



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

CONTRIBUCION AL ESTUDIO DE LOS
ESTUPEFACIENTES.

M O N O G R A F I A

Que para obtener el título de:
QUIMICO FARMACEUTICO BILOGO

p r e s e n t a :

MARIA ELENA DIAZ GARCIA

México, D. F.

1978



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.

TESIS 1978
CLAS _____
ABO ~~M. 127~~ 121
FECHA _____
PROC _____
S _____



A MIS QUERDIOS PADRES:

Con todo mi amor y agradeci-
miento

Sr. JESUS DIAZ IBARRA

Sra. JULIA GARCIA TORREJON

A MIS HERMANOS:

Alfredo

Laura

Sergio

Héctor Humberto

Por el cariño que nos une.

Presidente : Prof. Ignacio Diez de Urdanivia M
Vocal : Prof. Etelvina Medrano de Jaimes.
Secretario : Prof. Enrique Calderón García.
1er. Suplente : Prof. César A. Domínguez Camacho.
2do. Suplente : Prof. Ana María Méndez Chávez.

Sitio donde se desarrolló el tema: Diferentes bibliotecas de la Ciudad de México.

Nombre completo y firma del sustentante:

MARIA ELENA DIAZ GARCIA _____

Nombre completo y firma del asesor del tema:

PROF. IGNACIO DIEZ DE URDANIVIA MORA _____

I N D I C E

	Pág.
INTRODUCCION.....	1
LISTA DE SUBSTANCIAS.....	3
GENERALIDADES.....	4
Porqué se consideran estupefecientes.	4
Origen.....	4
Presentaciones conocidas.....	7
VIAS DE ADMINISTRACION.....	28
ACCION SOBRE EL ORGANISMO.....	32
TRATAMIENTO.....	34
IDENTIFICACION.....	63
CONCLUSIONES.....	126
BIBLIOGRAFIA.....	128

INTRODUCCION

El estudio de los estupefacientes y de la farmacodependencia exige un conocimiento básico de las sustancias consideradas como tales, que debe incluir sus características más importantes en cuanto a su naturaleza química, farmacodinámica y su identificación.

El presente trabajo de tesis tiene como objetivo primordial llevar a cabo una investigación bibliográfica de seis sustancias catalogadas como estupefacientes en el Código Sanitario Vigente sintetizando los aspectos más importantes que aportan los diferentes trabajos publicados.

La importancia de este trabajo es que representa una pequeña contribución al estudio de un problema tan vasto como lo es la farmacodependencia. El enfoque de este estudio puede ser útil en el campo de la medicina, brindando una base para la formación de un criterio racional en el uso de estos fármacos, que es por demás decir son tan delicados en su empleo, ahora bien el problema más importante es desde el punto de vista de la Salud Pública, que en determinado momento representa el uso inadecuado e incontrolado de ellas, tomando en cuenta que desde los tiempos más remotos, y en todos los grupos étnicos el hombre ha buscado drogas que le produzcan placer o satisfacciones que supriman su ansiedad o afecten su pensamiento. De tal manera que el problema del abuso de fármacos es tan antiguo como la civilización misma. Recientemente el tema ha recobrado interés e importancia médica debido entre otros factores, al incremento notable que se ha observado en los últimos diez años del número de su

jetos que experimentan con fármacos psicoactivos y a la disponibilidad legal e ilícita de un número cada vez mayor de fármacos poderosos y tóxicos.

Se sabe que no hay una razón única para que las personas empiecen a abusar de fármacos, que los patrones de abuso son múltiples, y que el curso individual del problema es variable.

Uno de los riesgos más serios del abuso de los fármacos investigados en el presente estudio, es la farmacodependencia, que origina alteraciones del comportamiento y otras reacciones que influye negativamente en las relaciones personales del usuario provocando cambios físicos, sociales y económicos desfavorables tanto a este como a otras personas y por su tendencia a extenderse al resto de la población y sus repercusiones sociales, debe considerarse principalmente como un problema de Salud Pública.

Es un problema universal, que existe tanto en los países desarrollados y en los países en desarrollo, que afecta particularmente a los jóvenes menores de 21 años, por lo que es motivo de inquietud entre los profesionales del área de la salud.

Espero que esta investigación bibliográfica cumpla con sus objetivos, que contribuya en la formación de un conocimiento más racional de estas sustancias en particular para que su empleo sea terapéutico en todas las ocasiones y que se reduzca el peligro potencial que representa en el campo social.

LISTA DE SUBSTANCIAS EN ESTUDIO.

1.- Etoxeridina; Carbetidina; Aténonax; Atenos; UCB 2073; (éster del ácido 1-(2-(hidroxi)etil)-4fenilpiperidina-4-carboxílico).

2.- Fenadoxona; Heptagin; CB11; (6-morfolino 4,4-difenil-3-heptanona).

3.- Fenampromida (N-metil-2-piperidinoetil)-propionanilida.

4.- Fenazocina; Narphen; Prinadol; NIH 7519; (2'-hidroxi-5,9-dimetil-2-fenetil-2,7-benzomorfan).

5.- Fenomorfan (3-hidroxi-N-fenetilmorfinan).

6.- Fenmetracina (3-metil-2fenetilmorfolino).

GENERALIDADES

a) ¿Porque se consideran estupefacientes?

Los medicamentos anteriores se les considera estupefacientes, ya que son sustancias narcóticas y analgésicas que determinan dependencia, que alteran las condiciones fisiológicas y psíquicas del individuo hasta producir un estado especial de euforia o sedación.

El uso prolongado de estas drogas conducen a la farmacodependencia y a un estado de especial degeneración orgánica.

Desde el punto de vista legal se les considera como estupefacientes a todas las sustancias o vegetales que se incluyen en la lista del Código Sanitario de los Estados Unidos Mexicanos.

En el capítulo VIII de los Estupefacientes - artículo 292 y cualquier otra sustancia que determine el Consejo de Salubridad General.

En la citada lista están incluidas las sustancias sobre las que se lleva a cabo el presente trabajo.

b) Origen:

La etoxeridina es un analgésico sintético, derivado de la piridina, químicamente es la 1-(2(2-hidroxietoxi)etil)-4-fenil isonipecoticotato. (42)

Fue descubierto por H.G. Morren en la Unión-de Química Belga S.A. en mayo de 1957.

Se encontró actividad analgésica en la sustitución sistemática del nitrógeno piperidinico por la cadena alifática que contiene por lo menos un etoxido. La introducción de la cadena alifática del tipo de la 2-(2-hidroxietoxi) etanol enlazado al nitrógeno ha dado origen a una gran cantidad de derivados, de este tipo por lo que se sintetizó la etoxeridina. (33)

2.- La fenadoxona es un analgésico sintético derivado del difenilheptano y análogo a la metadona; fue descubierto por Bockmuhl Ehrhart en 1948.

Durante la segunda guerra mundial los químicos alemanes descubrieron un grupo de compuestos con actividad analgésica; sus trabajos fueron descubiertos en reportes publicados por el departamento de comercio de los Estados Unidos (1946) y por el subcomite de objetivos de inteligencia de Inglaterra (1946).

Alguno de estos compuestos resultaron analgésicos muy poderosos, especialmente el clorhidrato de dl-6-dimetilamino-4, 4-difenilheptano-3-ona (Hoechst 10820, Amidona, o Dolofina) y dl-6-morfolino-4,4-difenilhexano-3-ona (Hoechst 10581).

Del Hoechst 10581 se deriva la fenadoxona, que varía de este en que, en vez del grupo hexano tiene un grupo heptano. (1) dando por resultado una mayor actividad analgésica en ratas que cualquier otro compuesto de su tipo.

3.- La fenampromida es un analgésico sintético, químicamente es N-(-metil-2-piperidinoetil) propionanilida fue descubierto en 1959 por W.B. Wri^gh, Herbt J. Brander y R.H. Hardy (11,49).

Este compuesto puede ser considerado estructuralmente análogo a la isometadona en el cual una parte del dimetilamino ha sido sustituida por un grupo piperidino y el átomo de carbono cuaternario; uno de sus grupos dimetil por un nitrógeno. (35).

4.- La fenazocina es un analgésico narcótico de la serie del benzomorfan fue el primero que se introdujo a la terapéutica; químicamente es el hidrobromuro de 2'-hidroxi-5,9-dimetil-2-fenetil-6, -7-benzomorfan. (2,9).

Fue sintetizado por May y Eddy en el Instituto de la Salud de Bethesda Maryland de los Estados Unidos de Norteamérica (56).

Se ha visto que la sustitución de un fenetil por un metil en el nitrógeno de varios analgésicos bien conocidos generalmente producen un incremento marcado de la potencia.

También se ha establecido que un isómero óptico por lo general levo de una muestra recemica con pocas excepciones tiene prácticamente toda la actividad analgésica, de acuerdo a esto se sintetizó este medicamento (28).

5.- El fenomorfan es un analgésico sintético derivado de la morfina, químicamente es el 3-hidroxi-N-fenetilmorfinan.

Fue sintetizado por Gussner. J. Hellerbach, - O. Schnider en el año de 1957.

Antiguamente se creía que el grupo N-metil - en la molécula de cualquier analgésico era necesaria para que tuviera la acción óptima de la morfina. Por los trabajos de Braun se obtuvo la normorfina y esta fue usada por Clark y colaboradores para obtener nuevos productos como la arilalquil-nor-morfina bajo estos compuestos se vio que la N-B- fenetile-- til-nor-morfina tiene una acción analgésica mucho - mayor que la morfina de acuerdo ha esto se sintetizó la 3-hidroxi-N-fenetilmorfinan (20).

6.- La fenmetracina es una droga simpatomimé tica constituida básicamente por la misma estructu ra de las catecolaminas fue sintetizada por Thoman y Wick en 1954.

Químicamente es la 2-fenetil-3-metilmorfoli no.

Es un derivado de la oxacina y no es una estructura muy diferente a la efedrina y amfetaminas- (12).

En este medicamento el grupo amino ha sido - englobado en el anillo heterocíclico lo que le da - sus características simpatomiméticas. (13)

c) Presentaciones Conocidas.

1.- Etoxeridina.

La forma más utilizada es como la sal de hi drocloruro de etoxeridina, la cual se le conoce tam

bién como: Atenorax, Atenos, Carbetidina, UCB2073,- UC2073 (33).

No tiene presentación comercial ya que no se expende para el uso clínico.

2.- Fenadoxona.

La forma más usada es como la sal de hidroc--loruro de fenadoxona, este compuesto se conoce tam--bien en Inglaterra con el nombre de "Veneno Sche--duie IV", para el uso de laboratorio como CB11 y - tiene el nombre comercial de "Heptagin" (1,52).

3.- Fenampromida.

La forma más usada es como la sal de hidro--cloruro de fenampromida.

No tiene presentación comercial ya que no se expende para el uso clínico.

4.- Fenazocina.

Se expende como bromidrato de fenazocina, - comercialmente se conoce como "Bromidrato de Prima--dol" o Bromidrato de Narfen" se presenta en fras--quitos de 1 a 10 ml conteniendo 2 mg/ml Tambien en--frasco con 20 tabletas de 5 mg cada una (57).

5.- Fenomorfan.

Se utiliza como hidrobromuro, tartrato de - fenomorfan monohidratado y como metil bromuro.

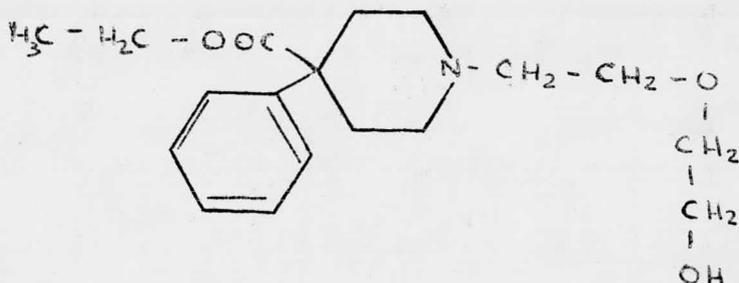
No tiene presentación comercial ya que no se expende para el uso clínico.

6.- Fenmetracina.

Se expende como clorhidrato de fenmetracina-comercialmente se conoce como "Preludin" se presenta en frasquitos con 100 y 500 tabletas de 50 mg. - En tabletas de 75 mg. en frascos con 100 tabletas - y de 25 mg. en frascos con 100 y 1000 tabletas (53).

SINTESIS

1.- ETOXERIDINA


 $\text{C}_{18} \text{H}_{27} \text{NO}_4$

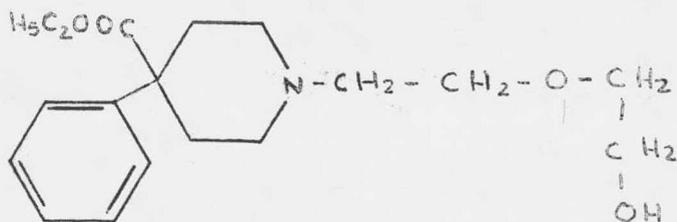
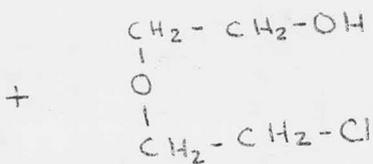
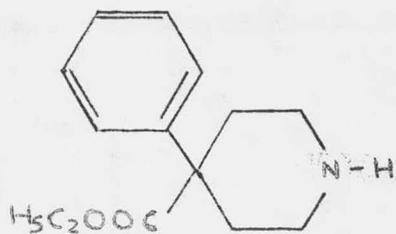
PM 321.4

Estructura del (hidroxi-etoxi-etil)-4-piperidínico.

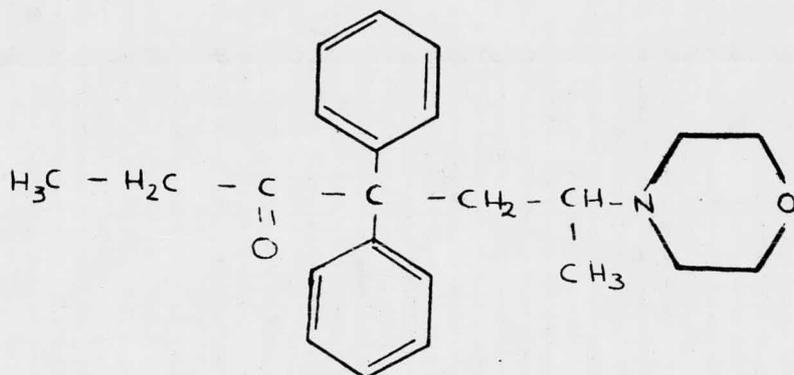
Se prepara por el calentamiento de 34.5 gr.- de 4-carboxílico-4-fenilpiridina con 50 gr. de 2-(2-cloroetoxi) etanol en 30 ml de trietilamina a 60 grados centigrados durante 30 hrs.

Después se filtra el producto y se lava con benceno y una solución de ácido clorhídrico diluido.

La sal del (hidroxi-etoxi-etil)-4-fenil-4-piperidino es neutralizada con hidróxido de sodio y la base es extraída con benceno y ácido clorhídrico y se obtiene el hidrocloreuro de Etoxeridina (26).



2.- PENADOXONA


 $C_{18} H_{27} N O_4, HCl$

PM. 388.0

Estructura del 3-heptanona-6-morfolino-4, -4-difenil.

Se tratan 9.7 gr. de difeniletanonitrilo con 2 ml. de sodamida y 7.9 gr. de 3-bromo-2-cloropropa no se coloca a reflujo durante 2 hrs. se enfria y el precipitado se lava con una solución de ácido clorhídrico, se neutraliza con una solución de bicarbonato de sodio y el producto es secado con cloruro de calcio en exceso, se destila y el producto que se obtiene es el 2,2-difenil-4-cloruro valerónitrilo con un punto de fusión de 115 a 120 grados centigrados.

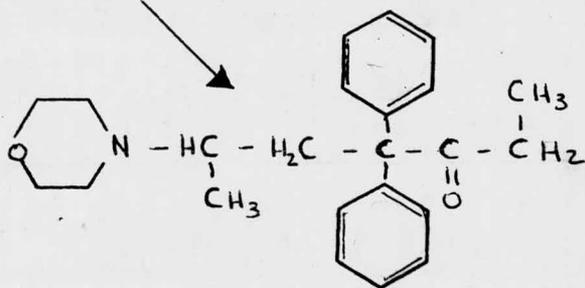
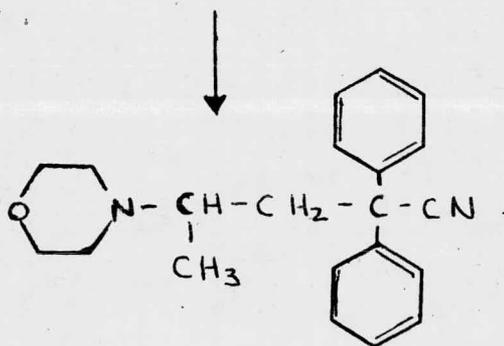
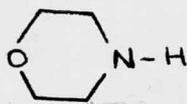
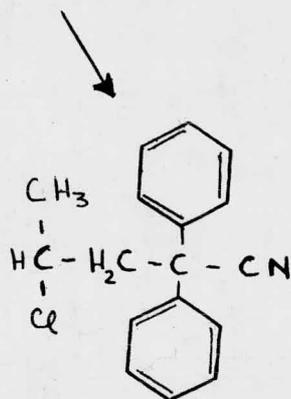
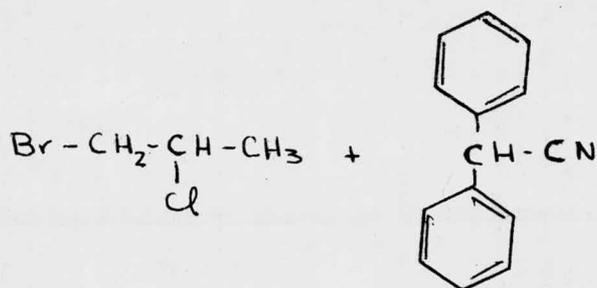
Calentando 2 gr. de 2,2-difenil-4-cloruro-valeronitrilo con 10 cc. de morfina en un tubo de ensayo-

a 150 grados centígrados durante 6 hrs. con éter -
etílico, se extrae con ácido clorhídrico 2N. y se -
neutraliza con una solución de hidróxido de sodio -
al 40%. El exceso de éter etílico se quita evapo-
rando; obteniéndose 0.5 gr. de 2,2-difenil-4-morfo-
lin-valeronitrilo (1).

