



Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE QUÍMICA

2,5 - DIMETOXI - 4 - METILANFETAMINA
HIDROCLORHIDRATO (S T P - D O M)

275

TESIS MONOGRAFICA

QUE PARA OBTENER
EL TITULO DE
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO
P R E S E N T A
MARGARITA LOPEZ LUGO



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

CLAS Tesis
AÑO _____
FECHA 1976
PÁG. _____
N.º _____

270



QUINTA

JURADO ASIGNADO ORIGINALMENTE SEGUN EL TEMA.

PRESIDENTE	PROF. <u>IGNACIO DIEZ DE URDANIVIA.</u>
VOCAL	PROF. <u>ETHELVINA MEDRANO DE JAIMES.</u>
SECRETARIO	PROF. <u>ENRIQUE CALDERON GARCIA.</u>
1er. SUPLENTE	PROF. <u>CESAR A. DOMINGUEZ CAMACHO.</u>
2o. SUPLENTE	PROF. <u>DEA CORONADO PERDOMO.</u>

SITIO DONDE SE DESARROLLO EL TEMA: DIVERSAS BIBLIOTECAS Y
HEMEROTECAS.

SUSTENTANTE	<u>MARGARITA LOPEZ LUGO.</u>
ASESOR DEL TEMA	<u>Q.F.B. IGNACIO DIEZ DE URDANIVIA.</u>

A MIS PADRES CON TODO CARIÑO Y
ETERNA GRATITUD POR LO QUE HAN
HECHO POR MI Y A QUIEN DEBO LO
QUE SOY.

CARIÑOSAMENTE A MIS HERMANOS.

AL MAESTRO EGNACIO DIEZ DE URDANIVIA
CON AGRADECIMIENTO POR SU VALIOSA
AYUDA EN LA DIRECCION DE ESTA TESIS.

CON RESPETO Y ADMIRACION
A MI JURADO.

A MIS MAESTROS POR INCULCARMEN SU SABER.

A MI QUERIDA FACULTAD.

A MIS AMIGOS Y COMPAÑEROS AFECTUOSAMENTE.

CON PROFUNDO AGRADECIMIENTO A TODAS LAS
PERSONAS QUE DE UNA U OTRA FORMA ME BRIN
DARON SU COLABORACION, SU COMPRENSION Y
ESTIMULO, FACTORES SIN LOS CUALES NO HU
BIERA SIDO POSIBLE LA REALIZACION DEL
PRESENTE TRABAJO.

A MI ESPOSO CON TODO MI AMOR.

C A P I T U L O S

- I.- INTRODUCCION
- II.- GENERALIDADES
- III.- FORMULAS
 - DESCRIPCION
 - PROPIEDADES FISICAS
 - PROPIEDADES QUIMICAS
- IV.- QUIMICA
- V.- FARMACOLOGIA
- VI.- TOXICOLOGIA
- VII.- CONCLUSIONES
- VIII.- BIBLIOGRAFIA

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

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

En los países desarrollados y en los países en vías de desarrollo uno de los problemas de tipo tanto legal como social es el consumo excesivo de diversas sustancias químicas naturales o sintéticas, que por sus efectos actúan sobre la salud causando dependencia o farmacodependencia.

El consumo de diversas " drogas " por los jóvenes, juega un papel importante en la vida de muchos de ellos, debido entre otras a que piensa que facilita el establecimiento de una liga de solidaridad con personas de su edad, permitiéndoles expresar su desafío a las autoridades y a los convencionalismos sociales y así poder satisfacer sus anhelos exaltados de cambio y aventura, además de que demuestran su debilidad mental entre otras manifestaciones.

Aparentemente algunas de las condiciones que propician el iniciarse en el uso de las " drogas " son: Tener acceso a ellas y voluntad de experimentar sus efectos. Lo más común es que las personas se inicien en el uso de las " drogas ", ya sea, por el contacto con usuarios proselitistas y con traficantes.

La personalidad del consumidor determina no sólo su inclinación por las drogas y su propensión a depender de ellas, sino también las diferencias en los efectos y a veces inesperados y aún paradójico. El significado que la droga tiene para la persona que la usa y lo que de ella espera, así como el ambiente psicológico y social que lo rodea en su consumo, modifican hasta cierto punto sus efectos, los atenúan o los intensifican.

Este es un problema que tiene profundas raíces sociales y na

-die duda que es necesario influir sobre ellas en el grado en que esto es posible, pero considerar que el problema sólo puede ser atacado con éxito cambiando a la sociedad, conduce a la pasividad y a la impotencia. Es ilusorio pensar que el problema puede ser resuelto mediante programas limitados, pero necesario iniciar una acción constructiva que sea realista en términos de los recursos técnicos y económicos de que se dispone.

El combate contra el tráfico ilícita de estupefacientes en --- sus formas, el uso y abuso de ellas y en general en todas las operaciones ilícitas, se generan intervenciones de los Químicos Legistas, los que deben causar conocer lo más posible de todas las sustancias y vegetales consideradas legalmente como estupefacientes para estar en posibilidad de resolver todas las consultas que les presenten.

Por lo anterior el Señor-Procurador General de la República, - Licenciado Don Pedro Ojeda Paullado permitió la realización del presente estudio como uno más de dicha Institución en ayuda de la Lué-cha contra el tráfico ilícito de estupefacientes en todas sus ramas.

GENERALIDADES .

" G E N E R A L I D A D E S "

Desde el punto de vista de su acción sobre el organismo es conveniente distinguir tres clases de drogas psicotrópicas: a) Drogas cuyos efectos terapéuticos son importantes y que no producen dependencia ni son drogas de abuso, en este grupo se encuentran las fenotiazinas, drogas antipsicóticas y los derivados tricíclicos de notables efectos antidepresivos; b) Drogas que cumplen una acción terapéutica importante pero que son capaces de generar dependencia y se prestan a su empleo abusivo, tal es el caso de la morfina, los barbitúricos y las anfetaminas; c) Otras drogas que no tienen aplicación médica y son principalmente drogas de abuso como la cocaína, la lisergamida, la mescalina y la marihuana.

