



UNIVERSIDAD DEL VALLE DE MEXICO
CAMPUS CHAPULTEPEC

ESCUELA DE QUÍMICO FARMACEÚTICO BIÓLOGO
INCORPORADA A LA UNAM

“IDENTIFICACIÓN Y CUANTIFICACIÓN DE METANFETAMINA
EN MUESTRAS SÓLIDAS INCAUTADAS EN LA P.G.R. MEDIANTE
ESPECTROFOTOMETRÍA INFRAROJA (I.R.),
ULTRAVIOLETA (U.V.) Y GASES-MASAS (GC/MS).”

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

QUÍMICA FARMACEÚTICA BIÓLOGA

P R E S E N T A:

ARELI BASEMATH MARMOLEJO ORDUÑO

DIRECTOR DE TESIS:

M. EN C. ISIDRO HINOJOSA LÓPEZ

MÉXICO, D.F.

2007



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

JURADO.

PRESIDENTE: M. en C. ISIDRO HINOJOSA LÓPEZ.

VOCAL: Q.F.B. MARTHA LAURA LUNA ONTIVEROS.

SECRETARIO: Q.F.B. ESPERANZA HERNÁNDEZ KOELIG.

PRIMER SUPLENTE: Q.F.B. OSVELIA GUTIÉRREZ HERRERA.

SEGUNDO SUPLENTE: Q.F.B. SANTIAGO SALAZAR LÓPEZ.

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA DE TESIS:

**PROCURADURÍA GENERAL DE LA REPÚBLICA, DIRECCIÓN GENERAL DE
COORDINACIÓN DE SERVICIOS PERICIALES LABORATORIO DE QUÍMICA
FORENSE.**

DIRECTOR DE TESIS: M. en C. ISIDRO HINOJOSA LÓPEZ.

Universidad Nacional Autónoma de México

SECRETARÍA DE SERVICIOS A LA COMUNIDAD

DIRECCIÓN GENERAL DE ORIENTACIÓN Y SERVICIOS EDUCATIVOS

LIC. MERCEDES HERNANDEZ DE GRAUE
DIRECTORA GENERAL DE
INCORPORACIÓN Y REVALIDACIÓN DE ESTUDIOS
P R E S E N T E .

La Dirección General de Orientación y Servicios Educativos hace constar que la alumna **MARMOLEJO ORDUÑO ARELI BASEMATH**, con número de cuenta **40256946-8**, de la carrera de **QUÍMICA FARMACEUTICO BIOLÓGICA** que se imparte en la **UNIVERSIDAD DEL VALLE DE MEXICO, AC CHAPULTEPEC**, realizó su servicio social en el programa **APOYO PERICIAL EN LA PROCURADURIA GENERAL DE LA REPUBLICA**, que con clave **2005 - 19 / 1 - 658** llevó a cabo en **PROCURADURIA GENERAL DE LA REPUBLICA**, durante el período comprendido del **6 de Junio de 2005 al 6 de Diciembre de 2005**.

"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"
Ciudad Universitaria D.F., a 09 de Marzo de 2006



DRA. MA. ELISA CELIS BARRAGAN
DIRECTORA GENERAL

AGRADECIMIENTOS

A DIOS:

Porque con su bendición y ayuda he llegado a cumplir una de las metas más importantes en mi vida.

A MIS PADRES:

*A quienes más quiero en esta vida, por ser mis compañeros inseparables de mi vida, por guiarme, por nunca dejarme en el camino, por su apoyo, por estar en todos los momentos más importantes en mi vida. A quienes les estaré infinitamente agradecida hoy y siempre, eternamente, lo que ahora soy.
LOS AMO Y LOS AMARÉ SIEMPRE. GRACIAS.*

A MI MAMÁ:

Por guiarme, por el esfuerzo, por esta lucha constante que siguió junto conmigo, por su compañía por su gran esfuerzo y dedicación para conmigo. MAMÁ TE ADORO, GRACIAS. QUE DIOS TE BENDIGA SIEMPRE.

A MI PAPÁ:

Por su esfuerzo, por su trabajo constante, por apoyarme, por su dedicación. GRACIAS PAPÁ TE QUIERO. QUE DIOS TE BENDIGA SIEMPRE.

A MI ABUELITA "CONCHITA" (q.e.p.d.):

Aunque ya no estás conmigo físicamente, te dedico especialmente éste trabajo, porque por tí aprendí que no hay que dejarse caer ni vencer por nada, porque aunque a veces hay adversidades en la vida, no debemos de perder la fé, porque sé que donde estés estarás muy orgullosa de verme lograr esto en lo que tanto soñamos y el cual no sólo es mi triunfo, sino nuestro.

A MIS ABUELITOS JUAN Y JUANA (q.e.p.d.):

Por su gran cariño GRACIAS.

A MIS TIOS:

*Gaby
Moy
Mel*

Por su gran apoyo y consejos, cuando los he necesitado.

A MI ABUELO:

*Don Moy
GRACIAS.*

A MI DIRECTOR:

Quien me apoyó en la realización de la tesis, logrando el propósito establecido, por exigirme, por sus enseñanzas y consejos, GRACIAS.

A MIS SINODALES:

Que con su ayuda y tiempo brindado se mejoraron diversos aspectos de la tesis, por compartir sus conocimientos. GRACIAS.

A LOS QUÍMICOS DE LA P.G.R.:

Quienes compartieron sus conocimientos y me apoyaron en la realización experimental de la tesis.

INDICE

JUSTIFICACION.....	1
INTRODUCCION.....	2
-Historia de la metanfetamina.....	2
-Drogas de abuso.....	4
-Metanfetaminas alucinógenas.....	7
-Orígenes de la dependencia de sustancias tóxicas.....	8
-Problemas de Salud en México.....	9
I.MARCO TEÓRICO.....	11
1a)Metanfetamina.....	11
1b)Clasificación de las drogas.....	12
II.MANUFACTURA ILICITA.....	13
2a)Impurezas en las muestras que contienen metanfetamina.....	17
2b)Análisis de materiales que contienen metanfetamina Muestreo.....	19
2c)Polvos.....	20
A)-Toma de muestras de material contenido en un solo embalaje.....	20
B)Tabletas y cápsulas de origen ilícito.....	21
C)Residuos presentes en jeringa u objetos de vidrio de laboratorios clandestinos.....	21
III.EPIDEMIOLOGIA.....	22
A)DROGAS EN MÉXICO.....	22
IV.FARMACOCINÉTICA.....	23
1)Mecanismo de acción.....	23
2)Acciones farmacológicas.....	24
3)Aparato cardiovascular.....	24
4)Uso terapéutico.....	24
5)Composición Química.....	25

V.TOXICOCINÉTICA.....	27
1)Exposición	27
A) Vías de administración.....	27
2)ABSORCION.....	27
3)DISTRIBUCION.....	28
4)METABOLISMO.....	28
5)ELIMINACION.....	31
VI.TOXICODINAMIA.....	32
VII. MANIFESTACIONES CLINICAS TOXICOLOGICAS	34
-TOXICIDAD EN EL ORGANISMO.....	34
-TOXICIDAD PULMONAR.....	36
-TRACTO GASTROINTESTINAL.....	36
VIII.LEY GENERAL DE SALUD.....	37
IX.PERFIL ANALITICO.....	38
1)El proceso analítico.....	38
2)Manejo de la muestra.....	39
3)Medición de la muestra.....	39
4)Métodos de separaciones analíticas.....	39
5)Separación previa de la droga con extracción por disolvente, etapa extractiva.....	41
6)Extracción líquido-líquido.....	42
7)Principios coeficiente de distribución	44
X.METODOS ESPECTROSCOPICOS DE ANALISIS.....	45
1)TÉCNICAS CONFIRMATIVAS ESPECTROFOTOMETRIA.....	45
1A)ESPECTROFOTOMETRIA DE LUZ INFRARROJA.....	46
1a)Fundamento.....	46
1b)Aplicaciones de la espectroscopia en el infrarrojo.....	48
1c)Muestras sólidas.....	49

1d)Pastillas de KBr.....	49
1e)Ventajas.....	49
2)ESPECTROFOTOMETRIA DE LUZ ULTRAVIOLETA.....	50
2a)Absorbancia y Transmitancia.....	52
2b)Ley de Lambert-Beer.....	53
2c)Desviaciones de la Ley de Beer.....	55
3)CROMATOGRAFIA DE GASES ACOPLADO	
A ESPECTROMETRIA DE MASAS.....	56
3a)Aspectos teóricos.....	56
3b)La cromatografía.....	57
3c)El espectro de masas.....	58
3d)Ventajas y limitaciones de la técnica combinada GC/MS.....	60
3e)Aplicaciones de la combinación GC/MS.....	61
XI.OBJETIVO GENERAL.....	62
XII.OBJETIVO PARTICULAR.....	63
XIII.HIPÓTESIS.....	64
XIV.METODOLOGIA.....	65
DESARROLLO	
PERFIL ANALITICO.....	66
1)TÉCNICAS PRESUNTIVAS.....	66
1A)PUNTO DE FUSION.....	66
PROCEDIMIENTO.....	66
DIAGRAMA DE FLUJO.....	67
RESULTADOS.....	67
1B)REACCION DE BOUCHARDAT O LUGOL.....	68
1C)REACCION DE MARQUIS.....	69
1D)REACCION DE NITRATO DE PLATA.....	70
1E)TABLA DE RESULTADOS.....	71

2)TECNICAS CONFIRMATIVAS.....	72
2A)ESPECTROFOTOMETRIA DE LUZ INFRARROJA.....	72
PROCEDIMIENTO.....	72
DIAGRAMA DE FLUJO.....	73
RESULTADOS ESPECTROS.....	74
2B)TECNICA DE INFRARROJO POR KBr.....	79
PROCEDIMIENTO.....	79
DIAGRAMA DE FLUJO.....	80
RESULTADOS ESPECTROS.....	81
3)TECNICA DEL SISTEMA ACOPLADO GASES/MASAS.....	86
PROCEDIMIENTO.....	86
DIAGRAMA DE FLUJO.....	87
RESULTADOS CROMATOGRAMAS	88
4)PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL DE ESPECTROFOTOMETRIA DE LUZ ULTRAVIOLETA.....	92
-PREPARACION DE LA CURVA DE CALIBRACIÓN ESTANDAR.....	92
PROCEDIMIENTO.....	92
PREPARACION DE MUESTRAS.....	93
DIAGRAMA DE FLUJO.....	95
RESULTADOS CURVA DE CALIBRACIÓN ESTÁNDAR.....	96
-GRAFICO CURVA DE CALIBRACION.....	97
-GRAFICO BARRIDO A100ppm.....	98
-GRAFICO BARRIDO A 300ppm.....	99
TABLA DE LA LECTURA DE MUESTRAS DE METANFETAMINA.....	100
CALCULOS DE MUESTRAS DE CAPSULAS.....	101
CALCULOS DE MUESTRAS DE POLVOS.....	102
CALCULOS DE MUESTRAS DE TABLETAS.....	103
GRAFICAS DE MUESTRAS.....	104
CALCULOS DE PRINCIPIO ACTIVO HALLADO.....	105
-GRAFICA DE PRINCIPIO ACTIVO HALLADO.....	105

XV.ANALISIS DE RESULTADOS.....	106
XVI.CONCLUSIONES.....	108
XVII.GLOSARIO.....	110
XVIII.BIBLIOGRAFÍA.....	113

JUSTIFICACIÓN

Actualmente la metanfetamina, va adquiriendo mayor demanda para consumo en la población de nivel medio y bajo, y en edades tempranas desde 15 a 30 años, convirtiéndose así en un problema serio de salud pública.

La metanfetamina es un estimulante del Sistema Nervioso Central (SCN), y además posee propiedades alucinógenas, sin embargo la juventud las consume con la idea de socializar, resistir más tiempo, desconociendo la parte tóxica que puede generar en casos severos aumento de la temperatura corporal, derrame cerebral entre otros.

Una de las formas de combate a los grupos de delincuencia organizada; narcotraficantes, a parte de las estrategias de seguridad que el estado pueda implementar, el conocer, identificar las diversas formas en las que dicha droga puede venderse en el mercado ilícito.

Es por esto necesario diseñar estrategias analíticas por parte de los especialistas en la materia como los químicos forenses, a fin de analizar un mayor número de sustancias y de preparados, así como de utilizar métodos de identificación y cuantificación de análisis más rápidos, exactos y específicos, además el carácter internacional del tráfico de drogas exige un rápido intercambio de datos analíticos utilizados tanto a nivel nacional como internacional, entre los diversos laboratorios de servicios periciales para que los organismos encargados ejerzan una eficiente justicia.

INTRODUCCION

HISTORIA DE LA METANFETAMINA

La metanfetamina es una droga estimulante adictiva que activa vigorosamente ciertos sistemas del cerebro, guarda una estrecha relación química con la anfetamina, pero sus efectos sobre el sistema nervioso central son mayores. Ambas drogas tienen usos terapéuticos limitados.

Fue sintetizada por primera vez por el científico A. Ogata en el Japón en 1919 tomando como modelo la molécula de anfetamina. Su actividad psicoestimulante no se identificó hasta 1927. Las anfetaminas se sintetizaron como sustitutos de la efedrina y de la adrenalina para ser utilizadas como descongestionantes nasales por inhalación en la década de los años treinta; sus efectos euforizantes pronto produjeron los primeros casos de abuso, fue estudiada en Alemania en 1938 y se utilizó por primera vez para contrarrestar la fatiga entre los soldados del ejército durante la Segunda Guerra Mundial,

Durante la segunda Guerra Mundial, las anfetaminas se administraron indiscriminadamente a soldados de varios ejércitos para aumentar la alerta y la agresividad y para disminuir el cansancio.

También se administraron a trabajadores de las fábricas de apoyo al ejército, demostrándose desde el principio especialmente útiles en los trabajos más monótonos.

Tras algunos años, llegada la década de los sesentas, las anfetaminas pasaron a ocupar el primer lugar en las drogas estimulantes.

Las anfetaminas fueron la base para el desarrollo de la mayoría de las “Drogas de Diseño”.^(38,62)

Se comercializó en 1938, con los nombres de Maxitron y Metedrina, en México, la compañía Robins estuvo ofreciéndola bajo el nombre de Ámbar. A raíz de su inclusión, en 1970, en las listas de sustancias internacionalmente controladas apareció en el mercado negro en forma de clorhidrato de metanfetamina. Inicialmente compartió uno de los nombres genéricos propios de su predecesora en Norteamérica, “speed” y más tarde recibió el término específico de “crack”.

Simultáneamente apareció en el mercado negro del continente asiático, pero no como clorhidrato sino en forma pura y bajo los apelativos de “Shabu” o “Sharon”. Cuando llegó pura y cristalizada a los Estados Unidos recibió su nombre común más conocido en la actualidad: “Ice” (hielo).⁽⁶³⁾



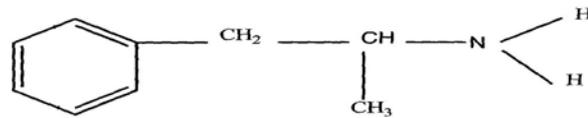
FIG.1- METANFETAMINA CRISTAL “ICE” (Ref. 63)

En 1971, la Convención Internacional de Psicotrópicos sometió a control la metanfetamina, ubicándola en la Lista II, por lo que su circulación se vio drásticamente reducida, pero continuó siendo legal.

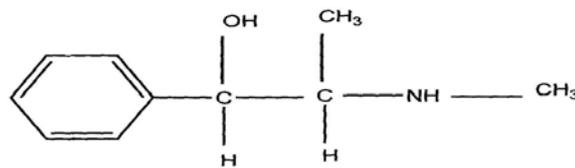
Anfetaminas

Estas sustancias, a diferencia de muchas drogas psicoactivas, no se encuentran en la naturaleza sino que fueron creadas en el laboratorio. Las anfetaminas se sintetizaron originalmente como resultado de investigaciones encaminadas a buscar un reemplazante sintético de la efedrina, sustancia que tiene un amplio uso como broncodilatador.

Actúan a nivel de los centros reguladores del sueño y del apetito, y sus efectos sobre la conducta también son muy similares a los que produce la cocaína. Igualmente, las anfetaminas causan adicción y su uso continuo genera una psicosis muy similar a la esquizofrenia paranoide.



ANFETAMINA



EFEDRINA

FIG. 2- Estructura química de la anfetamina y la efedrina. La anfetamina se sintetizó en el laboratorio durante pruebas en las que se trataba de encontrar un reemplazante sintético de la efedrina, un broncodilatador contenido en las plantas del género *Ephedra* conocidas como "mahuang".

DROGAS DE ABUSO: METANFETAMINA

METANFETAMINA: Estimulante del Sistema Nervioso Central.

EFFECTOS: Aumento de la energía, disminución del sueño, aumento de la presión arterial, frecuencia cardíaca y alucinaciones.

USOS MEDICOS: Para el control de la obesidad, narcolepsia y déficit de atención.

DEPENDENCIA: Deben retirarse gradualmente, su suspensión produce sueño y hambre.⁽⁵⁷⁾

La metanfetamina es una droga estimulante adictiva que activa vigorosamente ciertos sistemas del cerebro.

Ambas drogas tienen usos terapéuticos limitados, y son empleados en el tratamiento de la obesidad.

La metanfetamina se elabora en laboratorios ilegales y tiene un alto potencial para el abuso y la adicción. El clorhidrato de metanfetamina consiste de pedazos de cristales transparentes parecidos al hielo, que se pueden inhalar fumándolos. En esta forma se conoce como "hielo", "cristal" y "vidrio" en español ("ice", "crystal", "glass" y "tina" en inglés).^(57,62)

La metanfetamina se presenta en formas de tabletas, polvo ó capsulas de colores variados y se emplean en medicina como estimulantes o productos para adelgazar.(FIG. 3 y 4)



FIG. 3- (Ref. 64)



FIG. 4- (Ref. 64)

Las anfetaminas son fármacos similares a la cocaína y por muchos años se prescribieron como supresores del apetito para personas que quieren bajar de peso; sus efectos iniciales son: elevación del estado de ánimo, disminución de la sensación de fatiga y disminución del apetito.

Las aplicaciones clínicas de la anfetamina y de la metanfetamina incluyen la administración crónica para el tratamiento de narcolepsia en adultos y del desorden de la hiperactividad del déficit de la atención en niños.

Además producen tolerancia importante; hay quienes llegan a tomar 1g cuando la dosis normal es de 10mg.

La tolerancia no se desarrolla para todos los efectos por igual, pues se observa sobretodo a los efectos euforizantes, pero dosis tan altas, como las indicadas anteriormente, pueden producir, incluso en adictos, una elevación muy importante de la presión arterial, frecuencia cardiaca y alucinaciones.

Pasados los efectos estimulantes iniciales sobrevienen después depresión y fatiga.

Los individuos experimentan agotamiento, sueño excesivo, apetito voraz y depresión.

Estos signos satisfacen los criterios para ser considerados como parte de un síndrome de abstinencia.

Un tipo particular de anfetaminas, las metanfetaminas, conocidas como “éxtasis” o MDMA, son ampliamente utilizadas como drogas de abuso; se presentan en forma de cristales o en polvo y pueden fumarse o inyectarse. Son, al igual que la cocaína, drogas altamente adictivas y tienen efectos particulares que las hacen peligrosas.⁽⁶¹⁾

Comparten los efectos de los otros estimulantes mayores del SNC pero, además interfieren con un neurotransmisor, la serotonina, que desempeña una función importante en muchas funciones del organismo. Así, pueden producir alucinaciones, cambios en el estado de ánimo, y deterioro del aprendizaje y la memoria.

Durante la intoxicación con los estimulantes mayores del SNC pueden incrementarse la agresividad, esto a veces va acompañado de una sensación de mayor fuerza muscular, delirios paranoides y alucinaciones visuales y auditivas, lo que puede convertir a los intoxicados en sujetos peligrosos para sí mismos y otros.

La experiencia con grupos humanos y la experimentación animal indican que el mayor riesgo social relacionado con el consumo de estas drogas se debe al alto precio, en todos sentidos, que los usuarios están dispuestos a pagar por obtenerlas.⁽⁵⁷⁾

METANFETAMINAS: ALUCINOGENA

La metanfetamina es considerada también como un alucinógeno; éstos fármacos también se les ha dado el nombre de psicodélicos (reveladores de la mente) y psicomiméticos (que simulan estados psicóticos).

Se define como alucinógenos a las sustancias que en dosis no tóxicas producen cambios en la percepción, el pensamiento y el estado de ánimo sin producir confusión mental, pérdida de la memoria o desorientación en el espacio y en el tiempo).

Según una descripción de 1845 la persona que alucina escucha sus propios pensamientos y las creaciones de su imaginación.

Los alucinógenos distorsionan la realidad y bajo sus efectos es difícil distinguir entre la realidad y la ilusión; éstas sustancias psicoactivas se dividen en varios grupos, de los cuales en algunas clasificaciones se incluyen en este grupo a las metanfetaminas porque son drogas con un perfil mixto de acciones: por un lado son estimulantes del SNC, pero por otro también son alucinógenas.

La Metanfetamina, además de producir sus efectos estimulantes producidos por la liberación de adrenalina y noradrenalina, provocan la liberación de serotonina. Este neurotransmisor desempeña una función importante en células que reciben información sensorial y en neuronas que participan en el control del sueño y las emociones.

Si existen concentraciones elevadas de serotonina por tiempos prolongados, las neuronas pueden dañarse y producir cambios en el estado de ánimo, el aprendizaje y la memoria, entre otros.^(20,36)

ORIGENES DE LA DEPENDENCIA DE SUSTANCIAS TOXICAS

Muchas variables influyen simultáneamente en la probabilidad de que un individuo llegue a abusar de drogas o se haga adicto a ellas. Estas variables se pueden organizar en tres categorías:

1) AGENTE (DROGA):

Las diversas sustancias varían en su capacidad para producir sensaciones agradables inmediatas en el consumidor; aquellas que generan de manera confiable sensaciones muy placenteras (euforia) son las que con mayor probabilidad se consumirán de manera repetida.

- Disponibilidad
- Costo
- Pureza y potencia
- Modo de administración:
 - *Masticación (absorción por las mucosas de la boca).
 - *Gastrointestinal
 - *Intranasal
 - *Subcutánea e intramuscular
 - *Intravenosa
 - *Inhalación

Rapidez de inicio y terminación de los efectos (farmacocinética: combinación de agente y huésped).

2) HUÉSPED (CONSUMIDOR):

En general, los efectos de las drogas varían según el individuo. Incluso las concentraciones sanguíneas manifiestan gran variación cuando se administra la misma dosis de un fármaco en términos de miligramos por kilogramo a diferentes personas.

-Herencia

Tolerancia innata

Rapidez para que ocurra tolerancia adquirida

Probabilidad de interpretar la intoxicación como placer

-Metabolismo de la droga

-Síntomas psiquiátricos

-Experiencias y expectativas

-Proclividad al comportamiento peligroso

3) AMBIENTE:

El inicio y la persistencia en el consumo de sustancias ilícitas parecen depender en buena medida de las normas sociales y la presión de otras personas. Con lo cual los agentes influyentes son:

- El entorno social

-Actitudes comunitarias

Influencia de los compañeros, modelos de papel social

-Disponibilidad de otros reforzadores (fuentes de placer ó recreación)

-Uso u oportunidades educativas

Estímulos condicionados: los “estímulos” ambientales se vinculan con las drogas después de consumo repetido en el mismo entorno.⁽²⁶⁾

PROBLEMAS DE SALUD EN MEXICO

En algunos países, como México, las anfetaminas estuvieron presentes en numerosos preparados comerciales, asociadas a vitaminas como “reconstituyentes” (durante algún tiempo a éstas drogas se les denominó “Droga Española”, por la facilidad de acceso para ciudadanos de otros países que se surtían de ellas en el nuestro.

Actualmente existen diferentes preparados comerciales con anfetaminas o derivados anfetamínicos (metanfetamina, remolina y anorexigénos como fenfluramina, D-fenfluramina, dietilpropión, macindol y fenproporex; estos últimos poseén acciones mucho menos marcadas que la dextroanfetamina).

En una información preliminar acerca del aseguramiento de drogas durante el 2001, la PGR informó que se aseguraron más de 330 kg de metanfetaminas, lo que sería suficientes para preparar más de tres millones de pastillas con dosis individuales. Si eso fue lo que se aseguró, imaginemos las cantidades que se distribuyeron ilícitamente en las calles. ^(38,59)

La mayoría de los químicos que se dedican a la investigación farmacéutica diseñan moléculas, a partir de productos de la naturaleza, pensando en sus aplicaciones médicas.

Así se han creado múltiples medicinas, entre ellas, analgésicos basados en sustancias que existen, por ejemplo, en los sauces que quitan el dolor, la fiebre y la inflamación. Sin embargo, no todos los fármacos que se diseñan así son exitosos y uno de los problemas que pueden presentarse, y obligan a descartarlos, es que tengan demasiados efectos secundarios negativos.

Entre esos fármacos hay algunos que son compuestos cuya estructura molecular tiende a repetir o incrementar los síntomas de las drogas naturales; éste es el origen de la mayoría de las llamadas “drogas de diseño”, como el éxtasis, anfetaminas y metanfetaminas. La edad mínima a la que se ha detectado consumo de drogas es de cinco años, pero esos son casos aislados; en donde se dan los patrones repetitivos de consumo es entre los 12 y los 25 años, agravándose entre los 15 y los 18.

Específicamente hablando de drogas de diseño, se ha detectado que el consumo de metanfetaminas aumentó, en un periodo de tres años (de 1994 a 1997) en más de 15%, mientras que en depresores de utilidad médica (como el Rohypnol, el Ritalin y el GHB) aumentó 11% en el mismo periodo. ⁽⁶⁴⁾

I. MARCO TEORICO:

1a) METANFETAMINA

La expresión “Drogas de Diseño” fue introducida en los años sesenta por un farmacéutico californiano, Gary Henderson, refiriéndose a un conjunto de nuevas drogas de abuso obtenidas con fines recreativos y diseñadas y elaboradas clandestinamente para escapar de restricciones legales.

Su introducción en España tuvo lugar al final de los años ochenta. Se trata de sustancias estructural y farmacológicamente semejantes a sustancias controladas mediante tratados internacionales (psicoestimulantes, alucinógenos, etc.).

Al no ser sus acciones idénticas a las sustancias controladas legalmente, la mayoría no están específicamente incluidas en las listas anexas de los convenios que fiscalizan los llamados estupefacientes y psicótropicos.

Las principales “drogas de diseño” están comprendidas en varios grupos farmacológicos: **feniletilaminas** (derivados de anfetaminas), **opiáceos** (derivados de fentanilo y meperidina), **arilhexilaminas** fenciclidina, análogos, derivados de **metacualona** ,y otros.⁽³⁸⁾

Los mecanismos de acción de la metanfetamina incluyen: acciones simpaticomiméticas indirectas y alteraciones de vías dopaminérgicas y serotoninérgicas y sus sistemas enzimáticos como causa de su neurotoxicidad.

Una variante fumada, de la metanfetamina, por su gran liposolubilidad se difunde al cerebro con extraordinaria rapidez, ocasionando sensaciones de euforia e intensa energía.

Debido a la elaboración clandestina de ésta sustancia, puede manifestarse una toxicidad añadida originada por los productos intermedios utilizados en los procesos de síntesis, como el ácido fenilacético o el acetato de plomo.

En el caso del acetato de plomo, se puede presentar un cuadro de saturnismo (dolor abdominal, anemia, convulsiones, encefalopatía, mialgias, neuropatía motora, hepatitis tóxica e insuficiencia renal).