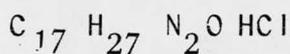
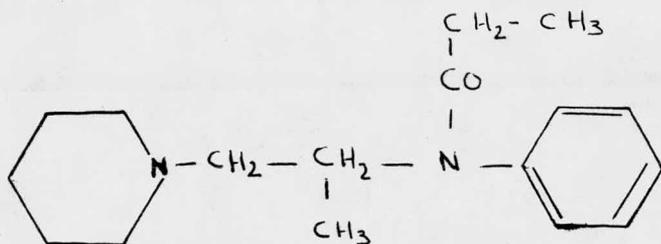
Se tratan 12.6 gr. de yoduro de etilmagnesio,
con 30 cc. de éter etílico y 12.9 gr. de (1) en to-
lueno se pone a reflujo durante 16 hrs. (se destila
el éter etílico) calentando con 200 ml de una solu-
ción de ácido clorhídrico 2N. extraemos el tolueno-
con el ácido clorhídrico 2N. y combinamos el extrac-
to con una solución de hidróxido de sodio al 40%, -
secando el producto se extrae el benceno.

El residuo se disuelve en éter etílico para
recristalizar.

Se obtiene el hidrocloreuro (12.4 gr.) de -
4,4-difenil-6-morfolino-3-heptanona (fenadoxona) -
con un punto de fusión de 219-221 grados centígra-
dos. La sal de bromuro se prepara por la adición -
de ácido bromihídrico en solución acuosa y tiene un
punto de fusión de 230 a 231 grados centígrados (23)



3.- FENAMPROMIDA



PM. 2039

Estructura del N-(1-metil-2-piperidinoetil).

El hidrocloreuro de fenampromida fue sintetizado por el siguiente procedimiento general:

Una solución un molar de piperidina en 150 ml de éter, se le adicionan 500 ml. de 2-bromopropilbromuro, 0.5 molar en éter; gota a gota agitando se enfria a temperatura de 15 grados centigrados y se sigue agitando durante 2 hrs. o más.

Se filtra removiendo la amina hidrobromada lavandola con éter este se destila y se obtiene la 2-bromopropionanilida.

La 2-aminopropionanilida se prepara de la siguiente manera:

A una solución de la 2-bromopropionanilida - se le adicionan 2 moles de anilina y la mezcla se - pone a reflujo de 6 a 20 hrs. en benceno. El producto obtenido se concentra y se filtra removiendolo - con una solución de hidróxido de potasio. El producto se recristaliza en alcohol etílico.

La alquilendiamina se prepara de la siguiente manera:

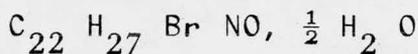
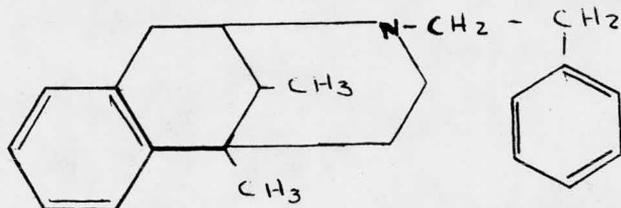
A la solución 0.1 molar de la 2-aminopropionanilida en 100 ml de tetrahidrofurano se le adiciona gota a gota una solución 0.2 molar de hidróxido doble de litio y aluminio en 200 ml de tetrahidrofurano. La mezcla se coloca a reflujo de 5 a 8 hrs. se enfria y se trata el producto con 7 ml de agua, 25-ml de hidróxido de sodio al 15% y finalmente con - 23 ml. de agua. La mezcla se filtra y el precipitado se lava con tetrahidrofurano o éter. La capa - orgánica se seca por destilación obteniéndose el - 1-(2-anilinopropionanilida) piperidina con un punto de ebullición de 108 a 112 grados centigrados.

Una solución 0.05 molar de la alquilendiamino en 25 ml de anhídrido propionico se calienta en baño maría y se destila el producto obteniéndose - el N-(1-metil-2-piperidinoetilpropionanilida) con - un punto de ebullición de 124 a 128 grados centigrados.

El hidrocloreuro se obtiene de la siguiente - manera:

A 20.4 gr. de fenampromida se le adicionan - 30 ml de etanol y ácido clorhídrico 2.1 N. el precio

4.- FENAZOCINA



PM. 411.4

Estructura de la 2'-hidroxi-5,9-dimetil-2fe-
netil-6, 7-benzomorfan.

Partiendo del cloruro de p-metoxibencilmagne-
sio y de un compuesto yodado o bromado del 1-metil-
3, 4-dimetilpiperidina, el cual se hace reaccionar-
con éter seco dandonos una dihidropiridina en diso-
lución de ácido clorhídrico, la cual se hidrogena -
al correspondiente 1,2,5,6-tetrahidro este se cicliza
por orto-desmetilación para formar el 2-hidroxi-
2,5,9-trimetil-6,7-benzomorfan con ácido bromhídri-
co nos da una producción de 10 a 30% basandose en -
la cantidad de yoduro o bromuro de piperidina produ-
cido. (Por la baja solubilidad en agua es necesaa-
ria una solución acuosa de alcohol ácido clorhídri-
co para el paso de hidrogenación).

La 3,4 dimetil-1-fenetilpiridina yoduro se prepara a partir de la 2-yodo etilbenceno (3.0 ml.) con 2 ml de 3,4-butidina, 7 ml. de benceno y 2 ml de acetona se pone a reflujo durante 3 hrs. se enfría hasta 5 grados centigrados dando un precipitado con un punto de fusión de 144 a 145 grados centigrados.

El correspondiente bromuro se prepara de la siguiente manera:

A partir de 5 ml de 3,4-butidina con 9 gr. de 2-bromoetilbenceno y 15 ml de etanol se pone a reflujo durante 3 hrs.

El producto se evapora y se filtra al vacío, el producto obtenido se trata con acetona obteniéndose un producto con punto de fusión de 175 a 176 grados centigrados.

Preparación de la 2'-hidroxi-5, 9-dimetil-2-fenetil-6, 7-benzomorfan.

A partir de una suspensión agitada de 10 gr. de bromuro de 3,4-dimetil-1-fenetilpiridina se le adicionan durante 10 a 15 min. 130 ml de una solución éterea 0.3 M. de cloruro de p-metoxibencilmagnesio, la mezcla la vertimos agitando vigorosamente después de una hora y media en una solución fría de cloruro de amonio, la fase éterea es extraída en tres porciones con ácido clorhídrico al 10% (en exceso) se combinan los extractos y se alcalinizan con hidróxido de amonio frío y la base se extrae con éter.

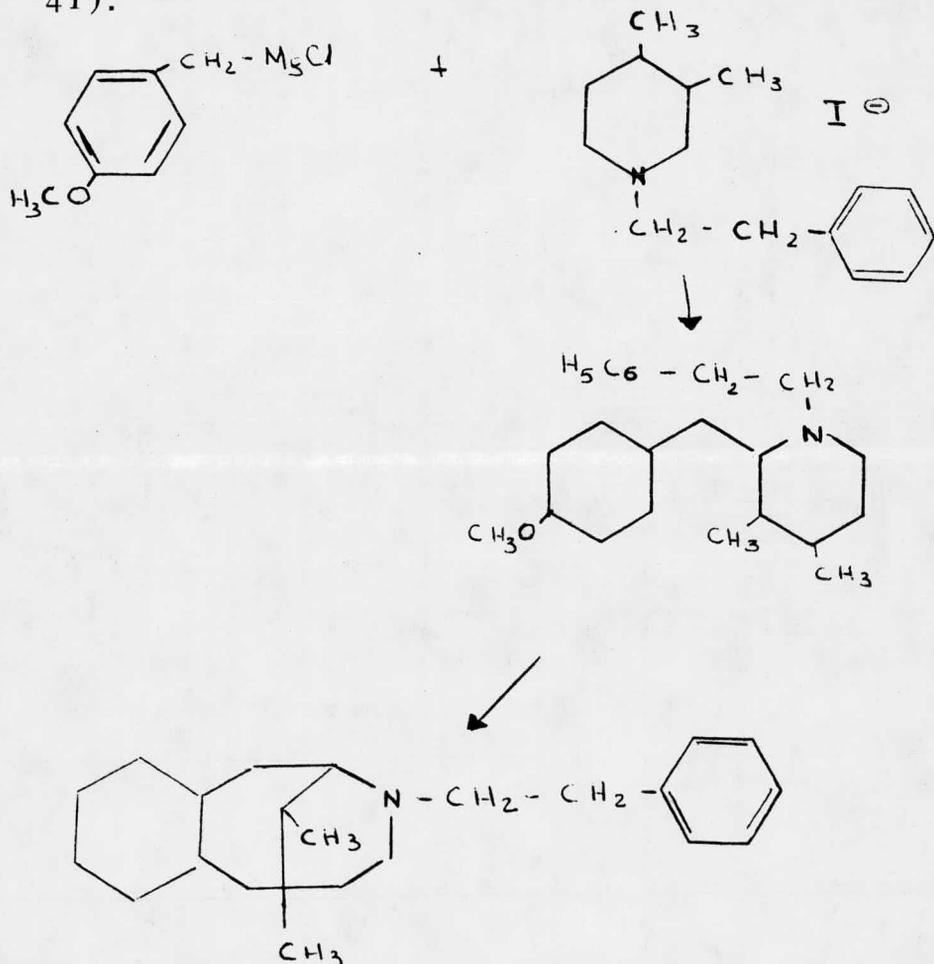
Los extractos étereos secos se tratan con 8-ml de ácido clorhídrico 1.0 N. frío y una cantidad suficiente (30 a 40 ml) de etanol al 95% efectuándose una disolución completa del material aceitoso. - La solución se hidrogena por desplazamiento de nitrógeno conteniendo el matraz 1.2 gr de sulfato de bario-paladio al 10% y agitando bajo hidrógeno después de 60 a 80 min la absorción se hace más lenta de una cantidad máxima de 20 ml a 2 ml/min dando un total de 90% de una equivalente molar absorbido.

La mezcla se filtra y se alcaliniza con hidróxido de amonio frío la base se agita con agua y essecada con sulfato de sodio helado el aceite que se forma es secado filtrando y destilando lo más posible.

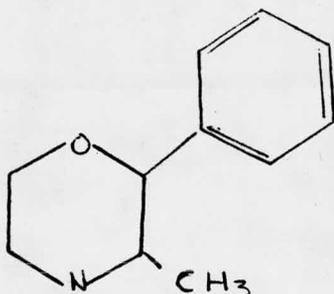
El destilado resultante (4.7 gr), 20 ml de ácido bromhídrico al 48% y 10 ml de ácido hidrobromídrico al 33% con ácido acético se pone a reflujar a una temperatura de 145-150 grados centígrados durante 20-24 hrs. el cual se vierte en hielo (separando con un embudo) alcalinizando con hidróxido de amonio y extrayendo con tres porciones de cloroformo. El residuo que es molecularmente destilado como se ha descrito antes.

El destilado muy viscoso cristaliza con 8 ml de acetona produciendo de 1 a 1.5 gr. (con un punto de fusión de 176 a 179 grados centígrados) después de un enfriamiento gradual a -5 grados centígrados - el material analíticamente puro (de etanol) tiene un punto de fusión de 181 a 182 grados centígrados (solo o en mezcla racémica).

La sal de hidrobromuro fue preparada neutralizando la base cruda de fenazocina en acetona con ácido hidrobromhídrico al 33% en ácido acético adicionando un volúmen equivalente de acetona de etilo. La sal de hidrobromuro va a tener un punto de fusión de 167 a 171 grados centigrados. (28, 29, - 41).



5.- FENMETRACINA


 $C_{11}H_{15}NO, HCl$

PM 213.7

Estructura de la trans 2-fenetil-3-metilmorfolino.

La fenmetracina se sintetiza por el siguiente procedimiento:

Acido benzoilglicolico.- A una solución de ácido crómico (200 ml) fueron adicionados en un período de 30 min. agitando una solución de 63 gr. de monobenzoato de etilen glicol en 230 ml de acetona.

La temperatura de la reacción mixta fue entonces mantenida a 45 grados centigrados desde el principio de la adición hasta 10 min después y se formo un precipitado gomoso.

Este último se lava bien con éter y una solución de éter acetona se extrae primero con un pequeño volumen de agua y después con una solución acuosa de carbonato de potasio.

La solución éterea es secada con sulfato de sodio anhidro y evaporando da un producto crudo - (47.5 gr) que son cristales incoloros con un punto de fusión de 95 a 113 grados centigrados.

dl-eritro-2-benzoilglicolamina-1-fenilpropano (11)

Una mezcla de 50 gr. (0.028 moles) de ácido-benzoilglicolico y 10 ml de oxalil cloruro se ponen a reflujo por 30 min. al vacio y se ponen tres porciones sucesivas de benceno de igual manera se remueve el cloruro de benzoilglicolico asi se prepara en 40 ml de cloroformo y adicionando una solución de 4.2 gr (0.028 moles) de dl morfodrina y 3.0 gr (0.030 moles) de trietilamina en 140 ml de cloroformo en un período de una hora. La mezcla de la reacción (es exotermica), se pone a reflujo una hora en seguida se enfria y se lava sucesivamente con una solución de ácido clorhídrico diluido, con una solución acuosa de carbonato de sodio y se filtra a través de sulfato de sodio anhidro hasta sequedad y nos dan 8.2 gr. (94%) es un sólido incoloro con un punto de fusión de 133 a 135 grados centigrados se hacen varias recrystalizaciones con éter-acetona-ciclohexano dando un punto de fusión de 134 a 135 grados centigrados.

dl-N-(2-hidroxiletíl) norafedrina (III) se obtiene:

Una mezcla de 5.0 gr. de (II) y 5.7 gr. de hidruro doble de litio y aluminio en 350 ml de éter se pone a reflujo con agitación durante 16 hrs. se enfria en un baño de hielo y se trata sucesivamente con 5 ml de agua, 5 ml de solución acuosa al 16% -

de hidróxido de sodio y 15 ml de agua.

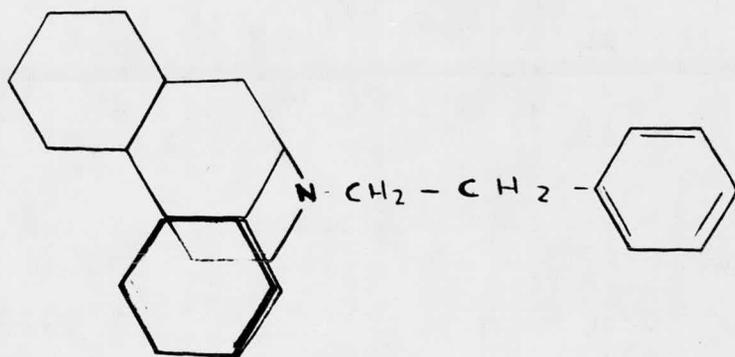
El sólido se coloca y se tritura con dos porciones de metanol hervido, la solución se combina y el solvente removido dandonos 7.0 gr de un sólido - amarillo. El sólido se disuelve en etanol absoluto y se acidifica con alcohol-ácido clorhídrico. La solución se filtra en caliente y se concentra a un pequeño volúmen enfriandola en seguida, nos da 3.1-gr. (84%) de (III) son cristales incoloros con un punto de fusión de 163 a 166 grados centrigrados.

dl-trans-3-metil-2-fenilmorfina se obtiene:

Una solución de 0.5 gr. de hidrocloreuro de - (III) en 5.0 ml de ácido sulfúrico concentrado se - coloca a una temperatura constante durante 17 hrs.- y entonces se vierte en hielo con agua. La solución se alcaliniza con una solución acuosa de hidróxido-de sodio al 50% y se extrae con cloroformo. (10)

Los extractos son secados con sulfato de sodio anhidro y evaporando hasta dejar un aceite; - cuando se convierte en la sal de hidrocloreuro da un punto de fusión de 200 a 202 grados centrigrados.

6.- FENOMORFAN

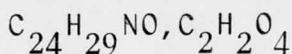


$C_{24} H_{29} NO, HBr$

PM 247.2

Estructura del 3-hidroxi-N-fenetilmorfinan.

A una solución de 70 gr. de p-hidroxi-1,2,3,4,5,6,7,8-octahidro isoquinolina se le adicionan - 350 ml de dimetilformaldehido, 40 gr de carbonato - de calcio el cual se adiciona en pequeñas cantida-- des y se mezcla con 53.2 gr. de fenetilbromuro. - El producto de la reacción se mezcla durante 24 - hrs. en un baño de aceite a 100 grados se filtra y - se lava con una solución éterea y es secado con sul - fato de sodio anhidro, el producto se destila con - éter; el destilado se disuelve con acetona y ácido - oxálico dando el 1-p-hidroxibencil-2-fenetil-1,2,3,4,5,6,7,8,-octahidroisoquinolina oxalatada que tie - ne un punto de fusión (en alcohol isopropilico) - de 158 a 159 grados centrigrafos (α)₂₀^D = - 55 gra - dos (c=1 en metanol).



