

Uso de la difracción de rayos X en la caracterización de fármacos. Caso del ReumArtrit Plus, el ReumArtrit Simplex y el Flexdol, productos utilizados en el tratamiento de enfermedades articulares

Use of X-ray Diffraction in the Characterization of Pharmaceuticals. The case of Reumartrit Plus, Reumartrit Simplex and Flexdol, products used in the treatment of joint diseases

JINES CONTRERAS¹, JOSÉ MIGUEL DELGADO¹, GRACIELA DÍAZ DE DELGADO¹,
JOSÉ A HENAO², JOSÉ L PINTO²

RESUMEN

Se presenta el estudio realizado al ReumArtrit Plus, al ReumArtrit Simplex y al Flexdol, productos supuestamente naturales y homeopáticos, utilizados como antiinflamatorios y regeneradores músculoarticulares en enfermedades del sistema esquelético, usando técnicas de difracción de rayos X en muestras policristalinas. A pesar que la venta del ReumArtrit Plus y el ReumArtrit Simplex está prohibida, tanto en Venezuela como en Colombia la demanda de estos productos sigue siendo muy alta. En los últimos meses se ha estado comercializando a través de internet y en tiendas naturistas el Flexdol, sobre el que no existe una prohibición de comercialización. El análisis de los patrones de difracción registrados en tabletas adquiridas en el mercado, sin prescripción, mostró la presencia de diclofenaco sódico y prednisolona, junto a la lactosa hidratada y talco, como excipientes. Los principios activos encontrados no se corresponden con los reportados en los envases de dichos productos. Además, estos compuestos son de origen sintético. Uno de ellos es un fármaco esteroideo perteneciente al grupo de los corticoides (prednisolona), un producto de uso delicado que debe ser administrado bajo prescripción y estricta vigilancia médica.

Palabras clave: Difracción de Rayos X, ReumArtrit Plus, ReumArtrit Simplex, Flexdol.

ABSTRACT

The use of X-ray powder diffraction techniques in the identification of the components of two products used for medicinal purposes is shown. The study of Reumartrit Plus/Reumartrit Simplex and Flexdol, products alleged to be natural and homeopathic remedies used as anti-inflammatory and articular regenerative medicines, is presented. Although the sale of Reumartrit Plus and Reumartrit Simplex is prohibited, the demand for these products is still very high, both in Venezuela and in Colombia. In the last few months Flexdol, which has not been banned yet, has been extensively commercialized through the internet and in natural products stores. The analysis of the recorded powder diffraction patterns obtained from the commercial products, purchased without prescription, showed the presence of sodium diclofenac and prednisolone, along with hydrated lactose and talc as excipients. The active principles found do not correspond to those reported in the package. Furthermore, these compounds are of synthetic origin. One is a steroid belonging to the group of corticosteroids (prednisolone), a product of sensitive use which must be administered by prescription and under strict medical supervision.

Key words: X-Ray Diffraction, ReumArtrit Plus, ReumArtrit Simplex, Flexdol

¹ Laboratorio de Cristalografía-LNDRX, Departamento de Química, Facultad de Ciencias, Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela.

² Laboratorio de Difracción de Rayos X de la Escuela de Química, Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga, Colombia.

Autor para la correspondencia: Prof. José Miguel Delgado: 0274-2401410, 0414-3743438.
miguel@ula.ve, jmdq2000@gmail.com

Introducción

Una importante fracción de especialidades farmacéuticas se presenta en el estado sólido como tabletas, grageas, cápsulas, etc. En el proceso de caracterización y control de calidad de materiales farmacéuticos se utilizan comúnmente métodos analíticos que requieren la disolución de los materiales bajo estudio. Sin embargo, debido a fenómenos propios del estado sólido, resulta más apropiado usar técnicas que permitan realizar la caracterización y el control de calidad directamente en el mismo estado sólido.

A través de los años, el desarrollo de las técnicas de difracción de rayos X las ha consolidado como una de las técnicas más poderosas y útiles en la caracterización de materiales sólidos de diversa naturaleza. Estas técnicas proporcionan la información más precisa sobre la naturaleza y la disposición, en el espacio tridimensional, de los átomos y moléculas que conforman la estructura de cualquier material cristalino (Dinnebier y Billinge, 2008). En particular, la difracción de rayos X de muestras policristalinas permite identificar de manera precisa los componentes de dichos productos farmacéuticos, tanto el principio activo como los excipientes que lo acompañan.

