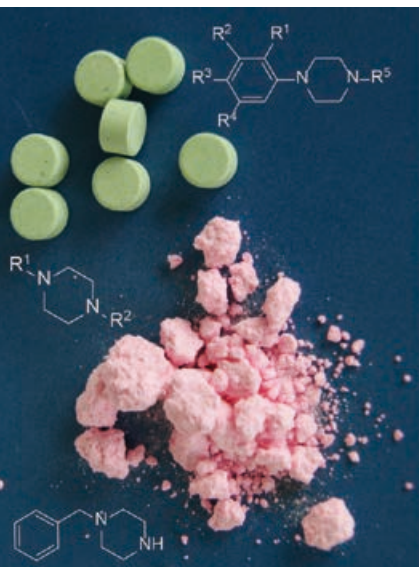




UNODC

Oficina de las Naciones Unidas
contra la Droga y el Delito



Métodos recomendados para la identificación y el análisis de las piperazinas en los materiales incautados

MANUAL PARA USO DE LOS LABORATORIOS NACIONALES
DE ANÁLISIS DE DROGAS

Créditos de la foto:

Fototeca de la UNODC/Ioulia Kondratovitch; Alessandro Scotti.

Sección de Laboratorio y Asuntos Científicos
OFICINA DE LAS NACIONES UNIDAS CONTRA LA DROGA Y EL DELITO
Viena

Métodos recomendados para la identificación y el análisis de las piperazinas en los materiales incautados

MANUAL PARA USO DE LOS LABORATORIOS NACIONALES
DE ANÁLISIS DE DROGAS



NACIONES UNIDAS
Nueva York, 2013

Nota

Las condiciones operacionales y experimentales se basan en los materiales de referencia originales, incluidos los métodos no publicados, validados y usados en determinados laboratorios nacionales, con arreglo a la lista de referencias proporcionada. En muchos casos, podrán obtenerse resultados comparables en otras condiciones y utilizando productos comerciales distintos de los mencionados, pero toda modificación deberá validarse antes de su uso habitual en el laboratorio.

ST/NAR/47

Original: inglés

© Naciones Unidas, noviembre de 2013. Reservados todos los derechos en todo el mundo.

Las denominaciones empleadas en esta publicación y la forma en que aparecen presentados los datos que contiene no implican juicio alguno por parte de la Secretaría sobre la condición jurídica de ningún país, territorio, ciudad o zona, o de sus autoridades, o sobre el trazado de sus fronteras o límites. La mención de nombres de empresas y productos comerciales no implica su aprobación por parte de las Naciones Unidas.

Producción editorial: Sección de Servicios en Inglés, Publicaciones y Biblioteca, Oficina de las Naciones Unidas en Viena.

Agradecimientos

La Sección de Laboratorio y Asuntos Científicos de la UNODC, presidida por el Dr. Justice Tettey, desea expresar su reconocimiento y gratitud a la Sra. Pamela Smith por la preparación del primer proyecto del presente manual.

La Sección de Laboratorio y Asuntos Científicos desea también dar las gracias al Sr. Jeffery Comparin, del Organismo de Lucha contra las Drogas de los Estados Unidos, el Sr. Paul Loo, el Sr. Chad Mehaux y la Sra. Valérie Bélisle, del Organismo de Servicios de Fronteras del Canadá, y el Dr. Mark Baron, de la Universidad de Lincoln, Reino Unido, por su examen especializado y su valiosa contribución.

La preparación del presente manual fue coordinada por el Dr. Conor Crean, y se agradecen las aportaciones del personal y los pasantes de la UNODC, la Sra. Bridgette Webb y el Sr. Diego Pazos.

Índice

	Página
1. Introducción	1
1.1 Antecedentes	1
1.2 Finalidad y uso del <i>Manual</i>	2
2. Aspectos generales	5
2.1 Descripción de compuestos puros	5
2.2 Usos lícitos	8
2.3 Situación relativa a la fiscalización	8
2.4 Productos y usos ilícitos	8
2.5 Farmacología	9
3. Fabricación ilícita de piperazinas	11
3.1 Fabricación ilícita	11
4. Análisis cualitativo y cuantitativo de los materiales que contienen piperazinas	13
4.1 Muestreo	13
4.2 Solubilidad	14
4.3 Ensayos presuntivos	14
4.4 Pruebas microcristalinas	19
4.5 Cromatografía en capa delgada (CCD)	22
4.6 Cromatografía en fase gaseosa (CG) con detector de ionización de llama (CG-FID)	26
4.7 Cromatografía en fase gaseosa-espectrometría de masas (CG-EM)	28
4.8 Cromatografía en fase gaseosa-detección por rayos infrarrojos (CG-IRD) [39, 40]	32
4.9 Cromatografía en fase líquida de alto rendimiento (CLAR)	33
4.10 Electroforesis capilar (EC)	36
4.11 Espectroscopia infrarroja con transformada de Fourier (EITF)	37
5. Información sobre las colecciones de referencia	39
5.1 Espectrofotometría ultravioleta (UV)	39
5.2 Datos de CG-EM de algunas piperazinas	40
Otras publicaciones de interés	41
Referencias bibliográficas	47

1. Introducción

1.1 Antecedentes

La piperazina, compuesto heterocíclico con un anillo de seis miembros que contiene dos nitrógenos en las posiciones 1 y 4, es un miembro cíclico del grupo de moléculas de las etilenodiaminas [1, 2]. El uso indebido de derivados sustituidos de la piperazina se notificó en los Estados Unidos en 1996 por primera vez, y desde entonces se ha difundido a países de todo el mundo [3]. El uso en gran escala de derivados sintéticos de la piperazina como sustitutos o simuladores del “éxtasis” comenzó en Nueva Zelandia a principios de los años 2000 y se generalizó en Europa después de 2004 [4].

El primer derivado de la piperazina que apareció fue la 1-bencilpiperazina (BZP), miembro de un grupo de piperazinas sustituidas con fenilos y bencilos cuyo consumo está muy extendido en todo el mundo, especialmente en los mercados tradicionales de 3,4-metilendioximetanfetamina (MDMA). Otras piperazinas ampliamente utilizadas son la 1-(3-clorofenil)piperazina (*m*CPP) y la 1-(3-trifluorometilfenil)piperazina (TFMPP), esta última, por lo general, en combinación con la BZP.

La propia BZP es un estimulante del sistema nervioso central con una potencia equivalente al 10 % de la de la d-anfetamina [4]. Se ha señalado que estimula la liberación de dopamina, noradrenalina y serotonina, e inhibe también su reabsorción. Así pues, esta sustancia simula los efectos de la anfetamina y se encuentra principalmente en forma de tabletas, ya sea por sí sola o en combinación con otras piperazinas o con anfetamina, cocaína, cetamina o MDMA.

Ni la BZP ni ninguna otra piperazina sustituida figura en las Listas del Convenio sobre Sustancias Sicotrópicas de 1971 de las Naciones Unidas. Sin embargo, en 2007 la Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes (JIFE) pidió a la Organización Mundial de la Salud (OMS) que estudiara la posibilidad de evaluar los compuestos derivados de la piperazina con miras a incluirlos en las Listas del Convenio de 1971. En forma independiente, muchos países han introducido legislación para fiscalizar el uso de la BZP. Entre ellos figuran los Estados Unidos y los países de la Unión Europea (UE), que propusieron la inclusión de la BZP entre las sustancias fiscalizadas en la UE en 2008, tras una evaluación del riesgo realizada con el sistema de alerta temprana del Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías (EMCDDA) [5].

1.2 Finalidad y uso del *Manual*

El presente *Manual* forma parte de una serie de publicaciones similares que tratan de la identificación y el análisis de diversas clases de drogas sometidas a fiscalización internacional. Estos manuales son el resultado de un programa llevado a cabo por la UNODC desde el comienzo del decenio de 1980 con el fin de armonizar y establecer los métodos recomendados de análisis para uso de los laboratorios nacionales de análisis de drogas.

El presente *Manual* se preparó teniendo en cuenta la resolución 55/1 de la Comisión de Estupeficientes, de 2012, titulada “Promoción de la cooperación internacional para enfrentar los problemas planteados por las nuevas sustancias psicoactivas”, en que se alienta a la Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito y a otras organizaciones internacionales pertinentes a que, previa petición, presten asistencia técnica a los Estados Miembros, incluso respaldando su capacidad en la esfera forense y toxicológica, para responder a los problemas que plantean las nuevas sustancias psicoactivas.

De conformidad con el objetivo general de la serie, en este manual se presentan técnicas que pueden ayudar a los analistas de drogas a escoger los métodos apropiados para la muestra objeto de examen y proporcionar datos adecuados al fin que se persigue, dejando también un margen para la adaptación al grado de sofisticación de los diferentes laboratorios y a los distintos requisitos legales. La mayoría de los métodos presentados en este manual son métodos validados, que se han utilizado durante años en laboratorios de renombre, así como en estudios interlaboratorios, ejercicios en colaboración y controles de competencia. No obstante, el lector debe tener presente que existen otros métodos, como los descritos en las publicaciones de la ciencia forense, que también pueden producir resultados aceptables. **Todo nuevo método que se vaya a utilizar en un laboratorio deberá validarse y/o verificarse antes de que comience a utilizarse de modo habitual.**

Existen también varios enfoques más complejos, pero estos pueden no ser necesarios en las aplicaciones operacionales de rutina. Por consiguiente, los métodos que aquí se describen deben entenderse como una orientación, y las ligeras modificaciones que se efectúen para ajustarlos a las circunstancias locales no deberán menoscabar la validez de los resultados. La elección de la metodología y el enfoque del análisis, así como la decisión de si se requieren o no métodos adicionales, competen al analista y pueden depender también de la disponibilidad de instrumentación adecuada y del grado de validez legal aceptable como prueba en la jurisdicción en que el analista realice su labor.

Se subraya asimismo la importancia capital de que los analistas de drogas dispongan de materiales de referencia y libros sobre las drogas que son objeto de abuso y las técnicas analíticas que se emplean para su identificación. Además, el analista debe mantenerse siempre al corriente de las tendencias en el análisis de drogas, consultando asiduamente las publicaciones actualizadas sobre ciencia forense y analítica.

La Sección de Laboratorio y Asuntos Científicos de la UNODC agradecerá toda observación que se le haga llegar en relación con el contenido y la utilidad del presente *Manual*. Los comentarios y sugerencias pueden dirigirse a:

Sección de Laboratorio y Asuntos Científicos
Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito
Centro Internacional de Viena
Apartado postal 500
1400 Viena
Austria

Fax: (+43-1) 26060-5967
Correo electrónico: Lab@unodc.org

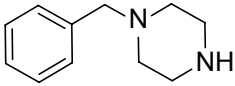
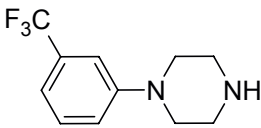
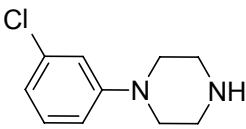
Todos los manuales, así como las directrices y otras publicaciones científico-técnicas, pueden solicitarse a la dirección de contacto arriba indicada.

2. Aspectos generales

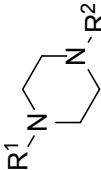
2.1 Descripción de compuestos puros

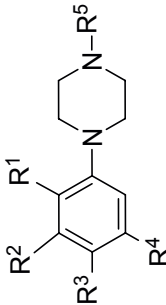
En el cuadro que figura a continuación se presentan las estructuras y algunos datos de las tres piperazinas de uso más frecuente. En el cuadro 2 aparece una lista completa de las piperazinas.

