

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA
UNIDAD XOCHIMILCO

CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD
DEPARTAMENTO DE SISTEMAS BIOLÓGICOS

LICENCIATURA EN QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGICA

Alumno y matrícula:

García Miranda Luis Enrique (2182044482)

**PRECURSORES QUÍMICOS Y DERIVADOS DE FENTANILO, REGULACIÓN Y
CONTROL SANITARIO EN MÉXICO**

PROYECTO GENÉRICO: Proyecto Externo



ASESOR EXTERNO:

Q. Roberto Carlos Padilla Sandoval



ASESOR INTERNO:

Dra. Lucia Cabello Ortega

Lugar de realización: Comisión Federal para la Protección Contra Riesgos Sanitarios
(COFEPRIS)

Fecha de inicio: 10 de Octubre de 2022

Fecha de término: 10 de Abril de 2023

Lic. QFB de CBS de la Unidad Xochimilco. Calzada del Hueso 1100, Col. Villa Quietud,
Coyoacán, 04960, Ciudad de México.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.	3
2. MARCO TEÓRICO	4
2.1. Historia de opiáceos	4
2.2. La historia del fentanilo y el descubrimiento de su síntesis	5
2.3. Tratamientos y formas farmacéuticas del fentanilo	6
2.3.1. Farmacología del fentanilo	6
2.4. Síntesis inicial de fentanilo y nuevas rutas de síntesis	8
2.5. Precursores químicos	9
2.6. Situación del fentanilo en posibles síntesis de estupefacientes	10
2.6.1. ¿Qué precursores están regulados en México?	10
2.6.2. ¿Cómo se regula en México?	12
2.7. Epidemiología y conflictos con el uso del fentanilo en México y el mundo	14
2.8. Regulación internacional de fentanilo	15
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN	15
4. OBJETIVOS	16
4.1. OBJETIVO GENERAL	16
4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	16
5. METODOLOGÍA	16
6. RESULTADOS	17
7. DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN	22
8. RECOMENDACIONES Y APORTACIONES A LA SOCIEDAD	24
9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	24

RESUMEN:

El fentanilo es uno de los opioides sintéticos más potentes en el tratamiento del dolor de enfermedades crónico-degenerativas. Produce analgesia en cirugías delicadas con el fin de generar alivio en respuesta del estrés durante operaciones prolongadas. Sin embargo, por ser un analgésico sintético potente, propicia que el consumo regular del fentanilo pueda provocar farmacodependencia en los pacientes frecuentes del uso de esta sustancia, de modo que también es usado como droga recreativa, provocando sobredosis en usuarios desprevenidos o por combinación de otras sustancias. Por ende, el presente proyecto tuvo como objetivo demostrar las diferentes vías de síntesis de fentanilo y sus análogos, como también los precursores químicos que son utilizados para la fabricación de fentanilo y la regulación sanitaria que actualmente se cumplen en México. Se halló que los principales precursores del fentanilo, como el (NPP), (ANPP), (APAAN), (1-boc-4-AP), (4-AP) tienen usos legítimos en la industria farmacéutica, no teniendo la posibilidad de hallarse para otro tipo de industria. En el artículo de Valdez, se halló la optimización en la producción de fentanilo a nivel industrial, sin embargo, da alternativas para obtener fentanilo con catalizadores que aunque no son precursores ayudan a mejorar el rendimiento de fentanilo, como el uso DIPEA, el *N*-[2-(2-tienil)etil]-4-piperidona y el metanosulfonato de 2-(tiofen-2-il)etilo, *N*-fenil-1(2-(tiofen-2-il)etil)-4-piperidin-4-amina, el Cs₂CO₃ (carbonato de cesio), NaBH(OAc)₃ (triacetoxiborohidruro de sodio). Fue la poca información hallada en las bases de datos globales relacionadas con la ruta sintética del fentanilo siendo un gran desafío y una área en la cuál se debería enfocar para el descubrimiento de rutas sintéticas en laboratorios clandestinos a nivel nacional e internacional.

Palabras clave: Fentanilo, opioides, farmacodependencia, síntesis de fentanilo, precursores químicos, regulación sanitaria.

1. INTRODUCCIÓN.

El fentanilo es un compuesto derivado de opioides, utilizado en pacientes con dolor postquirúrgico moderado a intenso o con ciertos estadíos de enfermedades crónico-degenerativas tales como cáncer de huesos, hígado, próstata, entre otros; sin embargo, debido a su potencia puede propiciar farmacodependencia en pacientes y en otros consumidores. Los problemas relacionados con el uso de fentanilo han sido causados por incidentes fatales relacionados por la combinación de otros estupefacientes, como es la sobredosis por parte de usuarios que consumen cantidades ligeramente superiores a las dosis prescritas para controlar el dolor en un entorno clínico (Stanley, 2014).

Por otro lado, los precursores químicos son utilizados lícitamente para la síntesis de farmacoquímicos en la industria farmacéutica, así como, en la fabricación de fragancias, alimentos y cosméticos; sin embargo, también son usados para la producción de productos ilegales; en virtud que son sustancias fundamentales para producir narcóticos. A la misma vez, son pieza fundamental de las estructuras químicas de las sustancias estupefacientes naturales y sintéticas, que podrían formar parte para la síntesis de estos compuestos (Pichini, 2018).

Es por lo anterior, que en México el fentanilo es regulado por la Comisión Federal para la Protección Contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS), clasificado como sustancia estupefaciente en el artículo 234 de la Ley General de Salud en la última reforma DOF 16-05-2022; y los precursores químicos del fentanilo tales como: N-fenetil-4-piperidona (NPP), 4-anilino-N-fenetilpiperidina (ANPP), N-Fenil-4-piperidinamina (4-AP), Diclorhidrato de N-Fenil-4-piperidinamina (4-AP), Anhídrido propiónico y Cloruro de propionilo, los cuales se encuentran regulados en los ACUERDOS expedidos por el Consejo de Salubridad General.

2. MARCO TEÓRICO

2.1. Historia de opiáceos

En la historia de la humanidad los opiáceos son conocidos desde hace mucho tiempo como sustancias naturales, que se encuentran en las semillas de la planta *papaver somniferum*. En 1806 el químico alemán Fiedrich Serturmer consiguió aislar la principal sustancia del opio en su forma pura, la cual nombró morfina. A partir de su descubrimiento, se han encontrado diferentes sustancias con efectos similares, además de que se obtienen sustancias completamente sintéticas con el mismo efecto, a estos se les nombró opioides debido a que son obtenidos sin relación química a la morfina (Dhaliwal, 2022).

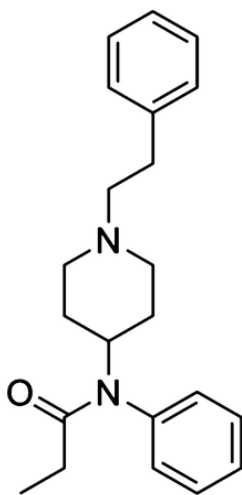
Los opioides actúan mediante la participación de receptores de superficie celular específicos; los receptores de opiáceos se denominan; μ [mu], κ [kappa] y δ [delta]. Se encuentran predominantemente en el sistema nervioso central, cerebro y columna vertebral, sin embargo, también están presentes en células mononucleares vasculares, cardíacas, pulmonares e intestinales. La participación de los receptores opiáceos genera señales intracelulares, como la inhibición del adenilato ciclasa, la disminución de la apertura de canales de calcio, aumento de las corrientes de potasio y la activación de la proteína quinasa C (PKC). El efecto principal de estas vías es la reducción de la excitabilidad celular, la neurotransmisión, pero predominantemente los conocidos y usados son por su profundo efecto del alivio del dolor. Los ligandos naturales para los receptores opiáceos son los péptidos opioides endógenos, como las encefalinas, endorfinas y endomorfina (NIDDK, 2020).

Celularmente, los receptores opioides son receptores acoplados a proteína G (GPCR). Permiten la respuesta del cuerpo humano a la mayoría de las hormonas, neurotransmisores, fármacos y también están involucrados en la percepción sensorial de

la visión, el gusto y el olfato. La molécula AMPc activa la Proteína Quinasa A (PKA) que es responsable de la fosforilación de numerosas proteínas, canales iónicos y enzimas, lo que finalmente resulta en su activación/inhibición. (Dhaliwal, 2022).

