la potencia de los antagonistas narcóticos, y observaron que al administrar un antagonista como el Naloxone, antagonizó los efectos de la morfina, además desencadenó el fenómeno de -- abstinencia, y así como el naloxone la nalorfina también desencadena este fenómeno en pacientes con dependencia física de los opiáceos semisintéticos, metadona, fenazocina, levorfanol, y -- sintéticos afines. Sin embargo no produce fenómenos de abstinencia en los adictos a la meperidina a menos que estos la hayan usado en dosis mayores de 2 g al día.

El mecanismo de acción de los antagonistas se desconoce pero se cree que actúa compitiendo por los mismos sitios receptores que los analgésicos narcóticos.

Es probable que participen varios mecanismos, entre ellos el antagonismo por competencia, en el que el antagonista tiene una gran afinidad por el receptor del opiáceo, pero relativamente poca actividad. Si los receptores están completamente ocupados por un narcótico, gran parte de éste será desplazado y el antagonista producirá en cambio una depresión leve. Cuando los receptores están sólo parcialmente ocupados, puede haber algo de desplazamiento pero los receptores libres pueden ser ocupados por el antagonista. El efecto total puede ser aumentado de la depresión o ninguna variación.

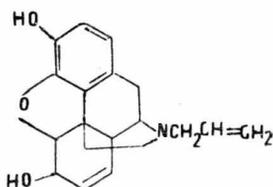
El anterior mecanismo de acción se considera que cualquier antagonista de narcóticos lo pone en juego, para poder así ----

alcanzar, los efectos deseados.

Con respecto a la absorción, la nalorfina se absorbe rápidamente por vía subcutánea, quizás con mayor rapidez que la morfina. También se puede absorber por vía gástrica y se necesitan 120 mg para producir síntomas de abstinencia con la misma intensidad que los que provocan 3 a 4 mg por vía subcutánea. La nalorfina llega al tejido cerebral con mayor facilidad que la morfina. La concentración del antagonista en el cerebro baja rápidamente y después de cuatro horas solo se encuentran indicios. La acción de la nalorfina cesa principalmente por conjugación en el hígado.

Los datos cuantitativos de la absorción, destino y metabolismo del levorfan son parecidos a los de la nalorfina con respecto a acción y duración.

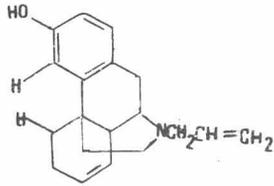
Gavend, Michel (25), efectuó una revisión con 187 referencias sobre antagonistas narcóticos, y menciona las relaciones de actividad-estructura, metabolismo, efectos respiratorios, efectos gastrointestinales y actividad analgésica.



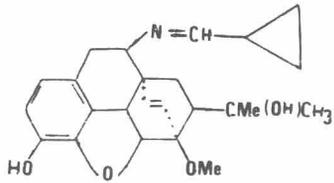
NALORFINA

---

(25).- Gavend, Michel (Fac. Med., Grenoble, Fr.), Actual Pharmacol. 1973, 26, 61-102.



LEVORFAN



DIPRENORFINA

-- 0 --



I V  
T O X I C O L O G I A

Hay actualmente más de 20 analgésicos narcóticos eficaces -- que se han valorado en el ser humano. Todos producen cierto grado de dependencia física y pueden sustituirse uno por otro, parcial- o totalmente para reprimir los síntomas de abstinencia. Todos pro- ducen espectro similar de efectos secundarios: Náuseas, vómitos, -somnolencia, mareos u otros. Administrados en dosis equianalgési- cas no se observan diferencias importantes en la frecuencia de ta- les efectos ni en la frecuencia del grado de depresión respirato- ria. Con todo, hay diferencias en el comienzo y duración de su -- efecto, la eficacia por vía bucal y la toxicidad.

El efecto tóxico más importante de los narcóticos es la de-- presión respiratoria. Este excede con mucho a todos los otros --- efectos adversos. Los narcóticos solo tienen toxicidad aguda. La- dosificación crónica de larga duración lleva la dependencia físi- ca y a la adicción que puede considerarse como un tipo de toxici- dad, pero no a otros efectos indeseables directos.

La toxicidad oral aguda es rara en nuestros días, y la que - ocurre con más frecuencia es la toxicidad parenteral la cual es - debida a una sobredosis autoadministrada en adictos. Esto no es - raro, debido a la variabilidad de las fuentes y a la sobreestima- ción que los adictos hacen de su propia tolerancia.