Cuando se hace incidir un haz de rayos X sobre una muestra cristalina, en un difractómetro de rayos X de muestras policristalinas, se registra dicha interacción en lo que comúnmente se denomina Patrón de Difracción. Como cada material cristalino tiene su propio patrón de difracción, a éste se le considera su huella dactilar. La identificación del patrón de difracción de un dado material se realiza comparando, mediante métodos computacionales, el patrón registrado con patrones de difracción contenidos en el Banco de Datos del ICDD (*International Centre for Diffraction Data*) (Kabekkodu, 2014a) que contiene más de 700.000 patrones de difracción de diversos materiales. Si en una muestra existe más de un compuesto cristalino, cada uno de ellos produce su propio patrón de difracción, independientemente de los otros. Ello permite determinar todos los componentes cristalinos de la muestra.

En los últimos años se ha incrementado la utilización de medicamentos alternativos, de distinta naturaleza, para el tratamiento de diversas dolencias. Un crecimiento particular han experimentado los productos que se presentan como «naturales» ya que existe la creencia, en importantes sectores de la población, de que los productos naturales son mejores que los de origen sintético. Aunque en algunas formulaciones se utilizan compuestos naturales de reconocida acción terapéutica, no es extraño encontrar su uso con fines esencialmente lucrativos. En estos casos, quienes producen dichas formulaciones no

acatan las regulaciones legales vigentes en materia de control y calidad de medicamentos. Por otra parte, en algunas de las presentaciones que han aparecido en el mercado se anuncia que contienen productos naturales, para captar la atención de los sectores de la población antes mencionados, cuando en realidad contienen compuestos de origen sintético. En la elaboración de una fracción importante de esos productos no se realizan los análisis correspondientes, por lo que no se precisa ni la naturaleza de los compuestos que lo constituyen ni la dosis en que se encuentran. De igual manera, muchos de esos productos no tienen el registro sanitario requerido por el ente oficial correspondiente. En algunos, se provee falsa información al respecto. Generalmente no muestran información fidedigna sobre el lugar y fecha de fabricación.

Motivados por la preocupación de los Doctores Juan Abelló y Tibisay Molina, médicos especialistas del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes (IAHULA), por el comportamiento observado en algunos pacientes que venían padeciendo dolencias artríticas luego del uso inconsulto de un producto denominado ReumArtrit, se realizó el estudio de dicho producto. Abelló y Molina observaron rápidas y notables mejorías en los pacientes que manifestaron haber tomado ReumArtrit en sus dos presentaciones: ReumArtrit Plus y ReumArtrit Simplex. Sin embargo, en muchos de ellos también se manifestaron serios efectos secundarios. Según la presentación de los productos adquiridos, éstos están indicados «para combatir la artritis, el reumatismo, la gota, la espondilitis, la osteoporosis, desgarres, torceduras, tendinitis y bursitis, ácido úrico y artrosis». A pesar que la venta del ReumArtrit Plus y el ReumArtrit Simplex está prohibida, se sigue comercializando amplia y libremente tanto en Venezuela como en Colombia. Ello a pesar que en Venezuela el Instituto Nacional de Higiene «Rafael Rangel» (INHRR), institución adscrita al Ministerio del Poder Popular para la Salud, quien certifica y acredita las formulaciones farmacéuticas que se expenden en el país, publicó una alerta nacional indicando que ambos productos son ilícitos (INHRR, 2011). Afirma el INHRR que «... existe una diversidad de productos con el nombre de ReumArtrit Plus y Simplex, que difieren en composición declarada, fabricantes y número de registro sanitario indicado, que son productos ilícitos. La mencionada alerta se hace extensiva a los fines de evitar el consumo del producto ReumArtrit Plus y Simplex». El INHRR también señala que esos productos no tienen registro sanitario. En el mercado de los «Productos Naturales y Homeopáticos», también se expende un producto, con características similares, denominado Flexdol. Aunque sobre éste no existe prohibición alguna, se consideró de interés analizar dicho producto.

