
FACULTAD DE QUIMICA

U.N.A.M.

**Contribución a la Investigación Toxicológica de
Meprobamatos**

393

T E S I S

Que para obtener el título de :

QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

p r e s e n t a :

JORGE ROMAN INCLAN

México, D. F.

1976





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
ADQ. 14176
FECHA 1976
FROC. 14176

~~373~~ 373



QUIMICA

JURADO ASIGNADO SEGUN EL TEMA

| | |
|---------------|------------------------------------|
| PRESIDENTE | Q.F.B; IGNACIO DIEZ DE URDANIVIA. |
| VOCAL | Q.F.B. ETELVINA MEDRANO DE JAIMES. |
| SECRETARIO | Q.F.B. CESAR DOMINGUEZ CAMACHO |
| 1er. SUPLENTE | Q.F.B. ANA MARIA MENDEZ CHAVEZ. |
| 2o. SUPLENTE | Q.F.B. TERESA COPPOLA FERNANDEZ. |

SITIO DONDE SE DESARROLLO EL TEMA:

PROCURADURIA GENERAL DE LA REPUBLICA

SUSTENTANTE: JORGE ROMAN INCLAN

DIRECTOR: Q.F.B. IGNACIO DIEZ DE URDANIVIA.

En memoria

De mi Padre y Hermana Ana Rosa

A mi Madre

Símbolo de ternura
amor de mi vida
y razón de mi existir.

A mis hermanos, sobrinos familiares,
con cariño.

Deseo hacer patente
Mi más expresivo agradecimiento
al Licenciado Pedro Ojeda Paullada
Procurador General de Justicia de la República
Por todas las facilidades concedidas para la
realización del presente trabajo.

Con respeto, admiración y afecto
al maestro O.F.B. Ignacio Díez de Urdanivia
por su valiosa dirección.

A mis maestros y compañeros
de la Facultad de Ciencias Quí-
micas.

CONTENIDO

| | Páginas |
|--|---------|
| I.- Introducción | 5 |
| II.- Generalidades sobre Meprobamatos | 6 |
| III.- Procedimientos para la Extracción e Identificación de Meprobamatos. | 22 |
| IV.- Resultados | 30 |
| V.- Conclusiones. | 35 |
| VI.- Bibliografía | 37 |

I.- INTRODUCCION

Las propiedades de los Meprobamatos desde el punto de vista de la Medicina, han motivado que algunas personas por diferentes causas derivadas a mi parecer por la debilidad humana, abusen de su consumo provocándose intoxicaciones voluntarias, suicidas y crónicas. Estas últimas, motivan la dependencia de algunos seres por ellas.

Por otra parte, la extensa publicidad acerca de los milagrosos fármacos para la mente, ha creado problemas a las autoridades de la salud pública, debido a un elevado incremento en el consumo de ellos, obtenidos con o sin prescripción médica; ocasionando un grave mal para el consumidor, constituyendo un peligro social y dando ocasión a que se cometan hechos ilícitos de diversa índole.

Afortunadamente en México, en la actualidad se llevan a cabo estrictos controles de estas sustancias, desde el punto de vista de su expedición en el comercio. Sin embargo, se cometen frecuentes violaciones para la obtención de ellas.

Razón por la que decidí realizar el presente trabajo como una ayuda a la aplicación de la ciencia Forense, incluyendo con esto mi cooperación para los conocedores de la Toxicología.

II.- GENERALIDADES.

Historia.- Berger, ⁽²⁾; empleó el Meprobamato como sucesor de la Mefesina, con acción más duradera. La breve duración de la Mefesina, es debida a la rápida oxidación de su grupo hidroxilo primario. ⁽³⁵⁾ El deseo de obtener farmacos de acción prolongada de este tipo, condujo a la preparación de varios compuestos en los cuales este grupo estaba bloqueado. ⁽⁴⁻³⁵⁾ La transformación del grupo hidroxilo a un grupo carbamato, produjo compuestos de algún interés. Así los esterés carbámicos del 3 o-toluxi 1,2 propanodiol y 1 O-Tuloxi 2 propanol, mostraron una actividad de parálisis mayor que la Mefesina, pero no producían una parálisis significante de duración prolongada. ⁽²⁾ Los dicarbamatos derivados de los disubstituidos 1,3 propanodiolos resultaron sobresalientes anticonvulsivos potentes y poseer una acción prolongada de duración. ⁽²⁾ Dentro de ellos, el 2 metil, 2 n-propil, 1,3, propanodiol dicarbamato, fué el único que poseía una acción relajante muscular y sedante. Este compuesto fué llamado Miltown.

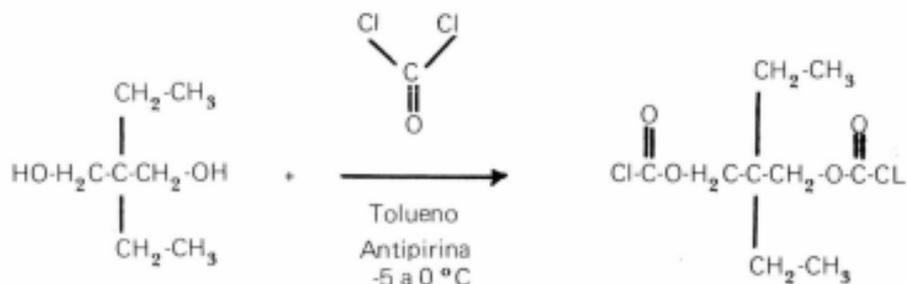
Más de 1,200 compuestos fueron investigados antes de seleccionar el Meprobamato y describir sus propiedades farmacológicas entre ellas su acción para aliviar la ansiedad.

Síntesis.-Ludwig y Piech, ⁽²⁵⁾ originalmente lo prepararon con cantidades equimoleculares de Fosgeno y propanodiol.

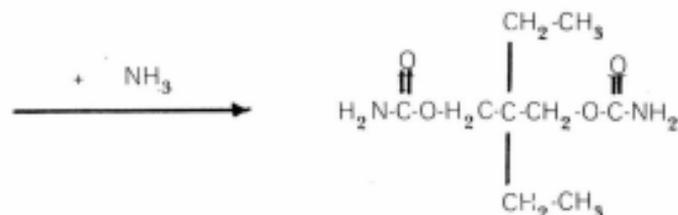
A una solución de 20g. (0.2 mol.); de Fosgeno en 20 ml. de Tolueno a -10°C., fueron añadiendo por agitación una solución fría de 13.2 g. (0.1

mol.), de 2,2 dietil 1,3, propanodiol y 38 g. (0.2 mol.), de antipirina en 100 ml. de Cloroformo, mantuvieron la temperatura de la mezcla de reacción de -5 a 0°C . Después lentamente calentaron la mezcla hasta temperatura ambiente y la dejaron durante toda la noche. El clorhidrato de Antipirina fué retirado por filtración y el clorocarbamato obtenido fué convertido directamente a amida por tratamiento del filtrado con Amoníaco moderadamente enfriado.

El solvente fué evaporado bajo presión residual. La amida fué liberada del cloruro de Amonio, por extracción con 250 ml. de agua fría. Finalmente separada por filtración.



2,2 dietil 1,3, propanodiol

2,2 dietil 1,3 diclorocarbamato
propano.2,2 dietil 1,3 propanodiol dicarbamato.
(Miltown)

- (A).- 2 hidroximetil 2 n-propil 1,3, propanodiol di-carbamato.
- (B).- o-glucurónido: producto de oxidación n-glucurónido: meprobamato
- (C).- 2 metil 2 (2hidroxipropil) 1,3 propanodiol di-carbamato.

Sinónimos: Procalmadol.

Nombres Propios: Equanil, Meplovan, Meprovan, Meprotalbs, Miltown, Pensive, Setran, viobamato.

Propiedades: Polvo blanco cristalino o agregado granular, de sabor amargo, soluble en Alcohol, Acetona, Eter.

Formas Farmacéuticas: Se expende en tabletas y en cápsulas de acción prolongada que contienen de 200 a 400 mg. de la sustancia. También se prepara una suspensión de 200 mg. en 5 ml., para administración oral.