Encontrado C 71.37 % H 7.14 %

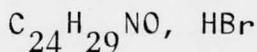
Reportado C 71.23 % H 7.08 %

100 gr. de 1-p-hidroxibencil-fenetil-octahidro-isoquinolina oxalato es calentada con 500 gr - (99%) de ácido fosforico cristalino y se mezcla con una temperatura de 140 grados centigrados durante - 72 hrs. después se disuelve en 1200 ml de agua se - coloca la mezcla a ebullición durante 1 hr.

Después se enfria la mezcla, y se coloca sobre 600 ml de n-butanol y se le agregan unas gotas de amoniaco concentrado, al mismo tiempo se sigue - agitando hasta que reacciona con fenoftaleina alcalina (siendo una reacción exotermica) después de - que se enfria se le agregan 400 ml de benzol y es - separada la fase acuosa que se forma del benzol-butanol y se lava con una solución neutra; después se destila la solución benzol-butanol se filtra y se - recristaliza la base del dimetil formaldehido, re- - cristalizada nos da un punto de fusión de 243-245 - grados centigrados (20).

El 3-hidroxi-N-fenetilmorfinan hidrobromuro, sus cristales tienen un punto de fusión de 300 a - 301 grados centigrados.

$$(\alpha)_D^{20} = - 63.12 \text{ grados (c=3.27 en etanol)}$$



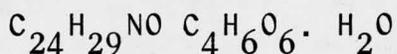
Encontrado C = 67.28% H = 7.06% Br = 18.66%

Reportado C = 67.04% H = 7.01% Br = 18.53%

El d-tartrato monihidratado:

PUNTO DE FUSION de 125 a 125 grados centigrados
(en alcohol isopropilico)

$$(\alpha)_{20}^D = - 42.75 \text{ grados } (c = 0.983 \text{ en agua})$$



Encontrado C = 65.22 % H = 7.23 %

 C = 65.20 % H = 7.34 %

El Metilbromohidrato

Tiene en punto de fusión 239 a 240 grados centigrados
(en alcohol)

$$(\alpha)_{26}^D = - 42.81 \text{ grados } (c = 1.155 \text{ en metanol})$$

VIAS DE ADMINISTRACION

1.- ETOXERIDINA

La etoxeridina cuando se administra por vía intravenosa o subcutánea a ratones sometidos a calor radiante tiene una actividad analgésica mayor que la petidina, metadona y un poco menor al de la morfina; pero por el método de contacto en el ratón, esta tiene un poder analgésico equivalente al de la petidina, y un poco menor al de la morfina.

En el cobayo por vía intravenosa y subcutánea (prueba de la oreja) produce dos veces más actividad que la morfina y la petidina.

Por vía oral tiene una actividad analgésica menor que la petidina y la morfina.

Por vía subcutánea y oral la etoxeridina es más tóxica que la petidina y ligeramente menor que la morfina.

Las dosis terapéuticas son más elevadas para la etoxeridina que para la petidina, metadona y la morfina por vía subcutánea. (33)

La etoxeridina en la administración de 10 a 20 mg. por vía subcutánea o intramuscular es equivalente a 100 mg. de petidina en el manejo de enfermos incurables (42).

2.- PENADOXONA

La fenadozona por vía oral, dilata en quitar el dolor de 15 a 30 min. la duración del efecto es de 2 a 4 hrs. (el efecto es proporcional a la dosis administrada). Cuando la droga se administra por vía intramuscular o subcutánea, quita el dolor en menos de 15 min. su efecto dilata de 1 a 2 hrs.

Por vía oral la fenadoxona es usualmente administrada en tabletas de 10 mg. Una tableta es efectiva para el dolor moderado y se puede dar tres tabletas para el dolor severo.

Estas dosis pueden ser repetidas en 3 o 4 hrs. si es necesario.

Por vía intramuscular o subcutánea la fenadoxona se administra usualmente en dosis de 5 mg. teniendo un efecto rápido.

Por vía intravenosa no se debe de administrar la fenadoxona (5,52).

3.- FENAMPROMIDA

En estudios farmacodinámicos de la fenampro-mida se administro por vía oral, subcutánea, intramuscular e intravenosa; pero no se dio ninguna especificación sobre las mismas (11).

4.- FENAZOCINA

La fenazocina por vía oral o sublingual se administra en dosis de 5 mg. el alivio ocurre aproximadamente después de 20 a 30 min. y tiene una du-

ración de 5 a 6 hrs. (2)

También se ha encontrado que es un excelente preanestésico en niños, produciendo una buena sedación (56).

A una dosis de 0.015 a 0.02 mg. por libra de peso, por vía intramuscular de 45 a 60 min. antes de la operación, produciendo una buena sedación. - (56)

En las personas adultas se usa para el control postoperatorio del dolor en dosis de 1 a 2 mg. dando una duración de alivio del dolor de 4 a 6 hrs. si es necesario aumentar esta dosis no debe de exceder de 12 mg. en 24 hrs. (3,4,24).

En pacientes obstetricos se usa en dosis de 1 a 2 mg. por vía intramuscular o intravenosa, también se puede usar en dosis de 6 mg. obteniéndose una excelente sedación, aunque esto último no es muy recomendable. (52, 51).

La fenazocina puede ser dada por vía oral o sublingual; la más usada es la vía oral en dosis de 5 mg. cada 4 o 6 hrs. (53)

5.- FENOMORFAN

No se reportaron estudios farmacológicos.

6.- FENMETRACINA

La fenmetracina se administra unicamente por vía oral en dosis de 25 mg. dos o tres veces al día, media hr. o una hr. después de cada comida. La

duración del tratamiento dura de acuerdo a las condiciones del paciente, limite un mes. (53)

ACCION SOBRE EL ORGANISMO

1.- ETOXERIDINA

El mecanismo de acción para producir analgesia, no se conoce con precisión pero se ha demostrado por varios métodos que la etoxeridina, hace que aumente el umbral al dolor.

Por medio de estudios en animales se vio que dependiendo de la vía de administración, la especie y el estímulo aplicado la etoxeridina fue de dos a cuatro veces más potente que la petidina. En general la relación terapéutica fue más favorable que con la petidina.

La etoxiridina en administración de 10 a 20-mg por vía subcutánea o intramuscular fue equivalente a 100 mg de petidina en el manejo de dolor postoperatorio o en el dolor crónico causado por cáncer.

La influencia de la etoxeridina, sobre la tensión arterial y la respiración fue estudiada por diversos métodos, en algunos animales.

En este estudio se vio que en el conejo anestesiado con uretano las dosis dadas para producir apnea, posterior a alteraciones del ritmo y amplitud de la respiración son más importantes para la etoxeridina que para la metadona y la ketobemidona y son inferiores a los de la morfina y petidina.

En perros anestesiados con cloroformo se observó apnea posterior a alteraciones del ritmo y la amplitud respiratoria después de la administración.

intravenosa de más de 4 mg/kg. de etoxeridina y dosis inferiores de petidina y mayores de morfina, metadona y ketobemidona.

En el conejo despierto la depresión respiratoria que causa la etoxeridina es más importante que la de la morfina y la petidina.

Desde el punto de vista de la tensión arterial. Se observó que el conejo anestesiado con uretano la petidina y la metadona producen una débil disminución de la tensión arterial con las dosis mínimas que produjeron una reducción del ritmo y amplitud respiratoria, con dosis mínimas no se observó con la etoxeridina, morfina y ketobenidona, aunque después de la administración de la etoxeridina se produce bradicardia.

En el perro anestesiado con cloroformo, la morfina, petidina y la metadona provocan disminución marcada del ritmo y amplitud respiratoria a dosis mínimas, mientras que la etoxeridina y ketobemidona tienen poca acción.

La etoxeridina por vía intravenosa produce apnea y posteriores alteraciones del ritmo y amplitud respiratoria a partir de 4 mg/kg .

La caída no alcanza más del 50% de la relación de la tensión arterial inicial a dosis de 7.5-mg/kg.

La etoxeridina influye poco en el comportamiento del conejo, no altera la conducta de los perros.

Acción Emética.

La etoxeridina no provoca vómito, con dosis hasta 10 veces mayores que la morfina ni en el perro ni en el conejo.

Acción sobre el Tracto Intestinal.

En el conejo la etoxeridina y la petidina a 12 mg/kg no tiene acción constipante, mientras que la morfina y ketobemidona a dosis de 6 mg/kg reducen frecuentemente la defecación.

En la rata a dosis analgésicas producen la morfina, metadona, y ketobemidona una reducción del 50 al 70% del diámetro del intestino.

La etoxeridina tan solo reduce menos del 25% a dosis de 50 mg por kilogramo de peso.

El peristáltismo intestinal no parece ser modificado por la etoxeridina mientras que la metadona, morfina y ketobemidona causan una completa inhibición cuando se da a la misma dosis.

Fenómenos Centrales.

La etoxeridina tiene menos influencia en los reflejos condicionados que la morfina y sobre todo que la metadona y que la ketobemidona es sin embargo más activa que la petidina.

La etoxeridina así como otros analgésicos, prolonga el tiempo de sueño inducido por la hexabarbitona.

Tiene una acción sinérgica con la hidroxazina y la cloropromacina.

Acción Sobre el Esfínter pupilar del ratón.

La acción midriática de la morfina y la metadona es muy significativa en el ratón mientras que la etoxeridina no tiene una acción marcada sobre el esfínter pupilar del ratón.

El efecto tóxico de la etoxeridina es mayor por vía subcutánea y oral, aunque no es muy superior a la petidina; es menos tóxica que la ketobemidona y la metadona.

Indices Terapéuticos.

La dosis terapéuticas son más elevadas para la etoxeridina que para la petidina, la metadona, la ketobemidona y para la morfina por vía subcutánea.

En estudios realizados en personas por Merlevède en 1958 se vio que la etoxeridina en dosis analgésicas no producen cambios en la respiración ni en la circulación, tampoco se observó que produjera somnolencia ni confusión.

La etoxeridina administrada por vía intravenosa como suplemento del tiopentano oxido-nitrato de sodio-oxígeno en anestesia, causa una marcada depresión respiratoria que es compensada por un incremento del volumen sanguíneo, siempre produce moderada disminución del pulso y la presión sistólica y diastólica, también disminuye poco, pero en algunas ocasiones esta disminuye significativamente.

También se observó que incrementando la dosis de etoxeridina de 0.25 a 0.30 mg/kg. causa una severa depresión respiratoria.

Por lo que se ha visto que la etoxeridina no se debe de usar como adjunto del tiopentano (33, - 42).

Tratamiento:

La intoxicación por etoxeridina (carbetidina) puede ser contrarrestada por el levorfan.

La depresión respiratoria causada por 0.2 mg. de etoxeridina es contrarrestada por 0.03 mg/kg de levorfan por vía endovenosa.

2.- FENADOXONA

Toxicidad aguda.- La fonadoxona es menos tóxica en ratones que la amidona, pero equivalente a la del hidrocloreto de 6-morfolino-4,4-difenilhexan-3-ona por todas las vías de administración.

Los valores de la DL₅₀ para la amidona, petidina y el 6-morfolino-4,4,-difenilhexan-3-ona son muy similares por vía endovenosa pero no la fenadoxona.

Dosis tóxicas en ratones producen un síndrome similar al que se observa después de la administración de la morfina al principio hay una potencia ción de movimientos y esto va seguido por tetanos, coma y muerte que produce la depresión respiratoria.

Actividad Analgésica.

La actividad analgésica de la fenadoxona se determino por varios métodos: por el de la rejilla-eléctrica y de radiación térmica.

La actividad óptima se hace aparente después de 20 min. de la administración, y la droga da un gran incremento en el umbral del dolor, la amidona actua rápidamente y la morfina, petidina es más lento.

La duración de la actividad analgésica de la fenodoxona es más corta que la de otras drogas (11).

La fenodoxona es un poderoso analgésico para ratas, y por vía subcutánea es más activa que la -

morfina o amidona.

En otros estudios se vio que la fenadoxona - es 3.8 veces más potente que la amidona (46).

Depresión Respiratoria.

La fenadoxona es un depresor respiratorio; - es más potente que la amidona, un 75% de la depre-- sión es causada con 1.0 mg/kg de fenadoxona o 2.75- mg/kg de amidona, dando una proporción de 1.0 a - 2.75 que es relacionada con las actividades analgésicas, de ambos compuestos. Thorp (1947 y 1949) - ha demostrado que la acción depresiva de la respiración tiende a ser paralela con la actividad analgésica de la metadona y compuestos relacionados.

Por vía endovenosa 0.3 mg/kg. provoca un 90% de depresión respiratoria en conejos y 0.2 mg/kg se provoca una ligera depresión respiratoria en gatos.

La fenadoxona, como la amidona en dosis excesivas puede provocar profunda depresión respirato-- ria, que es causa principal de muerte después de dosis tóxicas.

La depresión respiratoria es particularmente marcada por vía intravenosa.

Corazón.

Efectos en el corazón son: una disminución de la amplitud del latido cardíaco, el ritmo cardíaco solo disminuye un poco e incrementa el flujo coronario.

La presión sanguínea muestra una caída marcada.

Efectos Circulatorios.

Con una dosis de 0.2 mg/kg la presión sanguínea disminuye acompañada de una reducción del ritmo cardíaco 0.5 mg/kg produjo el mismo efecto, pero 5.0 mg/kg evita totalmente la respiración de los gatos.

Con dosis repetidas de 0.2 mg/kg de fonadoxona a intervalos de 30 min disminuye la abrupta caída de la presión lo que indica una tolerancia vascular.

Se observó un ligero efecto cuando se administra 1.0 mg/kg. de fenadoxona por vía endovenosa.

Sistema Nervioso Central.

La fenadoxona como la amidona producen excitación en el sistema nervioso central en forma severa, convulsiones que ocurren después de la administración endovenosa de 1.0 mg/kg de fenadoxona en gatos.

Acción en el Músculo Liso.

La fenadoxona tiene una débil actividad espasmolítica y esta actividad no tiene una relación con la actividad analgésica.

La capacidad de la fenadoxona para antagonizar la histamina es mayor que la que presenta la amidona.

Se ha reportado que la fenadoxona no tiene actividad constipadora.

Actividad de Anestesico Local.

La fenadoxona presenta mayor actividad anestesica que la procaina. Por lo que la fenadoxona tiene importancia practica.

Efectos Metabolicos.

Grandes dosis de fenadoxona como la morfina y amidona provocan una caida de la temperatura corporal en el conejo, pero a dosis terapéuticas esta no baja significativamente.

Toxicidad Crónica.

Se observó que dosis analgésicas administradas a ratas durante tres semanas no provocaron cambios patológicos importantes; las pruebas histológicas no mostraron degeneración del hígado, riñones, bazo, músculo cardiaco, suprarrenales y tiroides.

Además no se reportaron cambios significativos en los globulos blancos y rojos, la droga afecta muy poco los niveles de azúcar en los conejos; en la orina tampoco se observaron constituyentes anormales, irritación gastrica o intestinal no se reporto.

Excreción Urinaria.

Las grandes dosis de fenadoxona reducen la excreción urinaria a un 30% en las ratas; a bajas dosis de fenadoxona esta tiene poco efecto antidiu-

rético.

Secreción Renal.

La cantidad de droga excretada después de 24 hrs. es muy pequeña en las ratas.

En el conejo se ha comprobado que la excreción es hasta de un 30% en 24 hrs. después de la administración.

Efectos Irritantes.

La solución acuosa al 1% de la fenadoxona no provoca edema en el sitio de la inyección, considerando el pH de la solución casi neutro, con la administración intramuscular no hubo reacciones indeseables; solo hubo una ligera irritación.

Las soluciones de fenadoxona no tienen efectos esclerosantes.

Tolerancia.

Las ratas con dosis de 2 mg/kg por vía subcutánea no mostraron evidencia de tolerancia.

Pupila.

Ni la administración local ni la parenteral de soluciones de fenadoxona, provocan constricción de la pupila.

La fenadoxona en el hombre provoca un ligero efecto hipnótico, tiene una marcada acción espasmolítica con altas dosis.

Efectos Colaterales.

El hidrocloreuro de fenadoxona al igual que la morfina y metadona pueden causar efectos colaterales.

La fenadoxona retrasa la actividad intelectual. Esta droga parece ser que no causa adicción pero no hay evidencias concernientes de esto. (11)

Además produce depresión respiratoria a grandes dosis (53, 11).

Tratamiento.

Las drogas analépticas niketamida y picrotoxina especialmente la primera, son valiosas para invertir el efecto de esta droga. La niketamida inyectada por vía intravenosa incrementa la respiración y al mismo tiempo restaura la presión sanguínea. (52)

3.- FENAMPROMIDA

La fenampromida tiene los efectos farmacológicos cualitativamente similares a los de la meperidina, codeína, metadona y morfina que son narcóticos de una misma clase.

En estudios realizados en animales en el laboratorio de Lederle sugirieron que la fenampromida tiene una potencia analgésica menor que la morfina en dosis básicas, pero es similar a la meperidina y codeína; estas pruebas se efectuaron en ratones por la técnica de D Amor Smith.

Este efecto analgésico marcado es desarrollo por el grupo piperidino que contiene en su molécula.

Este medicamento actúa sinérgicamente con los barbitúricos hipnóticos aumentando la actividad analgésica.

En las pupilas se ha observado un efecto miótico al aplicar fenampromida a ratas; esta acción es una consecuencia de este medicamento en el sistema nervioso central. Se vio que la midriasis producida es semejante a la de la morfina.

Este medicamento tiende a disminuir el peristaltismo intestinal por lo que se produce un gran estreñimiento.

Tiene una acción antipirética ya que disminuye la temperatura en las ratas, pero eleva la temperatura en los ratones, aunque no se sabe su efecto exactamente.

También se ha observado una acción anticoli-
nérgica y antihistamínica.

