Productos Naturales

Universidad de Chile

DRA. CARLA DELPORTE VERGARA

FARMACOGNOSIA - 2010

castaño de Indias

Aesculus hippocastanum L., Hippocastanaceae

Árbol de hasta 30 m

Hojas:

palmeadas y pecioladas

Flores: irregulares pétalos blancos manchados de rosa en racimos de racimos (panoja)

Hojas de castaño de indias

frutos y semillas de *Aesculus hippocastanum*

cápsula

Hippocastani semen

Fruto:

- Cápsula con aguijones
- Semilla globulosa u ovoide diámetro de 2-4 cm; testa brillante marrón con un hilo de color blanco y de sabor acre y amargo

Definición: semillas maduras secas de *A. hippocastanum* L., Hippocastanaceae

Identificación de castaño de Indias

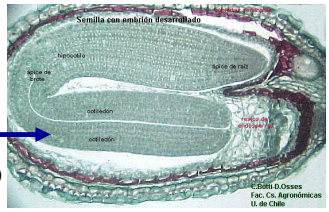
Características Microscópicas:

✓ Testa
células poligonales engrosadas
células en empalizadas
células esclerénquimáticas

✓ endosperma

✓ Embrión

Cotiledones:
epidermis uniestratificada
granos de almidón (40-50%)
gotas lipídicas (6-8%)
saponinas (10%)



flavonoides y cumarinas

distribución geográfica de castaño de Indias

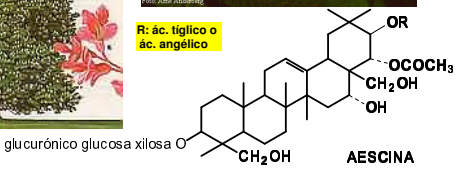
Originaria de Asia Occidental

Norte de Grecia
Persia
Caucaso y Norte de India

Cultivo: extensamente en Europa, Rusia, Yugoslavia, Hungría y los Estados Unidos

Aesculus hippocastanum, castaño de la India

R: ác. tíglico o ác. angélico



glucurónico glucosa xilosa O

composición química de las semillas de castaño de Indias

Saponinas triterpénicas

aescina = escina (existe en tres formas):

- ✓α- aescina
- ✓β- aescina
- ✓cryptoaescina

β- aescina es una mezcla de: 30 diferentes glicósidos

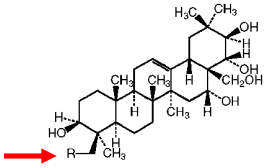
composición química de las semillas de castaño de Indias

Las geninas de estas saponinas triterpénicas son:

Barringtogenol C

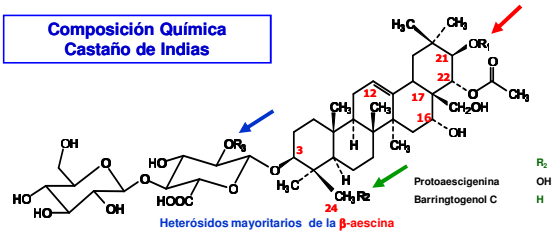
Protoaescigenina

Se diferencian estructuralmente en el C-24



	R
Protoaescigenina	OH
Barringtogenol C	H

Composición Química Castaño de Indias



Heterósidos mayoritarios de la β-aescina

	R_1	R_2	R_3
aescina-I a	tigloil	OH	β-D-glucosil
aescina-I b	angelicoil	OH	β-D-glucosil
aescina-II a	tigloil	OH	β-D-xilosil
aescina-II b	angelicoil	OH	β-D-xilosil
aescina-III a	tigloil	H	β-D-galactosil

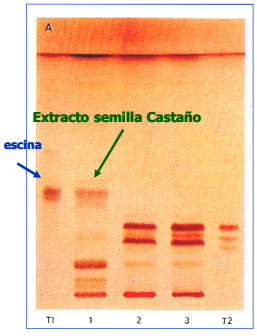
CCF de castaño de Indias

Estacionaria : Silica gel

Fase móvil :
n-butanol, agua y acético glacial (50:40:10)

Solución estándar : solución de 10 mg de escina/ml MeOH

Revelador: anisaldehido sulfúrico



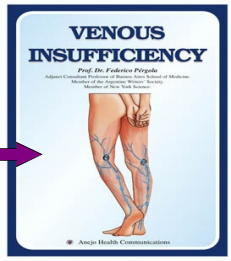
Plant Drug Analysis pág. 321

acción farmacológica castaño de Indias

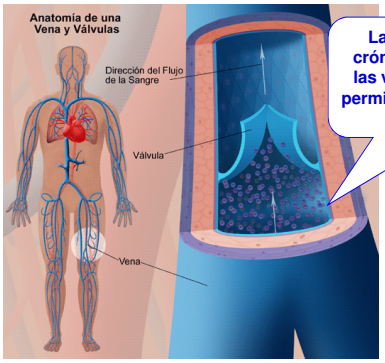
- ✓ Antiinflamatorio (antiedematoso)
- ✓ Disminuye la permeabilidad vascular
- ✓ Venotónico (flebotónico)

indicación terapéutica castaño de Indias

- ✓ Tratamiento oral:
- ✓ insuficiencia venosa crónica, incluyendo dolor, sensación de pesadez en las piernas, edema, hinchazón, hemorroides.
- ✓ Tratamiento tópico:
- ✓ esguinces y torceduras



Insuficiencia venosa



La insuficiencia venosa crónica se produce cuando las venas de las piernas no permiten el retorno sanguíneo al corazón

