

Artículo Original

Análisis secuencial para identificar Antiinflamatorios No Esteroideos (AINES) con reacciones colorimétricas y de microcristalización

Sequential analysis to identify Non-Steroid Anti-Inflammatory (NSAID) with colorimetric and microcrystallization reactions

Félix Saavedra, Antonio Almonacid, José Jaúregui, José Ávila, Raúl Soria, Roberto Pérez-León, Christian Torres, Julio Cuba, Niki Ayala
Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Farmacia y Bioquímica. Lima, Perú.

Resumen

Ante la constante presencia de medicamentos fraudulentos en lugares de venta no autorizados, es necesario disponer de métodos sencillos para identificar los principios activos, con esta finalidad, se propone un método analítico secuencial para identificar AINES que consta de tres etapas: ensayo a la gota, reacciones en tubo con solución acuosa 0.1% de diclofenaco sódico, naproxeno sódico e ibuprofeno y reacción por separado con soluciones acuosas de AgNO_3 0,1N, CuSO_4 0,5N y FeCl_3 0,1N originando en cada caso, después de 2-3 minutos, opalescencia y color característico similar tanto para el estándar secundario como para la solución analizada. En la tercera etapa, dichos AINES en medio acuoso a concentración 75mg/5mL por separado, se le añadió 4 gotas del reactivo obtenido por interacción de nitrato de cobalto y tiocianato de amonio originando microcristales cuya estructura geométrica se observó bajo microscopio óptico a 40x; específicamente, cuando esta reacción se llevó a cabo con el contenido de ampollas de diclofenaco (75mg/3mL), procedentes de diversos países, después de dos tres minutos, en el tubo de prueba se observó abundancia de microcristales, quedando establecido que los aditivos y conservantes no interfieren en la reacción. De manera similar se analizó diclofenaco sódico en tabletas (50 mg). Se concluye que tres de los cuatro AINES analizados, diclofenaco sódico, naproxeno sódico e ibuprofeno se pueden identificar tanto en estado puro (estándares secundarios) como en sus presentaciones farmacéuticas –tabletas y ampollas-, por la similitud de los resultados obtenidos en las tres etapas sucesivas propuestas.

Palabras claves: Análisis; AINES; reacciones; colorimétricas; microcristalización.

Abstract

Given the constant presence of fraudulent drugs in unauthorized sales places, it is necessary to have simple methods to identify the active ingredients, for this purpose, a sequential analytical method is proposed to identify NSAIDs, which consists of three stages: drop test, reactions in tube with aqueous solution 0.1% of diclofenac sodium, naproxen sodium and ibuprofen and reaction separately with aqueous solutions of 0.1N AgNO_3 , 0.5N CuSO_4 and 0.1N FeCl_3 originating in each case, after 2-3 minutes, opalescence and characteristic color similar for both the secondary standard and the solution analyzed. In the third stage, said NSAIDs in aqueous medium at concentration 75mg / 5mL separately, was added 4 drops of the reagent obtained by interaction of cobalt nitrate and ammonium thiocyanate originating microcrystals whose geometric structure was observed under optical microscope at 40x; specifically, when this reaction was carried out with the ampoule content of diclofenac (75mg / 3mL), coming from different countries, after two three minutes, in the test tube

Correspondencia:

Nombre: Félix Enrique Saavedra Nizama
Dirección: Jr. Puno 1002. Lima, Perú.
Correo: fsaavedran@unmsm.edu.pe

Recibido: 19/04/2017

Aceptado: 03/10/2018

Citar como:

Saavedra, F., Almonacid, A., Jaúregui, J., Ávila, J., Soria, R., Pérez-León, R., Torres, C., Cuba, J., Ayala, N. Análisis secuencial para identificar Antiinflamatorios No Esteroideos (AINES) con reacciones colorimétricas y de microcristalización. *Ciencia e Investigación* 2018 21(1):35-41.

© Los autores. Este artículo es publicado por la Ciencia e Investigación de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Este es un artículo de acceso abierto, distribuido bajo los términos de la licencia Creative Commons Atribución - No Comercia _Compartir Igual 4.0 Internacional. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) que permite el uso no comercial, distribución y reproducción en cualquier medio, siempre que la obra original sea debidamente citada.

abundance of microcrystals was observed, being established that the additives and Preservatives do not interfere with the reaction. Similarly, diclofenac sodium tablets (50 mg) were analyzed. It is concluded that three of the four NSAIDs analyzed, diclofenac sodium, naproxen sodium and ibuprofen can be identified both in the pure state (secondary standards) and in their pharmaceutical presentations -tablets and ampoules-, by the similarity of the results obtained in the three stages successive proposals.