ANFETAMINAS.

Las anfetaminas son aminas psicopropicias o psicoanalépticas, pertenecientes al grupo de aminas simpatomimétricas, que tienen una acción terapéutica importante, pero que, debido a sus efectos estimulantes sobre el Sistema Nervioso Central producen dependencia y se hace uso abusivo de ellas. ^{3,7,25}

Las anfetaminas son derivados fenílicos sintéticos con una cadena lateral de aminas alifáticas ramificadas y que poseen un carbon asimétrico que da lugar a los isómeros; Ld y dL. La d-anfetamina o dextroanfetamina es más activa como estimulante del Sistema Nervioso Central que la dL-anfetamina; Otros derivados sintéticos son las sales de anfetamina, tales como el sulfato, el fosfato y el tartrato. ^{3,4,7,15}

La estructura fundamental de la anfetamina (fenil isopropil---

-amina) es la responsable de los efectos estimulantes del Sistema Nervioso Central, para ello es necesario que el grupo amínico este separado del anillo bencénico por dos átomos de carbono.²⁵

Las anfetaminas poseen acciones estimulantes centrales que afectan especialmente a la corteza cerebral.

Las anfetaminas tienen la propiedad de estimular los mecanismos de vigilia, de tal manera, que despierten rápidamente a las personas que están bajo el efecto de hipnóticos; producen insomnio y alivian a los pacientes afectados de narcolepsia. También producen efectos benéficos en el parkinsonismo postencefálico.

Los efectos cardiovasculares producidos por las anfetaminas son diversas; Las dosis terapéuticas por vía bucal o parenteral producen por lo general elevación de la presión arterial. En ocasiones puede aparecer extrasistolia auricular o ventricular y aún taquicardia paroxística o bloqueo cardiaco parcial.²⁵

Por sus efectos adrenérgicos producen la relajación del músculo detrusor, mientras que el trígono y el esfínter vesical son contraídos. Terapéuticamente se aprovechan en casos de anuresis.

Las anfetaminas son extensamente usadas en el tratamiento de la obesidad.

Las anfetaminas como bases libres son volátiles e inhaladas por la nariz se obtienen efectos vasoconstrictores locales; son también absorbidas en el tracto intestinal, por lo que, son activas por vía bucal y rectal.

Fácilmente se absorbe por vía subcutánea e intramuscular.

Las anfetaminas se desaminan parcialmente transformándose en fenilpropanona.²⁵ La droga se excreta por la orina como tal y en forma de su metabolito.

La excreción urinaria de la anfetamina está grandemente influenciada por el Ph urinario. Ya que el PKa de la anfetamina es 9.93, el porcentaje de la droga no ionizada aumenta en orina alcalina y la droga es rápidamente reabsorbida por los túbulos renales; a un pH de 8.0, solamente es excretada de 2-3%. Cuando la orina es ácida la excreción urinaria es mayor de 80%.¹⁵

Los efectos tóxicos de las anfetaminas son usualmente derivados de su acción terapéutica y resulta de una sobre dosis.¹⁵ Por su acción sobre el Sistema Nervioso Central liberan histamina.²⁸ Los efectos centrales comunmente incluyen inquietud, ansiedad, vértigo, temor, irritabilidad, debilidad, insomnio, fiebre, euforia, sensación de agresión, líbido incrementado, delirio, alucinaciones, estado de pánico y ocurre tendencia suicida u homicida. Generalmente sigue a la estimulación central, fatiga y depresión.

Las anfetaminas producen anemia hemolítica por defecto genético, por deficiencia de glucosa-6-fosfato dehidrogenasa.²⁸ Son comunes los efectos cardiovasculares e incluyen dolor de cabeza, palidez, palpitación, arritmia cardiaca, dolor de pecho, hipotensión o hipertensión,¹⁵ colapso circulatorio.

Los transtornos gastrointestinales se presentan con excesiva transpiración resequedad de la boca, anorexia, nauseas, vómitos, diarrea, contracciones abdominales.

El envenenamiento fatal termina generalmente en convulsiones, estado de coma, hemorragia cerebral.¹⁵

La dosis tóxica de las anfetaminas varía extensamente, dependiendo de la anfetamina de que se trate y de las condiciones físicas y psíquicas del usuario.

En la intoxicación crónica con anfetaminas se presentan síntomas similares a los de una sobredosis aguda, pero las condiciones mentales anormales son más comunes.

El restablecimiento es generalmente rápido después del retiro de la droga, pero ocasionalmente las condiciones se vuelven crónicas.

Las anfetaminas pueden ser usadas terapéuticamente bajo supervisión médica en casos, en los cuales no existan otros fármacos que no causen dependencia y que pueden ser usados con el mismo fin.¹⁵

Las personas que usan las anfetaminas con fines terapéuticos llegan a depender de la droga, presentando delirios, alucinaciones acompañados de excitación psicomotriz y de anorexia.³

Las anfetaminas son drogas que producen tolerancia y frecuentemente existe la necesidad de aumentar la dosis inicial para satisfacer los efectos estimulantes.⁷

La dependencia producida por las anfetaminas se piensa que es exclusivamente psíquica, por lo cual, un período sin la droga normalmente restablece la sensibilidad de los usuarios.¹⁵ Sin embargo puede producir también dependencia física.

Los estudios que se han realizado hasta la fecha, se ha llegado a la conclusión de que algunas de las anfetaminas producen de --

-pendencia y en su uso aumenta la agresividad y ejercen influencia sobre la criminalidad; y se les ha llegado a considerar legalmente como estupefacientes.

Por consiguiente, se han realizado estudios que nos lleven a conocer mejor a estas drogas y así poder emitir un juicio crítico acerca de cada una de ellas.

Tal es el caso del presente trabajo, ya que , por su toxicidad y uso abusivo de la 2,5-dimetoxi-4-metil anfetamina (STP, DOM) se considera como una de las más importantes anfetaminas.