En general, las metanfetaminas se elaboran ilícitamente como cápsulas, tabletas y comprimidos de distintos tamaños, colores y formas, aunque también pueden prepararse en soluciones líquidas para facilitar la administración parenteral.^(38,43)

1b) CLASIFICACION DE LAS DROGAS

Recientemente las drogas han proliferado tanto legal como ilegalmente y sería una tarea monumental clasificar, identificar o examinarlas todas. No obstante, las drogas de las cuales se abusa con más frecuencia pueden clasificarse generalmente como: **barbituratos, alcaloides, anfetaminas y alucinógenos.**⁽²⁾

En el siguiente cuadro se muestra la clasificación de metanfetaminas:

DROGA	NOMBRE COMERCIAL
Metanfetamina HCl	DEXOSIN
Sulfato de anfetamina	BENCEDRINA
Sulfato de dextroanfetamina	DEXEDRINA

DESCRIPCION DEL COMPUESTO PURO:

METANFETAMINA	PUNTO DE EBULLICION (°C)
2-metilamino-1-fenilpropano	d 208-210
N -dimetilbencenoetanamina	l 210
N -dimetilfenetilamina	dl 209-210

La metanfetamina posee una estructura química muy parecida a la anfetamina y efedrina.⁽⁴³⁾

II. MANUFACTURA ILICITA

El clorhidrato de metanfetamina es un polvo blanco que puede encontrarse en ese estado o comprimido en tabletas o cápsulas.

La metanfetamina pura, forma rocas cristalinas con aspecto de cubos de hielo; ésta, adquirida en el mercado negro suele estar adulterada con cafeína ó fenilpropanolamina, entre otras y su respectiva dosis de productos no psicoactivos como leche de magnesio, talco, gis, etc. Su aplicación intravenosa es casi un suicidio tomando esto en cuenta. ^(4,64)

La mayoría de los productos de anfetamina y metanfetamina existentes en el mercado ilícito son producidos por laboratorios clandestinos.

Las bases libres de anfetamina y metanfetamina son líquidos no muy estables. Por ello, en la actualidad es más frecuente encontrarlos en forma de polvos, como sulfato o fosfato de anfetamina, o bien como clorhidrato de metanfetamina.

En algunos países se dispone de soluciones acuosas de clorhidrato de metanfetamina, comúnmente denominadas en inglés “gol fish” (pez de colores), estando también muy extendido el uso de tableta de fabricación ilícita. ⁽⁴³⁾

En Europa, la anfetamina de fabricación ilícita sigue siendo fácil de obtener, mientras en Norteamérica y el Japón la metanfetamina goza de una mayor aceptación.

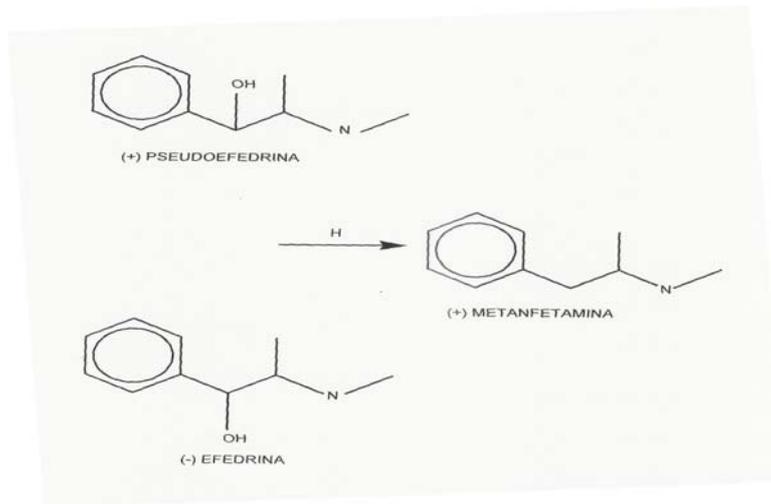


FIG. 6- LA FABRICACIÓN DE LA METANFETAMINA :

LA FÓRMULA MÁS EMPLEADA PARA HACER LA METANFETAMINA COMIENZA CON LA EFEDRINA Y UTILIZA EL FÓSFORO ROJO COMO CATALIZADOR. LA EFEDRINA ES DE BAJO COSTO Y FÁCILMENTE DISPONIBLE, PERO HOY EN DÍA, SU VENTA ES CONTROLADA Y LA DISPONIBILIDAD ES LIMITADA.

Las indicaciones médicas legítimas para la metanfetamina y la anfetamina se hicieron cada vez menores, y los peligros fueron en aumento y es como la producción legal se derrumbó.⁽³²⁾

Laboratorios clandestinos se detuvieron en Missouri (371 de 1998) que en cualquier otro estado, pero la mayoría de estos "laboratorios" son pequeños, con la producción moderada.

A mediados de los años 90, los laboratorios mexicanos ilegales que funcionaban en California meridional construyeron los "super laboratorios" capaces de procesar cantidades de 10-lb (y de vez en cuando 100-lb) de metanfetamina (Tichacek y Napolitano, 1999).

Otro cambio bastante reciente en la producción de la metanfetamina es la entrada de fabricantes ilícitos provenientes del extranjero.

La república de Myanmar, además de ser un importante productor en cultivo de amapola a partir del cual por medio de un proceso semisintético se obtiene la

heroína, ha comenzado recientemente la producción de la metanfetamina en gran escala.

La efedra crece comercialmente en la India y Paquistán, vendidos a los laboratorios clandestinos en Myamar (el cual produce principalmente para la exportación) y Tailandia (el cual también produce principalmente para el consumo de la población).

Los laboratorios clandestinos también se han originado en la república checa, pero los datos son limitados y la magnitud verdadera de producción no son conocidos. (Board, 1999).⁽³³⁾

Cuando las ventas de fenil-2-propanona (P2P) no eran controladas, era el precursor principal para preparar la metanfetamina.

Una vez que el P2P se convirtió en una sustancia controlada, forzaron a los químicos clandestinos en los E.E.U.U., para hacer el P2P antes de que se pueda hacer la metanfetamina.

El P2P se puede sintetizar de varias maneras. El acercamiento con más frecuencia posiblemente usado comienza con el ácido fenilacético, y el anhídrido acético y el acetato de sodio.

El P2P entonces es convertido a metanfetamina por medio de la aminación reductiva (Puder et al., 1988; Desollador, 1990).

Las altas producciones se pueden obtener por vía a ésta ruta sintética.

Sin importar la fuente, la metanfetamina proviene del P2P rinde una mezcla racémica.

La potencia varía debido a que diversos contaminantes pueden ser introducidos en la mezcla de elaboración. Algunos de los contaminantes tienen propiedades fuertes como estimulantes (Soine, 1986), mientras que otros pueden ser absolutamente tóxicos, posiblemente más tóxicos que la anfetamina.

En los Estados Unidos, la ruta sintética del P2P ha sido substituida enteramente por la ruta del "fósforo rojo" y la toxicidad del P2P no es tan grande.⁽³²⁾

Pero la efedrina y pseudoefedrina se puede convertir a metanfetamina por la desalogenación reductora usando el fósforo rojo como catalizador.

Si la efedrina mientras que el punto de partida, los procesos generales de metanfetamina. La Pseudoefedrina también puede producir la dextrometanfetamina.

Sin importar el isómero producido, los contaminantes estarán presentes.

Al igual que con la ruta del P2P, alguno de estos contaminantes, particularmente como el 2-(fenilmetil) fenetilamina, puede también ser tóxico.

Desafortunadamente, el tema no se ha estudiado con gran detalle (Soine, 1989).

Las mezclas de difenidramina, de la clorferinamina, del dextrometorfan, del doxilamina, han sido empleadas.

Todos estos productos químicos, a excepción del clorferinamina, reacciona con fósforo rojo y ácido yodhídrico para formar una variedad de productos que se puedan detectar en el producto acabado.

La difenhidramina se convierte al difenilmetano, pero porque no se cristaliza, por lo menos no con las técnicas usadas para cristalizar metanfetamina, es poco probable que aparezca en el producto final.

Puede haber intermedarios y subproductos producidos que pueden ser tóxicos.⁽³²⁾

2a) IMPUREZAS EN LAS MUESTRAS QUE CONTIENEN METANFETAMINA

Es importante tener en cuenta que muchas de las drogas de diseño se elaboran en laboratorios clandestinos, sin condiciones de limpieza. Por ello, la pureza de la droga es muy dudosa, y las impurezas presentes podrían acarrear otros problemas insospechados. Además, en este tipo de drogas las mezclas y combinaciones son cada vez más comunes, lo que nos lleva a complicaciones diferentes para cada caso y dificulta el tratamiento.

Por otra parte, al buscar la manera de alcanzar los efectos de las drogas con medicamentos autorizados, se dificulta la lucha contra el tráfico y consumo de ellas.⁽⁶⁵⁾

Es frecuente que las muestras de metanfetaminas como anfetaminas contengan subproductos e intermedios resultantes del empleo de materias primas impuras, de reacciones incompletas y de una insuficiente purificación de los intermedios y del producto sintético final. Tales subproductos intermedios pueden proporcionar valiosa información sobre el método de fabricación ilícito. Conocer las impurezas es importante por muchas razones, pues hace posible su evaluación permite dar a la publicidad su peligro potencial y proporcionar tratamiento en caso necesario. La presencia o ausencia de impurezas específicas resulta útil para determinar el método sintético empleado y para averiguar si las muestras son de un origen común y/o de fabricación lícita ó ilícita.⁽⁴³⁾

Los tipos y cantidades de impurezas presentes dependen del método de síntesis, de las proporciones y de la fuente de materias primas, del tiempo de reacción y de la temperatura, de las condiciones de hidrólisis de los intermedios y de los procedimientos de purificación, en su caso, empleados.

La mayoría de las impurezas son de naturaleza débilmente básica o neutra y suelen estar presentes en el producto acabado a un nivel inferior al 2 o 3%.^(32,43)

Muchos son los métodos existentes para la síntesis ilícita de la anfetamina/metanfetamina. La reacción de "LEUCKART" viene siendo la más

utilizada, pues la síntesis es sencilla, rápida de buen rendimiento y no entraña un procedimiento especialmente peligroso.

Puede considerarse como una reacción en tres etapas: formilación, hidrólisis y purificación.

En el caso de la anfetamina, la condensación de fenil-2 propanona (P-2-P, bencilmetilcetona, BMK) con formamida, a veces en presencia de ácido fórmico, o mediante el empleo de formiato amónico, da lugar a varios productos de reacción secundaria. En la fase de hidrólisis se emplea ácido sulfúrico para hidrolizar el intermedio de N-formilamfetamina. La fase de purificación final comprende la destilación en corriente de vapor de agua o la extracción de anfetamina base con éter y precipitación como sulfato, seguido de lavado con uno o más disolventes orgánicos y/o recristalización del sulfato de anfetamina.

La metanfetamina puede prepararse en forma similar empleando metilamina y ácido fórmico o N-metilformamida en la fase de condensación. En la reacción de Leuckart han sido identificadas como las principales impurezas específicas de ese método la: N-formilamfetamina o la N-formilmetanfetamina y la 4-metil-5-fenilpirimidina.

Esas impurezas suelen estar presentes a niveles inferiores al 1%. Últimamente, se viene utilizando ácido fórmico en la reacción, lo que da lugar a la formación de N, N-di(β -fenilisopropil)amina (DPIA) y N-formil DPIA como principales impurezas en la anfetamina y N, N-di(β -fenilisopropil)metilamina (DPIMA) y N-formil-DPIMA en la metanfetamina sintetizada por el método de Leuckart.

Estas impurezas se han detectado a niveles de hasta el 3%. Se han determinado muchas otras impurezas, entre ellas piridinas de elevado punto de ebullición.

El P-2-P puede obtenerse en el comercio, pero su suministro es objeto de fiscalización en algunos países. Una síntesis clandestina, de ácido fenilacético y de anhídridoacético, da dibencilcetona como subproducto. Las impurezas tales como la dibencilcetona introducen otras impurezas en el producto final. Así, en anfetamina y metanfetamina sintetizadas de P-2-P impuro, se han detectado alfa-benciltilamina y alfa-bencil-N-metilfenetilamina.

Ambos subproductos tienen valores LD_{50} (Dosis letal 50%) menores que la anfetamina, lo que da idea del posible peligro de las drogas impuras que se obtienen en la calle.^(29,43)

2b) ANÁLISIS DE MATERIALES QUE CONTIENEN METANFETAMINA

MUESTREO

La principal finalidad de los procedimientos de muestreo es posibilitar un análisis químico correcto y útil. Debido a que la mayoría de los métodos - cualitativos y cuantitativos- utilizados en los laboratorios forenses para el examen de drogas requieren partes de alícuotas de material muy pequeñas, es esencial que esas pequeñas partes alícuotas sean enteramente representativas del todo al que correspondan.



FIG. 7-(Ref. 65)

El muestreo deberá realizarse con arreglo a los principios de la química analítica establecidos, por ejemplo, en las farmacopeas nacionales o por organizaciones tales como Asociación de Químicos Analistas Oficiales.⁽⁴³⁾

Puede haber casos en que, por razones jurídicas, no puedan seguirse las reglas normales de muestreo y homogeneización.

A fin de economizar recursos y tiempo valiosos, los analistas forenses deberán siempre que sea posible, utilizar un sistema de muestreo aprobado y reducir así el número de determinaciones cuantitativas necesarias. Para facilitar dicho método, el analista forense tal vez necesite discutir cada caso en particular tanto con los oficiales que hayan aprehendido la droga como con el personal jurídico con quien trabaja.

Pueden encontrarse muestras de metanfetamina en forma de polvo, sustancias gomosas, tabletas y cápsulas procedentes de fuentes lícitas e ilícitas. La metanfetamina base es líquida y ésta así como soluciones de las formas salinas se encuentran con frecuencia en el mercado ilícito.^(31,43)

2c) POLVOS

A) TOMA DE MUESTRAS DE MATERIAL CONTENIDO EN UN SOLO EMBALAJE

El caso más sencillo de muestreo es aquel en el que la sustancia a analizar se encuentra en un solo embalaje, en el caso de la metanfetamina lo más frecuente es que se presenten en forma de polvo. La sustancia deberá retirarse de su envase o envoltorio y colocarse en una bolsa limpia de plástico transparente, tras lo cual se procederá a pesarla para obtener su peso neto. La sustancia deberá homogeneizarse perfectamente antes de someterla a una serie de ensayos químicos, aunque en ésta fase pueden efectuarse ya ensayos de identificación presuntiva si se creé que el muestreo ó la homogeneización llevará tiempo y si aún existen dudas en cuanto a la identidad de la sustancia. La forma más sencilla de homogeneizar una materia en polvo es agitarla bien dentro de la bolsa de plástico transparente en que se haya colocado. Si el polvo contiene agregados, éstos deberán disgregarse haciéndolos pasar por tamices cada vez más finos ó machacándolos en un mortero con un pistilo o bien, mediante el empleo de una mezcladora .⁽⁴³⁾

B) TABLETAS Y CAPSULAS

ORIGEN ILICITO

En el caso de los preparados ilícitos, el control de calidad puede considerarse inexistente. Cabe mencionar importantes variaciones cuando la sustancia se presenta en forma de tabletas, aunque en la mayoría de los casos, parte del constituyente activo estará presente en cada tableta. Es por tanto necesario examinar envases o unidades individuales.



FIG.8- TABLETAS (REF.66)



FIG.9- CAPSULAS (REF.68)

C) RESIDUOS PRESENTES EN JERINGAS U OBJETOS DE VIDRIO DE LABORATORIOS CLANDESTINOS

Debido a las cantidades de trazas de metanfetamina que suelen hallarse presentes en las jeringas hipodérmicas aprehendidas a los usuarios o en los objetos de vidrio y otro equipo hallados en laboratorios clandestinos, el analista no deberá intentar realizar ensayos presuntivos, sino utilizar directamente procedimientos analíticos concluyentes.

Lavar la jeringa o los objetos de vidrio con una cantidad mínima de metanol y concentrarlo a sequedad bajo una corriente de nitrógeno. Efectuar a continuación los ensayos previstos.⁽⁴³⁾

III. EPIDEMIOLOGIA

El hecho de que los psicoactivos actúen como remedios o como venenos depende de:

- 1) su grado de pureza,
- 2) las dosis y las modalidades de empleo,
- 3) las condiciones de acceso y las pautas culturales de consumo,
- 4) el estado físico, emocional, mental del usuario.

Los mismos psicoactivos pueden resultar benéficos o dañinos, terapéuticos o tóxicos, según quien, cuando, cuanto, cómo y con qué fin los consuma. ^(26,64)

A) DROGAS EN MEXICO

Actualmente, el consumo de metanfetaminas se perfila como el enemigo a vencer en los próximos años; esto por encima de la cocaína, ante su incremento, pasó de 5 a 26.5 por ciento en la ciudad de México, entre 2005 y 2006.

Un estudio realizado por los Centros de Integración Juvenil, señaló que de 113 muchachos que acudieron a solicitar información, 112 habían probado alguna vez metanfetaminas (como el éxtasis). Es una cifra alarmante, sobre todo si se considera que 51% de esos jóvenes consideró que esa droga era la que más impacto tenía en su vida. Además, 36.7% la consideró su droga favorita. Esto sugiere que al menos la mitad de quienes prueban las anfetaminas se vuelven adictos a alguna droga, y la tercera parte de ellos las siguen consumiendo hasta que buscan ayuda profesional para rehabilitarse. ⁽³³⁾

Las metanfetaminas (denominados recientemente fármacos de diseño), que comparten efectos farmacológicos análogos se han desarrollado en los últimos años, son drogas estimulantes sumamente adictivas, cuyo consumo ha alcanzado proporciones epidémicas, causa cambios prolongados en el cerebro que se han asociado con el deterioro de la memoria y la coordinación motriz, según dice un estudio publicado en el número de marzo de 2001 de la Revista Norteamericana de Psiquiatría. Los investigadores encontraron que estos efectos se perciben incluso en adictos a la metanfetamina que han estado alejados de la droga durante 10 o más meses. ^(7,65)

IV. FARMACOCINÉTICA:

Las anfetaminas presentan una buena absorción a través de las membranas biológicas, ya que en su molécula no tienen los grupos catecol y las hace menos hidrosolubles.

Las anfetaminas, por tanto, son absorbibles por vía oral y atraviesan la barrera hematoencefálica y placentaria.

No son metabolizadas por las monoaminooxidasas (MAO) ni por las catecol-o-metil transferasas (COMT), aumentando de esta manera la duración de sus efectos en el organismo. Se eliminan por la orina en un 50-60% en forma libre, de ahí que a veces los drogadictos ingieran la propia orina.⁽⁵⁾

1) MECANISMO DE ACCION

Las anfetaminas pertenecen al grupo de las aminas simpaticomiméticas de acción indirecta, facilitando la liberación de neurotransmisores (noradrenalina y dopamina fundamentalmente) de sus depósitos intraneuronales.

De hecho, las anfetaminas no producen efectos si previamente se destruyen las terminales nerviosas o se vacían los depósitos. Las acciones periféricas de las anfetaminas parecen ser debidas a la liberación de noradrenalina y adrenalina, mientras que las centrales se encuentran directamente relacionadas con la liberación de dopamina.

Las anfetaminas presentan el fenómeno conocido como taquifilaxia (tolerancia aguda), que consiste en que la administración es muy continua.

Tras un intervalo prolongado en el cual no se administren anfetaminas se puede recuperar nuevamente la respuesta. La explicación de este fenómeno la hallamos en su propio mecanismo de acción; lógicamente, si las administraciones son contínuas y próximas unas a otras se producirá un progresivo vaciamiento de los neurotransmisores adrenérgicos y dopaminérgicos ,que pueden llegar al vaciamiento completo.

2) ACCIONES FARMACOLÓGICAS:

Las acciones farmacológicas de la anfetamina se pueden agrupar fundamentalmente en dos, aquellas que se desprenden de su acción en las uniones neuro-efectoras del simpático y las que son consecuencia de su acción a nivel del sistema nervioso central. La forma d es más activa sobre el sistema nervioso central, mientras que las formas /son más activas a nivel periférico.

3) APARATO CARDIOVASCULAR:

La anfetamina produce vasoconstricción periférica, y como resultado de ello, un aumento de la presión arterial tanto sistólica como diastólica . Aumenta la frecuencia cardiaca por acción betaadrenérgica. El volumen minuto no suele alterarse con las dosis terapéuticas. El isómero levógiro es más potente que el dextrógiro, a dosis elevadas producen arritmias.

4) USO TERAPEÚTICO

La metanfetamina es un estimulante clasificado en la "Schedule II", lo cual significa que la droga tiene un elevado potencial de abuso y es disponible solamente por medio de recetas médicas que no se pueden renovar. Existen algunas razones médicas aceptables para el uso de esta droga, tiene un amplio uso como broncodilatador, en el tratamiento de la narcolepsia, el desorden caracterizado por déficit de atención, y para uso, a corto plazo, del control de la obesidad; pero estos usos médicos son limitados.

La metanfetamina se utiliza en la terapéutica está incluida en las listas de sustancias controladas, su venta requiere de receta médica. Y se emplea en el tratamiento de la narcolepsia (ataques súbitos de sueño) así como en el tratamiento contra la obesidad y ocasionalmente contra la depresión.

La metanfetamina es un poderoso agente simpaticomimético con indicaciones terapéuticas.

Cuando está indicado para el uso terapéutico, de 5 a 60 mg o 5 a 20 mg de anfetamina o metanfetamina. Respectivamente, se administran oralmente.

Su medicación como es el caso del metilfenidato (Ritalin), fluctúan entre los 10 y los 20 mg; dosis altas entre 50 y 60 mg; mientras las dosis letales sin haber adquirido tolerancia previa se calculan al rededor de los 100 mg. En el caso de la fenmetracina (Prelu-din), las dosis bajas van de los 25 a los 40 mg, las medias de los 50 a 70; las altas de los 80 a los 100 mg; consumir más de esta cantidad en sujetos sin tolerancia puede ser fatal.⁽¹⁵⁾

5) COMPOSICIÓN QUÍMICA

La adición de un grupo de metilo en el átomo de nitrógeno de la anfetamina da lugar a la metanfetamina.^(43,64) (FIG. 5)

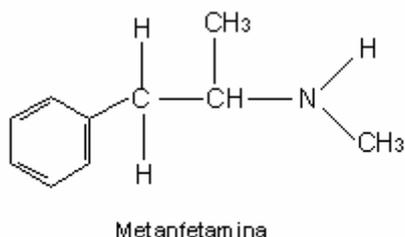


FIG. 5- ESTRUCTURA DE LA METANFETAMINA (Ref. 32)

METANFETAMINA
FORMULA CONDENSADA: C ₁₀ H ₁₅ N
PESO MOLECULAR: 149.2 g/mol
PUNTO DE FUSIÓN: 170-175(°C)

CLORHIDRATO DE METANFETAMINA
FÓRMULA CONDENSADA: C ₁₀ H ₁₅ N. HCl
PESO MOLECULAR 185.7 g/mol
PUNTO DE FUSIÓN: 170-175(°C)

SOLUBILIDAD:

	BASE	CLORHIDRATO
AGUA	LIGERAMENTE SOLUBLE	SOLUBLE
ETANOL	SOLUBLE	SOLUBLE
ETER DIETILICO	SOLUBLE	INSOLUBLE
CLOROFORMO	SOLUBLE	SOLUBLE

Las designaciones químicas posibles para la metanfetamina incluyen el N- α -dimetilbenzenetamina, la d-N- α -dimetilfenetilamina, y la d-desoxiefedrina.

La droga se ha vendido bajo muchos nombres como (Desoxyn, Hiropon, Isofen, Methedrine, (por mencionar solo algunos).

Su fórmula condensada es C₁₀H₁₅ N y su peso molecular es 149.2g/ mol.

El cual está constituido por 80.4% de carbono, 10.13% de hidrógeno, y 9.39% de nitrógeno con un punto de fusión de 170 a 175°C.

El punto de fusión bajo permite que sea fumado, sin importar el tamaño del cristal (Sekine y Nakahara, 1987).

Los cristales tienen un sabor amargo y son solubles en agua, alcohol, cloroformo y Freón; la metanfetamina no es soluble en éter.

La manipulación del anillo fenilo de la anfetamina produce fenfluramida el cual, hasta hace poco tiempo, era un anoréxico extensamente prescrito. La manipulación de la cadena lateral rinde una serie de compuestos con grados que varían en la actividad simpaticomimética.^(32,40)

V. TOXICOCINÉTICA:

1) EXPOSICION:

A) VIAS DE ADMINISTRACION:

La metanfetamina puede ser administrada por vía oral, intranasal (inhalando el polvo), intravenosa (inyectándose) o pulmonar (fumándola ó inhalándola). Inmediatamente después de fumarla o inyectarla por vía intravenosa, el usuario experimenta una sensación intensa llamada "rush" o "flash" en inglés, que dura pocos minutos y que al parecer es sumamente placentera para los adictos.

El uso oral o intranasal produce euforia, es decir, un estímulo que no llega a la intensidad del "rush". Los usuarios se pueden convertir en adictos en poco tiempo, usándola cada vez con más frecuencia y en dosis mayores. ^(1,18,33)

2) ABSORCION:

La absorción principal de las metanfetaminas, se lleva a cabo en el tracto gastrointestinal y en sitios de administración parenteral.

Las personas que se administran por vía intravenosa la metanfetamina usualmente disuelven las tabletas, o bien, emplean la metanfetamina cristalizada, preparada en laboratorios clandestinos.

Posteriormente de la administración de la inyección intravenosa, se tiene el 100% de la dosis en circulación sistémica. La sangre es un medio de transporte y es así como se distribuye la droga. Después de la administración oral de las metanfetaminas, su absorción es muy buena y se distribuye a lo largo del cuerpo en órganos y tejidos. ^(18,33)

3) DISTRIBUCION:

Después de ser administrado por vía intravenosa o inhalada, se incorpora rápidamente al cerebro.

Los efectos de la metanfetamina pueden durar de 6 a 8 horas. Después de la "sensación eufórica" inicial, hay un estado de alta agitación en algunos individuos que los puede conducir a que se comporten violentamente.

En una dosis administrada oralmente de 10 mg se encuentran resultados de 30ng/ml de concentraciones plasmáticas 1 hora después de haber sido ingerido (Leibsh et al., 1970).

Los niveles máximos en la sangre de la metanfetamina después de ser fumada o inyectada eran comparables, extendiéndose a partir del 50 a 100 ng/ml.

Los niveles de metanfetamina en saliva eran muy altos después de fumar, pero los niveles de la anfetamina de la saliva eran valores de trazas (Cook et el al., 1993).^(19,21)

4) METABOLISMO

Se dice que los disturbios en el comportamiento sicopático, que pueden ocurrir, debido a la liberación de la dopamina de las neuronas dopaminérgicas y también a la liberación de serotonina de las neuronas de los triptaminérgicos situados en el área mesolímbica del cerebro.