Cuadro 1. Descripción de las piperazinas más comunes

1-Bencilpiperazina (BZP) 	Fórmula empírica: Núm. CAS: Masa molecular: Índice de refracción: Densidad: Aspecto físico:	$C_{11}H_{16}N_2$ 2759-28-6 176,26 g/mol 1,5470 1,014 g/ml Líquido de transparente a amarillento
1-(3-Trifluorometilfenil)piperazina (TFMPP) 	Fórmula empírica: Núm. CAS: Masa molecular: Índice de refracción: Densidad: Aspecto físico:	$C_{11}H_{13}F_3N_2$ 15532-75-9 230,23 g/mol 1,521 1,226 g/ml Polvo blanco
1-(3-Clorofenil)piperazina (mCPP) 	Fórmula empírica: Núm. CAS: Masa molecular: Índice de refracción: Densidad: Aspecto físico:	$C_{10}H_{13}ClN_2$ 6640-24-0 196,68 g/mol 1,598 a 1,600 1,19 a 1,195 g/ml Líquido de transparente a amarillento

Cuadro 2. Estructura química y descripción de algunas piperazinas

					
Nombre común	Abreviatura	Número CAS	R ₁	R ₂	
Piperazina		110-85-0	H	H	H
1-Bencilpiperazina	BZP	2759-28-6	Ph-CH ₂	H	H
1-Bencil-4-metilpiperazina	MBZP	374898-00-7	Ph-CH ₂	CH ₃	CH ₃
1,4-Dibencilpiperazina	DBZP	1034-11-3	Ph-CH ₂	C ₇ H ₇	C ₇ H ₇
1-(3-Tienilmetil)piperazina	3-TMP	130288-91-4	C ₅ H ₅ S	H	H
1-(2-Feniletil)piperazina	2-PEP	5321-49-3	Ph-CH ₂ -CH ₂	H	H
1-(3,4-Metilenedioxybencil)piperazina	MDBZP	55827-51-5	3,4-metilenedioxybencil	H	H

							
Nombre común	Abreviatura	Número CAS	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
1-(2-Metoxifenil)piperazina	2-MeOPP / oMeOPP	35386-24-4	OCH ₃	H	H	H	H
1-(3-Metoxifenil)piperazina	3-MeOPP / mMeOPP	16015-71-7	H	OCH ₃	H	H	H

1-(4-Metoxifenil)piperazina	4-MeOPP / pMeOPP	38212-30-5	H	H	OCH ₃	H	H
1-(2-Trifluorometilfenil)piperazina	oTFMPP	3854-31-9	CF ₃	H	H	H	H
1-(3-Trifluorometilfenil)piperazina	TFMPP / mTFMPP	15532-75-9	H	CF ₃	H	H	H
1-(4-Trifluorometilfenil)piperazina	pTFMPP	30459-17-7	H	H	CF ₃	H	H
2-Metilfenilpiperazina	2-MePP / oMePP	39512-51-1	CH ₃	H	H	H	H
3-Metilfenilpiperazina	3-MePP / mMePP	41186-03-2	H	CH ₃	H	H	H
4-Metilfenilpiperazina	4-MePP / pMePP	39593-08-3	H	H	CH ₃	H	H
1-(4-Bromo-2,5-dimetoxibencil)piperazina	2C-B BZP	1094424-37-9	OCH ₃	H	Br	OCH ₃	H
1-(2-Clorofenil)piperazina	2CPP / oCPP	41202-32-8	Cl	H	H	H	H
1-(3-Clorofenil)piperazina	mCPP	6640-24-0	H	Cl	H	H	H
1-(4-Clorofenil)piperazina	4-CPP / pCPP	38212-33-8	H	H	Cl	H	H
1-(2-Fluorofenil)piperazina	2-FPP / oFPP	1011-15-0	F	H	H	H	H
1-(4-Fluorofenil)piperazina	4-FPP / pFPP	2252-63-3	H	H	F	H	H
1-(2,3-Dimetilfenil)piperazina	2,3-XP	1013-22-5	CH ₃	CH ₃	H	H	H
1-(3,4-Dimetilfenil)piperazina	3,4-XP	1014-05-7	H	CH ₃	CH ₃	H	H
1-(2,5-Dimetilfenil)piperazina	2,5-XP	1013-25-8	CH ₃	H	H	CH ₃	H
1-(2,4-Dimetilfenil)piperazina	2,4-XP	1013-76-9	CH ₃	H	CH ₃	H	H
1-(3-Clorofenil)-4-(3-cloropropil)piperazina	mCPCPP	39577-43-0	H	Cl	H	H	C ₃ H ₆ Cl

2.2 Usos lícitos

La 1-bencilpiperazina (BZP) y las otras piperazinas sustituidas que se enumeran en los cuadros 1 y 2 no tienen actualmente ningún uso farmacéutico ni humano ni veterinario en ningún país, aunque la piperazina misma se utiliza como antihelmíntico. Los derivados de las piperazinas sirven de precursores o intermediarios en la síntesis de numerosos compuestos farmacéuticamente activos, entre ellos la ciproflaxina, los antibióticos del grupo de las quinolonas, las fenotiazinas, el sildenafilo, el tadalafilo y los antihelmínticos [6, 7, 8, 9].

Entre las piperazinas sustituidas que se han utilizado ilícitamente, la *m*CPP es un precursor sintético en la producción de los antidepresivos trazodona, nefazodona y etoperidona [10, 11] y un metabolito activo de estos. La 1-(3,4-metilenedioxybencil) piperazina (MDBZP) es un metabolito del fármaco nootrópico fipexida, ahora retirado del comercio, y la 1-(4-metoxifenil)piperazina (MeOPP) es un metabolito conocido de varios medicamentos de venta con receta, como la enciprazina, la milipertina y el urapidil [11].

2.3 Situación relativa a la fiscalización

Ninguna de las piperazinas sustituidas con bencilos o fenilos que figuran en el presente *Manual* aparece en las Listas del Convenio sobre Sustancias Sicotrópicas de 1971 de las Naciones Unidas. Sin embargo, muchos países han implantado medidas nacionales de fiscalización de algunas piperazinas. Por ejemplo, en los Estados Unidos la BZP fue clasificada como sustancia fiscalizada de la Lista 1 en 2002, mientras que el Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías (EMCDDA) propuso la inclusión de la BZP entre las sustancias objeto de fiscalización en la UE tras finalizar una evaluación del riesgo en 2008. La 1-(3-clorofenil)piperazina (*m*CPP) no está sujeta a fiscalización internacional, porque se utiliza en la síntesis de fármacos, y tampoco se ha sometido a una evaluación del riesgo en el sistema de la UE, aunque varios países europeos han implantado por su cuenta medidas de fiscalización [12]. En una reunión reciente del Comité de Expertos en Farmacodependencia de la OMS, se sometieron a examen preliminar varios miembros de la familia de las piperazinas (BZP, TFMPP, *m*CPP, MeOPP y MDBZP) [11].

2.4 Productos y usos ilícitos

Los polvos a granel utilizados en las formulaciones de las piperazinas pueden adquirirse fácilmente de proveedores comerciales tanto en China como en la India. El material a granel se rebaja luego con azúcares y/u otras drogas antes de transformarlo en cápsulas y tabletas, que tienen precios parecidos a los del éxtasis.

La BZP suele encontrarse en forma de tabletas blancuzcas o de colores, que a menudo llevan marcas impresas similares a las de las tabletas de MDMA y, de hecho, se venden con frecuencia como “éxtasis”. Las concentraciones típicas de BZP en estas formulaciones varían entre 50 y 200 mg. En las tabletas incautadas se han encontrado concentraciones de *m*CPP de entre 90 y 110 mg [13]. El producto incautado contiene a menudo una mezcla de piperazinas sustituidas rebajadas con cafeína, y suele contener también sustancias sometidas a fiscalización, como MDMA, cetamina o anfetamina [4, 14].

Las piperazinas se ingieren normalmente como tabletas o cápsulas. Sin embargo, tras un uso prolongado, es frecuente que se desee una respuesta más rápida a la droga, y ello se obtiene por lo general fumándola, inhalándola o, más raramente, mediante su inyección. La inhalación y la inyección tienen efectos secundarios desagradables, como ardor en las vías nasales, en el caso de la primera, y una sensación de ardor general, en el de la segunda. Estos efectos se deben a que las formulaciones de las piperazinas suelen ser sumamente cáusticas (un pH de 12). Por este motivo, es común que se consuma alcohol o alguna otra droga junto con la piperazina para reducir al mínimo esos efectos adversos. Esta clase de drogas parece atraer a una importante población de nuevos usuarios de drogas, lo que puede deberse a la percepción de que se trata de una droga segura y legal. Los consumidores de piperazinas sustituidas parecen ser más propensos a utilizar cócteles de distintas drogas que los usuarios del MDMA, y, según los informes, el alcohol, el cannabis y los cannabinoides sintéticos son las drogas que con más frecuencia se utilizan en esas combinaciones [8, 15, 16, 17].

2.5 Farmacología

La mayoría de los estudios farmacológicos de las piperazinas se han centrado en la BZP y han indicado que simula el comportamiento de la *d*-anfetamina, con un 10 % de su potencia. Los informes señalan que la BZP tiene un potencial de abuso y dependencia parecido al de la anfetamina y causa un efecto de estímulo, aumentando el ritmo cardíaco y la presión sistólica. Además, los resultados de estudios en animales demuestran que este compuesto estimula la liberación de dopamina, serotonina (5-HT) y noradrenalina e inhibe su reabsorción [17].

Los estudios de mezclas de BZP y TFMPP (realizados porque estas sustancias se encuentran a menudo en combinación) han revelado que se libera tanto dopamina como serotonina por mecanismos que dependen de sus transportadores [18]. Se ha señalado que las combinaciones de BZP y TFMPP, en proporciones que van de 2:1 a 10:1, simulan el mecanismo molecular de la MDMA, causando efectos corporales entactógenos parecidos, lo que las convierte en un popular sustituto de la MDMA [17, 19, 20].

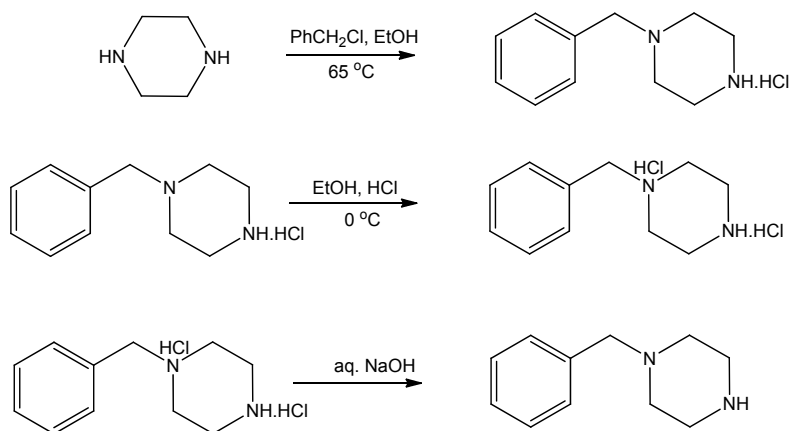
Si bien faltan estudios detallados sobre muchos de los derivados de las piperazinas, se han hecho algunas investigaciones sobre la *m*CPP, la MDBZP y la *p*MeOPP, aunque referentes principalmente al metabolismo y no a los efectos toxicológicos [21]. Se ha señalado que el síndrome de la serotonina, que produce síntomas tales como ansiedad, mareo, confusión, escalofríos y sensibilidad a la luz y el ruido, puede ser consecuencia del consumo de *m*CPP [4]. Estudios realizados en animales han indicado que las dosis elevadas de BZP/TFMPP provocan ataques epilépticos en las ratas. En cuanto al ser humano, se han notificado altas tasas de reacciones adversas, con inclusión de toxicidad grave y ataques epilépticos, tras el consumo de píldoras de BZP/TFMPP dentro del rango del uso recreativo, con y sin ingestión simultánea de alcohol [22, 23, 24, 25].