2.2. La historia del fentanilo y el descubrimiento de su síntesis

A finales de la década de 1950, el Dr. Paul Janssen se interesó por los analgésicos fuertes, para tratar variedades de síndromes de dolor que en ese momento eran deficientes o inadecuados. Janssen, pensó que al cambiar la estructura básica de la meperidina para aumentar su solubilidad en lípidos, podría aumentar la potencia y, tal vez, la especificidad. Se sintetizaron y probaron en numerosos modelos animales, varias entidades moleculares con una actividad analgésica opioide significativa. La mejor de las moléculas fue un fármaco que más tarde se denominó fentanilo como se muestra su estructura química en la figura 1. (Stanley, 2014).



Tomado de (Stanley, 2014).

Figura 1. Estructura química de fentanilo
(N-fenil-N-[1-(2-feniletil)piperidina-4-il]-propanamida)

El fentanilo es uno de los analgésicos opioides más utilizados para el alivio de dolor nociceptivo agudo y crónico. Poco después de su descubrimiento, se han sintetizado una gran variedad de análogos de fentanilo, lo que conlleva al descubrimiento de sufentanilo, alfentanilo y remifentanilo. La razón del uso del fentanilo es debido a su inicio rápido de analgesia y muestra una actividad más potente que la morfina, además que sus riesgos cardiovasculares son menores a comparación al de la morfina. La administración a largo plazo de fentanilo, produce una serie de efectos secundarios no deseados como tolerancia a los analgésicos y el estreñimiento, siendo su efectos particularmente problemáticos para los pacientes (Tormo, 2015).

2.3. Tratamientos y formas farmacéuticas del fentanilo

El principal uso actual del fentanilo es como tratamiento del dolor crónico tanto para dolores persistentes e intensos, especialmente para el dolor irruptivo en etapas avanzadas del cáncer (Ferrero, 2015).

Así mismo, para su uso postoperatorio inmediato y para analgesia en cirugías mayores, con el fin de producir alivio en respuesta al estrés de una operación de duración prolongada. Sus principales formas de administración principalmente son la vía intravenosa, transdérmica y transmucosa, lo que lo hace un producto farmacéutico esencial en el tratamiento de dolor en la clínica moderna (Stanley, 2014).

Se enlistan otros usos médicos del fentanilo (Ramos-Matos, Vistas & Lopez-Ojeda, 2022):

- Analgesia preoperatoria
- Adjunto de anestesia
- Auxiliar de anestesia regional
- Anestesia general
- Control del dolor postoperatorio
- Dolor agudo de moderado a severo
- Sedante en paciente intubados
- Casos severos de dolor, en pacientes con fallo renal
- Dolor crónico en pacientes que han desarrollado tolerancia a los opiáceos
- Medicación previa en procedimientos, en los que hay anticipación de incomodidad
- Tratamiento de epilepsia, en combinación con ciertos medicamentos neurolépticos

En la actualidad, numerosos productos de fentanilo están aprobados por la FDA (Food Drugs Administration), incluidas las tabletas transmucosas orales, tabletas efervescentes, tabletas bucales, tabletas sublinguales, aerosoles sublinguales, aerosoles nasales, parches transdérmicos y formulaciones inyectables (Comer & Cahill, 2019).

2.3.1. Farmacología del fentanilo

El fentanilo produce sus efectos farmacológicos a través de la activación del receptor opioide μ (MOR) con baja afinidad por los receptores opioides delta y kappa. A diferencia de la morfina el fentanilo es un agonista opioide de fenilpiperidina lipofílico sintético. La vida media de eliminación / aclaramiento es similar entre el fentanilo y la morfina con una $t_{1/2}$ de 2 a 4 horas para el fentanilo y 2 horas para la morfina. Considerando que el fentanilo tiene un inicio de acción más rápido, con una duración mucho más corta de la acción analgésica y una mayor potencia analgésica en comparación con la morfina (Comer & Cahill., 2019).

Algunos de los compuestos de la familia del fentanilo mantienen diferente afinidad de unión al receptor (MOR), como se muestra en la Tabla I.

Tabla I. Resumen de afinidad de unión por el receptor μ (MOR) y la vida media de la familia de fentanilo (Raffa, 2017).

Nombre	Afinidad de MOR (nmol L ⁻¹)	Vida media (oral)
Alfentanilo	47.4	25 min
Carfentanilo	0.05	7.7 h
Fentanilo	1.01	3.65 h
Lofentanilo	0.14	4.5 – 5.5 h
Loperamida	3.0	14.4 h
Remifentanilo	12.4	8 – 10 min
Sufentanilo	0.45	79 min

El fentanilo afecta estructuras relacionadas con el control de emociones, dolor y la recompensa. Además de la analgesia, produce somnolencia y euforia, aunque es menor a la que producen la heroína y la morfina (EMCDDA, 2022).

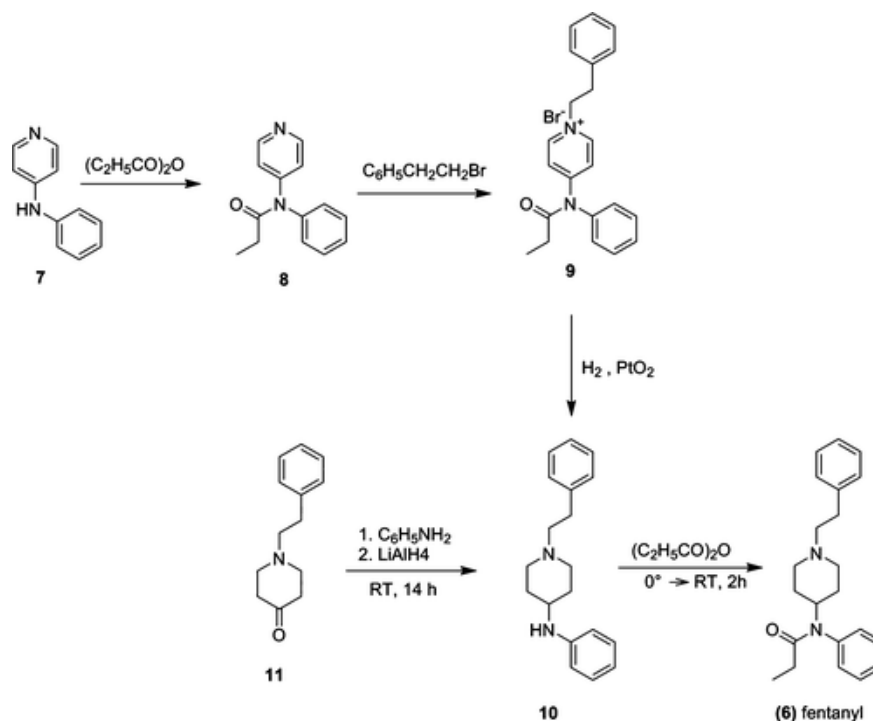
Al igual que cualquier otro medicamento, el fentanilo tiene el potencial de causar efectos secundarios, no deseados o adversos (Tabla II).

Tabla II. Efectos comunes del fentanilo en su uso regular de pacientes (EMCDDA, 2022).

Efectos comunes del fentanilo	
Euforia (menos notoria con respecto a la heroína y morfina)	Analgesia
Confusión	Constipación
Depresión respiratoria (puede llevar a fallo respiratorio)	Íleo narcótico (falta temporal de las contracciones musculares intestinales)
Somnolencia	Rigidez muscular
Náuseas	Dependencia o adicción
Perturbaciones visuales	Pérdida de la consciencia
Discinesia (movimientos musculares involuntarios e incontrolados)	Hipotensión
Alucinaciones	Coma
Delirio	Muerte

2.4. Síntesis inicial de fentanilo y nuevas rutas de síntesis

El fentanilo forma parte de la familia de los opioides, debido a su origen sintético. Su primera síntesis se muestra en la figura 2, la cual fue realizada por Janssen, en donde en el primer paso se usa la 1-bencipiperidina-4-ona (1) se condensa con anilina y un catalizador como el ácido tolueno-p-sulfónico y cloruro de zinc para dar la base de Schiff correspondiente (2). El doble enlace en la imina se reduce con hidruro de litio y aluminio, y la 1-bencil-4-anilinpiperidina resultante (3) se asila usando anhídrido propiónico. Para después retirar el bencilo, 1-bencil-4-N-propionil-anilinpiperidina (4) usando condiciones estándar de H_2 -Pd/C así produciendo norfentanilo (5), que es N-alquilado por cloruro de 2-feniletilo (o tosilato) para dar el compuesto final de fentanilo (Burns, 2018).



Tomado de (Burns, 2018).

Figura 2. Síntesis original de fentanilo por Paul Janssen.