La dosis media para el adulto es de 200 a 400 mg. 3 o 4 veces al día. La dosis puede aumentarse al doble a la hora de acostarse para provocar sueño.

Las drogas que alteran la mente y el comportamiento, han llamado la atención del hombre desde el principio de la historia. Sin los beneficios de la ciencia y la medicina, el hombre, por el uso de drogas, ha buscado desde antaño la confortación emocional o se ha procurado emociones nuevas.

Antes de entrar en la descripción de las drogas tranquilizantes, se considera necesario dar algunas nociones de Fisiología de las emociones y la Fisiopatología de los procesos mentales a saber: La neurosis y la psicosis.

Fisiología de las emociones.⁽²²⁾.-Las manifestaciones afectivas de la mente o emociones: miedo, ira, tristeza, alegría, poseen un componente psíquico y otro físico, que consiste en modificaciones viscerales y somáticas. Es una experiencia corriente que los estados emocionales van acompañados de modificaciones musculares, temblor durante el miedo, depresión muscular en la tristeza y de cambios en la función glandular: lagrimeo, sequedad de la boca, taquicardia, palidez por vasoconstricción periférica, hipertensión arterial. Por lo tanto, las emociones se acompañan de una actividad integrada del sistema nervioso central y autónomo interviniendo tanto la sección simpática como parasimpática de este último. Así durante

el miedo, existe una mayor actividad del simpático, taquicardia, vasoconstricción, hipertensión, midriasis y descarga de adrenalina; en la tristeza se produce: hiperactividad simpática, palidez por vasoconstricción y parasimpática: secreción lagrimal.

Neurósis.- Son alteraciones mentales relativamente benignas, que se acompañan generalmente de manifestaciones somáticas, los pacientes en general reconocen sus trastornos y los mismos poseen un alto contenido emocional. Las principales neurósis son las siguientes:

Neurósis de ansiedad.- Se caracteriza por un alto grado de tensión emocional, de aprensión, con exacerbación, ataques de ansiedad y pánico, acompañados de palpitaciones, sudores, vómitos, diarrea. Es la neurósis más frecuente y se calcula que existen alrededor de 50 millones de personas afectadas en los Estados Unidos.⁽³⁶⁾

Depresión Reactiva.- Como su nombre lo indica, se trata de una reacción del paciente a trastornos emotivos como la muerte de un familiar, reveses económicos, enfermedades, problemas amorosos o conyugales, que se manifiestan por un estado depresivo, con tristeza, pesimismo, infelicidad, que a veces se acompaña de miedo, fobia o angustia y que puede llevar al suicidio.

Histeria de Conversión.- Consiste en la substitución de alteraciones emocionales, por síntomas físicos, se presentan en la mujer y son de caracter somático: dolores, anestias convulsiones, parálisis, cegueras o trastornos viscerales: vómitos, diarrea, retención urinaria; pueden existir además síntomas psíquicos: amnesia, fugas, agitación, sueño.

Neurósis Obsesiva-Compulsiva.- Consiste en el impulso de ciertas ideas, obsesiones, que pueden ser: miedo, fobias a diversos actos, compulsión como el robar (cleptomanía); desnudarse (exhibicionismo); o también movimientos faciales (tics).

Drogas Tranquilizantes.⁽¹⁰⁾ Con el nombre de drogas tranquilizantes o atarácicas se designan las que poseen un efecto calmante de la hiperexcitabilidad nerviosa, sin embotamiento de la conciencia y sin tendencia al sueño con las dosis normales. Se trata de depresores selectivos del sistema

nervioso central. En cambio los antiguos sedantes: barbitúricos, bromuros, siendo depresores no selectivos, deprimen no solo la forma reticular sino también la corteza cerebral, de manera que únicamente producen alivio sintomático sin permitir que el paciente reorganice su proceso psíquico y su equilibrio mental.⁽¹⁹⁾

La psicofarmacología, es la rama de la Farmacología que se ocupa de las drogas psicotrópicas⁽⁷⁾; psicofarmacológicas⁽¹⁵⁾; o simplemente psicofármacos.

Se trata de una de las partes más importantes de la Farmacología que en los últimos años ha revolucionado a la terapéutica de las enfermedades mentales y procesos psíquicos menores, al punto que las citadas drogas se consumen por toneladas en el mundo.

Está relacionada con los problemas que se refieren a los cuatro aspectos principales de las drogas psicotrópicas:

- 1.- Las indicaciones y dosificación de las drogas.
- 2.- Sus efectos y complicaciones en su manejo.
- 3.- El entendimiento del mecanismo de acción de drogas frenotrópicas.
- 4.- La producción y pruebas de eliminación de nuevas sustancias en este campo

Las dos primeras, están primordialmente ligadas al aspecto clínico; las dos últimas descansan en el campo de la farmacología.

Clasificación.- Delay y Deniker⁽⁷⁾, han propuesto una clasificación de las drogas psicotrópicas, que comprende tres grupos que se expresan a continuación:

- 1.- Psicotrópicas o drogas depresoras psicotrópicas.
 - a).- Hipnóticos.
 - b).- Neurolépticos o tranquilizantes mayores.
 - c).- Tranquilizantes menores.
- 2.- Psicoanalépticos o drogas psicológicas estimulantes.

- a).- Estimulantes psíquicos.
- b).- Drogas antidepresivas o timoanalépticas.

3.- Psicodislépticas o drogas perturbadoras psíquicas: Alucinógenas o drogas psicotomiméticas.

Drogas Ansiolíticas.- El Metrobamato es uno de los fármacos más usados para el tratamiento de la ansiedad. Lo mismo que el estado de ansiedad, nunca se ha analizado claramente el efecto antagónico o calmante de estos fármacos.

Como los estados de ansiedad se acompañan por lo general de un aumento de la tensión muscular, se pensó que las drogas con propiedades relajantes muscular, podían ser utilizadas en dichos estados⁽⁴⁷⁾; en ese sentido, los propanodiolos, poseen esta propiedad y son tranquilizantes, pero el compuesto más conveniente resulta ser el Meprobamato, droga sintética, correspondiente al grupo de los ésteres glicólicos del ácido Carbámico, denominado también por otros autores como el grupo de los alquildiolos alifáticos. Tranquilizante menor, es decir, calmante psíquico que no da lugar a síndrome neurológico⁽⁷⁾; si no más bien a cierta sedación, por lo que se consideran como tranquilo-sedantes⁽²⁰⁾; la aplicación del término sedante a este grupo es algo confusa, data de la época en que solo sedantes hipnóticos aparte del alcohol, los opiáceos y la belladona, servían para calmar a los pacientes excitados o presos de angustia.

Con la proliferación de los medios tranquilizadores, a los fármacos que por tradición se clasificaban de sedantes hipnóticos, les ha quedado un papel menor, si bien importantes en la sedación.

Muchos expertos en clínica y farmacología, lo clasifican entre los hipnóticos, su uso clínico ordinario es de tranquilizador.

Numerosos compuestos con propiedades químicas distintas y acciones farmacológicas variadas, tienen en común la característica de deprimir de manera reversible e inespecífica al sistema nervioso central.

Usedin y Efron⁽⁴⁵⁾; presentaron estructuras de 690 sustancias psicotrópicas, muchas de ellas tienen actividad sedante o hipnótica. Entre las antihistaminas y anticolinérgicas hay varias aminas terciarias con notables

efectos secundarios sedantes, por ejemplo: Doxilamina, Metapirileno, Escopolamina.

Los depresores empleados como hipnóticos figuran en el siguiente cuadro. Distribuidos por orden de complejidad estructural creciente. Algunos se usan principalmente en psicoterapia como agentes tranquilizadores menores o agentes contra la ansiedad.⁽¹³⁾

Hipnóticos no Barbitúricos

Sales Inorgánicas

Bromuro.

Derivados del Cloral

Tricloroetanol.

Hidrato de Cloral.