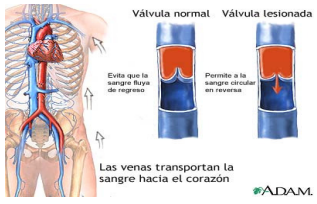
causas de la insuficiencia venosa

- ✓ Personas obesas
- ✓ Embarazadas
- ✓ Antecedentes familiares
- ✓ Presión sanguínea alta en venas inferiores
- ✓ Falta de ejercicio
- ✓ Fumar
- ✓ Trombosis venosa profunda
- ✓ Flebitis

mecanismo de acción de castaño de Indias

Actividad en el tono venoso:

El incremento del tono venoso inducido por escina se asocia al incremento de PGF2 alfa sintetizada en el tejido venoso



mecanismo de acción castaño de Indias

Actividad sobre enzimas lisosomales:

Escina muestra actividad inhibitoria sobre la hialuronidasa

Disminuyendo la permeabilidad vascular

castaño de Indias

Posología:

✓ **Oral:** **cápsulas de liberación prolongada de extracto de semillas (240 a 290 mg) equivalentes a 50 mg saponósidos expresados como escina por dos veces al día**

✓ **Tópica:** **aplicación del gel al 2% dos veces al día (OMS, 2002)**

CASTAÑO DE INDIAS

Efectos adversos:

- ✓ **Náuseas**
- ✓ **Malestar estomacal.**
- ✓ **Alergias**
- ✓ **Prurito (baja incidencia)**

CASTAÑO DE INDIAS

Contraindicaciones:

- ✓ **Alergia a las Hippocastanaceae**
- ✓ **No usar en niños**
- ✓ **No emplear en casos de insuficiencia hepática o insuficiencia renal**
- ✓ **No administrarse durante embarazo y lactancia**

CASTAÑO DE INDIAS

Interacciones:

- ✓ **Fármacos nefrotóxicos**
- ✓ **Anticoagulantes (por los componentes cumarínicos)**

Efectos tóxicos:

- ✓ **Vómitos**
- ✓ **Diarrea**
- ✓ **Sed excesiva**
- ✓ **Enrojecimiento de la cara**
- ✓ **Dilatación de pupilas**
- ✓ **Visión borrosa**
- ✓ **Desorden de la conciencia**

productos en el mercado

Fitomedicamento	Clasificación	Laboratorio	Composición
Gea Varix	Monofármaco cápsulas	Gea	*Aesculus hippocastanum* (20% de Escina)..... 300 mg Excipientes..... c.s.
Venastat	Monofármaco **cápsulas** con gránulos de liberación controlada	Boehringer Ingelheim	Extracto seco de semillas de *Aesculus hippocastanum* (correspondiente a glicósidos de triterpenos, calculado como escina 50 mg)..... 240-290 mg
Castaño de Indias T.M.	Monofármaco **Solución Oral**	Ximena Polanco	Cada 100 ml de solución: Extracto hidroalcohólico de *Aesculus hippocastanum* L. (fruto) T.M.

productos en el mercado

Fitomedicamento	Clasificación	Laboratorio	Composición
Aesculus ungüento	Asociación **crema**	Knop	*A. hppocastanum* TM..... 8,33 g *H. virginiana* TM..... 1,67 g Excipientes c.s.p..... 100,0 g
Variplant® Knop	Asociación **Solución oral**	Knop	*Aesculus hippocastanum* TM..... 20 mL *Cardus Marianus* TM..... 20 mL Hamamelis TM..... 20 mL Alcohol Diluido c.s.p..... 100 mL
Mediform 63	Asociación **Solución oral**	Hochstetter	Cada 100 ml de solución: Aesculus T.M..... 25 mL Crataegus T.M..... 25 mL Hamamelis T.M..... 25 mL Valeriana T.M..... 25 mL

ALCALOIDES

GENERALIDADES

CLASIFICACIÓN Y DESCRIPCIÓN

EXTRACCIÓN E IDENTIFICACIÓN

GENERALIDADES DE ALCALOIDES

DEFINICIONES AMBIGUAS

W. MEISNER (1819)

"SUSTANCIAS NATURALES QUE ACTÚAN COMO BASES"

WINTERSTEINAND y TRIER (1910)

"COMPUESTOS QUE CONTIENEN NITRÓGENO BÁSICO DE ORIGEN VEGETAL O ANIMAL"

S. W. PELLETIER (1984):

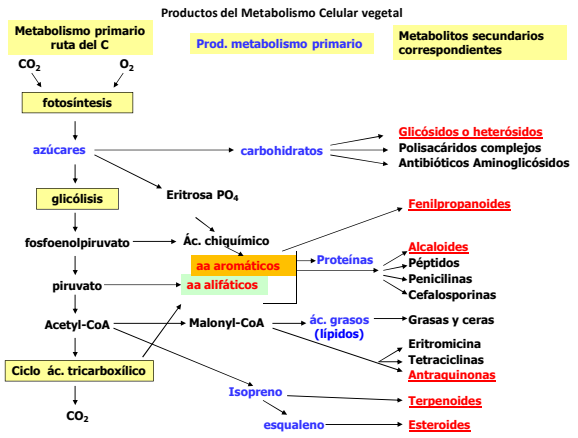
"COMPUESTOS QUE CONTIENEN NITRÓGENO EN UN ESTADO DE OXIDACIÓN NEGATIVO, CARACTERIZADO POR SU DISTRIBUCIÓN LIMITADA EN LA NATURALEZA"

GENERALIDADES DE ALCALOIDES

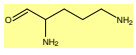
- Los alcaloides figuran entre los compuestos de defensa más prominentes
- Se han identificado sobre 21. 000 alcaloides, que constituye el mayor grupo entre los metabolitos secundarios que contienen nitrógeno
- La mayor parte de los alcaloides conocidos son de origen vegetal
- Presentan una extraordinaria variedad (y a menudo complejidad) de sus estructuras químicas
- Propiedades biológicas notables