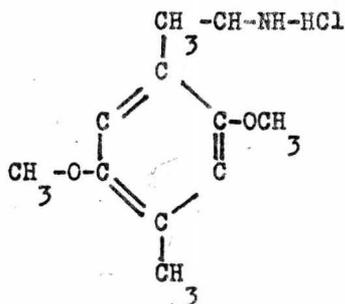
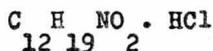
FORMULAS .

2,5 - DIMETOXI - 4 - METIL ANFETAMINA HIDROCLORHIDRATO.

SINONIMOS:

1 - (2,5-dimetoxi-4-metil fenil)-2-amino propano, STP, DOM.

FORMULAS.



PESO MOLECULAR : 245

DESCRIPCION:

Es un polvo blanco, cristalino que tiene un rendimiento del 25 % ; cuando es ^orecristalizado en etanol. Tiene un punto de fusión ^ode 163 - 164 C. ²⁶

SOLUBILIDAD:

Soluble en agua, etanol y cloroformo. ²⁶

EXTRACCION:

2,5-dimetoxi-4-metil anfetamina hidroclorehidrato es extraído ¹⁸
con solventes orgánicos en medio básico (pH 13).

QUIMICA .

" Q U I M I C A "

Por muchos años, hubo interés en la estructura de algunas drogas alucinógenas conocidas. Para éste propósito en Medicina Legal, frecuentemente se requiere de algunos estudios para el establecimiento de dichas estructuras.

Smythies, et al., estudiaron la relación entre estructura-acción de un número de análogos de la mezcalina, sobre el comportamiento en ratas. Algunos derivados de anfetaminas sustituidas en el anillo fueron estudiados en humanos por Shulgin, y en animales por SMYTHIES, et al., Bealon et al.,²¹

Snyder y Richelson, propusieron una configuración común para la acción de diferentes clases de alucinógeno sobre las bases de factores estéricos. Una correlación entre la actividad alucinogénica de estas diferentes clases de compuestos con las propiedades electrónicas de los núcleos fenil o indol eran así presentados por Snyder y Merrill.¹⁸

Durante el curso de las investigaciones sobre la estructura y acciones de un alucinógeno, se estudió el metabolito de 1-(2,5-dimetoxi-4-fenil) -2-amino propano (DOM , STP).

Estos compuestos son grupos multifuncionales y su estructura esta relacionada a la de la anfetamina y en un pequeño grado a la mezcalina.

La estructura fundamental del STP, como todas las anfetaminas, lo constituye la fenilisopropilamina, es un derivado fenílico sintético con una cadena lateral de amina alifática ramificada.^{2,5,10,23}

El STP en el anillo fenílico tiene tres sustituyentes, encontrándose en las posiciones 2 y 5 un grupo metoxi en cada una, y en la posición 4 tiene un grupo metilo.

El STP por poseer la estructura fundamental de la fenilisopropilamina, posee un carbón asimétrico, que da lugar a los isómeros 5,10,23,26 Ld y dL.

Por poseer la estructura fundamental de las anfetaminas, la cual es la responsable de sus efectos, el STP es un estimulante del Sistema Nervioso Central; para ello es necesario que el grupo amínico esté separado del anillo bencénico por dos átomos de carbono.²⁵

En el STP el grupo metilo en la posición cuatro es vulnerable a biotransformaciones.

Este compuesto químicamente está muy relacionado con las aminas fisiológicamente activas (Mezcalina, Psilocibina, etc.),¹⁴

La fluorescencia natural de una molécula es una función compleja de sus propiedades químicas, que puede incluir la energía de sus electrones $\tilde{\Pi}$.^I

Las acciones de los agentes alucinatorios han sido correlacionadas con los cálculos del orbital molecular Hückel de los electrones $\tilde{\Pi}$ y con las propiedades fluorescentes.

Las correlaciones Hückel sobre las anfetaminas metoxiladas indican que la actividad alucinogénica está correlacionada con la energía del más alto orbital molecular ocupado.

En la siguiente tabla se demuestra la correlación entre la actividad alucinogénica en el hombre y la energía del más alto orbital molecular ocupado.^I

TABLA I

Derivado de anfetamina.	Actividad Alucinogénica.
2,5-(OCH ₃) ₃ -4CH ₃	80 - 100
2,4,5-(OCH ₃) ₃	17
2,3,6-(OCH ₃) ₃	13
2,4,6-(OCH ₃) ₃	10

ACTIVIDAD ALUCINOGENICA DE DERIVADOS DE LA ANFETAMINA EN EL HOMBRE Y ENERGIA DEL MAS ALTO ORBITAL MOLECULAR OCUPADO.

Esta correlación surgió que la facilidad de perturbabilidad de los electrones π de las anfetaminas es un determinante de la actividad alucinogénica, las anfetaminas presumiblemente en el cerebro forma una débil energía, complejo - molécula π reversible que da un aumento en las alucinaciones.²⁴

Snyder y Merrill, reportaron que la energía de los metoxilos correspondía ciertamente con un potencia alucinogénica. La fluorescencia natural de las anfetaminas se incrementa por la adición de un grupo metoxilo.¹

Shulgin recientemente determinó que el enantiómero R-(-) es el responsable de los efectos sensoriales y alucinatorios de DOM.²⁷

IDENTIFICACION:

El STP puede identificar por cromatografía en papel en forma descendente utilizando varios sistemas de solventes:

a).- n-butanol, 1-propanol, hidroxido de amonio y agua (3:1:1:1) en Rf es de 0.92

b).- Cloroformo, metanol, 1-propanol, hidróxido de amonio (90;10;95; ;5) siendo el Rf 0.73

FARMACOLOGIA .

" F A R M A C O L O G I A "

En los últimos años, se ha demostrado más y más interes en el hecho, de que una, cada vez mayor, cantidad de individuos se aficiona a consumir drogas psicodélicas ilícitas corriendo un gran riesgo no solamente por el posible peligro inherente en sus mismos efectos psicodélicos, sino también por los peligros desconocidos de los productos que les imputa a ser psicodélicos. Dentro de este grupo de drogas clasificadas como psicodélicas se encuentra el STP.