Key words: Analysis; NSAIDs; reactions; colorimetric; microcrystallization.

INTRODUCCIÓN

En la actualidad, es muy importante controlar la calidad de los productos farmacéuticos (incluyendo las materias primas y productos terminados) y una detección fiable de las falsificaciones.

Para establecer la autenticidad de los medicamentos las diferentes farmacopeas ^{1,2} utilizan un conjunto de pruebas: aspecto característico externo, solubilidad, temperatura de ebullición o fusión, rotación específica o ángulo de rotación, magnitud de pH, métodos instrumentales y reacciones químicas para cationes, aniones y grupos funcionales.

Estas pruebas de identificación se complementan con el uso de métodos instrumentales perfeccionados tales como: espectroscopia uv-visible, espectroscopia infrarroja (IR), resonancia magnética nuclear (RMN), espectrometría de masas, técnicas cromatográficas, cromatografía en fase gaseosa -detección por rayos infrarrojo (CG-IRD), cromatografía en fase líquida de alto rendimiento (CLAR), electroforesis capilar (EC), espectroscopia infrarroja con transformada de Fourier (FTIR). Métodos electrométricos: conductometría y amperometría. Todos los métodos instrumentales requieren el uso de estándares de las sustancias analizadas ³.

En la falsificación de los medicamentos las sustancias activas pueden sustituirse por insumos más baratos y menos eficaces o pueden estar ausentes por completo. Tales presentaciones farmacéuticas no poseen las propiedades terapéuticas descritas y para su identificación se requieren de métodos precisos y rápidos.

En la práctica forense, a menudo es necesario analizar fármacos de composición desconocida, para este fin, se utilizan métodos que no requieren estándares o las normas oficiales de la OMS; son necesarios métodos más simples y de rápida ejecución ⁴.

Sin embargo, al analizar los espectros de los preparados con múltiples componentes pueden superponerse y distorsionar el espectro total, lo que no permite usar solamente la espectrometría IR para determinar qué componentes son parte de la droga. Es necesario llevar a cabo una separación preliminar de los ingredientes activos de estos medicamentos por cromatografía en capa fina (TLC), y sólo entonces llevar a cabo su identificación con el uso de la espectroscopia FTIR ⁵.

Por otro lado, las pruebas colorimétricas o pruebas rápidas se utilizan en el análisis forense de drogas para

obtener una indicación presuntiva rápida de la posible presencia o ausencia de una determinada droga o clase de drogas en la muestra en cuestión; el color obtenido en cada prueba particular puede variar en función de las condiciones del ensayo, la cantidad de sustancia presente y los materiales extraños que contenga la muestra. Para efectuar una prueba colorimétrica se coloca una pequeña cantidad de la muestra (20-30 mg) en la cavidad de una placa de toques, se añade una o dos gotas del reactivo a utilizar y se observa si se produce algún cambio de color ⁶.

Los reactivos para las pruebas colorimétricas deben prepararse el mismo día del ensayo y ponerse a prueba con los estándares secundarios utilizados. También debe efectuarse un ensayo en blanco para excluir falsos positivos.

Muchas de las pruebas colorimétricas son inespecíficas y sirven para comprobar (o excluir) la presencia de una amplia variedad de compuestos. Sin embargo, con ayuda de otras reacciones colorimétricas u observaciones (pH, capacidad redox de la sustancia analizada) más específicas se demuestra la presencia o ausencia de ciertos grupos funcionales ⁷.

Los medicamentos más propensos a ser adulterados en Perú durante el período 2005-2008 fueron los *antiinflamatorios y antirreumáticos no esteroideos* (15,4%), antieméticos (10,7%), otros analgésicos y antipiréticos (10,7%), y antibacterianos betalactámicos y penicilinas (8%). Es probable que esta escala en la falsificación se relacione con la mayor demanda de estos fármacos por parte de la población peruana ⁸.