Para hacer el diagnóstico de dependencia, se procede a efec-

tuar un examen físico el cual puede revelar brazos marcados con piquetes. Los adictos de mucho tiempo con frecuencia tienen cicatrificaciones y tatuajes sobre el trayecto de las venas comúnmente usadas, así como cicatrices de absesos debidos al uso de técnicas o jeringas no estériles o a preparaciones dañinas. Es común que en un esfuerzo por esconder su hábito, algunos adictos procuren no usar sus brazos, inyectándose en alguna otra región de su cuerpo, como por ejemplo en las piernas.

Los adictos más antiguos con frecuencia son forzados a usar cualquier vena que puedan encontrar y que esté ocluida por tromboflebitis antigua.

Las pupilas en punta de alfiler son uno de los hallazgos más constantes en la adicción, pero en la narcosis terminal, las pupilas se encuentran dilatadas. Al principio de la narcosis, la piel se encuentra húmeda y pálida, más tarde se vuelve cianótica la respiración es lenta, superficial e irregular (ocasionalmente se encuentra respiración periódica), la frecuencia cardiaca es lenta y la presión sanguínea está baja, aunque el cheque usualmente es solo un evento terminal.

En la narcosis por opiáceos, la nalorfina es el antídoto directo y debe usarse con mucho cuidado, ya que de lo contrario se puede presentar como efecto indeseable un síndrome agudo de abstinencia. Para evitar este tipo de efectos se debe de asegurar que el paciente realmente sufre de narcosis por opiáceos y darle

pequeñas dosis intravenosas de nalorfina a intervalos, observado estrechamente la respuesta clínica.

Cros, J. y colaboradores (26) observaron que los ratones - acostumbrados a la morfina, mostraron solo una restringida tolerancia hacia el efecto letal; posteriormente en una aplicación-combinada se administró nalorfina, la cual desarrolló rápidamente una tolerancia hasta cerca de la actividad letal en algunos-animales. La tolerancia desarrollada por la aplicación combinada de morfina y nalorfina sobre ratas acostumbradas a la morfina, pueden ser explicadas por la interferencia de morfina con el metabolismo de la nalorfina. Además se observó que las aplicaciones diarias de nalorfina a los ratones no los protegía de los efectos letales de la morfina, así pues no hay tolerancia - cruzada entre estas dos drogas, y por lo tanto también esto sucede con sus sucedáneos.

En la terapéutica de sostén el principal objetivo es mantener despejadas las vías respiratorias y asegurarse que la ventilación pulmonar es la adecuada.

Los efectos tóxicos agudos se observan cuando se usan los-analgésicos narcóticos por un corto tiempo o a continuación de una dosis única como sucede con el efecto depresor respiratorio - que puede causar la muerte en sujetos no tolerantes, pero que - si usan crónicamente estos analgésicos pueden desarrollar tolerancia y entonces puede causar una dependencia física. Rosner, I. y colaboradores (27), elaboraron un método para demostrar la

(26).- Cros, J.; Vigie, O. (Centre Rech. Toxicities, C.N.R.S. - Toulouse, Fr.) Bull. Soc. Pharm. Marseille 1967, 15(64)-273-8.

(27).- Rosner, I.; Khalili-Varasteh, H. (Cen. Rech. Winthop, Dijon Fr.) Proc. Eur. Soc. Study Drug Toxicity 1971, 12 -- 222-7

dependencia física de la morfina en ratas, (o bien de otro, --- analgésico narcótico ). para lo cual primero se les hizo dependientes por medio de una inyección subcutánea o haciéndolas ingerir una solución de morfina; después les fue dada a beber agua alterada con la solución de morfina. Y finalmente se les dió a escoger entre beber agua o tomar solución de morfina, observándose que las ratas optaron por tomar la solución de morfina, y comprobando así la dependencia física a la cual se habían inducido a las ratas, así como también la tolerancia.

La tolerancia se caracteriza por una disminución gradual en el efecto consecutivo a la administración repetida de la droga, o sea del analgésico narcótico, desarrollándose además no sólo -- por la magnitud del efecto, si no también por la duración. La tolerancia aguda se desarrolla después de una dosis única, pero si se administra el analgésico por largo tiempo se desarrolla una -- tolerancia crónica, y si el analgésico narcótico confiere tolerancia a otra sustancia como son los antagonistas se habla entonces de una tolerancia cruzada.