Se han observado los efectos farmacológicos de 2,5,dimetoxi-4-metil anfetamina (STP, DOM) sin conocer con exactitud su mecanismo de acción, sin embargo se están realizando una serie de estudios que nos conduzcan a su mejor entendimiento.

Ha sido reportado que el 2,5-dimetoxi-4-metil anfetamina tiene efectos alucinogénicos en el hombre. Siendo su potencia de 30 a 50 veces más activa que la dietil amida del ácido lisérgico (LSD) y es casi 100 veces más potente que la mescalina.^{17,22} En gotas lo antagoniza la anestesia con éter y produce primero un período catatónico terminando con una violenta reacción agresiva, con gruñidos, mordiscos y arañes.²²

En dosis baja este compuesto produce una leve euforia. A dosis mayores de 3 miligramos puede causar marcados efectos alucinogénicos que duran cerca de ocho horas, similares a los que se producen por dosis alucinogénicas el ácido lisérgico con su compuesto de dietil amida (LSD), mezcailina y psilocibina.

Las reacciones alucinogénicas son intensificadas por la clor--

-promazina el tranquilizante comunmente usado como antídoto para
14
otros alucinógenos.

Para aclarar los efectos del DOM en el hombre se llevaron a ca-
bo, independientemente, dos estudios, uno en el Hospital John Hopk-
ins en Baltimore y otros en el Hospital Administración de Veteranos
en Palo Alto, California.

El experimento se realizó en cinco individuos voluntarios (Mas-
culinos de 21 a 35 años) que no habían tenido previo uso de la drog

El sistema de prueba consistía en hacer entrevistas a los pa-
cientes antes y después del efecto de la droga, sujetándolos tambie-
n a prueba de: Química Sanguínea, exámen hemático, electrocardiogra-
ma, electroencefalograma, Rayos X, presión sanguínea y temperatura.

Es decir, pruebas fisiológicas, psicológicas psicomotoras y
clínicas.

Los sujetos recibieron una dosis de DOM de 2.0, 2.2, 2.4, 2.8 y
3.2 mg. A intervalos de cada hora fueron medidos el pulso, presión
8,17,29
sanguínea, temperatura oral y diámetro pupilar.

Se observaron; a).- Elevación del pulso; El incremento es di-
rectamente proporcional con el grado de intoxicación.

b).- Dilatación pupilar y reacción lenta a la adaptación de la
luz y enfoque visual.

c).- Elevación de la presión sanguínea, variando según el in-
dividuo y en forma directamente proporcional al pulso.

d).- Elevación de la temperatura.

e).- Vibración o temblor de la boca.

f).- Sequedad de la boca y membranas faringeadas.

g).- Nauseas, sudor

Las pruebas clínicas están relacionadas a la concentración de la droga inactivada en el plasma.²⁹

Se han intentado aislar los metabolitos del STP en el cerebro de monos y ratas, así bién, como en áreas regionales del cerebro de monos para cualquier posible correlación entre el metabolito y los efectos sobre la conducta.¹⁶

Una diferencia en la acumulación de STP en cerebro de las dos especies de animales se demuestra en la siguiente tabla.

	PORCIENTO DE DOSIS			
	0.5 h.	1.0 h.	2.5 h.	4.0 h
Monos (3)	8.1	7.8	6.3	2.1
Ratas (6)	0.9	1.3	0.4	0.1

Porcentaje de dosis en cerebro después de la administración de STP.

Los valores en paréntesis representan el número de animales usados.

El compuesto penetraba rápidamente en el cerebro y el tiempo cumbre es de 30 - 60 minutos aproximadamente; El nivel en los cerebros en monos es de 6 - 8 veces mayor que el cerebro de ratas.

Otro contraste es la mayor retención de STP en los cerebros de monos, en tanto que la concentración en los cerebros de rata declinaba súbitamente, el nivel en los cerebros de monos se mantenía a casi un nivel constante.¹⁷

Se ha estudiado la absorción, la distribución y la alucinación

del STP marcado con ^3H en los tejidos de ratones, utilizando autoradiografías del cuerpo completo y cromatografía. También se ha estudiado el efecto del STP sobre las aminas cerebrales.^{33,35}

El STP marcado con tritio en las posiciones 3 y 6, usando una reacción de intercambio tritio-hidrógeno. La química y la radioquímica para del compuesto se averiguó por cromatografía en capa fina (Sílica Gel G) y por espectroscopía de infrarrojo, encontrándose un actividad específica de 360 Mc/mg.). Los cromatogramas se desarrollaron en tres sistemas; a).- Cloroformo-butanol (1:1); b).- butanol--ácido acético-agua (4:1:1); c).- isopropanol-butanol-ácido acético-agua (10: 1;1;1;). Las autoradiografías y la fluorescencia con luz ultravioleta se usaron para detectar el STP- ^3H en las placas.¹⁴

Diez y seis ratones machos (22-24g.) y sus hembras preñadas -- (42-46 g.) recibieron dosis de 10 Mc/g (28mg/kg., ratones machos) o 5 Mc/g. (ratones hembras) de STP - ^3H .

Los animales se sacrificaron a los 5 y 20 minutos y en 1.0, - 2.0, 6.0 y 24 horas después de la inyección por goteo de la droga marcada dentro de una mezcla de hexano y dióxido de carbono sólido a aproximadamente - 70 ° C.

Los animales congelados se cortaron en secciones sagitales de 30 a 60 micras de espesor. Se procedió a la autorradiografías;

Para obtener mediciones cuantitativas, los órganos congelados eran diseccionados y homogenizados con metanol (100 mg de tejido/ml de homogenizado) y su radioactividad se contó por centelleo líquido

La cantidad de STP - ^3H intercambiada se identificó por cromatografía en capa fina usando los sistemas de solventes, ya menciona--

-nados.

La cantidad de tritio fijado en el tejido homogenizado varió de 0.4 a 0.6 %.