3. Fabricación ilícita de piperazinas

3.1 Fabricación ilícita

La síntesis de BZP entraña la reacción de piperazina con cloruro de bencilo. Sin embargo, si se emplea piperazina en forma de base libre, la reacción produce 1,4-dibencilpiperazina (DBZP) como subproducto. El procedimiento indicado en la figura I, que utiliza una mezcla de piperazina.HCl y hexahidrato de piperazina, no genera el compuesto dibencilado [26]. La reacción a 65 °C produce la sal monohidrocloruro, que al enfriarse y tratarse con HCl forma la sal dihidrocloruro. La base libre puede aislarse aumentando el pH (> 12) y aplicando la extracción con cloroformo. La síntesis es sencilla y rápida, y tienen un rendimiento muy alto (84 % a 85 %). El rendimiento de la reacción puede aumentarse al 95 % a 96 %, y los productos secundarios de la reacción, incluida la 1,4-dibencilpiperazina (DBZP), pueden reducirse si se utiliza un método basado en microondas en que la transformación de la energía de las microondas en calor eleva las tasas de reacción y el rendimiento [27].

Figura I. Síntesis de 1-bencilpiperazina (BZP)



Hay varias vías para la síntesis de 1-(3-clorofenil)piperazina (*m*CPP), la más común de las cuales es la reacción de dietanolamina con *m*-cloroanilina. Otros métodos se basan en la reacción de *m*-cloroanilina con bis(2-cloroetil)amina, o en la reacción de piperazina con *m*-diclorobenceno. Al igual que en el caso de la BZP, las vías de síntesis convencionales son sencillas y producen altos rendimientos (84 % a 86 %) [2, 28, 29, 30]. No obstante, es poco probable que la BZP, la TFMPP o la *m*CPP que se encuentran en productos ilícitos hayan sido sintetizadas en laboratorios clandestinos, porque estos compuestos y sus precursores pueden obtenerse fácilmente en el comercio. De hecho, son pocos los laboratorios clandestinos de piperazina que se han descubierto hasta ahora; el más reciente del que hay constancia escrita se descubrió en Colorado (Estados Unidos) en 2008 [29].

4. Análisis cualitativo y cuantitativo de los materiales que contienen piperazinas

Por lo general, cuando se intenta establecer la identidad de una droga sometida a fiscalización en un material sospechoso, el enfoque analítico debe comprender la determinación de al menos dos parámetros no correlacionados, uno de los cuales debe proporcionar información sobre la estructura química del analito (por ejemplo, rayos infrarrojos, espectrometría de masas (EM), o métodos acoplados tales como la cromatografía en fase gaseosa-espectrometría de masas (CG-EM)).

Es un hecho reconocido que la selección de esos parámetros en cada caso particular debe basarse en la droga de que se trate y los recursos de laboratorio de que disponga el analista. También se acepta que los requisitos propios de las diferentes jurisdicciones pueden dictar las prácticas que se apliquen efectivamente en un laboratorio determinado.

4.1 Muestreo

La principal razón por la que se aplica un procedimiento de muestreo es para obtener un análisis químico exacto y útil. Debido a que la mayoría de los métodos cualitativos y cuantitativos utilizados en los laboratorios forenses para el análisis de drogas requieren alícuotas de material muy pequeñas, es de vital importancia que esas pequeñas alícuotas sean representativas de la masa de la que se hayan extraído. El muestreo debe realizarse con arreglo a los principios de la química analítica establecidos, por ejemplo, en las farmacopeas nacionales o por organizaciones internacionales o regionales. Los aspectos generales del muestreo cualitativo con toma de muestras de varias unidades pueden consultarse en el manual sobre las directrices para el muestreo representativo de drogas titulado *Guidelines on Representative Drug Sampling*.

http://www.unodc.org/unodc/en/scientists/publications_manuals.html.

Cuando se trate de material incautado con características externas claramente diferentes, un método de muestreo basado en el modelo de Bayes puede ser preferible al enfoque hipergeométrico.

4.2 Solubilidad

Las propiedades de solubilidad consignadas en el cuadro 3 a continuación pueden utilizarse para separar las piperazinas de los diluyentes y los adulterantes [31]. Por ejemplo, el éter o la acetona pueden servir para separar la BZP de la 3-MeOPP y la 2-MeOPP, ya que ninguno de estos dos compuestos es muy soluble en éter o acetona. La BZP es también insoluble en agua, y esta propiedad podría emplearse para separarla de las sales clorhidrato.

Compuesto:	Acetona	Cloroformo	Éter	Hexano	Metanol	Agua
BZP	MS	PS	LS	MLGS	S	I
TFMPP.HCl	LGS	S	MLGS	I	LS	MS
2-MeOPP.HCl	I	LS	MLGS	I	LS	MS
3-MeOPP.2HCl	I	MLGS	MLGS	I	S	MS
4-MeOPP.2HCl	MLGS	LS	I	I	LS	LS

Cuadro 3. Solubilidad de algunas piperazinas [32]

<i>Término descriptivo</i>	<i>Partes de disolvente necesarias por cada parte de soluto</i>
Muy soluble (MS)	Menos de 1
Libremente soluble (LS)	De 1 a 10
Soluble (S)	De 10 a 30
Poco soluble (PS)	De 30 a 100
Ligeramente soluble (LGS)	De 100 a 1.000
Muy ligeramente soluble (MLGS)	De 1.000 a 10.000
Insoluble (I)	Más de 10.000

4.3 Ensayos presuntivos

Un ensayo presuntivo es una prueba preliminar que se utiliza para indicar o descartar la presencia de una clase o un grupo de drogas. También tiene la función de reducir el alcance del análisis y de focalizarlo. La evaluación de los resultados indica las nuevas pruebas que pueden conducir a la confirmación de la identidad de la sustancia desconocida.

4.3.1 Pruebas colorimétricas

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 en la cavidad de una placa de gotas, se añade una pequeña cantidad del reactivo de que se trate y se observa si se produce algún cambio de color. Los reactivos de las pruebas colorimétricas deben ponerse a prueba con sustancias conocidas cuando se preparan, y al efectuar la prueba de la muestra debe ejecutarse también un ensayo en blanco para excluir los 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, otras reacciones colorimétricas pueden ser más específicas y demostrar la presencia o ausencia de ciertos grupos funcionales. Aplicando una serie de pruebas colorimétricas diferentes a la muestra de una sustancia desconocida, el analista puede descartar posibilidades y aproximarse así a la posible identidad del compuesto o los compuestos presentes. El analista debe necesariamente confirmar esos resultados mediante otras técnicas. A continuación figura información sobre la preparación de los distintos reactivos, y en el cuadro que sigue se indican los cambios de color observados con diferentes cantidades de las distintas piperazinas sometidas a ensayo.

a) Reactivo de Marquis [33]:

Reactivo A: Solución de formaldehído al 40 %

Reactivo B: Ácido sulfúrico (conc.)

Método

Mézclese 1 gota de solución de formaldehído con 1 ml de ácido sulfúrico concentrado. Colóquese la muestra en la depresión de una placa de gotas y añádanse 3 gotas de los reactivos mezclados.

b) Reactivo de Simon [33]:

Reactivo A: Solución acuosa de carbonato sódico al 20 %

Reactivo B: Solución de acetaldehído etanólico al 50 %

Reactivo C: Solución acuosa de nitroprusiato sódico al 1 %

Método

Los reactivos preparados deben almacenarse por separado en recipientes refrigerados. Colóquese la muestra en la depresión de una placa de gotas y añádase 1 gota del reactivo A, seguida de cantidades equivalentes del reactivo B y luego del reactivo C.

c) *Reactivo de Dragendorff* [33]:

Reactivo A: Subnitrato de bismuto (1 g)
 Reactivo B: Ácido clorhídrico (conc.)
 Reactivo C: Amoníaco (25 %, aq)
 Reactivo D: Yoduro potásico (3 g)
 Reactivo E: Ácido acético (70 %, aq)

Método

Disuélvase 1 g de subnitrato de bismuto en una pequeña cantidad de HCl concentrado. Añádanse gotas de solución acuosa de amoníaco al 25 % hasta que cese la formación de precipitado. Filtrese y consérvese el precipitado, lávese con agua y luego disuélvase en 1 ml de HCl concentrado. Prepárese una solución de 3 g de yoduro potásico en 1 ml de agua, y añádase a la solución del precipitado. A la solución resultante añádanse 48 ml de una solución acuosa de ácido acético al 70 %. Colóquese la muestra en la depresión de una placa de gotas y añádanse 3 gotas del reactivo.

Interpretación de las pruebas colorimétricas

Al interpretar los resultados de una prueba colorimétrica, el analista debe tener presentes dos cosas:

1. ¿Se observa un color?
2. ¿Qué significado tiene el color (o la ausencia de este)?

Cuadro 4. Resultados de las pruebas colorimétricas de las piperazinas [33, 34]

Compuesto	Marquis		H_2SO_4 Conc.	Simon		Dragendorff	
	3 mg	10 mg	10 mg	3 mg	10 mg	3 mg	10 mg
BZP	Precipitado entre blanco y marrón verdoso con emanación de gases	Precipitado entre blanco y marrón verdoso con emanación de gases	Precipitado entre blanco y verde oscuro con emanación de gases	Azul pálido	Azul intenso	Precipitado rojo	Precipitado rojo
2-MePP	No reacciona	No se ha sometido a ensayo	No se ha sometido a ensayo	Azul	Azul	Precipitado rojo	Precipitado rojo

Compuesto	Marquis		H_2SO_4 Conc.	Simon		Dragendorff	
	3 mg	10 mg		3 mg	10 mg	3 mg	10 mg
3-MePP	No reacciona	No se ha sometido a ensayo	No se ha sometido a ensayo	No reacciona	No reacciona	No se ha sometido a ensayo	No se ha sometido a ensayo
4-MePP	No reacciona	No se ha sometido a ensayo	No se ha sometido a ensayo	No reacciona	No reacciona	No se ha sometido a ensayo	No se ha sometido a ensayo
2-MeOPP	No reacciona	Color rosado gradual	Color rosado gradual	Azul pálido	Azul	Precipitado rojo	Precipitado rojo
4-MeOPP	No reacciona	Efervescencia sin cambio de color	Efervescencia sin cambio de color	Azul pálido	Azul	Precipitado rojo	Precipitado rojo
3-CPP/ mCPP	No reacciona	Efervescencia sin cambio de color	Efervescencia sin cambio de color	No reacciona	No reacciona	Precipitado rojo	Precipitado rojo
3-CPP. HCl/ mCPP.HCl	Efervescencia sin cambio de color	Efervescencia sin cambio de color	Efervescencia sin cambio de color	De morado claro a azul	Azul, cambiando lentamente a amarillo	Precipitado rojo	Precipitado rojo
4-CPP HCl	Efervescencia sin cambio de color	Efervescencia sin cambio de color	Efervescencia sin cambio de color	De morado claro a azul	Azul, cambiando lentamente a amarillo	Precipitado rojo	Precipitado rojo
3-TFMPP	Precipitado entre blanco y marrón pálido	Precipitado entre blanco y marrón pálido	Precipitado blanco, con emanación de gases	No reacciona	Azul	Precipitado rojo	Precipitado rojo