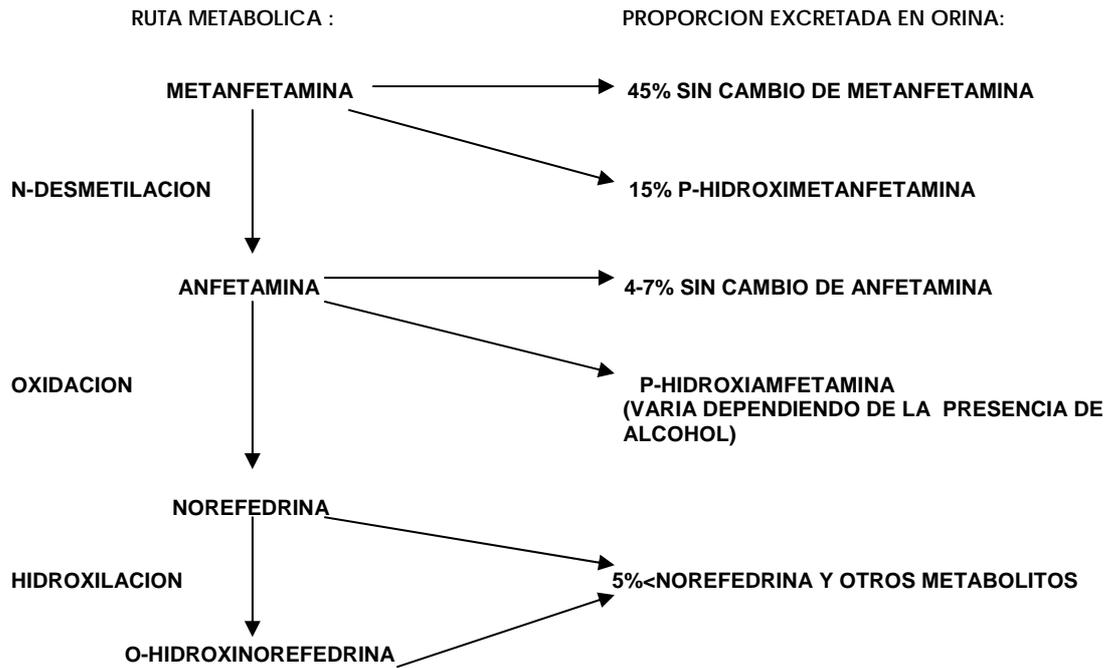
La anfetamina y metanfetamina ocurren como los isómeros y estereoisómeros estructurales.

Los isómeros estructurales son compuestos con la misma fórmula empírica por un diverso arreglo atómico, metanfetaminas y fentermina.

La metanfetamina tiene un período de vida media , entre 11 y 12 horas.

Se eliminan de la sangre por diversas rutas.

Aproximadamente el 20% es N-desmetilada para formar los derivados de la anfetamina y de la efedrina que son también psicoactivos (ver cuadro siguiente). (Caldwell et al., 1972).



METABOLISMO DE LA METANFETAMINA:

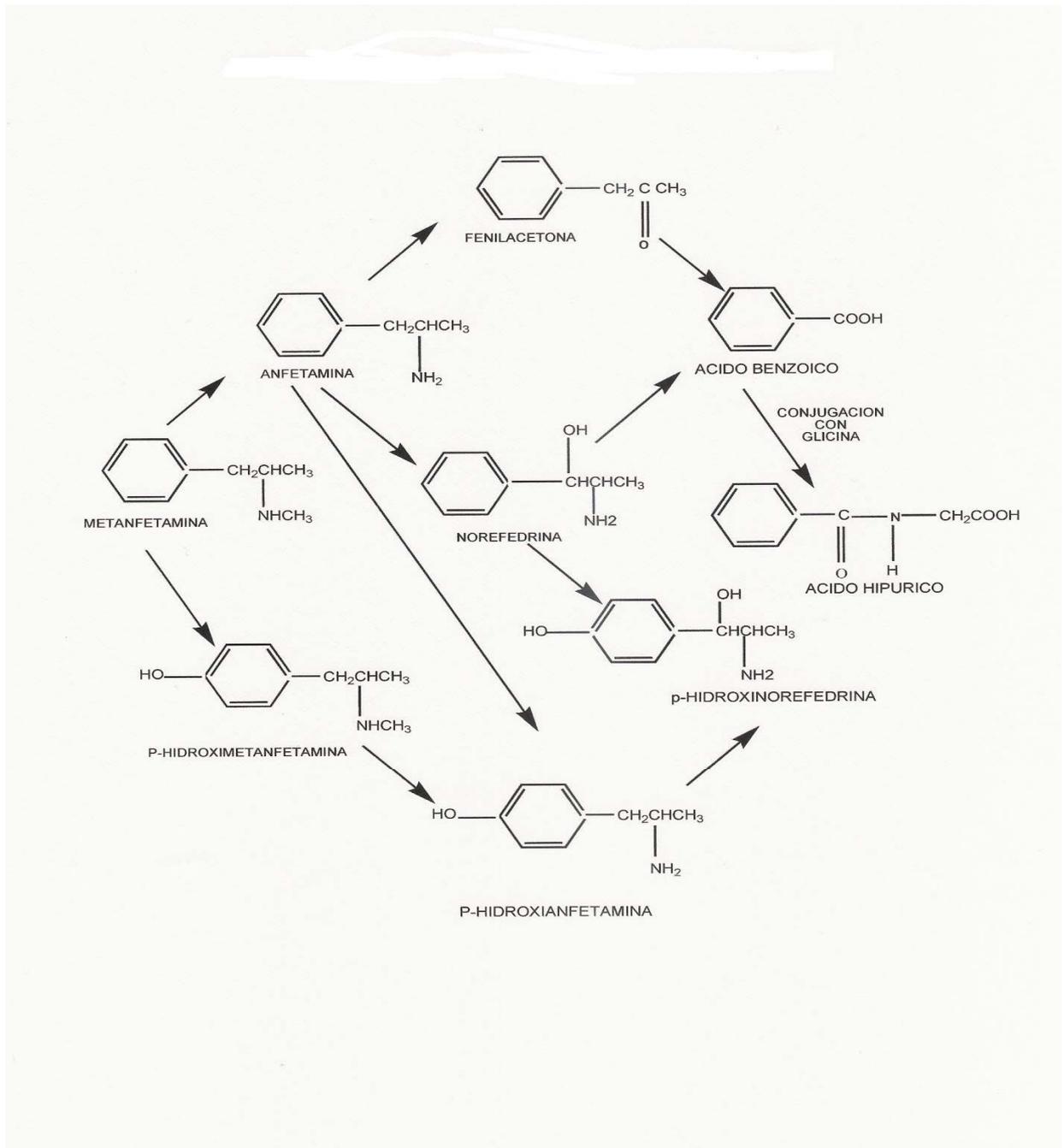
LA METANFETAMINA ES DESMETILADA PARA PRODUCIR LA ANFETAMINA. LA EFEDRINA Y OTROS ANALOGOS, NO SE CONVIERTEN EN ANFETAMINA.

Estos compuestos son metabolizados más a fondo por una combinación de la desaminación, hidroxilación, y conjugación.

Los resultados de varios estudios clínicos y de la realización de la autopsia sugieren que de 10 al 20% de una dosis dada de la metanfetamina se convierta a anfetamina (Karch et al., 1999).

La anfetamina es metabolizada por desaminación, oxidación e hidroxilación. ⁽³³⁾

FIG. 10- Donde se ilustra el esquema metabólico de la anfetamina.



La desaminación produce metabolitos inactivos, fenilacetona; el cual es otro oxidado a ácido benzoico y entonces excretado en orina como ácido hipúrico y conjugados glucorónicos.

Además, la anfetamina es también convertida a norepinefrina por oxidación y entonces éste metabolito y el origen del compuesto son: p-hidroxilada.

Varios metabolitos, incluyendo norefedrina, es metabolito hidroxilado y la hidroxianfetamina, son farmacológicamente activas.

La excreción de anfetaminas depende del pH urinario.

En hombres saludables, quienes fueron administrados con 5 mg de la metanfetamina d, l- anfetamina aproximadamente el 90% de la dosis fue excretada en orina dentro de los 3 o 4 días posteriores.

Aproximadamente el 70% de la dosis fue excretada en la orina en 24 horas y el 30% sin cambio en la droga.

Esto fue incrementando a 74% en condiciones ácidas y reducida al 1% en orina básica.

Por debajo de las condiciones normales, menores al 1% es excretado como fenilacetona del 16 al 28% como ácido hipúrico, el 4% como benzoilglucoronido, 2% como norefedrina, menor al 5% como p-hidroxinorefedrina y del 2 al 4% como p-hidroxianfetamina. La l-anfetamina no es totalmente metabolizada como el d- isómero.

En presencia de la orina ácida, la eliminación renal de anfetamina se incrementa significativamente.

La intensidad de psicosis se encontró la correlación equivalente de polaridad básica con la concentración plasmática de anfetamina.

Estos sugieren que esos metabolitos pudieran jugar un papel importante en el desarrollo de psicosis paranoica en el uso crónico de anfetaminas.⁽³³⁾

5) ELIMINACION

La metanfetamina empieza a aparecer en la orina en 20 minutos después de su administración.

La vida media de eliminación en plasma de anfetamina esta en un intervalo de 8 a 12 horas. Mientras que la metanfetamina tiene una vida-media larga, de casi 12 horas.

Por un cierto periodo, la metanfetamina se elimina como droga inalterada un 44% y como su mayor metabolito la anfetamina, de 6-20% y 4-hidroxianfetamina 10%, también se elimina norefedrina y 4-hidroxinorefedrina.

La proporción de la excreción renal es influenciada fuertemente por el pH de la orina y por el flujo de la misma.⁽⁴⁷⁾

VI. TOXICODINAMIA

A nivel neuronal los efectos de la anfetamina y metanfetamina recientemente han sido objeto de numerosas investigaciones. De ellas se ha concluido que la anfetamina actúa en las sinapsis que utilizan aminas biogénicas (dopamina, norepinefrina y serotonina [5-HT]), en particular, con un efecto inhibitor muy potente sobre la recaptura de la dopamina y, en menor medida, de la norepinefrina y la serotonina (figuras 11 y 12).

Los neurotransmisores, después de que han actuado para comunicar las neuronas, deben ser eliminados de su sitio de acción. Si esto no ocurre, el neurotransmisor sigue actuando, lo que da como resultado una función sostenida de las sinapsis en las que actúa y, por ende, una hiperfunción de estas sinapsis. A causa de estas observaciones, actualmente los investigadores estudian con detalle la estructura y las características de estos transportadores, con la idea de sintetizar compuestos que puedan competir con la anfetamina, impidiendo su unión con el transportador, pero que después permitan que el transportador cumpla con su función natural de eliminar el neurotransmisor de la sinapsis. ^(26,66)

Mediante los experimentos de administración de anfetaminas y cocaína en animales, se ha concluido que las sinapsis cuya función se altera por los efectos de la droga parecen estar localizadas en el sistema límbico. ⁽³³⁾

Estas estructuras están relacionadas con los centros de regulación del sueño, del apetito y con aquellas funciones menos definidas y relacionadas con patrones emotivos como la autoestima, la capacidad de comunicación con los demás, o con funciones intelectuales, como la capacidad de concentración, de atención y de alerta. Además de estos circuitos, existe también un efecto en vías asociadas con el movimiento.

A nivel sináptico, la metanfetamina tiene, como la cocaína, efectos en las sinapsis que emplean las catecolaminas como neurotransmisores (dopamina, DA, norepinefrina, NE y serotonina, 5-HT). La acción de las metanfetaminas ocurre a varios niveles (Figuras 11 y 12):

1) Inhiben la monoaminooxidasa (MAO) que es la enzima que degrada estas aminas. Al estar inhibida la enzima, las aminas no se destruyen y la neurona se llena del neurotransmisor que comienza a fugarse hacia la sinapsis.

2) Aumentan la liberación de los neurotransmisores que están almacenados en las vesículas.

3) Inhiben la recaptura de las aminas, al igual que la cocaína y

4) Activan el receptor.

Todos estos efectos hacen que la sinapsis esté más llena y por más tiempo con las aminas y, además, como el receptor está activado, el resultado final es un hiperfuncionamiento de la sinapsis (figuras 11 y 12).

En la figura 11 se ilustran los efectos de las anfetaminas en la norepinefrina (NE) y en la figura 12 en la serotonina (5-HT).

Las acciones de las anfetaminas se localizan en los mismos circuitos neuronales que se afectan por la cocaína.^(10,12,19)

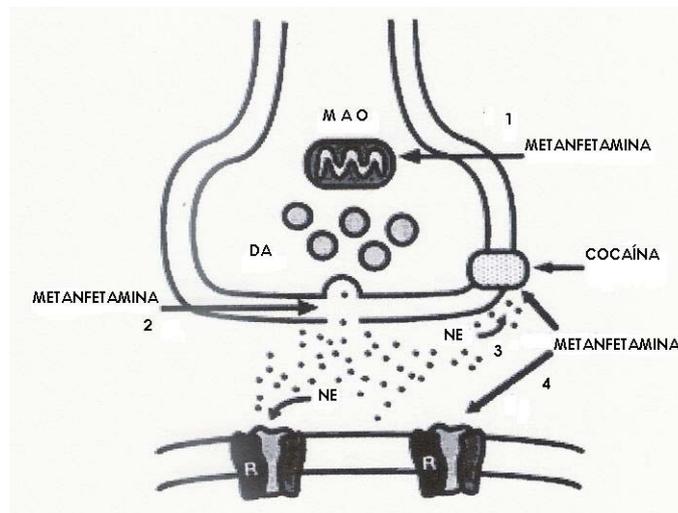


FIG.11- La metanfetaminas modifican la comunicación entre las neuronas que usan la dopamina (DA) y la norepinefrina (NE) como neurotransmisores. La figura ilustra el sitio de acción de la droga a nivel de la sinapsis.

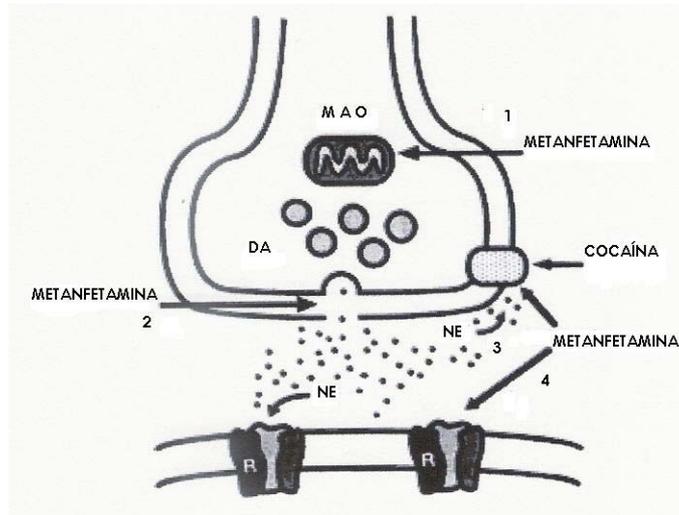


FIG.12- La metanfetaminas y la cocaína también actúan a nivel de la comunicación entre las neuronas que utilizan la serotonina (5-hidroxitriptamina) como neurotransmisor. Estas neuronas son, asimismo, el sitio donde actúan las drogas alucinógenas LSD y psilocibina.

VII. MANIFESTACIONES CLINICAS TOXICOLOGICAS

-TOXICIDAD EN EL ORGANISMO:

La metanfetamina tiene efectos tóxicos. Los efectos tóxicos de la anfetamina no son más que la exacerbación de los efectos farmacológicos y, por lo general, son producidos por una dosificación excesiva.

Aparece una serie de efectos centrales caracterizados por inquietud, temblor, hiperactividad, irritabilidad, debilidad, insomnio, fiebre y euforia en algunas ocasiones.

Entre las manifestaciones tóxicas más importantes como resultado de sus efecto periféricos podemos citar: manifestaciones cardiovasculares como cefaleas, rubor, hipertensión, arritmias cardíacas, cuadros de angina y colapso circulatorio; alteraciones en el aparato digestivo como anorexia, náuseas, vómitos, diarreas y dolores abdominales. El cuadro puede terminar con convulsiones, coma y hemorragias cerebrales.

En los animales, una sola dosis alta de la droga ha revelado un gran daño a los terminales de los nervios en las regiones del cerebro que contienen dopamina. Se cree que el gran desprendimiento de dopamina producida por la metanfetamina contribuye a estos efectos tóxicos en los terminales de los nervios del cerebro. Dosis altas de la droga pueden elevar la temperatura del cuerpo a niveles peligrosos, a veces mortales, y también pueden causar convulsiones.

Además de ser adictos a la metanfetamina, los consumidores crónicos de la droga revelan síntomas que pueden incluir comportamiento violento, ansiedad, confusión, e insomnio. También pueden demostrar varias características psicóticas, incluyendo la paranoia, alucinaciones auditivas, ánimo alborotado, y delirio. Además, la paranoia puede provocar pensamientos de homicidio y/o de suicidio.

Las metanfetaminas actúan en el cerebro, liberando altos niveles del neurotransmisor conocido como "dopamina", que estimula las células

cerebrales y mejora el estado de ánimo y los movimientos del cuerpo, sin embargo, también parece tener un efecto neurotóxico, que daña las células cerebrales que contienen “dopamina” y “serotonina” que es otro neurotransmisor.

Es una droga que genera adicción desde su inicio y con el tiempo y el uso constante, la reducción de los niveles de dopamina en el cerebro ocasionan síntomas parecidos a los de la enfermedad de Parkinson, un trastorno grave que afecta el control del movimiento.

Entre sus efectos inmediatos en el sistema nervioso central están la prolongación del estado de vigilia, mayor actividad física, reducción del apetito, aumento de la frecuencia respiratoria, hipertermia y euforia. Otros efectos incluyen irritabilidad, insomnio, confusión, temblores, convulsiones, ansiedad, paranoia y agresividad. La hipertermia y las convulsiones pueden causar la muerte.

Además, las metanfetaminas provocan problemas respiratorios, aumentan la frecuencia cardíaca y la tensión arterial y puede causar lesiones irreversibles de los vasos sanguíneos cerebrales y provocan anorexia extrema. Su uso puede ocasionar colapso cardiovascular y muerte instantánea.

También los adictos pueden experimentar varias características psicóticas, como la paranoia, alucinaciones auditivas, ánimo alborotado y delirio, además de sensaciones como que insectos les caminan sobre la piel. Además pueden tener pensamientos de homicidio y/o de suicidio.^(27,31,32)

- TOXICIDAD PULMONAR

En la larga serie de autopsias relacionadas a muertes por metanfetamina el edema pulmonar estuvo presente por encima del 70%, neumonía en 8% y enfisema en 5% de todos los casos.

La administración frecuente por vía intravenosa resultan en atrapar la reducción del tamaño vascular del pulmón y un incremento en la resistencia pulmonar vascular.^(10,32)

- TRACTO GASTROINTESTINAL

El abuso prolongado de la metanfetamina está asociado con daños en el hígado. En estudios realizados por Karch et al.(1999), en los tejidos grasos en hígado fueron los más evidentes en todos los casos en un 15.4%, cirrosis cerca del 9%, infiltraciones celulares (triaditis) en un 6% y hepatitis en un 5%.

La hepatitis y las infiltraciones por triaditis se encuentran ambas en personas que se inyectan por vía intravenosa la metanfetamina.

La relación que existe entre las úlceras gastrointestinales, particularmente de el duodeno, y el uso de la metanfetamina; existen, pero la conexión no es tan cercana, es notable que se vean en consumidores de cocaína, ni la frecuencia de ésta complicación aparece en un incremento como mucho aunque podría ser una expectación dando un incremento en la popularidad en el abuso de la metanfetamina (Pecha et al., 1996).

Las hemorragias en el páncreas aparecen con más frecuencia en consumidores de metanfetamina, (Pech et al., 1999), y en las mismas condiciones en las que fueron reproducidas en animales experimentales.

Ratas administradas diariamente por vía intravenosa, con metanfetamina tuvieron hemorragias eventuales, así como necrosis, destrucción de células, infiltraciones, dilatación de vasos sanguíneos, edema intersticial, (Ito., et al., 1997).^(13,21,32)

VIII. LEY GENERAL DE SALUD

La metanfetamina se encuentra clasificada en la Ley General de Salud en el capítulo VI, Substancias Psicotrópicas en el artículo 245 el cual nos indica lo siguiente:

En relación con las medidas de control y vigilancia que deberán adoptar las autoridades sanitarias, las sustancias psicotrópicas se clasifican en cinco grupos; de los cuales la metanfetamina está clasificada en el:

Grupo II: Las que tienen algún valor terapéutico, pero constituyen un problema grave para la salud pública, dentro de los cuales encontramos a la metanfetamina.^(36.1)

IX. PERFIL ANALITICO

En años recientes, se han desarrollado pruebas cuantitativas para detectar drogas, que son de utilidad para diagnósticos en emergencias por sobredosis de drogas, para detectarlas en atletas y caballos de carreras, en toxicología, identificación de muestras que se poseen ilegalmente y otras aplicaciones.

Las determinaciones constan de dos pasos: un procedimiento de aislamiento y purificación y el análisis propiamente dicho.

Las técnicas de separación que más se emplean son la extracción con disolventes.

Las técnicas de medición espectrofotométrica son especialmente útiles para determinadas drogas.

La química analítica se divide en dos ramas principales: cualitativa y cuantitativa. El análisis cualitativo determina *qué* tipo de constituyente o constituyentes se encuentran en la muestra analítica, y el análisis cuantitativo determina la *cantidad* de determinada sustancia que se encuentra en la muestra. En éste último caso puede conocerse la composición de la muestra; de lo contrario el analista deberá efectuar una prueba cualitativa.

Con la instrumentación y gran variedad de mediciones químicas disponibles en la actualidad, puede lograrse gran especificidad o la selectividad necesaria para que las mediciones cuantitativas también sirvan como mediciones cualitativas.

No obstante, las pruebas cualitativas sencillas suelen ser más rápidas que los métodos cuantitativos.⁽²⁴⁾

1) EL PROCESO ANALITICO

El proceso analítico sigue una secuencia lógica:

- 1) Planteamiento del problema
- 2) Tratamiento de la muestra.
- 3) Realizar identificación y/o cuantificación de la muestra ó analito
- 4) Elaboración de un documento con los resultados incluidos.

2) MANEJO DE LA MUESTRA:

Es necesario tomar ciertas precauciones para manejar y guardar Muestras, con el objeto de evitar o minimizar la contaminación, pérdidas y descomposición.

En general, es necesario evitar contaminación y alteración de la muestra por:

- 1) El recipiente
- 2) La atmósfera
- 3) La luz

En ciertos casos, la muestra debe de protegerse de la atmósfera o de la luz, así como es necesario considerar la estabilidad de la muestra.

3) MEDICION DE LA MUESTRA:

Generalmente se debe saber la cantidad de muestra que se toma para analizar.

Esto se logra *pesándola o determinando su volumen*, dependiendo de si el analista desea saber la cantidad de sustancias que se van a determinar por unidad de peso o por unidad de volumen en la masa total de la cual se tomó la muestra.^(24,43)

4) METODOS DE SEPARACIONES ANALITICAS

Pocas son las técnicas para mediciones utilizadas en el análisis químico; son específicas para cada especie química; como consecuencia, una parte importante de la mayoría de los análisis se relaciona con especies extrañas que pueden atenuar la señal del analito. Una sustancia que afecta una señal analítica se dice que es una *interferencia o un interferente*.

Algunos métodos generales que se utilizan para tratar las interferencias en los análisis, entre ellos están:

- 1) Enmascaramiento.
- 2) Precipitación química o electrolítica
- 3) Destilación.
- 4) Extracción con disolventes.**
- 5) Intercambio iónico
- 6) Cromatografía.
- 7) Electroforesis.⁽⁵²⁾

METODOS PARA ELIMINAR INTERFERENCIAS EN UN ANALISIS QUIMICO:

METODO	BASES DEL METODO
1)Enmascaramiento	Inmovilización del interferente como un complejo no reactivo.
2)Separación mecánica de fase a)Precipitación y filtración b)Destilación C)Extracción d)Intercambio iónico	Diferencia en la solubilidad de los compuestos formados. Diferencia de la volatilidad de los compuestos Diferencia de la solubilidad en dos líquidos inmiscibles Diferencia de la estabilidad de los reactivos con una resina de intercambio iónico
3)Cromatografía	Diferencia de la velocidad de movimiento de un soluto a través de una fase estacionaria.
4)Electroforesis	Diferencia de la velocidad de migración en un gradiente de campo eléctrico.

5) SEPARACION PREVIA DE LA DROGA CON EXTRACCION POR DISOLVENTES

ETAPA EXTRACTIVA:

El fundamento de ésta etapa analítica es extraer el principio activo buscado por disolución en un disolvente orgánico, previa destrucción proteica y favoreciendo el coeficiente de reparto por medio de salinización y/o cambios de pH de la fase acuosa.

Aunque puede emplearse intercambio iónico y otros procedimientos de separación para la purificación de la muestra antes de efectuar el análisis cromatográfico, el método que más se emplea es la *extracción con disolventes líquido-líquido*.

En los métodos de extracción de los distintos tipos de drogas se extraen de una solución acuosa a distintos valores de pH con un disolvente como el cloroformo ó el éter .

Cuando se necesita efectuar análisis cuantitativo los extractos del éter no deben inyectarse al cromatógrafo de gases, porque la precisión baja debido a que el éter es volátil y se evapora durante la inyección.

El extracto puede evaporarse y redisolverse en cloroformo ó metanol para analizarlo por cromatografía de gases.^(24,51)

La mayoría de las drogas pertenecen a uno de los tres grupos de extracción que se basan en el pKa y solubilidad.

- Bases orgánicas
- Acidos orgánicos
- Neutros

Las dos primeras pueden existir en forma “libre” o como sales.

Las formas “libres” son altamente solubles en disolventes orgánicos, mientras que las sales son solubles en agua. Por tanto, las drogas ácidas se extraerán con disolventes orgánicos de soluciones ácidas y las drogas básicas se extraerán de soluciones alcalinas por que en éstas condiciones no se neutralizarán y no habrá formación de sales.

Generalmente, las drogas neutras se pueden extraer a cualquier pH.

Las sustancias ácidas incluyen barbituratos y salicilatos, mientras que las sustancias básicas incluyen aminas y alcaloides.

Los alcaloides se extraen al pH aproximado de 9 y las anfetaminas y fenotiazinas a pH mayor de 10.

En la extracción de los distintos grupos, a cada pH, se produce cierto entrecruzamiento; por tanto, para recuperar cuantitativamente a cada grupo puede ser necesario efectuar extracciones en muestras distintas a cada pH, teniendo en cuenta que cada extracto puede contener algunos de los otros tipos de drogas; de lo contrario pueden combinarse los extractos de una sola muestra.

Generalmente las drogas en forma de polvo o en tabletas se disuelven en solución de KOH y HCl y después se efectúa la extracción a pH apropiado.

(50,52)

6) EXTRACCION LIQUIDO-LIQUIDO:

Es un proceso por el cual se transfiere uno o más solutos de una fase a otra, generalmente entre dos líquidos.

Se emplea una fase acuosa y una fase orgánica no miscible.

La fase orgánica puede ser más densa o menos densa que la fase acuosa.

Propiedades deseadas:

- No tóxico.
- Ópticamente transparente.
- Más denso que el agua.
- Baja tendencia a formar emulsiones.

Solventes empleados:

- Cloroformo CHCl_3
- Tetracloruro de carbono CCl_4
- Benceno C_6H_6
- Alcohol isopropílico $\text{CH}_3\text{CHOHCH}_3$
- Eter dietílico $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$

Los métodos de extracción implican la transferencia de un soluto entre dos fases líquidas casi inmiscibles, el dispositivo empleado para extracciones simples se llama embudo de separación.

La forma de gotero facilita el control sobre el flujo a la salida del embudo. Las llaves y tapones de teflón son los más útiles para su empleo con solventes que disuelven las grasas ordinarias que se emplean con las llaves de vidrio.⁽⁶⁰⁾

Esta técnica está basada en la propiedad de la solubilidad, respecto a dos disolventes distintos. Se espera que una de las sustancias presentes en la muestra sea más afín a uno de los disolventes, en cuyo caso puede lograrse la separación.

