



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN
INGENIERÍA

FACULTAD DE INGENIERIA

“PROPUESTA PARA EL TRATAMIENTO DE
MEDICAMENTOS CADUCOS QUE SE ACUMULAN
EN CASA HABITACIÓN”

TESIS
QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:

MAESTRA EN INGENIERÍA

AMBIENTAL-SUSTANCIAS Y RESIDUOS PELIGROSOS

P R E S E N T A :

I.Q. NASCHIELLI AYALA VERGARA

TUTORA:
DRA. GEORGINA FERNÁNDEZ VILLAGÓMEZ

2011



JURADO ASIGNADO:

Presidente: M. C. Gutiérrez Palacios Constantino

Secretario: M. Adm. Ind. Ramírez Burgos Landy Irene

Vocal: Dra. Fernández Villagómez Georgina

1er. Suplente: M. en I. Becerril Albarrán Josefina P.

2do Suplente: Dr. López Castillo Néstor Noé

Lugar donde se realizó la tesis:

**FACULTAD DE INGENIERÍA, U.N.A.M
EDIFICIO BERNARDO QUINTANA
LABORATORIO DE INGENIERÍA SANITARIA Y AMBIENTAL**

TUTORA DE TESIS

Dra. Fernández Villagómez Georgina

FIRMA

Dedicatoria

Con todo mi amor a mis padres, quienes me han guiado, impulsado y apoyado incondicionalmente a lo largo de mi vida. Gracias por mostrarme día con día su amor y por ser siempre los mejores amigos y consejeros.

A mis hermanos, por su ejemplo y cariño, pues han sido un impulso en mi vida.

A Mateo por el apoyo y el amor que me ha brindado desde el primer día.

A Vale, Ili, Vani, Sedna y Romi.

A Raúl por haber sido mi gran amigo. Siempre estarás en mi corazón.

Agradecimientos

A la UNAAM por abrir sus puertas al mundo y mantenerse constante en la búsqueda del conocimiento y sabiduría que otorga a la humanidad un mejor lugar para vivir.

A la Dra. Georgina Fernández por compartir siempre sus conocimientos, por su apoyo y dedicación que ofrece a todos sus alumnos.

A la Mtra. Landy Ramírez, al Mtro. Constantino Gutiérrez y a la Mtra. Josefina Becerril por su dirección y consejos brindados a lo largo de este tiempo.

Al Dr. Néstor Noé por abrirme nuevamente las puertas del laboratorio 212 y brindarme su apoyo en la culminación de este trabajo.

A CONACyT por el patrocinio que aporta a la investigación.

A la Mtra. Socorro Alpizar, por brindarme siempre su apoyo y consejo.

A todos mis compañeros y amigos que estudiaron conmigo a lo largo de la maestría.

ÍNDICE GENERAL

	Pag
ÍNDICE GENERAL	v
ÍNDICE DE FIGURAS	viii
ÍNDICE DE TABLAS	xi
NOMENCLATURA	xv
RESUMEN	xvi
ABSTRACT	xvii
CAPÍTULO 1	1
1. MARCO TEÓRICO	1
1.1 INTRODUCCIÓN	1
1.2 JUSTIFICACIÓN	6
1.3 OBJETIVOS	7
1.4 ALCANCES Y LIMITACIONES	7
CAPÍTULO 2	9
2. ANTECEDENTES	9
2.1 HISTORIA DE LOS MEDICAMENTOS	9
2.2 LOS MEDICAMENTOS Y SU CLASIFICACIÓN	10
2.3 CADUCIDAD DE LOS MEDICAMENTOS	12
2.3.1 Medicamentos caducos y los no deseados	13
2.4 LA LEGISLACIÓN MEXICANA CON RESPECTO A LA DISPOSICIÓN DE LOS MEDICAMENTOS CADUCOS	13
2.4.1 Programas de acopio y disposición adecuada de los fármacos	14
2.5 SELECCIÓN DE LOS MEDICAMENTOS	15
2.5.1 Analgésicos	16
2.5.1.1 Analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)	16
2.5.1.2 Los AINEs y su acción terapéutica	17
2.5.1.3 Efectos adversos e interacciones farmacológicas de los analgésicos	17
2.5.2 Programa de acopio en el laboratorio de ingeniería sanitaria y ambiental del posgrado de ingeniería ambiental	18
2.6 VENTAS Y CONSUMO	20
CAPÍTULO 3	23
3. GENERALIDADES DE LOS FÁRMACOS SELECCIONADOS	23
3.1 PARACETAMOL	23
3.1.1 Origen del paracetamol	23
3.1.2 Estructura química del paracetamol	24
3.1.3 Propiedades físicas y químicas del paracetamol	24
3.1.4 Formas farmacéuticas del paracetamol	25