El objetivo de este trabajo fue desarrollar un análisis secuencial en tres etapas, de rápida ejecución, utilizando reactivos económicos y procedimientos sencillos para identificar cuatro antiinflamatorios no esteroideos (AINES), analizando mínimas cantidades de presentaciones farmacéuticas de diclofenaco sódico en tabletas (Voltaren, Tanderil) y ampollas (Voltaren y genéricos); tabletas de naproxeno sódico (Apronax y genéricos), ácido acetil salicílico (Aspirina), ibuprofeno (Ibufas y genéricos) y sus correspondientes estándares secundarios.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se propone un método analítico para identificar AINES en base a reacciones colorimétricas y formación de microcristales, debido a la interacción de los AINES con determinados reactivos, utilizados de manera secuencial en tres etapas.

Tabla 1. Preparación de Indicador Universal ⁹

Indicador	Variación de pH	Variación de color	En 100 mL de alcohol 50%
Tropeolina 00	1,4 – 3,2	Rojo - amarillo	70 mg
Anaranjado de metilo	3,1 – 4,4	Rojo anaranjado - amarillo	100 mg
Rojo de metilo	4,2 – 6,2	Rojo - amarillo	80 mg
Azul de bromotimol	6,0 – 7,6	Amarillo - azul	400 mg
Fenoltaleína	8,2 – 10,0	Incoloro - púrpura	500 mg
Alizarina amarilla R	10,1 – 12,1	Amarillo - lila	100 mg

Reactivos utilizados para identificar AINES ¹⁰

- Reactivo de Fred 0,05 g de molibdato de amonio Q.P. se disuelve en 10 mL de H₂SO₄ c. Se guarda en recipiente ámbar y se utiliza recientemente preparado.
- Reactivo de Mandelin 0,02 g de vanadato de amonio finamente pulverizado se disuelve en 2 mL de H₂SO₄ cc
- Reactivo de Marquis 1 mL de H₂SO₄ cc se añade una gota de formaldehído.
- Reactivo de Erdman 10 mL de H₂SO₄ cc se agrega 6 gotas de HNO₃ 15% y se mezcla.

Soluciones acuosas de metales pesados ¹¹

- Soluciones acuosas 0,5N de CuSO₄, CoCl₂ y FeCl₃. Solución acuosa de AgNO₃ 0,1N.

Complejo de tiocianato de cobalto ¹²

- 6 g de NH₄SCN se disuelven en 15 mL de agua destilada y se mezcla con solución que contiene 2,5 g de Co(NO₃)₂ en 5 mL de agua destilada.

Estándares secundarios de AINES analizados

- Ibuprofeno y Diclofenaco sódico, proporcionados por Laboratorios MEDIFARMA.

- Naproxeno sódico proporcionado por Laboratorios CIFARMA.

- Ácido acetilsalicílico proporcionado por Laboratorio de Farmacotecnia de la Facultad de Farmacia y Bioquímica -UNMSM.

Preparación de las muestras:**I) Primera Etapa. Ensayo a la gota**

En cada hoyuelo de la primera fila de una placa de toques se colocó 10-20 mg de cada uno de los cuatro estándares de AINES analizados, en la segunda fila 20-25 mg de tableta pulverizada del genérico correspondiente y en la tercera fila la misma cantidad de la respectiva presentación farmacéutica. Luego en cada hoyuelo se añadió una gota de indicador universal de pH. Con este procedimiento y utilizando los reactivos de Fred, Mandelin Marquis y Erdman por separado, se observó los colores generados en relación a los correspondientes estándares de los AINES investigados.

II) Segunda Etapa. Reacciones en tubo de prueba

Se prepararon tres series de tubos A, B y C cada una con cuatro tubos, en la serie A, en cada tubo, por separado, se colocó 4mL de solución acuosa 0,1% de los estándares secundarios de diclofenaco sódico, naproxeno sódico e ibuprofeno, se descartó ácido acetil salicílico