Complejos que liberan Hidrato de Cloral en Solución

Petricloral (Periclor)

Cloral-betaína (Betaclor)

Clorobutano (Cloretona)

Alcoholes Acetilenicos Terciarios

Etil Cloro Vinol (Placidil)

Eter cíclico

Paraldehído

Esteres Alcoholicos del Acido Carbámico

Uretano

Hedonal

Aponal

Etinamato (Valmid)

Esteres Glicólicos del Acido Carbámico

Meprobamato (Equanil)

Monoureidos

Carbromal

Bromisovalum

Derivados de la Piperidinadiona

Glutetimida (Doriden)

Metiprilon (Noludar)

Quinazolanas 2, 3, Disustituidas

Metacualona

Compuestos de Benzodiazepina

Clordiazepóxido (Librium)

Diazepam (Valium)

Nitrozepam (Mogadom)

Oxazepam (Serax).

Debe señalarse que los hipnóticos no barbitúricos tienen mucho de los inconvenientes de éstos y además la desventaja de que se sabe mucho menos de su farmacología y toxicología.

Acción Farmacológica, Sistema Nervioso Central.⁽²²⁾**Acción Tranquilizante.- Animales.**

En los animales de experimentación: ratón, rata, gato, mono, los meprobamatos provocan tranquilización, con disminución de la actividad motora, permitiendo su manejo, con pérdida del temor. El mono rhesus, queda domado, pierde su agresividad, pero a diferencia de lo que sucede con los neurolépticos: Fenotiazina, Reserpina, el animal no muestra indiferencia sino que coopera y se interesa por el ambiente ⁽⁴⁾; los meprobamatos prolongan no mucho la anestesia con barbitúricos, e inhiben muy poco o nada la respuesta condicionada de evitación en la rata ⁽³⁾; en cambio

con dosis elevadas y al igual que los barbitúricos, inhiben a la vez la respuesta incondicionada y la condicionada, producen ataxia.

Con dosis elevadas, los meprobamatos no producen catatonía, como los neurolépticos, sino por el contrario relajación muscular hasta llegar a una parálisis flácida con pérdida del reflejo de enderezamiento, que dura algunas horas y se recupera luego totalmente. Estos fenómenos se deben a que dichas drogas, son depresoras espinales y a que las mismas inhiben especialmente los reflejos flexores multisinápticos y dicha inhibición es antagonizada por la Estricnina, estimulante espinal (33); en cambio los reflejos extensores como el rotuliano, monosináptico son respetados. A dosis muy elevadas se produce: sueño, anestesia y luego muerte por parálisis respiratoria.

Por otra parte, los meprobamatos poseen acción anticonvulsiva, a la inversa de lo que sucede con los neurolépticos y antagonizan con los efectos convulsivos del Pentilentetrazol y del electroshock en el ratón, mecanismos corticales y de la estricnina origen espinal.(2-33)

En el hombre.- Los meprobamatos poseen acción tranquilizante, calman la ansiedad, tensión, aprensión, especialmente en los sujetos neuróticos, facilitan y promueven el sueño y son útiles en el insomnio por ansiedad, a dosis algo elevadas son capaces de producir somnolencia (10); por otra parte, con métodos psicológicos complicados como el que imita el manejo de un automóvil, (18) los meprobamatos, producen depresión de la capacidad intelectual, desde luego mucho menor que la que provocan los barbitúricos (23); además el alcohol aumenta dicha depresión psíquica.(48)

Por medicación continuada, los meprobamatos dan origen a trastornos extrapiramidales y como tampoco producen manifestaciones autonómicas, deben de clasificarse como drogas tranquilizadores propiamente dichas (7); pero el hecho de que pueden producir cierta somnolencia y un discreto embotamiento intelectual (10); hace que los citados fármacos se designen como tranquilosedantes (20); por otra parte los mismos no poseen acción antisicótica como los neurolépticos y son de muy poca utilidad en psicosis.(19)

Efectos Neurofisiológicos.(13-22) Grandes dosis de meprobamato (1 600-2 000 mg.), provocan, en el hombre, ondas rápidas de 20 a 30

ciclos por segundo, principalmente en las áreas frontal y parietal, esta actividad rápida se parece a la que provocan 200 mg. de Secobarbital en el registro del despertar y la somnolencia, e igual que con el barbitúrico, desaparece con el sueño. Parece que la actividad tiende a localizarse en las áreas parietales con el meprobamato, como con muchas otras sustancias entre ellas: Barbitúricos, Fenotiazinas, Anfetaminas, se desarrolla tolerancia a alguno de los efectos en el electroencefalograma.

Berger, (4); comparando el meprobamato y los barbitúricos, observó que raramente o nunca descendía la actividad en el electroencefalograma a frecuencias menores de 6 ciclos por segundo, aún con dosis tóxicas de meprobamato, pero este descenso se producía regularmente con barbitúricos.

El síndrome de abstinencia que sigue a la supresión brusca de grandes dosis de meprobamato es semejante a la de supresión de barbitúricos. Se han visto ataques convulsivos en los animales y en el hombre, se notan varios paroxismos en el electroencefalograma, durante 2 semanas después de la supresión. Con barbitúricos, las alteraciones en el electroencefalograma, duran varios meses.

El meprobamato tiene cualidades anticonvulsivas que en algunos aspectos se parecen a los de las trimetadionas. Hay informe de que el meprobamato disminuye la frecuencia de ataques de pequeño mal en los niños (32) pero no tan eficaz como la trimetadiona y se usa poco con este fin. El meprobamato no es útil y puede ser exacerbante en el gran mal puro y en los ataques mioclónicos.

No se ha determinado el sitio del sistema nervioso central, donde actúa el meprobamato. En los primeros estudios de los efectos del meprobamato en el electroencefalograma, se indicó que podía producir algo de sincronización también (14); otros investigadores han observado actividad de ondas lentas en los ganglios basales y en el sistema límbico del gato y del ser humano (1); hay también testimonios, de que el efecto se produce en la formación reticular mesenfálica. Con dosis bajas se eleva en los gatos el umbral para las respuestas de reclutamiento en el electroencefalograma a la estimulación del tálamo. Después de lesionar la formación reticular mesenfálica, ya no se advierte este efecto de meprobamatos.

El meprobamato provoca respuestas variadas a la estimulación del hipotálamo. Varios investigadores han informado que acorta la descarga eléctrica (descarga eléctrica sensora), en el sistema límbico. La dosis que produce efecto en el sistema límbico no causa efecto en la respuesta de despertar provocada por estimulación de las substancias reticulares del tallo encefálico. Esto puede significar mayor sensibilidad del sistema límbico a los fármacos.⁽¹⁷⁾

La Mefesina y el Meprobamato deprimen los reflejos flexores y patellar en el gato espinal, algunos expertos; sugirieron que el meprobamato tiene un efecto relativamente mayor en los reflejos medulares polisinápticos que el Fenobarbital, cuando se usa como base dosis necesarias para reprimir reflejos monosinápticos.

Modificación de Acción de los Meprobamatos, (15).- No está completamente dilucidada; debe de observarse que los efectos de estos tranquilizadores menores son diferentes de los neurolépticos. Es posible que dichas drogas inhiban la descarga a la corteza en forma semejante a las Fenotiazinas.

Otras acciones Farmacológicas (15-22).- Los meprobamatos a dosis convencionales, no afectan prácticamente la presión arterial, la frecuencia cardíaca, ni la respiración (2-26) a diferencia de lo que sucede con los neurolépticos, esas drogas no actúan sobre el sistema nervioso autónomo, ni producen hipotensión.

Farmacodependencia (13-22).- Se establece la dependencia psíquica, cuando el Meprobamato produce en el individuo una sensación de satisfacción y un impulso psíquico que lo lleva a tomar periódica o continuamente el fármaco para experimentar placer o para evitar un malestar. Sus principales características de la dependencia psíquica son las siguientes:

- 1.- Deseo o necesidad de seguir tomando la droga.
- 2.- Consumo de cantidades cada vez mayores, con el objeto de obtener una excitación o una euforia más intensa o de combatir con más eficacia la depresión o la fatiga, acompañado de la aparición de cierto grado de tolerancia.
- 3.- Dependencia psíquica respecto a los efectos de la droga, relaciona-

da con una apreciación subjetiva e individual de esos efectos.