Con el paso de los años han surgido diferentes esquemas de síntesis como se muestra en la **figura 3**, con un enfoque sintético de cuatro pasos, como el que inicia con la 4-anilopiridina (7), para la propionilación, esto produciendo *N*-fenil-*N*-(piridin-4-il)acetamida (8), después se alquila con bromuro de 2-feniletilo para obtener una sal de piridinio (9), donde después se hidrogena sobre PtO_2 para producir 4-*N*-anilopiperidina, el intermediario clave (10), solamente se propionila para producir fentanilo (6). Por otra parte hay otro método directo para la síntesis de fentanilo, la estructura (11) que parte directamente de la 1-(2-fenetil)piperidin-4-ona, en donde sufre una aminación reductora para producir el precursor de fentanilo y así enseguida producir una acilación para generar fentanilo (Burns, 2018).

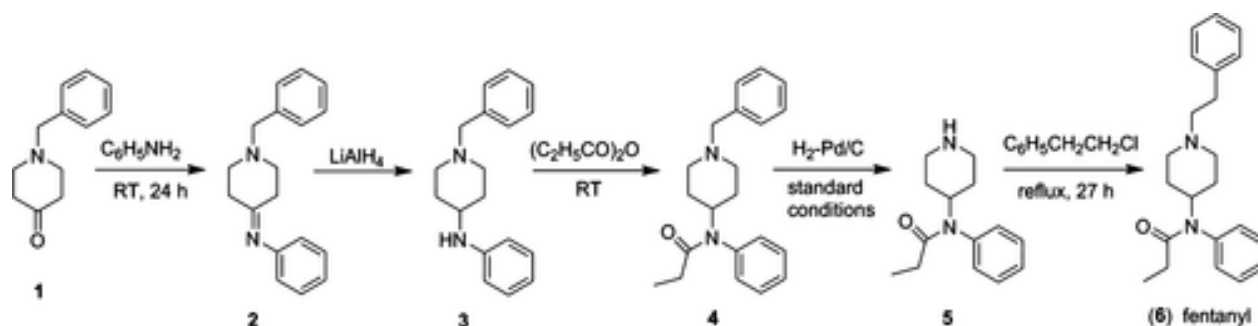


Figura 3. Rutas sintéticas alternativas al fentanilo. Tomado de (Burns, 2018).

2.5. Precursores químicos

Para distinguir entre precursores químicos en un estricto sentido, son productos químicos que se incorporan a su estructura a nivel molecular en una droga, estupefaciente, psicotrópica, reactivo o solvente los cuales son utilizados en muchas áreas de la industria química, farmacéutica, cosmética, perfumes, agentes de limpieza, pesticidas, insecticidas, fertilizantes, lubricantes, explosivos también como en varias otras industrias (textiles, cuero, etc.). El término “precursores” se amplió para abarcar todos los productos químicos controlados por la convención de 1988 contra el Tráfico Ilícito de Estupefacientes y Sustancias Psicotrópicas (ONU, 2014).

Según datos de la ONU, las exportaciones legales de precursores químicos ascendieron a más de \$8 mil millones de dólares en 2012, el equivalente a alrededor del 0.5% de todas las exportaciones de las sustancias de precursores químicos. Alrededor del 7% de todas las exportaciones de precursores se contabilizan en el *Tabla I* y el 93% de las sustancias del *Tabla II*.

Tabla III. Tablas de la Convención de las Naciones Unidas contra el Tráfico Ilícito de Estupefacientes y Sustancias Sicotrópicas de 1988, al 23 de noviembre de 2022 (JIFE, 2022).

<i>Tabla I</i>	<i>Tabla II</i>
Anhídrido acético	Acetona
Ácido- <i>N</i> -acetilantranílico	Ácido antranílico
<i>tert</i> -Butil-4-(fenilamino)piperidina-1-carboxilato-(1-boc-4-AP)	Éter etílico
Efedrina	Ácido clorhídrico
Ergometrina	Metiletilcetona
Ergotamina	Piperidina
Isosafrol	Ácido sulfúrico
Ácido lisérgico	Tolueno
3,4-MDP-2-P Metil glicidato (“PMK glicidato”)	
3,4-MDP-2-P Ácido metil glicídico (“PMK ácido glicídico”)	

3,4-Metilendioxfenil-2-propanona (3,4-MDP-2-P)	
Methyl <i>alfa</i> -fenilacetoacetato (MAPA)	
Norefedrina	
Norfentanilo	
<i>N</i> -Fenetil-4-piperidona (NPP)	
Ácido fenilacético	
<i>Alfa</i> -fenilacetoacetamida (APAA)	
<i>Alfa</i> -Fenilacetoniitrilo (APAAN)	
<i>N</i> -Fenil-4-piperidinamina (4-AP)	
1-Fenil-2-propanona (P-2-P)	
Piperonal	
Permanganato de potasio	
Pseudoefedrina	
Safrol	

2.6. Situación del fentanilo en posibles síntesis de estupefacientes

La amplia gama de análogos dañinos del fentanilo, conocidos como “productos químicos de investigación o de diseño”, se han desarrollado principalmente para evitar exámenes toxicológicos y leyes que prohíban a estas sustancias, al mismo tiempo otorgan una potencia similar de la estructura madre, por lo que plantea gran preocupación sobre la salud de los usuarios (Fareed, 2015).

Los análogos del fentanilo no sólo se limitan a los siguientes compuestos como: alfentanil, acetilfentanil, acetil-alfametilfentanil, acrilfentanil, alfa-metilfentanil, alfa-metil-acetilfentanil, alfa-metiltiofentanil, beta-hidroxifentanil, beta-hidroxitiofentanil, beta-hidrox-3-metilfentanil, butirilfentanil, 6-butilfentanil, carfentanil, ciclopentilfentanil, cis-3-metilfentanil, 4-cloroisobutirilfentanil, despropionil-2-fluorofentanil, furanilfentanil, 4-fluorofentanil, remifentanil, sufentanil, tiofentanil, tetrahidrofuranfentanil, por mencionar algunos (Pichini, 2018).

Estos análogos, son algunos de los muchos que existen y que no se encuentran regulados y de difícil detección por las autoridades sanitarias.

2.6.1. ¿Qué precursores están regulados en México?

En México, existe la “LEY FEDERAL PARA EL CONTROL DE PRECURSORES QUÍMICOS, PRODUCTOS QUÍMICOS ESENCIALES Y MÁQUINAS PARA ELABORAR CÁPSULAS, TABLETAS Y/O COMPRIMIDOS” la cual fue creada en el año de 1997 y reformada en el año 2023 con los siguientes objetivos:

- **Controlar sustancias químicas:** Regulación de la producción, venta, compra, transporte y almacenamiento de precursores que puedan ser usados para fabricar drogas ilegales.

- **Control de máquinas:** Regulación de las máquinas y equipos destinados a la elaboración de cápsulas, tabletas y comprimidos, para evitar su uso ilegal.
- **Licencia y Autorizaciones:** Se establecen los requisitos para la obtención de licencias y autorizaciones para manejar, almacenar y transportar precursores químicos y máquinas/equipos.
- **Monitoreo y vigilancia:** Se crean mecanismos de supervisión y control de las actividades relacionadas con estos productos y equipos, así como su verificación de instalaciones y proceso de producción por medio del Sistema Integral de Sustancias (SISUS).

En el capítulo segundo, sección primera, artículo 4, se establece la lista de los precursores químicos y productos químicos esenciales de la siguiente manera (**Tabla IV**).

Tabla IV. Lista de Precursores Químicos y Productos Químicos Esenciales

Precursores Químicos	Productos Químicos Esenciales
Ácido N-acetilantranílico	Acetona
Ácido lisérgico	Ácido antranílico
Cianuro de Bencilo	Ácido clorhídrico
Efedrina	Ácido sulfúrico
Ergometrina	Anhídrido acético
Ergotamina	Éter etílico
1-fenil-2-propanona	Metiletilcetona
Fenilpropanolamina	Permanganato potásico
Isosafrol	Piperidina
3, 4-metilendioxfenil-2-propanona	Tolueno
Piperonal	Ácido yodhídrico
Safrol	Fósforo rojo
Seudoefedrina	
Ácido fenilacético, así como sus sales y derivados • Metilamina • Nitroetano • Benzaldehído • Cloruro de Bencilo • <u>N-fenetil-4-piperidona (NPP)</u> • <u>4-anilino-N-fenetilpiperidina (ANPP)</u> • Alfa-Fenilacetoacetoneitrilo (APAAN) • <u>N-Fenil-4-piperidinamina (4-AP)</u> • Diclorhidrato de N-Fenil-4-piperidinamina • Anhídrido propiónico • Cloruro de propionilo (Quedan incluidos en esta categoría, en caso de su existencia sea posible, las sales	(Quedan incluidos en esta categoría en caso de que su existencia sea posible, las sustancias enlistadas en la presente fracción, con excepción de las sales de los ácidos clorhídrico y sulfúrico)

y los isómeros ópticos de las sustancias enlistadas)	
--	--

En México, la Secretaría de Salud está facultada para ejercer el control sanitario del proceso, importación y exportación de estupefacientes, así como precursores químicos, en función del potencial de riesgo para la salud que estos productos representan; así mismo, cuenta con la facultad de intervenir en puertos aéreos, marítimos, terrestres y en cualquier punto del territorio nacional relacionado con tráfico de estupefacientes y precursores químicos, la cual es ejecutada por medio de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios.