No se conocen tampoco los mecanismo de estas formas de tolerancia. Se ha demostrado que las células epiteliales en cultivo de tejidos se adaptan a concentraciones crecientes de analgésico narcóticos, y en algunos casos disminuye su índice de multiplicación cuando se les priva de este tipo de sustancias. Se desconoce si esto sucede en las células del sistema nervioso central.

Con respecto a la dependencia física se considera que los --

sustancias que causan este tipo de dependencia inhiben la síntesis de una enzima por un producto que se forma, y las concentraciones bajas de este producto provocan aumento de la síntesis de la enzima y así resulta la tolerancia y por la dependencia física

Es difícil determinar con exactitud la cantidad de analgésico narcótico que es tóxica o letal para el hombre. En el adulto -- normal y libre de dolor es poco probable la muerte con dosis bucales menores de 120 mg o toxicidad grave con dosis menores de -- 30 mg por vía parental, de morfina por ejemplo que es el analgésico narcótico que se toma como patrón.

Como resumen, podemos decir que los factores que constituyen al abuso de analgésicos narcóticos son:

- 1.- Conducta de búsqueda compulsiva del fármaco después de haberse administrado una dosis única a la cual causó euforia como -- efecto paralelo a la disminución del dolor, de la ansiedad y del miedo, y como consecuencia de lo anterior dependencia física.
- 2.- Toxicología que como ya se dijo, se debe a efectos dañinos debidos a cambios orgánicos. Esta toxicología puede ser:
  - a).- Toxicidad aguda: la cual se puede diagnosticar por la -- presencia de efectos tales como la depresión respiratoria, náuseas, vómito, coma.
  - b).- Toxicidad crónica: ésta se conoce por presencia de la dependencia física. La meperidina y el propoxifeno pueden causar convulsiones.

V

A N A L I S I S

Existen innumerables técnicas para identificar, purificar y separar diferentes sustancias y entre ellas los alcaloides como la morfina y sus sucedáneos sintéticos y semisintéticos. Entre los métodos de identificación tenemos, por ejemplo, reacciones coloridas, donde las bases de los alcaloides presentan una gran gama de colores cuando son tratados con reactivos químicos. --- Penicaut, Mrs.S. y colaboradores (28) determinaron sulfato de codeína en complejas mezclas farmacéuticas por la Reacción de Deniges, en el cual usarán concentraciones de 10 -25mg/ml del complejo para poder detectar el sulfato de codeína, y la muestra fué tratada con ácido láctico en presencia de ácido sulfúrico para que desarrollara color, ésto es, que dentro de las reacciones coloridas, existen reacciones específicas para una determinada sustancia como en el caso anterior, pero también existen reacciones coloridas en general para alcaloides, en donde todos los alcaloides reaccionan dando un color específico para cada uno, pero estas reacciones están limitadas solo a una evaluación cualitativa debido a que la naturaleza de color producido es inestable.

Entre las técnicas de separación que son más complejas que las anteriores, tenemos la cromatografía, la cual podría definirse como la técnica de separación de mezclas de solutos, basá

---

(28).- Penicaut, Mrs. S.; Penicaut, Bernard, Babin B. (Lab. Chim. Anal.; Fac Mixte Med., Bordeaux.) Bull. Soc. Pharm. ----- Bordeaux 1970, 109 (1), 16-24,

ndose ésta separación en las diferentes velocidades con que se mueve cada uno de los solutos a través de un medio poroso arrastrados por un disolvente en movimiento.

La separación está basada en un proceso de reparto múltiple o uno continuo de adsorción-desorción.

El que haya cromatografía depende del hecho de que durante el paso por un sistema cromatográfico se multipliquen muchas veces las pequeñas diferencias del coeficiente de reparto o en adsorción - desorción de cada uno de los componentes de una mezcla. Cuanto mayor sea éste factor de multiplicación mayor es la facilidad con que se separan los componentes y mejor el poder de resolución. La cromatografía podría compararse con la destilación fraccionada y se puede aplicar el concepto de plato teórico que es una unidad de la columna de destilación en la que hay un equilibrio entre el vapor ascendente y el líquido que cae. Naturalmente, a mayor número de platos mayor es la eficiencia de la columna. En un sistema cromatográfico se establece el equilibrio rápidamente y por lo tanto las separaciones se pueden hacer en un tiempo muy corto.