Cuadro 4. (continuación)

Compuesto	Marquis		H_2SO_4 Conc.	Simon		Dragendorff	
	3 mg	10 mg		3 mg	10 mg	3 mg	10 mg
2-TFMPP	Precipitado entre blanco y marrón pálido	Precipitado entre blanco y marrón pálido	Precipitado blanco	No reacciona	Azul	Precipitado rojo	Precipitado rojo
4-TFMPP	Color rojo pardusco gradual	Color rojo pardusco gradual	Efervescencia sin cambio de color	No reacciona	Azul	Precipitado rojo	Precipitado rojo
2-FPP	Efervescencia sin cambio de color	Efervescencia sin cambio de color	Efervescencia sin cambio de color	De morado a azul	Azul, cambiando lentamente a amarillo	Precipitado rojo	Precipitado rojo
4-FPP	Efervescencia sin cambio de color	Efervescencia sin cambio de color	Efervescencia sin cambio de color	Azul	Azul, cambiando lentamente a amarillo	Precipitado rojo	Precipitado rojo
Metanfetamina HCl	Marrón anaranjado	No se ha sometido a ensayo	No se ha sometido a ensayo	Azul	No se ha sometido a ensayo	Precipitado rojo	No se ha sometido a ensayo
MDMA HCl	Negro	No se ha sometido a ensayo	No se ha sometido a ensayo	Azul	No se ha sometido a ensayo	Precipitado rojo	No se ha sometido a ensayo
Dimetilanfetamina. HCl	Marrón	No se ha sometido a ensayo	No se ha sometido a ensayo	No reacciona	No se ha sometido a ensayo	Precipitado rojo	No se ha sometido a ensayo

Notas analíticas

Reactivo de Marquis

Este reactivo produce cambios de color en un gran número de compuestos heterocíclicos. Sin embargo, como el componente de ácido sulfúrico de este reactivo produce cambios de color también por sí solo, es esencial incluir en el ensayo una muestra de control con ácido sulfúrico (3 gotas).

Con los compuestos del tipo de la BZP, el reactivo de Marquis da resultados negativos o una coloración débil. En la mayoría de los compuestos, los resultados son muy parecidos a los de la muestra de control con ácido sulfúrico. A efectos de comparación, el reactivo produce un intenso color rojo anaranjado con las anfetaminas, mientras que los compuestos del tipo de la MDMA dan un color negro azulado.

Reactivo de Simon

El color azul indica la presencia de una amina secundaria, y en algunas piperazinas el color cambia gradualmente de azul a amarillo. El reactivo de Simon es menos sensible a los compuestos del tipo de la BZP que a drogas tales como la metanfetamina o la MDMA, por lo que el resultado quedará oculto si están presentes también estas sustancias.

El uso del reactivo de Simon por sí solo no permite diferenciar la metanfetamina o la MDMA de las piperazinas, pero la combinación del reactivo de Marquis con el de Simon puede ser eficaz para distinguir algunas piperazinas de la metanfetamina o la MDMA sobre el terreno.

Reactivo de Dragendorff

Un precipitado de color naranja, rojo anaranjado o marrón anaranjado indica la presencia de una base alcaloide, y las aminas terciarias suelen arrojar un resultado fuertemente positivo. Los resultados con las piperazinas, aunque positivos, no son tan marcados como el que se obtiene con la dimetilanfetamina.

4.4 Pruebas microcristalinas

Las pruebas microcristalinas son pruebas de precipitación química rápidas y sencillas de realizar, sumamente sensibles, y que requieren solo una pequeña cantidad de muestra. Se utilizan para identificar un compuesto o para determinar su isómero óptico.

Estas pruebas entrañan la formación de cristales a raíz de la reacción del compuesto en estudio con un reactivo. Los cristales resultantes se analizan mediante un microscopio de luz polarizada y comparándolos con material de referencia. Ocasionalmente puede ser difícil obtener una correspondencia exacta entre la muestra y el material

de referencia si, por ejemplo, están presentes otras sustancias que causan la deformación de los cristales.

Las pruebas microcristalinas pueden realizarse de las siguientes formas:

1. *Adición directa:* En el portaobjetos de un microscopio se coloca una porción de la muestra en polvo y, cerca de ella, una gota del reactivo. La muestra y el reactivo se unen luego utilizando una varilla de vidrio.

Ejemplo: La prueba para detectar la presencia de cafeína con cloruro de oro (5 %) en ácido fosfórico diluido.

2. *Mezcla en solución:* Primero se disuelve una porción de la muestra en polvo en un disolvente (a menudo directamente sobre el portaobjetos del microscopio). Luego se coloca junto a ella una gota del reactivo, que se introduce lentamente en la solución con ayuda de una varilla de vidrio.

Ejemplo: La disolución de una pequeña cantidad de una muestra de cocaína directamente en ácido acético al 20 %, seguida de la adición de cloruro de oro (5 %).

3. *Pruebas de la volatilidad o en gota pendiente:* Esta técnica depende de la volatilidad del compuesto sometido a ensayo y se aplica sobre todo para determinar los isómeros ópticos de las aminas, particularmente la anfetamina y la metanfetamina.

Ejemplo: En una placa de gotas se coloca una pequeña cantidad de muestra, a la que se añade una gota de base. Luego se deposita una gota del reactivo del ensayo en un cubreobjetos, y este se coloca invertido sobre la depresión. Después de 5 a 10 minutos en reposo, se observan los cristales que se han formado.

4.4.1 Prueba microcristalina para el análisis de piperazinas (bromuro platínico en ácido sulfúrico)

Reactivo

Disuélvase 1 g de cloruro platínico ($\text{H}_2\text{PtCl}_6 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$) en 1,7 ml de HBr (40 %). Disuélvase hasta los 20 ml con 2 partes de ácido sulfúrico concentrado y 3 partes de agua.

Método

Añádase reactivo a una gota acuosa de la solución sometida a ensayo y hágase evaporar.

Cuadro 5. Resultados de las pruebas microcristalinas de piperazinas con bromuro platínico en ácido sulfúrico [31]

<i>Compuesto</i>	<i>Cristal producido</i>
BZP	Cristales rectangulares con extremos dentados
TFMPP	Aceites, luego grupos de varillas que parten de un núcleo central (manejo de varillas) (supercrecimiento en forma de corbata pajarita)
2-MeOPP	Grupos de varillas (hojas anchas/varillas que parten de un núcleo)
3-MeOPP	Cruces con bordes en peine
4-MeOPP	Cristales de tipo romboidal (varillas/placas con bordes rugosos)

4.4.2 Pruebas microcristalinas para el análisis de piperazinas (cloruro de mercurio)

Reactivo

Solución acuosa de cloruro de mercurio (10 g/l).

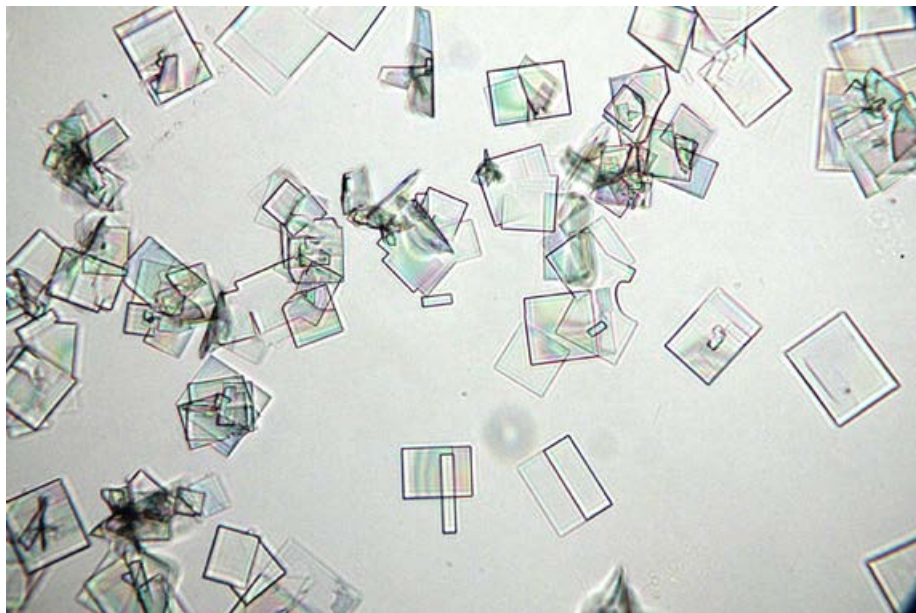
Método

Mézclese una alícuota (10 µl) de la solución sometida a examen (1 g/l) con 10 µl del reactivo sobre una lámina de vidrio. Con una pipeta de plástico, promuévase la nucleación y la formación de cristales [35].

Resultados

La BZP forma placas cuadradas planas y transparentes, como se puede observar en la figura II, mientras que la TFMPP produce un precipitado blanco sin formación de cristales.

Figura II. Prueba microcristalina de la BZP con cloruro de mercurio [36]



4.5 Cromatografía en capa delgada (CCD)

La cromatografía en capa delgada es una técnica de uso común para la separación e identificación de drogas ilícitas. Es barata, rápida, sensible (requiere cantidades de analito inferiores a 1 mg), flexible en la selección de las fases estacionaria y móvil, y aplicable a una gran variedad de sustancias, en forma de base y de sal, desde los materiales más polares hasta los apolares.

Placas de la CCD (fases estacionarias)

Revestimiento: Capa de gel de sílice de 0,25 mm de grosor con un indicador inerte que produce fluorescencia en respuesta a la luz ultravioleta de 254 nm de longitud de onda (gel de sílice GF254).

Tamaños típicos de las placas: 20x20 cm; 20x10 cm; 10x5 cm (esta última debe utilizarse con el lado de 10 cm inmerso verticalmente en la cubeta).

Las placas preparadas por el analista deben activarse antes de su uso calentándolas en un horno a 120 °C durante un tiempo mínimo de 10 a 30 minutos. A continuación se almacenan en un desecador libre de grasa, sobre gel de sílice. La activación térmica no es necesaria en el caso de las placas revestidas disponibles en el mercado.

Sistemas eluyentes

Prepárese el sistema eluyente de desarrollo (sistema A, B, C, D o E, según se indica en el cuadro 6) con la mayor exactitud posible, utilizando pipetas, dosificadores y tubos graduados [33]. Déjese el sistema eluyente en la cubeta de CCD por un tiempo suficiente para que se alcance la saturación en fase vapor antes del análisis (en las cubetas revestidas con papel adsorbente, este proceso tarda 5 minutos aproximadamente).

Cuadro 6. Sistemas eluyentes y métodos de visualización para el análisis de las piperazinas por CCD [33]

<i>Sistema</i>	<i>Disolventes</i>	<i>Proporciones de los disolventes (en cocientes)</i>	<i>Método de visualización</i>
A	2-butanona dimetilformamida amoníaco acuoso (25 %)	13 0,9 0,1	Luz ultravioleta
B	2-propanol amoníaco acuoso (25 %)	95 5	Reactivo de Dragendorff
C	acetona tolueno amoníaco acuoso (25 %)	20 10 1	Reactivo de Simon
D	metanol amoníaco acuoso (25 %)	100 1,5	Reactivo de yodoplatinato
E	1-butanol ácido acético agua	2 1 1	Yodo-metanol (1 %)

Métodos de visualización

A. *Luz ultravioleta*

B. *Reactivo de Dragendorff*

Prepárese como se describe en la sección 4.3.1.c.