3.1.5 Propiedades farmacológicas del paracetamol	26
3.1.6 Efectos adversos del paracetamol	27
3.1.7 Casos adversos del paracetamol	28
3.1.7.1 Los medicamentos y la intoxicación infantil	28
3.1.7.2 Accidente ocasionado por acetaminofén	30
3.2 DICLOFENACO	30
3.2.1 Origen del diclofenaco	30
3.2.2 Estructura química del diclofenaco	31
3.2.3 Propiedades físicas y químicas del diclofenaco	31
3.2.4 Formas farmacéuticas del diclofenaco	31
3.2.5 Propiedades farmacológicas del diclofenaco	32
3.2.6 Efectos adversos del diclofenaco	33
3.2.7 Casos adversos del diclofenaco	33
CAPÍTULO 4	35
4. MECANISMOS DE DESCOMPOSICIÓN DE LOS FÁRMACOS	35
4.1 PROPIEDADES DEL MEDICAMENTO QUE SE AFECTAN CUANDO SE CUMPLE LA FECHA DE VENCIMIENTO	35
4.2 MECANISMOS DE DESCOMPOSICIÓN DE LOS FÁRMACOS	35
4.2.1 Cambios físicos y físico-coloidales	36
4.2.2 Hidrólisis	38
4.2.3 Oxidación	40
4.2.4 Polimerización	42
4.2.5 Descomposición enzimática	43
4.2.6 Descomposición microbiológica	43
CAPÍTULO 5	47
5. EXPERIMENTACIÓN	47
5.1 HIDRÓLISIS DEL PARACETAMOL Y EL DICLOFENACO	47
5.1.1 Experimentación de los tratamientos de hidrólisis ácida e hidrólisis alcalina	49
5.1.2 Procedimiento de hidrólisis básica	51
5.1.3 Procedimiento de hidrólisis ácida	51
5.2 CARACTERIZACIÓN POR CROMATOGRAFÍA DE CAPA FINA	52
5.2.1 Metodología para la cromatografía de capa fina para el paracetamol y el diclofenaco	53
5.3 PRIMERA ETAPA EXPERIMENTAL	54
5.3.1 Diseño de experimentos	56
5.4 METODOLOGÍAS DE ANÁLISIS CROMATOGRÁFICO POR HPLC	60
5.4.1 Análisis cromatográfico del paracetamol por HPLC	60
5.4.2 Análisis cromatográfico del diclofenaco por HPLC	61
CAPÍTULO 6	63

6. RESULTADOS	63
6.1 RESULTADOS DE LA PRIMERA ETAPA EXPERIMENTAL	63
6.1.2 Resultados obtenidos del tratamiento de hidrólisis ácida y alcalina para el paracetamol Caduco	63
6.1.3 Resultados obtenidos del tratamiento de hidrólisis ácida y alcalina par el diclofenaco Caduco	66
6.1.4 Promedio de los Rfs calculados en las pruebas cromatográficas de los tratamientos de hidrólisis básica y ácida del acetaminofén y el diclofenaco	69
6.2 RESULTADOS DE LA SEGUNDA ETAPA EXPERIMENTAL	73
6.2.1 Resultados del análisis cromatográfico por HPLC del paracetamol	73
6.2.2 Resultados del análisis cromatográfico por HPLC del diclofenaco	76
6.3 RESULTADOS DEL DISEÑO DE EXPERIMENTOS	80
6.3.1 Resultados obtenidos del diseño de experimentos aplicado a los tratamientos de hidrólisis alcalina del paracetamol	80
6.3.2 Resultados obtenidos del diseño de experimentos aplicado a los tratamientos de hidrólisis ácida del diclofenaco	82
6.4 RESUMEN DE RESULTADOS	84
CAPÍTULO 7	85
7. CONCLUSIONES	85
ANEXO A	89
ANEXO B	105
PRESENTACIÓN EN CONGRESO	141
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	147