Tabla 2. Tabletas y ampollas de AINES analizados

Laboratorio	Presentación	Ácido acetil salicílico	Laboratorio	Presentación	Diclofenaco sódico
FARMARECETAS	Microass	Tabletas 100 mg	MKS UNIDOS	Tanderil	Tabletas 50 mg
BAYER	Aspirina	Tabletas 100 mg	NOVARTIS	Voltaren	Tabletas 50 mg Ampollas 75mg/3mL
Laboratorio	Presentación	Ibuprofeno	Laboratorio	Presentación	Diclofenaco sódico
FARMINDUSTRIA GENFARM IQFARMA	Genérico	Tabletas 400 mg	IQFARMA	Dolfenex	Tabletas 50 mg
OMEGA	Ibufas	Tabletas 400 mg	ROWE	Diclo-K-100	Tabletas 100 mg
NATURALES Y GENÉRICOS	Flamalgésico	Tabletas 400 mg	INDUFAR (Paraguay)	Vinil	Ampollas 75mg/3mL
Laboratorio	Presentación	Naproxeno	Laboratorio	Presentación	Diclofenaco sódico
CIFARMA BAYER	Apronax	Tabletas 550 mg	MEDIFARMA FARMINDUSTRIA DANY	Genérico	Ampollas 75mg/3mL
SHERFARMA	Maxiflamforte	Tabletas 550 mg	LABOT	Genéricos: Lotes 151013, 151014,151015,	Ampollas 75mg/3mL
FARMINDUSTRIA	Desinflam	Tabletas 550 mg	GENFAR FARMIONNI (Colombia)	Genérico	Ampollas 75mg/3mL
PHARMA PERU	Naprophar	Tabletas 550 mg	LAFARMED PHARMAGEN FLEXIODIC (China)	Genérico	Ampollas 75mg/3mL
NATURALES Y GENÉRICOS	Genérico	Tabletas 550 mg			

por ser insoluble en agua. En la serie B se colocó 4 mL de solución acuosa 0,1% del correspondiente genérico (previamente la tableta se pesó, pulverizó, disolvió en agua y filtró); en la serie C se colocó 4 mL de solución acuosa 0,1% de la respectiva presentación farmacéutica de marca, obtenida de manera análoga. Luego, a cada uno de los tubos de cada serie, de manera correlativa, se añadió tres gotas de alguna de las soluciones acuosas de sales de metales pesados: Ag, Cu, Fe y Co.

III) Tercera Etapa. Formación de microcristales

Para llevarla a cabo, con cada uno de los estándares secundarios de diclofenaco sódico, naproxeno sódico e ibuprofeno se prepararon soluciones acuosas 0,1%; en una serie de tres tubos y en cada uno, por separado, se colocó 4 mL de las soluciones preparadas. Luego a cada tubo, se añadió 3 gotas de solución acuosa del complejo tiocianato de cobalto; transcurridos algunos minutos la solución se tornó rosada, se agitó el tubo y observó la formación de pequeñas laminillas cuadrangulares con brillo metálico. Para obtener mayor cantidad de laminillas con diclofenaco sódico, en tubo de prueba se colocó todo el contenido de una ampolla de diclofenaco 75 mg/3 mL, proveniente de laboratorios nacionales o extranjeros. Enseguida, con agua destilada se completó el volumen de 5 mL, y agregó 3 gotas del reactivo tiocianato de cobalto.

Para identificar diclofenaco sódico en tabletas de 50 mg (Voltaren, Tanderil), se colocaron 3 tabletas (*desprovistas de su recubierta protectora*) en mortero y pulverizaron, el polvo obtenido equivalente a dos tabletas, se disolvió en 5 mL de agua destilada, se mezcló con varilla de vidrio y filtró a otro tubo, al líquido filtrado se adicionó 3 gotas de la solución del complejo de cobalto y mezcló con varilla de vidrio; después de 10 minutos se filtró el contenido a otro tubo, cuando secó el papel de filtro, se observó la formación de laminillas con brillo metálico argéntico, producto de la reacción.

Respecto a ibuprofeno, se colocó 75 mg del estándar secundario en tubo de prueba y agregó 5 mL de agua destilada, recién solubilizó cuando se adicionaron 3 gotas del reactivo tiocianato de cobalto y removió con varilla de vidrio; observando la formación de cristales monoclinicos. Con relación a naproxeno sódico, se colocó 75 mg del estándar secundario en tubo de prueba, se añadió 5 mL de agua destilada más 3 gotas del complejo tiocianato de cobalto, observando opalescencia rosada; se guardó el tubo herméticamente cerrado al abrigo de la luz durante 24 horas, se observó un precipitado blanco rosado formado por racimos de cristales aciculares pequeños.

Con relación al ácido acetil salicílico, se colocó 75 mg del estándar secundario en tubo de prueba y agregó 5 mL de agua destilada, no logrando disolverlo (insoluble en agua), pero cuando se añadió 3 gotas de solución acuosa del complejo tiocianato de cobalto y se mezcló con varilla de vidrio se inicia su disolución. Se conservó herméticamente cerrado en la oscuridad durante 2-3 semanas, logrando la recristalización del ácido acetil

salicílico en forma de cristales aciculares característicos visibles y con líquido sobrenadante transparente.