C. *Reactivo de Simon* (modificación del reactivo utilizado en la sección 4.3.1.b)

Prepárense las soluciones A (solución acuosa de carbonato sódico al 20 %) y B (solución acuosa de nitroprusiato sódico al 1 %). Mézclense volúmenes iguales de A y B y pulverícese la placa. Después de la pulverización, expóngase la placa a acetaldehído gaseoso.

D. Reactivo de yodoplatinato

Solución A: solución acuosa de hexacloroplatinato de hidrógeno hexahidratado al 10 %.

Solución B: solución acuosa de yoduro potásico al 4 %.

Mézlense las soluciones A y B con agua en proporciones de 1:25:24, en volumen.

E. Solución yodo-metanol al 1 % en masa/volumen

Siembra de la muestra y desarrollo

Aplíquense en la cromatoplaqa, como toques separados, partes alícuotas de 1 µl y 5 µl de la solución de muestra, 2 µl de los patrones estándar y 2 µl de disolvente (a modo de control negativo). La siembra debe efectuarse con cuidado para evitar dañar la superficie de la placa.

Notas analíticas

- El punto de partida de la siembra, es decir, la 'línea de siembra' debe encontrarse a por lo menos 2 cm del borde inferior de la placa.
- El espaciamento entre las aplicaciones de la muestra (los toques) debe ser de por lo menos 1 cm, y los toques no deben encontrarse a menos de 1,5 cm de los bordes laterales de la placa.
- Para evitar las manchas difusas durante el desarrollo, el tamaño de los toques de muestra debe ser lo más pequeño posible (2 mm); ello se logra aplicando las soluciones en partes alícuotas y no en una sola descarga.
- Déjense secar los toques e introdúzcase la placa en una cubeta saturada con el eluyente (la saturación de la fase vapor se logra revistiendo las paredes de la cubeta con almohadillas o papel de filtro impregnados con el eluyente).
- Extráigase la placa de la cubeta de desarrollo lo antes posible una vez que el eluyente haya alcanzado la línea de desarrollo (a 10 cm de la línea de partida) marcada de antemano; de lo contrario, aparecerán manchas difusas.

Visualización/detección

Las placas deben secarse antes de la visualización. El eluyente puede dejarse evaporar a temperatura ambiente o con ayuda de un dispensador de aire caliente. En el segundo caso, debe tenerse cuidado de que ningún componente de interés sea térmicamente lábil. Para el revelado correcto de los colores es importante que se elimine de la placa toda traza de amoníaco u otras bases.

Interpretación

Tras la visualización, márquense las manchas (por ejemplo, con un lápiz) y calcúlense los valores del factor de retardo (R_f).

$$R_f = \frac{\text{Distancia de migración: desde el origen hasta el centro de la mancha}}{\text{Distancia de desarrollo: desde el origen hasta el frente de disolvente}}$$

Cuadro 7. Datos de CCD de las piperazinas [33]

Compuesto	Sistema de desarrollo (R_f)				
	A	B	C	D	E
BZP	0,03	0,15	0,13	0,25	0,66
2-TFMPP	0,11	0,41	0,36	0,33	0,8
mTFMPP	0,11	0,37	0,36	0,38	0,78
4-TFMPP	0,11	0,37	0,36	0,33	0,77
2-MeOPP	0,05	0,26	0,18	0,28	0,74
4-MeOPP	0,05	0,25	0,2	0,28	0,72
mCPP/3-CPP	0,11	0,38	0,37	0,32	0,77
4-CPP	0,07	0,3	0,3	0,27	0,77
2-FPP	0,12	0,4	0,36	0,28	0,74
4-FPP	0,07	0,3	0,25	0,24	0,74
Metanfetamina	0,09	0,37	0,32	0,21	0,76
Dimetilanfetamina	0,25	0,42	0,51	0,28	0,7
MDMA	0,09	0,36	0,32	0,21	0,74

Notas analíticas

- Los valores R_f no siempre se pueden reproducir, debido a pequeños cambios en la composición y activación de la placa, los sistemas eluyentes, la saturación de la cubeta o la distancia de desarrollo. Por lo tanto, los valores R_f que se proporcionan son indicaciones del comportamiento cromatográfico de las sustancias enumeradas.
- Es esencial que simultáneamente se analicen patrones de referencia en la misma placa.
- Para los fines de la identificación deben tomarse siempre en consideración tanto el valor R_f como el color de los toques una vez que se hayan pulverizado con los reactivos de visualización apropiados.

4.6 Cromatografía en fase gaseosa (CG) con detector de ionización de llama (CG-FID)

El instrumento de elección para la CG en la labor analítica de rutina es el cromatógrafo de gases de tubo capilar estrecho, con columnas de un diámetro interno de entre 0,2 y 0,32 mm.

4.6.1 Método cualitativo de CG-FID

Condiciones del horno de CG:	La columna se lleva inicialmente a una temperatura de 100 °C. Se mantiene isotérmica por 1 minuto, y luego la temperatura se eleva a 280 °C, a 25 °C/min, y se mantiene constante por 3 minutos.
Columna:	Columna de 5 % fenil/95 % metil silicona, de 10 m de longitud, 0,32 mm de diámetro interno y película de 0,52 µm de grosor
Parámetros de inyección:	Modo: Split (50:1), 280 °C; volumen inyectado: 1 µl
Gas portador:	Hidrógeno a 1,8 ml/min
Detector:	Detector de ionización de llama (FID); temperatura del detector: 280 °C

Cuadro 8. Tiempos de retención relativa (TRR) de muestras disueltas en metanol

Compuesto	Tiempo de retención relativa (TRR)
Dimetil sulfona	0,277
Metanfetamina	0,615
Dimetilftalato	0,947
BZP	1,00 (4,212 min)
TFMPP	1,039
MDMA	1,043
2-MeOPP	1,155
4-MeOPP	1,287
3-MeOPP	1,303
Cafeína	1,362

4.6.2 Método cuantitativo de CG

Solución madre interna

Prepárese una solución de 0,25 mg/ml de dimetilftalato en metanol.

Preparación del patrón estándar

Prepárese una solución disolviendo aproximadamente 1,0 mg/ml de la piperazina que se va a analizar en la solución madre interna.

Preparación de la muestra

Pésese con exactitud una cantidad de la muestra que se va a analizar en un matraz volumétrico y rellénese hasta la marca con la solución madre interna. Si es necesario, dilúyase la muestra hasta que la concentración final sea aproximadamente la del patrón estándar.

Condiciones del horno de CG:	La columna se lleva inicialmente a una temperatura de 130 °C. Se mantiene isotérmica por 1 minuto, y luego la temperatura se eleva a 200 °C, a 25 °C/min, y se mantiene constante por 3 minutos.
Columna:	Columna de 10 m de longitud, 0,32 mm de diámetro interno y película de 0,52 µm de grosor
Fase:	5 % fenil/95 % metil silicona
Gas portador:	Hidrógeno a 1 ml/min
Parámetros de inyección:	Split (50:1), 280 °C; volumen inyectado: 1 µl
Detector:	Detector de ionización de llama (FID)

Resultados

Rango lineal: 0,050 a 1,206 mg/ml

Repetibilidad: DER inferior al 0,5 %

Coefficiente de correlación: 0,999

Exactitud: Error inferior al 5 %

Cuadro 9. Tiempos de retención relativa (TRR) de muestras disueltas en la solución madre interna

Compuesto	Tiempo de retención relativa (TRR)
Metanfetamina	0,472
2-MeOPP	1,279
BZP	1,00 (2,23)
TFMPP	1,073
3-MeOPP	1,506
Dimetilftalato	0,917
Cafeína	1,969
4-MeOPP	1,547

4.7 Cromatografía en fase gaseosa-espectrometría de masas (CG-EM)

La CG-EM es una de las técnicas de uso más común para la identificación de muestras de drogas forenses. Como técnica acoplada, aúna el poder de separación y la sensibilidad de la cromatografía en fase gaseosa con la especificidad del analito de una técnica espectroscópica. Puede proporcionar datos espectrales sumamente específicos sobre los distintos compuestos de una mezcla compleja sin aislamiento previo.

4.7.1 Método 1 de CG-EM [37]

Condiciones del horno de CG:	La columna se lleva inicialmente a una temperatura de 100 °C. Se mantiene isotérmica por 5 minutos, y luego la temperatura se eleva a 290 °C, a 10 °C/min, y se mantiene constante por 20 minutos.
Columna:	Columna de 5 % fenil/95 % metil silicona, de 30 m de longitud, 0,25 mm de diámetro interno y película de 0,25 µm de grosor
Parámetros de inyección:	Splitless; volumen inyectado: 1 µl
	Temperatura del inyector: 250 °C
Gas portador:	Helio, 1,1 ml/min

Detector:	Modo de ionización: Impacto electrónico (IE), 70 eV
	Temperatura de la línea de transferencia: 290 °C
	Temperatura de la fuente de iones: 200 °C
Parámetros de la EM:	Parámetros de análisis: Corriente iónica total (TIC)
	Rango de barrido: 30 a 350 uma

Cuadro 10. Tiempos de retención (TR) y tiempos de retención relativa (TRR) en la CG de muestras disueltas en metanol

Compuesto	TR CG	TRR CG
4-FPP	13,37	0,97
2-MeOPP	14,85	1,08
1-Fenilpiperazina	13,75	1,00
3-MeOPP	16,47	1,20
3-FPP	13,71	1,00
4-MeOPP	16,15	1,17
2-FPP	12,77	0,93
2-CPP	14,64	1,06
3-CPP/mCPP	15,99	1,16
4-CPP	16,04	1,17
2,3-XP	15,26	1,11
3,4-XP	16,25	1,18
mTFMPP	14,65	1,07
2,5-XP	14,81	1,08

Cuadro 10. (continuación)

Compuesto	TR CG	TRR CG
2,4-XP	14,87	1,08
2-TFMPP	13,53	0,98
3-TMP	13,32	0,97
MBZP	13,05	0,95
BZP	13,10	0,95
MDBZP	17,32	1,26
2-PEP	15,00	1,09

Nota: Los tiempos de retención relativa se calcularon a partir de los datos del cuadro 3 de la referencia 37.

4.7.2 Método 2 de CG-EM [38]

Condiciones del horno de CG:	La columna se lleva inicialmente a una temperatura de 80 °C. Se mantiene isotérmica por 4 minutos, y luego la temperatura se eleva a 280 °C, a 20 °C/min, y se mantiene constante por 8 minutos. A continuación la temperatura se aumenta a 290 °C, a 20 °C/min, y se mantiene constante por 11,5 minutos.
Columna:	CG/EM Shimadzu QP2010 con una columna HP5MS (de 30 m de longitud, 0,25 mm de diámetro interno y película de 0,50 µm de grosor)
Parámetros de inyección:	Modo: Splitless; temperatura de inyección: 225 °C, volumen inyectado 1 µl
Gas portador:	Helio, 1 ml/min; presión: 9,5 psi
Detector:	Modo de ionización: Impacto electrónico (IE), 70 eV Temperatura de la línea transferencia: 300 °C Temperatura de la fuente de iones: 230 °C
Parámetros de la EM:	Retardo del disolvente: 3 min. Parámetros de análisis: Corriente iónica total (TIC) Rango de barrido: 40 a 450 uma a 1 unidad/s

Cuadro 11. Tiempos de retención (TR) y tiempos de retención relativa (TRR) de muestras disueltas en metanol

Compuesto	TR (min)	TRR (min)
Quinolina	9,049	0,82
BZP	10,989	1,00
4-FPP	11,132	1,01
TFMPP	11,185	1,02
3-MePP	11,800	1,07
4-MePP	11,800	1,07
2-CPP	11,867	1,08
2-MeOPP	11,861	1,08
mCPP	12,600	1,15
4-MeOPP	12,639	1,15
4-CPP	12,639	1,15
Piribenzamina	13,941	1,27
DBZP	14,919	1,36

4.7.3 Método 3 de CG-EM [39, 40]

Preparación de las muestras: Las muestras se disuelven en acetonitrilo.