En la utilización de precursores químicos del fentanilo, las que se añadieron al listado de sustancias controladas son las siguientes:

- Acuerdo por el que se adicionan las sustancias N-fenetil-4-piperidona (NPP) y 4-anilino-N-fenetilpiperidina (ANPP), al listado de la clasificación a que se refiere la fracción I, del artículo 4, de la Ley Federal para el Control de Precursores Químicos, Productos Químicos Esenciales y Máquinas para Elaborar Cápsulas, Tabletas y/o Comprimidos; y se consideran estupefacientes comprendidos en el artículo 234, de la Ley General de Salud (18 de julio de 2017).
- Acuerdo por el que se adicionan las sustancias N-Fenil-4-piperidinamina (4-AP), Diclorhidrato de N-Fenil-4-piperidinamina (4-AP), Anhídrido propiónico y Cloruro de propionilo), al listado de la clasificación a que se refiere a la fracción I, del artículo 4, de la Ley Federal para el Control de Precursores Químicos, Productos Químicos Esenciales y Máquinas para Elaborar Cápsulas, Tabletas y/o Comprimidos; y se consideran estupefacientes comprendidos en el artículo 234, de la Ley General de Salud (13 de mayo de 2021).

2.6.2. ¿Cómo se regula en México?

En México, el comercio y uso de sustancias estupefacientes se encuentran establecidas en la Ley General de Salud en el artículo 236 el cual menciona; *“Para el comercio o tráfico de estupefacientes en el interior del territorio nacional, la Secretaría de Salud fijará los requisitos que deberán satisfacerse y expedirá permisos especiales de adquisición o de traspaso”,* al igual que la supervisión, autorización y licencias serán expedidas por medio de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios.

El alcance de COFEPRIS está a cargo del órgano interno por la Comisión de Autorización Sanitaria (CAS), en donde se subdividen por Homoclaves para poder realizar la autorización correspondiente de los trámites relacionados con estupefacientes, psicotrópicos y precursores químicos:

Tabla V. Listado de homoclaves de atención prioritaria para la emergencia sanitaria derivada del COVID-19 (COFEPRIS, 2020).

TRÁMITES ATENDIDOS POR COFEPRIS RELACIONADOS CON ESTUPEFACIENTES, PSICOTRÓPICOS Y PRECURSORES QUÍMICOS					
Comisión	Homoclave	Nombre del trámite	Modalidad	Recepción en CIS	Entrega de resolución
CAS	COFEPRIS-03-001	Solicitud de visita de verificación para toma de muestras y liberación de estupefacientes y psicotrópicos.	N/A	SI	SI
CAS	COFEPRIS-03-003	Permiso de adquisición en plaza de materias primas o medicamentos que sean o contengan estupefacientes o psicotrópicos	N/A	SI	SI
CAS	COFEPRIS-03-004	Aviso de previsiones anuales de estupefacientes y psicotrópicos	N/A	SI	SI
CAS	COFEPRIS-03-005	Permiso de libros de control de estupefacientes y psicotrópicos	N/A	SI	SI
CAS	COFEPRIS-03-006-A	Solicitud de permiso para utilizar recetas especiales con código de barras para prescribir estupefacientes	Modalidad A. Primera vez	SI	SI
CAS	COFEPRIS-03-006-B	Solicitud de permiso para utilizar recetas especiales con código de barras para prescribir estupefacientes	Modalidad B. Subsecuente	SI	SI
CAS	COFEPRIS-03-008	Aviso de importación de precursores químicos y productos químicos esenciales	N/A	SI	SI
CAS	COFEPRIS-03-012	Permiso Sanitario de importación de materias primas o medicamentos que sean o contengan estupefacientes o psicotrópicos	N/A	SI	SI
CAS	COFEPRIS-03-013	Permiso Sanitario de exportación de materias primas o medicamentos que sean o contengan estupefacientes o psicotrópicos	N/A	SI	SI
CAS	COFEPRIS-03-014	Aviso de previsiones de compra-venta de medicamentos que contengan estupefacientes para farmacias, droguerías y boticas.	N/A	SI	SI
CAS	COFEPRIS-03-018-B	Solicitud de visita de verificación de materia prima y medicamentos que contengan estupefacientes o psicotrópicos	Modalidad B.- De sello y lacre (sólo exportación de psicotrópicos y estupefacientes).	SI	SI
CAS	COFEPRIS-04-001-G	Solicitud de registro sanitario de dispositivos médicos	Modalidad G.- Dispositivos médicos controlados designados (Clase II con criterio de conformidad establecido) con certificado emitido por un organismo de certificación registrado ante el MHLW de Japón (Acuerdo de equivalencia Japón)	SI	SI
CAS	COFEPRIS-04-021-E	Solicitud de prórroga del registro sanitario de dispositivos médicos	Modalidad E.- Registros de dispositivos médicos controlados designados (Clase II	SI	SI

			con criterio de conformidad establecido) otorgados al amparo del acuerdo de equivalencia Japón.		
CAS	COFEPRIS-05-001-E	Solicitud de expedición de Licencia Sanitaria de establecimientos de insumos para la salud	Modalidad E. Almacén de depósito y distribución de medicamentos controlados o productos biológicos, para uso humano.	SI	SI
CAS	COFEPRIS-05-001-G	Solicitud de expedición de Licencia Sanitaria para establecimientos de insumos para la salud	Modalidad G.- Farmacia o botica (Con venta de medicamentos controlados).	SI	SI
CAS	COFEPRIS-05-002-E	Solicitud de modificación a la licencia sanitaria de establecimiento de insumos para la salud	Modalidad E.- Almacén de depósito y distribución de medicamentos controlados o productos biológicos, para uso humano	SI	SI
CAS	COFEPRIS-05-002-G	Solicitud de modificación a la licencia sanitaria de establecimiento de insumos para la salud	Modalidad G.- Farmacia o botica (con venta de medicamentos controlados).	SI	SI

2.7. Epidemiología y conflictos con el uso del fentanilo en México y el mundo

De acuerdo con el Informe Mundial de Drogas del año 2020, 61.3 millones de personas usaron opioides durante el último año.

La prevalencia de consumo de opioides en América del Norte es alta en comparación con el promedio mundial; el 3.4% de la población de 15 a 64 años (11 millones de personas) reportó consumirlos en el último año y un 0.7%, haber usado opiáceos (2.4 millones de personas). En Estados Unidos, el uso de Fentanilo ha provocado una epidemia que ha derivado en un elevado número de muertes por sobredosis, con un aumento durante la pandemia de COVID-19, con un total de 91,799 fallecidos registrados.

En México, se reportaron 318 personas refirieron haber acudido a tratamiento por el consumo del fentanilo en 2022, de acuerdo con datos del Observatorio Mexicano de Salud Mental y Consumo de Sustancias, lo que significa un incremento respecto al 2021, en el que se reportaron 184 casos (CONADIC, 2023).

El principal problema con el uso ilícito de fentanilo es la alta potencia y su baja dosis letal, debido a que los usuarios desprevenidos de heroína son más susceptibles a una sobredosis de heroína con fentanilo, o fentanilo vendido como heroína. El fentanilo ilícito se ha identificado en diferentes formas de administración como: píldoras, cápsulas, polvos y papel secante falsificado. Debido a su alta potencia, la ingestión de unos pocos miligramos de fentanilo puede ser mortal para un individuo sin opioides o un usuario frecuente. El uso indebido del fentanilo recetado no es novedad, ya que es ampliamente

utilizado por pacientes con dolor crónico intenso, que usan y abusan incorrectamente aplicando múltiples parches simultáneamente o extrayendo fentanilo del reservorio para administrarlo como un método alternativo con un inicio de acción más rápido para provocar un efecto eufórico, no obstante algunos usuarios mastican los parches transdérmicos, lo que altera el dispositivo de administración y libera una alta dosis de fentanilo que se absorbe en la boca. (Burns, 2018).