22

Para estudiar el efecto del STP en los niveles de aminas cerebrales en ratones hembras, se les inyecta intraperitonealmente 10 - a 50 mg/Kg. de la droga.

Los animales se decapitan a los 30, 60 y 120 minutos después de la administración de la droga.

Los cerebros fueron extraídos y homogenizados con HCl 0.01 N

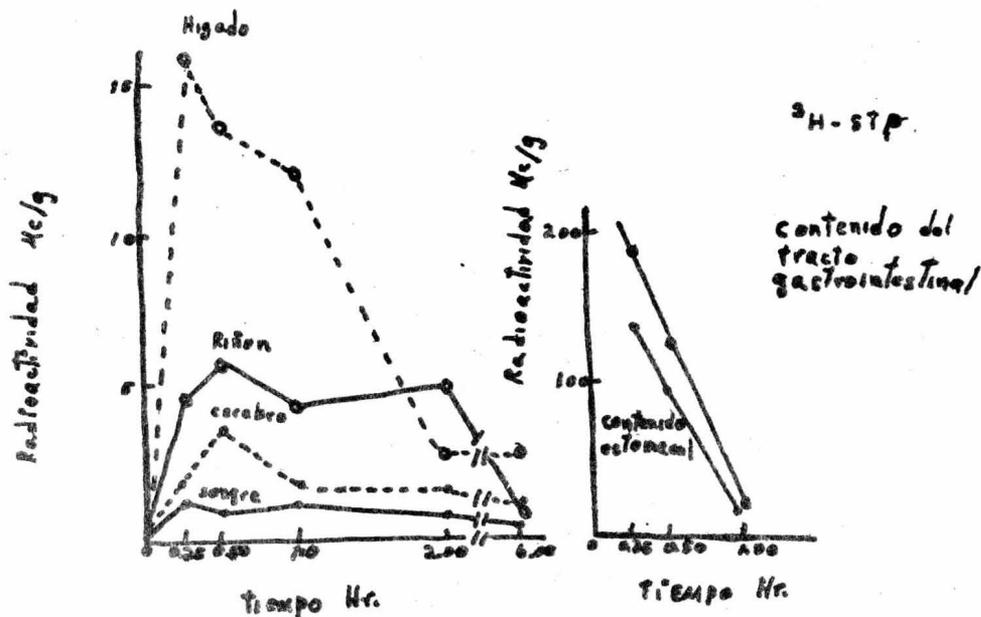
La Norepinefrina y la 5-hidroxitriptamina fueron extraídas de los homogenizados y la cantidad de estas aminas se midieron espectrofotofluorométricamente. La recuperación de aminas adheridas fue satisfactorio y la presencia de STP en las soluciones no interfirió con el ensayo fluorométrico.

22

La actividad motora de los animales se incrementó lentamente y demostraron una especial susceptibilidad al estímulo auditivo externo y al tacto. Esos efectos simpatomiméticos pasaron en 3 - 4 horas.

22

La absorción del compuesto al tracto gastrointestinal declinó rápidamente, indicando una completa absorción como se demuestra en las siguientes gráficas.



RADIOACTIVIDAD EN ORGANOS DE RATONES DESPUES DE LA ADMINISTRACION ORAL DE STP. LA DOSIS ERA DE 10 Mc/g. (28 mg/kg.)

Se nota el marcado declive en la radioactividad del tracto gastrointestinal en la gráfica sobre la derecha, indicando una absorción más rápida y completa.

Cinco minutos después de la administración el cerebro tiene el doble de radioactividad que la sangre. La más alta concentración se obtuvo en 20 minutos y en ese nivel se mantuvo por dos horas.

Esos resultados indican que el STP penetra rápidamente la barrera sangre-cerebro, y tiene una afinidad relativamente alta por los tejidos del cerebro, donde la concentración permanece continuamente más alta que en la sangre, más de 6 horas.

Se observó que después de 24 horas el 61% de radioactividad inyectada de STP se excretó por la orina, indicando que esa es la principal ruta de eliminación; además el alto contenido de la radioactividad en las glándulas salivales y lagrimales fué constante y se puede indicar la excreción de STP através de esos órganos.

Se sugirió la posibilidad de utilizar la saliva para detectar clinicamente el abuso del compuesto alucinogénico.

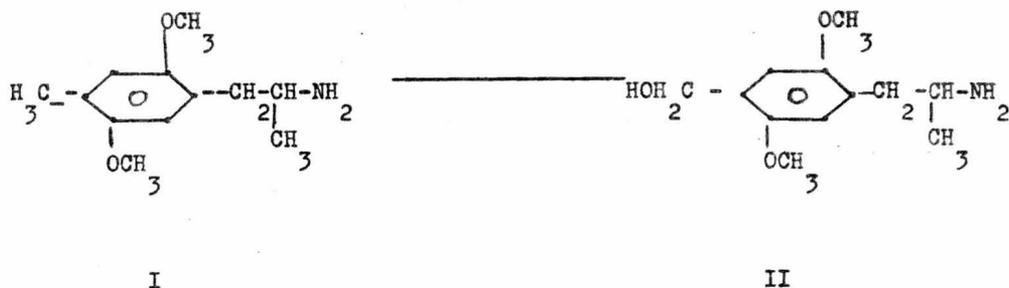
La pituitaria, el timo, los ovarios y los testículos, todos acumularon una considerable cantidad de STP; pero aparte de esto no han sido reportados el efecto del STP en funciones endocrinas.²²

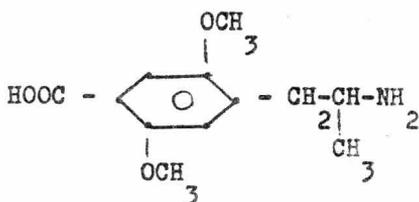
En conejos esta droga forma un electroencefalograma anormal.

Los efectos de coincidencia farmacológica y el comportamiento indica aparentemente una relación entre la distribución anatómica y su acción.²¹

La excreción de DOM y sus metabolitos era casi completa en 24 horas. 62.7 % de la radioactividad suministrada, por la orina y - 20.2 % en las heces.