Condiciones del horno de CG:	La columna se lleva inicialmente a una temperatura de 100 °C. Se mantiene isotérmica durante 1 minuto, y luego la temperatura se eleva a 180 °C, a 12 °C/min, y se mantiene constante durante 2 minutos. A continuación la temperatura se aumenta a 200 °C, a 10°C/min, y se mantiene constante durante 5 minutos.
Columna:	CG/EM Agilent 7890A con columna capilar de 100 % trifluoropropil metil polisiloxano (Rtx-200) (de 30 m de longitud, 0,25 mm de diámetro interno y película de 0,50 µm de grosor)
Parámetros de inyección:	Modo: Splitless, 250 °C; volumen inyectado: 1 µl
Gas portador:	Helio, 0,7 ml/min; presión: 10 psi

Detector:	Modo de ionización: Impacto electrónico (IE), 70 eV
	Temperatura de la línea de transferencia: 280 °C
	Temperatura de la fuente de iones: 230 °C
	Temperatura de la interfaz: 250 °C

4.8 Cromatografía en fase gaseosa-detección por rayos infrarrojos (CG-IRD) [39, 40]

Los adelantos recientes en la espectroscopia infrarroja con transformada de Fourier (EITF) y la cromatografía en fase gaseosa con columnas capilares han hecho posible la fabricación de instrumentos acoplados de CG-EITF. Esta técnica utiliza las propiedades de la cromatografía en fase gaseosa con columnas capilares para vaporizar y separar los distintos componentes de una muestra, a fin de determinar luego el espectro infrarrojo en fase vapor de cada componente.

Preparación de las muestras: Las muestras se disuelven en acetonitrilo.

Condiciones de funcionamiento de la CG-IRD

Condiciones del horno de CG:	La columna se lleva inicialmente a una temperatura de 100 °C. Se mantiene isotérmica por 1 minuto, y luego la temperatura se eleva a 230 °C, a 20 °C/min, y se mantiene constante por 15 minutos.
Columna:	CG Hewlett-Packard 5890 Serie II con columna capilar de 50 % fenil-50 % metilpolisiloxano (Rxi-50) (de 30 m de longitud, 0,25 mm de diámetro interno y película de 0,5 µm de grosor)
Parámetros de inyección:	Modo: Splitless; volumen inyectado: 1 µl
Gas portador:	Helio a 0,7 ml/min; presión: 10 psi
Rango del infrarrojo	4.000 a 650 cm ⁻¹
Resolución	8 cm ⁻¹
Detección: velocidad de barrido	Velocidad de barrido: 1,5 unidades/s
	Celda de flujo del IRD: 280 °C
	Temperatura de la línea de transferencia: 280 °C

4.9 Cromatografía en fase líquida de alto rendimiento (CLAR)

Además de la CG, la CLAR es otra técnica importante de separación que se utiliza en el análisis forense de drogas. La cromatografía de fase inversa es la de uso más común para la detección de drogas en materiales incautados, y la columna más universal y versátil es una columna de sílice de octadecilo ligado (C18). Al seleccionar la columna deben tenerse en cuenta la longitud de esta, su diámetro, el tamaño de las partículas, el tamaño de los poros y la carga de carbono. Como hay una amplia variedad de fases estacionarias y móviles que el analista puede utilizar, todos los métodos deben validarse y/o verificarse debidamente antes de su uso habitual.

4.9.1 Método 1 (cualitativo) de CLAR [37]

Preparación de la muestra

Disuélvanse aproximadamente 10 mg de la muestra en 10 ml de una solución de HCl 20 mM en metanol, en proporciones de 1:1. Dilúyase 1 ml de la solución con metanol hasta un volumen total de 10 ml. Filtrese con un filtro de membrana de 0,45 μm .

Columna:	4,6 mm (diámetro interno) x 250 mm, 5 μm , C18 termostatizada a 40 °C.
Fase móvil:	(A) Acetonitrilo (B) Ácido heptafluorobutírico 5mM Se utilizó un programa de gradiente 0 min 18:82, A:B 10 min 18:82, A:B 25 min 28:72, A:B 50 min 30:70, A:B
Velocidad de flujo:	1 ml/min
Volumen de inyección:	10 μl
Detección:	Haz de fotodiodos (PDA), 199 a 360 nm

Cuadro 12. Tiempos de retención (TR) y tiempos de retención relativa (TRR) respecto de la 1-fenilpiperazina de algunas piperazinas

<i>Compuesto</i>	<i>TR</i>	<i>TRR</i>
4-FPP	4,20	0,68
2-MeOPP	8,02	1,29
1-Fenilpiperazina	6,21	1,00
3-MeOPP	9,50	1,53
3-FPP	10,82	1,74
4-MeOPP	8,02	1,29
2-FPP	9,42	1,52
2-CPP	16,15	2,60
3-CPP/ <i>m</i> CPP	19,03	3,06
4-CPP	19,38	3,12
2,3-XP	26,63	4,29
3,4-XP	22,26	3,58
4-TFMPP	31,66	5,10
2,5-XP	29,41	4,74
2,4-XP	30,83	4,96
TFMPP	30,06	4,84
3-TMP	5,73	0,92
MBZP	6,80	1,09
BZP	6,60	1,06
MDBZP	7,05	1,14
2-PEP	8,12	1,31

Nota: Los valores de los TR y los TRR se calcularon a partir de los datos del cuadro 3 de la referencia 37.

4.9.2 Método 3 (cualitativo y cuantitativo) de CLAR [31]

Preparación de la muestra

Pésese con exactitud una cantidad de la muestra en un matraz volumétrico y dilúyase con HCl en solución 0,01 molar. Si es necesario, dilúyase la muestra hasta que la concentración final se aproxime a la del patrón estándar.

Condiciones de funcionamiento de la CLAR

Columna:	4,6 mm x 250 mm, 10 µm, C18
Fase móvil:	86 % de tampón de fosfato de hexilamonio sódico (NaHAP): 14 % de acetonitrilo. Preparación del tampón (4.000 ml de agua destilada, 10 g de hidróxido de sodio, 30 ml de ácido fosfórico y 8 ml de hexilamina)
Velocidad de flujo:	1 ml/min
Volumen de inyección:	3 µl
Detección:	UV, 210 nm

Resultados

Rango lineal: 0,051 a 0,508 mg/ml

Repetibilidad: DER inferior al 3 %

Coefficiente de correlación: 0,9993

Exactitud: Error inferior al 5 %

Cuadro 13. Tiempos de retención relativa (TRR) de algunas piperazinas

Compuesto	TRR
2-MeOPP	1,0 (5,13 min)
BZP	0,45
3-MeOPP	1,10
4-MeOPP	0,87
TFMPP	5,11

4.10 Electroforesis capilar (EC)

La electroforesis capilar es una técnica analítica que permite separar especies con carga eléctrica sobre la base de su migración, bajo la influencia de un campo eléctrico aplicado, por un capilar de sílice fundido. En la sección siguiente se presenta un método de análisis cualitativo y cuantitativo de algunas piperazinas mediante electroforesis capilar (EC).

4.10.1 Método de EC (cualitativo y cuantitativo) [31]

Solución madre interna

Prepárese una solución de hidrocloreuro de tiamina en agua con una concentración de 0,2 mg/ml.

Preparación del patrón estándar

Prepárese un patrón estándar de aproximadamente 0,4 mg/ml disueltos en la solución madre interna.

Preparación de la muestra

Pésese con exactitud una cantidad de la muestra y disuélvase con la solución madre interna. A continuación, disuélvase la muestra con la solución madre interna hasta que la concentración sea aproximadamente igual a la del patrón estándar.

Modo:	Zona libre
Capilar:	Capilar de sílice fundido de 34 cm x 50 µm
Solución amortiguadora:	Tampón de fosfato de litio de 100 mM a un pH de 2,3
Detector:	UV, 210 nm
Voltaje:	20 kV
Temperatura:	20 °C, enfriamiento por aire
Inyección:	Hidrodinámica, 50 mbar durante 2,5 s
Tiempo de ejecución:	6 min
Tiempo de enjuague:	1 min

Resultados

Rango lineal: 0,05 a 1,2 mg/ml
Repetibilidad: DER inferior al 3 %
Coeficiente de correlación: 0,999
Exactitud: Error inferior al 5 %

Cuadro 14. Tiempos de migración relativa (TMR)

Compuesto	TMR
Tiamina	0,892
BZP	1,0 (3,525 min)
TFMPP	1,417
2-MeOPP	1,337
3-MeOPP	1,349
4-MeOPP	1,296

4.11 Espectroscopia infrarroja con transformada de Fourier (EITF)

La EITF permite confirmar la identidad de una sustancia. Así, es posible identificar cada piperazina particular de forma inequívoca a partir de su espectro exclusivo. En el caso de las sustancias en polvo en que un análisis cromatográfico previo ha indicado que son razonablemente puras, el espectro infrarrojo del polvo puede determinarse directamente a partir de un disco de KBr, para su comparación con el de la base libre o la sal clorhídrica de una piperazina en particular. En el caso de las tabletas, las cápsulas y las mezclas de polvos, se requerirá un procedimiento de extracción para obtener la base libre en forma pura.

Notas analíticas

- En el método del disco de KBr se muele una muestra seca hasta convertirla en un polvo muy fino y luego se mezclan unos 2 mg de la muestra en polvo homogénea con 200 mg de KBr cuidadosamente secado y triturado. Después de pulverizarla, la mezcla se comprime hasta transformarla en un disco fino y transparente.
- El KBr debe ser de "calidad infrarroja" y debe secarse a 105 °C durante una hora como mínimo. Puede almacenarse en un desecador que contenga un deshidratante potente (gel de sílice) o dejarse en el horno y retirarse cuando se necesite.

Cuadro 15. Bandas espectrales infrarrojas características de algunas piperazinas (las muestras líquidas se analizaron como películas finas entre placas de NaCl, y las sólidas, como discos de KBr; rango de barrido: 600 cm^{-1} a 4.000 cm^{-1}) [33]

<i>Sustancia</i>	<i>Bandas infrarrojas características (número de onda, cm^{-1})</i>
BZP	698, 739, 1142, 1319, 1454
TFMPP	1120, 1163, 1319, 1354, 1450
2-TFMPP	1036, 1109, 1136, 1315, 1454
4-TFMPP	1068, 1109, 1244, 1325, 1614
2-MeOPP	748, 1028, 1240, 1450, 1500
BZP.2HCl	702, 748, 957, 1074, 1431
TFMPP.HCl	1120, 1165, 1321, 1352, 1589
4-MeOPP.2HCl	835, 1018, 1255, 1444, 1518
4-CPP.HCl	818, 1147, 1253, 1454, 1497
4-FPP.2HCl	845, 1165, 1228, 1423, 1512
2-FPP.HCl	764, 1149, 1209, 1252, 1500
3-CPP/mCPP.HCl	750, 945, 1253, 1489, 1595

5. Información sobre las colecciones de referencia

Hay pocas colecciones de referencia disponibles para la identificación de los compuestos de piperazinas, y las que existen son caras. En Takahashi y otros se describe un método para la creación de una colección de ese tipo [37].