Por su potencia, y debido a que no es posible detectarlo por su aspecto y olor, es una sustancia atractiva para las personas que se dedican al tráfico de sustancias psicoactivas. Pequeñas sumas de fentanilo son suficientes para producir una gran cantidad de tabletas; por ejemplo, un kilogramo permite producir 1 millón de tabletas, con una ganancia de 20 millones de dólares (Dudley, 2019)

2.8. Regulación internacional de fentanilo

El fentanilo es modulado por la Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes (JIFE), el cuál es el órgano de supervisión independiente para la aplicación de las convenciones de las Naciones Unidas sobre fiscalización internacional de drogas. Fue establecido en 1968 de conformidad con la Convención Única de 1961 sobre Estupefacientes; y establece los controles estrictos sobre cultivos de plantas que la junta considera “estupefacientes”. En la JIFE, se ejerce la fiscalización sobre 138 estupefacientes, principalmente productos naturales, como también sustancias sintéticas. De igual manera, se establece en esta junta compromete a limitación de producción, fabricación, importación, distribución y existencias, comercio, uso y posesión de las drogas controladas, de modo que se utilicen exclusivamente para fines médicos y científicos (JIFE, 2022)

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN

Los precursores químicos son utilizados lícitamente en la industria química, farmacéutica, agroalimentaria y cosmética; sin embargo, también son aprovechados para la síntesis de sustancias ilícitas para su comercio ilegal. Debido a eso, es indispensable tener una regulación de los precursores químicos a nivel internacional y nacional, especialmente aquellos que son usados en la síntesis de estupefacientes, como lo son los precursores químicos del fentanilo. El fentanilo es una sustancia controlada a nivel internacional por la Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes de las Naciones Unidas (JIFE) y a nivel nacional por la COFEPRIS. Al mismo tiempo es de gran significancia su aplicación en el campo clínico, en tratamiento en pacientes con enfermedades crónico-degenerativas, por su eficacia en anestesia y analgesia farmacológica. Pero se debe tener en cuenta que es un opioide sintético que favorece la farmacodependencia y es susceptible a su uso indebido, siendo 50 veces más potente que la heroína y 100 más que la morfina. En virtud de lo anterior, este proyecto servirá como propuesta para proponer precursores químicos no regulados, basado en rutas retrosintéticas, que potencialmente podrían ser usados en la síntesis de fentanilo.

4. OBJETIVOS

4.1. OBJETIVO GENERAL

- Proponer precursores químicos e intermediarios del fentanilo derivados de su ruta retrosintética para su regulación en México.

4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Revisar y reportar la legislación sanitaria mexicana respecto a la regulación de sustancias consideradas estupefacientes, precursores químicos, productos químicos esenciales y sustancias de uso dual.
- Investigar en artículos, acuerdos, leyes, donde se utilicen precursores químicos en la elaboración de fentanilo.
- Describir cuál es el proceso de regulación de precursores químicos por medio de la COFEPRIS.

5. METODOLOGÍA

- El análisis se desarrollará en la búsqueda de artículos, leyes, normas, acuerdos, revistas científicas, guías y en base de datos como PubMed, relacionadas con la síntesis de fentanilo no mayor a 10 años de antigüedad.
- Se investigarán los precursores del fentanilo con base en la reactividad de los grupos funcionales que forman parte de su estructura, así como el uso de los precursores químicos e intermediarios del fentanilo en la industria alimentaria, química, farmacéutica, entre otras.
- Se realizará una revisión en el Ley General de Salud y en demás disposiciones que emanen de ella, relacionados con precursores químicos de fentanilo que están regulados
- Comparar los métodos de síntesis de fentanilo en los que intervienen precursores químicos regulados contra los no regulados e investigados en el presente proyecto.

6. RESULTADOS

Precursores del fentanilo

Debido a la importancia significativa de esta clase de opioides en el campo biomédico, desde el descubrimiento de la ruta de síntesis por el Dr. Paul Janssen en 1960, ha sido clave para idear distintas rutas sintéticas para su construcción y obtención.

Así mismo el control de estas sustancias así como sus precursores resulta relevante. Se conocen las 3 principales rutas de síntesis del fentanilo (**Figura 4**). Está el método Janssen, en el que se obtiene el precursor más conocido para el fentanilo, **norfentanilo**, regulado a nivel internacional, sin embargo de este método se encuentran los intermediarios a 1-bencil-4-piperidona, 1-bencil-4-fenilaminopiperidina, 1-bencil-4-anilino-piperidina, bencilfentanilo que no están bajo regulación. Como segundo método es el de Siegfried, donde se utiliza el pre-precursor regulado **N-fenetil-4-piperidona (NPP)**, para sintetizar el **4-anilino-n-fenetilpiperidina (ANPP)**, precursor de Fentanilo, los únicos no regulados a nivel internacional son: el 4-piperidona clorhidrato monohidratado, 1-fenetil-4-fenilaminopiperidina. Por último está el método Gupta que emplea el pre-precursor **N-4-anilino-1-boc-piperidina (4-AP)**, para producir el precursor **4-Anilino-N-fenetilpiperidina (ANPP)**, precursor del fentanilo, en esta ruta de síntesis, el 4-piperidona clorhidrato monohidratado, 1-fenetil-4-feniliminopiperidina no está regulado (UNODC, 2022; CONACID, 2023).

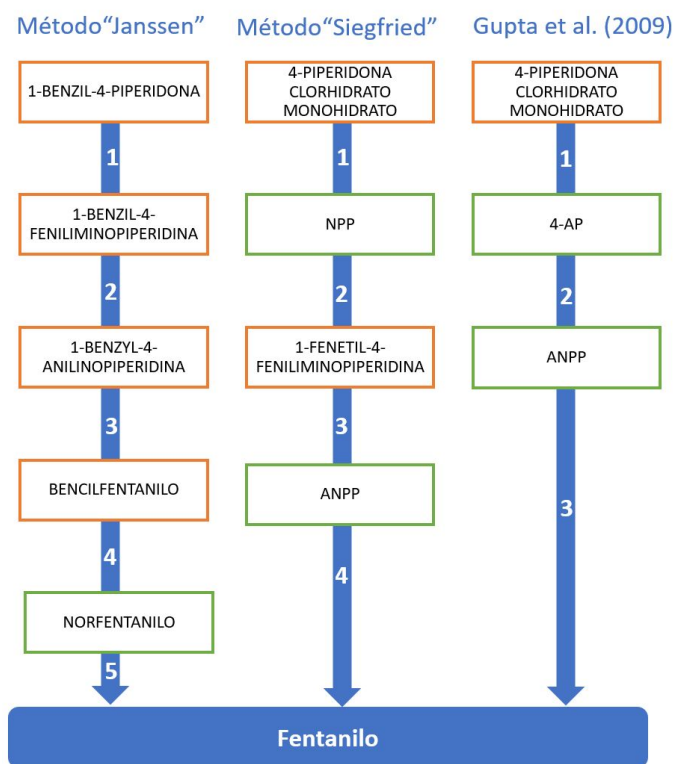


Figura 4. Métodos conocidos para la síntesis de fentanilo (UNODC, 2022).

Existe otro precursor, **1-boc-4-AP(4-(fenilamino)piperidina-1-carboxilato de *terc-butilo*)**, el cuál entró al Cuadro I de la Convención de 1988, que entró en vigor el 23 de noviembre de 2022, ahora está sometido a fiscalización internacional. Así mismo se ha hallado el uso de **Fenilacetoacetoneitrilo (APAAN)** como precursor del fentanilo (JIFE, 2023; JIFE, 2022).

En cuanto a los reactivos químicos descritos en la literatura para los distintos métodos posibles de síntesis del fentanilo se encontraron los siguientes (Qin, et al., 2019; Fentanyl advisors, 2019).

- Cloruro de propanoilo
- Bromuro de propanoilo
- Anhídrido propiónico
- Ácido propanoico
- Bencenoetanol
- Ácido bencenoacético
- (2-bromoetil)-benceno
- (2-cloroetil)-benceno
- Bencenoacetaldehído
- Bencenamina
- 4-piperidinona
- 1-metil-4-piperidinona
- Ácido 2-propenoico
- Éster metílico ácido 2-propenoico
- Éster etílico bencenometanamina
- Bencenoetanamina
- 1-(fenilmetil)-4-piperidinona
- N-fenil-1-(fenilmetil)-4-piperidinamina
- N-fenil-N-4-piperidinil-propanamida

En el artículo de Valdez, en el que se trata de la optimización de síntesis de fentanilo y otros análogos, buscan el mejoramiento de rendimientos de obtención de fentanilo, en donde exponen resultados en los que se encuentran precursores ya identificados por la autoridades tales como se muestra en la **Figura 5**.

En la primera reacción narran los pasos y reactivos usados para la obtención de fentanilo y acetiltiofentanilo como se muestra en la figura. 5.