GENERALIDADES DE ALCALOIDES

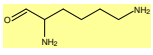
- Cada año se descubren alrededor de 100 nuevos alcaloides
- Frecuentemente se encuentran como sales
- Formando heterósidos, amidas y ésteres, entre otros



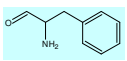
CLASIFICACIÓN DE ALCALOIDES

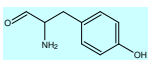


l- ornitina

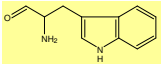


l - lisina

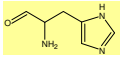




l-fenilalanina/ l-tirosina

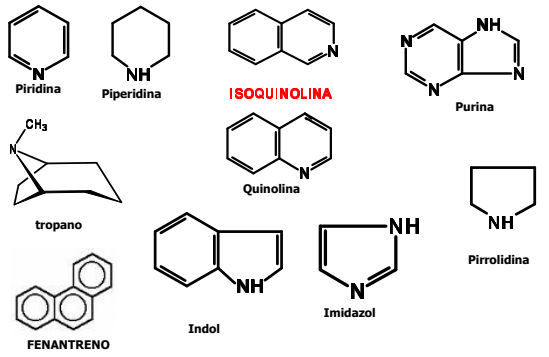


l-triptofano



l-histidina

CLASIFICACIÓN DE LOS ALCALOIDES



CLASIFICACIÓN DE ALCALOIDES

- ALCALOIDES VERDADEROS
- PSEUDOALCALOIDES
- PROTOALCALOIDES

CLASIFICACIÓN DE ALCALOIDES

ALCALOIDES VERDADEROS:

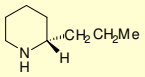
- Sustancias nitrogenadas básicas de origen natural
- Distribución restringida
- Reaccionan como bases
- El N forma parte de un heterociclo
- Presenta actividad farmacológica significativa
- En la planta están al estado de sales
- Se forman a partir de aminoácidos

CLASIFICACIÓN DE ALCALOIDES

PSEUDOALCALOIDES:

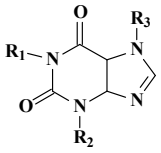
Poseen todas las características de los alcaloides verdaderos pero no derivan de aa

Ejemplo: alc. piperidínico der. del isopreno: coniína



Conium maculatum

PSEUDOALCALOIDES
Alcaloides derivados de la Purina

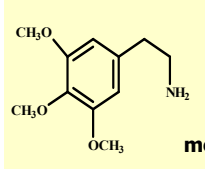


	R_1	R_2	R_3
Cafeína	CH_3	CH_3	CH_3
Teofilina	CH_3	CH_3	H
Teobromina	H	CH_3	CH_3

1,3 – dimetilxantina = teofilina
3,7 – dimetilxantina = teobromina
1,3,7 – trimetilxantina = cafeína

Hojas de *Camellia sinensis*, Theaceae

PROTOALCALOIDES: Poseen todas las características de los alcaloides verdaderos pero son aminas cuyo N no se encuentra incluido en un heterociclo



mescalina

Cactus: *Lophophora williamsii* (Peyote)
Cactus *Trichocereus pachanoi* (San Pedro)

No se consideran alcaloides:

- ✓ amino ácidos
- ✓ péptidos
- ✓ nucleósidos
- ✓ amino azúcares
- ✓ antibióticos
- ✓ vitaminas
- ✓ hormonas

EXTRACCIÓN DE ALCALOIDES

droga pulverizada

↓ Agua alcalina

Alcaloides al estado de base

↓ Extrae con solvente orgánico

fase acuosa | fase orgánica

EXTRACCIÓN DE ALCALOIDES

droga pulverizada

↓ agua ácida

Alcaloides al estado de sal

↓ Extrae con solvente con agua

fase acuosa | fase orgánica

PURIFICACIÓN DE ALCALOIDES

ALCALOIDES EN SOLUCIÓN ACUOSA

↓ agua alcalina

Alcaloides al estado de base

↓ Extrae con solvente orgánico

fase acuosa | fase orgánica

REACCIONES DE RECONOCIMIENTO DE ALCALOIDES

Reacciones de precipitación

- R de yodo iodurado (Bouchardat)
  pp. pardo
- R de yoduro doble de k y de Hg (Mayer)
  pp. blanco amarillento
- R de yoduro doble de k y de Bi (Dragendorff)
  pp. color anaranjado

Aislamiento de alcaloides por cromatografía en columnas (CC)

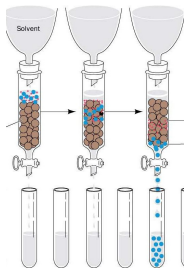
CC

alúmina neutra (Al_2O_3).

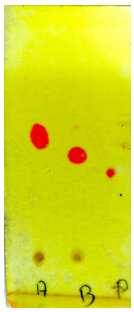
↓

separar mezclas de alcaloides

La CC se usa para separar cantidades de sustancias por sobre los 100 mg



C.C.F. DE ALCALOIDES Y REVELADA CON yoduro doble de k y de Bi (Dragendorff)



ALCALOIDES UTILIZADOS EN MEDICINA

Nombre del Alcaloide	Ejemplo de la fuente Natural
• Aconitina	***Aconitum napellus***
• Ajmalina	***Catharanthus roseus***
• Atropina	***Atropa belladonna***
• Berberina	***Berberis vulgaris***
• Boldina	***Peumus boldus***
• Cafeína	***Coffea* spp., *Cola* spp**
• Catina	***Catha edulis***
• Cocaína	***Erytroxylon coca***
• Codeína	***Papaver somniferum***