5.1 Espectrofotometría ultravioleta (UV)

Algunas piperazinas en solución acuosa ácida presentan máximos de absorbancia en las siguientes longitudes de onda:

Cuadro 16. Datos de espectroscopia ultravioleta de algunas piperazinas [31]

<i>Compuesto</i>	<i>Absorbancia máxima (nm)</i>
BZP	193
2-MeOPP	206
3-MeOPP	210
4-MeOPP	196
TFMPP	202

5.2 Datos de CG-EM de algunas piperazinas

Los patrones de fragmentación de algunas piperazinas se obtuvieron mediante ionización por impacto electrónico (IE) a una energía de 70 eV. Los iones se enumeran según su intensidad de pico en las condiciones experimentales utilizadas, en orden decreciente.

Cuadro 17. Iones característicos del espectro de masas por impacto electrónico de algunas piperazinas [33]

<i>Sustancia</i>	<i>Iones característicos (m/z)</i>
BZP	91, 134, 56, 120, 176 (M ⁺)
<i>m</i> TFMPP	188, 145, 172, 56, 230 (M ⁺)
<i>o</i> TFMPP	188, 145, 172, 56, 230 (M ⁺)
<i>p</i> TFMPP	188, 145, 172, 56, 230 (M ⁺)
<i>o</i> MeOPP	150, 135, 120, 192 (M ⁺)
<i>p</i> MeOPP	150, 135, 120, 192 (M ⁺)
<i>m</i> CPP	154, 56, 196 (M ⁺)
<i>p</i> CPP	154, 56, 196 (M ⁺)
<i>o</i> FPP	138, 122, 56, 180 (M ⁺)
<i>p</i> FPP	138, 122, 56, 180 (M ⁺)

Otras publicaciones de interés

Legal ecstasy (MDMA) *Forensic Drug Abuse Advisor*, 13(8) (2001) 60.

Patent EPO 048 044A1, "Phenyl piperazine derivatives having anti-aggressive activity".

Analysis of the Recreational Drug N-Benzylpiperazine in Serum: St George's University of London, Reino Unido, Guy's and St Thomas' Poisons Unit, Londres, Reino Unido. www.forensic-toxicology.sgul.ac.uk.

Alansari M. y Hamilton D., Nephrotoxicity of BZP-based Herbal Party Pills: a New Zealand Case Report, *The New Zealand Medical Journal*, 119 (1233) (2009) 1 a 3.

Aitchison L., *Exposure to Benzylpiperazine (BZP) in Adolescent Rats: Adulthood in Anxiety-like Behaviour*. Masters. Universidad de Canterbury, 2006.

Antia U., Lee H.S., Kydd R.R., Tingle M.D. y Russell B.R., Pharmacokinetics of 'Party Pill' Drug N-Benzylpiperazine (BZP) in Healthy Human Participants, *Forensic Science International*, 186 (1-3) (2009) 63 a 67.

Baltzly R., Buck J.S., Lorz E. y Schon W., The Preparation of N-Mono-Substituted and Unsymmetrically Disubstituted Piperazines, *Journal of the American Chemical Society*, 66 (2) (1944) 263 a 266.

Bishop S. C., *Advanced Capillary Electrophoretic Techniques for the Detection of Date-Rape and Club Drugs for a Forensic Setting*, Ph.D. Universidad de Ohio, 2004.

Bossong M. G., Brunt T. M., Van Dijk J. P., Richter S.M., Hoek J., Goldschmidt H.M.J. y Niesink R.J.M., mCPP: an undesired addition to the ecstasy market, *Journal of Psychopharmacology*, 24 (9) (2009) 1395 a 1401.

Bossong M.G., Van Dijk J. P y Niesink R.J.M., Metilone and mCPP, Two New Drugs of Abuse? *Addiction Biology*, 10 (2005) 321 a 323.

Boissier J.R., Ratouis R. y Dumont C., Synthesis and Pharmacological Study of New Piperazine Derivatives. I. Benzylpiperazines, *Journal of Medicinal Chemistry*, 6 (5) (1963) 541 a 544.

Bryson-Hammond K.A., *Recreational Drug Using Behaviour and Legal Benzylpiperazine Party Pills*. Ph.D. Universidad Victoria de Wellington (2008).

Butler R. A. y Sheridan J.L., Highs and Lows: Patterns of Use, Positive and Negative Effects of Benzylpiperazine-Containing Party Pills (BZP-Party Pills) Amongst Young People in New Zealand, *Harm Reduction Journal*, 4 (2007) 18.

Bye C., Munro-Faure A.D., Peck A.W. y Young P.A., Comparison of the Effects of 1-Benzylpiperazine and Dexamfetamine on Human Performance Tests. *European journal of Clinical Pharmacology*, 6 (1973) 163 a 169.

Campbell H., Cline W., Evans M., Lloyd J. y Peck A.W., Comparison of the Effects of Dexamfetamine and 1-Benzylpiperazine in Former Addicts, *European journal of Clinical Pharmacology*, 6 (1973) 170 a 176.

Cao J., Kulkarni S., Husbands S.M., Bowen W.D., Williams W., Kopajtic T., Katz J.L., George C. y Newman A.H., Dual Probes for the Dopamine Transporter and $\delta 1$ Receptors: Novel Piperazinyl Alkyl-bis (4'-fluorofenil)amine Analogues as Potential Cocaine-Abuse Therapeutic Agents, *Journal of Medicinal Chemistry*, 46 (2003) 2589 a 2598.

Chaudhary P., Nimesh S., Yadav V., Verma A.Kr. y Kumar R., Synthesis, Characterization and In Vitro Biological Studies of Novel Cyano Derivatives of N-Alkyl and N-Aryl Piperazine. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 42 (4) (2007) 471 a 476.

Clark R.B. y Elbaum D., Orthogonal Protection Strategy for The Synthesis of 2-Substituted Piperazines. *Tetrahedron*, 63 (2007) 3057 a 3065.

De Boer D., Bosman I.J. Hidvegi E., Manzoni C., Benko A.A., Dos Reys L. y Maes R.A.A., Piperazine-like Compounds: a New Group of Designer Drugs of Abuse on the European Market, *Forensic Science International*, 121 (1-2) (2001) 47 a 56.

Denis C.M. y Baryla N.E., Determination of Piperazine in Pharmaceutical Drug Substances Using Capillary Electrophoresis with Indirect UV Detection. *Journal of Chromatography A*, 1110 (1-2) (2006) 268 a 271.

Gadzala-Kopciuch, R., Accurate CLAR Determination of Piperazine Residues in the Presence of Other Secondary and Primary Amines, *Journal of Liquid Chromatography and Related Technologies*, 28 (2005) 2211 a 2223.

Hashimoto K., Maeda H. y Goromaru T., Effects of Benzylpiperazine Derivatives on the Neurotoxicity of 3,4-Metilenedioximetamfetamine in Rat Brain, *Brain Research*, 590 (1-2) (1992) 341 a 344.

Herndon J.L., Pierson M.E. y Glennon R.A., Mechanistic Investigation of the Stimulus Properties of 1-(3-Trifluoromethylphenyl)Piperazine, *Pharmacology Biochemistry and Behaviour*, 43 (1992) 739 a 748.

Johanson C.E., Kilbey M., Gatchalian K. y Tancer M., Discriminative Stimulus Effects of 3,4-metilenedioximetamfetamine (MDMA) in Humans Trained to Discriminate Among d-Amfetamine, *meta*-chlorophenylpiperazine and Placebo, *Drug and Alcohol Dependence*, 81 (2006) 27 a 36.

Machado A., Tejera E. y Rebelo I., Influence of Arylpiperazines Aromatic Structure Over Differential Affinity for 5-HT_{1A} y 5-HT_{2A} Receptors, *Journal of Biomedicine*, 2 (2009) 9 a 19.

Maurer H.H.F., Select Benzyl- and Phenyl- Piperazine Designer Drugs, *Microgram Journal*, 2 (1-4) (2004) 22 a 26.

Moloney G.P., Garavelas A., Martin G.R., Maxwell M. y Glen R.C., Synthesis and Serotonergic Activity of Variously Substitute (3-Amido)Phenylpiperazine Derivatives and Benzothiophene-4-Piperazine Derivatives: Novel Antagonists for the Vascular 5-HT_{1B} Receptor, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 39 (2004) 305 a 321.

Nikolova I. y Danchev N., Piperazine Based Substances of Abuse: A New Party Pills on Bulgarian Drug Market, *Biotechnology & Biotechnological Equipment*, 22 (2) (2008) 652 a 655.

Patent # WO 2008/043839, Aryl Piperazine Derivatives Useful for the Treatment of Neuropsychiatry Disorders.

Peters F.T., Schaefer S., Staack R.F., Kraemer T. y Maurer H.M., Screening for and Validated Quantification of Amfetamines and of Amfetamine and Piperazine-Derived Designer Drugs in Human Blood Plasma by Gas Chromatography/Mass Spectrometry, *Journal of Mass Spectrometry*, 38 (2003) 659 a 676.

Rajkumar R., Pandey K.P., Mahesh R. y Radha R., 1-3-(Chlorophenyl)piperazine Induces Depressogenic-Like Behaviour in Rodents by Stimulating the Neuronal 5-HT_{2A} Receptors: Proposal of a Modified Rodent Antidepressant Assay, *European Journal of Pharmacology*, 608 (2009) 32 a 41.

Kikura-Hanajiri R., Uchiyama N. y Goda Y., Survey of Current Trends in the Abuse of Psychotropic Substances and Plants in Japan. *Legal Medicine*, 13 (2011) 109 a 115.

Russell M.J. y Bogun B., New “Party Pill” Components in New Zealand: The synthesis and Analysis of Some β -Ketone Analogues of 3,4-Methylenedioxyamfetamine (MDMA) including β k-DMBDB (β -Ketone-N,N-Dimetil-1-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2-Butanamine) *Forensic Science International*, 210 (2011) 174 a 181.

Sheridan J. y Butler R. “They’re Legal So They’re Safe, Right?” What Did the Legal Status of BZP-Party Pills Mean to Young People in New Zealand, *International Journal of Drug Policy*, 21 (2010) 77 a 81.

Song K., Lee S., Chun H.J., Kim J.Y., Jung M.E., Ahn K., Kim, S., Kim, J. y Lee J., Design, Synthesis and Biological Evaluation of Piperazine Analogues as CB1 Cannabinoid Receptor Ligands.

Bioorganic & Medicinal Chemistry, 16 (7) (2008) 4035-4051. Staack R., Piperazine Designer Drugs of Abuse, *The Lancet*, 369 (9571) (2007) 1411 a 1413.

Staack R. F., Theobald D. S., Paul L.D., Springer D., Kraemer T. y Maurer H.H., In vivo metabolism of the new designer drug 1-(4-methoxyphenyl)piperazine (MeOPP) in rat and identification of the human cytochrome P450 enzymes responsible for the major metabolic step, *Xenobiotica*, 34 (2) (2004) 179 a 192.

Staack R. F., Fritschib G. y Maurer H.H., Studies on the Metabolism and Toxicological Detection of the New Designer Drug N-Benzylpiperazine in Urine Using Gas Chromatography–Mass Spectrometry. *Journal of Chromatography B*, 773 (2002) 35 a 46.

Tancer M.E. y Johanson C.E., The Subjective Effects of MDMA and mCPP in Moderate MDMA Users. *Drug and Alcohol Dependence*, 65 (2001) 97 a 101.