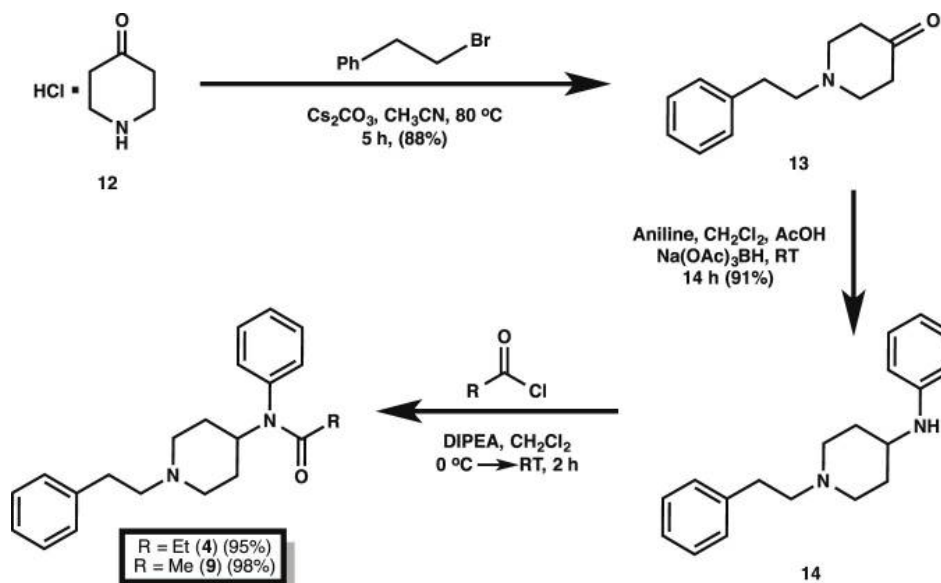


Figura 5. Reacción de 3 pasos para obtención de fentanilo (Valdez, 2014).

Se identificó que los precursores del 12 al 14, obtenidos durante la construcción del fentanilo, algunos ya se encuentran regulados por las autoridades sanitarias, sin embargo, revisando el paso de cada síntesis identificamos que algunos de los reactivos para catalizar su síntesis están medianamente regulados tal es el caso en el paso del 12 al 13, se observó que Valdez usó 2-(bromoetil)benceno, acetonitrilo y el Cs_2CO_3 (carbonato de cesio) el cual revisando en la Ley General de Salud y La Ley Federal Para el Control de Precursores Químicos, Productos Químicos Esenciales y Máquinas Para Elaborar Cápsulas, Tabletas Y/O Comprimidos, se identificó como el más similar al regulado es el bromuro de fenilacetilo, a pesar que el carbonato de cesio es común en las reacciones orgánicas no se encuentran regulado, por que ayuda en crear un ambiente básico y darle paso al 2-(bromoetil)benceno un mejor rendimiento para la formación del **N-fenetil-4-piperidona (NPP)** el cuál se encuentra identificado y regulado por la Secretaría de Salud. En el paso 13 al 14, se observó que al usar triacetoxiborohidruro de sodio en el (**NPP**), permite que se una fácilmente la anilina (sustancia identificada y regulada por las autoridades), formando el precursor **4-anilino-N-fenetilpiperadina (ANPP)** el cual es el precursor directo antes de la obtención final de fentanilo, el cual recientemente se sumó a la lista de precursores regulados por su relación con el fentanilo. De la misma forma se identificó que el uso de triacetoxiborohidruro de sodio es un reactivo útil por su capacidad de realizar reducciones selectivas y suaves, sin embargo, este compuesto no se encuentra regulado por su uso común en reacciones de síntesis orgánica. Por último se utilizó como reactivo de acilación el cloruro de propionilo el cuál hace poco también fue añadido por la Secretaría de Salud para su vigilancia y regulación, no obstante, los reactivos utilizados para este último paso fue con la ayuda de la base de Hünig o DIPEA (también conocida como N,N-Dietilpiperazina), el cuál es utilizada como base terciaria para proporcionar un ambiente básico sin intervenir directamente como nucleófilo. Para dar el resultado de acetilfentanilo y fentanilo con un rendimiento del 98%.

Por otro lado, Valdez también realizó la síntesis para obtener tiofentanilo un análogo del fentanilo usando los mismos reactivos y mismos tiempos de evaporación para los disolventes, sin embargo, los precursores obtenidos fueron similares como se muestra en la **Figura 6**.

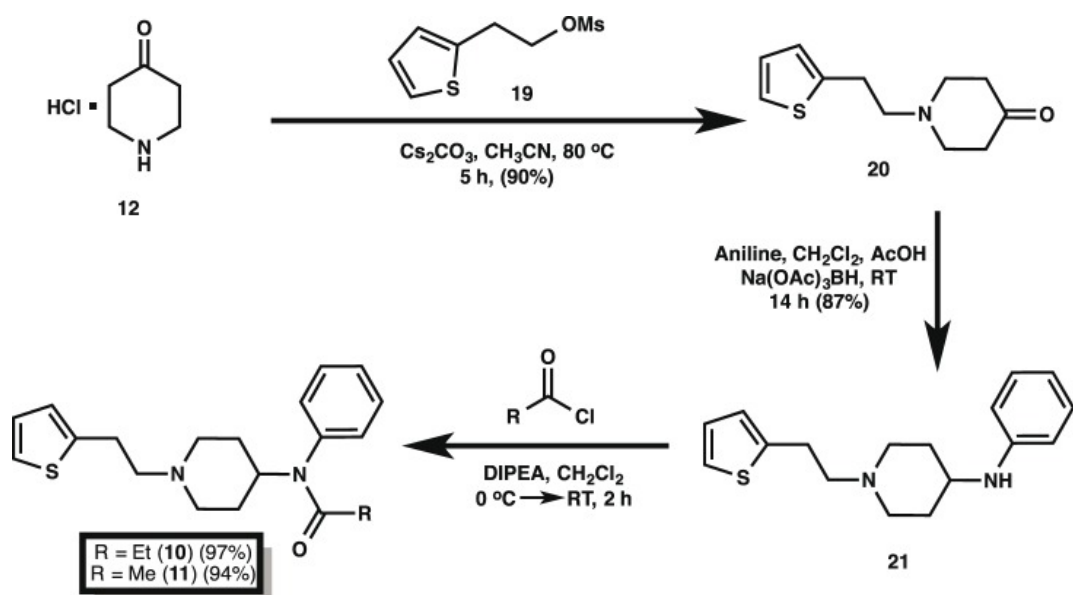


Figura 6. Reacción para la obtención de *N*-fenil-1-(2-(tiofen-2-il)etil]-4-piperidin-4-amina (Valdez, 2014).

Se inició la síntesis usando anilina (precursor regulado) en el paso 19 al 20, la diferencia se encuentra en que se usó metanosulfonato de 2-(tiofen-2-il)etilo (no regulado), como reactivo de adición a la anilina para la formación de *N*-[2-(2-tienil)etil]-4-piperidona muy similar a **N-fenetil-4-piperidona (NPP)**, sin embargo, el *N*-[2-(2-tienil)etil]-4-piperidona no se encuentra regulado a pesar de la similitud. En el paso del 20 al 21 se usó nuevamente los reactivos para la aminación nuevamente con anilina para formar *N*-fenil-1(2-(tiofen-2-il)etil)-4-piperidin-4-amina compuesto tampoco regulado, pero que da pasó para la siguiente reacción con cloruro propiónico y DIPEA, para la obtención de tiofentanilo, aunque no está descrita en el listado, está explícitamente relacionada como se menciona en el listado del Capítulo V Estupefacientes, Art. 234 de la Ley General de Salud; *“Cualquier otro producto derivado o preparado que contenga sustancias señaladas en la lista anterior, “...fentanil” sus precursores químicos y, en general, los de naturaleza análoga y cualquier otra sustancia que determine la Secretaría de Salud o el Consejo de Salubridad General”* (Valdez et al., 2014).