El mejor camino de metabolismo de DOM para ratas se encontró ser la hidroxilación del grupo 4-CH₃ para (II), seguida por la oxidación del alcohol bencílico para el compuesto carboxílico de III





Es posible que aquellos metabolitos menores todavía no identificados pudieran resultar de la dimetilación del OCH¹⁶ de DON.

En ratas, la mejor ruta de eliminación de DOM es la vía renal, pero el metabolito III de la oxidación es también excretado por las heces.¹⁶

Los anticuerpos también pueden ser útiles reactivos en la neutralización de los efectos farmacológicos de la droga.

La producción de conejos con un conjugado de DOM-Glutaraldehído-Seroalbúmina, sintetizado de acuerdo al procedimiento de Reichlin.

La especificidad de ese anticuerpo se determina por la fijación de complemento.³⁵

Los estudios psicofarmacológicos efectuados sobre la agresividad en los gatos, se observa que es de 10 mg/Kg. inyectada en la femoral, la agresividad disminuye conforme pasa el tiempo; a dosis mayores la actividad motora también disminuye.¹⁹

La actividad farmacológica de este compuesto era evaluado por sus efectos sobre el tiempo de somnolencia del barbiturato y su habilidad para romper el comportamineto de los ratones.

La habilidad del compuesto para romper el comportamiento de los ratones fué determinado; a una dosis comparativa de 50 micromoles / Kg., esta dosis pareció ser la óptima porwue a dosis superior-

-res a 50 micromoles/Kg., no tenían un efecto distintivo y tampoco se observa un incremento en el rompimiento de la conducta para aque
18,22,35
lla dosis superior.

Sobre los análogos de esta anfetamina se encontró que hacia de
-crecer el tiempo de somnolencia inducida por el pentobarbital en
20
ratones.

La tolerancia a la droga puede ser producida por la administra
ción de repetidas de dosis subtóxicas por un tiempo prolongado, des
29
pertando progresivamente menos síntomas y más leves.

C O M E N T A R I O S .

Como hemos visto, la actividad farmacológica del 2,5-dimetoxi-
-4-metil anfetamina es muy variable, algunas de estas actividades p
podrían considerarse como directas y otras como indirectas o secun-
darias, pero en general todas ellas causadas por un mismo tipo de
acción. (Vaso constricción, dilatación de la pupila, acereración --
cardiaca, etc.)

La acción mayor a nivel cerebral puede ser debido a un almacē-
namiento de la droga en esa parte del organismo, ya que parece ser
de lenta eliminación o de metabolismo lento.

Por lo tanto se considera que su uso en cualquier forma o dosis
causará un daño ya sea, leve o profundo en el funcionamiento normal
del Sistema Nervioso Central, llegando en algunos casos al desequi-
librio emocional, al mismo tiempo que su uso presispone al consumo
de otros sustancias novivas a la salud, tales como LSD, Psilocibina
Mezcalina etc.etc..

TOXICOLOGIA .

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

Desde el punto de vista tóxico, es de gran importancia sociológica, ya que, una gran parte de la juventud y aún de personas mayores, como una falsa vía de escape a una existencia que le es adversa, por simple curiosidad o proselitismo, tienden al uso de estupefacientes.

La toxicología del 2,5-dimetoxi-4-metil anfetamina, no se puede determinar con exactitud, ya que varía grandemente de acuerdo -- con las características inherentes a cada especie o a la sensibilidad que varía de persona a persona, que depende en gran parte de la personalidad básica de cada individuo, predominando en muchos casos las reacciones de tipo mental. (psicopatológicos).

Los efectos tóxicos son usualmente derivados de sus acciones terapéuticas y resulta de una sobredosis. ^{15,21,31}

En general los síntomas son de tres tipos:

- 1.- Intoxicación.
- 2.- Psicosis tóxica, con o sin mezcla de otras reacciones de tipo mental (esquizofrenia o depresión).
- 3.- Demencia crónica o deteriorización de la personalidad como consecuencia de uso prolongado.

La intoxicación producida por Dom, ocurre después de una hora de la ingestión, siendo ésta evidente por los primeros síntomas objetivos físicos; dilatación pupilar, temblor de los párpados, fijación de la mirada, boca y garganta reseca como consecuencia de la disminución de la secreción de la saliva.

Las extremidades suelen tornarse temblorosas, existe una cris-

-pación involuntaria.

No todos estos efectos ocurren a cada uno de los sujetos, pero en algunos duran alrededor de 12 horas o más.

Los estudios realizados no revelan alteraciones sistemáticas significativas, los fenómenos mentales surgen al cabo de 3 a 4 horas después de la ingestión de la droga.²⁹

El incremento de la actividad motora, sensaciones de la excitación confusión mental, desorientación y multitud de percepciones (Alucinaciones e ilusiones visuales), son algunos de los efectos que causa el consumo de STP).

La primera manifestación objetiva del incremento de la actividad psicomotora, es la euforia, sensación de bienestar, un aumento de confianza en sí mismo; después sigue laxitud, posteriormente una sensación de fatiga y somnolencia.^{32,33}

En adición puede ocurrir numerosas experiencias subjetivas, incrementadas a través del proceso; sensación de brillantes intelectual; sensación somática, náuseas, sudor, parestecia y temblor.

El cambio porcentual comprende: visión borrosa, imágenes múltiples, vibración de objetos, alucinaciones visuales, formas deformes

Con respecto a efectos psíquicos, los sujetos que eran felices pierden el control del tiempo, tienen dificultad de expresarse, la mente ocasionalmente se encuentra vacía y están fácilmente distraídos.²⁹

Puede precipitar una psicosis en una personalidad inestable y desorganizada cuando se toma dicha droga en grandes cantidades, ma

yores a las toleradas, surgiendo nuevos sucesos después de las mani-
festaciones físicas y psíquicas. ²¹

Una intoxicación más intensa puede inducir aalucinaciones au-
ditivas.