Tancer M.E. y Johanson C.E., Reinforcing, Subjective, and Physiological Effects of MDMA in Humans: a Comparison with d-Amphetamine and mCPP, *Drug and Alcohol Dependence*, 72 (2003) 33 a 44.

Tanemura K., Suzuki T., Nishida Y., Satsumabayashi K. y Horaguchi T., Halogenation of Aromatic Compounds by N-cloro-, N-bromo-, and N-iodosuccinimide, *Chemistry Letters*, 32 (10) (2003) 932 a 933.

US Patent 2008/0119484 A1 May 22, 2008 “Novel Use Of 1-[4-(5-Cyanoindol-3-Yl) Butyl]-4-(2-Carbamoyl-Benzofuran-5-Yl) Piperazine and its Physiologically Acceptable Salts” Gerd Bartoszyk; Arlington, VA (USA).

US Patent 2008/0119485, Novel Benzofurans and Indols.

US 6,573,264 Jun 2, 2003 “Heteroaryl Alkyl Piperazine Derivatives” Zablocki J., Mountain View, CA (USA).

US 7,067,513 Jun 27, 2000 “Phenylpiperazines” Van Hes; Weesp R. (NL).

US 2003/0216409 A1 Nov 20, 2003 “Heteroaryl Alkyl Piperazine Derivatives” Zablocki J., Mountain View, CA (USA).

US 2006/0293313 A1 Dec 28, 2006 “New Phenylpiperazines” Van Hes; Weesp R (NL).

Wenzel T.J. y Chisholm C.D., Using NMR Spectroscopic Methods to Determine Enantiomeric Purity and Assign Absolute Stereochemistry, *Progress in Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy*, 59 (2011) 1 a 63.

Westphal F., Junge T., Girreser U., Stobbe S. y Brunet Pérez S., Structure elucidation of a new designer benzylpiperazine: 4-Bromo-2,5-dimethoxybenzylpiperazine, *Forensic Science International*, 187 (2009) 87 a 96.

Wikstrom M., Holmgren P. y Ahlner J., (N-Benzylpiperazine) a New Drug of Abuse in Sweden. *Journal of Analytical Toxicology*, 28 (2004) 67 a 70.

Wood D.M., Dargan P.I., Button J., Holt D.W., Ovaska H., Ramsey J. y Ljones A., Collapse, Reported Seizure—and an Unexpected Pill, *The Lancet*, 2007; 369; 1490.

Wu N., Yehl P.M., Gauthier D. y Dovletoglou A., Retention and Thermodynamic Studies of Piperazine Diastereomers in Reversed-Phase Liquid Chromatography, *Chromatographia*, (2004), 59: 189 a 95.

Yarosh A., Katz E.B., Coop A. y Fantegrossi W.E., MDMA-like behavioral effects of N-substituted piperazines in the mouse, *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 88 (2007) 18 a 27.

Zhang Y., Rothman R., Dersch C.M., De Costa B.R., Jacobson, A.E. y Rice K.C., Synthesis and Transporter Binding Properties of Bridged Piperazine Analogues of 1-2[Bis(4-fluorophenyl)methoxy]ethyl]-4-(3-phenylpropyl)piperazine (GBR 12909), *Journal of Medicinal Chemistry*, 43 (2000) 4840 a 4849.

Referencias bibliográficas

1. Doemling A., (2005) Ethylenediamines – Dow Chemical Publication.
2. Doemling A., Convergent and Fast Route to Piperazines via IMCR, *Organic Chemistry Highlights* (2005), disponible en: <http://www.organic-chemistry.org/Highlights/2005/05July.shtm>.
3. Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes (JIFE), Informe de la Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes correspondiente a 2007, Viena, Austria (2008).
4. Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías (EMCDDA), BZP and other piperazines (2011), disponible en <http://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/bzp>.
5. Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías (EMCDDA), Report on the risk assessment of BZP in the framework of the Council decision on new psychoactive substances, Lisboa, Portugal (2009).
6. Piperazine, disponible en <http://chemindustry.ru/Piperazine.php>.
7. Piperazine Chips, disponible en http://www.basf.com/group/corporate/en/brand/PIPERAZINE_CHIPS.
8. Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito (UNODC), *Informe Mundial sobre las Drogas 2011*, Viena (2011).
9. Piperazine, disponible en <http://www.drugbank.ca/drugs/DB00592>.
10. Oficina Europea de Policía (Europol) y Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías (EMCDDA), Europol-EMCDDA Active Monitoring Report on a new psychoactive substance: 1-(3-chlorophenyl)piperazine (mCPP), Lisboa, Portugal (2006).
11. Organización Mundial de la Salud, Comité de Expertos en Farmacodependencia, 2012.
12. Oficina Europea de Policía (Europol) y Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías (EMCDDA), Europol-EMCDDA Joint report on a new psychoactive substance: 1-(3-chlorophenyl) piperazine (mCPP), Lisboa, 2005.

13. Deprez N., Roelands M., Analyses of illegal drugs in Belgium, 2008, *Scientific Institute of Public Health*, Bruselas, Bélgica (2008).
14. King L.A. y Kicman A.T., A brief history of 'new psychoactive substances', *Drug Testing and Analysis*, 3 (2011) 401 a 403.
15. Sheridan J. y Butler R., "They're legal so they're safe, right?" What did the legal status of BZP-party pills mean to young people in New Zealand? *International Journal of Drug Policy*, 21 (1) (2010) 77 a 81.
16. Basendale, T., Benzylpiperazine: the New Zealand legal Perspective. *Drug Testing and Analysis*, 3 (2011) 428 a 429.
17. Cohen, B.C. y Butler, R., BZP-party pills: A review of research on benzylpiperazine as a recreational drug *International Journal of Drug Policy*, 22 (2011) 105 a 111.
18. Arbo M.D., Bastos M.L. y Carmo H.F., Piperazine compounds as drugs of abuse. *Drug and Alcohol Dependence*, 122 (3) (2011) 174 a 185.
19. Nikolova I. y Danchev N., Piperazine Based Substances of Abuse: A New Party Pills on Bulgarian Drug Market. *Biotechnology & Biotechnological Equipment*, 22 (2) (2008) 652 a 655.
20. Baumann M.H., Clark R.D., Budzynski A.G., Partilla J.S., Blough B.E. y Rothman R.B., N-Substituted Piperazines Abused by Humans Mimic the Molecular Mechanism of 3,4-Methylenedioxymethamphetamine (MDMA, or 'Ecstasy'), *Neuropsychopharmacology*, 30 (2005) 550 a 560.
21. Elliott S., Current Awareness of Piperazines: Pharmacology and Toxicology. *Drug Testing and Analysis*, 3 (2011) 430 a 438.
22. Baumann M.H., Clark R.D., Budzynski A.G., Partilla J.S., Blough B.E. y Rothman R.B., Effects of "Legal X" Piperazine Analogs on Dopamine and Serotonin Release in Rat Brain, *Annals New York Academy of Sciences*, 1025 (2004) 189 a 197.
23. Thompson I., Williams G., Aldington S., Williams M., Caldwell B., Dickson S., Lucas N., MacDowall J., Weatherall M., Frew A., Robinson G. y Beasley R., Report for the Ministry of Health, November 24, 2006, The Benzylpiperazine (BZP)/Trifluoromethylphenylpiperazine (TFMPP) and Alcohol Safety Study.
24. Schep L.J., Slaughter R.J., Vale J.A., Beasley M.G. y Gee P., The clinical toxicology of the designer "party pills" benzylpiperazine and trifluoromethylphenylpiperazine, *Clinical Toxicology*, 49 (2011) 131 a 141.
25. Wilkins C., Girling M., Sweetsur P., Huckle T., Huakau J., Legal party pill use in New Zealand: Prevalence of use, availability, health harms and 'gateway effects' of benzylpiperazine (BZP) and trifluorophenylmethylpiperazine (TFMPP), *Centre for Social and Health Outcomes Research and Evaluation (SHORE)*, Auckland, Nueva Zelandia (2006).

26. Craig J.C. y Young R.J., 1-Benzylpiperazine. *Organic Syntheses*, Coll. 5(88) (1973).
27. Pai N.R., Dubhashi D.S., Vishwasrao S. y Pusalkar D., An Efficient Synthesis of Neuroleptic Drugs Under Microwave Irradiation, *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 2(5) (2010) 506 a 517.
28. Díaz-Ortiz Á., De la Hoz A., Alcázar J., Carrillo J.R., Herrero M.A., Muñoz J.M., Prieto P. y De Cózar A., Reproducibility and Scalability of Microwave-Assisted Reactions, *Microwave Heating, Pub In-Tech*, chapter 7:137 a 162.
29. McKibben T., Investigation of Brytanl - Illicit Manufacturing of BZP and Cocaine Analogues. Presentado en el 18º Seminario anual de capacitación técnica de la CLIC, San Antonio, Texas, 3 de septiembre de 2008.
30. Lednicer D. y Mitscher L.A., *The Organic Chemistry of Drug Synthesis*, John Wiley & Sons, Inc., Vol.2: 278 a 308.
31. Metodología cualitativa y cuantitativa de la Dirección de Lucha contra las Drogas (DEA).
32. Moffat A. C., Clarke's Analysis of Drugs and Poisons, *Pharmaceuticals, Body Fluids and Postmortem Material*, Pharmaceutical Press, Londres, Reino Unido (2004).
33. Inoue H., Iwata Y.T., Kanamori T., Miyaguchi H., Tsujikawa K., Kuwayama K., Tsutsumi H., Katagi M., Tsuchihashi H. y Kishi T., Analysis of benzyl piperazine-like compounds. *Japanese Journal of Science and Technology for Identification*, 9 (2) (2010)165 a 84.
34. Aunan J. y Ely R., The Forensic Examination of Benzylpiperazine and Phenylpiperazine Homologs, *presentado en el noveno Seminario de capacitación técnica de la Clandestine Laboratory Investigating Chemists Association (CLIC)*, Toronto, Ontario, Canadá (1999).
35. Elie L., Baron M., Croxton R. y Elie M., Microcrystalline Identification of Selected Designer Drugs. *Forensic Science International*, 214 (1-3) (2012) 182 a 188.
36. Imagen recibida y utilizada con la amable autorización del Dr. Mark Baron, Escuela de Ciencias de la Vida, Universidad de Lincoln, Reino Unido.
37. Takahasi M., Nagashima M., Suzuki J., Seto T., Yasuda I. y Yoshida T., Creation and application of application of psychoactive designer drugs data library using liquid chromatography with photodiode array spectrophotometry detector and gas chromatography-mass spectrometry, *Talanta*, 77 (2009) 1245 a 1272.
38. London Toxicology Group, monografías sobre las piperazinas.

39. Abdel-Hay K.M., Awad T., DeRuiter J. y Clark C.R., Differentiation of methylenedioxybenzylpiperazines (MDBPs) and methoxymethylbenzylpiperazines (MMBPs) by GC-IRD and GC-MS, *Forensic Science International* 210 (2011) 122 a 128.
40. Abdel-Hay K.M., Awad T., DeRuiter J. y Clark C.R., Differentiation of methylenedioxybenzylpiperazines (MDBP) by GC-IRD and GC-MS. *Forensic Science International*, 195.



UNODC

Oficina de las Naciones Unidas
contra la Droga y el Delito

Centro Internacional de Viena, Apartado postal 500, 1400 Viena, Austria
Tel.: (+43-1) 26060-0, Fax: (+43-1) 26060-5866, www.unodc.org

Publicación de las Naciones Unidas
Impreso en Austria



V.13-84522—Noviembre de 2013