Embudo de separación.

La mezcla que contiene la sustancia por separar y el disolvente (insoluble en el otro líquido) se agitan vigorosamente. Se espera que la sustancia migre de la mezcla original al disolvente, con lo que se separará el resto de los componentes no solubles en el disolvente.⁽²³⁾

En la extracción con disolvente se distribuye un soluto entre dos fases líquidas inmiscibles. Esta técnica es muy útil para efectuar separaciones muy rápidas y “limpias”, tanto de sustancias orgánicas como inorgánicas.

7) PRINCIPIOS

COEFICIENTE DE DISTRIBUCION

Cuando un soluto S se distribuye entre dos fases (después de agitarlo y permitir que las dos fases se separen) puede decirse dentro de ciertos límites que la relación de concentraciones de soluto en las dos fases será una constante:

$$K_D = \frac{S_1}{S_2}$$

En donde K_D es el *coeficiente de distribución* y los subíndices representan al disolvente 1 (por ejemplo un disolvente orgánico) y al disolvente 2 (por ejemplo agua). Cuando el *coeficiente de distribución* es grande, el soluto tenderá a distribuirse cuantitativamente en el disolvente 1.

El aparato que se emplea para la extracción como con disolvente es el *embudo de separación*.

La mayoría de las veces, el soluto se extrae de una solución acuosa a un disolvente orgánico inmiscible. Cuando la mezcla se ha agitado durante un minuto aproximadamente, se permite que las fases se separen y se retira la capa inferior (disolvente más pesado), terminando así la separación.

Muchas sustancias se ionizan parcialmente en la capa acuosa en forma de ácidos débiles.

Esto introduce el efecto de pH en la extracción.

Es evidente que la extracción nunca es total, pero se obtiene más eficacia cuando la cantidad del segundo disolvente se divide en varias fracciones y se hacen sucesivas extracciones que cuando se añade todo de vez y se hace una única extracción. El proceso tiene repercusión industrial y se emplea en extracción de aceites, grasas y pigmentos. ^(24,35)

X. METODOS ESPECTROSCOPICOS DE ANÁLISIS

1) TÉCNICAS CONFIRMATIVAS: ESPECTROFOTOMETRIA

Los métodos de análisis que se basan en la medición de luz y otras formas de radiación electromagnética son los que más se utilizan en la química analítica. La espectroscopia es una ciencia que estudia las interacciones que suceden entre la radiación y la materia. Los métodos espectroscópicos de análisis miden la cantidad de radiación producida o absorbida por las especies atómicas o moleculares que se analizan.

Estos métodos también se clasifican de acuerdo con la región del espectro electromagnético que se utiliza para hacer la medición.

Estas regiones incluyen los rayos γ , X, ultravioleta (U.V.), visible, infrarrojo (I.R.), las microondas y radiofrecuencias (RF). Además de la radiación electromagnética, la espectroscopia también incluye técnicas de espectroscopia acústica, de masa y electrónica.⁽⁵²⁾

La espectrofotometría, especialmente en la región visible, se emplea con frecuencia como método de análisis de laboratorio clínico. Casi todas las sustancias pueden convertirse a derivados coloridos y por tanto pueden determinarse mediante espectrofotometría. Los instrumentos se manejan con facilidad y casi siempre se dispone de ellos, por esto las técnicas espectrofotométricas tienen gran aplicación.

En los métodos espectrofotométricos, la solución de la muestra absorbe radiación electromagnética de una fuente adecuada, y la cantidad absorbida se relaciona con la concentración de sustancias que se desea analizar en la solución. Una solución de cobre es azul porque absorbe el color complementario, amarillo, de la luz blanca y transmite la luz remanente.

Mientras más concentrada sea la solución de cobre más luz amarilla absorbe y se observa un color azul de tono más intenso. En el método espectrofotométrico se mide la cantidad de luz amarilla absorbida y se relaciona con la concentración.⁽²⁴⁾

1A) ESPECTROFOTOMETRIA DE LUZ INFRARROJA

La espectroscopia infrarroja se utiliza para analizar las características vibracionales de moléculas, estructuras cristalinas y cristales, utilizando para ello diferentes tipos de muestras y diferentes instrumentaciones.

La espectroscopia infrarroja, en combinación con la espectroscopia de masas y con la resonancia magnética nuclear (RMN), forma la base del análisis químico orgánico cualitativo contemporáneo: la identificación de la estructura molecular de compuestos y mezclas desconocidas. ⁽⁴⁸⁾

1a) FUNDAMENTO

Se basa en la medición de la absorción de luz producida por la interacción de los grupos funcionales con energía radiante en el rango infrarrojo en función de la longitud de onda. ^(20.1)

La espectroscopia de absorción infrarroja es otra de las técnicas que también se emplean en la química analítica. Es tan general como los métodos UV y visible.

Los átomos de cualquier molécula con enlaces covalentes presentan movimientos de vibración, cuya energía necesaria para efectuarlos es el orden de la energía de la radiación infrarroja.

Una radiación infrarroja se origina cuando la frecuencia de la radiación que interactúa con una molécula corresponde a la frecuencia de un movimiento molecular que a la vez da como resultado un cambio en el momento dipolar del enlace.

Los métodos espectroscópicos de análisis se basan en la medida de la radiación electromagnética emitida o absorbida por la materia. Los métodos de absorción como es el caso de la espectroscopia en el infrarrojo, están basados en la disminución de la potencia (o atenuación) de la radiación electromagnética como consecuencia de la absorción que se produce en su interacción con la materia.

La absorción de radiación en la región de IR puede dar información acerca de la naturaleza de los compuestos, de la existencia o no de grupos funcionales y

de la estructura de las moléculas. Aunque tiene menos aplicaciones en el análisis cuantitativo que la absorción UV o visible, la absorción IR es una de las técnicas fundamentales en el análisis cuantitativo y muy valiosa para identificar grupos funcionales.

Con excepción de las moléculas diatómicas mononucleares como O₂, Cl₂ y N₂ todas las moléculas orgánicas e inorgánicas absorben la radiación infrarroja. Por ésta razón, la espectroscopia I.R. es uno de los métodos de análisis que tienen una aplicación más general.

La absorción molecular de la radiación I.R. lleva a una serie de transiciones entre los niveles de energía de vibración de los estados energéticos eléctricos con la más baja excitación. La forma en que puede vibrar una molécula está relacionada con el número de sus enlaces y, por tanto, con el número de átomos que la componen.⁽⁵²⁾

Además de la identificación y comparación de componentes, como segundo uso cualitativo, se puede obtener información estructural. Los grupos funcionales se pueden identificar debido a que sus bandas de absorción se encuentran en zonas relativamente estrechas, en regiones características en la región infrarroja.

Los espectros infrarrojos de los compuestos orgánicos se pueden dividir en las siguientes regiones generales:

La región de **grupos funcionales: 4000-1300 cm⁻¹**

La región de **huellas características: 1300-910 cm⁻¹**

La región de los **aromáticos: 910-650 cm⁻¹**

En la región entre 650 cm⁻¹ y 200 cm⁻¹, las vibraciones ayudan a la identificación de enlaces inorgánicos y organometálicos. La vibración de los enlaces entre metales e iones metálicos aparecen en ésta región.

Las bandas en la región de los grupos funcionales indican la presencia de grupos orgánicos funcionales específicos.

La región de huellas características contiene picos que aparecen por modos normales complicados que conllevan movimientos de flexión y no son

fácilmente asignables. Pero debido a su origen, son los más sensibles a las diferencias en la estructura de los compuestos, es decir, representan la *Huella Dactilar* para cada compuesto específico.

Los picos en la región de los aromáticos no indican automáticamente la presencia de anillos aromáticos, debido a que aparecen también en ésta región las bandas debidas a los enlaces carbono.halógenos. Sin embargo, uno ó más picos intensos en la región de los aromáticos indican la posible presencia de compuestos aromáticos. Si no hubiese bandas en esta región es casi seguro que no existirían centros aromáticos.⁽⁴⁸⁾

El espectrofotómetro utilizado para registrar el espectro en la región del infrarrojo deberá contar con un sistema óptico capaz de suministrar una luz monocromática en la región de 4000 a 670 cm^{-1} (2.5 a $15\mu\text{m}$) o en algunos casos debajo de 200 cm^{-1} ($50\mu\text{m}$) y de medir el cociente de las intensidades de la luz transmitida y de la luz incidente.

1b) APLICACIONES DE LA ESPECTROSCOPIA INFRARROJO

La espectrofotometría infrarroja tiene el potencial para determinar un sin número de sustancias en virtud de que casi cualquier especie absorbe en ésta región. Además, la peculiaridad de cada espectro IR proporciona un alto grado de especificidad que sólo es igualado o superado por muy pocos métodos analíticos.^(20.1)

Por otro lado, el aumento cada vez mayor de las normas que demandan las dependencias gubernamentales para disminuir la emisión de contaminantes atmosféricos, precisa un desarrollo continuo de métodos altamente específicos, sensibles y rápidos que permitan medir la enorme variedad de compuestos químicos.

Los métodos reabsorción IR son los que satisfacen mejor éstas necesidades más que cualquier otro método analítico.⁽⁵²⁾

1c) MUESTRAS SÓLIDAS

El método más importante para el manejo de muestras sólidas son la suspensión en un aceite mineral (NUJOL) y las tabletas de KBr, en ambos casos se forma una mezcla homogénea de dos componentes.

En estos métodos es muy importante que la muestra tenga un pulverizado muy fino ya que es conocido que la luz perdida por dispersión por partículas sólidas puede originar un desplazamiento apreciable en el máximo aparente de una banda de absorción, lo que se conoce como "Efecto de filtro de Chictiansen".

1d) PASTILLAS DE KBr

Este es un método más empleado en el análisis cualitativo, se mezcla y muele en un mortero de ágata de 2mg de muestra con 100mg de KBr anhidro posteriormente se presiona la mezcla con una prensa hidráulica, se obtiene una pastilla transparente que se coloca en el soporte adecuado, se coloca en el instrumento y se obtiene es espectro en el IR.⁽¹¹⁾

1e) VENTAJAS:

- *Se considera el KBr un agente dispersante en el IR medio
- *Las pastillas pueden ser almacenadas en un desecador.
- *Las bandas de absorción presentes en el espectro solo son las debidas a la muestra.
- *Se emplea solo en análisis cualitativo.

2) ESPECTROFOTOMETRIA DE LUZ ULTRAVIOLETA

La espectrofotometría consiste en la medida de la absorción por las diferentes sustancias, de una radiación electromagnética de longitudes de onda situadas en una banda definida y estrecha, esencialmente monocromática.

La banda espectral empleada en las mediciones descritas a continuación se extiende desde las cortas longitudes de onda de la zona ultravioleta hasta la zona visible del espectro, inclusive.

Para mayor comodidad en las referencias, este intervalo espectral puede considerarse como si estuviera constituido por dos zonas, la ultravioleta (190 nm – 380 nm). Y la visible (380 nm – 780 nm).

La espectrofotometría en la zona visible (que antes solía llamarse colorimetría) es la medida de la absorción de la luz visible, que generalmente no es monocromática pero que se selecciona mediante el empleo de filtros pigmentados o de interferencia.

Los espectros ultravioleta y visible de una sustancia no tienen, en general, un alto grado de especificidad. Sin embargo, son muy adecuados para las valoraciones cuantitativas y en el caso de muchas sustancias, constituyen un medio útil adicional de identificación.⁽⁵⁰⁾

Los términos siguientes, empleados en relación con pruebas espectrofotométricas se definen a continuación:

ABSORBANCIA (A):

Logaritmo decimal del inverso de la transmitancia (T).

TRANSMITANCIA (T):

Relación entre el flujo de radiación transmitido por la sustancia problema y el flujo de radiación incidente.

ABSORTIVIDAD (a):

Cociente de dividir la absorbancia (A) entre el producto de la concentración de la sustancia (c), expresada en gramos por litro, y el espesor atravesado por la energía luminosa (b) expresado en centímetros ($a = A/bc$).

Dos expresiones estrechamente relacionadas con la absortividad son: extinción específica y coeficiente de la absorción específica.

La expresión “extinción específica” ($E^{1\%}_{1\text{cm}}$) tal como se emplea generalmente, se aplica al cociente de dividir la absorbancia (A) entre el producto de la concentración de la sustancia (c), expresada en gramos por 100 ml y el espesor atravesado por la energía luminosa expresada en centímetros.

La expresión “coeficiente de absorción específica”, se define como el cociente de dividir la absorbancia (A) entre el producto de la concentración (c) y el espesor atravesado por la energía luminosa ; cuando se utiliza el símbolo así para el coeficiente de absorción específica, que en el sistema internacional se expresa en m^2/Kg y la fórmula así $= 100^a$.

El término “absortividad” no debe confundirse con las expresiones índice de absorbancia ó coeficiente de extinción.^(20.1,24)

Algunos instrumentos se manejan manualmente, mientras que otros están provistos de sistemas automáticos. Hay instrumentos utilizables en la región visible del espectro, por lo general entre 380 nm y 700 nm y en las regiones visibles y ultravioleta, generalmente entre 190 nm y 700 nm. ^(20.1)

Las celdas que suelen emplearse en la zona espectral que aquí se trata son celdas de absorción de 1 cm de vidrio para la la región visible o de sílice para la región U.V. con ventanas.

La espectroscopía UV-VIS permite determinar la absorción de luz en una muestra, en el intervalo de longitudes de onda comprendido entre 190 y 700 nm. Para la determinación en la región ultravioleta es necesario emplear portamuestras de cuarzo que no absorbe en esta zona del espectro.^(20.1,35)

Los componentes básicos de los espectrofotómetros son similares a los de un colorímetro pero con mejoras y ampliaciones que les permiten una mayor precisión en las medidas.

Se distinguen dos tipos fundamentales: los de rayo simple y los de rayo doble. Estos últimos son más prácticos ya que permiten obtener directamente la absorción relativa de la muestra respecto de la referencia en todo el intervalo de longitudes de onda.

La espectroscopía UV-VIS permite determinar la absorción de luz en una muestra, en el intervalo de longitudes de onda comprendido entre 190 y 700 nm. Para la determinación en la región ultravioleta es necesario emplear portamuestras de cuarzo que no absorbe en esta zona del espectro. .^(20.1,35)

2a) ABSORBANCIA Y TRANSMITANCIA.

Cuando una onda electromagnética de longitud de onda definida incide sobre una sustancia, la fracción de la radiación absorbida, ignorando las pérdidas debidas a reflexiones y disipación, es una función de la concentración de la sustancia en la trayectoria de la luz y del espesor de la muestra. La complicación de la reflexión y la absorción en la ventana puede evitarse definiendo I_0 como el poder de radiación que pasa a través de una muestra testigo contenida en la misma cubeta de la muestra. La transmitancia T se define como la relación de las intensidades (o el poder de radiación) de la radiación no absorbida (con respecto a la muestra testigo), I , y de la radiación incidente; de esta forma, $T = I / I_0$.

La absorbancia A , es el logaritmo decimal de la recíproca de la transmitancia:

$$A = \log 1/T = - \log I/I_0.$$

El porcentaje de transmitancia es $100 T$; el porcentaje de absorción es $100(1-T)$.

Las aplicaciones analíticas del comportamiento de absorción de las sustancias pueden ser cualitativas o cuantitativas. Las aplicaciones cualitativas de la espectrometría de absorción, dependen del hecho de que una cierta especie molecular sólo absorbe luz en regiones específicas del espectro y en grados variables característicos de dicha especie particular. Al resultado se le llama espectro de absorción de esa especie molecular y es la huella dactilar para propósitos de identificación.

La relación entre la intensidad y la concentración de la especie absorbente tiene mucho más interés. Beer determinó que, al aumentar la concentración del absorbente, se produciría el mismo efecto que un aumento proporcional en la longitud del trayecto de absorción de la radiación.

2e) LEY DE LAMBERT- BEER

La cantidad de radiación absorbida por una muestra se expresa mediante la Ley de Beer-Bouguer-Lambert comúnmente conocida como Ley de Lambert-Beer o Ley de Beer.

Considérese la absorción de radiación monocromática, la radiación incidente, con un poder de radiación P_0 , pasa a través de una solución que contiene especies absorbentes a concentración c y con una longitud b , y la radiación emergente (transmitida) tiene el poder radiante P . Este poder radiante es la cantidad que se mide en los detectores espectrofotométricos.

Bouguer en 1729 y Lambert en 1760 observaron que cuando se absorbe energía electromagnética el poder de la energía transmitida disminuye geoméricamente (exponencialmente).⁽²⁴⁾

La ley de Beer tiene su origen en la experimentación, su forma normalmente aceptada se postuló en 1852, antes de disponer de la teoría y los equipos de

espectroscopia molecular. En el efecto descrito por la ecuación están implicadas tres magnitudes:

- 1.- La cantidad de luz incidente en la muestra y que pasa a través de ella.
- 2.-El espesor de la muestra.
- 3.- La cantidad de analito en la muestra: su concentración.⁽⁴⁸⁾

La intensidad de luz absorbida por una sustancia en disolución cuando un haz de luz la atraviesa es función de la distancia atravesada y de la concentración de la sustancia

$$\text{Abs} = e \cdot C \cdot l$$

e = coeficiente de extinción molar ($M^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$). Está relacionado con la probabilidad que la sustancia sufra una transición espectroscópica con luz de una longitud de onda dada. Es por tanto diferente para cada longitud de onda.

C = concentración de la sustancia (M)

l = ancho de la cubeta (cm)

Los métodos de análisis que se basan en la medición y otras formas de radiación electromagnética son los que más se utilizan en la química analítica. La espectroscopia es una ciencia que estudia las interacciones que suceden entre la radiación y la materia.

Los métodos espectroscópicos de análisis miden la cantidad de radiación producida o absorbida por las especies atómicas o moleculares que se analizan. Estos métodos también se clasifican de acuerdo con la región del espectro electromagnético que se utiliza para hacer la medición.

Estas regiones incluyen los rayos γ , X, ultravioleta (UV), visible, infrarrojo (IR), las microondas y radiofrecuencias (RF). Además de la radiación electromagnética, la espectroscopia también incluye técnicas de espectroscopia acústica, de masa y electrónica.⁽⁵¹⁾

La radiación electromagnética es una forma de energía que se transmite por el espacio a velocidades muy altas. A la radiación electromagnética de la región UV/visible y, en ocasiones, a la del IR, la llamamos luz; aunque en sentido estricto, el término es apropiado sólo para la luz visible. La radiación electromagnética puede describirse como una onda que tiene propiedades de longitud de onda, frecuencia, velocidad y amplitud.^(50,51)

Las medidas de absorción de la radiación ultravioleta y visible tienen una gran aplicación en la identificación y determinación de una enorme cantidad de especies inorgánicas. Es probable que los métodos de absorción molecular ultravioleta/visible sean los más utilizados de entre todas las técnicas de análisis cuantitativo en los laboratorios químicos y clínicos a lo largo del mundo. La espectroscopia de absorción molecular se basa en la medida de la transmitancia T o de la absorbancia A de disoluciones que se encuentran en cubetas transparentes que tienen un camino óptico de b cm. Normalmente, la concentración de c de un analito absorbente está relacionada linealmente con la absorbancia como representa la ecuación.

$$A = - \log T = \frac{\log P_0}{P} = \epsilon bc$$

Esta ecuación es una representación matemática de la Ley de Lambert-Beer.⁽⁵¹⁾

2f) DESVIACIONES DE LA LEY DE BEER

La ley de Beer no se cumple en todos los casos, es decir, no siempre se obtiene una gráfica lineal de absorbancia contra concentración. Se observan desviaciones de la Ley de Beer ocasionadas por factores químicos e instrumentales. La mayoría de éstas “desviaciones” de la Ley de Beer son de tipo aparente porque cuando se tienen en cuenta los factores que provocan la no linealidad, la verdadera curva o curva corregida de absorbancia contra concentración será lineal.

Las desviaciones verdaderas de la Ley de Beer se producen cuando la concentración es demasiado elevada y el índice de refracción de la solución cambia con respecto al del blanco. Otro caso similar es el de mezclas de disolventes orgánicos con agua, y por tanto la composición del blanco de solvente deberá ser muy semejante a la de la muestra. El instrumento también puede tener cierto efecto en la absorptividad.⁽²⁴⁾

Otras desviaciones pueden ocurrir debido a la forma en que se realizan las medidas de absorbancia o como resultado de cambios químicos asociados con cambios de concentración; conocidas como desviaciones instrumentales y desviaciones químicas.⁽⁵¹⁾

3) CROMATOGRAFIA DE GASES ACOPLADO A ESPECTROMETRIA DE MASAS

El equipo de cromatografía gaseosa con detector de espectrometría de masas, ha significado un avance técnico espectacular respecto de las técnicas tradicionales de cromatografía en capa delgada que se habían venido aplicando en los laboratorios especiales.

El avance, resulta en una mayor especificidad en las identificaciones, al punto de poseer un grado de certeza absoluta (lo que no permite de ningún modo la cromatografía en capa delgada), una mayor sensibilidad, que permite detectar concentraciones en muestras biológicas de orden de trazas y, una rapidez analítica que permite aportar un resultado de urgencia en un tiempo no mayor de dos horas desde la recepción de la muestra.⁽⁸⁾

3a) ASPECTOS TEORICOS:

La cromatografía de gases consiste en una técnica de separación de componentes de una muestra, por inyección en el puerto de inyección del cromatógrafo, en el cual la muestra es totalmente gasificada a altas temperaturas, para luego introducirse en una columna cromatográfica que tiene una temperatura inicial menor a la del inyector, donde la muestra se adsorbe a la sustancia de relleno de la columna, de la que luego es desprendida selectivamente al ser arrastrada por el gas transportador o *carrier*, sometiendo la columna a una rampa de temperaturas creciente, de modo que los distintos componentes de la muestra se desprendan del relleno de la columna en función de dos parámetros: Su AFINIDAD por el soporte y la TEMPERATURA.

De ésta manera, en una muestra que contenga diversos componentes orgánicos pueden separarse los mismos en la columna cromatográfica y luego ser detectados a la salida de la misma por distintas metodologías. Si sólo se desean ubicar los componentes y revisar el tiempo de retención en la columna, para comparar con los tiempos de retención en la columna, para comparar con los tiempos de retención de sustancias patrones que se sospechen presentes

en la muestra, se pueden utilizar detectores del tipo de *captura electrónica* o de *ionización de llama*.

Pero si lo que se desea identificar el contenido de la muestra, desconociendo totalmente su naturaleza, se adosa a la salida de la columna un detector de espectrometría de masas, el cual realiza un análisis diferente, que permite la identificación de la sustancia por cotejo con los espectros de masas patrones de un gran número de sustancias que se hallan cargados en la biblioteca que contiene la computadora.

El espectrómetro de masas somete las sustancias que van saliendo de la columna a un bombardeo de electrones, lo que provoca su ionización y fraccionamiento, obteniendo distintos fragmentos caracterizados por su relación masa/carga. Así, cada compuesto químico posee iones de m/q característicos, que constituyen su espectro de masas, de manera que el cotejo de este espectro con los de sustancias patrones cargados en la computadora, permite la identificación fehaciente de cada componente de la muestra.^(8,3,35)

3b) LA CROMATOGRAFIA

La cromatografía es un método físico de separación en el que los componentes a desglosar se distribuyen entre dos fases, una de las cuales constituye un lecho estacionario de gran desarrollo superficial y la otra es un fluido que pasa a través a lo largo del lecho estacionario. Esta es una técnica de separación, se puede aplicar al análisis químico, cromatografía analítica, detectando cualitativa y cuantitativamente los componentes una vez ya separados. Otra aplicación es la recolección de los componentes separados, como forma de obtenerlos a partir de su mezcla, siendo éste el fin de la cromatografía preparativa.

Durante los últimos veinte años la espectrometría de masas (EM) y la cromatografía de gases (CG) han venido demostrando repetidamente, en gran

número de laboratorios en el mundo, su versatilidad como medios analíticos para la determinación estructural y separación de compuestos orgánicos.

Por su rápido desarrollo, en la actualidad, la combinación directa cromatografía de gases-espectrometría de masas se reconoce como uno de los sistemas más eficaces a disposición del químico analista para el estudio e identificación de mezclas complejas de productos orgánicos.

El horno del cromatógrafo se opera rutinariamente a temperaturas que oscilan entre los 35 y 280 grados centígrados, debiendo fijarse para cada análisis en particular en el método de corrida, es decir, la temperatura del inyector, la inicial del horno, la rampa, la temperatura final y el tiempo de permanencia en la temperatura final, así como el flujo de gas por la columna y por la salida o *split*.

Efectuada la corrida, se obtiene en la pantalla de la computadora el *Cromatograma de Iones Totales*, que es el gráfico de la corrida que muestra, los picos correspondientes a cada sustancia hallada en la muestra, caracterizados solamente por sus tiempos de retención. Dicho cromatograma reviste utilidad si se sospecha la sustancia que se busca y pueden por lo tanto compararse los tiempos de retención de cada una para establecer si el buscado se halla en la muestra, pero no permite, por sí solo, la identificación química de los componentes. Dicho cromatograma es idéntico al que se obtendría con alguno de los otros dos detectores mencionados, de captura electrónica o de ionización de llama. ⁽⁵⁵⁾

3c) EL ESPECTRO DE MASAS

La espectrometría de masas es básicamente una técnica en la que los iones obtenidos de una sustancia, en general orgánica, se separan según su relación de masa a carga iónica dando lugar, una vez registrados en forma adecuada, al espectro de masas característico de citada sustancia.

El vapor de la muestra que se somete a un análisis espectrométrico de masas se ioniza positivamente a baja presión (10^{-5} , 10^{-7} mm de Hg) por bombardeo con electrones de baja energía, (12-100 eV),

Para que éste proceso tenga lugar, el electrón debe poseer una energía igual o superior al potencial de ionización de la muestra. Para la mayoría de las moléculas orgánicas dicho potencial oscila entre los 7 y los 15 eV. Por encima de estos valores todo exceso de energía del ión molecular dará lugar a disociaciones unimoleculares y reordenamientos intramoleculares hasta formar un cuadro característico de fragmentos iónicos positivos.

Aunque existen varios tipos diferentes de espectrómetros de masas todos ellos constan de cinco regiones comunes:

- 1)El sistema de introducción de la muestra
- 2)La fuente de iones
- 3)El sistema de aceleración y extracción de iones.
- 4)El analizador de masas
- 5)El sistema de colección, amplificación y registro de los iones.

Los resultados registrados en general por un multiplicador electrónico se visualizan como un “espectro de masas” en el que la cantidad relativa de cada ión de masa m (e es generalmente unidad) se representa gráficamente en función de sus valores respectivos masa-carga.

Del valor masa-carga del ión molecular se puede obtener directamente el peso molecular, y a partir de la característica distribución de los fragmentos, se puede también obtener información sobre la longitud de las cadenas, la posición y naturaleza de los grupos sustituyentes, así como el número y clase de estructuras cíclicas.⁽³⁾

Dado que la salida de la columna la muestra fue procesada en el espectrómetro de masas, a cada uno de los picos del cromatograma se le realiza un espectro de masas, el cual puede ser solicitado a la computadora.