Los efectos prolongados de la droga son frecuentemente subje-
tivos y consistentes de un incremento en la fagitividad, dolores in-
definidos y aflicciones generalizadas. ^I

La actividad motora de los animales se incrementa, demonstnan-
do una especial suceptivilidad al estímulo auditivo externo y al t-
tacto.

Los efectos psimpatominétricos pasan de 3 a 4 horas.

La absorción del compuesto al tracto gastrointestinal, declinó
rápidamente indicando una completa absorción.

Cinco minutos después de la administración, el cerebro tiene
el doble de concentración que la sangre, la más alta concentración
se obtuvo a los 20 minutos, a ese nivel se mantuvo por dos horas. ²²

La dosis total es de 10 a 50 mg/Kg. , en ratones hembras; se -
desconoce el mecanismo involucrado en estos efectos, sin embsrgo, h
hay indicaciones definidas del efecto simpáticomimétrico, por lo ta
tanto la participación del Sistema Nervioso Simpático puede estar
involucrado en la inducción de fetos anormales.

El STP atraviesa la placenta lentamente y solamente trazas de
radioactividad se encontraron en los fetos de 5 a 20 minutos des-
pués de la administración de la droga. La concentración máxima se
obtuvo en una hora.

La radioactividad de la placenta fué dos o tres veces mas alta

- que la concentración de la sangre materna.

Una dosis de 10 mg/Kg. de STP no cambió significativamente las
22
aminas cerebrales en ratones.

CONCLUSIONES.

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

1.- Por todos los estudios realizados a la fecha, sobre el STP hemos podido llegar a las siguientes conclusiones:

El STP Por tener la estructura fundamental de las fenilisopropilaminas es considerada como una droga alucinógena.

2.- El STP por pertenecer al grupo de las anfetaminas, afecta el Sistema Nervioso Central.

3.- El STP además de ser una droga de uso terapéutico es una droga de abuso que produce dependencia y tolerancia.

4.- Por ser considerada como una droga alucinógena, su uso terapéutico debe ser bajo estricto control médico.

5.- Por su abuso como droga alucinógena, está bajo control legal y su uso debe ser regido por el Código Sanitario.

6.- Se debe hacer incapie en que sus efectos, ya sean fisiológicos o psíquicos , varían de acuerdo a la personalidad y estado de salud de cada individuo, por lo que, algunos casos sus efectos son benévolos, en cambio, en otros se presentan con mayor violencia.

7.- Por los estudios realizados en animales de laboratorio, se ha podido saber los efectos que producen sobre el comportamiento de los mismos, y nos dá una idea de los que sucede en los humanos.

8.- Se ha llegado a saber que en el cerebro se concentra rápidamente una gran cantidad de la droga, más que en la sangre, aunque se encuentra también en otros órganos como son las glándulas salivales entre otras.

9.- Debido a la gran concentración de la droga en el cerebro,

los efectos de ella son un peligro inminente.

10.- En el aspecto Legal, el Químico juega un papel muy importante, ya sea, que se requieran sus servicios para saber si un individuo es adicto a consumir STP o bien si el fallecimiento de una -- persona se debió a intoxicación con STP.

11.- Se sabe que el STP o DOM es eliminado en su mayor parte por la orina, por lo cual, este producto de eliminación le sirve a el Químico Legista para identificar la droga.

12.- Si en la saliva se encuentra presente una concentración d la droga ingerida, entonces, la saliva sirve como material para ide tificar dicha droga.

13.- La identificación de la droga se puede efectuar en éste, por cromatografía en papel en forma descendente. Esta forma de i--- identificación es sencilla, económica y barata, además de no lle--- varse demasiado tiempo en la identificación. Esto permite al Químico Legista que no cuenta con grandes aparatos, improvisar una cámara d de cromatografía rudimentaria y proceder a la identificación en cu- -alquier parte que se requieran sus servicios.

14.- El objeto de esta tesis, es dar a conocer, tanto a las personas encargadas de impartir la justicia, a los Químicos Legis-- tas, a la población en general incluyendo a los consumidores de STP los mayores datos recabados a la fecha para que cada una de las per-- sonas tome conciencia del peligro que implica el aficionarse a consumir esta droga psicodélica (STP); A que se debe que la droga sea alucinógena y de que manera el Químico Legista puede ayudar a impar tir justicia.

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

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

- 1.- Antun,F., Smythies,J.R., Benigton,P., Morin,R.D., Barfknech,D.F.,
Nichols,D.E. Native Fluorescence and Hallucinogenic Potency of
Some Amphetamines. *Experientia*. 27 [1] : 62-63 (1971).
- 2.- Aghajanian,G.K., Foote,W.E., Sheard,M.H. Action of Psychotogenic
Drugs on single Midbrain Raphe Neurons. *The Journal of Pharma-
cology and Experimental Therapeutics*. 171 [2] : 178-187 (1970).
- 3.- Brau, J. L.
Historia de las drogas.
2a. Ed.
Editorial Bruguera, S. A.
España (1972)
: 321-324
- 4.- Código Sanitario de los Estados Unidos Mexicanos.
9a. Ed.
Editorial Porrúa, S. A.
México (1972)
:58, 66-75, 89
- 5.- Cohen,M.M., Marinello,M.J., Back,N. Chromosomal Damage in Human
Leukocytes Induced by Lysergic Acid Diethylamide. *Science* 155
[3768] : 1417-1419 (1967).
- 6.- Cheek,F.E., Newell,S., Joffe,M. Deceptions in the illicit Drug
Market. *Science* 167 [3922] : 1276 (1970).