ALCALOIDES UTILIZADOS EN MEDICINA

Nombre del Alcaloide	Ejemplo de la fuente Natural
• Colchicina	***Colchicum autumnale***
• Emetina	***Cephaelis acuminate***
• Efedrina	***Ephedra sinica***
• Ergotamina	***Claviceps purpurea***
• Eserina	***Physostigma venenosum***
• Galantamina	***Galanthus nivalis***
• Hydrastina	***Hydrastis canadienses***
• Hyoscina	***Duboisia, Datura, Hyoscyamus***
• Hiosciamina	***Atropa belladona***
• Lobelina	***Lobelia inflata***
• Morfina	***Papaver somniferum***
• Narceína	***Papaver somniferum***

ALCALOIDES UTILIZADOS EN MEDICINA

Nombre del Alcaloide	Ejemplo de la fuente Natural
• Nicotina	*Nicotina* spp.
• Noscapina	*Papaver somniferum*
• Papaverina	*Papaver somniferum*
• Pilocarpina	*Pilocarpus* spp.
• Quinidina	*Cinchona* spp.
• Quinina	*Cinchona* spp.
• Rescinamina	*Rauvolfia* spp.
• Reserpina	*Rauvolfia serpentina*
• Sanguinaria	*Sanguinaria canadienses*
• Esparteína	*Cytisus scoparius**
• Estricnina	*Strychnos nux-vomica*

ALCALOIDES UTILIZADOS EN MEDICINA

Nombre del Alcaloide	Ejemplo de la fuente Natural
• Taxina	*Taxus brevifolia*
• Teobromina	Theobroma cacao
• Tubocuranina	*Chondodendron tomentosum*
• Vinblastina	*Catharanthus roseus*
• Vincamina	*Vinca minor*
• Vincristina	*Catharanthus roseus*
• Yohimbina	*Rauvolfia* spp.

OPIO

Nombre vulgar de la planta

Nom ***Papaver somniferum* L.**

n.v. adormidera o amapola

Papaveraceae

Nombre de la droga vegetal

Flor y fruto .

- *Se usa desde hace 8000 años. En el neolítico*
- *Como parte de ritual funerario (4200 A.c) Sur de España .*
- *Egipto (tumba Kha en Deir-el-Medina) Vasija de 3000 años con opio activo.*
- *Chipre (artefactos de fumar opio 1220 ac)*

GALENO

Paracelso (S.XVI)

1805 se aisló la morfina F.W. Serturneer

↓

1856 se inventó la jeringa hipodérmica en Inglaterra. En este momento es cuando se incorpora la morfina como droga medicinal preponderante

↓

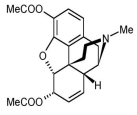
1880 Herman Dreser (Bayer) sintetiza la Heroína (heroish= héroe) como fármaco Contra el dolor y para evitar la adicción a la Morfina.

↓

en 1910 se conocieron planamente sus propiedades adictivas.

↓

1924 en USA se ilegaliza la heroína.



opio

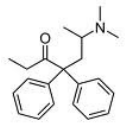
Definición:

La droga vegetal consiste en el **látex desecado** (producto de excreción), que se obtiene por incisión de las cápsulas (fruto) de *Papaver somniferum* L. Fam. Papaveraceae.

CLASIFICACION DE LOS OPIACEOS

DEFINICIÓN: COMPUESTOS QUE TIENEN EFECTOS SIMILARES A LAS ENDORFINAS

- **Naturales**
  - MORFINA
  - CODEINA
  - PAPAVERINA (ANT)
  - NOSCAPINA (ANT)
  - TEBAÍNA (AGP)
- **hemisintéticos**
  - HEROINA
  - OXICODONA
  - BUPRENORFINA (AGP)
  - NALTREXONA (ANT)
  - NALOXONA (ANT)
- **síntéticos**



METADONA

AGP: AGONISTAS PARCIALES DE LOS RECEPTORES OPIODES (R.O.)
ANT: ANTAGONISTA DE LOS R.O.

Papaver somniferum

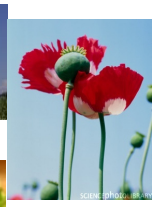
Crece en climas templados-cálidos

PRODUCCIÓN

1 hectárea de amapola	= 8 kg opio
10 kg de opio	= 1 kg morfina
1 kg de morfina	= 1kg heroína

DESCRIPCIÓN DE *PAPAVER SOMNIFERUM*

- La amapola es una planta herbácea anual.
- Puede alcanzar 1,5 m de altura.
- Tallos huecos que desarrollan la flor en su extremo.
- Florece a los 3 a 4 meses de desarrollo.
- Flores de color blanco, rosado y rojo.



DESCRIPCIÓN DE *PAPAVER SOMNIFERUM*

- El fruto es una cápsula dura que contiene las semillas.
- Hojas anchas, bordes aserrados, muy numerosas que nacen directamente del tallo abrazándolo sin pecíolo (hojas sésiles).
- El cultivo se efectúa generalmente a una altura que va entre 300 a 1700 m.