Tolerancia.- El meprobamato es capaz de producir tolerancia en los animales y en el hombre (10); siendo necesario por uso continuado, el empleo de dosis mayores que las usuales, dicha tolerancia, empero, no es muy intensa.

Dependencia Física.- El Meprobamato causa dependencia física cuando se suprime subitamente el fármaco después de administraciones en altas dosis durante mucho tiempo, pueden aparecer síntomas de supresión entre ellos: convulsiones, coma, comportamiento psicótico y muerte. El nivel de la dosis es crítico para determinar si ocurre el síndrome de supresión (6); pocas veces observaron el síndrome al administrar una dosis de 1.6 g. durante un promedio de cuatro meses. Los pacientes que recibieron un promedio de 5.8 g. diarios, sufrieron temblores, insomnio y trastornos gastro-intestinales durante algunos días. 1 entre 10, tuvieron convulsiones. El síndrome de supresión ocurre más pronto con el Meprobamato que con el Fenobarbital. En cada estudio la mayoría de los pacientes que recibieron 3.2 g., padecieron síntomas de supresión semejantes al "Delirium Tremens", con alucinaciones, ansiedad y temblor; los síntomas ocurrieron entre 36-48 horas después de suprimir el Meprobamato, en 3 de 47 pacientes hubo ataque de gran mal. (5)

Metabolismo (22).- El meprobamato, posee los dos hidroxilos alcohólicos bloqueados por esterificación con ácido Carbámico-carbamato, lo que le confiere a la sustancia cierta estabilidad en el organismo y le otorga potentes efectos depresores centrales.

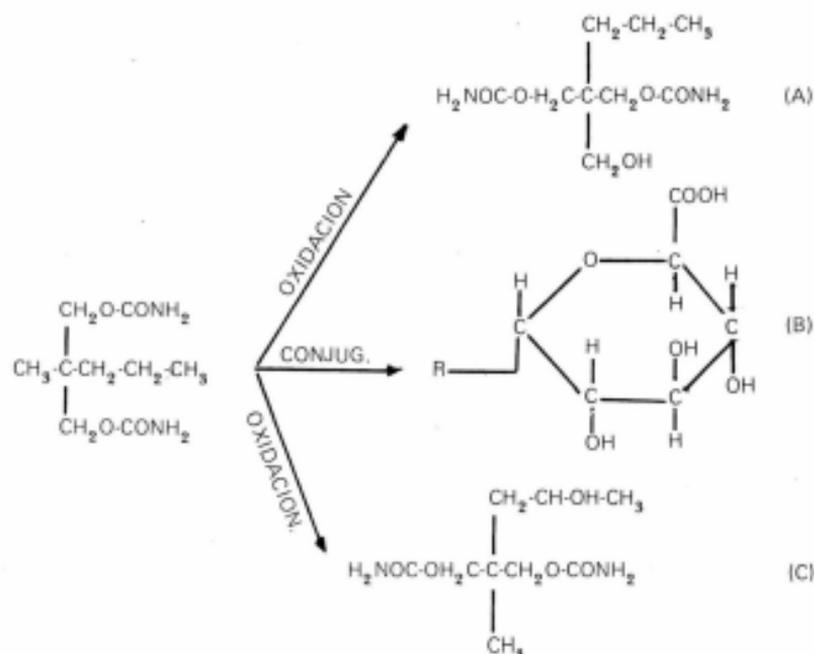
El Meprobamato, como los barbitúricos induce la formación de enzimas microsomales del hígado que obran en el metabolismo de los fármacos. Por consiguiente acelera la eliminación del gran número de sustancias susceptibles de este tipo de degradación enzimática.

Absorción.- Los meprobamatos se absorben con facilidad cuando se administran por vía oral, rectal y parenteral. La absorción gastro-intestinal es muy completa, su excreción es lenta en el hombre, casi 20 % aparece en orina, de droga o metabolitos; en orina también han sido detectados un hidroxiderivado y la formación de un n-glucurónido. Una dosis simple de 400 mg. es detectable en orina a las 48 horas; los niveles máximos en

suero ocurren aproximadamente a las 2 horas de la ingestión. Los niveles sanguíneos después de la ingestión de 1-6 g., se encuentran entre 1-2 mg./ml. (declina en 10Hs.).

Destino y excreción.- Una vez absorbido, el mepromato es distribuido por todos los órganos y en especial en el hígado, riñón y pulmón. En el organismo la biotransformación más importante consiste en la oxidación que se realiza a nivel de la cadena lateral metilo y en la cadena propilo (ver figura.); con formación de los alcoholes respectivos, prácticamente inactivos; los metabolitos formados así como el meprobamato, se conjugan con el ácido Glucurónico y son excretados por el riñón, hidroximeprobamato, así como también el Meprobamato libre, 10 % .

La excreción urinaria comienza dentro de los 30 minutos de ingerir la droga, llega al máximo a las 10 horas, para terminar a las 24-48 horas.



Intoxicación.- Los meprobamatos son drogas menos tóxicas que los hipnóticos ordinarios. Se han reportado pocos casos de suicidio, en general, los intentos de suicidio con meprobamatos han fracasado en virtud de la elevada sobredosis necesaria para llevarlo a cabo. No obstante son capaces de producir reacciones adversas hasta una intoxicación.⁽²²⁾

Intoxicación Aguda.- Es poco frecuente y requiere dosis muy elevadas 10 g. o más, es muy semejante a la de los barbitúricos, se manifiesta por inconciencia, depresión respiratoria, caída de la presión arterial, todo lo cual puede llevar a la muerte. El tratamiento es igual al de barbitúricos.

Intoxicación Crónica.- Los meprobamatos son capaces de provocar trastornos nerviosos, gastrointestinales, hemáticos y alérgicos.

a).- Las manifestaciones nerviosas, que son las más frecuentes, consisten en somnolencia, ataxia, depresión psíquica, mareos.

b).- Los trastornos gastrointestinales, consisten en náuseas, molestias epigástricas, vómitos, diarreas.

c).- Las perturbaciones hemáticas se refieren a leucopenia, agranulocitosis, trombocitopenia, anemia aplásica, el efecto hipotensor, es más acentuada en sujetos de edad avanzada.

d).- Las manifestaciones alérgicas consisten en erupciones morbiliformes, urticarias máculo-papulosas y aún purpúricas, edema angioneurítico, fiebre, accesos asmáticos.

El tratamiento, consiste en: Lavado Gástrico, catárticos, antibióticos para prevenir infecciones secundarias, oxígeno o respiración artificial, vasopresores para hipotensión. La somnolencia puede obviarse mediante el uso de anfetaminas o cafeína.

Peligro de las Drogas Tranquilizantes.- Después de la tragedia de la Talidomida, es casi superfluo decir que la contraindicación más frecuente del uso de los hipnóticos y sedantes, es que el médico ignore peligros potenciales.

En estos últimos años se ha hecho muy intenso el uso de drogas tranquilizantes, así en Francia el consumo anual de Clorpromazina, tranquilizante mayor en las instituciones psiquiátricas a aumentado de 428 g. en 1952 a 2 332 Kg. en 1957, ⁽⁸⁾. Pero el empleo mayor corresponde a

los tranquilizantes menores para aliviar los estados de tensión y ansiedad, ya que se calcula; que los mismos afectan alrededor de 50 millones en los Estados Unidos, es así como en 1957, un tercio de todas las prescripciones médicas en el citado país se hizo a base de tranquilizantes (19); y en 1960, se vendieron 3 mil millones de tabletas de Meprobamato en dicha nación.(8)

Como puede observarse, se hace gran uso y abuso de los tranquilizantes, lo que tiene sus peligros pues dichas drogas tienen su inconveniente en su empleo. (9-16)

Los citados peligros se agravan por la venta libre que existe de las citadas drogas en ciertos países, los psicofármacos solo se despachan por prescripción médica y el farmacéutico solo puede vender un envase requiriéndose nueva receta para la venta del siguiente.