Se ha observado que la fenampromida produce-
un patron de ondas bajas en la corteza del cerebro-
y del hpotálamo en el electroencefalograma, lo cual
demuestra un efecto depresor del sistema reticular.

Además se ha observado que tiene un efecto -
depresor de la respiración como la meperidina cuan-
do los dos medicamentos se comparan en dosis igua--
les. Este medicamento puede ser ligeramente menos-
sedante que la morfina pero esto no justifica, para
admitir que tenga una acción neta diferente sobre -
el tubo digestivo o las vías biliares y sobre el -
músculo liso.

Haciendo extensiva la evaluación farmacológi-
ca a la selección de este tipo de medicamentos por-
ensayos en el hombre, los resultados clínicos indi-
can que la fenampromida es un analgésico narcótico-
que posee una actividad antitusígena.

La definitiva inferioridad de esta droga con
la morfina sobre un peso base esta de acuerdo con -
los estudios realizados en animales. (11)

Tratamiento.

La intoxicación con fenampromida puede ser -
contrareestado su efecto por nalorfiná que es un an-
tídoto directo para la narcosis por opiáceos. Sin -
embargo este agente debe de emplearse con cuidado -
porque es un medicamento delicado, el cual también-
tiene efectos colaterales importantes.

4.- FENAZOCINA

El mecanismo de acción farmacodinámico de la fenazocina para producir analgesia son desconocidos. Puede mostrarse por varios métodos que la fenazocina aumenta los umbrales del dolor pero la relación de este hecho al alivio clínico del dolor no está definido. La mayor parte de la acción analgésica de la fenazocina probablemente se debe a su poder para ejercer un efecto calmante liberador del miedo. Aunque se supone generalmente que este efecto ocurre en la corteza cerebral, los mecanismos neurofisiológicos son enteramente desconocidos. (22, 24).

Absorción y Destino.

La fenazocina es absorbida por el tracto gastrointestinal y es metabolizada en el hígado, pero en realidad no se sabe exactamente cual es el metabolismo de la fenazocina, se ha visto que se excreta en orina. (53)

El principal sitio del metabolismo de la fenazocina es el hígado hay al menos en algunas especies una gran circulación enterohepática de la fenazocina. La droga no tiene efectos significativos sobre los conductos biliares y esfínteres es la misma y a diferencia de la morfina no causa aumento en la presión de los conductos biliares, ni produce espasmo en los esfínteres del colédoco.

Sistema Nervioso Central.

La fenazocina tiene efectos estimulantes como depresores en el sistema nervioso central y va

ria la prominencia de estos efectos.

Usualmente en los gatos produce un efecto estimulante, en el hombre por lo general tiene un efecto de sedación, aunque se han reportado casos en los cuales el efecto es de excitación.

Se ha encontrado que la fenazocina produce sensaciones de euforia, aunque en algunas personas se han visto casos de disforia, se ha visto que esto último es cierto con frecuencia aun en pacientes a quienes la fenazocina brinda alivio al dolor grave.

Parte de esta diferencia puede depender de la interpretación que el paciente de a las sensaciones inducidas por la droga. (4)

Sistema Nervioso Periferico.

La fenazocina se ha visto que inhibe la liberación de colinestrasa probablemente por el grupo hidroxilo en las estructuras posganglionares del intestino. (21)

Aparato Respiratorio.

La fenazocina produce una menor depresión respiratoria en dosis equivalentes a la morfina y otros analgésicos.

La depresión respiratoria, va acompañada de un pequeño cambio en el pH sanguíneo y la elevación del estandar de bicarbonato, esto ocurre por depresión bulbar la cual reduce la estimulación del bióxido de carbono. (2,31)

Berkwitz Rodman y Clase (1961) encontraron - que la fenazocina produce una mayor depresión respi- ratoria que la morfina, pero ellos usaron 4 mg. de fenazocina y la compararon con 16 mg de morfina. - Esto es una dosis mayor de fenazocina y la depre- - sión respiratoria es la de esperarse por lo que se llega a la conclusión que realmente la fenazocina - produce una menor depresión respiratoria. (22, 15).

Sistema Urinario.

Si las características (ambas químicas y clí- nicas) de los resultados obtenidos con fenazocina - coinciden con los de la morfina, parece razonable - que la extrapolación de los datos de fenazocina - siempre coincidan con los datos extensivos de la - morfina.

Aunque se hicieron interpretaciones que dilu- cidaran los mecanismos antidiuréticos de la fenazo- cina no se puede especular que el mecanismo antidiu- rético de la fenazocina es similar al de la morfi- - na.

Los experimentos de varios investigadores de mostraron que la diuresis acuosa es regulada por de presión de la morfina y de otras drogas del sistema nervioso central mientras que la diarresis osmóti- - ca no esta afectada.

Existen controversias de que la supresión de la formación de orina es causada por el efecto di- - recto de la función renal y el flujo sanguíneo o me- diante la vía antidiurética de la hormona (A.D.H.).

Una respuesta parcial para estos puntos de vista puede ser explicada por los resultados que se han obtenido de los experimentos de la morfina con animales. Estos han demostrado que dosis farmacológicas de morfina causan una marcada depresión de diuresis acuosa en perros. Sin afectar la proporción de filtración o flujo sanguíneo considerando que altas dosis son capaces de reducir ambas funciones.

La poliuria de animales con diabetes insípida no respondió a la morfina no causó cambios significativos en la proporción del filtrado, pero resulto una disminución significativa del flujo plasmático renal estos estudios fueron realizados por DeBodo Duke. Pichjor, Watt Handley y Keller. Además demostraron Gorge y Way que en animales con lesión del hipotálamo con dosis terapéuticas no demostraron antidiuresis solo a dosis altas. (9)

Papper reporto que dosis terapéuticas de morfina dadas a hombre sanos causan una disminución en la proporción filtrada y el total de solutos excretados sin un incremento en la osmolaridad.

Se han encontrado que la fenazocina tiene un efecto de inhibición de la diuresis acuosa por una excreción excesiva de la hormona antidiurética y que en algunas circunstancias existen factores que probablemente son operantes con la inhibición de la diuresis. Así una hipótesis puede ser relacionada con los datos experimentales y la controversia en el mecanismo de la diuresis de diversos narcóticos.

Los resultados de diuresis acuosa se ilustra con las siguientes tablas, sacadas del estudio rea-

lizado por Bennett. P. Lustgarten y Margaret M. - Hotz. en 1965.

En la siguiente tabla se ilustra el período-latente que es de cinco a cuarenta minutos con cambio de 22 min y un rango de duración de 20 a 280 - min.

Tabla 1.- Efecto de la Fenazocina en la Diuresis - Aciosa.

Caso	Control (ml/min).	Disminución posterior a la fenazocina (5).	Periodo latente (min).	Duración de la disminución (min).
1	10.5	92	25	280
2	9.6	72	5	100
3	8.5	52	40	60
4	10.2	86	5	160
5	7.5	73	35	80
6	7.3	89	20	20
7	11.6	61	30	60
8	3.9	74	15	200
9	3.3	-	-	-
10	10.5	93	15	100
11	7.1	<u>56</u>	<u>30</u>	<u>120</u>
Promedio		74.9	22	(20-280)

En la siguiente tabla se ilustra el estudio de 16 y 18 casos en los cuales se ve que disminuye el volumen de orina después de la administración intravenosa de Fenazocina en un rango de 40 a 90%.

Tabla 1.- Efectos de la Fenazocina en el volumen Urinario
concentración de electrolitos y aclaramiento de creatinina

Case	V (ml/min)		Na (mEq/L)		K (mEq/L)		Cl (mEq/L)		Cr (mEq/L)		K				
	C	E	C	E	C	E	C	E	C	E					
	1	10.5	0.8	0.0											
2	3.6	2.7	0.8					14	142	10.0	47	47	1.0		
3	3.5	1.1	0.5					9	13	1.4	-	-	-		
4	10.2	1.3	0.2					7	3	1.1	86	91	1.1		
5	7.5	2.0	0.2					10	54	5.4	64	63	1.1		
6	7.1	0.8	1.1					16	13	0.3	113	29	0.3		
7	11.4	4.5	0.4					20	29	1.5	133	23	0.2		
8	1.9	1.0	0.3					23	40	1.4	-	-	-		
9	3.3	3.3	1.0					26	72	2.3	-	-	-		
10	10.5	0.7	0.1					-	-	-	-	-	-		
11	7.1	3.1	0.4					32	34	2.6	107	94	0.9		
12	3.7		0.1	10	100	4.3	24	65	14	51	1.3	57	72	1.3	
13	13.0	1.0	0.1	12	31	6.2	7	32	2.6	24	130	5.4	156	110	0.7
14	7.3	4.0	0.5	27	33	1.2	11	11	4.5	12	97	3.1	150	92	0.6
15	15.0	0.2	0.01	21	71	3.4	10	43	1.0	19	31	1.6	106	92	0.9
16	11.5	5.0	0.4	29	44	1.5	4	5	4.3	11	93	8.5	105	-	-
17	9.3	0.5	0.1	20	155	7.7	10	77	1.2	20	31	1.6	149	157	1.1
18	14.3	13.3	0.9	27	42	1.6	2	3	7.7	20	139	7.0	123	130	1.1
									1.5	13	34	2.6	132	103	0.8

C = control

E = experimento

K = experimento/control

Los pacientes con buena producción de orinaria y con valores normales de excreción de sodio, al administrarseles el narcótico disminuyen el volumen y aumentan la densidad de la orina.

La adición de narcóticos a diuréticos mercuriales es completamente negativa ya que ambos producen diuresis y saluresis.

La fenazocina por via endovenosa produce un cambio de la inhibición de la diuresis acuosa del 77% como se vio adelante.

La antidiuresis tiene un período latente de 240 min. y una duración de 20 a 280 min.

El sodio, el potasio, el cloro urinario y el total de la concentración de solutos estan considerablemente aumentadas y la depuración de agua libre esta disminuida considerablemente durante el período de diuresis acuosa. Estos efectos son comparativos con el mecanismo de la hormona antidiurética. La excreción total de los solutos esta disminuida simultáneamente durante este período sugiriendo un mecanismo operacional renal, adrenal o ambos.

La depuración de creatinina endógena no es suficiente para demostrar una relación entre la inhibición de la diuresis acuosa y el rango de filtración, a pesar de esto la relación fué sugerida en algunos casos.

En pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva, la fenazocina fue menos efectiva en la disminución de diuresis mercurial (en una combinación de la diuresis acuosa y osmótica).

Aunque no hay efectos predecibles en la excreción de agua libre y solutos, la falta de una respuesta puede ser debida al efecto fisiopatológico de la respuesta al tratamiento de la insuficiencia cardiaca congestiva.

Tolerancia y Dependencia Física.

La tolerancia y la dependencia física que ocurren con el uso repetido; es un rasgo característico de la mayoría de los narcóticos y la posibilidad de que se produzca dependencia psicológica de sus efectos es una de las principales limitaciones de su uso clínico.

Fraser o Isbell (1959) reportaron que la dependencia física con la fenazocina se desarrolla más lentamente y es menor que con la morfina.

Pero han reportado Eskenhoff y Prevoznik que la dependencia física puede ser más severa que con la morfina aunque se produce más lentamente en algunos casos.

La severidad de la abstinencia en algunos estudios, de fenazocina durante 127 días mostró, bajo condiciones de abuso, abstinencia a esta droga que puede ser en algunos pacientes menos severa, pero puede llegar a ser igual a la abstinencia producida por la morfina. Con tendencia a ser menos severa, posterior a un aumento equivalente de morfina (15, - 17).

Mecanismo de Tolerancia.

En dosis terapéutica muy altas la fenazocina

produce tolerancia es decir perdida gradual del efecto analgésico si se continua por un período suficiente.

Debido a que en varios estudios se ha encontrado que la fenazocina produce más lentamente tolerancia que la morfina, este es un medicamento valioso para los pacientes que requieren alivio regular del dolor; pero no es útil en el tratamiento de enfermedades terminales para el alivio del dolor, este medicamento representa la brecha de la dificultad de prescribir analgésicos orales y analgésicos hipodérmicos con sedación. (39)

Usos:

El hidrocloreuro de fenazocina es un poderoso analgésico sintético con más potencia analgésica que la morfina a dosis equivalentes. Se ha visto que es cuatro veces más potente que la morfina.

Se usa en pacientes incurables de enfermedades malignas, en dosis de 5 mg. produce una analgesia comparable a 15 mg de morfina.

La fenazocina tiene un papel importante en la anestesia.

Es un medicamento con poco efecto en la frecuencia del pulso, la presión sanguínea y la depresión respiratoria, las nauseas y el vómito es menor que con la petidina o la oximorfona y la anestesia parece ser más leve.

La asociación con otras drogas puede producir un aumento en el efecto depresivo de la respiración.

Se usa tiopentano con una mezcla de óxido - nitroso y oxígeno como adjunto la fenazocina en dosis de 0.5 a 1.0 gr. por vía intravenosa (equivalente a 0.01 mg/kg) no provocando efectos importantes en el sistema cardiaco vascular pero puede provocar depresión respiratoria, por lo que se debe evitar - usar la fenazocina con otras drogas como el ciclo pentano.

La fenazocina es un analgésico de elección - para el dolor de las vías biliares debido a que no - causa aumento de la presión de los conductos biliares.

Reacciones Adversas y Precauciones.

Las nauseas y el vómito son efectos indeseables comunes especialmente en pacientes ambulantes, también se han observado lipotimias, sudoración prurito y costipación al igual que con otros potentes - analgésicos.

La fenazocina puede causar depresión respiratoria, en consecuencia debe usarse con precaución en pacientes débiles de edad avanzada y en los que tienen enfermedades pulmonares.

Tratamiento:

La fenazocina, puede ser contrarrestado su efecto por la nalorfina que es un antídoto directo para la narcosis por opáceos.

Sin embargo, este agente debe emplearse con cuidado si el paciente es un dependiente al uso poco juicioso de la nalorfina puede precipitar un sín

drome agudo de abstinencia.

Una vez que se presenta este efecto la naloxona no antagoniza eficazmente.

También puede ser útil sustituir este narcótico por otro como la metadona y después tratarla, - poco después esta. (52)

6.- FENMETRACINA

Los efectos de la fenmetracina en el pulso y el reflejo de la aceleración.

Grandes dosis de fenmetracina disminuyen significativamente el pulso y en los días posteriores a la medicación el pulso se mantiene bajo aunque no es muy marcado.

La fenmetracina no tiene tendencia a incre-- mentar la aceleración incondicionada del pulso, pero incrementa la incidencia de la elevación de la - presión arterial incondicionada.

Los efectos de la fenmetracina en la respi- ración y aceleración de la misma.

Los estímulos diferenciales inhiben poco la - aceleración de la respiración antes de administrar - el medicamento, las dosis bajas de fenmetracina re - ducen la aceleración de la respiración mientras que altas dosis, por el contrario incrementan la ace - leración de la respiración.

Después de la administración del medicamento la aceleración de la respiración aumenta en forma - significativa y es igual en la respiración condicio - nada.

El efecto de la fenmetracina en la presión - sanguínea o aumento en la tensión sanguínea.

La presión sanguínea en reposo es insignifi - cantemente aumentada con dosis bajas de fenmetra - - cina, aunque en días posteriores de la medicación -

aumenta en forma importante la presión diastólica y la presión sanguínea continúa ligeramente aumentada.

La incidencia de la elevación refleja de la tensión arterial durante la ingesta de comida aumenta a bajas dosis; a una dosis mayor la incidencia de la elevación de la tensión arterial es del 96%.

Spitzbarth, Germeyer y Bauer (1953) vieron que la fenmetracina oral no provoca cambios del pulso en el hombre. Lachnit y Hoefler (1955), Gelvin y MacCavalck (1956) y Jeninsberg, Martel (1957) establecieron que la fenmetracina no cambia el pulso en el hombre y enfatizaron principalmente que la fenmetracina no acelera el pulso.

Las reacciones autonómicas durante la ingesta de alimentos.

Con la fenmetracina oral, no se observan cambios en la aceleración incondicionada de la respiración durante la ingesta de alimentos.

Se ha demostrado que la fenmetracina reduce la incidencia de la ingesta de alimentos, esto aumenta la aceleración condicionada de la respiración marcadamente y aún más significativamente el proceso de la respiración en su totalidad.

La fenmetracina en grandes dosis aumenta la presión arterial en el hombre en un alto grado, dependiendo de la vía de administración. (13)

La influencia de la fenmetracina en la nora-drenalina y niveles de dopamina.

La fenmetracina aumenta los niveles de nora-drenalina en todo el cerebro, pero no afecta el hi-potálamo a diferencia de las anfetaminas.

Aumenta los niveles de dopamina en el cere-bro lo cual hace que se incremente la actividad mo-tora, demostrando que esta amina es el mediador - químico de su acción central.

A pesar de la similitud de la anfetamina y - fenmetracina tanto química como farmacológica no - tiene una forma común de actuar en el cerebro por - lo anteriormente expresado. (5, 36)

Metabolismo:

Los productos del metabolismo detectados en orina, son dos, uno fenólico en el cual la fenmetracina es hidroxilada en el anillo fenólico, observándose que este metabolito se excreta en gran cantidad en la orina alcalina, sin encontrarsele actividad farmacológica.

El otro metabolito es la fenmetramida que se produce por oxidación del anillo morfolínico, este metabolito es una droga por sí mismo, que tiene propiedades de relajante muscular y tranquilizante. Este metabolito se cree que es el responsable del desarrollo de tolerancia. (14)

Los efectos subjetivos de la fenmetracina son: Mejoramiento del ánimo, mejoramiento del contacto con el medio ambiente, relajación mental, aumento de la actividad mental, mejoramiento de la facultad de concentración disminuyendo la fatiga, con sensación de vigor. Objetivamente se ha comprobado un acortamiento del período de latencia de una reacción por inhibición a nivel central, observándose un efecto tranquilizante en los animales.