El espectro de masas aparece en la pantalla y mediante el programa de la computadora se le puede solicitar que busque en la biblioteca qué sustancia posee un espectro de masas idéntico al obtenido. La biblioteca cargada contiene aproximadamente ciento cuarenta mil espectros, de manera que es casi imposible no hallar la sustancia buscada en ella. De acuerdo con la cantidad de picos característicos que coincidan entre la muestra y el espectro de biblioteca la computadora calcula la cantidad de la identificación. Para valores superiores al 90% se considera una identificación de certeza.⁽⁸⁾

3d) VENTAJAS Y LIMITACIONES DE LA TÉCNICA COMBINADA CROMATOGRAFIA DE GASES- ESPECTROMETRIA DE MASAS

Ventajas generales:

- 1.- Las muestras no necesitan ser aisladas o purificadas antes del análisis. De hecho, el tratamiento previo de las mismas es mínimo.
- 2.- Admite cualquier tipo de muestra mientras ésta se pueda volatilizar.
- 3.- Permite el estudio de sustancias que se descomponen fácilmente en contacto con la atmósfera.
- 4.- Permite una confirmación precisa y/o determinación de la estructura de la sustancia que se estudia.
- 5.- Permite establecer con rapidez la identidad de nuevos compuestos o derivados para los que no se dispone de patrones de referencia.
- 6.- Es una técnica sensible y rápida en extremo. Entre la introducción de la muestra y la determinación de una sustancia previamente desconocida sólo se interponen a veces unos minutos.
- 7.- Permite adquirir información sobre la composición de cualquier sección de un pico cromatográfico no homogéneo. Por ejemplo: en el caso de que los compuestos no hayan sido separados con perfección por el cromatógrafo de gases es en general posible determinar su naturaleza a partir del espectro de masas.

Entre sus limitaciones se suelen mencionar las siguientes:

- 1.- La selección del gas portador en la mayoría de instrumentos se limita al helio, debido a su elevado potencial de ionización.
- 2.- El flujo de la columna de cromatografía de gases viene limitado por el tipo de interfase utilizado y la capacidad de evacuación del sistema de vacío.
- 3.- Cualquier ruido de fondo excesivo debido, por ejemplo, a una fuga de aire o demasiado arrastre de la fase estacionaria limita el nivel de detección del sistema.
- 4.- El gasto inicial y los costes de manutención son en general bastante elevados en comparación con otras técnicas.

5.- El enorme volumen de datos que puede producir un sistema cromatografía de gases-espectrometría de masas operando a pleno rendimiento exige la utilización de ordenadores para su evaluación.

Sin embargo, ninguna de estas limitaciones es de naturaleza insoluble y pueden minimizarse adecuadamente por selección de los parámetros óptimos de operación para cada aplicación determinada.⁽³⁾

3e) APLICACIONES DE LA COMBINACION CROMATOGRAFIA DE GASES-ESPECTROMETRIA DE MASAS

Sin duda, el desarrollo explosivo que ha experimentado éste método analítico es uno de los aspectos más notables y sorprendentes dentro del desarrollo de los modernos métodos instrumentales. Como idea del gran potencial de aplicación puede decirse que cualquier muestra capaz de ser cromatografiada es susceptible de ser sometida a un análisis combinado cromatografía de gases-espectrometría de masas.

Entre los campos más notables de aplicación pueden citarse:

El análisis clínico, la química de productos naturales, la química forense, la industria del petróleo, la química del aroma, y esencias, el metabolismo de drogas, la bioquímica, la geoquímica, la oceanografía, los estudios de contaminación del medio ambiente, la industria alimenticia, el control de procesos químicos, el metabolismo hormonal, el metabolismo de anticonceptivos, los estudios de secuencia de proteínas y la cosmoquímica.

Y en grandes campos como: Química clínica, análisis de hidrocarburos, productos naturales, y análisis de constituyentes de aromas naturales.^(3,50)

Por lo que el sistema GC/MS se utiliza como método de confirmación en la investigación de drogas cuando se requieren resultados rápidos; la espectrometría de masas proporciona el peso molecular e información acerca de la fórmula molecular, con la llegada de electrones de alta energía a la muestra se rompe la molécula, en donde se mide la masa de los fragmentos usando ésta información para reconstruir la molécula.

El espectrómetro de masas ioniza las moléculas en un alto vacío, clasifica los iones de acuerdo a sus masas y registra la abundancia de los iones de cada una de las masas.

XI. OBJETIVO GENERAL

Realizar por medio de técnicas presuntivas la identificación de metanfetamina en muestras sólidas.

Emplear las técnicas confirmativas para la identificación de metanfetamina en sustancias sólidas por medio de la espectrofotometría de luz infrarroja y el sistema acoplado gases-masas.

Cuantificar la cantidad de principio activo (metanfetamina) hallada en las muestras por medio de la espectrofotometría de luz ultravioleta.

XII. OBJETIVO PARTICULAR

- Llevar a cabo las reacciones colorimétricas para muestras presuntivas de Metanfetaminas en diversas formas sólidas.
- Identificar por medio de pruebas confirmativas la presencia de Metanfetaminas en diversas formas sólidas como cápsulas, polvo y tabletas, por medio del uso de equipos como espectrofotometría de infrarrojo, espectrofotometría de luz ultravioleta y cromatografía de gases acoplado a masas.
- Identificar y confirmar la presencia de metanfetaminas en muestras presuntivas por medio del Espectrofotometría de Infrarrojo por (I.R.) y KBr, y así obtener el espectro con bandas de absorción características para la muestra a identificar.
- Confirmar la presencia de metanfetamina en las muestras de diversas formas sólidas; por medio del uso del Cromatógrafo de gases acoplado a masas.
- Cuantificar la cantidad de metanfetamina hallada en cada tipo de forma sólida por medio de la espectrofotometría de luz ultravioleta.

XIII. HIPÓTESIS:

Al aplicar las técnicas específicas presuntivas y confirmativas para la detección de metanfetamina en muestras sólidas (cápsulas, tabletas y polvos) de origen y fabricación ilícita, se identifica de forma confiable la metanfetamina, y la misma se podrá cuantificar empleando un estándar y curva de calibración mediante espectrofotometría de luz ultravioleta.

XIV. METODOLOGÍA

Se consideran diversos aspectos a seguir para la obtención, manejo, embalaje y almacenamiento de las muestras siguiendo la *cadena de custodia*.

La *cadena de custodia* se refiere a todos los procedimientos los cuales van a mantener la identificación, seguridad e integridad de cada una de las muestras siguiendo el manejo, almacenamiento desde el embalaje hasta su disposición final.

CADENA DE CUSTODIA EXTERNA:

La cadena de custodia inicia en el sitio de obtención asegura que todos los procedimientos de colección, manejo, empaquetamiento y transporte tengan la documentación oficial y métodos de seguridad necesaria.

El personal debe tener experiencia en el proceso de colección, así como ser supervisado por el personal autorizado. En el lugar del hecho se debe embalar e identificar todos y cada uno de los indicios y muestras útiles deben ser separadas para evitar contaminación. Las muestras como cápsulas, polvos y tabletas deben ser separadas en bolsas de plástico libres de impurezas, para evitar interacciones del medio con la muestra.

Estas bolsas deben estar debidamente cerradas, selladas y rotuladas correctamente, así como ser acompañadas de una solicitud con las características físicas de la muestra; dicha solicitud es entregada al personal encargado del transporte.

CADENA DE CUSTODIA INTERNA:

La recepción en el laboratorio

En el laboratorio, el personal autorizado es el encargado de recibir e inspeccionar la seguridad de las muestras así como su documentación correspondiente. Se realiza el reconocimiento por escrito de lo que se recibe; así como se realiza el pesaje y conteo de las muestras recibidas, finalmente se entrega una copia al personal encargado del transporte.

Posteriormente, el laboratorio es encargado de colocar las muestras para su análisis químico correspondiente a cada una de las muestras. Finalmente se emite un dictamen detallando el procedimiento empleado para la identificación de las muestras; así como el resultado obtenido.

PERFIL ANALÍTICO PARA EL ESTANDAR EMPLEADO PARA LA CUANTIFICACION DE LA METANFETAMINA

1) TECNICAS PRESUNTIVAS

Las técnicas presuntivas, como su nombre lo indica, éstas nos dan una idea acerca de la naturaleza de la muestra de la cual se sospecha, y en éstas técnicas se incluye el punto de fusión, y en éste caso, reacciones de color como Bouchardat, Marquis y Nitrato de Plata.

1A) PUNTO DE FUSION:

PROCEDIMIENTO:

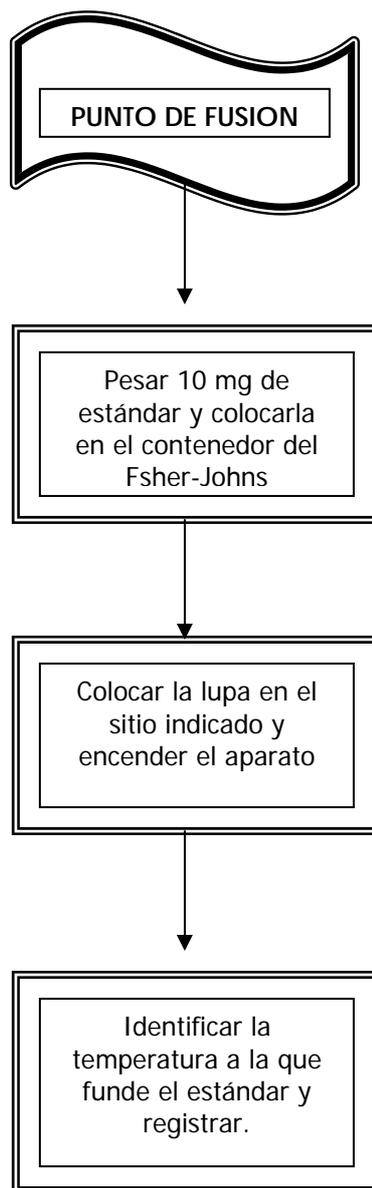
- 1.- Por medio del aparato FISHER-JOHNS.
- 2.- Se coloca 10 mg de muestra en el contenedor del aparato
- 3.- Se coloca la lupa en el lugar indicado, se enciende.
- 4.- Se identifica la temperatura a la que el estándar funde.
- 5.- Se registra la temperatura.



Fisher-Johns
(Autor: Areli Marmolejo Orduño)



Metanfetamina estándar
(Autor: Areli Marmolejo Orduño)



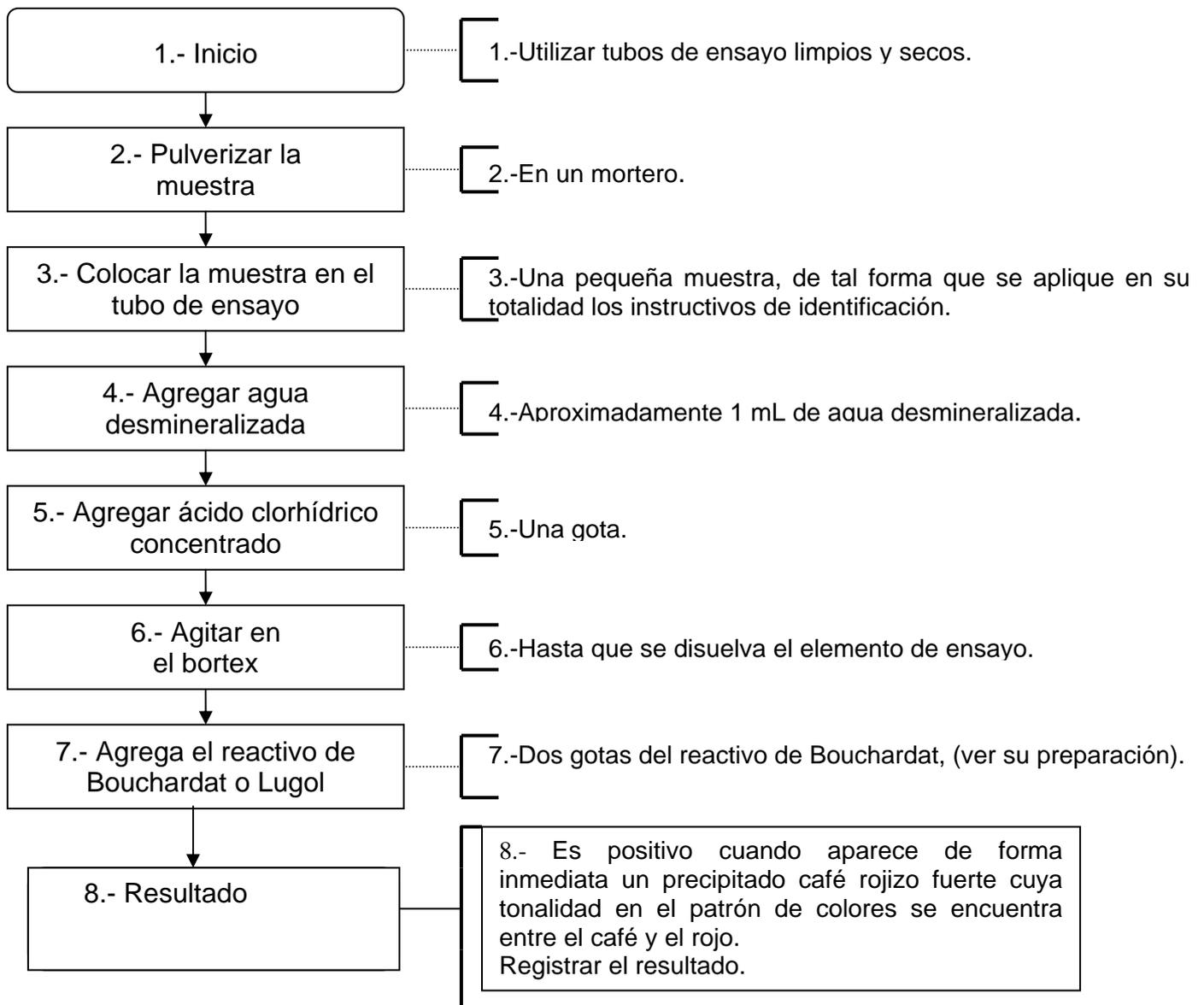
RESULTADOS

1A) PUNTO DE FUSION

PUNTO DE FUSION OBTENIDO PARA EL ESTANDAR: 174 °C por lo que comparando bibliográficamente, entra dentro del intervalo característico para la metanfetamina.

**1B) PROCEDIMIENTO PARA REACCION DE BOUCHARDAT O LUGOL
PARA LAS MUESTRAS EN CÁPSULA, POLVO Y TABLETA**

Se utiliza para la identificación de alcaloides en general; y se aplica para la identificación presuntiva de metanfetamina.

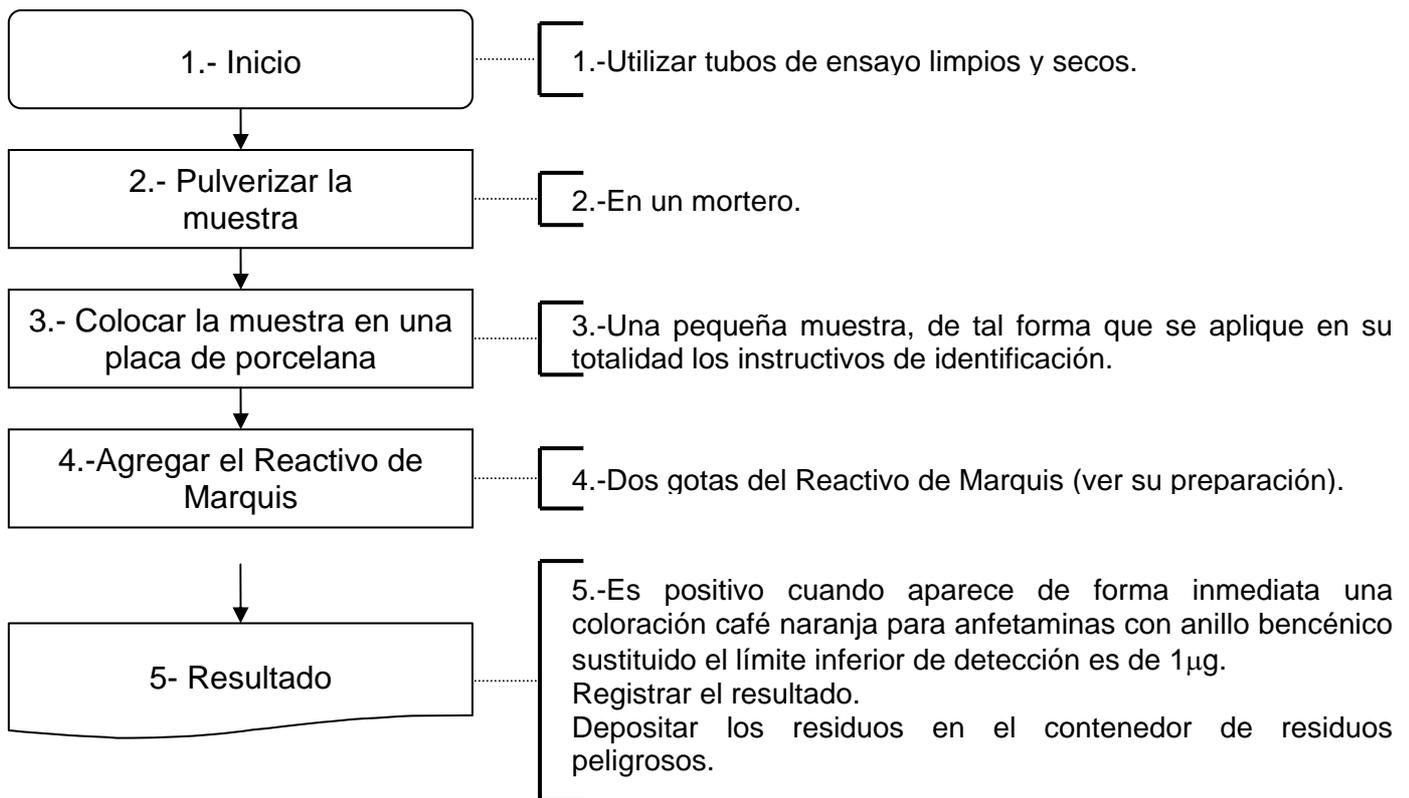


Preparación del reactivo:

- Disolver 5,0 g de yodo y 10 g de yoduro de potasio en agua desmineralizada hasta completar un volumen de 100 mL.

1C) PROCEDIMIENTO PARA REACCION DE MARQUIS PARA LAS MUESTRAS EN CÁPSULA, POLVO Y TABLETA

El reactivo de Marquis es utilizado, principalmente, en el análisis de pastillas de éxtasis, con la finalidad determinar frente a que sustancia nos encontramos. Por lo que se emplea para la identificación de anfetaminas y metanfetaminas.

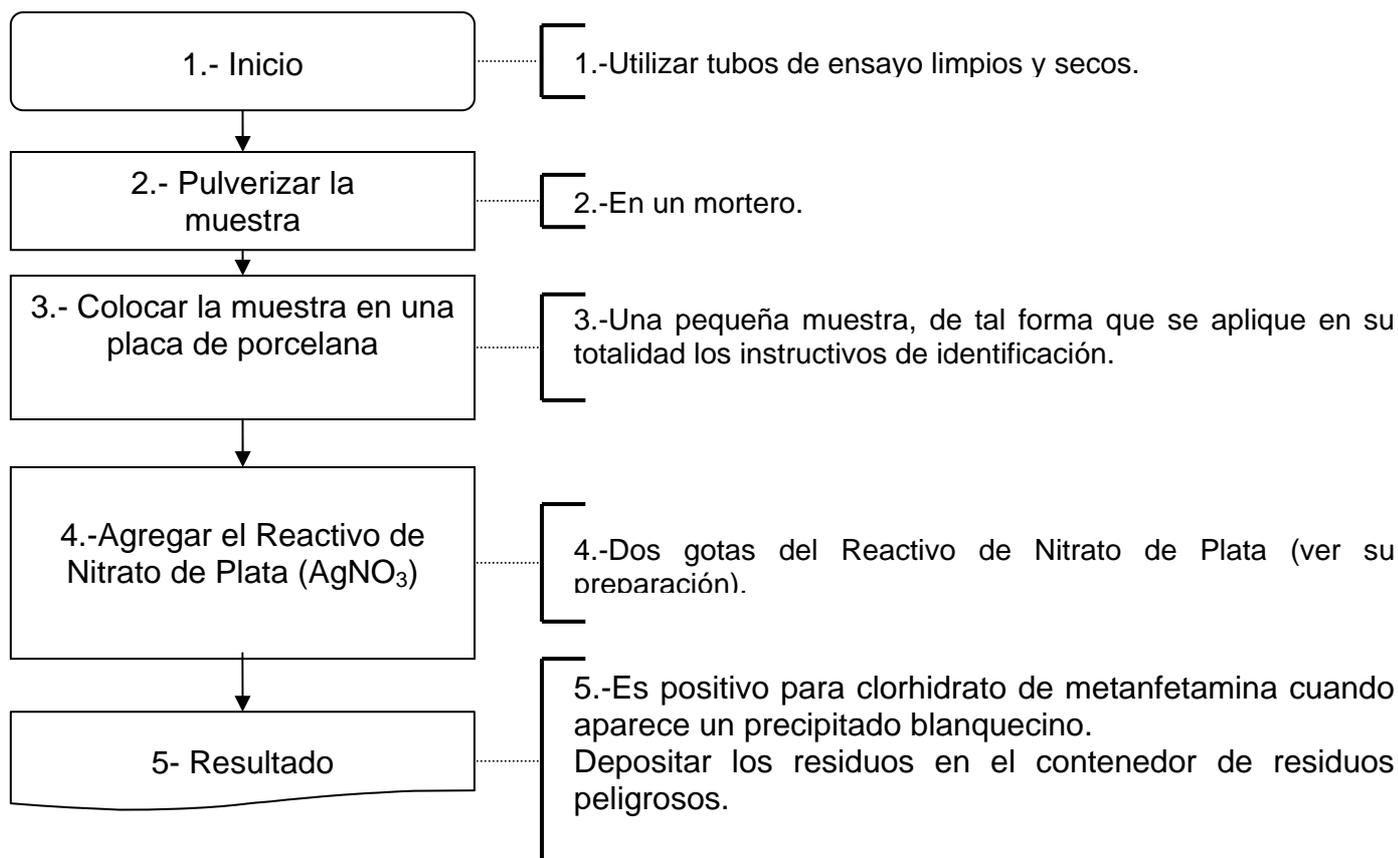


Preparación del reactivo:

- Colocar 1ml de ácido sulfúrico concentrado y agregar 0.3 ml de formaldehído.

1D) REACCION DE NITRATO DE PLATA (AgNO₃) PARA LAS MUESTRAS EN CÁPSULA, POLVO Y TABLETA

Se utiliza para la identificación de cloruros; y es requerido identificar si las muestras son las correspondientes a clorhidrato de metanfetamina.



Preparación del reactivo:

Pesar 5g y llevar a volumen de 100 ml (5%)

1E) TABLA DE RESULTADOS REACCIONES DE COLOR PARA LAS MUESTRAS EN CÁPSULAS, POLVOS Y TABLETAS

MUESTRA	TIPODE MUESTRA	BOUCHARDAT	MARQUIS	NITRATO DE PLATA
		RESULTADO	RESULTADO	RESULTADO
M1	polvo	POSITIVO	POSITIVO	POSITIVO
M2	polvo	POSITIVO	POSITIVO	POSITIVO
M3	polvo	POSITIVO	POSITIVO	POSITIVO
M4	polvo	POSITIVO	POSITIVO	POSITIVO
M5	polvo	POSITIVO	POSITIVO	POSITIVO
M6	cápsula	POSITIVO	POSITIVO	POSITIVO
M7	cápsula	POSITIVO	POSITIVO	POSITIVO
M8	cápsula	POSITIVO	POSITIVO	POSITIVO
M9	cápsula	POSITIVO	POSITIVO	POSITIVO
M10	cápsula	POSITIVO	POSITIVO	POSITIVO
M11	cápsula	POSITIVO	POSITIVO	POSITIVO
M12	tableta rosa	POSITIVO	POSITIVO	POSITIVO
M13	tableta café	POSITIVO	POSITIVO	POSITIVO
M14	tableta naranja	POSITIVO	POSITIVO	POSITIVO
M15	tableta azul claro	POSITIVO	POSITIVO	POSITIVO
M16	tableta verde	POSITIVO	POSITIVO	POSITIVO
M17	tableta blanca	POSITIVO	POSITIVO	POSITIVO
M18	tableta amarilla	POSITIVO	POSITIVO	POSITIVO
M19	tableta azul	POSITIVO	POSITIVO	POSITIVO
M20	tableta roja	POSITIVO	POSITIVO	POSITIVO



(Autor: Areli Marmolejo Orduño)

2) TÉCNICAS CONFIRMATIVAS:

2A) ESPECTROFOTOMETRÍA DE LUZ INFRARROJA

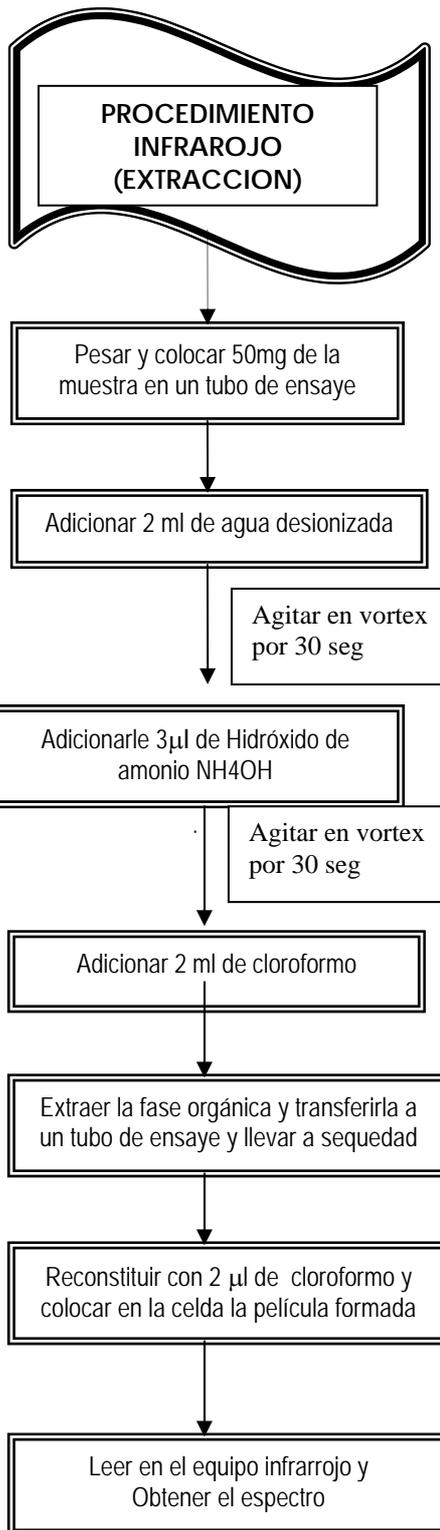
ANÁLISIS DE METANFETAMINA EN MUESTRAS SÓLIDAS INCAUTADAS
(CÁPSULAS, POLVOS Y TABLETAS)

PROCEDIMIENTO:

- 1.- En un tubo de ensayo colocar 50mg de muestra.
- 2.- Adicionar 2ml de agua en el tubo de ensayo que contiene la muestra.
- 3.- Agitar en vortex por 30 seg.
- 4.- Adicionarle 3µl de Hidróxido de amonio (NH₄OH)
- 5.- Agitar en vortex por 30 seg.
- 6.- Adicionar 2ml de cloroformo.
- 7.- Extraer la fase orgánica y transferirla a otro tubo de ensayo.
- 8.- Llevar a sequedad.
- 10.- Reconstituir con 2 µl de cloroformo y colocar en la celda la película formada.
- 11.- Leer al equipo Infrarrojo
- 12.- Obtener el espectro.