RESULTADOS

Primera etapa del análisis secuencial: Ensayo a la gota.

Determinación de pH

En la figura 1, se muestran las coloraciones obtenidas con reacciones a la gota entre el indicador universal líquido y los estándares secundarios de ácido acetil salicílico, diclofenaco sódico, ibuprofeno y naproxeno sódico y sus correspondientes genéricos y presentaciones farmacéuticas.

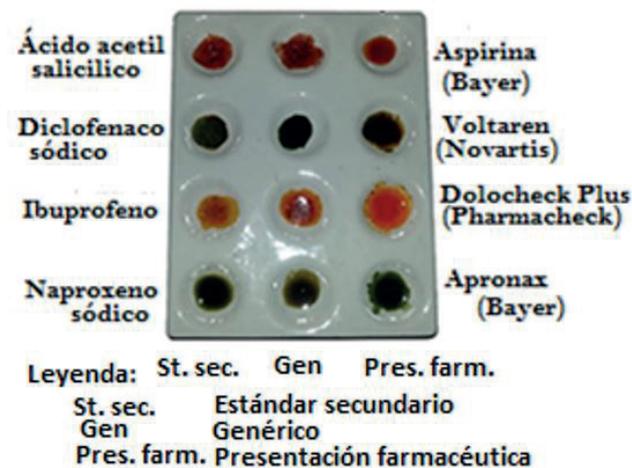


Figura 1. Coloración de indicador universal con muestras de AINES

Identificación de AINES utilizando los reactivos propuestos

En la tabla 3 se da los resultados obtenidos utilizando placa de toques con 10-20 mg de muestra en cada orificio, y adición de 1-2 gotas de alguno de los reactivos: Mandelin, Marquis, Erdman y Fred.

Segunda etapa del análisis secuencial: Identificación de AINES utilizando soluciones acuosas de sales inorgánicas: AgNO_3 0,1N, CuSO_4 0,5N, FeCl_3 0,1N y CoCl_2 0,5N.

Los estándares secundarios de ácido acetil salicílico e ibuprofeno son insolubles en agua, pero solubilizan en alcohol etílico, de esta manera, se prepararon soluciones alcohólicas al 0,1% p/v, las cuales no reaccionaron con sulfato de cobre debido a que esta sal recristaliza en alcohol. Estos fármacos con nitrato de plata y cloruro de cobalto no produjeron cambio de coloración. Solamente la solución con ácido salicílico y cloruro de hierro se tornó violeta; reacción característica para identificar grupos fenólicos en anillos bencénicos.

En la Tabla 4 se presentan los resultados de las reacciones en medio acuoso, 4 mg/4 mL de los estándares secundarios de diclofenaco sódico y naproxeno sódico y sus correspondientes presentaciones de marca Voltaren (izquierda) y Apronax, con las soluciones acuosas de las sales de plata, cobre, hierro y cobalto.

Tabla 3. Reacciones colorimétricas de AINES con reactivos de Mandelin, Marquis, Erdman y Fred

AINES	REACTIVO DE MANDELIN			REACTIVO DE MARQUIS		
	Estándar secundario	Genérico	Tabletas de marca	Estándar secundario	Genérico	Tabletas de marca
Ácido acetil salicílico	–	–	verde oscuro BAYER	rojizo	rojizo	rojizo BAYER
Diclofenaco sódico	morado	morado MEDIFARMA	morado NOVARTIS	–	MEDIFARMA	NOVARTIS
Ibuprofeno	ocre amarillo	ocre amarillo FARMINDUSTRIA	ocre amarillo OMEGA LAB.	–	FARMINDUSTRIA	OMEGA LAB.
Naproxeno	violeta	violeta NAT. Y GEN.	violeta BAYER	marrón	marrón NAT. Y GEN.	marrón BAYER
AINES	REACTIVO DE ERDMAN			REACTIVO DE FRED		
	Estándar secundario	Genérico	Tabletas de marca	Estándar secundario	Genérico	Tabletas de marca
Ácido acetil salicílico	amarillo tenue	amarillo tenue	amarillo tenue BAYER	–	rosado tenue	rosado tenue BAYER
Diclofenaco sódico	morado	morado MEDIFARMA	morado NOVARTIS	rosado	MEDIFARMA	Rosado NOVARTIS
Ibuprofeno	rosado tenue	rosado tenue FARMINDUSTRIA	rosado tenue OMEGA LAB.	–	FARMINDUSTRIA	OMEGA LAB.
Naproxeno	verde oscuro	verde oscuro NAT. Y GEN.	verde oscuro BAYER	amarillo intenso	morado tenue NAT. Y GEN.	morado tenue BAYER

Tabla 4. Reacciones en tubo de prueba con solución acuosa 4mg/4mL de los estándares secundarios de diclofenaco sódico y naproxeno sódico y sus correspondientes productos de marca, Voltaren y Apronax en tabletas.