Tanto los efectos subjetivos como objetivos hacen que disminuya la sensación de hambre. (38,47)

A grandes dosis de fenmetracina Randell en 1957 encontró alteraciones en gran parte en la corteza cerebral, que sobrepasa los límites de la coordinación fisiológica, produciendo intranquilidad, irritabilidad, incapacidad de la concentración y compulsión de la actividad e insomnio, observándose

también inhibición de la sensación de hambre en las personas investigadas. (13)

Efectos Secundarios:

Los efectos tóxicos agudos de la fenmetracina suelen ser extensión de sus efectos terapéuticos y por lo general son producidos por sobredosis. Los efectos centrales son inquietud, mareo, temblor, - locuocidad, tensión, irritabilidad, debilidad, insomnio y euforia, también se puede presentar confusión agresividad aumento del libido, ansiedad delirio - alucinaciones, estado de pánico y tendencia súcida u homicida. Por lo general después de la acción central sobreviene la fatiga y depresión.

Los efectos cardiovasculares son cefaleas - escalofrios, palidez, palpitaciones, hipertensión y sudoración excesiva.

Puede causar un tipo de esquizofrenia psicótica por largas semanas o meses (12).

La cantidad tomada de fenmetracina a grandes dosis no parece tener relación con la severidad de la intoxicación ya que hay veces que pequeñas dosis pueden provocar manifestaciones tóxicas por idiosincrasia, aunque esto es raro. (54)

Dependencia y Tolerancia.

La fenmetracina al igual que las anfetaminas producen dependencia.

Los efectos subjetivos de los simpatomiméticos del sistema nervioso central, como todos los -

fármacos de acción central activa, dependen del consumidor, del medio y de la dosis.

La fenmetracina debido al efecto que tiene - de mejorar el ánimo, de la sensación de mayor ener--gía y viveza y por disminuir el apetito; algunos - individuos llegan a estar ansiosos, irritables y con frecuencia tienen insomnio. (44, 43)

La fenmetracina produce efectos subjetivos - que casi son indistinguibles de los de las anfetami--nas. (12)

La fenmetracina produce tolerancia al efecto anorexico y también es frecuente que sea necesario- aumentar las dosis para mantener la mejoría del es- tado de ánimo de los pacientes psiquiátricos.

Un periodo de supresión del fármaco suele - restablecer la sensibilidad. Se han visto casos de exagerada tolerancia a este medicamento.

Hay evidencia de que la fenmetracina produce dependencia psíquica. (12, 13)

Contraindicaciones:

La fenmetracina no debe de administrarse du- rante la preñez ya que se han reportado casos de mu- jeres que han tomado fenmetracina durante el primer trimestre del embarazo, las cuales dieron a luz a - niños con malformaciones diafragmáticas y pulmona--res incompatibles con la vida y en otros casos ni--ños con malformaciones de miembros inferiores.

Además se debe de tener cuidado cuando se da fenmetracina a pacientes con hipertensión severa, -
tirototoxicosis y enfermedades coronarias agudas. -
(53, 54)

IDENTIFICACION

1.- ETOXERIDINA

- 1.- Polvo blanco cristalino.
- 2.- Poco hidroscópico.
- 3.- Punto de Fusión 115 grados centigrados.
- 4.- El pH en solución acuosa al 1% es de 5.
- 5.- Soluble en agua y en alcohol.
- 6.- Pruebas de Color:

a) Prueba de Marquis.

Una gota de la solución problema se evapora a sequedad y el residuo se humedece con unas microgotas de formaldehído al 4% una parte en veinte de ácido sulfúrico. conc. (sensibilidad 1.0 g).

ETOXERIDINA + sol. de formaldehído _____ color na
ranja mate.

b) Pruebas de Frohde, Mandelin, Mecke, Reichard.

Se coloca una gota de la solución problema con unas microgotas de la solución acuosa del agente oxidante.

Después se evaporan las gotas a sequedad y el residuo se humedece con ácido sulfúrico conc. y se ve si cambia de color.

Mandelin:

ETOXERIDINA + sol de venadato de amonio - no vira -

Frohde

ETOXERIDINA + sol de molibdato de amonio al 0.5% --
no vira

Mecke:

ETOXERIDINA + sol de dióxido de selenio al 0.5% -
no vira

Reichard:

ETOXERIDINA + sol de tungstato de sodio al 1.0% -
no vira

c) Prueba de Vitalis.

Una gota del problema se evapora a sequedad y se le adicionan microgotas de ácido nítrico. El color es notado y el ácido se evapora a sequedad. - El color se nota otra vez y todavía después de humedecer con unas gotas de una solución de etanol hidróxido de potasio.

Etoxidina no vira de color.

7.- Pruebas de Cristalización.

A una gota de la solución problema se le adciona una gota de la solución de:

Alcaloide	Reactivo	Tipo de cristales	Sensib. μ g
Etixeridina	yoduro de plomo	racimos de agujas finas	1.0
Etixeridina	yoduro de platino	placas oleosas	1.0

8.- Pruebas de Precipitación:

La muestra problema se disuelve en una solución de ácido acético al 1.0%.

A una gota de la solución problema se le va a adicionar unas gotas de las siguientes soluciones:

Alcaloide	Reactivo	Tipo de precipitado.
Etixeridina	sol. de cloruros	oleoso
Etixeridina	sol. de yoduro de plomo	forma cristales.
Etixeridina	sol. de cloruro de mercurio.	oleoso
Etixeridina	sol. de ácido picrico	oleoso
Etixeridina	sol. de cloruro de platino.	no precipita.
Etixeridina	sol de yoduro de platino	forma cristales.

Alcaloide	Reactivo	Tipo de precipitado.
Etoxidina	sol. de yoduro de potasio/bismuto.	oleoso
Etoxidina	sol. de cromato de potasio.	no precipita
Etoxidina	sol. de yoduro de potasio.	oleoso
Etoxidina	sol. de yoduro de potasio/mercurio.	oleoso
Etoxidina	sol. yoduro de potasio	no precipita
Etoxidina	sol. de permanganato de potasio.	oleoso
Etoxidina	sol. triyoduro de potasio. (1)	oleoso
Etoxidina	sol. de triyoduro de potasio. (2)	oleoso
Etoxidina	sol. de triyoduro de potasio. (3)	oleoso
Etoxidina	sol. de carbonato de sodio.	no precipita
Etoxidina	sol. de fosfato de sodio.	no precipita
Etoxidina	sol. de cloruro de zinc.	no precipita

Alcaloide	Reactivo	Tipo de precipitado.
Etoxidina	sol. de bromuro de platino.	oleoso
Etoxidina	sol. de ácido picrolónico.	no precipita
Etoxidina	sol. de metil arsonato disoco.	no precipita
Etoxilina	sol. de cianuro de potasio.	no precipita
Etoxidina	sol. de tiocinato de amonio.	no precipita

9.- Cromatografía en Papel.

Material:

a) Papel Whatman No 1 de 14 X 16 cm.

Se impregna en una solución de citratos de sodio dehidrogenado al 5% secando a 25 grados centígrados durante una hora.

b) Solvente: (4.8 gr de ácido cítrico, 130 ml de agua y 870 ml de butanol).

c) Muestra (2.5 l de una solución al 1% en una solución de ácido acético 2N. o en una solución de ácido clorhídrico 2N. o en una solución de hidróxido de sodio 2N.).

d) Desarrollo de la cromatografía: Se deja que corra el solvente durante 8 hrs.

e) Se revela con una solución de yodoplatinato o con una solución de verde de bromocresol.

Da un Rf de 0.54

10.- Cromatografía en Papel.

Material:

a) Papel Whatman No 1 ó 3.

Se impregna el papel en una solución de tributirina en acetona al 10% y se deja secar al medio ambiente.

b) Solvente.- (una solución amortiguadora - o buffer de acetatos pH de 4.58).

c) Muestra (5μ l de una solución al 50% en - una solución de etanol o cloroformo).

d) Desarrollo de la Cromatografía: Se deja - que corra el solvente durante 15 ó 20 min).

e) Se revela con una solución de yodoplatinato.

Da un Rf de 0.90

11.- Cromatografía en Placa fina.

Material:

a) Placa de vidrio de 20 X 20 cm. (30 gr. de sílica gel, 60 ml de agua) Espesor de la placa 0.25 mm.

Se activa la placa a 110 grados centígrados durante 1 hr.

b) Solvente (Una solución de amonio concentrada: etanol (1.5:100)).

c) Muestra $1.0\mu\text{l}$ a una solución al 1% en ácido acético 2N.

d) Preparación.- La muestra se coloca en la placa de cromatografía en una micropipeta procurando que la muestra quede concentrada en un diámetro pequeño.

Al colocar la placa con la cámara de cromatografía no debe de tocar el solvente la muestra.

e) Desarrollo de la cromatografía: Se deja que corra el solvente durante 30 min.

f) Se revela la placa con una solución de yodoplatinato.

Da un Rf de 0.64

12.- Cromatografía de Gases.

Material:

a) Columna de 2.5% SE-30 en 80-100

b) Malla 80-100

- c) Chromocorb WAWHMDS.
- d) Diámetro interno de la columna 5 pies/4mm.
- e) Temperatura de la columna 225 grados centígrados.
- f) Gas acarreados Nitrógeno.
- g) Velocidad del flujo 50 ml/min.
- h) Detector de ionización de flama (hidrógeno 50 ml/min.).
- i) Velocidad del aire 300 ml/min.

Resultado.- Tiempo de retención 0.85 con respecto a la codeína.

13.- Cromatografía de Gases.

Material:

- a) Columna 3% XE - 60 polimero de nitrilo sili cone.
- b) Malla de 100-120.
- c) Chromocorb WAWHMDS.
- d) Diámetro interno de la columna 5 pie/4mm.
- e) Temperatura de la columna 225 grados centígrados.
- f) Gas acarreador Nitrógeno.
- g) Velocidad del flujo 50 ml/min.
- h) Detector de ionización de flama (hidrógeno-50 ml/min).
- i) Velocidad del aire 300 ml/min.

Resultado.- Tiempo de retención 1.05 relativo a la codeína (55).

Absorción en el Espectro del Ultravioleta.

ETOXERIDINA en una solución de ácido sulfúrico 2N.

Maxima de absorción:

252 milimicras (E 1 % cm 5)

258 milimicras (E 1 % cm 6)

264 milimicras (E 1 % cm 4.8)

2.- FENADOXONA

- 1.- Cristales inoloros e incoloros.
- 2.- Sabor ligeramente amargo.
- 3.- Punto de fusión 230 - 231 grados.
- 4.- El pH en solución acuosa es de 3.5-5.0.
- 5.- Soluble en una parte cloroformo; una parte en veinte de agua; una en diez de alcohol. (53)
- 6.- Pruebas de Color.

a) Prueba de Marquis.

Una gota de solución problema se evapora a sequedad y el residuo se humedece con unas microgotas de una solución de formaldehido al 4% una parte en veinte de ácido sulfúrico conc.

FENODOXONA + sol. de formaldehido _____ no vira

b) Pruebas de Frohde, Mandelín, Mecke, y Reichard.

Se coloca una gota de la solución problema con unas microgotas de una solución acuosa del agente oxidante.

Después se evaporan las gotas a sequedad y el residuo se humedece con ácido sulfúrico conc. y se ve si cambia de color.

Alcaloide	Rectivo	vire de color
FENADOXONA	Vanadato de amonio al 0.5% (Mandelin).	azul-verde
FENADOXONA	Molibdato de amonio al 0.5% (Frohde)	no vira
FENADOXONA	Dióxido de Selenio al 0.5% (Mecke)	no vira
FENADOXONA	Tungstato de sodio al 1.0% (Reichard)	no vira

c) Prueba de Vitalis.

Una gota del problema se evapora a sequedad y se adicionan unas gotas de ácido nítrico. El color se nota y el ácido se evapora a sequedad. El color se nota otra vez y todavía después de humedecer con unas gotas de una solución de etanol-hidróxido de potasio.

FENADOIONA no vira de color

7.- Pruebas de Cristalización.

La substancia problema se va a disolver en una solución de ácido acético al 10% y se le adiciona a una gota de esta una gota de solución de:

Alcaloide	Reactivo	Tipo de cristales.	Sensib ^{μg}
FENADOXONA	triyoduro de potasio.	cristales planos despues de 24 hrs.	0.1
FENADOXONA	ácido tribenzoico.	rosetas ahumadas.	0.5
FENADOXONA	ácido picronico.	rosetas densas - grasosas.	0.1

8.- Pruebas de Precipitación.

La muestra problema se disuelve en una solución de ácido acético al 1.0%.

A una gota de la solución problema se le va a adicionar unas gotas de las siguientes soluciones:

Alcaloide	Reactivo	Tipo de precipitado.
FENADOXONA	sol. de bromuros	amorfo
FENADOXONA	sol. de bromuros/ácido clorhídrico.	amorfo
FENADOXONA	sol. de cloruros	amorfo
FENADOXONA	sol. de yoduro de plomo	amorfo
FENADOXONA	sol. de ácido pícrico	amorfo

Alcaloide	Reactivo	Tipo de precipitado.
FENADOXONA	sol. de cloruro de mercurio.	aceitoso
FENADOXONA	sol. de cloruro de platino.	amorfo
FENADOXONA	sol. de yoduro de <u>pl</u> atino.	amorfo
FENADOXONA	sol. de yoduro de potasio/bismuto.	amorfo
FENADOXONA	sol. de yoduro de cadmio/ potasio	amorfo
FENADOXONA	sol. de cromato de <u>pot</u> asio.	amorfo
FENADOXONA	sol. de yoduro de potasio.	amorfo
FENADOXONA	sol. de yoduro de potasio/mercurio.	amorfo
FENADOXONA	sol. de permanganato de potasio.	amorfo
FENADOXONA	sol. de triyoduro de <u>po</u> tasio (1)	cristales

Alcaloide	Reactivo	Tipo de precipitado.
FENADOXONA	sol. de triyoduro de potasio (2)	no precipita
FENADOXONA	sol. de triyoduro de potasio (3)	oleoso
FENADOXONA	sol. de carbonato de sodio.	oleoso
FENADOXONA	sol. de fosfato de <u>so</u> dio.	oleoso
FENADOXONA	sol. cloruro de zinc	amorfo
FENADOXONA	sol. de trinitrobenzo <u>i</u> co.	cristales
FENADOXONA	sol. de bromuro de <u>pl</u> a tino.	amorfo
FENADOXONA	sol. de metil arsonato disodico.	oleoso
FENADOXONA	sol. de ácido picrolo <u>n</u> ico.	cristales
FENADOXONA	sol. de cianuro de po tasio.	oleoso
FENADOXONA	sol. de tricianuro de a monio.	oleoso

9.- Cromatografía en Papel.

Material:

a) Papel Whatman No 1 de 14 X 16 cm.

Se impregna en una solución de citrato de so dio dehidrogenado al 5% secando a 25 grados centrigados durante una hr.

b) Solvente (4.8 gr de ácido cítrico, 130 ml de agua y 870 ml de butanol).

c) Muestra 2.5 μ l de la solución al 1% en - una solución de ácido acético 2N o en una solución de ácido clorhídrico 2N o en una solución de hidróxido de sodio 2N.

d) Desarrollo de la cromatografía.- Se deja que corra el solvente durante 8 hrs.

e) Se revela con una solución de yoduro de platino o con una solución de verde de bromocresol.

Da un Rf de 0.77

10.- Cromatografía en Papel.

Material:

a) Papel Whatman No 1 ó 3 (se impregna con una sol. de tributirina en acetona al 10% y se deja secar en el medio ambiente).

b) Solvente (solución buffer de acetatos pH-4.58).

c).- Muestra 5 μ l de una solución al 50% de una solución de etanol cloroformo).

d).- Desarrollo de la cromatografía.- Se deja que corra el solvente durante 20 min.

f).- El papel se revela con una solución de yodoplatinato.

No da Rf

11) Cromatografía en Placa fina.

Material.

a).- Placas de vidrio de 20 x 20 cm (30 gr., 60 ml de agua con un espesor de 0.25 mm.).

Se activa la placa a 110 grados centígrados durante 1 hr.

b) Solvente (solución de amonio conc.: etanol 1.5:100).

c) Muestra.- 1.0 μ l a una solución al 1% en ácido acético 2N.

d).- Preparación:

La muestra se coloca en la placa de cromatografía con una micropipeta procurando que la muestra quede concentrada en un pequeño diámetro.

Al colocar la placa, en la cámara de cromatografía no debe de tocar el solvente la muestra.

e).- Desarrollo de la cromatografía: Se deja que corra el solvente durante 30 min.

f).- Se revela la placa con una solución de yodoplatinato acidificado.

Da un Rf de 0.77



12.- Cromatografía de Gases.

Material.

- a).- Columna 2.5% SE 30 en 80 - 100.
- b).- Malla 80 - 100.
- c).- Chromocorb WAWHDMS.
- d).- Diámetro interno de la columna 5 pies/min.
- e).- Temperatura de la columna 225 grados - centígrados.
- f).- Gas acarreador Nitrógeno.
- g).- Velocidad del flujo 50 ml/min.
- h).- Detector de ionización de flama (hidrógeno 50 ml/min.)
- i).- Velocidad del aire 300 ml/min.

TIEMPO DE RETENCION 1.6 CON RESPECTO A CODEINA.

13.- Cromatografía de Gases.

Material.

- a).- Columna 3% XE 60 polimero de nitrilo si
licone.
- b).- Malla de 100 - 120.
- c).- Chromocorb WAWHMDS.
- d).- Diámetro interno de la columna 5 pies/4
mm.
- e).- Temperatura de la columna 225 grados.
- f).- Gas acarreador Nitrógeno.
- g).- Velocidad del flujo 50 ml/min.
- h).- Detector de ionización de flama (hidró-
geno 50 ml/min).
- i).- Velocidad del aire 300 ml/min.