III.- PROCEDIMIENTOS PARA LA EXTRACCIÓN E IDENTIFICACION DE MEPROBAMATOS

Los métodos empleados para la extracción e identificación de Meprobamatos, son esencialmente aquellos aplicados en química analítica para la identificación de estructura química. Estos métodos incluyen:

- 1.- Extracción de la droga a partir de material biológico: sangre, orina, vísceras, post-mortem.
- 2.- Métodos Físico-Químicos, pruebas cristalográficas.
- 3.- Pruebas coloridas, cualitativas y cuantitativas.
- 4.- Cromatografía en papel.
- 5.- Cromatografía en capa delgada.
- 6.- Espectrofotometría de absorción ultravioleta.
- 7.- Espectrofotometría de absorción infrarroja.
- 8.- Cromatografía de gases.

1.- Extracción de Drogas Ácidas, Básicas y Neutras.

- a.- Colocar en un embudo de separación 5 ml. de sangre o suero, añadir 20 mg. de KH_2PO_4 y 100 ml. de Cloroformo.
- b.- Extraer por agitación manual, durante 2 minutos.
- c.- Decantar la capa clorofórmica en una probeta de 100 ml., anotar el volumen y transferir a un segundo embudo de separación.
- d.- Añadir 5 ml. de una solución de ácido Sulfúrico 0.2 N. y agitar durante 2 minutos. La fase ácida contiene las drogas alcalinas.
- e.- Transferir la capa clorofórmica a otro embudo de separación, añadir 5 ml. de una solución de NaOH 0.45 N.; agitar durante 2

minutos. La fase alcalina contiene las drogas ácidas.

- f.- Filtrar la capa clorofórmica en una probeta graduada de 100 ml.; contiene las drogas neutras y algunas debilmente básicas.
- g).- Del paso anterior, tomar 50 ml. y evaporar a sequedad. Se utilizan para determinar la presencia de Glutetimida. A la parte restante, añadir 5 ml. de Hexano, 2 ml. de Etanol absoluto y 0.5 ml. de agua. Evaporar a sequedad y realizar pruebas para la identificación de Carbamatos.

Drogas Ácidas

| | |
|-------------------|--|
| Acetazolamida | Hidroclorotiazida |
| Aminofilina | Penoles y Cresoles |
| Barbituratos | Fenilbutazonas |
| Clorotiazidas | Salicilatos (Si estan presentes en cantidades suficientes) |
| Cloropropamidas | Sulfadiazinas |
| Cloroxazina | Sulfixosazole |
| Cumadinas | Sulfonamidas |
| Difenilhidantoína | Tolbutamidas |
| Dramamina | |
| Ethamivan | |

Drogas Básicas

| | |
|-----------------|--|
| Clordiazepoxido | Fenotiazina (Unicamente si estan presentes en grandes cantidades). |
| Cloroquina | Tioridazina |
| Cloropromazina | |
| Metapirileno | |
| Nicotina | |

Drogas Neutras

| | |
|--------------|--------------|
| Carbamatos | Diazepam |
| Meprobamatos | Glutetimida |
| Etinamatos | Metapirileno |
| Carisoprodol | Metacualona |
| Cafeína | Fenacetina |

Orina.- En la orina, (12-34); existe una elevada concentración de Me-probamat, 20 %, interfiere la urea, por lo tanto es necesario eliminarla. Diluir la muestra 1:5 antes de efectuar la extracción. Medir de 25 a 50 ml., se alcalinizan con una solución de NH_4OH hasta un p.H. 10, a la muestra alcalinizada hacer extracciones clorofórmicas utilizando un volumen doble al de la muestra. El extracto clorofórmico se lava con agua destilada, se seca con sulfato de Sodio anhidro, filtrar y evaporar a sequedad. Calentar el residuo a 50°C ., añadir 1 ml. de ácido clorhídrico 0.2 N., finalmente alcalinizar con hidróxido de Amonio y cloruro Potásico (2 gotas de cada una respectivamente), evaporar a sequedad.

Modificación al Método por Mulé .-Transferir 10 ml. de la muestra de orina, plasma o de homogenizado de tejidos a un tubo de centrifuga de 45 ml., ajustar a un p.H. 9-10, con una solución de NaOH 2.5 N., añadir 3 ml. de una solución Buffer de K_2HPO_4 1 M. (p.H. 9.6); saturar la muestra con 1 o 2 g. de NaCl . añadir 15 ml. de bicloruro de Etileno que contenga 25 % de Isobutanol. Agitar la muestra durante 10 minutos , centrifugar 5-10 minutos. Remover 12-14 ml. de la fase orgánica. Evaporar a sequedad.

1.- Extracción en Visceras Post-Mortem (39).- Con frecuencia, es necesario llevar a cabo análisis en vísceras cuando en las necropsias no existen hallazgos que indiquen la naturaleza de la muerte.

Varios métodos han sido utilizados para la extracción de tales drogas, sin embargo, son limitados para la clase de droga para la cual fueron diseñados.

El método de Valov, (46), donde las proteínas son precipitadas con ácido Túngstico ha sido muy satisfactorio para drogas ácidas, y neutras, pero insuficiente para la extracción de sustancias básicas.

El método Stas-Otto (31-38), donde las extracciones de vísceras con alcohol caliente conteniendo ácido Tartárico para todo tipo de drogas, tiene la desventaja de que para separar drogas de fracciones como material graso, son procedimientos muy largos.

El método de Nickolls (29), donde las proteínas son precipitadas con una solución de sulfato de Amonio caliente (60-70°C.); en medio ácido, es posible tener error en la separación de drogas provocado por insuficiente acidéz en la mezcla precipitante, la cual debería ser equivalente a la del ácido Clorhídrico 1 N., para retener las drogas en solución como sales.

El método de Sunshine y Baumler (44), en donde se recomienda el uso de ácido Clorhídrico caliente para separar drogas de proteínas viscerales, así como formas conjugadas en tejidos corporales y fuidos, por calentamiento a 70-80°C. utilizando un volumen doble de HCl 5 N., adolece de la desventaja de que determinadas sustancias inestables tienden a ser hidrolizadas, compuestos como Cetamol, propoxifeno, Benzodiazepinas: Mogadom, Valium, librium etc., las cuales pueden ser liberadas sin descomposición de las vísceras utilizando HCl 1 N., calentando a una temperatura no mayor de 40°C.

Stevens, H.M. (39).- Solución precipitante.- Disolver 250 g. de $AlCl_3$ anhidro, en 2 litros de HCl 2 N., enfriar, diluir a 2.50 litros, para obtener una solución final aproximada de 10% (peso/volumen): filtrar la solución.

Precipitación de proteínas en sangre, vísceras y contenido estomacal.- Macerar el homogenizado de vísceras (Riñon, Hígado, Pulmón.): contenido estomacal o sangre, con 2 veces su peso en agua, añadir a la mezcla un volumen de la solución de $AlCl_3$ al 10%, igual al volumen de agua, calentar con agitación ocasional en un baño de temperatura constante a 40°C. Filtrar a través de doble hoja de papel filtro Whatman No. 1, el cual previamente ha sido humedecido con agua fría. Si la filtración se efectúa estando la mezcla fría, se obtiene un contenido blanco-amarillento, de apariencia láctea, debido al coagulación de glóbulos de grasa fundidos, los cuales obturan los poros del papel filtro, retardando la operación que normalmente se lleva a cabo en 10-15 minutos.

Extracción del filtrado.- El filtrado, generalmente es claro o de color amarillo pálido, extraer por agitación con casi la mitad de su volumen de Eter, dejar reposar la mezcla (30 minutos) para permitir que el extracto etereo generalmente emulsificado, se separe en una capa superior. Añadir sulfato de Sodio anhidro con constante agitación hasta que el Eter claro, se separe de la mezcla.

Separar las drogas en este extracto etereo en fracciones: ácidas, básicas y neutras por los métodos estándares de extracción anteriormente descritos (ver página 17, pasos d, f, f, g.)