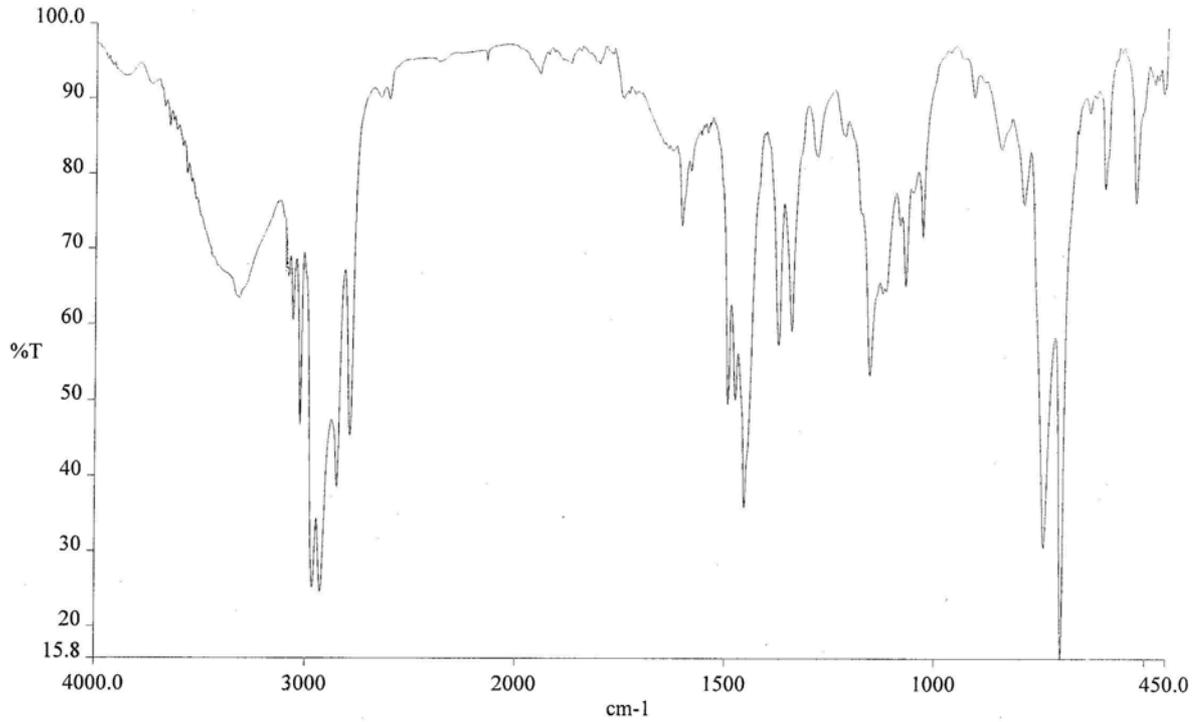


FIG. 13-Espectrofotómetro de luz infrarroja (I:R)
Equipo certificado por ISO 9000 (cortesía de la P.G.R)



El espectro de la FIG. 15 es el obtenido al leer las muestras de cápsulas en el infrarrojo; identificado como clorhidrato de metanfetamina.

FIG.15- Espectro infrarrojo de muestras de cápsulas:



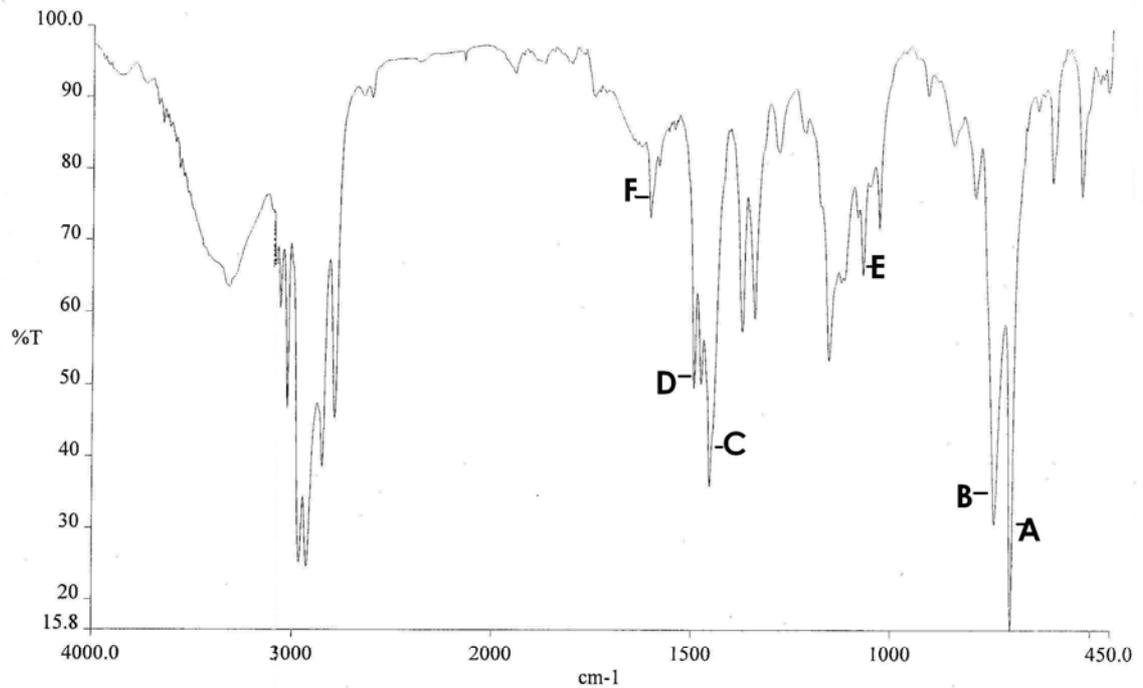
M CAPS.pK

M CAPS.pK 3551 4000.00 450.00 15.84 100.00 4.00 %T 1 1.50

REF	4000	97.48	2000	97.20	600				
3855.84	93.04	3649.88	86.32	3317.97	63.53	3083.67	66.26	3062.55	60.58
3027.22	46.86	2966.02	25.12	2928.63	24.59	2851.42	38.57	2790.44	45.43
2607.99	90.04	1944.92	93.50	1871.02	94.90	1803.12	94.86	1745.01	90.23
1604.69	73.30	1493.75	49.68	1476.13	50.28	1453.51	35.92	1373.34	57.51
1341.51	59.37	1281.78	82.60	1216.17	85.37	1155.34	53.52	1071.15	65.32
1031.00	71.78	909.98	90.55	845.14	83.73	791.22	76.24	741.05	30.64
700.00	15.84	635.18	88.50	598.30	78.43	524.57	76.51	480.26	92.38
459.59	91.08								

El espectro de la FIG. 17 es el obtenido al leer las muestras de tabletas en el infrarrojo; identificado como clorhidrato de metanfetamina.

FIG. 17-Espectro infrarrojo de muestras de tabletas:



MTAB .pK

MTAB .sp 3551 4000.00 450.00 15.84 100.00 4.00 %T 1 1.50

REF	4000	97.48	2000	97.20	600					
	3855.84	93.04	3649.88	86.32	3317.97	63.53	3083.67	66.26	3062.55	60.58
	3027.22	46.86	2966.02	25.12	2928.63	24.59	2851.42	38.57	2790.44	45.43
	2607.99	90.04	1944.92	93.50	1871.02	94.90	1803.12	94.86	1745.01	90.23
	<u>1604.69</u>	73.30	<u>1493.75</u>	49.68	1476.13	50.28	<u>1453.51</u>	35.92	1373.34	57.51
	1341.51	59.37	1281.78	82.60	1216.17	85.37	1155.34	53.52	<u>1071.15</u>	65.32
	1031.00	71.78	909.98	90.55	845.14	83.73	791.22	76.24	<u>741.05</u>	30.64
	<u>700.00</u>	15.84	635.18	88.50	598.30	78.43	524.57	76.51	480.26	92.38
	459.59	91.08								

En los gráficos se muestran los picos máximos principales registrados en los espectros infrarrojos del clorhidrato de metanfetamina, se indican en la figura por orden decreciente de magnitud de absorbancia.

El gráfico del estándar y los gráficos de las muestras de cápsulas, polvos y tabletas presentan el perfil característico del clorhidrato de metanfetamina.

PUNTO	ABSORBANCIA cm^{-1}
A	700.00
B	741.05
C	1071.15
D	1453.51
E	1493.75
F	1604.69

2B) TÉCNICA DE INFRARROJO POR (KBr)

ANÁLISIS DE METANFETAMINA EN MUESTRAS SÓLIDAS INCAUTADAS (CÁPSULAS, POLVOS Y TABLETAS)

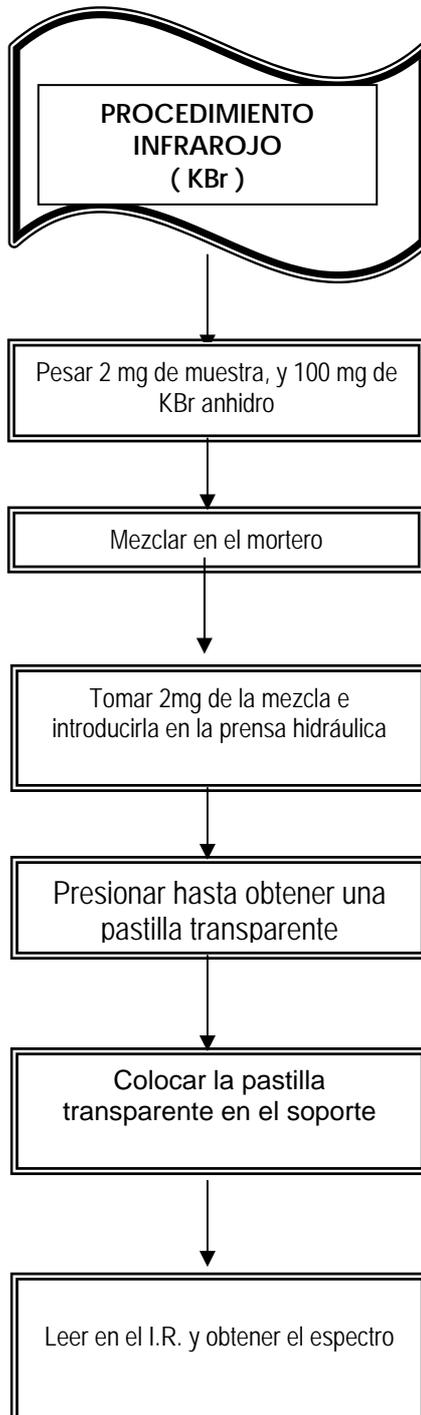
PROCEDIMIENTO:

- 1.- Pesar 2 mg de muestra, y 100 mg de KBr anhidro.
- 2.- Mezclar en el mortero.
- 3.-Tomar 2mg de la mezcla e introducirla en la prensa hidráulica.
- 4.- Presionar hasta obtener una pastilla transparente.
- 5.- Colocar la pastilla transparente en el soporte.
- 6.-Leer en el equipo infrarrojo.
- 7.- Obtener el espectro.



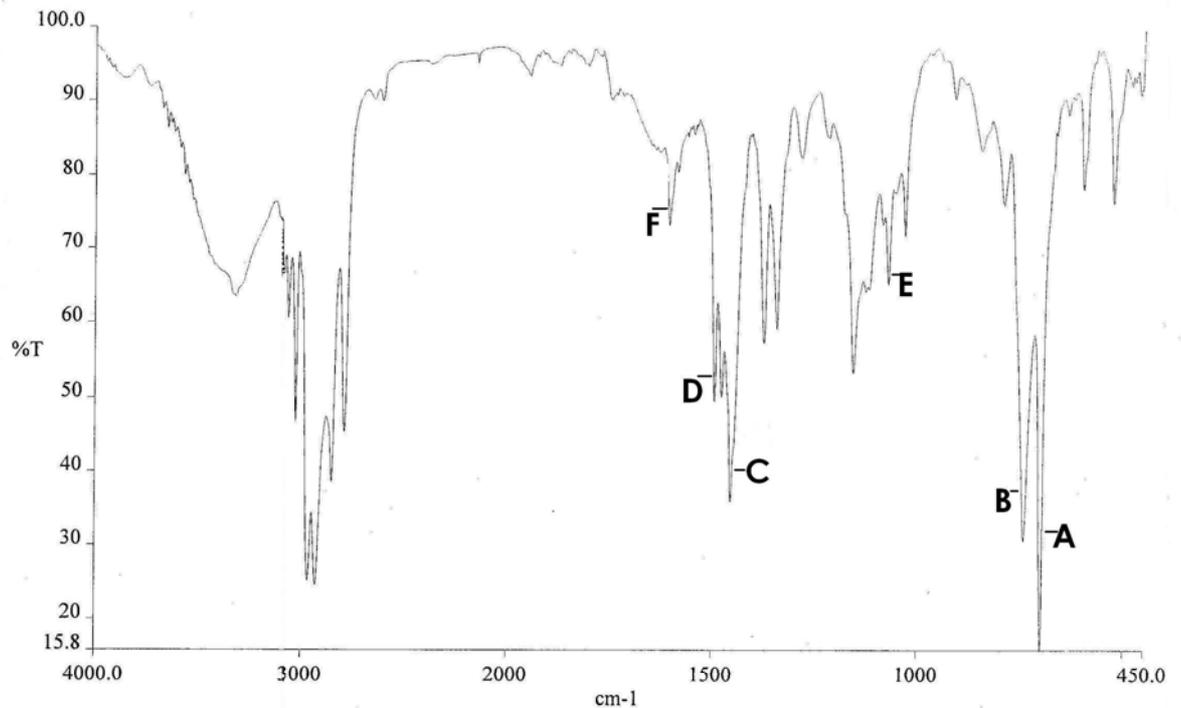
FIG. 18-Equipo para Espectrofotometría de luz
Infrarroja por KBr

(Autor: Areli Marmolejo Orduño)



El espectro de la FIG. 22 es el obtenido al leer las muestras de tabletas en el infrarrojo por la técnica de KBr; identificado como clorhidrato de metanfetamina.

FIG.22-Espectro infrarrojo de tabletas por KBr:



KBTAB .pk

KBTAB .sp 3551 4000.00 450.00 15.84 100.00 4.00 %T 1 1.50

REF 4000 97.48 2000 97.20 600

3855.84	93.04	3649.88	86.32	3317.97	63.53	3083.67	66.26	3062.55	60.58
3027.22	46.86	2966.02	25.12	2928.63	24.59	2851.42	38.57	2790.44	45.43
2607.99	90.04	1944.92	93.50	1871.02	94.90	1803.12	94.86	1745.01	90.23
<u>1604.69</u>	73.30	<u>1493.75</u>	49.68	1476.13	50.28	<u>1453.51</u>	35.92	1373.34	57.51
1341.51	59.37	1281.78	82.60	1216.17	85.37	1155.34	53.52	<u>1071.15</u>	65.32
1031.00	71.78	909.98	90.55	845.14	83.73	791.22	76.24	<u>741.05</u>	30.64
<u>700.00</u>	15.84	635.18	88.50	598.30	78.43	524.57	76.51	480.26	92.38
459.59	91.08								

Los resultados obtenidos, de los espectros tanto del estándar como de las muestras de cápsulas, polvos y tabletas, se puede observar que por la técnica de Infrarrojo por KBr se obtuvieron los picos característicos de la metanfetamina. Teniendo los picos aromáticos inmediatamente debajo de 3000 cm-1, en la región entre 1375 y 1450 se localiza el grupo metilo.

La huella digital se localiza en la región de 1300 a 400 cm^{-1} , los enlaces N-H de amina tienen frecuencias de tensión en la región 3300 cm^{-1} ó aún mayores.

En los gráficos se muestran los picos máximos principales registrados en los espectros infrarrojos del clorhidrato de metanfetamina, se indican en la figura por orden decreciente de magnitud de absorbancia.

El gráfico del estándar y los gráficos de las muestras de cápsulas, polvos y tabletas presentan el perfil característico del clorhidrato de metanfetamina.

PUNTO	ABSORBANCIA cm^{-1}
A	700.00
B	741.05
C	1071.15
D	1453.51
E	1493.75
F	1604.69

3) TÉCNICA DEL SISTEMA ACOPLADO GASES / MASAS :

PROCEDIMIENTO:

- 1.- Colocar 2mg de muestra en un tubo de ensaye.
- 2.- Colocar 2ml de agua en el tubo de ensaye.
- 3.- Agitar en vortex por 30 seg.
- 4.- Adicionarle 2 µl de Hidróxido de amonio (NH₄OH)
- 5.- Agitar en vortex por 30 seg.
- 6.- Adicionar 2ml de cloroformo.
- 7.- Extraer la fase orgánica y transferirla a otro tubo de ensayo.
- 8.- Evaporar la fase orgánica.
- 10.- Reconstituir con 2 µl de cloroformo
- 11.- Inyectar con la jeringa especial para la inyección al equipo acoplado gases-masas 1µl.
- 12.- Monitorear el espectro así como los iones en el equipo acoplado gases-masas. Bajo las siguientes condiciones:

CONDICIONES: DEL CG-MS:

OVEN RAMP	°C / MIN	NEXT °C	HOLDMIN	RUNTIME
INITIAL		90	1.0	1.0
RAMP 1	15.00	280	10.0	30.0

- 13.- Obtener el espectro y monitoreo de iones característicos.



FIG. 23-Cromatógrafo de Gases / Espectrómetro de Masas (GC-MS)
Equipo certificado por ISO 9000 (cortesía de la P.G.R)

**PROCEDIMIENTO
GC / MS**

Pesar y colocar 2mg de la muestra en un tubo de ensaye

Adicionar 2 ml de agua desionizada

Agitar en vortex por 30 seg

Adicionarle 3 μ l de Hidróxido de amonio NH₄OH

Agitar en vortex por 30 seg

Adicionar 2 ml de cloroformo

Extraer la fase orgánica y transferirla a un tubo de ensaye

Reconstituir con 2 μ l de cloroformo

Injectar 1 μ l en el CG/MS

Monitorear los iones y obtener el espectro característico.

RESULTADOS :

FIG.24-CROMATOGRAFO DE GASES-MASAS OBTENIDO DEL ESTANDAR

File : C:/HPCHEM/1/DATA/MSTD
Operador : ABMO
Acquired : 30 sep 2006 14:36 using AcqMethod
AAE2
Instrument : GC/MS Ins
Simple Name :
Misc Info : MSTD
Vial Number : 1

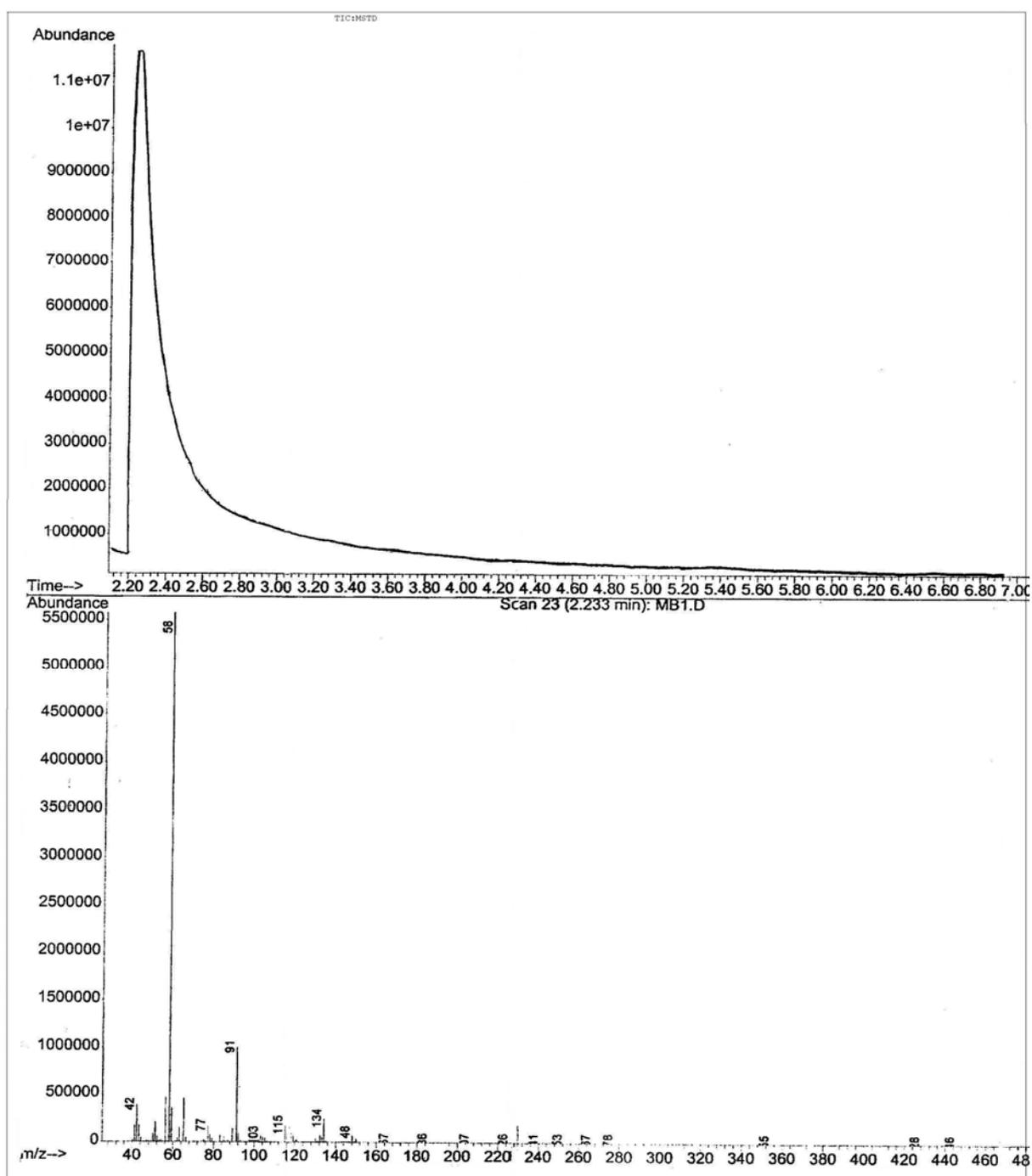


FIG. 25-CROMATOGRAFO DE GASES-MASAS OBTENIDO DE MUESTRAS DE CÁPSULAS

File : C:/HPCHEM/1/DATA/MB.D
Operator : ABMO
Acquired : 07 Oct 2006 19:32 using AcqMethod AAE2
Instrument : GC/MS Ins
Sample Name :
Misc Info : MCAPS
Vial Number : 1

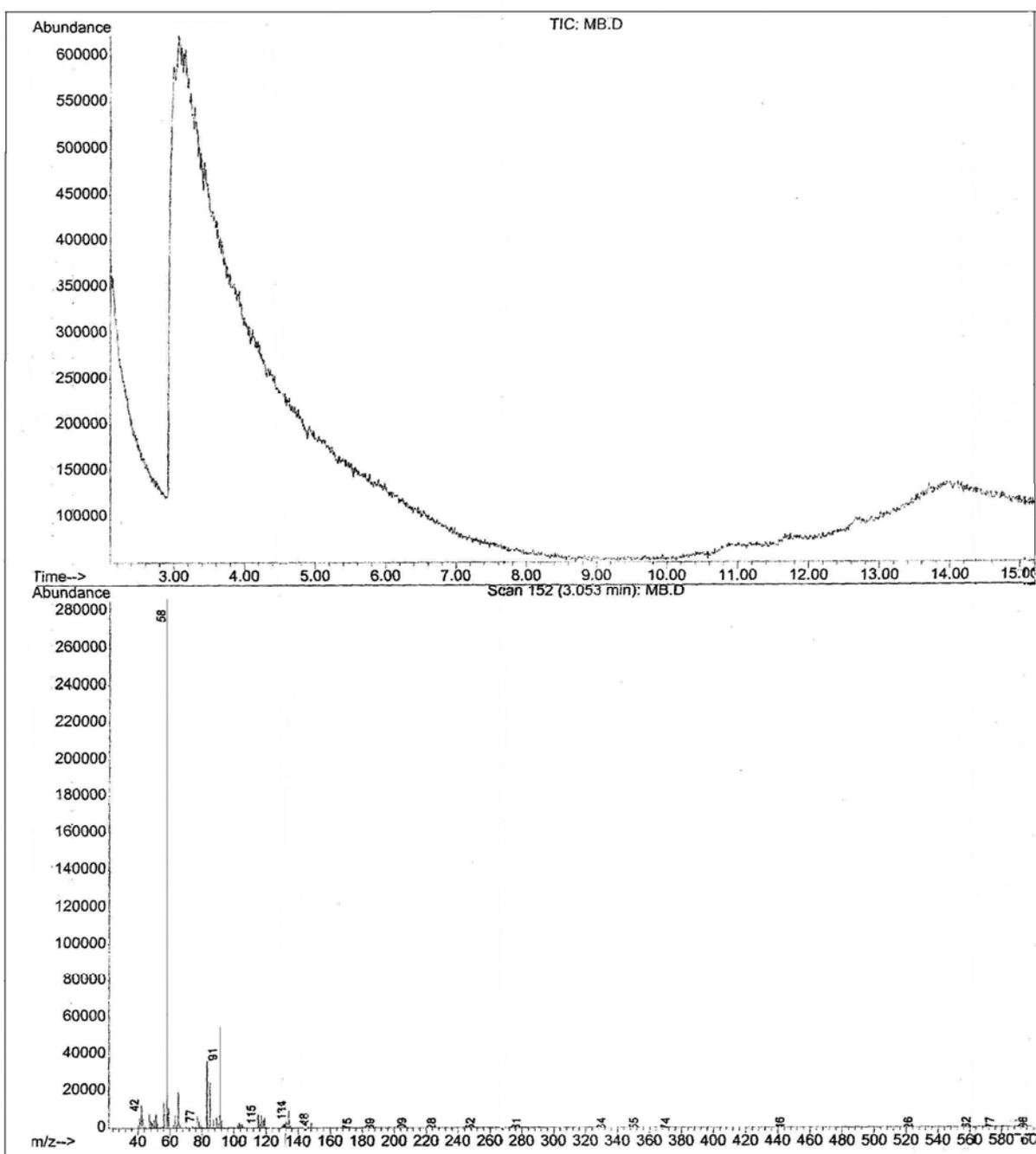


FIG. 26-CROMATOGRAFO DE GASES-MASAS OBTENIDO DE MUESTRAS DE POLVOS

File : C:/HPCHEM/1/DATA/MA100.D
Operator : ABMO
Acquired : 07 Oct 2006 17:40 using AcqMethod GENERAL
Instrument : CG/MS Ins
Sample Name : MPLV
Misc Info :
Vial Number : 1