TIEMPO DE RETENCION 0.96 RELATIVO A CODEINA.

14.- Absorción en el Espectro del Ultravioleta.

Fenadoxona en etanol.

Máximas de absorción 259 milimicras (E 1% cm.)

296 milimicras (E 1% cm. 11.8)

Mínimas de absorción 258 milimicras

279 milimicras

Fenadoxona en ácido sulfúrico.

Máximas de absorción	259 milimicras	(E 1% 1 cm. 16)
	253	" (E 1% 1 cm. 14.9)
	266	" (E 1% 1 cm. 15.3)
	292	" (E 1% 1 cm. 16.2)

15.- Espectro de absorción en el Infrarrojo.

Instrumento Beckman D.K.

Se comprime la muestra con bromuro de potasio a temperaturas elevadas bajo elevadas presiones en un pequeño disco.

Los picos principales son: A 1699 6 704
B 698 6 1090

Alcaloide	Reactivo	Vire de color
FENAMPROBIDA	Molibdato de amonio al 0.5% (Frohde)	no vira
FENAMPROMIDA	Rungstato de sodio al 1.0% (Reichard)	no vira

c) Prueba de Vitalis.

Una gota del problema se evapora a sequedad y se le adicionan unas gotas de ácido nítrico. El color se nota y el ácido se evapora a sequedad. El color se nota otra vez y todavía después de humedecer con una solución de etanol - hidróxido de potasio.

FENAMPROMIDA --- --- no vira de color.

5.- Pruebas de Precipitación

La muestra problema se disuelve en una solución de ácido acético al 1 0%.

A una gota de la solución problema se le va a adicionar una gota de las siguientes soluciones:

Alcaloide	Reactivo	Tipo de precipitado.
FRNAMPROMIDA	sol. de bromuros	forma cristales
FENAMPROMIDA	sol. de bromuros/ ácidos clorhídricos	forma cristales
FENAMPROMIDA	sol. de cloruros	oleoso
FENAMPROMIDA	sol. de yoduro de pl <u>o</u> mo.	amorfo
FENAMPROMIDA	sol. de cloruro de mer <u>u</u> curio.	oleoso
FENAMPROMIDA	sol. de ácido pícrico	oleoso
FENAMPROMIDA	sol. de permanganato de potasio.	oleoso
FENAMPROMIDA	sol. de triyoduro de potasio. (1)	oleoso
FENAMPROMIDA	sol. de triyoduro de potasio. (2)	no precipita
FENAMPROMIDA	sol. de triyoduro de potasio. (3)	no precipita
FENAMPROMIDA	sol. de cloruro de Zīnc.	no precipita

Alcaloide	Reactivo	Tipo de precipitado.
FENAMPROMIDA	sol. de ácido trinitrobenzoico.	oleoso
FENAMPROMIDA	sol. de bromuro de platino.	no precipita
FENAMPROMIDA	sol. de yoduro de platino.	oleoso
FENAMPROMIDA	sol. de yoduro de potasio/bismuto.	amorfo
FENAMPROMIDA	sol. de yoduro de potasio/cadmio.	amorfo y oleoso
FENAMPROMIDA	sol. de cromato de potasio.	no precipita
FENAMPROMIDA	sol. de yoduro de potasio.	no precipita
FENAMPROMIDA	sol. de yoduro de potasio/mercurio.	amorfo
FENAMPROMIDA	sol. de ácido picrolónico	no precipita
FENAMPROMIDA	sol. de metil arsonato sodico.	no precipita
FENAMPROMIDA	sol. de cianuro de potasio.	no precipita

Alcaloide	Reactivo	Tipo de precipitado.
FENAMPROMIDA	sol. tiocinato de amonio.	no precipita

6.- Pruebas de Cristalización.

A una gota de la solución problema se le adicionan unas gotas de las siguientes soluciones:

Alcaloide	Reactivo	Tipo de <u>crista</u> les.	Sensib μ g
FENAMPROMIDA	sol. de bromu-ros ácido clor- <u>hídrico</u> .	placas de pris- <u>mas</u> .	0.25
FENAMPROMIDA	sol. de bromu-ros.	cristales juntos blancos	

7.- Cromatografía en papel (55)

e) Papel Whatman No 1 de 14 X 16 cm.

Se impregna el papel en una solución de so-dio dehidrogenado al 5% secado en 25 grados centi-grados durante una hora.

b) Solvente (4.8 gr. de ácido cítrico, 130 - ml de agua. 870 ml de butanol).

c) Muestra ($2.5\mu\text{l}$ una solución al 1% en una solución de ácido acético 2N o en una solución de hidróxido de sodio 2N).

d) Desarrollo de la cromatografía.- Se deja que corra durante 8 hrs.

e) El papel se revela con una solución de yo doplatino

Da un Rf de 0.68

8.- Cromatografía en Papel.

Material:

a) Papel Whatman No 1 de 14 X 16 cm.

b) Solvente (buffer de fosfatos de pH 7.4).

c) Muestra (2.5 μl de una solución al 1% en una solución de ácido clorhídrico 2N o en una solución de hidróxido de sodio 2N).

d) Desarrollo de la cromatografía.- Se deja que corra el solvente durante 15 ó 20 min.

e) Se revela el papel con una solución de yo doplatinato.

Da un Rf de 0.060

9.- Cromatografía en Placa fina.

Material:

- a) Placas de vidrio de 20 X 20 cm. (30 gr. - de sílica gel, 60 ml de agua).
- b) Solvente (sol de amonio conc./etanol 1.5-100).
- c) Muestra ($1.0\mu\text{l}$ a una solución al 1% en ácido acético 2N).

Preparación.

La muestra se coloca en la placa de cromatografía con una micropipeta procurando que la muestra quede concentrada en un diámetro pequeño.

Al colocar la placa, en la cámara de cromatografía no debe de tocar el solvente la muestra.

d) Se deja que corra el solvente durante 10-min.

c) Se revela la placa con una solución de yodoplatinato acidificado.

Da un Rf de 0.73

10.- Absorción en el Espectro del Ultravioleta (55)

FENAMPROMIDA en una solución de ácido acético 2N.

Maximas de Absorción	250 milimicras (E 1 % 1 cm. 8)
	156.5 milimicras (E 1 % 1 cm. 8)
Inflexión a	260 milimicras (E 1 % 1 cm. 7)
	262 milimicras (E 1 % 1 cm. 7)
	262 milimicras (E 1 % 1 cm 6.7)
	266 milimicras (E 1 % 1 cm. 5)

4.- FENAZOCINA

1.- El punto de fusión de la fenazocina químicamente pura es de 181 a 182 grados.

Hidrobromuro de Fenazocina.

2.- Punto de Fusión 163 - 166 grados.

3.- Microcristales blancos.

4.- Incoloros.

5.- Sabor amargo.

6.- El pH en una solución del 2% en agua es de 5.0 a 7.0.

7.- Soluble a 20 grados en 350 partes de agua en 45 partes de etanol al 95% y en 140 partes de cloroformo (52).

8.- Es insoluble en éter.

10.- Pruebas de color.

a).- Prueba de Marquis.

Una gota de la solución problema se evapora a sequedad y el residuo se humedece con una solución de formaldehído al 4% una parte en veinte partes de ácido sulfúrico conc.

-FENAZOCINA	formaldehido al 4%	color café
-FENAZOCINA	formaldehido al 4%	color café

b) Pruebas de Mandelin, Frohdes, Mecke y Reichards.

Se coloca una gota de la solución problema con una microgota de una solución oxidante según la prueba que se efectúa.

Después se evaporan las gotas a sequedad y el residuo se humedece con ácido sulfúrico y se ve si cambia de color.

Alcaloide	Reactivo	Vire de Color
I-FENAZOCINA	Vanadato de amonio 0.5% (mendelin)	verdoso a café
I-FENAZOCINA	Vanadato de amonio 0.5% (Mandelin)	verdoso a café
I-FENAZOCINA	Molibdato de amonio 0.5% (Frohdes).	azul brillante a verde amarillento.
I-FENAZOCINA	Molibdato de amonio 0.5% (Frohdes)	azul brillante a verde.

Alcaloide	Reactivo	Vire de Color
dl-FENAZOCINA	Dióxido de selenio 0.5 (Mecks)	café
l-FENAZOCINA	Dioxido de selenio 0.5%	café
dl-FENAZOCINA	Tungstato de sodio 1% (Reichard)	negro purpura
l-FENAZOCINA	Tungstato de sodio 1% (Reichard)	negro purpura.

c) Prueba de Vitalis.

Una gota del problema se evapora a sequedad y se le adicionan unas gotas de ácido nítrico, el color se nota y el ácido se evapora a sequedad. El color se nota otra vez y todavía después de humedecer con una gota de una solución de etanol-hidróxido de sodio.

dl-fenazocina vira de Amarillo a Naranja

l-fenazocina vira de Amarillo a Naranja

d) Prueba de Microdiazó.

Una gota de una solución saturada de p-nitro anilina se le adicionan unas microgotas de nitrato-

de socio al 1%, con una gota del problema y una solución de hidróxido de sodio 2N.

dl-fenazocina vira de Café a Gris
l-fenazocina vira de Café a Gris

11.- Pruebas de Cristalización.

La substancia problema se va a disolver a una solución de ácido acético al 10% y se le va a adicionar el reactivo apropiado.

Alcaloide	Reactivo	Tipo de cistales	Sens μ g.
dl-FENAZOCINA	yoduro de <u>po</u> tasio.	rosetas <u>grasi</u> <u>en</u> <u>tas</u> .	1.0 μ g
dl-FENAZOCINA	tri-yoduro de potasio.	rosetas de agu- jas curvas.	1.0 μ g
dl-FENAZOCINA	carbonato de sodio.	racimos de <u>pris</u> <u>mas</u> <u>irregulares</u>	1.0 μ g
dl-FENAZOCINA	fosfato de <u>so</u> dio.	rosetas después 24 hrs.	1.0 μ g
dl-FENAZOCINA	metil arsona- to disodico.	racimos de <u>pris</u> <u>mas</u> <u>irregulares</u>	1.0 μ g
dl-FENAZOCINA	cianuro de <u>po</u> tasio.	racimos de <u>pris</u> <u>mas</u> <u>irregulares</u>	1.0 μ g
l-FENAZOCINA	ácido picrolo nico.	rosetas <u>grasi</u> <u>en</u> <u>tas</u> .	1.0 μ g

Alcaloide	Reactivo	Tipo de <u>cris</u> tales.	Senxb.	
I-FENAZOCINA	yoduro de po tasio.	rosetas mancha das después de 24 hrs.	1.0	g
I-FENAZOCINA	carbonato de sodio.	agujas grasien tas.	1.0	g
I-FENAZOCINA	metil arsona to disodico.	agujas grasien tas después de 24 hrs.	1.0	g
I-FENAZOCINA	cianuro de - potasio.	rosetas negras	1.0	g

12.- Pruebas de Precipitación de dl-Fenazocina.

La solución problema se disuelve en una solu-
ción de ácido acético al 1%.

A una gota de la solución problema se le va a-
adicionar una gota de las siguientes soluciones:

Alcaloide	Reactivo	Tipo de precipitado
FENAZOCINA	sol. de bromuros	amorfo
FENAZOCINA	sol. de bromuros/clor hídrico	amorfo
FENAZOCINA	sol. de cloruros.	amorfo
FENAZOCINA	sol. de yoduro de plo mo.	amorfo

Alcaloide	Reactivo	Tipo de precipitado
FENAZOCINA	sol. de cloruro de mercurio.	amorfo oleoso
FENAZOCINA	sol. de ácido picri <u>co</u> .	amorfo
FENAZOCINA	sol. de permanganato de potasio.	amorfo
FENAZOCINA	sol. de triyoduro de po <u>tasio</u> (1)	oleoso
FENAZOCINA	sol. de triyoduro de po <u>tasio</u> (2)	crisales
FENAZOCINA	sol. de triyoduro de po <u>tasio</u> . (3)	oleoso
FENAZOCINA	sol. de carbonato de so <u>dio</u> .	crisales
FENAZOCINA	sol. de fosfato de sodio.	crisales
FENAZOCINA	sol. cloruro de Zinc.	amorfo
FENAZOCINA	sol. de ácido trinitrobenzo <u>ico</u> .	amorfo
FENAZOCINA	sol. de bromuro de platino.	amorfo
FENAZOCINA	sol. de cloruro de platino.	amorfo

Alcaloide	Reactivo	Tipo de precipitado
FENAZOCINA	sol. de yoduro de platino.	oleoso
FENAZOCINA	sol. de yoduro de potasio/bismuto.	oleoso
FENAZOCINA	sol. de yoduro de potasio)cadmio.	amorfo
FENAZOCINA	sol. de cromato de potasio.	amorfo
FENAZOCINA	sol. yoduro de potasio.	cristales
FENAZOCINA	sol. de yoduro de potasio/mercurio.	amorfo
FENAZOCINA	sol. de ácido picrolónico.	amorfo
FENAZOCINA	sol. de metil arsonato <u>di</u> sódico.	cristales
FENAZOCINA	sol. de cianuro de potasio.	cristales
FENAZOCINA	sol. de tiocianato amónico.	amorfo

13.- Pruebas de Precipitación de 1-Fenazocina.

La solución problema se disuelve en una solución de ácido acético al 1%.

A una gota de la solución problema se le va a adicionar una gota de las siguientes soluciones:

Alcaloide	Reactivo	Tipo de precipitado
FENAZOCINA	sol. de bromuros.	amorfo
FENAZOCINA	sol. de bromuros/ácido clorhídrico.	amorfo
FENAZOCINA	sol. de yoduro de plomo.	amorfo
FENAZOCINA	sol. de ácido picrico.	amorfo
FENAZOCINA	sol. de cloruro de platino.	amorfo
FENAZOCINA	sol. de yoduro de potasio/bismuto.	amorfo
FENAZOCINA	sol. de yoduro de potasio/cadmio.	amorfo
FENAZOCINA	sol. de cromato de potasio.	amorfo
FENAZOCINA	sol. de permanganato de potasio.	amorfo
FENAZOCINA	sol. de triyoduro de potasio (1)	oleoso
FENAZOCINA	sol. de triyoduro de potasio (2)	no precipita
FENAZOCINA	sol. de triyoduro de potasio (3)	amorfo oleoso

Alcaloide	Reactivo	Tipo de precipitado.
FENAZOCINA	sol. de cloruros	amorfo
FENAZOCINA	sol. de yoduro de plomo	amorfo
FENAZOCINA	sol. de ácido pícrico.	amorfo
FENAZOCINA	sol. de cloruro de platino.	amorfo
FENAZOCINA	sol. de yoduro de potasio/ bismuto.	amorfo
FENAZOCINA	sol. de yoduro de potasio/ cadmio.	amorfo
FENAZOCINA	sol. de cromato de potasio.	amorfo
FENAZOCINA	sol. de permanganato de potasio.	amorfo
FENAZOCINA	sol. de triyoduro de potasio. (1)	oleoso
FENAZOCINA	sol. de troyoduro de potasio. (2)	no precipita.
FENAZOCINA	sol. de triyoduro de potasio. (3)	amorfo oleoso.

Alcaloide	Reactivo	Tipo de precipitado.
FENAZOCINA	sol. de carbonato de sodio.	cristales
FENAZOCINA	sol. de fosfato de sodio.	amorfo
FENAZOCINA	sol. de cloruro de zinc.	amorfo
FENAZOCINA	sol. de ácido trinitrobenzoico.	amorfo
FENAZOCINA	sol. de bromuro de platino.	amorfo
FENAZOCINA	sol. de ácido picrolónico.	cristales
FENAZOCINA	sol. de metil arsonato disódico.	cristales
FENAZOCINA	sol. de cianuro de potasio.	cristales
FENAZOCINA	sol. de tiocianato de amoníaco.	amorfo oleoso.

14.- Cromatografía en Papel.

Material.

a) Papel Whatman No 1 de 14 X 16 cm.

Se impregna en una solución de citrato de sodio dehidrogenado al 5% secando el papel a 24 gra--

dos durante una hora.

b) Solvente (4.8 gr. de ácido cítrico, 130 ml de agua, 870 ml de butanol).

c) Muestra ($2.5\mu\text{l}$ de una solución al 1% en una solución de ácido acético 2N o en una solución de ácido clorhídrico 1N o en una solución de hidróxido de sodio 2N).

d) Desarrollo de la Cromatografía.- Se deja que corra el solvente durante 8 hrs.

e) El papel se revela con una solución de yo doplato.

Da un Rf de 0.86

15.- Cromatografía en Papel.

Material.

a) Papel Whatman No 1 ó 3 de 17 X 19 cm.

Se impregna en una solución de tributirina en acetona al 10% y se deja secar en el medio ambiente.

b) Solvente: Buffer de fosfatos pH 7.4.

c) Muestra.- $5\mu\text{l}$ de una solución al 50% en una solución de etanol cloroformo.

d) Desarrollo de la Cromatografía.- Se deja que corra el solvente durante 15 ó 20 min.

f) El papel se revela con una solución de yodoplatinato.

Da un Rf de 0.55

16.- Cromatografía en Placa fina (40).

Material.

a) Placa de vidrio de 200 X 50 cm. (30 gr. - de silica gel y 60 ml de agua con espesor de 275 μ cras).

b) Aparato de Desage Brinkman.

Se activa la placa a 100 grados centígrados-durantes 2 hrs.

c) Muestra 5 μ l de una solución de 5 mg/ml de metanol.

d) Sistemas de solventes:

1.- Alcohol etílico-dioxano-benceno-hidróxido de amonio (5:40:50:5).