Los extractos obtenidos, fueron utilizados para la identificación de Meprobamatos, empleando los siguientes métodos analíticos: Pruebas cristalográficas, pruebas coloridas cualitativas y cuantitativas, cromatografía en papel, cromatografía en capa delgada, espectrofotometría de absorción ultravioleta, espectrofotometría de absorción infrarroja, cromatografía de gases.

2.-Pruebas Cristalográficas.- Se procedió a determinar el punto de fusión, utilizando un aparato Carl Fisher.

Para obtener el derivado diacético, se procedió de la manera siguiente: Residuo alcalino + anhídrido Acético + 2 gotas de ácido Sulfúrico. La mezcla de reacción fué vertida en agua fría y dejada solidificar.⁽²³⁾

3.- Métodos Colorimétricos (24). Están fundados en la producción de color. La absorbencia se mide en longitudes de onda dentro de la región visible del espectro. Generalmente se añade un reactivo a la muestra preparada para producir color, que se compara con el de una substancia que se ha preparado al mismo tiempo y contiene una cantidad igual de un patrón. Cuando se observa que la absorbencia de una substancia repetidamente valorada se ajusta a la ley de Lambert y Beer en un intervalo razonable de concentración, es posible utilizar una curva típica que se prepara con el correspondiente patrón U.S.P. para la interpretación de los datos obtenidos con la muestra.

Métodos Cromatográficos.- Cromatografía es el nombre dado a una familia de técnicas de separación en particular. El método original fué descrito en 1901 por Twest, quién lo uso para separar substancias coloridas, de donde se le dió este nombre, sin embargo, la limitación a compuestos coloridos desapareció y hoy en día la mayoría de las separaciones cromatográficas se efectúan en substancias incoloras incluyendo gases.⁽³⁰⁻³⁴⁾

4.- Cromatografía en Papel.- En la cromatografía en papel, la celulosa actúa como soporte de una fase líquida estacionaria firmemente unida al papel sobre la que fluye una fase líquida móvil que suele ser un solvente de distinta polaridad.

Método. (27-42-43): En un recipiente cerrado (cámara) en el que están a saturación la fase líquida estacionaria y el solvente, se introduce una hoja de papel filtro con la parte inferior sumergida en la fase móvil seleccionada. Previamente se marca la hoja a lo ancho con una línea (línea de depósito): sobre la que se deposita por goteo utilizando una pipeta Pasteur, la sustancia por analizar. El solvente asciende por capilaridad, una vez desplazado el solvente a determinado tiempo (tiempo de corrimiento); y a cierta altura (Frente del solvente); se saca la hoja y se marca la altura. Se procede a secar el papel y aspergerlo con un reactivo (revelador), que pone de manifiesto la sustancia en estudio.

Los distintos compuestos suelen caracterizarse por un valor llamado R_f , o sea la relación entre el desplazamiento de la sustancia sobre el papel con respecto al desplazamiento del solvente en el mismo tiempo.

Distancia entre el lugar donde se colocó la sustancia al sitio donde quedó al terminar el estudio.

$R_f =$

Distancia del lugar de colocación de la sustancia hasta el frente del solvente.

5.-Cromatografía en Capa Delgada. (21-40-41).-La idea de usar un absorbente cromatográfico en forma de una capa delgada fija en un soporte rígido, fué propuesta por primera vez en 1938 por Izmailov y Shraiber. Sin embargo fué hasta 1950 cuando Stahl diseñó métodos convenientes para la preparación de placas y demostró que la cromatografía en capa delgada podría ser aplicada a una gran variedad de separaciones.

Método.- Primeramente es necesario preparar las placas cromatográficas (cromatoplacas), esto es, aplicar el absorbente en forma de una pe-

lícula delgada de igual espesor sobre un soporte firme e inerte. Generalmente se usan placas de vidrio, con el adsorbente sólido finamente pulverizado, se hace una suspensión con agua (menos común con un disolvente orgánico), y se extiende sobre una placa por medio de un aplicador comercial. También es posible hacer la capa por rociado o por sumersión en la suspensión del adsorbente. La placa aplicada es secada y activada por calentamiento a 100°C. por un período predeterminado.

Se aplica una solución de la muestra en un disolvente orgánico, ya sea con una pipeta, una jeringa o un capilar. Cuando la gota se ha secado, la placa se coloca vertical en un recipiente adecuado (cámara), con la parte baja de la placa sumergida en la fase móvil seleccionada; obteniéndose así una separación cromatográfica ascendente. Al terminar de correr la placa, se deja evaporar el disolvente y las manchas separadas son localizadas e identificadas por métodos físicos o químicos.

6.- Espectrofotometría de Absorción Ultravioleta.⁽³⁷⁾ - La absorción molecular en las regiones visible y ultravioleta del espectro, depende de la estructura electrónica de la molécula. La absorción de energía es cuantizada y resulta en la elevación de electrones de orbitales en el estado basal a orbitales de energía superior en el estado excitado.

Es necesario para llevar a cabo la identificación de Meprobamato por los métodos de absorción espectrofotométricos, purificar la droga extraída de material biológico y se encuentre en concentraciones elevadas 200 a 500 meg/ml.

Esta clase de datos obtenidos, suministra una información para la identificación de la droga.

7.- Espectrofotometría de Absorción Infrarroja.⁽³⁷⁾ La absorción infrarroja, se refiere ampliamente a esa parte del espectro comprendida entre las regiones visible y la de micro-ondas.

La absorción molecular en la región infrarroja es también cuantizada, pero el espectro vibracional aparece como bandas más bien que líneas, debido a que los cambios de energía vibracional están acompañados de cambios de energía rotacional en las moléculas. Aunque el espectro infrarrojo es característico de la molécula completa, resulta que determinados

grupos de átomos dan origen a bandas de casi la misma frecuencia, sin hacer caso de la estructura del resto de la molécula. Es la persistencia de esas bandas características lo que permite al químico obtener útil información estructural, por inspección y referencia a las cartas generales de frecuencia característica de grupos.

8.- Cromatografía de Gases. (6-12) Establecida en términos simples, la cromatografía de gases, representa un método por el cual, una mezcla de moléculas puede ser rápidamente separada y examinada utilizando un gas como fase móvil. La posibilidad de tal método de separación fué descrito en 1941 por Martin y Synge. Está basada a través del conocimiento de los principios de la cromatografía líquido líquido. La separación utilizando un gas en vez de un líquido para la fase móvil fué demostrando en 1952 por Martin y James. Corresponde probablemente a Curry (16) hacer la primera referencia a la cromatografía de gas aplicada a los problemas del laboratorio en la ciencia Forense.

La cantidad de muestra requerida para la cromatografía de gases es muy pequeña (desde 0.5 microlitros hasta varios mililitros), debido a la alta sensibilidad de los detectores de ionización; además es un método muy rápido, específico, reproducible y confiable.

METODO

Frinkle, (11), se extraen 3 ml. de orina u homogenizado de tejidos con 50 ml. de cloroformo. Se filtra la capa clorofórmica a través de sulfato de Sodio anhidro, sostenido en lana de vidrio en un pequeño embudo, se evapora a un pequeño volumen se transfiere a un tubo de centrifuga de 2 ml., se centrifuga durante 5 minutos, se decanta y se evapora a sequedad. Se recupera el residuo con 25 microlitros de estándar interno (10 mg. de p-dimetilaminobenzaldehido en 50 ml. de Cloroformo y 50 ml. de Etanol). Inyectar 1 microlitro en el cromatógrafo de gases, evaporar el restante del residuo a sequedad y rescatar con 25 microlitros de cloroformo Etanol (50:50); inyectar otro microlitro.

IV.- RESULTADOS

El residuo alcalino, se recupera en etanol, se recrystaliza.

A).- Punto de Fusión = 104 - 106°C.

B).- Derivado Diacético, punto de fusión = 125 - 130°C.

Pruebas Coloridas Cualitativas y Cuantitativas.