Reactivo	Estándar secundario	Aspecto del producto	Presentación farmacéutica	Aspecto del producto
AgNO ₃ 0.1N	Diclofenaco sódico tabletas	Opalescente blanco	Voltaren tabletas	Opalescente blanco
CuSO ₄ 0.5N		Opalescente verde claro		Opalescente verde claro
FeCl ₃ 0.1 N		Opalescente pardo claro		Opalescente pardo claro
CoCl ₂ 0.5N		Opalescente blanco rosado		Opalescente blanco rosado
AgNO ₃ 0.1N	Naproxeno sódico tabletas	Caseoso blanco	Apronax tabletas	Caseoso blanco
CuSO ₄ 0.5N		Caseoso verde brillante		Caseoso verde brillante
FeCl ₃ 0.1 N		Caseoso marfil oscuro		Caseoso marfil claro
CoCl ₂ 0.5N		Caseoso blanco rosado		Caseoso blanco rosado

Tercera etapa del análisis secuencial: Identificación de AINES utilizando solución acuosa del complejo tiocianato de cobalto.

En la figura 2 se presenta los cristales obtenidos por reacción del complejo tiocianato de cobalto con ampollas conteniendo 75mg/3mL de diclofenaco sódico tanto en muestra de estándar secundario, tabletas de 50 mg y ampollas de 75 mg/3mL procedentes de laboratorios nacionales y extranjeros.

El tiocianato de cobalto reaccionó con diclofenaco de sodio en ampollas procedentes de diferentes laboratorios nacionales y extranjeros formándose laminillas cuadrangulares de color rosado; algunas veces, estas laminillas se observaron después de 24 horas (Laboratorios LABOT) y fueron separadas por filtración. Cuando secó el papel de filtro al medio ambiente, se observó laminillas con brillo metálico, en algunos casos, toman coloración celeste.



Figura 2. A Tiocianato de cobalto con solución acuosa de diclofenaco sódico, 4mg/4mL, con pocas laminillas; B reacción con ampollas de diclofenaco 75mg/3+2 mL procedentes de China y Colombia; C filtrados cristalizados obtenidos por reacción de tiocianato de cobalto con diclofenaco sódico en ampollas 75mg/3+2 mL provenientes de laboratorios nacionales y extranjeros.



Figura 3. Cristales formados por reacción de AINES con tiocianato de cobalto (III); **A** laminares cuadrangulares con diclofenaco sódico 75mg/3mL; **B** monoclinico con ibuprofeno 75mg/5mL; **C** aciculares con naproxeno sódico 75mg/5mL observados al microscopio 10x10.

DISCUSIÓN

Los AINES analizados son ácidos débiles, con pKa menor a 5, y permanecen disociados hasta un pH 2 unidades por encima de su pKa¹³. Su naturaleza ácida se debe a la presencia del grupo funcional carboxilo -COOH, y en el caso de ibuprofeno y naproxeno, el átomo de carbono con el grupo carboxilo también se une a un grupo metilo -CH₃, cuyo enlace es más débil, pero al atraer electrones intensifica las propiedades ácidas y facilita el desprendimiento del protón¹⁴, lo cual favorece su disolución en etanol y valoración con el método volumétrico ácido-base utilizando solución de NaOH 0,1M¹⁵.

De acuerdo a la escala del indicador universal líquido propuesto, el color rojo ligeramente oscuro, sugiere un pH entre 4-5 del estándar secundario de ácido acetil salicílico y sus correspondientes genérico y producto de marca. Para ibuprofeno el color rojo claro indica pH entre 2-3; en cambio, las sales sódicas de diclofenaco y naproxeno por proceso de hidrólisis regeneran parcialmente la base (NaOH), desplazando su pH hacia rango ligeramente alcalino y presentan coloración verde oscura (pH 8). La generación de estos colores demostró que los excipientes no interfieren con la determinación de pH del principio farmacológico.