2.- Alcohol etílico-cloroformo-dioxano-éter-de petroleo (de 30 a 60 grados centigrados)-benceno hidróxido de amonio-acetato de etilo (5:10:50:15: - 10:5:5).

3.- Cloroformo-dioxano-acetato de etilo-hidróxido de amonio (25:60:10:5).

4.- Acetato de etilo-benceno-hidróxido de amonio (60:35:5).

5.- Acetato de etilo-n-butil éter-hidróxido-de amonio (60:35:5).

Preparación.

La muestra se coloca en la placa de cromatografía con una micropipeta procurando que la muestra quede concentrada en un diámetro pequeño.

Al colocar la placa, en la cámara de cromatografía no debe de tocar el solvente la muestra.

Se deja que corra el solvente durante 30 min.

Se revela con una solución de yodoplatinato-acidificado.

Alcaloide	Sistema de solventes	Rf
FENAZOCINA	1	0.96
FENAZOCINA	2	0.95
FENAZOCINA	3	0.96
FENAZOCINA	4	0.80
FENAZOCINA	5	0.70

17.- Identificación de Fonazocina en orina por cromatografía en placa fina (30, 32).

Material.

a) Placa de vidrio de 200 X 50 mm. (25 gr. - de silica gel y 50 ml de agua con un espesor de 0.25 mm.).

b) Se activa la placa a 100 grados centígrados durante 2 hrs.

c) Solvente.- Metanol-butanol-benceno-agua - (60:15:10:15).

Técnica.

Una muestra de orina conteniendo una mínimo de 100 microgramos de la droga, se extrae de la siguiente manera:

La orina se ajusta a un pH de 9.0 con una solución de hidróxido de sodio agitandola durante 15-min con 4 volúmenes de cloruro de etileno conteniendo 10% de alcohol isoamilico. Después se centrifuga para separar la mezcla, la fase orgánica se evapora y el residuo se disuelve en uno o dos mililitros de alcohol etílico, se toma una parte alicuota y se coloca en la placa de cromatografía, procurando concentrar la muestra en un pequeño diámetro.

En algunas ocasiones la hidrolisis ácida es necesaria al partir de la base libre del glucoronico, que es la mejor forma en la cual se excreta la morfina y sus derivados sintéticos en el hombre.

Hidrolisis Acida.

Una muestra de la orina se calienta por una hora a 100 grados con una décima de volumen de ácido clorhídrico conc. antes de empezar a acidificar y se extrae la mayoría de los alcaloides incluyendo la morfina, levorfan, codeína, propoxido y otros.

Fueron estables en estas condiciones. La heroína fue sin embargo convertida a morfina y a fenazocina.

Se coloca la placa en la cámara de cromatografía, no debe de tocar el solvente la muestra.

Se deja que corra la placa durante 5 hrs. -- después se seca con aire y se coloca a 80 - 100 grados centigrados durante 45 min. para quitar el exceso de solvente.

La placa se revela con yodoplatinato de potasio.

Esta técnica fue establecida para identificar varias drogas en un extracto de orina.

Tiene una sensibilidad de 5 a 20 microgramos.

Se corre un control para que no interfieran otras substancias como sales del extracto en una cromatografía de referencia y un control para que no interfieran contaminantes como la cafeína y la nicotina.

tina.

18.- Espectrofotometria Ultravioleta (31).

Material.

a) Becman DX-2.

b) Lampara de hidrógeno.

c) Rango de 205-360 milimicras.

d) Celdas de cuarzo de 1 cm de espesor.

e) Absorción registrada 0.1.

f) Detector fotomultiplicador.

g) Solventes (Hidróxido de sodio; ácido clorhídrico; etanol 50%).

h) Muestra.- 25 mg de la muestra se pesan exactamente y se disuelven en una solución de hidróxido de sodio 1N o en una solución de ácido clorhídrico 1N o en etanol al 50% respectivamente.

Datos del espectro del Ultravioleta en una solución ácida basica o en etanol.

Longitud de onda	Solvente	Extinción Molar
227	etanol al 50%	6860
-	Hidróxido de sodio 0.1N.	1645
243	Hidróxido de sodio 0.1N.	9590
246	etanol al 50%	230
272	Hidróxido de sodio 0.1N	788
277	ácido clorhídrico.	1982
281	etanol al 50%.	2253
299	Hidróxido de sodio 0.1%	3035

19.- Espectroscopia Infrarroja.

Instrumento.- Beckman DK - 2A

Calibrado contra un estandar de bromuro de potasio.

Se usan 5 mg del compuesto (fenazocina) y 495 mg de bromuro de potasio se trituran y se comprimen a altas temperaturas y a una presión de 15000 pies/2min.

Nacótico	Estructura	Grupo funcional	Longitud de onda cm-1
FENAZOCINA	Aromático con sustituyentes		3000
FENAZOCINA	Fenol	$\equiv C - OH$	3200 - 2400

5.- FENOMORFAN.

- 1.- Punto de Fusión de 289-292 grados.
- 2.- El pH en solución acuosa es de 4.25.
- 3.- El pKa es de 7.3 (31).
- 4.- Pruebas de Color.

a) Prueba de Marquis.

Una gota de la solución problema se evapora a sequedad y el residuo se humedece con unas microgotas de una solución de formaldehído al 4% una parte en veinte de ácido sulfúrico.

Fenomorfán + sol. de formaldehído no vira color.

b) Pruebas de Frohdes, Mandelin, Mecke y Reichard.

Se coloca una gota de la solución problema con una microgota de la solución acuosa del agente oxidante apropiado.

Después se evaporan las gotas a sequedad y - el residuo se humedece con ácido sulfúrico conc. y - se ve si cambia de color.

Alcaloide	Reactivo	Vire de color
FENOMORFAN	Vanadato de amonio 0.5% (Mandelin).	no vira
FENOMORFAN	Molibdato de amonio 0.5% (Frchde).	Azul y Verde
FENOMORFAN	Dióxido de Selenio 0.5% (Mascke).	Amarillo a Café
FENOMORFAN	Tungstato de sodio 1% (Reichard).	Vira a Purpura

c) Prueba de Vitalis.

Una gota del problema se evapora a sequedad - y se adicionan unas gotas de ácido nítrico. El color se ve y el ácido se evapora a sequedad. El color se nota otra vez y todavía después de humedecer con unas gotas de una solución de etano-hidróxido - de potasio (sensibilidad de 0.25 microgramos).

Fenorfán vira de Amarillo o Amarillo a Naranja.

5.- Pruebas de Cristalización.

La substancia problema se disuelve en una solución de ácido acético al 10% y se le adicionan unas gotas del reactivo apropiado.

Alcaloide	Reactivo	Tipo de <u>cris</u> <u>ta</u> <u>les</u> .	Sensib. μ g
FENOMORFAN	Yoduro de po- tasio.	rosetas densas	0.25
FENOMORGAN	Carbonato de- sodio.	placas irregula res.	0.1
FENOMORFAN	Metil arsona to disodico.	agujas juntas.	0.1

6.- Pruebas de Precipitación.

La solución problema se disuelve en una solución de ácido acético al 1.0%.

A una gota de la solución problema se le va a adicionar una gota de las siguientes soluciones:

Alcaloide	Reactivo	Tipo de precipita do.
FENOMORFAN	sol. de bromuros	amorfo
FENOMORFAN	sol. de bromuros/ácido clorhídrico.	amorfo
FENOMORFAN	sol. de cloruros.	amorfo
FENOMORFAN	sol. de yoduro de plomo.	amorfo

Alcaloide	Reactivo	Tipo de precipitado
FENOMORFAN	sol. de cloruro de mercurio.	amorfo
FENOMORFAN	sol. de ácido pícrico.	amorfo
FENOMORFAN	sol. de cloruro de platino.	amorfo
FENOMORFAN	sol. de yoduro de platino.	amorfo
FENOMORFAN	sol. de yoduro de potasio/ bismuto.	amorfo y oleoso
FENOMORFAN	sol. de cromato de potasio.	amorfo
FENOMORFAN	sol. de yoduro de potasio/ cadmio.	amorfo
FENOMORFAN	sol. de yoduro de potasio.	cris <u>ta</u> les
FENOMORFAN	sol. de yoduro de potasio/ mercurio.	amorfo
FENOMORFAN	sol. de permanganato de potasio.	amorfo
FENOMORFAN	sol. de triyoduro de potasio. (1)	amorfo oleoso.
FENOMORFAN	sol. de triyoduro de potasio. (2)	-

Alcaloide	Reactivo	Tipo de precipitado.
FENOMORFAN	sol. de triyoduro de potasio. (3)	amorfo
FENOMORFAN	sol. de carbonato de sodio.	cristales
FENOMORFAN	sol. de fosfato de <u>so</u> dio.	amorfo
FENOMORFAN	sol. de cloruro de Zinc.	amorfo
FENOMORFAN	sol. de trinitrobenzoico.	amorfo
FENOMORFAN	sol. de bromuro de platino.	amorfo
FENOMORFAN	sol. de ácido picrolónico.	amorfo
FENOMORFAN	sol. de metil arsonato <u>di</u> sodico.	cristales
FENOMORFAN	sol. de cianuro de potasio.	amorfo
FENOMORFAN	sol. de tiocianato de <u>amo</u> nio.	amorfo

7.- Cromatografía en Papel.

Material.

a) Papel Whatman No 1 de 14 X 16 cm.

Se impregna en una solución de citrato de sodio dehidrogenado al 5% secando el papel a 25 grados centígrados durante una hora.

b) Solvente (4.8 gr de ácido cítrico, 130 ml de agua, 870 ml de butanol).

c) Muestra (2.5 microlitros de una solución al 1% en una solución de hidróxido de sodio 2N).

d) Desarrollo de la cromatografía.- Se deja que corra el solvente durante 8 hrs.

e) El papel se revela con una solución yodoplatinato.

Da un Rf de 0.68

8.- Cromatografía en Placa fina.

Material.

Placa de Vidrio de 20 X 20 cm.

30 gr. de silica gel

60 ml de agua.

b) Espesor de la placa es de 0.25 mm.

c) Solvente.

Solución amoniacal conc./etanol.

d) Muestra 1.0 microlitros de una solución al 1% en ácido acético 2N.

Preparación.

La muestra se coloca en la placa de cromatografía con una micropipeta procurando que la muestra quede concentrada en un pequeño diámetro.

Al colocar la placa, en la cámara de cromatografía no debe de tocar el solvente la muestra.

9.- Espectrofotometria Ultravioleta.

Material.

- a) Beckman DK - 2.
- b) Lampara de hidrógeno.
- c) Rango de 205 - 360 milimicras.
- d) Celda de cuarzo de 1 cm de espesor.
- e) Absorción registrada 0.1.
- f) Detector fotomultiplicador.

Preparación.

25 mg de la muestra se pesan exactamente y se disuelven en una solución de hidróxido de sodio-1N o en una solución de ácido clorhídrico 1N o en etanol respectivamente.

Datos del espectro de Ultravioleta en una solución ácida, basica o en etanol.

Longitud de onda	Solvente	Extinción molar
227	hidróxido de sodio	1800
243 - 244	ácido clorhídrico.	202
244	etanol al 50%.	221
270	hidróxido de sodio.	695

10.- Espectroscopia Infrarroja. (31)

Instrumentos.

a) Beckman DK - 2A.

b) Calibrado contra un estandar de bromuro de potasio.

Se usa 5 mg de la muestra problema y 495 mg de bromuro de potasio se tritura y se comprime a elevadas temperaturas y a una presión de 15000 pies/2min.

Bandas de Absorción dadas en cm^{-1}

Narcótico	Estructura	Grupo funcional.	Longitud de onda cm.
FENOMORFAN	Base alifática terciaria	N	1325
FENOMORFAN	Fenol.	$\text{C}=\text{C}-\text{OH}$	3200-3400

6.- FENMETRACINA.

1.- Polvo blanco cristalino.

2.- Sabor ligeramente amargo.

3.- El pH en solución acuosa es de 6.

4.- Solubilidad.- Es soluble en una parte de - agua, en una parte de alcohol, en dos partes de clo₂roformo y un poco soluble en éter.

6.- Pruebas de Cristalización. (55)

A una gota de la solución problema se le adicionan unas gotas de las siguientes soluciones:

Alcaloide	Reactivo	Tipo de cristales
FENMETRACINA	sol. de bromuro de oro.	agujas curvas
FENMETRACINA	sol. de ácido picronico.	agujas peque--ñas.

7.- Formación de Picratos.

A 100 gr de hidrocloreuro de fenmetracina se disuelvan en 2 ml de agua y se adicionan unas gotas de una solución de picrato de sodio al 10% si no precipita inmediatamente y se forma un aciete se naspan las paredes del vaso suavemente para inducir - la cristalización, después de 15 min el producto se filtra se lava con agua destilada.

Para la recristalización, el producto se disuelve en 10 ml de benceno, adicionando si es necesario unas gotas de alcohol etílico para ayudar a que se disuelva, se filtra a través de un embudo con fibra de vidrio y se evapora hasta 5 ml en baño maría dejando que la solución se enfríe y se cristalice, se filtra y se lava con benceno.

El hidrobromuro de fenmetracina produce cerca de 160 gr (84%) de picrato crudo con un punto de fusión de 198 - 199 recristalizando varias veces su punto de fusión es de 199.5 - 200 grados centígrados.

Identificación en tabletas: (16)

a) Triturando varias tabletas (equivalente a 25 mg) se disuelven con dos mililitros de agua destilada y se filtra en un embudo con fibra de vidrio y se lava con 1 ml de agua destilada se adicionan 5 ml de una solución de ácido picrico al 1.0% y se aísla el producto.

Reduciendo la muestra hasta polvo fino se transfiere una parte alícuota equivalente a 25 mg de hidrocloreuro de fenmetracina, se le adicionan 0.5 ml de hidróxido de sodio 1N y extraemos con 5 ml de éter vertiendo el extracto a través de un embudo con fibra de vidrio y se lava con 3 ó 5 ml de agua destilada conteniendo 3 gotas de ácido clorhídrico 1N se filtra y se le adicionan 5 ml de ácido picrico en solución acuosa al 1.0% los cristales que se forman son separados por el mismo procedimiento anterior.

Formación de p-toluensulfonamida de fenmetracina.

A 100 mg de hidrocloreuro de fenmetracina se le adicionan 200 gr de p-toluensulfonilcloruro en 2 ml de piridina secamos calentado en baño maría por 5 min y se adicionan 2 ml de agua se sigue calentando hasta obtener un color amarillo y se coloca en un recipiente frio se disuelve con 20 ml de agua agitando vigorosamente filtramos el producto y lo lavamos con agua, filtramos y se obtiene un punto de fusión de 135 - 136 grados centigrados.

Se cristaliza en éter y da un punto de fusión de 137 - 138 grados centigrados.

c) Las tabletas se trituran hasta un polvo fino se toma una parte de 25 mg de hidrocloreuro de fenmetracina en un vaso conteniendo 0.5 ml de hidróxido de sodio 1N y 5 ml de éter se coloca en un embudo de separación se agita y se extrae la fase organica (fenmetracina) la cual se filtra con un embudo que contenga fibra de vidrio enjuagando con 5 ml de éter se evapora y el residuo se le adicionan, 1 ml de piridina y 50 mg de p-toluensulfonil cloruro y se aislan los cristales como el procedimiento anterior.

d) Por Volumetría. (16)

Colocar la muestra de tabletas trituradas, equivalentemente a 75 mg de hidrocloreuro de fenmetracina, en un embudo de separación que contenga 5-ml de hidróxido de sodio 1 N agitando con 40 ml de cloroformo que permita que se separen las fases.

La fase cloroformica se pasa atravez de una columna con fibra de vidrio (aproximadamente de 1 X 12 cm) la cual se coloca en un matraz que contiene 5 ml de ácido acético glacial.

Respectivamente cada extracción contiene 30-ml de la fase cloroformica y dos de 10 ml.

Se coloca el matraz que contiene el extracto combinado en un baño de agua hirviendo hasta 35 ml, se enfria el matraz y se titula con una solución de ácido perclórico 0.05 N en 10 ml de dioxano usando una micropipeta, se le adicionan 2 gotas de una solución de cristal violeta-ácido acético como indicador.

La composición se calcula.

Cada milimetro de ácido perclórico 0.05 N es equivalente a 10.6 85 mg de hidrocloreuro de fenetracina.

10.- Cromatografía en Papel.

Material.

a) Papel Whatman No 1 de 14 X 16 cm. (55)

Se impregna el papel en una solución del citrato de sodio dehidrogenado al 5% secando el papel a 25 grados centigrados durante una hora.

b) Solvente (4.8 gr de ácido cítrico, 130 ml de butanol).

c) Muestra 2.5 microlitros de una solución -

al 1% en una solución de ácido acético 2N o en una solución de ácido clorhídrico 2N o en una solución de hidróxido de sodio 2N.

d) Desarrollo de la Cromatografía.- Se deja que corra el solvente durante 8 hrs.

El papel se revela con una solución de yodoplatinato o con verde de bromocresol.

Da un Rf de 0.48

11.- Identificación de Fenmetracina en Orina por Cromatografía en Placa fina. (25)

Material.

a) Placa de vidrio de 20 X 20 cm (30 gr de sílica gel y 60 ml de agua, el espesor de la placa de 250 micras).

Se activa la placa a 100 grados centígrados durante 1 hr.

b) Muestra.- Se disuelve el extracto en 30 ó 50 microlitros de metanol.

c) Solventes.

1.- Acetato de etilo-ciclohexano-dioxano-metanol-agua-hidróxido de amonio (50:50:10:10:1:5:0.5).

2.- Acetato de etilo-ciclohexano-metanol-agua hidróxido de amonio-dioxano (50:50:10:0.5:1.5:10).

3.- Acetato de etilo-ciclohexano-hidróxido - de amonio-metanol-agua (70:15:2:8:0.5).