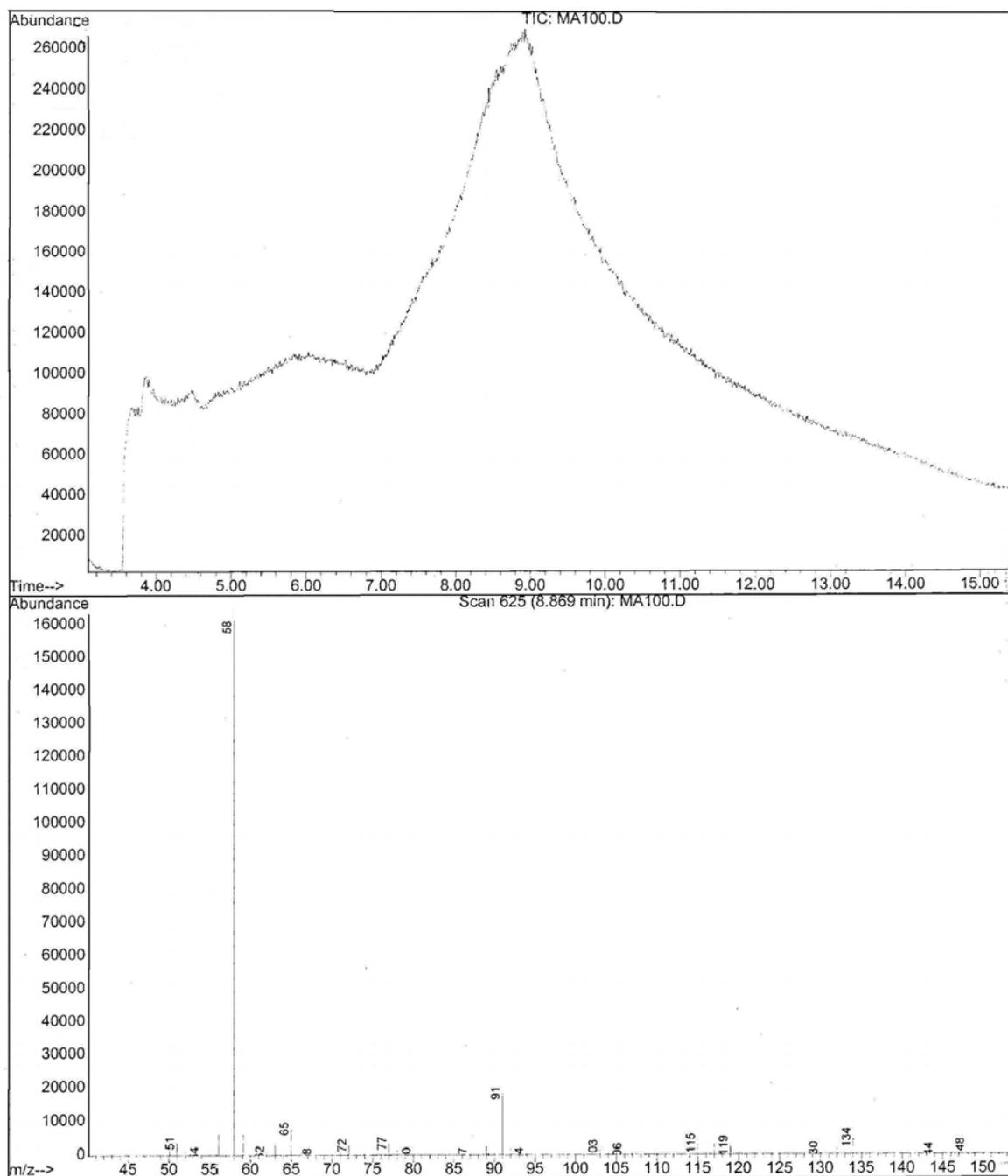
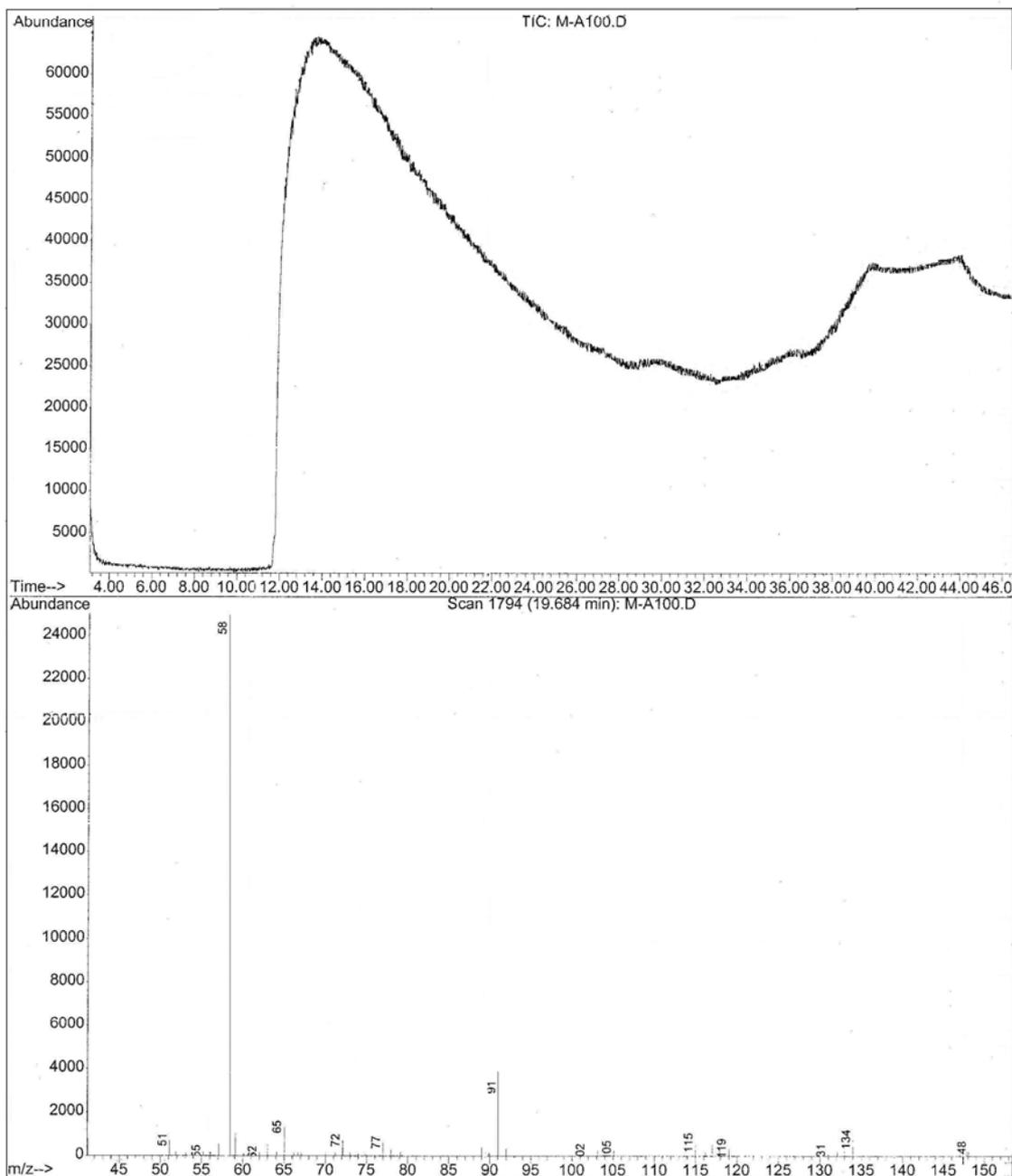


FIG. 27-CROMATOGRAFO DE GASES-MASAS OBTENIDO DE MUESTRAS DE TABLETAS

File : C:/HPCHEM/1/DATA/M-A100.D
Operator : ABMO
Acquired : 07 Oct 2006 16:26 using AcqMethod GENERAL
Instrument : CG/MS Ins
Sample Name : MTABS
Misc Info :
Vial Number : 1



Al obtener los cromatogramas correspondientes para el estándar, tanto como para las muestras de cápsulas, polvos y tabletas; se observan los picos característicos más representativos para el clorhidrato de metanfetamina como el 58 y 91.

4) PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL DE ESPECTROFOTOMETRIA DE LUZ ULTRAVIOLETA

PREPARACIÓN DE LA CURVA DE CALIBRACION, EMPLEANDO EL ESTÁNDAR

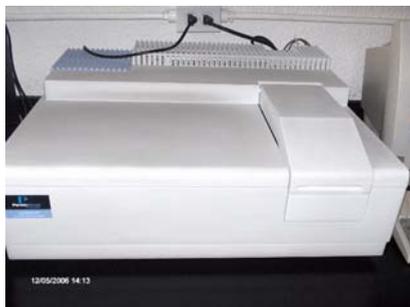


FIG.28-Espectrofotometro de Luz Ultravioleta (U.V)
Equipo certificado por ISO 9000 (cortesía de la P.G.R)

PROCEDIMIENTO:

1.- Pesar del estándar 25 mg/25 ml para tener una concentración de 1000 ppm.

$$\frac{(25\text{mg})}{(25\text{ml})} \frac{(1000\text{ ml})}{(1\text{ L})} = 1000\text{ mg/ L} = \text{ppm}$$

$$V1\ C1 = V2\ C2$$

$$C2 = \frac{V1\ C1}{V2}$$

$$C1 = \frac{(1.0\text{ ml}) (1000\text{ ppm})}{10\text{ ml}} = 100\text{ ppm}$$

$$C1 = \frac{(2.0\text{ ml}) (1000\text{ ppm})}{10\text{ ml}} = 200\text{ ppm}$$

$$C1 = \frac{(3.0\text{ ml}) (1000\text{ ppm})}{10\text{ ml}} = 300\text{ ppm}$$

$$C1 = \frac{(4.0\text{ ml}) (1000\text{ ppm})}{10\text{ ml}} = 400\text{ ppm}$$

Se hace el barrido de ésta curva de calibración a 100 y 300 ppm; se detecta el punto máximo de absorción a 257 nm.

PREPARACION DE MUESTRAS:

MUESTRAS:

Prepararlas a 200 ppm, la concentración media de la curva de calibración.

A) POLVOS:

1.- Pesarse de la muestra 25 mg/25 ml para tener una concentración de 1000 ppm.

$$\frac{(25\text{mg})}{(25\text{ml})} \frac{(1000\text{ ml})}{(1\text{ L})} = 1000\text{ mg/ L} = \text{ppm}$$

De ésta muestra

$$C = \frac{(2.0\text{ ml})(1000\text{ ppm})}{10\text{ ml}} = 200\text{ ppm}$$

Se prepara así cada muestra a 200 ppm y se leen sobre la curva de calibración

Se sigue éste mismo procedimiento para:

M1, M2, M3, M4, M5.

B) CÁPSULAS:

1.- Pesarse de la muestra 25 mg/25 ml para tener una concentración de 1000 ppm.

$$\frac{(25\text{mg})}{(25\text{ml})} \frac{(1000\text{ ml})}{(1\text{ L})} = 1000\text{ mg/ L} = \text{ppm}$$

De ésta muestra

$$C = \frac{(2.0\text{ ml})(1000\text{ ppm})}{10\text{ ml}} = 200\text{ ppm}$$

Se prepara así cada muestra a 200 ppm y se leen sobre la curva de calibración

Se sigue éste mismo procedimiento para:

M6, M7, M8, M9, M10, M11

C) TABLETAS:

.- Pesar de la muestra 25 mg/25 ml para tener una concentración de 1000 ppm.

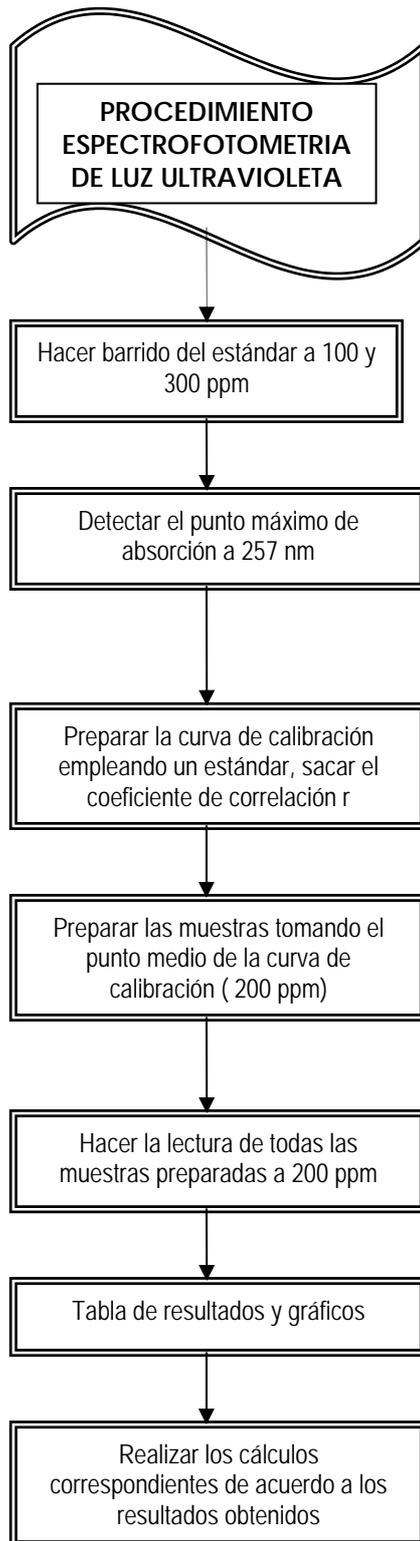
$$\frac{(25\text{mg})}{(25\text{ml})} \frac{(1000\text{ ml})}{(1\text{ L})} = 1000\text{ mg/ L} = \text{ppm}$$

De ésta muestra

$$C = \frac{(2.0\text{ ml}) (1000\text{ ppm})}{10\text{ ml}} = 200\text{ ppm}$$

Se prepara así cada muestra a 200 ppm y se leen sobre la curva de calibración

Se sigue éste mismo procedimiento para:
M12, M13, M14, M15, M16, M17, M18, M19, M20.



1) RESULTADOS U.V.

CURVA DE CALIBRACIÓN ESTÁNDAR

FECHA: 08/26/2006 HORA: 13:25:12

CALIBRACION

Fecha: 08/26/2006 Hora: 1:06:10 PM
Instrumento: Perkin Elmer Lambda 20 Serie No. 101N8121122
Método: APPLIC42 Lectura de calibración desde el archivo: ASCII

Modo de ordenada: longitud de onda
Linea base: Sin corrección (0.00 0.00)
Nombre del analista: Areli Basemath Marmolejo Orduño.

LONGITUD DE ONDA	MUESTRA ID	CONCENTRACION	VALOR DE LA ORDENADA
257.0	STD1.A01	100.00 mg/L	0.1091
257.0	STD2.A02	200.00 mg/L	0.2095
257.0	STD3.A03	300.00 mg/L	0.3071
257.0	STD4.A04	400.00 mg/L	0.4107

Ecuación: $y = 1.030763 \text{ e-}03 * x$

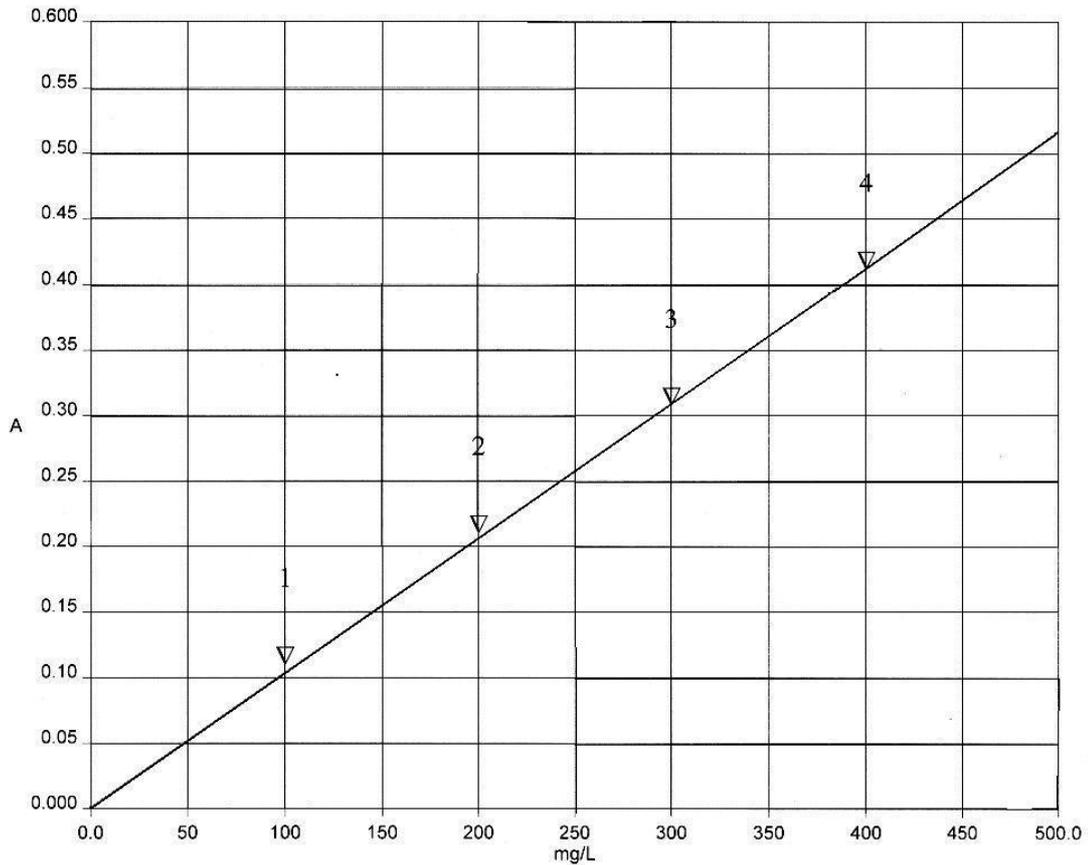
Error residual: 0.004268

Coefficiente de correlación: 0.999456

CALIBRATION CURVE

Date: 8/26/2006

Time: 1:24:51 PM



MEABT1.SP - 8/26/2006 - $y = 1.030763e-03 * x$

GRAFICO No. 1- Curva de calibración realizada con el estándar, observando una linealidad en los 4 puntos preparados a las concentraciones de 100, 200, 300 y 400 ppm.

Obteniendo un coeficiente de correlación de 0.999456

BARRIDO ESTANDAR 100 ppm

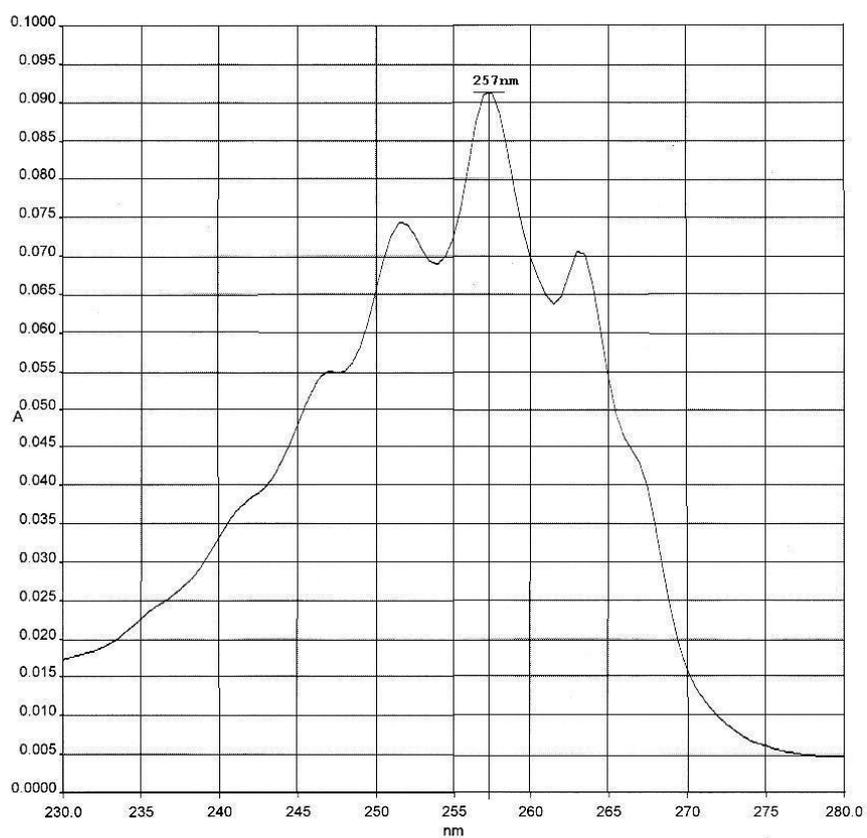


GRAFICO No. 2- Barrido del estándar a 100 ppm para la detección del punto máximo de absorción 257 nm correspondiente bibliográficamente al clorhidrato de metanfetamina.

BARRIDO STANDAR 300 ppm

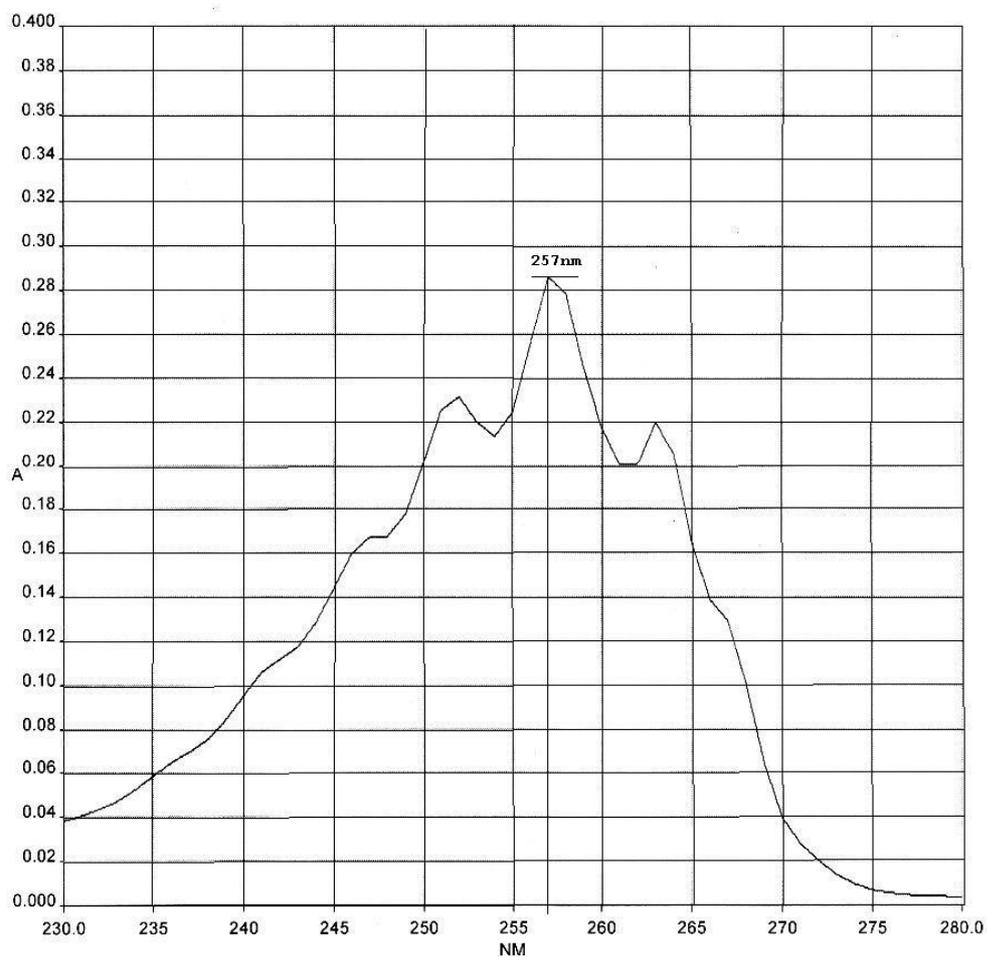


GRAFICO No. 3-Barrido del estándar donde se observa el punto máximo de absorción de 257 nm, por medio del cual podemos comparar bibliográficamente que el estándar corresponde al clorhidrato de metanfetamina.

LECTURA DE MUESTRAS DE METANFETAMINA:

AL PUNTO MEDIO DE LA CURVA DE CALIBRACION 200PPM

RESULTADOS:

Resultados de las muestras leídas sobre la curva de calibración

Fecha: 08/26/2006

Hora:7:06:05 PM

Metodo: APPLIC42

Longitud de onda: 257.00 nm

Instrumento: Lamda 25

MUESTRA ID	ABSORBANCIA	FACTOR	CONCENTRACION	INFORMACION DE LA MUESTRA
M1	0.1593	1.0000	157.28 mg/L	polvo
M2	0.1990	1.0000	196.45 mg/L	polvo
M3	0.1964	1.0000	193.91 mg/L	polvo
M4	0.1864	1.0000	183.97 mg/L	polvo
M5	0.1837	1.0000	181.37 mg/L	polvo
M6	0.1850	1.0000	182.66 mg/L	cápsula
M7	0.1791	1.0000	176.84 mg/L	cápsula
M8	0.1579	1.0000	155.89 mg/L	cápsula
M9	0.1622	1.0000	160.11 mg/L	cápsula
M10	0.2049	1.0000	202.26 mg/L	cápsula
M11	0.1631	1.0000	161.06 mg/L	cápsula
M12	0.1542	1.0000	152.26 mg/L	tableta rosa
M13	0.1539	1.0000	151.30 mg/L	tableta café
M14	0.1426	1.0000	141.62 mg/L	tableta naranja
M15	0.1671	1.0000	162.42 mg/L	tableta azul claro
M16	0.1335	1.0000	130.79 mg/L	tableta verde
M17	0.0268	1.0000	26.467 mg/L	tableta blanca
M18	0.0030	1.0000	2.9221 mg/L	tableta amarilla
M19	0.1716	1.0000	169.39 mg/L	tableta azul
M20	0.1512	1.0000	149.29 mg/L	tableta roja

RESULTADOS

CAPSULA:

MUESTRA	CARACTERISTICA	PESO (g)	Peso (mg) metanfetamina (calculado) (X_i)	Desviación del valor medio $(X_i - \bar{X})$	Cuadrado de las desviaciones $(X_i - \bar{X})^2$
M6	CAPSULA	0.2126g	27.6556mg	0.5594mg	0.3129mg
M7	CÁPSULA	0.2132g	27.5001mg	0.4039mg	0.1631mg
M8	CAPSULA	0.2168g	26.5944mg	-0.5018mg	0.2518mg
M9	CAPSULA	0.2157g	26.8664mg	-0.2298mg	0.05280mg
M10	CAPSULA	0.2143g	27.2185mg	0.1223mg	0.01495mg
M11	CAPSULA	0.2162g	26.7422mg	-0.354mg	0.1253mg
n= 6			$\Sigma X_i = 162.5772\text{mg}$		$\Sigma=0.92085\text{mg}$

MEDIA:

$$\bar{X} = \frac{\Sigma X_i}{n} = \frac{162.5772 \text{ mg}}{6} = \underline{27.0962 \text{ mg}}$$

DESVIACIÓN ESTÁNDAR:

$$\alpha = \sqrt{\frac{\Sigma (X_i - \bar{X})^2}{n-1}} = \sqrt{\frac{0.92085}{6-1}} = \underline{0.42915}$$

COEFICIENTE DE VARIACION:

$$\text{C.V.} = \frac{\alpha}{\bar{X}} \times 100 = \frac{0.42915}{27.0962} \times 100 = \underline{1.5836 \%}$$

POLVO:

MUESTRA	CARACTERISTICA	PESO (g)	Peso (mg) metanfetamina (calculado) (X_i)	Desviación del valor medio ($X_i - \bar{X}$)	Cuadrado de las desviaciones ($X_i - \bar{X}$) ²
M1	POLVO	0.2001g	31.0723mg	0.2865mg	0.0820mg
M2	POLVO	0.2012g	30.8642mg	-0.0679mg	4.6104x10 ⁻³ mg
M3	POLVO	0.2019g	30.6587mg	-0.2734mg	0.0747mg
M4	POLVO	0.2005g	31.0723mg	0.1402mg	0.0196mg
M5	POLVO	0.2013g	30.8469mg	-0.0852mg	7.2590x10 ⁻³ mg
n= 5			$\Sigma X_i = 154.6607$mg		$\Sigma = 0.1881$mg

MEDIA:

$$\bar{X} = \frac{\Sigma X_i}{n} = \frac{154.6607 \text{ mg}}{5} = \underline{30.9321 \text{ mg}}$$

DESVIACION ESTANDAR:

$$\alpha = \sqrt{\frac{\Sigma (X_i - \bar{X})^2}{n-1}} = \sqrt{\frac{0.1881}{5-1}} = \underline{0.2167}$$

COEFICIENTE DE VARIACION:

$$C.V. = \frac{\alpha}{\bar{X}} \times 100 = \frac{0.2167}{30.9321} \times 100 = \underline{0.7005 \%}$$

TABLETA:

MUESTRA	CARACTERISTICA	PESO (g)	Peso (mg) metanfetamina (calculado) (X_i)	Desviación del valor medio $(X_i - \bar{X})$	Cuadrado de las desviaciones $(X_i - \bar{X})^2$
M12	tableta rosa	0.2302g	23.5884mg	0.3069mg	0.0941mg
M13	tableta café	0.2305g	23.5270mg	0.2455mg	0.0602mg
M14	tableta naranja	0.2315g	23.3242mg	0.0427mg	1.8232 X10 ⁻³ mg
M15	tableta azul claro	0.2318g	23.2639mg	-0.0176mg	3.0976 X10 ⁻⁴ mg
M16	tableta verde	0.2331g	23.0051mg	-0.2764mg	0.0763mg
M17	tableta blanca	0.2321g	23.2038mg	-0.0777mg	6.0372 X10 ⁻³ mg
M18	tableta amarilla	0.2340g	22.8285mg	-0.453mg	0.2052mg
M19	tableta azul	0.2322g	23.1838mg	-0.0977mg	9.5452 X10 ⁻³ mg
M20	tableta roja	0.2301g	23.6089mg	0.3274mg	0.1071mg
n= 9			$\Sigma X_i = 209.5336\text{mg}$		$\Sigma = 0.56061\text{mg}$

MEDIA:

$$\bar{X} = \frac{\Sigma X_i}{n} = \frac{209.5336 \text{ mg}}{9} = \underline{23.2815 \text{ mg}}$$

DESVIACIÓN ESTANDAR:

$$\alpha = \sqrt{\frac{\Sigma (X_i - \bar{X})^2}{n-1}} = \sqrt{\frac{0.56061}{9-1}} = \underline{0.2647}$$

COEFICIENTE DE VARIACION:

$$\text{C.V.} = \frac{\alpha}{\bar{X}} \times 100 = \frac{0.264718}{23.2815} \times 100 = \underline{1.1370 \%}$$

Al obtener los resultados de media, desviación estándar y coeficiente de variación, se obtiene que el máximo nivel en el estudio de la precisión es en el análisis de la cápsula, ya que los valores de la desviación estándar y el coeficiente de variación son más elevados, posteriormente le sigue la tableta y finalmente el polvo con una menor precisión. La precisión es la medida de la concordancia de los resultados con los de otros obtenidos exactamente de la misma forma.