En el presente trabajo se caracterizó el ReumArtrit Plus, el ReumArtrit Simplex y el Flexdol, usando difracción de rayos X de muestras policristalinas. Las cajas de ReumArtrit encontradas en el mercado, tanto en Venezuela como en Colombia, muestran por un lado que contienen ReumArtrit Plus mientras que en la cara opuesta indican que contienen ReumArtrit Simplex (Figura 1a). En dichas cajas se encuentran dos frascos, uno de ReumArtrit Plus y uno de ReumArtrit Simplex, como los que se muestran en la Figura 1b. Cada frasco contiene 15 comprimidos. Por otra parte, las cajas de Flexdol poseen el mismo diseño en ambos lados. Sin embargo, el diseño de las cajas adquiridas en Venezuela difiere ligeramente del diseño de las adquiridas en Colombia (Figura 2a). De igual manera, cada caja de Flexdol contiene dos frascos: uno etiquetado Flex y otro etiquetado Dol, con 20 comprimidos cada uno. Estos frascos muestran diseños ligeramente diferentes en las presentaciones encontradas en Colombia y Venezuela, como se muestra en la Figura 2b.



(a)



(b)

Figura 1. (a) Presentación comercial analizada del ReumArtrit Plus y el ReumArtrit Simplex. (b) Frascos de ReumArtrit Plus y el ReumArtrit Simplex contenidos en la caja de ReumArtrit.



(a)



(b)

Figura 2. (a) Presentaciones comerciales analizadas del Flexdol, adquiridas en Colombia y Venezuela, respectivamente. (b) Frascos de Flex y Dol contenidos en las cajas de Flexdol, adquiridas en Colombia (izq.) y Venezuela (der.).

Este estudio se realiza en el marco de una de las líneas de investigación de mayor interés desarrolladas en los últimos años en el Laboratorio de Cristalografía de la Universidad de Los Andes. Los resultados obtenidos en el estudio de principios farmacéuticamente activos han sido publicados en revistas especializadas en el área de caracterización de materiales mediante técnicas de difracción de rayos X (Toro y col., 2013; Toro y col., 2014; Dugarte y col., 2014)

Materiales y métodos

Tabletas de ReumArtrit Plus, ReumArtrit Simplex, Flex y Dol se pulverizaron adecuadamente en un mortero de ágata. Parte de cada molienda se transfirió a un portamuestra para el registro del patrón de difracción de rayos X de cada producto. Los patrones de difracción se registraron a temperatura ambiente en un difractoro Bruker D8 Advance, con geometría Bragg-Brentano, radiación de $\text{CuK}\alpha$ ($\lambda=1,54184 \text{ \AA}$), operado a 40 kV y 30 mA, en las mismas condiciones. Se usó una rendija de divergencia variable de 1 mm y una rendija receptora fija en 0,2 mm. El barrido fue de $2^\circ \leq 2\theta \leq 50^\circ$, en pasos de $0,0153^\circ$ (2θ) con tiempo de exposición de 1 s/paso. Para el análisis de los patrones se usó el programa *Xpert High Score Plus* (PANalytical, 2004) y el programa *Sleeve+* del *PDF-4/Organics* (Kabekkodu, 2014b)

Resultados y discusión

El análisis de los patrones de difracción registrados, realizado con el programa *X Pert High Score Plus* (PANalytical, 2004) y el programa *Sieve+* del *PDF-4/Organics* (Kabekkodu, 2014b), que se muestran en las Figuras 3-6, evidenció la presencia de los

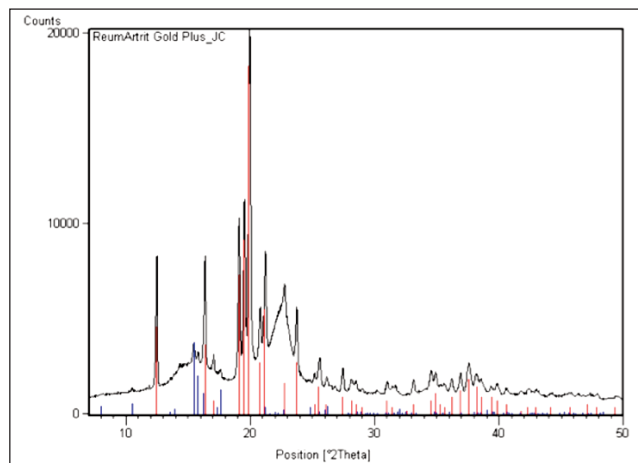


Figura 3. Patrón de Difracción de Rayos X registrado para el ReumArtrit Plus.