ÍNDICE DE FÍGURAS

	Pag
Figura 1.1 Rutas de entrada de los medicamentos al ambiente	4
Figura 2.1 Medicamentos durante su clasificación y contabilización	19
Figura 2.2 Medicamentos contabilizados en el laboratorio de ingeniería sanitaria y ambiental	19
Figura 3.1 Estructura del paracetamol	24
Figura 3.2 Metabolitos formadores del acetaminofén	25
Figura 3.3 Formula del diclofenaco	31
Figura 5.1 Mecanismo de reacción del acetaminofén en reacción de hidrólisis básica	47
Figura 5.2 Mecanismo de reacción de hidrólisis ácida del acetaminofén	48
Figura 5.3 Mecanismo de reacción de hidrólisis básica del diclofenaco	48
Figura 5.4 Mecanismo de reacción de hidrólisis ácida del diclofenaco	49
Figura 5.5 Sistema para reacción de hidrólisis	50
Figura 5.6 Equipo de HPLC empleado en el análisis del paracetamol	60
Figura 5.7 Equipo de HPLC empleado en el análisis del diclofenaco	61
Figura 6.1 Hidrólisis básica del paracetamol con NaOH 1M	64
Figura 6.2 Hidrólisis básica del paracetamol con NaOH 1.5 M	65
Figura 6.3 Hidrólisis ácida del paracetamol con HCl 1M	65
Figura 6.4 Hidrólisis ácida del paracetamol con la solución de HCl 1.5 M	66
Figura 6.5 Hidrólisis básica del paracetamol con la solución de NaOH 1M	67
Figura 6.6 Hidrólisis básica del diclofenaco con NaOH 1.5 M	67
Figura 6.7 Hidrólisis ácida del diclofenaco con HCl 1M	68
Figura 6.8 Hidrólisis ácida del diclofenaco con HCl 1.5 M	68
Figura 6.9 Curva de calibración del paracetamol estándar	74
Figura 6.10 Concentraciones resultantes de hidrólisis alcalina del paracetamol	75
Figura 6.11 Curva de calibración del diclofenaco estándar	77

Figura 6.12 Concentraciones resultantes de hidrólisis alcalina del diclofenaco	79
Figura 6.13 Diagrama de Pareto estandarizada para el diseño de experimentos del paracetamol	82
Figura 6.14 Diagrama de Pareto estandarizada para el diseño de experimentos del diclofenaco	84
Figura B.1 Cromatograma de paracetamol estándar 0.1mg/ml	105
Figura B.2 Cromatograma de paracetamol estándar 0.05mg/ml	106
Figura B.3 Cromatograma de paracetamol estándar 0.01mg/ml	107
Figura B.4 Cromatograma de paracetamol estándar 0.005mg/ml	108
Figura B.5 Cromatograma de paracetamol estándar 0.0025mg/ml	109
Figura B.6 Cromatograma de paracetamol estándar 0.000625mg/ml	110
Figura B.7 Cromatograma de paracetamol caduco	111
Figura B.8 Cromatograma de muestra p1[1M]120' de paracetamol	112
Figura B.9 Cromatograma de muestra p1[1M]150' paracetamol	113
Figura B.10 Cromatograma de muestra p2[1M]120' paracetamol	114
Figura B.11 Cromatograma de muestra p2[1M]150' paracetamol	115
Figura B.12 Cromatograma de muestra p3[1M]150' paracetamol	116
Figura B.13 Cromatograma de muestra p1[0.5M]120' paracetamol	117
Figura B.14 Cromatograma de muestra p1[0.5M]150' paracetamol	118
Figura B.15 Cromatograma de muestra p2[0.5M]120' paracetamol	119
Figura B.16 Cromatograma de muestra p2[0.5M]150' paracetamol	120
Figura B.17 Cromatograma de muestra p3[0.5M]120' paracetamol	121
Figura B.18 Cromatograma de muestra p3[0.5M]150' paracetamol	122
Figura B.19 Cromatograma de diclofenaco estándar 5000mg/L	123
Figura B.20 Cromatograma de diclofenaco estándar 4000mg/L	124
Figura B.21 Cromatograma de diclofenaco estándar 3000mg/L	125
Figura B.22 Cromatograma de diclofenaco estándar 2000mg/L	126