Los reactivos de Mandelin, Marquis, Erdman y Fred se recomiendan para el análisis de sicotrópicos y estupefacientes, son preparados con ácido sulfúrico concentrado, el cual es agente oxidante y al mismo tiempo agente deshidratante, lo que favorece la condensación de compuestos con formaldehído y otros reactivos, los cuales al oxidarse forman productos coloreados; sin embargo, por los resultados obtenidos descartamos el uso del reactivo de Fred para los cuatro AINES analizados. Solamente con dos o tres de los reactivos restantes, se puede identificar dichos AINES, tanto en muestras de estándares secundarios y presentaciones farmacéuticas en ampollas y tabletas.

Con las soluciones acuosas de sales de metales pesados: AgNO₃ 0,1N, CuSO₄ 0,5N, FeCl₃ 0,1N y CoCl₂ 0,5N el estándar de diclofenaco de sodio y su presentación farmacéutica Voltaren en ampollas generaron precipita-

dos similares y del mismo color, lo cual sugiere que los excipientes no interfieren en la reacción principal. Asimismo, estas sales cuando reaccionaron con el estándar secundario de naproxeno o con el filtrado acuoso de la disolución de las tabletas pulverizadas de Apronax, se obtuvieron precipitados caseosos similares, sugiriendo que los aditivos no interfieren con la reacción principal.

Diclofenaco sódico disuelto en ampollas reaccionó con el complejo de tiocianato de cobalto formando microcristales cuadrangulares de forma característica, demostrando que los aditivos disueltos no interfieren en la reacción principal. Este procedimiento alternativo, es quizás más específico al realizado por Yliev¹⁶, cuando identificó diclofenaco sódico por medio de la reacción redox con bicromato de potasio y ácido sulfúrico u obtuvo productos coloreados con cloruro de hierro (III) o el reactivo de Marquis.

Por otro lado, después de filtrar la suspensión acuosa de las tabletas de Tanderil y Voltaren, previamente trituradas, al secar el papel de filtro se observó una capa fina con brillo metálico argéntico, al parecer, fueron partículas de cobalto reducido.

Para identificar ibuprofeno en tabletas la OMS recomienda tratamiento previo con cloruro de tionilo, hidroxilamina clorhidrato, adición de hidróxido de potasio disuelto en metanol y al filtrado adicionarle cloruro de hierro (III) para obtener una coloración roja¹⁷.

Por nuestra parte, el complejo de tiocianato de cobalto también reaccionó con los estándares de ibuprofeno - a pesar de ser insoluble en agua -, y naproxeno sódico, formando en ambos casos cristales característicos.

Asimismo, para identificar naproxeno sódico las farmacopeas inglesa y española proponen disolver 2 mg del preparado en 2 mL ácido sulfúrico, al líquido amarillo obtenido adicionarle 50 mL de hidrato de cloral, agitar hasta disolución, el color cambia a naranja y después a rojo anaranjado^{18,19}. En cambio, el complejo tiocianato de cobalto es un reactivo grupal que permite autenticar los estándares secundarios de los AINES, más aún combinado con excipientes en algunas de sus presentaciones farmacéuticas, específicamente, tabletas de diclofenaco, naproxeno e ibuprofeno y ampollas de diclofenaco.

El procedimiento analítico cualitativo propuesto es secuencial, económico, rápido y fiable y permite descartar *in situ* algunas presentaciones farmacéuticas fraudulentas adquiridas en lugares informales.

La obtención de cristales por reacción del complejo tiocianato de cobalto con los AINES analizados es un complemento a la identificación preliminar de AINES a nivel forense.

CONCLUSIONES

1. Se identificó diclofenaco sódico en ampollas de laboratorios nacionales y extranjeros por los resultados obtenidos de manera secuencial en cuatro etapas utilizando los reactivos: indicador universal → reactivos de Mandelin, y Erdman → soluciones acuosas de nitrato de plata 0.1N y sulfato de cobre 0.5N → e interacción con el complejo tiocianato de cobalto, con el cual se forman laminillas cuadrangulares visibles al microscopio a 40x.
2. Se identificó naproxeno sódico por la secuencia de resultados con los reactivos: indicador universal → reactivos de Marquis, Mandelin y Erdman → soluciones acuosas de nitrato de plata 0.1N, sulfato de cobre 0.5N y cloruro férrico 0.1N → e interacción con tiocianato de cobalto, con el cual se forman cristales aciculares pequeños, agrupados en abanico, visibles al microscopio a 40x.
3. Se identificó ibuprofeno por la secuencia de resultados con los reactivos: indicador universal → reactivos de Marquis y Mandelin → e interacción con tiocianato de amonio en cuyo caso, se forman cristales triclinicos con bordes redondeados visibles al microscopio a 40x.