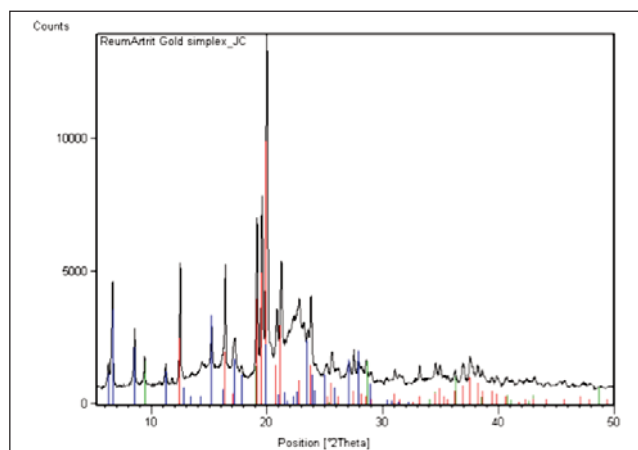


Figura 4. Patrón de Difracción de Rayos X registrado para el ReumArtrit Simplex.

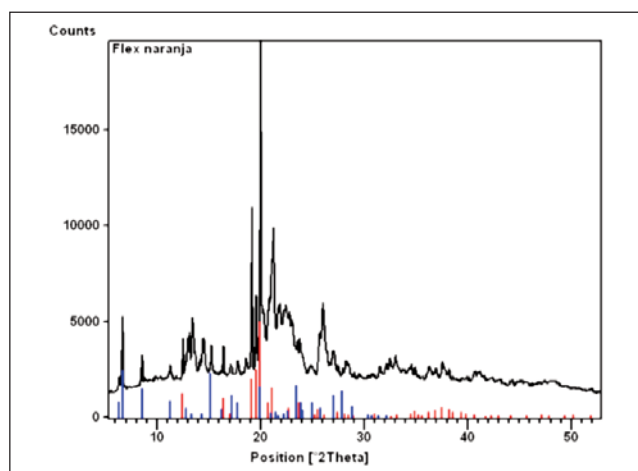


Figura 5. Patrón de Difracción de Rayos X registrado para el Flex.

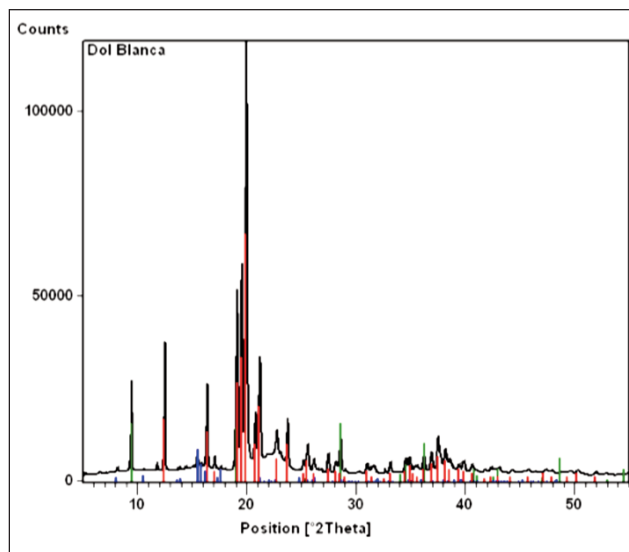


Figura 6. Patrón de Difracción de Rayos X registrado para el Dol.

Tabla I

Componentes Identificados en el ReumArtrit Plus y el ReumArtrit Simplex

	ReumArtrit Simplex	ReumArtrit Plus
Componente	Lactosa hidratada: PDF 00-027-1947 (C ₁₂ H ₂₂ O ₁₁ ·H ₂ O) líneas rojas	Lactosa hidratada: PDF 00-027-1947 (C ₁₂ H ₂₂ O ₁₁ ·H ₂ O) líneas rojas
	Diclofenaco sódico: PDF 00-039-1684 (C ₁₄ H ₁₀ C ₁₂ NO ₂ Na) líneas azules	Prednisolona: PDF 00-015-0952 (C ₂₁ H ₂₈ O ₅) líneas azules
	Talco: PDF 00-013-0558 (Mg ₃ Si ₄ O ₁₀ (OH) ₂) líneas verdes	