Figura B.23 Cromatograma de diclofenaco estándar 1000mg/L	127
Figura B.24 Cromatograma de muestra p1[1 M]90' diclofenaco	128
Figura B.25 Cromatograma de muestra p1[1 M]120' diclofenaco	129
Figura B.26 Cromatograma de muestra p1[1.5 M]90' diclofenaco	130
Figura B.27 Cromatograma de muestra p1[1.5 M]120' diclofenaco	131
Figura B.28 Cromatograma de muestra p2[1M]90' diclofenaco	132
Figura B.29 Cromatograma de muestra p2[1M]120' diclofenaco	133
Figura B.30 Cromatograma de muestra p2[1.5M]90' diclofenaco	134
Figura B.31 Cromatograma de muestra p2[1.5M]120' diclofenaco	135
Figura B.32 Cromatograma de muestra p3[1M]90' diclofenaco	136
Figura B.33 Cromatograma de muestra p3[1M]120' diclofenaco	137
Figura B.34 Cromatograma de muestra p3[1.5M]90' diclofenaco	138
Figura B.35 Cromatograma de muestra p3[1.5M]120' diclofenaco	139
Figura B.36 Cromatograma de muestra diclofenaco caduco	140

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 2.1 La historia de los fármacos	9
Tabla 2.2 Clasificación de medicamentos	10
Tabla 2.3 Estados participantes en el programa de recolección de medicamentos caducos	14
Tabla 2.4 Clasificación por grupo terapéutico de medicamentos recolectados en junio del año 2008 en el estado de Durango	15
Tabla 2.5 Unidades de medicamentos contabilizados	19
Tabla 2.6 Medicamentos más vendidos en América Latina	20
Tabla 2.7 Productos farmacéuticos líderes en venta en México	21
Tabla 3.1 Presentación farmacéutica del paracetamol	26
Tabla 5.1 Experimentos de primera etapa del proyecto	55
Tabla 5.2 Combinación de tratamientos del paracetamol	57
Tabla 5.3 Signos algebraicos para calcular los efectos en el diseño 2^2 del paracetamol	57
Tabla 5.4 Combinación de tratamientos del diclofenaco	58
Tabla 5.5 Signos algebraicos para calcular los efectos en el diseño 2^2 del diclofenaco	59
Tabla 6.1 Tratamientos de hidrólisis ácida y alcalina que presentaron mayor degradación por CCF	63
Tabla 6.2 Hidrólisis básica del acetaminofén con NaOH 1M	69
Tabla 6.3 Hidrólisis básica del acetaminofén con NaOH 1.5M	70
Tabla 6.4 Hidrólisis ácida del acetaminofén con HCl 1M	70
Tabla 6.5 Hidrólisis ácida del acetaminofén con HCl 1.5M	71
Tabla 6.6 Hidrólisis básica del diclofenaco con NaOH 1M	71
Tabla 6.7 Hidrólisis básica del diclofenaco con NaOH 1.5M	72
Tabla 6.8 Hidrólisis ácida del diclofenaco con HCl 1M	72
Tabla 6.9 Hidrólisis ácida del diclofenaco con HCl 1.5M	73
Tabla 6.10 Concentraciones del paracetamol estándar	73
Tabla 6.11 Concentraciones resultantes de hidrólisis alcalina del paracetamol	75

Tabla 6.12 Eficiencias de degradación de las reacciones de hidrólisis alcalina del paracetamol	76
Tabla 6.13 Concentraciones del diclofenaco estándar	77
Tabla 6.14 Concentraciones resultantes de hidrólisis ácida del diclofenaco	78
Tabla 6.15 Eficiencias de degradación de las reacciones de hidrólisis alcalina del paracetamol	80
Tabla 6.16 Tratamientos analizados en el diseño de experimentos del paracetamol	80
Tabla 6.17 Efectos estimados en el diseño de experimentos del paracetamol	81
Tabla 6.18 Análisis de varianza del diseño de experimentos del paracetamol	81
Tabla 6.19 Tratamientos analizados en el diseño de experimentos del diclofenaco	82
Tabla 6.20 Efectos estimados en el diseño de experimentos del diclofenaco	83
Tabla 6.21 Análisis de varianza del diseño de experimentos del diclofenaco	83
Tabla 6.22 Tratamientos que presentaron mayor degradación	84
Tabla A.1 Símbolos empleados en la clasificación de los medicamentos cuantificados en el laboratorio de ingeniería sanitaria y ambiental	89
Tabla A.2 Contabilización de los medicamentos que contienen como principio activo acetaminofén	90
Tabla A.3 Contabilización de los medicamentos que contienen como principio activo acetaminofén	91
Tabla A.4 Contabilización de los medicamentos que contienen como principio activo acetaminofén	92
Tabla A.5 Contabilización de los medicamentos que contienen como principio activo acetaminofén	93
Tabla A.6 Contabilización de los medicamentos que contienen como principio activo ácido acetilsalicílico	94
Tabla A.7 Contabilización de los medicamentos que contienen como principio activo diclofenaco	95
Tabla A.8 Contabilización de los medicamentos que contienen como principio activo piroxicam	96
Tabla A.9 Contabilización de los medicamentos que contienen como principio activo ketoprofeno	97
Tabla A.10 Contabilización de los medicamentos que contienen como principio activo	98