- 1.- El residuo, se disuelve en 1 ml. de Eter y se deposita gota a gota en uno de los extremos de un papel filtro, en el extremo opuesto, se deposita en la misma forma un control, se dejan secar, se les añaden gotas de una solución al 10 % de Furfural en Etanol, se vuelven a secar a temperatura ambiente, finalmente se coloca la hoja frente a vapores de ácido Clorhídrico fumante. En presencia de Meprobamato, la mancha se vuelve de color azul oscuro.
- 2.- Se disuelve el residuo en Etanol, se añaden algunas gotas de Potasa alcohólica, se evapora a un pequeño volumen y se neutraliza cuidadosamente gota a gota con ácido Acético glacial; se añade 1 ml. de Acetona y una gota de Acetato de Cobalto al 2% en ácido acético glacial, se desarrolla un color azul. Sensibilidad de la prueba 0.1 mg. de Meprobamato.
- 3.- El residuo de la extracción, se le añade 1 ml. de ácido Sulfúrico, se calienta a 100°C., durante 15 minutos, se enfría y se lee el color desarrollado a 450 milimicras, se compara con un blanco de referencia; agua destilada. Se preparan estándares de Meprobamato desde 0.5 mg. hasta 10 mg.

Cromatografía en Papel

Sistema: Moss-Jackson.

Papel: Whatman No. 1

Muestra: El residuo de la extracción clorofórmica se disuelve en una pequeña cantidad de Etanol.

Solvente: Solución concentrada de amoniaco-Etanol (1:9)

Equilibración: Ninguna

Desarrollo: Ascendente, en 200 ml. de solvente. Tiempo de corrimien- 5 horas mínimo.

Localización: Primero se examina bajo luz ultravioleta después se asperge con una solución de Furfural-ácido Chorhídrico, - produce un color púrpura-azul obscuro intenso, sobre - un fondo de manchas de color verde pálido o gris.

La Fenozona, dá también reacción positiva, pero no inmediatamente, tarda ligeramente un tiempo de 30 minutos.

VALORES DE R_f

| | |
|---|------|
| Carbacol (Muestra pura en Etanol) | 0.00 |
| Etinamato (Muestra pura en Etanol) | 0.93 |
| Carbamato de Nefesina (Muestra pura en Acetona) | 0.83 |
| Meprobamato (Muestra pura en Acetona) | 0.86 |
| Metil-Pentinel-Carbamato (Muestra pura en Etanol) | 0.88 |
| Stibamato (Muestra pura en Acetona) | 0.76 |
| *Uretano (Muestra pura en Acetona) | 0.73 |

*Uretano: Se volatiliza, debe ser corrido inmediatamente después de ser aplicado.

Método de Street, H.V.

Papel: Whatamam No. 1, impregnado por gotas de una solu- ción al 40% de ácido Oléico en Acetona, secar a tem

peratura ambiente, correr inmediatamente.

| | |
|----------------|--|
| Muestra: | El residuo de la extracción clorofórmica disuelto en una pequeña cantidad de Etanol. |
| Solvente: | Acido Acético glacial-agua (1:1); agitado con algunas gotas de ácido Oléico. |
| Equilibración: | Ninguna. |
| Desarrollo: | Ascendente, tiempo de corrimiento, 6 horas mínimo. |

VALORES DE R_f

| | |
|---|------|
| Carbacol (Muestra pura en Etanol) | 0.82 |
| Etinamato (Muestra pura en Etanol) | 0.51 |
| Carbamato de Nefemesina (Muestra pura en Acetona) | 0.64 |
| Meprobamato (Muestra pura en Acetona) | 0.71 |
| Metil-Pentinel-Carbamato (Muestra pura en Etanol) | 0.72 |
| Stibamato (Muestra pura en Acetona) | 0.78 |
| Uretano (Muestra pura en Acetona) | 0.89 |

Cromatografía en Capa Delgada.- El residuo de la extracción, se disuelve en una pequeña cantidad de Etanol, se deposita con la ayuda de un capilar gota a gota sobre una cromatoplaça; se utilizaron varios sistemas de solventes para su desarrollo, resultando ser más conveniente el marcado con el número 4.

Desarrollo:

- 1.- Ciclohexano-Etanol (85:15)
- 2.- Ciclohexano-Acetona-Dietilamina (20:20:10).
- 3.- Dioxano-Benceno, en una solución de hidróxido de amonio al 25 % (40:50:10).
- 4.- Cloroformo-Acetona (9:1); $R_f = 0.24$
- 5.- Cloroformo-Eter (85:15)
- 6.- Cloroformo-Etanol (9:1)

- 7.- Cloroformo-Etanol (8:2)
- 8.- Cloroformo-Dietilamina (9:1)
- 9.- Ciclohexano-Acetona-Dietilamina (7:2:1)
- 10.- Cloroformo-Acetona (7:3)

Detección:

Primero se examina con luz ultravioleta y después se asperge con uno de los siguientes reveladores:

- 1.- Fluoresceína al 2% en Etanol, se observa bajo luz ultravioleta.
- 2.- Acido Sulfúrico. (Color Naranja)
- 3.- Hidroquinona al 0.2 % en ácido Sulfúrico. (Color Violeta)
- 4.- Furfural-ácido Clorhídrico. (color azul oscuro)

Espectrofotometría de Absorción Ultravioleta.- El residuo, se disuelve en una pequeña cantidad de Etanol, se calienta en baño maría, se evapora a sequedad; se recristaliza. Se disuelve con agua destilada y se mide su absorción ultravioleta de 400 a 540 nm.

La curva obtenida, se compara con la de un estándar.

Espectrofotometría de Absorción Infrarroja.- Con un aparato Perkin Elmer mod. 337 y usando como soporte pastillas de bromuro de Potasio grado espectro, se llevó a cabo la identificación de la droga.

El residuo del extracto de material biológico, se disolvió en una pequeña cantidad de cloroformo; se tomó una alícuota de 0.2 ml. para impregnar la pastilla de bromuro de Potasio. Se colocó la pastilla sobre una plancha caliente y se fué añadiendo gota a gota la solución clorofórmica correspondiente con una micropipeta.

El área de picos es: A 1688, B 1069, C 1408.

Cromatografía de Gases.- Los estudios se realizaron usando un cromatógrafo de gases Variant aerograph Mod. 2100 con las siguientes condiciones de operación:

- 1.- Columna de vidrio Pyrex de 1.80 m. de largo, por 6 mm. de diámetro, empacada con S.E.-30 al 3% sobre cromosorb G

(AW-DMCS), 80 a 100 mallas.

2.- Detector: Ionización de flama.

3.- Flujos:

| | | |
|--------------|-----------|------------|
| gas portador | Nitrógeno | 30 ml/min |
| | Hidrógeno | 30 ml/min |
| | Aire | 300 ml/min |

4.- Temperaturas de las columnas:

Programadas de 150 - 230°C.; 8° por min

5.- Temperatura del inyector: 160 °C.

6.- Temperatura del detector: 260°C.

7.- Atenuación: 32×10^{11}

8.- Velocidad de la carta: 0.25 pulg/min

Tiempo de retención: Glutetimida 5.8 min : Meprobamato 4.5 min.;
estandar interno 1.6 min.

V.- CONCLUSIONES

El presente trabajo, estuvo primordialmente encaminado a revisar los métodos más recientemente desarrollados en la extracción, identificación y determinación de Meprobamatos, extraídos a partir de material biológico: sangre, orina y en vísceras Post-Mortem.

El método de precipitación de proteínas utilizando el $AlCl_3$ en medio ácido, es un método cualitativo selectivo para los tipos principales de fármacos que comunmente son investigados en el laboratorio Químico-Forense.

Los métodos cristalográficos, colorimétricos cualitativos y cuantitativos, cromatografía en papel, y espectrofotometría de absorción ultravioleta, son útiles para la identificación de estos compuestos. Sin embargo, los métodos que se recomiendan por ser los más adecuados tomando en cuenta las pequeñas cantidades del fármaco puro extraído, son: Cromatografía en capa delgada, que tiene las ventajas en comparación con la de papel, de utilizar placas de vidrio como soporte y sílica gel como adsorbente: materiales que permiten la aplicación de reactivos que por su naturaleza, destruirían al papel.