4.- Acetato de etilo-ciclohexano-metanol-hidróxido de amonio (70:15:10:5).

Reactivos.

Acido sulfúrico en agua (0.5% w/v).

Verde de bromocresol sal de sodio 0.2% w/v - en 50% de etanol se usa dentro de las 24 hrs.

Bicarbonato de sodio al 1% w/v en agua.

Yodoplatinato.- Es una solución al 5% de tricloruro de platino con 45 ml de yoduro de potasio - al 10% y 50 ml de agua, una misma cantidad de la solución se mezcla con ácido clorhídrico 2N.

Técnica.

La muestra se coloca en la placa de cromatografía con una micropipeta, aproximadamente 5 microlitros de la muestra.

Se usa un ventilador de aire para evaporar - las muestras de la placa de cromatografía procurando que la muestra quede concentrada en un diámetro-pequeño de 0.01 cm y entre cada muestra exista una-separación de 1 cm. entre cada una.

Se coloca la placa de cromatografía sin que-el solvente toque las muestras.

Se deja que corra el solvente a una distancia de 6 a 8 cm (tiempo requerido de 8 a 19 min). - secamos la placa y se coloca a temperatura ambiente.

Se corre un control positivo y uno negativo. El control positivo se puede preparar de un opiante de concentración conocida o de un barbiturico en un control de orina preparado como se prepare el problema.

Se revela con una solución de yodoplatinato-acidificado.

Alcaloide	Solvente	Rf
FENMETRACINA	1	0.43
FENMETRACINA	2	0.48
FENMETRACINA	3	0.55
FENMETRACINA	4	0.91

12.- Espectrofotometria de Ultravioleta.

Material.

- a) Beckman DK - 2.
- b) Lampara de hidrógeno.
- c) Celdas de cuarzo de 1 cm de espesor.
- d) Detector fotomultiplicador.

Maximas de absorción	266	milimicras.
"	"	262
"	"	260

Maximas de Extinción molar	220	milimicras
"	"	159

Minimas de Absorción	256	milimicras
"	"	259

El método de análisis por ultravioleta es poco satisfactorio porque no se pueden obtener resultados especificos ya que interfieren otros grupos - de este compuesto. (55)

12.- Cromatografía de Gases (27,55).

Material.

- a) Columna de 2.5% SE - 30.
- b) Malla de 80 - 100.
- c) Chromocorb WAWHMDS.
- d) Diámetro interno de la columna 5 pies/4mm.
- e) Temperatura de la columna es de 120;210;-225 grados.
- f) Gas acarreador de Nitrógeno.
- g) Velocidad del flujo 50 ml/min.
- h) Detector de Ionización de flama (hidrógeno 50 ml/min).
- i) Velocidad del aire 300 ml/min.

Narcótico	Temperatura	Tiempo de Re- tención.	Relativo a:
FENMETRACINA	120	1.4	efedrina
FENMETRACINA	210	1.0	barbital
FENMETRACINA	225	0.32	difenilhi- dracina.

Espectroscopia Infrarroja (43, 45).

Instrumentos.

Beckman DK-2A.

Sensibilidad 50.

Tiempo estandar 0.2.

Velocidad 18 m/min.

Expansión de la longitud de onda 18 m/min.

Calibrado contra un estandar de 1,2,4-triclorobenceno.

Reactivos.

Sal de amina simpatomimética (fenmetracina).

Técnica.

En general las sales de amina se preparan - por la adición de una solución saturada de ácido - clorhídrico en 10 ml de éter anhidro esta se filtra y se lava con 3 porciones de 50 ml de éter secando - con aire se coloca en un desecador encima de silica gel.

Se usa cloroformo como solvente el cual se hace pasar por una columna de aluminita para remover las huellas de agua y etanol.

Se usan de 25 a 40 mg de la sal de amina tomada directamente del desecador, se tritura hasta que es un polvo fino, en un mortero lo más rápidamente posible para evitar la absorción de humedad.

Este se transfiere con el bromuro de potasio secando para eliminar humedad y se comprime a temperaturas elevadas y bajo altas presiones en un pequeño disco de aproximadamente 13 mm.

El espectro se obtiene en un espectrofotometro DK-2A de longitud de onda de 2.80 a 1.05 micras o a una más baja y una dispersión permitida.

Una línea base establecida en el rango de absorción más bajo posible a 2.65 micras y con una abertura de 0.3 mm de ancho por atenuación manual de postigos de referencia.

Espectro de la sal de fenmetracina.

Bandas de absorción en milimicras.

2696, 2618, 2570, 2525, 2484, 2458, 2420, -
 2369, 2354, 2317, 2303, 2259, 2150, 2137, 1667, -
 1691.

Actividad molar de la sal de fenmetracina.

2283 milimicras (2.52).

2258 " (2.69).

CONCLUSIONES

Los medicamentos revisados en este trabajo - de tesis fueron sintetizados basandose en el conocimiento de otros analgésicos, relacionando la actividad con la estructura de estos para encontrar un analgésico con mayor potencia analgésica que la morfina y menos efectos colaterales.

Todos casan farmacodependencia por lo que se les considera como estupefacientes y la mayoría causan depresión respiratoria marcada su potencia analgésica varia demasiado una de otra.

Se encontro que la Etoxeridina y Fenampromida son analgésicos con pocas características favorables al ser humano, por lo que no se utilizan en la clínica.

La Fenadoxona tiene una potencia analgésica aceptable y efectos colaterales similares a otros analgésicos; pero existen medicamentos mejores a ella, por lo que en muchos paises no se utiliza como es el caso del nuestro.

La Fenazocina tiene una acción analgésica de tres a cuatro veces mayor que la morfina, es de unas ocho a diez veces más potente para prevenir síntomas de abstinencia. Se vio que la fenazocina tiene una separación más grande que la morfina entre los efectos analgesicos y depresores cardiorespiratorios usados a la misma dosis.

Por lo que la fenazocina tiene un papel importante en la clínica.

Todos los medicamentos anteriores deprimen - el sistema nervioso central, en el hombre provocando un efecto sedante.

La fenmetracina es un medicamento completamente distinto a los anteriores ya que es un simpaticomimético, anoréxico, el cual estimula el sistema nervioso central. Debido a su efecto anoréxico se utiliza en el tratamiento de la obesidad, pero - tiene varios efectos colaterales que hacen delicado su empleo.

Su identificación se lleva a cabo por medio de diferentes métodos los cuales van desde lo más - sencillo hasta lo complicado, basandose en sus características estructurales de cada molécula y de - sus propiedades químicas y físicas.

Con el presente trabajo se contribuye tratando de proporcionar la mayor información posible sobre las sustancias a las que se refiere.

BIBLIOGRAFIA

1.- Brasil B., Edge N. D. and Somers G. F. -
The Phenadoxone or dl-6-morfolino-4-diphenyl-heptan
3-one hidrochloride.

Brit. J. Pharmacol 5, 125-140 (1950).

2.- Brayn Thomas K. "Phenazocina (Narphen) -
used as an Adjunct to Anesthesia Brit, J., 34 -
336-339 (1962).

3.- Bennett P. Lustgarten, Kopeloff Arnold,-
Fisch Solomon, C. DeGraff and Hotz M. Margaret "The
effects of Phenazocine Hydrobromide on wator and -
Mercuriel Diuresis in Man".

Brit. J., Med Sci 250 (3) 284-291 (1965).

4.- Blair S.G.J. "Phenazocine Hydrobromide -
BPC in the Management of Incurable Malinant Disea--
se".

Brit., J., Clin prac 21 (3) 124-126 March. -
(1967).

5.- Baird J.R.C. "The effects of amphetamine
and phenmetrazine on the noradreneline and dopamine
levels in the hypothalamus and corpus striatum of -
the rat".

J., Pharm. Pharmac 20. 234-235 (1968).

6.- Clarke E.G.C. and M.A. Ph.D. "Microchemi
cal Identification of analgesic drugs (part II).

Bull Narcotics 13 No 4 17-20 (1961).

7.- Clarke E.G.C. "Microchemical Identification of some modern analgesic" Bull Narcotics XI (1) 27-43 (1959 a).

8.- Clarke E.G.C. "Identification of Phenazocine, a Potent New analgesic.

Nature 184 451 August 1959.

9.- Calesnick Benjamin, M.D. and Milligan - Doris B.S. "Antidiuretic Effect of Subnarcotic Doses of Phenazocine".

Anesthesiology 23, 81-85 (1962).

10.- Clarke Frank H. "cis-and trans-3-Methyl-2-Phenylmopholine J. Org. Chem. 27, 3251-3253 (1962).

11.- Dekornfeld, Thomas J.M.D. and Lasagna - Louis M.D. "A Controlled Clinical Evaluation of two new Analgesics, Phenazocine and Phenampromid.

Anesthesiology 21 (2) 159-162 (1960).

12.- Evans John "Phychosis and Addiction to - Phenmetrazine (Preludin) "The Lancet II 152-155 - (1959).

13.- Ehrlich V., and Froňkova K. "The of long term oral administration of Phenmetrazine (Preludin) on the autonomic phenomena and reactiona of non-anesthetized dogs".

Arch Intern. Pharmacody 136, 414-440 (1962).

14.- Frankin Roneld B. Grahm Dring and Williams R. Tecwyn. "The Metabolism of Phenmetrazine in Man and Laboratory Animals".

Biochem Soc. Trans 2 (5) 877 (1974).

15.- Fennessy M.R. Heimans R.L.H. and Rand M.J. "Comparison of effect of morphine-like analgesics on transmurally stimulated guinea pig ileum."

Brit J. Pharmac 37, 436-449 (1969)

16.- French W.N. and J.F. Truelove "Identification and Assay of Phenmetrazine and Phendimetrazine in Pharmaceutical dosage forms.

J. of Pharmaceutical Sci 54 No 2 306-308 february (1965).

17.- Fraser H.F.M.D. and Isbell Harris MD. - Human pharmacology and addiction liabilities of phenazocine and levophenacylmorphan.

Bull Narcotics U.N. 12 No 2 15-23 (1960).

18.- Genest Klaus and Charles G. Farmilo - "Physico-chemical methods for the identification of narcotics and related compounds.

19.- Genest klaus nad Farmilo Charles G. - "Physico-chemical methods for identification of narcotics (cont) Part Va-Paper chromatography.

Bull Narcotics U.N. II 20-37 (1959).

20.- Grussner A. Hellerbacj J.O. Schnider -
Hydroxy-Morphinane N Arylalkyl-morfinane Helv. Chim.
Acta 40, 1232 (1957).

21.- Hein George E. and Powell Kenneth "Eva-
luation of Kimetic constants for mixd inhibitors of
cholinesterade.

Biochem. Phermacology 16, 567-573 (1967).

22.- Houde Raymond W., Wallenstein Stanley -
L., Bellville J. Weldon, Rogers Ada and Escarraga -
Lourdes Aguto "The relative analgesic and respirator
y effects of Phenazocina and morfine.

J. Pharmacol Exp terap. 144, No 3, 337-345 -
(1964).

23.- Hems Benjamin A. and Elks Joseph "4,4--
diphenyl-6-morpholino-3-heptanone and acid salts -
USA 2513173, June 1950.

24.- Jolly Clive "Phenazocine With Nitrous -
oxide Anaesthesia".

Brit. J. Anaesth 34 571-575 (1962).

25.- Kaistha K. and Jaffe Jerome H. "TLC -
Techiques for identification of Narcotics Barbitura
tes, and CNS Stimulants in a Drug Abuse Urine Scre-
ening Program.

J. Pharm. Sci 61 (5) 679-689 (1972).

26.- Morren Henri G. Compuestos Analgesics - (to Union Chimique Belgs S.A.) U.S. 2858,316 Oct - (1958).

27.- Kirchgessner W.G. DiPasqua A.C. Anderson W.A. and Delaney G.V. Drug Identification by - the Application of Gas Chromatography/time-of-Flight Mass Spectrometer Technique.

J. Forensic Sci 19 (2) 313-316 (1974).

28.- May Everette L. and Eddy Natham B. "A - new potent synthetic analgesic.

J. Org. Chem 24 294-292 (1959).

29.- May Everetts L. and Eddy Nathan B. Synthesis of the 2-phenethyl compound.

J. Org. Chem. 24 1437 (1959).

30.- Masako Ono, Ferreira Engelke Beatriz - and Fulton Charles none, codeine, narcodeine, methadone, quinine, methamphetamine etc. in Human urine.

Bull Narcotics 21 No 31-40 (1969).

31.- Martin L. Genest K. Cloutier J.A.R. and Farmilo Charles G. Physico-chemical methods for the identification of narcotics (contd) Part VI-Common-physical constants UV, IR and X-Ray data for 12 narcotics and related compounds.

Bull Narcotics and 15 (3/4) 17-38 (1963).

Mittleilungen Kurze, "Rapid Identification - of Analgesic Drugs in Urine with Thin-Layer Chromatography.

Experientia 18 (6) 294-295 (1962).

33.- Merlevede E. et Levis S. Etude Pharmacologique de la Carbetidine Nouve Analgesique de - Synthese.

Arch Int Pharmacodyn 115 213-232 (1958).

34.- Pearl Jack, Stander Herbert and Mcjean-Donna B. "Effects of Analgesics and other Drugs on mice in Phenylquinone and rotarod tests.

J. Pharmacol Exptl Therap. 167 (1) 9-12 - (1969).

35.- Portoghese Philip S. Stereochemical - Studies on Medicinal Agents 11 Absolute Configuration of (-)-Phenampromide.

J. Medicinal Chem. 8 (2) february (1965).

36.- Quinn G.P. Cohn M.M., Reid M.B., Greengard and Weiner M. studied by a sensitive analutic-method.

Clin Pharmacology and Therap. 8 (3) 369-373-Sep (1966).

37.- Rees M.J.H. "A sex difference in the effect in the of Phenazocine and dihydrocodeine on the blood pH of the Unanaesthetized Rabbit.

Brit J. Pharmac. Chemother 32 253-261 (1968).

38.- Roszkowski Adolph P. and Kelley Nancy M. "A Rapid method for assessing drug inhibition of feeding behavior.

J. Pharmacol Exptl Therap 140 367-374 (1963).

39.- Shemano Irving and Wendl Herbert "A rapid screening test for potential Addiction Liability of Analgesic Agents.

Toxicol App. Pharmacol 6 334-339 (1964).

40.- Steele John A. "Solvent systems for the identification of opiates in narcotics seizures by Thin-layer chromatography".

J. of Chromatog 19 300-303 (1965).

41.- Harrison J. and Everett L. May "Structures Related to Morphine XIII. 2-Alkyl-2-hydroxy-5,9-dimethyl, 6, 7-benzomorphans and More Direct Synthesis of the 2-Phenethyl Compound".

J Org. Chem. 25 984-986 (1960).

42.- Selwyn C.J. and Foldes Francis F. "Studies on the Respiratory and Circulatory Effects of Carbetidine HCL Use for supplementation of Thiopentane sodium-nitrous oxide-oxygen Anaesthesia".

B.J. Anaesth 31 348-351 (1959).

43.- Sinsheimer Joseph E. and Anne M. Keuhnelian "Near-Infrared Spectroscopy of Amine Salts".

J. Pharmaceutical Sci 55 No 11 1240-1244 November (1966).

44.- Stegen M.G. Zsoter T., H. Tom, and Chappel C. Pharmacologic and toxicologia studies on a new anorexigenic agent-Phenmetrazine.

Toxicol Appel Pharmacol 2 589-601 (1960).

45.- Sinsheimer J.E. and Smith Edward "Identification of Sympathomimetic Amines as Tetraphenylborates",

J. Pharmaceutical Sci 52 No 11 1080-1085 - (1963).

46.- Singh Grewal R. "A method for testing - Analgesics in mice".

Brit J. Pharmacol 7 433-436 (1952).

47.- Tedeschi David H, Fowler Philip J. Gromley William H, Pauls John F. Eby Roy z, and Fellowa Edwin J. "Effects of Centrally Acting Drugs on Confinement Motor Activity".

J. Pharmaceutical Sci. 53 No 9 1047-1050 Sep (1964).

48.- Bidrio H. and Pardo E.G. "Antihypertensive effects of sympathomimetic amines".

J. Pharmacol Exptl Therap 187 No 2 308-313 -
(1973).

49.- Wright William B. Bradander Herbert J. -
and Hardy Robert A. "N-(test-Aminoalkyl)-propionani-
lides; A new series of potent analgesics.

J Am Chem. Soc. 81 1518-1519 (1959).

50.- Wright William B. Jr., Bradander Her- -
bert J. and Hardy Robert A. Jr. "Synthetic Analge-
sics II Basic Anilides and Carbanilates".

J. Org Chem 26 476-485 (1961).

51.- Martindale The extra Pharmacopea 26 Ed.

Edito. The Pharmaceutical Press June 1972.

52.- Martindale The Pharmacopea 21 Ed.

Edito The Pharmaceutical Press (1969).

53.- British Pharmaceutical Codex 1973.

The Pharmaceutical Press.

54.- Addendum 1969 To British Pharmacopea -
1968.

The Pharmaceutical Press 17 Bloomsburg Aque-
re London WCI.

55.- E.G.C. Clarke "Isolation and Identifica-
tion of Drugs.

The Pharmaceutical Press.

56.- Young J.A. Brown Ruth BN and Smith Raymond M. "Phenazocine a new Synthetic Narcotics for-Pediatric Premedication.

Anesthesia and Analgesia 213-219 vol 40/2 - (1961).

57.- Victor A. Drill "Farmacologia médica" - primera ed. en español (traducida de la tercera de-ingles) Edit. La prensa médica mexicana 1973.



Impresiones Lupita

MEDICINA No. 25
FRACC. COPILCO UNIVERSIDAD
CIUDAD UNIVERSITARIA, D. F.
TEL. 548-49-79