OBTENCIÓN DEL OPIO

Látex en cápsula aún verde → ↑ rendimiento

- Incisión en tiempo seco en superficie de la cápsula → romper vasos laticíferos

Gotas blancas de látex coagulan rápidamente y se recolectan al día siguiente

secado y almacenamiento del opio

1) al sol y aire 6-8 hrs al día envueltas en hojas de amapola (panes de 5 kg)

2) en estufas a 60 – 70 ºC y se pulveriza; se almacena en ambiente con humedad no superior al 4 %

COMPOSICIÓN QUÍMICA *PAPAVER SOMNIFERUM*

- HOJAS:

TRAZAS DE ALCALOIDES
0.02-0.04 %

- CÁPSULAS :

0.20 - 0.30 % ALCALOIDES TOTALES

COMPOSICIÓN QUÍMICA *P. SOMNIFERUM*

SEMILLAS

No poseen alcaloides

glúcidos 15 %
prótidos 20 %
aceite 40 - 45 %
glicéridos de los ácidos:
oleico 30 %
linoleico 60 %
linolénico 5 %

COMPOSICIÓN QUÍMICA DEL OPIO

- OPIO O LÁTEX, CONTIENE:

5 - 10 % DE AGUA

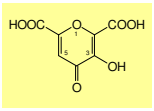
5 - 6 % DE MAT. MINERALES

20 % DE GLÚCIDOS (AZÚCAR, MUCÍLAGOS, PECTINAS)

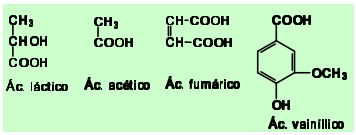
PRÓTEÍNAS, LÍPIDOS, TANINOS. COMPUESTOS RESINOSOS

COMPOSICIÓN QUÍMICA DEL OPIO
ÁCIDOS ORGÁNICOS

- ÁCIDO MECÓNICO 3-5 %
  (3-hidroxi-2-6-dicarbónico γ-pirona)
- La presencia del ácido mecónico caracteriza al opio y da coloración roja con cloruro férrico.



ÁCIDO MECÓNICO



COMPOSICIÓN QUÍMICA DEL OPIO
ALCALOIDES

PRINCIPIOS ACTIVOS :
10 - 20 % de alcaloides totales

Los alcaloides se encuentran como sales de los diferentes ácidos orgánicos.

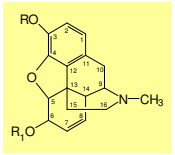
Se han aislado más de 20 bases, pertenecientes a diferentes grupos:

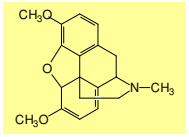
COMPOSICIÓN QUÍMICA DEL OPIO
ALCALOIDES

I. Derivados del núcleo fenantrénico

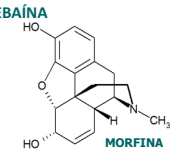
- 5 - 20 % de MORFINA
  R = R_1 = H
- 0.5 - 3 % de CODEÍNA
  R = OCH_3 ; R_1 = H

0.2 - 1 % de TEBAÍNA





TEBAINA

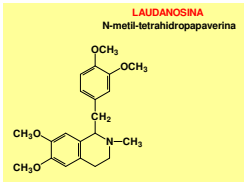


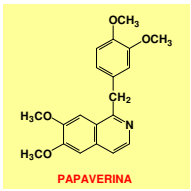
MORFINA

COMPOSICIÓN QUÍMICA DEL OPIO
ALCALOIDES

II. Derivados de la isoquinolina

a) DERIVADOS DEL NÚCLEO BENZILISOQUINOLINA
0.5 - 1.3 % de PAPAVERINA.

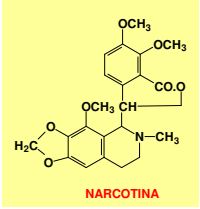




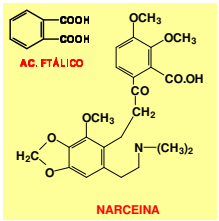
COMPOSICIÓN QUÍMICA DEL OPIO
ALCALOIDES

b) DERIVADO DEL NÚCLEO FTALILISOQUINOLINA

2 - 10 % de noscapina o narcotina
0.1 - 0.7 % de narceína



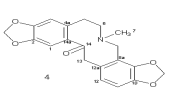
NARCOTINA

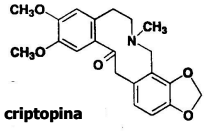


NARCEINA

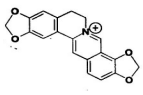
COMPOSICIÓN QUÍMICA DEL OPIO
ALCALOIDES

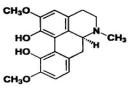
C) GRUPO DE LA PROTOPINA


Protopina



criptopina


coptisina



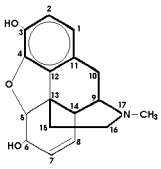
corituberina

RELACIÓN
ESTRUCTURA QUÍMICA ACTIVIDAD FARMACOLÓGICA

RELACIÓN ESTRUCTURA QUÍMICA Y ACCIÓN FARMACOLÓGICA DE LOS ALCALOIDES DEL OPIO

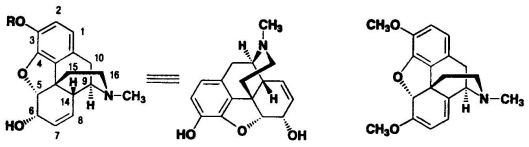
a) **Los alcaloides fenántrenicos:**
Poseen una potente acción sobre el S.N.C.