Tabla II

Componentes Identificados en el Flex y en el Dol

	Flex	Dol
Componente	Lactosa hidratada: PDF 00-027-1947 (C ₁₂ H ₂₂ O ₁₁ ·H ₂ O) líneas rojas	Lactosa hidratada: PDF 00-027-1947 (C ₁₂ H ₂₂ O ₁₁ ·H ₂ O) líneas rojas
	Diclofenaco sódico: PDF 00-039-1684 (C ₁₄ H ₁₀ C ₁₂ NO ₂ Na) líneas azules	Prednisolona: PDF 00-015-0952 (C ₂₁ H ₂₈ O ₅) líneas azules
		Talco: PDF 00-013-0558 (Mg ₃ Si ₄ O ₁₀ (OH) ₂) líneas verdes

componentes contenidos en las Tablas I y II. Los patrones de difracción también evidencian la presencia de material amorfo. Los componentes encontrados no se corresponden con los señalados en la información que acompaña a los productos examinados.

Las Figuras 7a y 7b contienen imágenes de las dos caras del material impreso que acompaña al ReumArtrit. Por una cara del inserto (Figura 7a) se señala que el ReumArtrit Simplex contiene «Traumel», «Estocla» y un «vehículo» no identificado. En la Farmacopea existe el Traumeel® S (con doble «e» y una «S» adicional) y no el «Traumel». El Traumeel® S no es un componente. Es un producto homeopático registrado en Alemania que contiene una combinación de minerales y extractos biológicos (Schneider, 2011). Se utiliza para tratar dolores e inflamaciones asociadas a traumatismos y a procesos degenerativos. Sobre el «Estocla» no se ha conseguido referencia alguna digna de crédito.



(a)



(b)

Figura 7. (a) Cara del material impreso que señala la composición del ReumArtrit Simplex. (b) Cara del material impreso que señala la composición del ReumArtrit Plus.

Por la otra cara del material impreso que se encontró en la caja del ReumArtrit (Figura 7b) se afirma que el ReumArtrit Plus contiene «Artrocel» y «Sticta», además de un «Vehículo» no identificado. El «Artrocel» no es un componente *per se*. Es el nombre comercial de un medicamento que se prescribe como analgésico, cuyo principio activo es el clorhidrato de procaína (o novocaína) (Budavari, 2006). Por otra parte, el término «Sticta» se refiere a un género de líquenes, común en zonas montañosas húmedas de elevaciones medianas a altas. Entre los homeopáticos es muy conocido el término *Sticta pulmonaria* ya que con él se refiere a una formulación utilizada como remedio homeopático recomendado para tratar afecciones de las vías respiratorias (Homeopatía, 2014).

En la mencionada caja se señala: «Elaborado por Laboratorios Natures (sic) Plus Caracas Venezuela registrado en MS bajo el No. 5220012-4-600».

Se debe mencionar que en el material impreso que acompañaba a otras cajas examinadas se señalan componentes distintos. En uno de ellos, los nombres señalados como constituyentes del ReumArtrit Simplex son: colágeno, avena, ortiga, calcio y magnesio.

En el material impreso que acompaña el Flexdol adquirido en Colombia se señala que los componentes del Flex son: Cartílago de tiburón, Sauce blanco, Maytenus, Urticaria tormentosa, Sulfato de condroitina, Stocla y un Vehículo (Figura 8). En el lado opuesto de dicho material se señala que los componentes del Dol son: sulfato de glucosamina, Chamomilla, Salix alba, Coffea cruda, Artrocel, Sticta y un vehículo (Figura 8). En contraste, para el Flexdol adquirido en Venezuela (Figura 9) no se distingue entre los componentes del Flex y del Dol. Se señala para el «Flexdol» los mismos componentes anteriormente mencionados para el Flex (Figura 9).



Figura 8. Caras del Material impreso que señala la composición del Flex (izq.) y Dol (der.) del Flexdol adquirido en Colombia.



Figura 9. Caras del material impreso que acompaña al Flexdol adquirido en Venezuela.