naproxeno sódico

Tabla A.11 Contabilización de los medicamentos que contienen como principio activo 99
ketorolaco

Tabla A.12 Contabilización de los medicamentos que contienen como principio activo 100
ibuprofeno

Tabla A.13 Contabilización de los medicamentos que contienen como principio activo 101
metamizol sódico

Tabla A.14 Contabilización de los medicamentos que contienen como principio activo otros 102
analgésicos de menor frecuencia

Tabla A.15 Medicamentos contabilizados y clasificados que se acopiaron en el laboratorio 103
de ingeniería sanitaria y ambiental

Tabla B.1 Paracetamol estándar 0.1 mg/ml 105

Tabla B.2 Paracetamol estándar 0.05 mg/ml 106

Tabla B.3 Paracetamol estándar 0.01 mg/ml 107

Tabla B.4 Paracetamol estándar 0.005 mg/ml 108

Tabla B.5 Paracetamol estándar 0.0025 mg/ml 109

Tabla B.6 Paracetamol estándar 0.000625 mg/ml 110

Tabla B.7 Paracetamol caduco 111

Tabla B.8 Muestra p1[1M]120' de paracetamol 112

Tabla B.9 Muestra p1[1M]150' de paracetamol 113

Tabla B.10 Muestra p2[1M]120' de paracetamol 114

Tabla B.11 Muestra p2[1M]150' de paracetamol 115

Tabla B.12 Muestra p3[1M]150' de paracetamol 116

Tabla B.13 Muestra p1[0.5M]120' de paracetamol 117

Tabla B.14 Muestra p1[0.5M]150' de paracetamol 118

Tabla B.15 Muestra p2[0.5M]120' de paracetamol 119

Tabla B.16 Muestra p2[0.5M]150' de paracetamol 120

Tabla B.17 Muestra p3[0.5M]120' de paracetamol 121

Tabla B.18 Muestra p3[0.5M]150' de paracetamol 122

Tabla B.19 Diclofenaco estándar 5000 mg/L	123
Tabla B.20 Diclofenaco estándar 4000 mg/L	124
Tabla B.21 Diclofenaco estándar 3000 mg/L	124
Tabla B.22 Diclofenaco estándar 2000 mg/L	126
Tabla B.23 Diclofenaco estándar 1000 mg/L	127
Tabla B.24 Muestra p1[1M]90' de diclofenaco	128
Tabla B.24 Muestra p1[1M]120' de diclofenaco	129
Tabla B.26 Muestra p1[1.5M]90' de diclofenaco	130
Tabla B.27 Muestra p1[1.5M]120' de diclofenaco	131
Tabla B.28 Muestra p2[1M]90' de diclofenaco	132
Tabla B.29 Muestra p2[1M]120' de diclofenaco	133
Tabla B.30 Muestra p2[1.5M]90' de diclofenaco	134
Tabla B.31 Muestra p2[1.5M]120' de diclofenaco	135
Tabla B.32 Muestra p3[1M]90' de diclofenaco	136
Tabla B.33 Muestra p3[1M]120' de diclofenaco	137
Tabla B.34 Muestra p3[1.5M]90' de diclofenaco	138
Tabla B.35 Muestra p3[1.5M]120' de diclofenaco	139
Tabla B.36 Muestra p3[1.5M]120' de diclofenaco caduco	140

NOMENCLATURA

mAU	Unidad de área
°C	Centígrado
cm	Centímetro
E(%)	Porcentaje de eficiencia
g	Gramo
Kg	Kilogramo
M	Molar
mg	Miligramo
mg/día	Miligramo por día
mg/ml	Miligramo por mililitro
mg/L	Miligramo por litro
ml	Mililitro
ml/min	Mililitro por minuto
mm	Milímetro
nm	Nanómetro
µm	Micrómetro
pH	Potencial de hidrógeno
p1	Prueba 1
p2	Prueba 2
p3	Prueba 3
Rf	Rango de frecuencia
W	Watt
'	Minuto