Producen:
- Efecto analgésico potente
- Sensación de bienestar



En el opio, predomina la acción de los fenantrénicos (morfina)

Relación estructura - actividad alcaloides derivados del núcleo fenantrénico

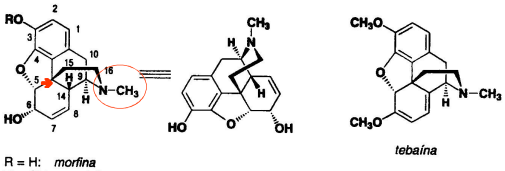


R = H: *morfina*
R = CH_3: *codeína*

tebaína

- **Esterificación o eterificación fenol C-3 ↓actividad analgésica**
- **Inversión configuración C-9 y C-13 desaparace actividad**
- **Función OH en C-6 e insaturación en 7,8 no son indispensables**

Relación estructura - actividad alcaloides derivados del núcleo fenantrénico



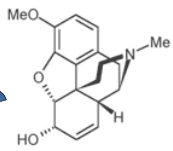
R = H: *morfina*
R = CH_3: *codeína*

tebaína

- **La sustitución sobre el N es determinante para actividad analgésica: el reemplazo por pequeños radicales alquílicos**
  (alílico, ciclopropilmetílico, ciclobuilmetílico) ➔
  antagonistas puros o parciales de la morfina
- **Introducción grupo OH en C-14 ↑ analgesia**

Enmascaramiento de OH fenólico: CODEÍNA

- ↓ afinidad por receptores μ
- ↓ Acciones depresoras SNC
- ↑ Efectos estimulantes
- ↓ Poder analgésico



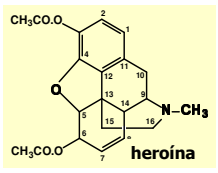
Acción sedante sobre centro de la tos

Metabolización: en baja proporción a morfina (10%)

Enmascaramiento de OH fenólico y OH alcohólico en la HEROÍNA

Dosis bajas de heroína :

↑ **Efectos estimulantes SNC**



heroína

Dosis mayores de heroína:

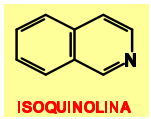
- ↑ **Acción depresora central**

metabolización : a morfina y monoacetilmorfina

Nombre Genérico	Vía de administración	Dosis (mg)	Duración del efecto (horas)	Vida media plasmática (horas)
Morfina	Intramuscular subcutánea oral	10 10 60	4 – 5 4 – 5 4 – 7	2
Codeína	Oral	200 (analgésico) 10 – 20 (antitusivo)	4 – 6 4 – 6	2 – 4 2 – 4

Otros alcaloides del opio derivados de la isoquinoleína

Poseen poca actividad central



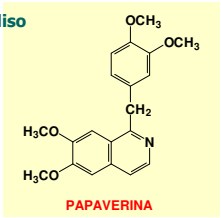
ISOQUINOLINA

Otros alcaloides del opio derivados de la isoquinoleína

a) Derivados del núcleo benzilisoquinolina

relajante del músculo liso

Mecanismo de acción:
inhibe la fosfodiesterasa de los nucleótidos cíclicos y bloquea los canales de calcio



PAPAVERINA

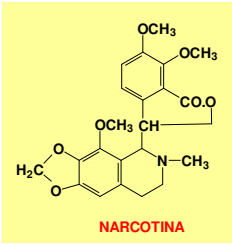
Otros alcaloides del opio derivados de la isoquinoleína

b) Derivados del núcleo ftalilisoquinolina

NOSCAPINA O NARCOTINA

alivio sintomático de tos no productiva

Actúa inhibiendo el centro de las tos



NARCOTINA

VÍAS DE ADMINISTRACIÓN DEL OPIO

- Vía respiratoria
- Vía subcutánea
- Vía intramuscular
- Vía intravenosa lenta
- Mucosa rectal

VÍAS DE ADMINISTRACIÓN

OPIO
Vía respiratoria
(fumar)

El opio es generalmente fumado y la morfina inyectada.

Administración por vía respiratoria del opio

- **Se confecciona a mano una bolita de opio que pasa por una llama para ablandarla y se coloca luego en el hornillo de una pipa especial (pipa de agua).**

Administración por vía respiratoria del opio

- **El humo que contiene la morfina, pasa a través de la columna de agua.**
- **La morfina por ser insoluble en agua en medio ácido, debido al grupo fenólico, pasa a través de ella y llega a los pulmones bastante pura. Las impurezas se disuelven en el agua.**

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Morfina y su equivalente en opio

A pequeñas dosis (inferior a 10 mg) es un excitante del S.N.C. provocando:

- Euforia
- Sensación de bienestar

acción farmacológica morfina y su equivalente en opio

A dosis de: 10-20 mg	**Acción depresora S.N.C.** **Analgesia (sin pérdida de la conciencia)** **Retardo del peristaltismo intestinal**
A dosis repetidas	**Depresión** **Somnolencia** **Depresión respiratoria** **Menor motilidad intestinal** **Inhibición de las secreciones** **Sueño profundo**

DESARROLLO DE TOLERANCIA

SE DEBE AUMENTAR LA DOSIS PARA TENER IGUAL EFECTO

MECANISMO DE ACCIÓN DE LA MORFINA Y OPIOIDES

RECEPTORES DE OPIOIDES

- En el sistema nervioso central hay tres clases principales de receptores de opioides, además de subtipos dentro de cada clase.

Receptores opiodes	Subtipos
μ	μ1, μ2
κ	k1, k3
δ	δ1, δ2

INTERACCIÓN CON LOS RECEPTORES μ

- A dosis terapéutica, la morfina y otros agonistas de los opioides producen ANALGESIA primordialmente por interactuar con los receptores.

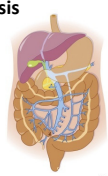
μ2 (a nivel raquídeo)

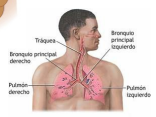
o

μ1 (a nivel suprarraquídeo)

por interacción con los receptores μ la morfina produce a altas dosis

- Alteración del sistema digestivo (estreñimiento)
- Alteración del sistema respiratorio (dificultad para respirar)
- somnolencia
- Alteración del sistema cardiovascular (bradicardia)
- miosis





INTOXICACIÓN CRÓNICA MORFINA (OPIO)

Se produce:

- Pérdida de la voluntad
- Estado caquéxico (debilitamiento, abatido)
- Gastroenteritis
- Constipación

INTOXICACIÓN AGUDA MORFINA (OPIO)

- Después de un periodo de excitación con vértigo, vómitos y desórdenes respiratorios, sobreviene la muerte por asfixia.