Existen varios tipos de cromatografías:

- a).- Cromatografía de papel
- b).- Cromatografía con capa fina
- c).- Cromatografía en columna
- d).- Cromatografía de gases

Cromatografía en papel: este tipo de cromatografía se realiza en tiras de papel filtro y existen varios tipos, en las que varían el flujo y el espesor. Sobre éste tipo de cromatografía existen variantes tales como: Técnica ascendente, Técnica descendente, Cromatografía sobre papel bidimensional, técnica radial, etc.

La cromatografía en papel se puede usar cuando las mezclas de sustancias tienen las siguientes características:

- 1.- Para la separación e identificación cualitativa de constituyentes de mezclas naturales o sintéticas de compuestos de naturaleza química, y propiedades físicas similares como para poder ser separados por métodos clásicos.
- 2.- Para pruebas de pureza, composición en sustancias puras o mezclas.
- 3.- Para identificaciones toxicológicas y farmacéuticas de muestras de drogas complejas.
- 4.- Para separaciones y determinaciones cuantitativas de uno o más componentes de una mezcla natural o sintética.

La separación de una mezcla de sustancias puede efectuarse a menudo solo en una dirección única, pero en algunos casos la mezcla es tan compleja que una separación en esta forma conduce a una separación parcial, y cuando esto sucede entonces se ----

puede usar otro disolvente en otra dirección perpendicular a la primera para obtener mejores resultados. Viala, A.; y colaboradores (29), determinaron por el método cromatográfico de sílice a dos dimensiones los metabolitos de heroína, morfina en un análisis de orina para el diagnóstico de consumo de heroína y primero se hizo una hidrólisis ácida o enzimática de las muestras de orina, luego fueron extraídos los compuestos antes mencionados con una mezcla de cloroformo-alcoholisoamílico y a pH de 9, ya extraídos los compuestos, se separaron por cromatografía bidimensional, usando metanol-cloroformo-amoniaco (85:15:0.7) para desarrollar en la primera dirección e hidratando con eter dietílico-acetona-dietilamina(85:8:7) para la segunda dirección.

La morfina puede ser detectada sobre los platos a una concentración de 0.2 Mg /10 ml de orina. La morfina es fluorescente bajo la luz ultravioleta o bien a una concentración de 1Mg/10ml- despues de un tratamiento con yodoplatinato.

Tambien mediante un sistema bidimensional sobre gel de sílice se hizo la separación de diamorfina, morfina, y acetyl codeína de otros ocho derivados, usando como disolventes, el primero metanol-cloroformo-amoniaco en una proporción de 85:15:0.7 y el segundo disolvente estaba compuesto de éter saturado con agua-acetona-dietilamina. El límite de sensibilidad bajo irradiaciones de luz ultravioleta fué de 100ng.; mientras que el reactivo de yodoplatino fué menos sensible (30)

---

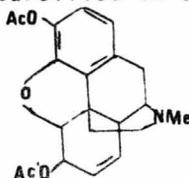
(29).- Viala, A.; Estadieu, M. (lab Toxicol., Fac. Pharm., Marseille, Fr.) D. Chromatogr. 1972 72(1), 127-38

(30).- Viala, Alain; Catalin, Jacques; Govezo, Fernand. (Lab. Toxicol., Univ. Aix-Marseilles, Fr.), Bull Soc. Chim. Fr. 1973, (1) (Pt.1), 97-104 Fr.

En general todos los tipos de cromatografía se parecen y solo difieren en el material que se usa, la cromatografía de papel y la de capa fina son muy parecidas, en la de capa fina en vez de usarse tiras de papel se usan otros medios adsorbentes como alúmina y gel de sílice los cuales se colocan en capas finas --- sobre placas de vidrio.

La Cromatografía en columnas, como su nombre lo indica se usan columnas de relleno, los medios adsorbentes pueden ser: --- óxido de magnesio, alúmina, gel de sílice, carbon activado, etc., este adsorbente ha de ser de tal manera que permita el empaquetamiento uniforme de la columna y el flujo libre del disolvente a través de ella.