Los usos lícitos más comunes de los precursores principales del fentanilo más conocidos son los siguientes:

Tabla XI. Usos lícitos de los precursores del fentanilo (JIFE, 2022; PubChem, 2024)

Sustancia	Uso
4-Anilino-N-fenetilpiperidina (ANPP)	Utilizada en la industria farmacéutica para la fabricación de fentanilo
N-Fenetil-4-piperidona (NPP)	Utilizada en la industria farmacéutica, sobre todo para la fabricación de fentanilo y carfentanilo
N-Fenil-4-piperidinamina (4-AP)	Puede utilizarse como componente en la fabricación de sustancias farmacéuticas, incluido el fentanilo, pero se desconoce el alcance de su utilización para la fabricación lícita.
Norfentanilo	Ninguno salvo, en pequeñas cantidades, para fines de investigación, desarrollo y análisis de laboratorio (el norfentanilo es un producto intermedio en la fabricación lícita de fentanilo, pero se desconoce el alcance de su utilización como material de partida)
alfa-Fenilacetoacetoneitrilo (APAAN)	Ninguno salvo, en pequeñas cantidades, para fines de investigación, desarrollo y análisis de laboratorio
4-(Fenilamino)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (1-boc-4-AP)	Ninguno salvo, en pequeñas cantidades, para fines de investigación, desarrollo y análisis de laboratorio

En la búsqueda de información sobre acuerdos mexicanos que regulen precursores químicos, se encontró el **Acuerdo CSG CCC 1/10.03.2022** derivado del “ACUERDO por el que se modifica el diverso CSG CCC 4/15.04.2021, por el que se aprueba la implementación de la lista de vigilancia de sustancias susceptibles de uso dual, como mecanismo de monitoreo en el ámbito de sus respectivas competencias, a cargo del Consejo de Salubridad General, las Secretarías de Relaciones Exteriores, Hacienda y Crédito Público; Economía, Salud, Marina, así como de Comunicaciones y Transportes y la Fiscalía General de la República de acuerdo con sus facultades constitucionales y legales”, Publicado en el Diario Oficial de la Federación con el fin de evitar el desvío para la producción ilícita de narcóticos, se creó el Grupo Técnico de Control de Drogas Sintéticas (**GTCDS**) enfocado en el mecanismo de vigilancia que contemple aquellas sustancias químicas de uso dual, para asegurar que su observación no implica una mayor regulación o afectación a la industria que utiliza de manera lícita en sus actividades, esto debido a la carencia de herramientas legales.

En la tabla VII se enlistan en dos partes las presentadas en el Acuerdo CSG CCC 4/15.04.2021 que se publicó primero en el año 2021, en listando apenas 14 sustancias, mientras que al siguiente año en el **Acuerdo CSG CCC 1/10.03.2022**, se derogan en el artículo cuatro las siguientes sustancias:

1.- Piperidina y sales. Se deroga...

11.- Ácido acético. Se deroga...

13.- Anhídrido acético. Se deroga...

Los 14 compuestos que eran inicialmente se tuvieron que derogar debido a la afectación que implica en las actividades industriales lícitas. Se añadieron otras sustancias dando un total de 72 sustancias susceptibles al uso dual, las cuales se mencionan en la tabla VII.

Tabla VII. Listado de sustancias reguladas en los Acuerdos de la CSG (Consejo de Salubridad General).

Acuerdo CSG CCC 4/15.04.2021	Acuerdo CSG CCC 1/10.03.2022		
1.- Piperidina y sales. Se deroga...	15.- 4-piperidona	35.- 3,4-metilendioxfenil-2-nitropropeno (3,4-MDP2-2-P nitropropeno)	55.- Acetonitrilo
2.- Cianuro de sodio	16.- 4-piperidona monohidrato	36.- N-metilformamida	56.- Acetato de plomo
3.- Estireno	17.- Clorhidrato de 4-piperidona	37.- l-fenilacetilcarbinol	57.- Acetato de sodio
4.- Alcohol etílico sin desnaturalizar con grado volumétrico superior o igual al 80% vol.	18.- Clorhidrato de 4-piperidona monohidrato	38.- 1-fenil-2-nitropropeno (P2NP, P-2-P nitropropeno)	58.- Ácido acético
5.- Hexano; heptano	19.- Carboxilato de terbutilo-4-anilopiperidina (1-n-boc-4-fenilnilinopiperidina)	39.- Propiofenona (1-fenil-1-propanona)	59.- Benceno
6.- Amoníaco anhidro	20.- N-(4-Fluorofenil)	40.- Ácido	60.- Cloruro de amonio

	piperidina -4-amina	alfa-fenilacetoacético (ácido 3-oxo-2-fenilbutanoico) y sus sales y ésteres	
7.- Carbonato de disodio	21.- Carboxilato de terbutilo-4-((3-flouro fenil)	41.- Ácido 3,4-MDP-2-P metil glicídico y sus sales ésteres	61.- Cloruro de calcio
8.- Metanol (alcohol metílico)	22.- Bencilfentanilo	42.- metil-3- [3, 4'-metilendioxi) fenil] -2-metilglicidato de metilo ("3,4-MDP-2-Pmetilglicidato")	62.- Hidróxido de potasio
9.- Alcohol isopropílico	23.- Anilina (a)	43.- Formaldehido	63.- Hidróxido de sodio
10.- Etilenglicol (etanodiol)	24.- Norfentanilo	44.- N-acetilefedrina	64.- Ácido hipofosforoso
11.- Ácido acético. Se deroga...	25.- 1-bencil-4-piperidona	45.- N-acetilpseudoefedrina	65.- Yodo
12.- Acetato de n-butilo	26.- 4-anilino-1-bencilpiperidina (4-ANBP)	46.- Fenil-2-nitropropano	66.- Carbonato de sodio
13.- Anhídrido acético	27.- Bromuro de feniletilo	47.- Cianuro de potasio	67.- Gluconato de sodio
14.- Ácido tartárico	28.- Cloruro de feniletilo	48.- Diisopropiletilamina (DIPEA)	68.- Fósforo amarillo
	29.- Yoduro de feniletilo	49.- N-Metilefedrina	69.- Fósforo blanco
	30.- Clorhidrato de Cloroefedrina	50.- N-metilpseudoefedrina	70.- Acetato de etilo
	31.- Clorhidrato de Cloropseudoefedrina	51.- Ergocristina	71.- Diclorometano
	32.- Formamida	52.- Morfolina	72.- Metil Isobutil Cetona
	33.- Ácido fórmico	53.- Permanganato de sodio	
	34.- Ácido bromhídrico	54.- Dimetilsulfona	

7. DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN

En los últimos años, el fentanilo ha generado preocupación nacional como internacional, debido a su tráfico y producción ilegal. Los esfuerzos por monitorear y limitar el comercio de precursores ha resultado en cierta disminución del acceso directo a compuestos regulados. Sin embargo, a pesar de estos candados para que no haya producción clandestina, ha contribuido a que los traficantes adapten nuevos métodos, utilizando precursores no regulados o desarrollando rutas de síntesis alternativas. Esto plantea un desafío para la COFEPRIS y Secretaría de Salud que deben anticipar y adaptarse a plantear tácticas rápidamente.

México cuenta con una estructura de regulación en la Ley General de Salud donde señala que hay sustancias susceptibles para producir estupefacientes, psicotrópicos, incluso existe una Ley para las sustancias de precursores químicos y de uso dual en esta se enlistan sustancias que están en la mira de las autoridades. Sin embargo, a pesar de que exista la ley no es suficiente

para la infinidad de posibles opciones de producción, por ello se proponen acuerdos para poder regular más sustancias que puedan usarse de forma ilegal, sin embargo, no forman parte de la ley debido a que pueden afectar otras industrias.

Los resultados de este trabajo confirman que los principales precursores del fentanilo, como el (NPP), (ANPP), (APAAN), (1-boc-4-AP), (4-AP) tienen usos legítimos en la industria farmacéutica, no teniendo la posibilidad de hallarse para otro tipo de industria. En el artículo de Valdez, se halló la optimización en la producción de fentanilo a nivel industrial, sin embargo, da alternativas para obtener fentanilo con catalizadores que aunque no son precursores ayudan a mejorar el rendimiento de fentanilo, algo curioso, en los **Acuerdo CSG CCC 1/10.03.2022** de México aparecen los catalizadores DIPEA, el *N*-[2-(2-tienil)etil]-4-piperidona y el metanosulfonato de 2-(tiofen-2-il)etilo, *N*-fenil-1(2-(tiofen-2-il)etil)-4-piperidin-4-amina, el Cs_2CO_3 (carbonato de cesio), $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (triacetoxiborohidruro de sodio).

Es importante señalar que el fentanilo, se ha vuelto de gran importancia debido a que nuestro país vecino del norte Estados Unidos, es uno de los países donde la sobredosis ha aumentado exponencialmente, debido a que es 100 veces más potente que la morfina, lo que significa que pequeñas dosis pueden ser letales. Además de su adulteración con otras drogas como heroína y cocaína, expone a consumidores no intencionados a un alto riesgo de sobredosis.

Las propuestas para la regulación de precursores químicos que puedan llevar a la producción de sustancias ilícitas, drogas, con la investigación de sus posibles precursores no se limitan a sólo apenas 76 sustancias, la mayoría enfocada al fentanilo por su relevancia con las muertes por sobredosis afectando al sistema de salud y a los servicios de emergencia.