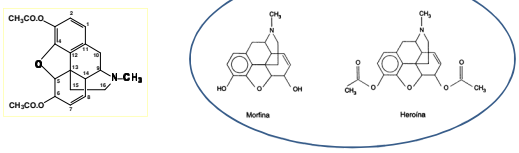
A las dosis entre 0.1-0.15 g de morfina o su equivalente en opio

Características de la intoxicación por opio (o morfina)

- Estado de coma
- Cianosis
- Respiración muy deprimida
- Bradicardia
- Miosis (pupila puntiforme)

HEROÍNA

El nombre heroína viene de la palabra griega "HEROS"= héroe o luchador (medio Dios y medio hombre).



EFECTOS DE LA HEROÍNA

- **Los que consumen heroína sufren de delirios de heroísmo.**
- **Los adictos a la heroína tienen 30 veces más probabilidades de sufrir enfermedades y muerte.**
  - **5 % = termina suicidándose**
  - **15 % = muere por sobredosis**
  - **15 % = sufre otro tipo de accidentes**
  - **30 % = se involucra en asesinatos**
  - **35 % = padece diferentes enfermedades**

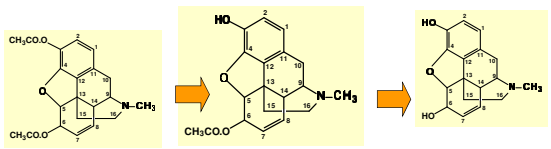
VÍAS DE ADMINISTRACIÓN DE LA HEROÍNA

vía subcutánea
vía intramuscular
vía respiratoria

ABSORCIÓN DE LA HEROÍNA

- POR SER MAS LIPOSOLUBLE QUE LA MORFINA SE ABSORBE MUY BIEN POR LAS MUCOSAS (NASAL).
- ATRAVIESA CON GRAN FACILIDAD LA BARRERA HEMATOENCEFÁLICA, LLEGANDO RÁPIDAMENTE AL CEREBRO.

METABOLISMO DE LA HEROÍNA



HEROÍNA **6-MONOACETILMORFINA** **MORFINA**

UN 90 % SE EXCRETA POR LA ORINA Y 10 % POR LAS HECES

DOSIFICACIÓN DE LA HEROÍNA
Uso psicotóxico

- Dosis baja 5 mg
- Dosis media 15 mg
- Dosis alta 25 mg
- Dosis letal 250 mg (para sujetos sin tolerancia)
- Una sola dosis puede transformar al sujeto en adicto.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA DE LA HEROÍNA

- El efecto estimulante es más potente y de mayor rapidez que la morfina
- La acción depresora del SNC es más potente que la morfina
- El síndrome de abstinencia es más marcado que en la morfina.
- Para evitar la somnolencia se consume mezclada con estimulantes como: cocaína o anfetaminas.

Speedball: término usado en EEUU para designar una droga fuertemente estimulante.

EFECTO PSICOTÓXICO DE LA HEROÍNA:

Efecto rápido que provoca:

- Euforia y placer, un calor suave que recorre todo el cuerpo. Este se siente tibio y pesado.
- Completa relajación en la cual se suprime el dolor físico y la conciencia.
- Produce agradable semi sueño y total falta de motivación, de alerta y de cualquier urgencia.
- Algunas personas primerizas suelen vomitar.
- Disminución del ritmo respiratorio.
- Provoca estreñimiento y obstrucción intestinal.
- Anula la capacidad sexual y provoca incoordinación muscular.
- El uso en forma de inyectable hace que el heroinómano corra mayor riesgo de sida, hepatitis e infecciones de cualquier tipo.

EFECTOS SECUNDARIOS DE LA HEROÍNA ADICCIÓN Y TOLERANCIA

- Es fuertemente adictiva.
- A mayor rapidez en el efecto euforizante, mayor incremento en el consumo (adicción).
- La tolerancia se desarrolla rápidamente.

Adicción: consumo compulsivo de sustancia, a pesar de los problemas o daños que deriven de su ingestión.

SÍNTOMAS DE ABSTINENCIA O DE PRIVACIÓN DE LA HEROÍNA

- Debilidad extrema.
- Los adictos declaran: se siente como si la energía vital hubiese dejado de fluir y todas las células del cuerpo se ahogaran en una pila de huesos.
- Ansiedad, temblores, insomnio, calambres, dolor agudo de huesos y músculos.
- La mayor parte sufre vómitos y diarreas
- Si la persona es asmática, como la heroína es un depresor respiratorio, provoca sensación de asfixia.
- Los espasmos bronquiales impiden respirar.
- Accesos violentos de estornudos, flujos de nariz y ojos.

SÍNTOMAS DE ABSTINENCIA O DE PRIVACIÓN DE LA HEROÍNA

Los síntomas aparecen a las 8 horas después de la última dosis y pueden durar 5 a 8 días.

- 12 horas se puede resistir.
- 24 horas es difícil.
- 5 a 8 días imposible.

MECANISMO DE ACCIÓN DE LA DEPENDENCIA FÍSICA DE LA HEROÍNA

- Cuando la heroína, se instala en los receptores opiáceos, provoca una especie de engaño cerebral. Por un lado se une a los receptores opiodes y a la vez provoca la suspensión de la producción de endorfinas endógenas.
- Cuando se suspende la producción de endorfinas y al mismo tiempo se retira la heroína, cuya vida media es de media hora, el sistema enfrenta la carencia del neurotransmisor químico

Ya que los centros de producción de endorfinas, no pueden activarse con la rapidez suficiente para enfrentar la emergencia.