Espectro de absorción infrarroja, que nos proporciona una información de la estructura molecular del compuesto.

Cromatografía de gases, de todos ellos resulta ser el más adecuado debido a su rápida resolución, sensibilidad, reproducibilidad y confiabilidad, tanto cualitativa como cuantitativamente.

Considero necesario se deben continuar con las investigaciones, hasta encontrar nuevas sustancias de acción tranquilizante más seguras y menos tóxicas para la administración en sujetos deprimidos.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Bair, H.W.; Szekel, H.C.; Wycis, H.T. y Spiegel, A.; The effect of Meprobamate on the basal ganglia. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 112-423, 1957.
- 2.- Berger, F.M.; The pharmacological properties of 2 methyl 2 n-propyl 1,3, propanediol dicarbamate (Miltown); a new-interneural blocking agent. *J. Pharm. exp. ther.* 112, 413-423, 1954.
- 3.- Berger, F.M.; The chemistry and mode of action of tranquilizing drugs *Ann. N.Y. Acad. Sci.*; 67, 685, 1957.
- 4.- Berger, F.M.; G.L. Campbell; Hendley, B.J.; Ludwing T.E. Lynes. The action of tranquilizers on brain potentials and seretenin. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 66(3), 686, 1957
- 5.- Boyd, L.J.; Cammer, L. Mulines; M.G. Hupper; V.F. y Hammer H. Meprobamate adiction. *J.A.M.A.* 168, 1839-1843, 1957.
- 6.- Cadman, W.J. The aplication of gas chromatography in Forensic Science. *Methods of Forensic Science.* Interscience publisher. John Wiley sons London, N.Y 127-166, 1965.
- 7.- Delay, J. y Deniker, P.; Méthodes chemicthé rapics on Psychiatrie. *Masson et Cia. edit.* Paris, 1961.
- 8.- De Shaepdryver, A. y Piette, Y. *La Psychopharmacologie.* *Ars. Medici.* 19, 796, 1964.
- 9.- Dickel, H.A. y Dixon, H.H.; Inherent ganger in use of tranquilizing drugs in anxiety state. *J.A.M.A.* 163, 422, 1957.
- 10.- Domino, E.F.; Human pharmacology of tranquilizing drugs. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 3, 599,641-664, 1962
- 11.- Frinkle, *Journal of Forensic Science.*; 12, 509, 1968.
- 12.- Gelbaumand, L.R. y Domansky, T.A.; *J. Forensic. Scie.* 11, 233, 1966.

- 13.- Goodman S.L. & Guilman, A.; The pharmacological basis of therapeutics. Third edition, Mcmillan company, Ney York, pp. 129-187, 1974.
- 14.- Hendley, C.D., Lynes, T.E. y Berger, F.M.; Effects of 2 methyl 2 n-propyl 1,3, propanediol dicarbamate (Miltown); on central nervous system.; Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.; 87, 608, 1954.
- 15.- Himwich. H.E.; Pschopharmacologic drugs, Science.; 21, 232, 1958.
- 16.- Hollister, L.E. y Glasner, F.S.; Withdrawal reaction from Meprobamate alone and combined with Promazine controlled study.; Psychopharmacology.; 1, 336-341, 1960.
- 17.- Kletzkkin, M. y Swan, K.; The effect of Meprobamate and pentobarbital upon cortical and subcortical response to audytory stimulation.; J. Pharm. Exp. Therap.; 125, 35-39, 1959.
- 18.- Kormetsky, C., Effects of Meprobamate, phenobarbital, and dextroamphetamine on reaction time and learning in man.; J. Pharm. Exp. Ther.; 123, 216-219, 1958.
- 19.- Lehmann, H.E.; Tranquilizers and other psychotropic drugs in clinical practice.; Canad. M.A.J., 79, 701-708, 1958.
- 20.- Lewis, J.J.; An introduction to Pharmacology. Third ed. E & Livingstone, Ltd., Edimburg. 1965.
- 21.- Lindforde, R.; Chromatography in thin layer.; Annal. met. exp. biol. fenn.; 41, 355, 1963.
- 22.- Litter, Manuel.; Farmacología experimental y clínica.; 5a. edición, Ateneo, pp. 329-331, 1975.
- 23.- Loomist, T.A. y West, T.C.; Comparative effects of a barbiturate and some tranquilizers drugs on normal subjects.; J. Pharm. Exp. Ther.; 122, 525, 1958.
- 24.- Lucas, F.H. Korczak-Fabierkiewics, C.; Journal of Forensic Science. 9, 353, 1954.
- 25.- Ludwig, B.J. & Piech.; Syntesis of 2, 2, dietyl 1,3, propanediol dicarbamate.; J. Am. Chem. Soc.; 73, 5779, 1951.
- 26.- Menier, M. y Krupp, Elektrophysiologieche Analyse der wirkungen Verschieden Neuroleptica (Chloropromazine, Reserpin, Tefranil, Meprobamat.); Science.; 10, pp. 275-282., 1972.
- 27.- Mess, M.S. y Jackson, J.V.; Journal of Pharmacy and Pharmacology.; 13, 36, 1961.
- 28.- Mule, S.J.; Methods for the analysis of Pharmacy an Pharmacology.; 13, 36, 1961.

- 29.- Nickolls, L.C.; *The scientific investigation of crime.*; Butterwerth, Lomdon, pp. 383, 1956.
- 30.- Olessen, G.V.; *Acta Farmacéutica Toxicol.*; 24, 183, 1966.
- 31.- Otto, F.J.; *Annal. Chem. Pharm.*; c 100, 39, 1856.
- 32.- Perlestein, M.A.; *Use of Meprobamate in convulsive and related disorders.*; *J.A.M.A.* 161, pp. 1040-1044, 1956.
- 33.- Randali, L.O.; Atkins, N. y Llieve, V.; *The effect of Psychostimulant and Psychodepresants on DPN, syntesis in the liver.*; *Arch. Internat. Pharmacodyn.*; 129, pp. 434-437, 1960.
- 34.- Renault, J., Cartron, J.C. y Generas, G.; *Anal. Biol. Chin.* 24, 939, 1965.
- 35.- Riley, R.F. y Berger, F.M.; *Arch. Biochem.*; pp. 20-159, 1949.
- 36.- Rinaldi, F. y Himwich, H.E.; *Site of action of antiparkinson drugs.*; *Am. J. Physiol.*, 179, 66, 1954.
- 37.- Silverstein, M.R., Basel, G.O., Merrit, C.T.; *Spectrometric identification of organic compeunds.*; Third edition John Wiley & sons Inc. N.Y. pp. 73-116, 1974.
- 38.- Stas, J.S.; *Bull. Acad. Roy. Med. Belg.*; 11, 202, 1851.
- 39.- Stevens, H.M.; *Med. Sci.* 1962, idem (1964), *ibid.* 4, 118, y 188.
- 40.- Sthall, E.; Kaltembach, V.; *J. Chromatog.* 6, 61, 1961.
- 41.- Sthall, E.; *Thin layer chromatography.*; Academic Press, London, 1965.
- 42.- Street, H.V.; *Journal of the Forensic Science, Society*, 2, 118, 1962.
- 43.- Street, H.V.; *Journal of the Forensic Science, Society*, 14, 56, 1962.
- 44.- Sunshine, I. y Baumler, J.; *Nature (London)*; 199, 1103.
- 45.- Usedin, E. y Efron, D.E.; *Psychotropic drugs and relaxed compounds.*; Publication No. 1589, U. S. Governente printing office Washington D.C. 1959.
- 46.- Valov, P.; *Ind. Eng. Chem. (anal. edit.)*; 18, 456, 1946.
- 47.- Wilson, A.A. y Schild, H.O.; *applied Pharmacology.*; Clark, 9 th. ed. J. & A. Churchill Ltd. Lomdon, 1959.
- 48.- Zirk, C.A. Mcatee, P.B. King, P.D. Van Dyke.; *Meprobamate and small amounts of alcohol effect on human ability, cordinate and judgment.*; *J'A.M.A.*, 173, pp. 1823-1825, 1960.