La cromatografía de gases es una variante de la cromatografía en columna, en la que un gas reemplaza al disolvente líquido y esta técnica se lleva a cabo en columnas cerradas, se han hecho, mediante esta técnica, infinidad de determinaciones de todos tipos de sustancias que se encuentran en estado gaseoso, para líquidos volátiles o sólidos en estado gaseoso. Entre las determinaciones que se han hecho por este método encontramos la detección de heroína y sus metabolitos en orina de toxicómanos (31) -

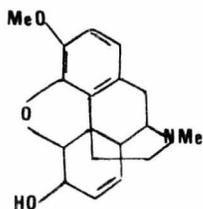


---

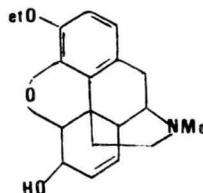
(31).- Truhaut, Rene; Advenier Charles; Fabiani, Paul; Quattro-  
cchi-Sosson, Francini. (Fac Sc. Pharm., Biol., Univ. Rene  
Descartes, Paris Fr.), C.R. Acad.Sci., SER. D. 1972, 275-  
(7) 877-81,

En la muestra de orina en la que se encontraban presentes la -- morfina, 6-monoacetil morfina y heroína, fueron hidrolizados - por encima del jugo pancreático de *Helix Pomatia*, luego la --- muestra fue sometida a extracciones con acetato de etilo a pH- de 9 y el extracto fue separado por la técnica de cromatografía de gases. Los tiempos de retención fuerón variados.

Otros métodos de análisis es el espectrofotométrico en el- cuál se usa IR, y un método cuantitativo; en este método se ha- ce una comparación del alcaloide a determinar contra la sustan- cia para que se tome como el blanco ó el estándar. Puech, A. y colaboradores (32), efectuaron una semimicrodeterminación de co defina, y codetilina de una formulación de jarabe por este méto- do, usado la banda de  $1210\text{ cm}^{-1}$ . El método fue sensitivo a una- concentración de codeína de  $\approx 0.4\text{ mg}$ , y una concentración de code- tilina de  $\approx 1.5\text{ mg}$ .



CODEINA



CODETILINA

---

(32).- Puech, A; Kister, G.; Ribes, Mrs. M. ( Sect. Phys Chim., Lab. Natl. Controle Med., Mont Pellier, ) Trav. Soc. --- Pharm., Montrellier 1975, 35(7), 167-74

También se puede hacer una separación de alcaloides del opio y en general para todos los alcaloides, por medio de electroforesis. Un método de separar de una mezcla de alcaloides estricnina-morfina, codeína y papaverina, es el siguiente: Una solución gelatinosa de  $\text{NH}_4\text{CN}$ , 3,4-(MeO) (OH)- $\text{C}_6\text{H}_3\text{CHO}$ , y  $\text{MeOC}_6\text{H}_4\text{CHO}$  junto con los alcaloides antes dichos fueron sometidos a electroforesis (33)

Así como los anteriores métodos para analizar alcaloides,---- existen muchos otros métodos, como son luz ultravioleta, determinaciones al infrarrojo, por polarografía, determinaciones totales de nitrógeno, etc.

Y podemos decir que un mismo alcaloide como es la morfina y claro está sus derivados, pueden ser identificados y valorados -- por una gran diversidad de métodos.

-- 0 --

---

(33).- Blain, Jacques; Koob, Andre, Fr. Demande 2-184-470 ( Cl.--  
C07g ) lo. de feb. 1974. Appl. 7217, 774, 18-mav-1972, ---  
4 p.d.

" BIBLIOGRAFIA GENERAL "

- 1.- VICTOR A. DRILL  
FARMACOLOGIA MEDICA  
ED. FOURNIER, S. A.  
1a. EDICION  
MEXICO  
1973
  
- 2.- LOUIS S. GODMAN Y ALFRED GILMAN  
BASES FARMACOLOGICAS DE LA TERAPEUTICA  
EDITORIAL INTERAMERICANA  
4a. EDICION  
MEXICO  
1974
  
- 3.- CHARLES O. WILSON  
TEXTBOOK OF ORGANIC MEDICINAL AND PHARMACEUTICAL CHEMISTRY  
4a. EDICION  
U.S.A.  
1962
  
- 4.- HIGUCHI, BROCHMANN, HANSEN  
PHARMACEUTICAL ANALISIS  
INTERSCIENCE PUBLISHERS  
U.S.A.  
1962
  
- 5.- DAVID ABBOTT Y R.S. ANDREWS  
INTRODUCCION A LA CROMATOGRAFIA  
EDITORIAL ALHAMBRA  
2a. EDICION  
MADRID  
1970

6.- PLEBEANU ET. C. COURTIS  
TRAITE DE PHARMACIE CHIMIQUE  
TOME II  
MASSON ET Cie EDITEURS  
PARIS, Fr.  
1929