COMERCIALIZACIÓN DE LA HEROÍNA

- Se vende en dosis de 1,5 mg.
- Se consume cada 8 horas (3 dosis diarias)
- Con la tolerancia que se desarrolla, después de la segunda administración esta dosis puede subir a 5 o 10 mg.

FARMACOCINÉTICA DE LA MORFINA Y DERIVADOS

ABSORCIÓN DE LOS OPIOIDES

- vía gatrointestinal
- vía mucosa rectal (supositorios morfina)
- inyección subcutánea o i.m. (morfina y heroína)

- **epidural o intrarraquídea**
  analgesia profunda 12 a 24 h

Opioides más lipofílicos (heroína)
presentan mayor absorción por las mucosa nasal y bucal

por lo tanto presentan mayor rapidez de acción que morfina

DISTRIBUCIÓN de la MORFINA

- **Concentraciones terapéuticas: 33 % se une a proteínas**
- **Morfina libre se acumula en riñón, pulmón, hígado y bazo.**

↓ acumulación en músculo esquelético

METABOLISMO DE LA MORFINA Y DERIVADOS

- El efecto de una dosis determinada, es menor si se administra por vía oral que por vía parenteral debido al metabolismo de primer paso que sufre en el hígado.
- La biodisponibilidad de los preparados orales de la morfina es de sólo 25 %.

EXCRESIÓN DE LA MORFINA Y DERIVADOS

- La morfina en el hígado se conjuga con el ácido glucurónico, para producir diferentes metabolitos tanto activos como inactivos.
- El metabolito morfina-6-glucurónido tiene cualitativamente los mismos efectos que la morfina.

Se excreta por el riñón

METABOLISMO DE LA MORFINA Y DERIVADOS

En insuficiencia renal

Se acumula

- Normalmente la morfina no persiste en el organismo: por más de 24 horas después de la última dosis.
- La vida media plasmática de la morfina es de 2.5-3 horas aprox. en jóvenes; en ancianos es mayor.

MORFINA

Composición:

- Morfina Clorhidrato 10 mg y 20 mg **inyectable**
- Morfina en **gotas** orales 10 mg/mL
- Morfina sulfato pentahidratado **cápsulas** de 60 mg

Indicaciones: Dolores crónicos intensos y/o rebeldes a otros analgésicos, particularmente, dolores de origen canceroso.

PAPAVERINA CLORHIDRATO

AMPOLLAS de 2 ml de solución con papaverina clorhidrato 80 mg.

COMPRIMIDOS atropina/papaverina clorhidrato (0,5/40 mg)

- **Acción Terapéutica:** Antiespasmódico. Relajante del músculo liso.
- **Indicaciones:** Cólicos intestinales, renales o biliares, dismenorrea.

NOSCAPINA CLORHIDRATO

JARABES

NOSCAPINa 0, 1 g /100mL y ÁCIDO ASCÓRBICO (1 g/100 mL)

NOSCAPINA 1,1 MG/5 ML PARACETAMOL 100 MG/5 ML PSEUDOEFEDRINA CLORHIDRATO 15 MG/5 ML ACIDO ASCORBICO 25 MG/5 ML

CAPSULAS QUE CONTIENEN:

- NOSCAPINA 9,189 MG PARACETAMOL 400 MG PSEUDOEFEDRINA CLORHIDRATO 60 MG ACIDO ASCORBICO 50 MG

CODEÍNA FOSFATO

JARABES:

- CODEINA FOSFATO HEMIHIDRATO O CODEINA FOSFATO 10 MG/5 ML PSEUDOEFEDRINA CLORHIDRATO 30 MG/5 ML CLORFENAMINA MALEATO 2 MG/5 ML
- CODEINA 2,5 MG/5 ML DIONINA (etilmorfina) 2,5 MG/5 ML HOMATROPINA METILBROMURO 0,25 MG/5 ML

COMPRIMIDOS

- CODEINA FOSFATO HEMIHIDRATO 15 MG PARACETAMOL 500 MG

CULTIVO DE LA AMAPOLA

OICS
(Organismo Internacional de Control de Estupefacientes)

CULTIVO DE LA AMAPOLA

- Varios países han sido autorizados para cultivar la amapola, y obtener el opio para destinarlo a fines medicinales y científicos.
- Estos países deben evaluar sus necesidades y entregar los datos estadísticos a la OICS.

CULTIVO DE LA AMAPOLA

- La OICS señala que los países autorizados son:

  Australia, Francia, Turquía, España
  (Para la producción de alcaloides)

- La India (para la producción de opio)
- Países de Europa del Este y de la Comunidad Europea (para la producción de semillas)

CULTIVOS DE LA AMAPOLA EN FRANCIA

Para satisfacer la necesidad de morfina con fines farmacéuticos se cultiva *Papaver somniferum* var. *nigrum.*

Exporta concentrados de morfina.

PRODUCCIÓN ILÍCITA DE OPIO destinado a la producción de heroína

Países:

- **"Cuarto de Luna de Oro" o "Cuerno de Oro":**

Afganistán
Pakistán
Irán
Líbano
Turquía

Principal productor
¾ partes producción mundial
(3600 ton)

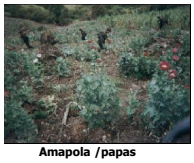
PRODUCCIÓN ILÍCITA DE OPIO destinado a la producción de heroína

Principalmente en extremo sur-oriental de Colombia cercano al límite fronterizo con Ecuador

OPIO
CULTIVO ILÍCITO EN COLOMBIA

- El cultivo ilícito se mezcla con cultivos lícitos como **arvejas**, **haba** y **maíz.**

Amapola / arvejas



Amapola /papas