La regulación de los precursores del fentanilo no solo es una herramienta preventiva clave en la lucha contra el tráfico ilícito de opioides, sino también un componente esencial para proteger la salud pública, la seguridad nacional y la integridad de la cadena de suministro para pacientes que realmente necesitan su disponibilidad. Sin un control efectivo, las consecuencias seguirán escalando, agravando tanto la crisis de opioides como los problemas asociados a la criminalidad transnacional.

La desventaja que se tuvo al realizar este tipo de proyecto, fue la poca información hallada en las bases de datos globales como PUBCHEM, PUBMED, Elsevier; relacionadas con la ruta sintética del fentanilo. Se encontraban mayormente artículos enfocados en la parte farmacológica y socioeconómica. Para la parte de la síntesis, la mayoría se enfoca en las rutas más conocidas, siendo un desafío aún el descubrimiento de rutas sintéticas en laboratorios clandestinos.

8. RECOMENDACIONES Y APORTACIONES A LA SOCIEDAD

El propósito de este proyecto es recomendar el fortalecimiento de las políticas de regulación mediante la inclusión de reactivos y catalizadores al sistema de regulación sanitaria, también sobre precursores y rutas sintéticas directas e indirectas para la obtención de fentanilo. Así mismo, sensibilizar sobre los riesgos asociados al uso indebido del fentanilo y sus derivados, así como la identificación y tratamiento de casos de abuso. En el ámbito internacional, es esencial fomentar alianzas estratégicas con otros países para intercambiar información sobre rutas de tráfico, normativas y mejorar las prácticas de identificación en aduanas. Por último, se sugiere promover investigaciones sobre rutas sintéticas alternativas y analizar los impactos ambientales generados por residuos provenientes de síntesis ilícitas, fortaleciendo así los enfoques preventivos y de regulación.

Este proyecto contribuye significativamente a la sociedad al identificar unas de las miles de sustancias usadas para la producción de fentanilo, donde muchas de estas son usadas para otro tipo de aplicaciones, existe pero sin que llegue a perjudicar las actividades legítimas de las industrias relacionadas con el uso de precursores para fentanilo. Este proyecto, no se limita con estas síntesis propuestas, pero permite dar un seguimiento o dar una apertura para una investigación más exhaustiva, a pesar de la poca y limitada información acerca de proyectos relacionados con fentanilo por su

9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Acuerdo por el que se adicionan las sustancias N-fenetil-4-piperidona (NPP) y 4-anilino-N-fenetilpiperidina (ANPP), al listado de la clasificación a que se refiere la fracción I, del artículo 4, de la Ley Federal para el Control de Precursores Químicos, Productos Químicos Esenciales y Máquinas para Elaborar Cápsulas, Tabletas y/o Comprimidos; y se consideran estupefacientes comprendidos en el artículo 234, de la Ley General de Salud. (DOF-18-07-2017)

Acuerdo por el que se adicionan las sustancias N-Fenil-4-piperidinamina (4-AP), Diclorhidrato de N-Fenil-4-piperidinamina (4-AP), Anhídrido propiónico y Cloruro de propionilo), al listado de la clasificación a que se refiere a la fracción I, del artículo 4, de la Ley Federal para el Control de Precursores Químicos, Productos Químicos Esenciales y Máquinas para Elaborar Cápsulas, Tabletas y/o Comprimidos; y se consideran estupefacientes comprendidos en el artículo 234, de la Ley General de Salud (DOF-13-05-2021).

Burns, S. Mallory; Cunningham, Christopher W.; Mercer, Susan L. (2018). DARK Classics in Chemical Neuroscience: Fentanilo. ACS Chemical Neuroscience.

Comer, S. D., & Cahill, C. M. (2019). Fentanyl: Receptor pharmacology, abuse potential, and implications for treatment. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 106, 49–57. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.12.005>

Comisión Federal Para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS), 2020. *Listado de homoclaves de atención prioritaria para la emergencia sanitaria derivada del COVID-19*.

Comisión Nacional Contra las Adicciones (CONADIC), 2023. *¿Qué dice la ciencia sobre las sustancias psicoactivas? Fentanilo Hoja de datos*. Everardo Legaspi Escobedo & Nadia Robles Soto.

Dhaliwal, A., & Gupta, M. (2022). Physiology, Opioid Receptor. In StatPearls. StatPearls Publishing.

Dudley, S., Bonello, D., López-Aranda, J., Moreno, M., Clavel, T., Kjelstad, B., & Restrepo, J. (2019). Mexico's role in the deadly rise of Fentanyl. Wilson Center Mexico Institute. Insight Crime Investigation and Analysis of Organize Crime.

Fareed, A., Buchanan-Cummings, A. M., Crampton, K., Grant, A., & Drexler, K. (2015). Reversal of overdose on fentanyl being illicitly sold as heroin with naloxone nasal spray: A case report. The American journal on addictions, 24(5), 388–390.

Fentanyl advisories. (2019). Advisory to the Chemical Manufacturing Industry on Illicit Activity and Methods Related to the Manufacturing of Fentanyl and Synthetic Opioids, pp.8-9. United States Department of State. <https://www.state.gov/fentanyl-advisories/>

JIFE. (2023) Precursores y sustancias químicas frecuentemente utilizados para la fabricación ilícita de estupefacientes y sustancias psicotrópicas. 1-85. Obtenido de: https://www.incb.org/incb/es/precursors/technical_reports/2023.html

JIFE. (2022) Precursores y sustancias químicas frecuentemente utilizados para la fabricación ilícita de estupefacientes y sustancias psicotrópicas. 1-83. Obtenido de: https://www.incb.org/incb/es/precursors/technical_reports/2022.html

Qin, Y., Ni, L., Shi, J., Zhu, Z., Shi, S., Lam, A.-L., Magiera, J., Sekar, S., Kuo, A., Smith, M. T., & Li, T. (2019). Synthesis and biological evaluation of fentanyl analogues modified at phenyl groups with alkyls. ACS Chemical Neuroscience, 10(1), 201–208. <https://doi.org/10.1021/acscchemneuro.8b00363>

News: Abril de 2022 – UNODC: Tres precursores de las rutas de síntesis más comunes, utilizadas en la fabricación ilícita de fentanilo, ahora bajo control internacional. (s/f). Unodc.org. Recuperado el 7 de diciembre de 2024, de <https://www.unodc.org/LSS/Announcement/Details/2d1af46c-4ef9-4342-94c0-a45c4cdf1470>

Opioids. (2020). In LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases.

Organización de las Naciones Unidas. (2014). *Hoja informativa del control de precursores*. https://www.unodc.org/documents/wdr2014/Fact_Sheet_Ch2_2014.pdf

Pichini, S., Solimini, R., Berretta, P., Pacifici, R., & Busardo, F. P. (2018). Intoxicaciones agudas y muertes por fentanilo ilícito y análogos: una actualización. Monitorización terapéutica de fármacos, 40(1), 38–51.

PubChem. (s/f). 1-Phenethyl-4-piperidone. Nih.gov. Recuperado el 7 de diciembre de 2024, de <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/1-Phenethyl-4-piperidone>

Raffa, R. B., Pergolizzi, J. V., LeQuang, J. A., Taylor, R., Colucci, S., & Annabi, M. H. (2017). The fentanyl family: A distinguished medical history tainted by abuse. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 43(1), 154–158.

Ramos-Matos, C. F., Bistas, K. G., & Lopez-Ojeda, W. (2022). Fentanyl. In: StatPearls. Treasure Island StatPearls Publishing. Obtenido de https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459275/#_article-21694_s1_

Secretaría de Salud. (2022). Ley General de Salud. Ciudad de México: Diario Oficial de la Federación.

Stanley, T. H. (2014). La historia del uso de opioides en la administración de anestésicos. La maravillosa historia de la anestesia (pp. 641-659). Springer, Nueva York, NY.

Tormo Ferrero, Vicente (2015). Vías de administración de fentanilo para el tratamiento del dolor irruptivo oncológico. *Medicina Paliativa*, 22, 27–32.

Valdez, C. A., Leif, R. N., & Mayer, B. P. (2014). An efficient, optimized synthesis of fentanyl and related analogs. *PloS one*, 9(9), e108250.

Vardanyan, R. S. and Hruby, V. J. (2014). Compuestos y derivados relacionados con el fentanilo: estado actual y perspectivas futuras para aplicaciones farmacéuticas. *Futuro Med. Chem.* 6, 385– 412.

Vº. Bº. ASESORES



Asesor Interno
Dra. Lucía Ortega Cabello
Departamentos Sistemas Biológicos
No. Económico: 36083



Asesor externo
Roberto Carlos Padilla Sandoval
Verificador Sanitario de la Comisión de
Autorización Sanitaria
N. Cédula profesional: 6636932