AGRADECIMIENTO

Laboratorios MEDIFARMA y CIFARMA por los estándares secundarios y laboratorios de Toxicología y Botánica de la Facultad de Farmacia y Bioquímica - UNMSM.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Food and Drug Administration . The United States Pharmacopoeial Convention. USP 38/NF 33 Pharmacopoeia 2015
2. International meeting of world pharmacopoeias.European Pharmacopoeia 2014.
3. Farmacopea de Rusia [Internet] 2012 [Citado 01 abril 2017] Disponible en: [https://static-2.rosminzdrav.ru/system/.../attaches/.../1.1.6._\(ОФС.1.1.0006.15\).docx?](https://static-2.rosminzdrav.ru/system/.../attaches/.../1.1.6._(ОФС.1.1.0006.15).docx?)
4. Biancucci GF, Gonzáles D, Pérez A, Ridolfi A, Stobl A. "Manual de procedimientos analíticos toxicológicos para labora-

torios de baja complejidad" OMS International programme on chemical safety. Argentina 2007 p. 7, 8.

5. Doyle WM. Principles and applications of Fourier Transform Infrared (FTIR) Process Analysis. Technical Note AN-906 Rev. C [Citado 11 enero 2018] Disponible en <https://www.scribd.com/document/339382282/AN-906>
6. Boricievich SN, Verjovienko TV, Fedosienko AL. Primenenye metoda microcrystaloscopyi pri ximiko-toksikologicheskome issledovanii preparatov grupyi NPVS Zdarovia y okryraiushaya zreda. GUPHMB. Minsk 2012. Vuipusk 21: ctr. 554-558. Disponible en: <https://www.bsmu.by/files/b578f85c334478b-15f92399ddf8aa308/>
7. Darbinian A R. Farmashevchieskaya ximia rabochaya programma. 2015. Disponible en www.csmu.edu.ua/.../Рабочая%20программа%20дисциплины%20ФАРМАЦЕВТИЧЕ.
8. Moreno Exebio LE, Rodriguez J, Sayritupac F. Los medicamentos falsificados en Perú. Rev Panam Salud Pública. 2010;27(2):138-43.
9. Lurie J. Handbook of Analytical Chemistry . 2 ed. MIR Publishers Moscow;1975.
10. Kalyokin RA Identifikatshia y ustanoblenue podlinnosti lekarsvennix esredvov gruppi neuroleptikov proizvodnij benzamida pri ispolzovani xromogennij reaksy. Vestnik. ISKCON Univ. CEP Ximia. 2012 T.53.N°5 ctr.350-53.
11. Senov P.L. Rukovodstvo k laboratornim zaniatiyam po farmashevsticheskoi ximii. Yzdatelstvo Medizina Mazkva 1978 ct.122.
12. Pozdniakova VT. Analiz mikrokrystaloskopicheskoy farmatezhevchieskoy preparatov y yadov . Yzdatelstvo Medizina Mazkva 1968 ct.38.
13. AntoniĆ J, Heath E. Determination of NSAIDs in river sediment samples Anal Bioanal Chem 2007, Vol 387(4): 1337-1342.
14. Potapov VM, Tatarinchik SN. Química Orgánica. Edit. MIR Moscú; 1976. p 257-259.
15. Arzamashev AP. Manual de prácticas de laboratorio de Química Farmacéutica Edit. Medicina Moscú; 1987. 70-71 p.
16. Yliev KY, Kobelieva TA, Sichko AY. Análisis químico del nuevo medicamento "Anediklozol". Investigaciones Fundamentales 2015, Vol 2 (2): 323-329. [Citado 28 octubre 2018]. Disponible en: <https://www.fundamental-research.ru/ru/article/view?id=36810>
17. Portal de Información-Medicamentos Esenciales y Productos de Salud Basic tests for pharmaceutical dosage forms [Internet] OMS – GENEVA 1991 [Citado 01 de noviembre 2017] Recuperado a partir de apps.who.int/medicinedocs/pdf/h1794e/h1794e.pdf .
18. Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Real Farmacopea 1997.
19. Department of Health Scottish Office. British Pharmacopoeia 1999.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Fuente de financiamiento: Autofinanciado