- 7.- De la Fuente, R. El Problema de la Farmacodependencia. Gaceta Médica de México. 103 [2] : 101-128 (1972).
- 8.- Effects of the Hallucinogenic Drug 2,5,dimethoxy-4-methylamphetamine on the Metabolims of Biogenic amines in the Rat Brain. Psychopharmacologia. 32 [1] : 33-49 (1973).
- 9.- Fujimore, M., Himwich, H.E. Electroencephalographic Alerting Sites of d-Dimethoxy-4-methyl amphetamine. Nature 220 [5166] : 491---494 (1968).
- 10.-Fujimori, M., Himwich, H.E. Biol. Psychiat. 2 [3] : 241-250(1970)
- 11.-Freedman, D.X., Gottlieb, R., Lovel, R.A. Psychotomimetic Drugs and Brain 5-hidroxytryptamine Metabolims. Biochem. Pharmacol. 19 : 1181-1188 (1970).
- 12.-Farmacopea Nacional de los Estados Unidos Mexicanos.
3a. Ed.
Secretaría de Salubridad y Asistencia.
México (1962)
: 97-98, 462-463, 694-698, 797-798, 969
- 13.-Farmacopea de los Estados Unidos de America.
U.S.P. XV
:64-67, 1192
- 14.-Genest, B.K., Hughes, D.W. Chromatographic Methods for the Identification of the New Hallucinogen, 4-Methyl-2,5-dimethoxy-~~o~~-methylphenethylamine, and Related Drugs. The Analyst. 93 [1109] : 485-489 (1968).

- 15.- Goodman, L.S. and Gilman, A.
The Pharmacological Basis of Therapeutics.
4th. Ed.
The Mac Millan Company
New York (1970)
: 159, 293-296, 301, 307-310, 485, 500-507, 513, 517-518
- 16.- Ho Beng, T., Estevez, V., Tansey, L.W., Englert, L.F., Creaven, P.J. and McIsaac, W.M. Analogs of Amphetamine. Studies of Excretory Metabolites of 1-(2,5-dimethoxy-4-methylphenyl)-2-aminopropane --- (DOM) in Rats. Journal of Medicinal Chemistry. 14 [2] : 158 -- -160 (1971).
- 17.- Ho Beng, T., Estevez, V., Fritchie, G.E. The Fate 2,5-dimethoxy-4-methylamphetamine (STP, DOM) in Monkey and Rat Brains. Brain Research. 29 [1] : 166-169 (1971).
- 18.- Ho Beng, T., McIsaac, W.M., An, R., Tansey, L.W., Walker, K.E., Engler L.F. and Noel, M.B. Analogs of ~~α~~- Methylphenethylamine (Amphetamine). I. Synthesis and Pharmacological Activity of Some Methoxy and/or Methyl Analogs. J. Med. Chem. 13 [1] : 26-30 (1970).
- 19.- Ho Beng, T. and Tansey, L.W. Analogs of Amphetamine-4-Synthesis of Metabolites of 1-(2,5-dimethoxy-4-methylphenyl)-2-aminopropane (DOM). Journal of Medicinal Chemistry. 14 [2] : 156-157 (1971).
- 20.- Ho Beng, T., Tansey, L.W. et al. Amphetamine Analogs. II. Methylated phenethylamine. Sciences. 13 [2] (1970).

- 21.- Idanpaan-Heikkila, J.E., McIsaac, W.M., Ho Beng, T., Rrthie, G.E., Tansey, L.W. Relation of Pharmacological and Behavioral Effects of a Hallucinogenic Amphetamine to Distributiob in Cat Brain. - - Science. 164 [3883] : 1085-1086 (1969).
- 22.- Idanpaan-Hakkila, J.E., McIsaac William, M. 2,5-Dimethoxy-4-Methy amphetamine-Tissue Distribution and Neurochemical Action. Biochemical Pharmacology. 19 [3] : 935-937 (1970).
- 23.- Irwin, S. and Egozcue, J. Chromosomal Abnormalities in Leukocyte from LSD-25 Users. Science. 157 [3786] : 313-314 (1967).
- 24.- Kan, S., and Green, J.P. Correlation between Activity and Elec--tronic State of Hallucinogenic Amphetamines. Nature 226 [5246] 645 (1970).
- 25.- Litter, M.
Farmacología.
3a. Ed.
Librería "El Ateneo" Editorial.
Argentina (1964).
:285-290, 360-369
- 26.- Merck & C. O., Inc.
The Merck Index
8a. Ed.
Rahway
N.J. (1968).
:74-75, 768

- 27.- Nichols, D.E., Barfknecht, C.H.F., Rusterholz, D.B., Benington, F. and Morin, R.D. Asymmetric Synthesis of Psychotomimetic Phenylisopropylamine. *Journal of Medicinal Chemistry*. 16 [5] : 480 --- 484 (1973).
- 28.- Naranjo, P.
Manual de Farmacología.
La prensa Médica Mexicana.
México (1968).
: 25-29, 154-164, 182-185
- Snyder, S.H., Faillace, L. 2,5-Dimethoxy-4-Methyl/Amphetamine (STP A New Hallucinogenic Drug. *Science*. 158 [3801] : 669-670 (L. &
- 30.- Schneider, C.W., Chenoweth, M.B. Effects of Hallucinogenic and other Drugs on the Nest-Building Behaviour of Mice. *Nature*. 225 [5239] : 1262-1263 (1970).
- 31.- Syder, S.H., Weigarther, H., Faillace, L.A. Psychotomimetic Drugs. *Proc. Workshop*. 1969 (Pub. 1970-): 247 - 264 (Eng).
- 32.- Weigarther, h., Syder, S.H., Faillace, L. New Drugs. *J. Clin. Pharmacol.* 11 [2] : 103-111 (1971).
- 33.- Uyeno, E. Relative Potency of Amphetamine derivatives and N,N dimethyltryptamines. *Psychopharmacologia*. 19 [4] : 385-387 (1971).
- 34.- Uyeno Hallucinogens. *Int. J. Neuropharmacol.* 8 [3] : 345-353 (1969).

35.- Vunakis, H.V., Bradvica, H., Benda, P., Levine, L. Production and Specificity of Antibodies Directed Toward, 3,4,5-Trimethoxyphenylethylamine, 3,4-Dimethoxyphenylethylamine and 2,5-Dimethoxy-4-methylamphetamine. Biochemical Pharmacology. 18 [2]: 393-404 (1969).



QUIMIO