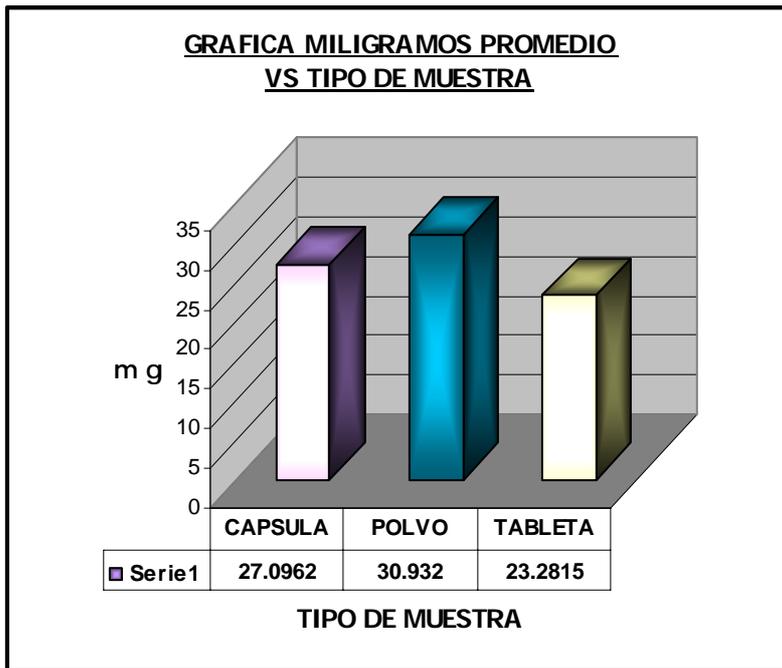


GRAFICO No.4- Gráfico donde se observan los miligramos promedio obtenidos en cada tipo de muestras sólidas.

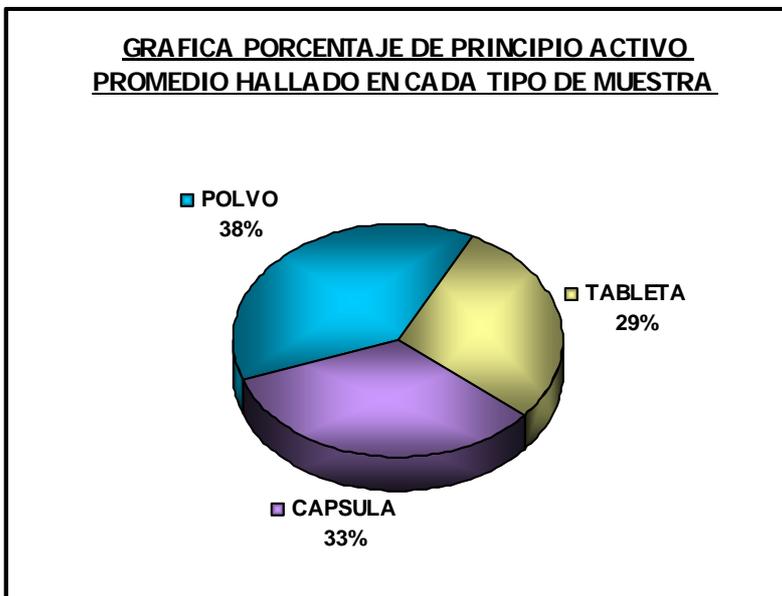


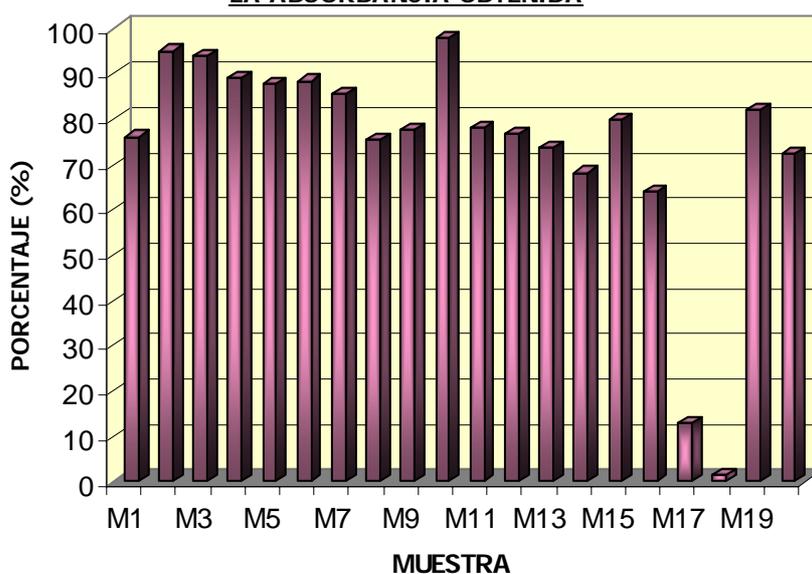
GRAFICO No.5- Gráfico donde se observa el porcentaje de principio activo (clorhidrato de metanfetamina) promedio hallado en cada tipo de muestra sólida.

CALCULOS

TABLA DE RESULTADOS DEL PORCENTAJE DE PRINCIPIO ACTIVO (CLORHIDRATO DE METANFETAMINA) HALLADO EN CADA MUESTRA, RESPECTO A LA ABSORBANCIA OBTENIDA

MUESTRA ID	ABSORBANCIA	% DE P.A. HALLADO
M1	0.1593	76.03
M2	0.1990	94.98
M3	0.1964	93.74
M4	0.1864	88.97
M5	0.1837	87.68
M6	0.1850	88.30
M7	0.1791	85.48
M8	0.1579	75.36
M9	0.1622	77.42
M10	0.2049	97.80
M11	0.1631	77.85
M12	0.1542	76.60
M13	0.1539	73.46
M14	0.1426	68.06
M15	0.1671	79.76
M16	0.1335	63.72
M17	0.0268	12.79
M18	0.0030	1.43
M19	0.1716	81.90
M20	0.1512	72.17

GRAFICA: PORCENTAJE DE CLORHIDRATO DE METANFETAMINA HALLADO EN CADA MUESTRA RESPECTO A LA ABSORBANCIA OBTENIDA



XV. ANALISIS DE RESULTADOS

Con los resultados obtenidos se confirma la hipótesis de éste trabajo y se cumple con los objetivos fijados, debido a que se pudo identificar la presencia de clorhidrato de metanfetamina en diversos tipos de muestras incautadas, empleando reacciones químicas colorimétricas, las cuales nos dieron un resultado positivo orientándonos al tipo de sustancia específicamente para bases nitrogenadas como es el caso de la metanfetamina que presenta en su estructura química el grupo R-NH₂.

Debido a que las reacciones colorimétricas pueden carecer de especificidad, y reportarnos resultados falsos positivos y /ó negativos por su grado de sensibilidad se hace necesario emplear técnicas confirmativas.

Las técnicas confirmativas como espectrofotometría de luz infrarroja (I.R), por KBr y cromatografía de gases-masas; técnicas por medio de las cuales se obtuvo el espectro característico del clorhidrato de metanfetamina, así como la espectrometría de gases-masas, la cual nos proporciona el peso molecular e información acerca de la fórmula molecular, obteniendo los iones correspondientes a la molécula, éstas técnicas analíticas nos permitieron confirmar la naturaleza de las muestras.

Se llevó a cabo la cuantificación del principio activo (clorhidrato de metanfetamina) de las muestras por medio de la espectrofotometría de luz ultravioleta (U.V.), obteniendo el porcentaje del principio activo respecto a la absorbancia obtenida, obteniendo resultados visiblemente variables en cuanto al tipo de muestra.

Se obtuvo que las muestras elaboradas clandestinamente, sí poseen el principio activo que en éste caso es el clorhidrato de metanfetamina, comprobando que respecto a concentración promedio, se obtuvo una menor concentración en las tabletas de 23.2815 mg, para las cápsulas se obtuvo una concentración promedio de 27.0962 mg y obteniendo una mayor concentración

de principio activo en las muestras de polvos con una concentración promedio de 30.932 mg.

Con ésto, se observa que no existe control de calidad en la elaboración de éstas muestras, esto se observa desde el aspecto físico, la variabilidad en cuanto al peso, la concentración de principio activo hallada en cada tipo de muestras.

Por lo cual existe riesgo para la salud de los consumidores de éste tipo de droga, llegando a presentarse un alto grado de toxicidad en el organismo hasta llegar a presentarse un cuadro de toxicidad aguda e incluso hasta la muerte.

XVI. CONCLUSIONES

PRIMERA.- Las técnicas de espectrofotometría de luz infrarroja, espectrofotometría de luz ultravioleta visible y la Cromatografía de Gases acoplada a Espectrometría de Masas, son precisas, exactas, específicas, reproducibles y sensibles, luego entonces son confiables.

SEGUNDA.- En las muestras de sustancia sólida en forma de polvo, así como las tabletas y cápsulas de producción ilícita y aseguradas por las Instituciones encargadas de procuración de Justicia, motivo del presente estudio, contienen como principio activo clorhidrato de metanfetamina.

TERCERA.- Las tabletas de diversos colores, formas y dimensiones, aseguradas en la Delegación Tlahuac, contienen una concentración promedio de 23.28 mg/tableta, Las cápsulas de gelatina y de material sintético transparente aseguradas en la Delegación Iztapalapa contienen una concentración de 27.09 mg/Cápsula y el polvo blanco y cristalino asegurado en la Delegación Iztacalco contienen una concentración de 30.93 mg. de clorhidrato de metanfetamina.

CUARTA.- Las diversas formas farmacéuticas, así como el polvo analizados, motivo del presente estudio, no presentan control calidad alguno, por las variaciones significativas de la concentración de la sustancia activa identificada, e igualmente se puede detectar en muchos de los casos, sustancias de conocida toxicidad agregadas con fines de sinergizar el efecto o bien con fines homicidas.

QUINTA.- El consumo de las diversas formas farmacéuticas así como el polvo, motivo del presente estudio en las cuales se identificó y cuantificó el contenido del clorhidrato de metanfetamina, considerada como psicotrópico por la Ley General de Salud, presentan un riesgo significativo para la salud, por la falta de control de calidad, la toxicidad inherente de la sustancia activa debido a que

aparte de tener propiedades estimulantes también presenta efectos alucinógenos, incrementos significativos de temperatura corporal y puede generar derrames cerebrales.

SEXTA.- El presente trabajo nos permite establecer una estrategia analítica de la METANFETAMINA y sus sales en las diversas matrices que la contengan y que son de fabricación ilícita, igualmente con base al tipo de impurezas y productos intermediarios contenidos, se puede establecer el tipo de ruta sintética que siguieron para obtener el producto terminado.

XVII. GLOSARIO

AGUDA: Infección de corta duración que se establece rápidamente y tiene una rápida recuperación.

INCIDENCIA: El número de casos de enfermedad en una población.

METABOLISMO: Son todas las reacciones bioquímicas de una célula

ABSORCIÓN MOLECULAR: Absorción de la radiación ultravioleta, visible e infrarroja que llevan a cabo transiciones cuánticas de moléculas.

AMINAS: Derivados de amoniaco al que se ha reemplazado hidrógeno por uno ó más grupos orgánicos.

ANALITO: Especie presente en una muestra de la cual se busca información analítica.

ANCHO DE BANDA: Suele ser el intervalo de longitudes de onda ó de frecuencias de un pico del espectro de absorción o emisión a la mitad de la altura del pico; el intervalo pasa por un separador de banda (es el intervalo de longitudes de onda que se transmiten por un filtro).

BASES: Especies que son capaces de aceptar protones de otras especies que los donan (ácidos).

CELDA: En espectroscopia es el recipiente que contiene la muestra por la que se pasa un haz de luz de un instrumento óptico.

CROMATOGRAFÍA: Término que se aplica a los métodos de separación que se basan en el reparto de las especies de analito entre una fase estacionaria y una móvil.

CROMATOGRAFÍA DE GASES: Métodos que utilizan una fase móvil gaseosa y una fase estacionaria sólida ó líquida.

CUBETA: En espectroscopia de absorción, el recipiente que contiene al analito en el trayecto del haz de luz.

COEFICIENTE DE VARIACION: Permite comparar la dispersión entre dos poblaciones distintas e incluso, comparar la variación producto de dos variables diferentes (que pueden provenir de una misma población).

CONFIABILIDAD: Es la capacidad de un producto de realizar su función de la manera prevista.

DESVIACIÓN ESTANDAR: Es una medida (cuadrática) que informa de la media de distancias que tienen los datos respecto de su media aritmética, expresada en las mismas unidades que la variable.

DESVIACIÓN MEDIA: La desviación media es la media de las diferencias en valor absoluto de los valores a la media.

DETECTOR: Dispositivo que responde a cierta característica del sistema que está sujeto a observación y convierte esa respuesta en una señal susceptible de medirse.

ESPECTRO DE ABSORCIÓN: Gráfica de absorbancia en función de la longitud de onda o de la frecuencia.

ESPECTRO ELECTROMAGNÉTICO: Gráfico de la potencia o intensidad de la radiación electromagnética en función de la longitud de onda o de la frecuencia.

ESPECTROMETRÍA DE MASAS: Método que se basa en formar iones de la fase gaseosa y separarlos según la proporción entre masa y carga.

ESPECTRÓMETRO: Instrumento equipado con un monocromador o un policromador, un fotodetector y una lectura electrónica para mostrar un número que es proporcional a la intensidad de la banda espectral aislada.

ESPECTROS: Gráficos de intensidad de absorbencia, transmitancia ó emisión en función de la longitud de onda, frecuencia o número de onda.

ESPECTROSCOPÍA: Término general empleado para describir técnicas que se basan en la medición de la absorción, emisión o fluorescencia de la radiación electromagnética.

EXACTITUD: La exactitud de una medición hace referencia a su cercanía al valor que pretende medir.

FASE MÓVIL: En cromatografía, un líquido o gas que transporta los analitos a través de una fase estacionaria sólida ó líquida.

PRECISIÓN: Es la medida de la concordancia de los resultados con los de otros obtenidos de la misma forma.

XVIII. BIBLIOGRAFIA

- 1.-AMA. “Drug evaluation”. Fourth Edition. Editorial American Medical Association. Chicago Illinois 1980. p.p. 219-222.
- 2.-ASTORGA, Luis “El siglo de las drogas”. Editorial Espasa Calpe. México 1996. p.p. 11 a 14.
- 3.-BAÑULS, Dabrío “Cromatografía de gases II”. Editorial Alambra. Madrid España 1983. p.p. 122 a 176.
- 4.-BECKMAN, Harry. “Drugs their nature, action and use”. Editorial Saunders Company. Philadelphia and London 1958. p.p. 356-359.
- 5.-BRIGGS, Gerald. Et al. “Drugs in pregnancy and lactation”. Fourth Edition. Editorial Williams&Wilkins. United States of America 1994. p.p.44-49.
- 6.-BUZZO, Alfredo. “Toxicología”. Quinta Edición. Editorial López Libreros. Buenos Aires 1960. p.p. 1-15, 343-346.
- 7.-CARDENAS, Olga. “Toxicomanía y Narcotráfico”. Segunda Edición. Editorial Fondo de Cultura Económica. México 1976. p.p. 10-13.
- 8.-CARO, Patricia. “Drogas de abuso guía teórica-práctica para su estudio”. Ediciones La Roca. Buenos Aires 1997. p.p. 17-27, 35-40, 63-91.
- 9.-CASSARET &DOULL, et al. “Manual de Toxicología”. Quinta Edición. Editorial Mc Graw Hill. México 2001. p.p. 12-19.
- 10.-CASSARETT; et al. “The Basic science of poissons”. Sexta Edición. New York 2001.p.p. 555-558.
- 11.-CASTILLO G., LOURDES., “Identificación espectrofotométrica de compuestos orgánicos”. UNAM, México, 1989, p.p. 7-15

12.-CORDOBA, Darío. “Toxicología”. Cuarta Edición. Editorial Manual Moderno. Bogotá Colombia 2001. p.p.41-63, 473-474.

13.-CORWIN, Charles. “Introductory chemistry concepts & connections”. Cuarta Edición. Editorial Prentice Hall. New Jersey 2005. p.p. 405-409.

14.-DAUGHERTY, Jack; “Assesment of chemical exposures calculation methods for environmental professionals”.

15.-DICCIONARIO DE ESPECIALIDADES FARMACEUTICAS DEF; México, 2000.

16.-“Diccionario de Química”, Larousse, México, 2006.

17.-Diccionario Terminológico de Ciencias Médicas, 12ª ED. Salvat, Barcelona 1984.

18.-DREISBACH, Robert. Et al. “Manual de toxicología clínica, prevención, diagnóstico y tratamiento”. Sexta Edición. Editorial Manual Moderno. México D.F. 1988. p.p. 313-319.

19.-DUKES, M. “Meyler’s side effects of drugs”. Twelfth Edition. Editorial Elsevier Science Publishers 1992. p.p. 14-19.

20.-ERZINCLIOGLU, Zakaria. “Forensic true crime scene investigations”. Editorial Barnes&Noble Books. New York 2003. p.p. 139-143.

20.1.- FARMACOPEA DE LOS ESTADOS UNIDOS MEXICANOS, Séptima edición, México 2001.

21.-FENTON, John. “Toxicology a cases oriented approach”. Editorial CRC Press. United States of America 2002. p.p. 78-81, 195-218, 359-365, 471.

22.-GAENSSLEN, R. et al. "Journal of Forensic Sciences". The Official Publication of the American Academic of Forensic Sciences. University of Illinois of Chicago 1998.

23.-GARRITZ, Adoni; et al. "Tú y la química". Primera Edición. Editorial Pearson Educación. México 2001. p.p. 124.

24.-GARY, Christian "QUIMICA ANALITICA".Editorial Limusa 1993. p.p. 459-491

25.-GOLDSTEIN, Avram. "Adicción de la biología a la política de las drogas". Editorial Ars Médica. Barcelona España 2005. p.p. 17-52, 179-193.

26.-GOODMAN, Gilman Alfred et al. "Las Bases Farmacológicas de la terapéutica". Décima Edición. Volumen I y II, Editorial Mc Graw Hill. México 2003. p.p 223-634, 243-250, 629-634, 645-648.

27.-GOTH, Wesley; et al. "Farmacología Clínica". Treceava edición. Editorial Médica Panamericana. México 2001. p.p. 136 a 139, 148 a 151, 282 a 286.

28.-"Handbook of non prescription drugs". Eleventh Edition. American Pharmaceutical Association. Washington D.C. 1996. p.p. 432.

29.-HERFINDAL, Erick. et al. "Text book of therapeutics drug and disease". Sixth Edition. Editorial Williams&Wilkins a Waverly Company. United States of America 1999. p.p. 1210.

30.-HIGGINS, Stephen. "Cocaine abuse behavior, pharmacology and clinical applications". Editorial Academic Press. San Diego, California 1998. p.p. 51-57.

31.-HOYU, Ming; "Envyromental toxicology impacts of environmental toxicants on living systems". Lewis Publishers. Washington D.C. 2001. p.p. 67-75.

32.-KARCH, Steven. "Drug abuse Handbook". Editorial CRC Press. United States of America 1998. p.p. 23-29, 38, 42-49, 153-172, 174-178, 206-208, 397-400, 492-495, 547-550, 759-760, 808-809, 900-901, 903-906, 937-942, 1057-1062, 1057-1065.

33.-KARCH, Steven. "Pathology of drug abuse". Third Edition. Editorial CRC Press. United States of America 2002.p.p.

34.-KATZUNG, Bertram; et al. "Farmacología básica y clínica". Octava Edición. Editorial Manual Moderno. México 2002. p.p. 605 a 607, 153, 1144.

35.-KOITHOFF, Sandell; et al. "Quantitative Chemical Analysis". Cuarta Edición. Editorial The Macmillan Company. United States of America 1982. p.p. 964 a 983.

36.-LADU, Bert N. et al. "Fundamentals of drug metabolism and drug disposition". Editorial The Williams&Wilkins Company. United States of America 1971. p.p 437-443.

36.1.- "LEY GENERAL DE SALUD" Editorial Ediciones Fiscales Isef, México 2006. p.p. 76-81

37.-LING, Louis. Et al. "Secretos de la toxicología". Editorial Mc Graw Hill Interamericana. Pennsylvania, U.S.A. 2002. p.p. 137-140.

38.-LORENZO, Pedro; et al. "Drogodependencias; Farmacología, patología, psicología, legislación". Editorial Médica Panamericana. Madrid España 2003. p.p. 149-183.

39.-MASSUN, Edith "Prevención del uso indebido de drogas". Editorial Trillas. México 1991. p.p 13 a 32.

40.-MOFFAT, A. "Clarke´s isolation and identification of drugs". Second Edition. Editorial The Pharmaceutical Press, London 1986. p.p. 763-764.

41.-MONTOYA, Miguel A; “Toxicología clínica”. Tercera Edición. Editorial Méndez. México 2002. p.p. 3,4, 19,79, 95 a 99.

42.-MUTSCHLER, E. et al. “Drug actions;basic principles and therapeutic aspects”. Editorial Scientific Publishers. Boca Raton Florida U.S.A. 1995. p.p. 138-141.

43.-NACIONES UNIDAS. “Métodos recomendados para el ensayo de Anfetamina y Metanfetamina”. Manual para uso de los laboratorios Nacionales de Estupefacientes. Viena Austria 1986. p.p. 4-38.

44.-NORIEGA, Juan M. “Compendio de historia de las drogas”. Segunda Edición. Ediciones Porrúa. México 1941. p.p.7-17.

45.-REMINGTON, “Farmacia”. Segunda Edición. Tomo 1 y 2. Editorial Médica Panamericana. México 2003. p.p. 1380-1386.

46.-REYNARD, Smith; et al. “Farmacología”. Editorial Médica Panamericana. México 1993. p.p. 1079 a 1083.

47.-RO&DI GLOBAL MARKETING,S. de R.L. de C.V. “Manual del uso del Monitec TOXCUP”.

48.-RUBINSON, Kenneth; et al. “Análisis instrumental”. Editorial Pearsin Prentice Hall. Madrid España 2004. p.p 353-355, 446-461.

49.-SAN JUAN, Mario A. et al. “Todo sobre las drogas legales e ilegales”. Editorial Dynkinson. Madrid, España 1992. p.p. 175-184.

50.-SKOOG, Douglas A; et al. “Fundamentals of Analytical Chemistry”. Sixth edition. Editorial Saunders College Publising. United States of America 1995. p.p. 517 a 529, 565 a 573, 586 a 599.

51.-SKOOG, Douglas A; et al. "Principios de Análisis Instrumental". Quinta Edición. Editorial Mc Graw Hill. Madrid, España 2001. p.p. 322-347, 353-376, 409-432, 435-458, 537-573, 730-755, 759-782.

52.-SKOOG, Douglas A; et al. "Química Analítica". Séptima Edición. Editorial Mc Graw Hill. México 2000. p.p. 567-612.

53.-SPRATTO, George. Et al. "PDR Nurse's drug handbook". Editorial Thomson Delmar learning. Edición 2006. p.p. 69-70, 1627.

54.-STANITSKY; et al "El mundo de la química conceptos y aplicaciones". Segunda Edición. Editorial Pearsin Prentice Hall. México 2000. p.p.

55.-STORCH, "Fundamentos de la cromatografía de gases". Editorial Alambra. Madrid España 1983. p.p. 1 a 22.

56.-SUNSHINE, Irving. "Methodology for Analytical Toxicology".

57.- TAPIA, Roberto "Las adicciones: dimensión, impacto y perspectivas". Segunda Edición. Editorial El Manual Moderno. México 2001. p.p. 3-4, 27-28, 50-53, 219-226, 261-274.

58.-VALCÁRCEL, Miguel. "Principios de química analítica". Editorial Springer-Verlag Ibérica. Barcelona España 1999. p.p.

59.-VELASCO, Rafael "Las adicciones; manual para maestros y padres". Editorial Trillas. México 1997 p.p. 78 a 81.

60.-WALTON, Harold F., "Análisis químico e instrumental moderno". Cuarta Edición. Editorial Reverté, México,1983. p.p. 431-469.

61.-YOUNG, LLOYO YEE. Et al. "Applied therapeutics:the clinical use of drugs". Sixth Edition. Editorial Specializing in drug therapy publications 1997. p.p. 84-1 a 84-6.

- 62.- <http://www.nida.nih.gov/linfofacts/Methamphetamine-sp.html>
- 63.- www.latinoseguridad.com/LatinoSeguridad/Drogas/Metamfetamina.shtml
- 64.- www.mind-surf.net/drogas/metamfetamina.htm
- 65.- <http://www.camporenacimiento.com/adiccion/metanfetaminas.htm>
- 66.- http://www.mipagina.cantv.net/daniel_cardozo/Metaanf.htm
- 67.- www.ripred.org/12meanfetaminas.htm
- 68.- cache.imente.com/vcache.cgi?clau=115097687010...
- 69.- www.senad.gov.py/info_drogas2.html