Los compuestos encontrados en las muestras analizadas de ReumArtrit Plus, ReumArtrit Simplex, Flex y Dol, que se presentan en las Tablas I y II, son principios farmacéuticamente activos (PFAs) de origen sintético. Los PFAs presentes en el ReumArtrit Simplex son los mismos encontrados en el Flex mientras que los encontrados en el ReumArtrit Plus están presentes en el Dol. Llama particularmente la atención la presencia de la prednisolona, un fármaco esteroideo perteneciente al grupo de los corticoides, que se encontró en el ReumArtrit Plus y en el Dol. Este es un fármaco de uso delicado que debe ser administrado bajo prescripción y estricta vigilancia médica. El diclofenaco sódico, encontrado en el ReumArtrit Simplex y en el Flex, es un principio activo de origen no esteroideo, comúnmente prescrito como antiinflamatorio y analgésico. También están presentes la lactosa hidratada y el talco, compuestos utilizados frecuentemente como excipientes en la manufactura de tabletas o cápsulas.

Conclusiones

En este trabajo se demuestra la utilidad de la difracción de Rayos X en muestras policristalinas en la identificación de los componentes de productos de uso farmacéutico. Los patrones de Difracción de Rayos X en muestras policristalinas de productos co-

mercializados, como naturales y homeopáticos, bajo los nombres de ReumArtrit Simplex, ReumArtrit Plus y Flexdol permitieron identificar la presencia de prednisolona y diclofenaco sódico, junto a la lactosa hidratada y talco. Los principios activos encontrados no se corresponden con los señalados por el fabricante de dichos productos. Ambos componentes son sintéticos por lo que no pueden ser considerados naturales. Adicionalmente, estos componentes tampoco pueden ser considerados como homeopáticos. El análisis realizado a los productos antes mencionados evidencia la necesidad de monitorear la calidad de los productos farmacéuticos que se expenden en nuestros países. Como los productos estudiados, seguramente existen otros que no cumplen con las disposiciones legales correspondientes y constituyen falsificaciones que pueden causarle daños irreparables a la población que los consumen. Sin duda que la difracción de rayos X es una poderosa técnica que permite la identificación de los componentes de esos productos, en la misma forma como se comercializan.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido posible gracias al proyecto LAB-97000821 del FONACIT (Laboratorio Nacional de Difracción de Rayos-X) y al CDCHT-ULA. Los autores agradecen a los Doctores Juan Abelló y Tibisay Molina (IAHULA) por el interés en este estudio.

Referencias bibliográficas

- Budavari S, O'Neal MJ, Smith A, Heckelman PE, Kinneary JF. 2006. The Merck Index: An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals. Eds. 14th ed. Whitehouse Station (NJ): Merck & Co. Entry 7757.
- Dinnebier RE, Billinge SJL. Powder Diffraction: Theory and Practice. Cambridge, UK: RSC Publishing; 2008.
- Dugarte A, Contreras J, Díaz de Delgado G, Delgado JM, Pinto JL, Henao JA. 2014. X-ray powder diffraction data of the antifungal agents Clotrimazole and Fluconazole. Powder Diffract 29 (3): 289-294.
- Homeopatía. 2014. Métodos terapéuticos naturales. Disponible en: <http://www.guiadelahomeopatia.com/tratamientos/sticta-pulmonaria/> (Consultado 4 de mayo de 2015).
- Kabekkodu S. 2014a. Ed. PDF-4+ 2014 (Database). International Centre for Diffraction Data, Newtown Square, PA, USA.
- Kabekkodu S. 2014b. Ed. PDF-4/Organics 2014 (Database). International Centre for Diffraction Data, Newtown Square, PA, USA.

- INHRR. 2011. Instituto Nacional de Higiene «Rafael Rangel». REUMARTRIT PLUS Y SIMPLEX, Medicamentos Ilícitos. Disponible en: http://www.inhrr.gob.ve/pdf/rc_pdf/pdf_ce/010_2011_AS.pdf (Consultado 4 de mayo de 2015).
- PANalytical. 2004. *XPert High Score Plus*, PANalytical B. V. Almelo, The Netherlands.
- Schneider C. 2011. Traumeel – an emerging option to nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the management of acute musculoskeletal injuries. *Inter J Gen Med* 4: 225-234.
- Toro R, Bruno-Colmenárez J, Díaz de Delgado G, Delgado JM. 2013. Structural characterization of a new form of Clenbuterol, a well-known decongestant and bronchodilator also used as a performance-enhancing drug. *Powder Diffract* 28 (2): 63-67.
- Toro R, Contreras J, Díaz de Delgado G, Delgado JM, Pinto JL, Henao JA. 2014. Three new structural forms of Thiocolchicoside, a muscle relaxant, as shown by X-ray powder diffraction. *Powder Diffract* 29 (1): 62-68.