RESUMEN

Es indudable que los medicamentos en la actualidad son tan necesarios como cualquier herramienta que ha sido creada para el bienestar humano. Sin embargo desde hace algunas décadas se ha encontrado que el uso de dichos medicamentos ha acarreado una nueva problemática ambiental, pues una vez que caducan o se encuentran fuera de especificación se disponen como basura domiciliaria o se vierten al drenaje, ocasionando contaminación del suelo, de los cuerpos de agua, entre otros. En México además, se suma una problemática más, debido a que los medicamentos al no ser dispuestos de manera segura, han entrado al mercado informal donde son vendidos en condiciones que los hacen inseguros para su ingestión.

Debido a esto se propuso como objetivo principal del presente trabajo de tesis desarrollar un tratamiento que ayude a la degradación de dos de los medicamentos caducos que se acumulan con mayor incidencia en las casas habitación, considerando a la hidrólisis ácida y alcalina como posible tratamiento.

Después de una extensa investigación se seleccionaron al acetaminofén, también conocido como paracetamol, y al diclofenaco, que son fármacos que pertenecen al grupo de los analgésicos-antipiréticos, son de venta libre a nivel mundial, de bajo costo y su diversa gama de presentaciones los han hecho ser dos de los medicamentos más vendidos en todo el mundo y por consiguiente de los más encontrados en los botiquines de los hogares así como en los depósitos de residuos.

Una vez seleccionados los medicamentos que fueron objeto de estudio del presente trabajo, se sometió a cada uno de ellos al tratamiento de hidrólisis ácida con HCl a dos distintas concentraciones 1M y 1.5M durante 120 minutos y al tratamiento de hidrólisis alcalina con NaOH a dos distintas concentraciones 1M y 1.5M durante 120 minutos de reacción. Cada prueba se realizó por triplicado y se analizó por cromatografía de capa fina, lo cual reveló el tipo de tratamiento en el que el medicamento tenía una mayor degradación.

Después de que se identificaron cuales eran los tratamientos en los que había mejor degradación para cada medicamento, se realizó un diseño de experimentos, para optimizar las condiciones de los mismos. Donde se llevaron a cabo nuevamente 12 pruebas, las cuales fueron analizadas por HPLC, lo que permitió identificar que para el caso del paracetamol, se obtiene una mejor degradación cuando el fármaco es sometido a reacción de hidrólisis alcalina con NaOH 0.5M durante 120 minutos y que para el caso del diclofenaco, se obtienen una mayor eficiencia de degradación cuando este es sometido a reacción de hidrólisis ácida con HCl 1.5M durante un tiempo de 90 minutos.

ABSTRACT

There is no doubt that pharmaceuticals are essential components that contribute on a daily basis to the betterment of humanity. However, the last few decades have revealed that the unintended consequence of pharmaceutical use has negatively impacted the environment owing to the fact that they are routinely disposed of as household garbage or poured down the drain when they have expired or do not meet specification causing contamination in soil and water. Mexico also confronts the predicament of pharmaceuticals not being disposed of safely. Furthermore, many of these same pharmaceuticals have entered the informal market where they are sold in conditions that renders them unsafe for ingestion.

Due to the aforementioned factors, it is proposed, as the main objective of this thesis, to develop a method to assist with the degradation of an expired pharmaceutical that commonly accumulates in domiciles, considering acidic and alkaline hydrolysis as a possible method.

After conducting extensive research, acetaminophen was selected for investigation and this pharmaceutical is more commonly known as paracetamol, and diclofenac, which are medicines that are categorized as analgesics-antipyretics. These medicines are distributed over the counter worldwide at generally low cost in a diverse range of forms. These particular aspects have made them two of top-selling pharmaceuticals on the global market and therefore they can be often found in most household medicine cabinets as well as in the garbage.

Once selected, the two medicines that were studied for this thesis, were separately submitted to the acidic hydrolysis treatment with HCl with two varied concentrations of 1M and 1.5M for 120 minutes and also they were separately submitted to the alkaline hydrolysis treatment with NaOH with two different concentrations of 1M and 1.5M for 120 minutes of reaction. Each sample was performed in triplicate and analyzed by a thin layer chromatography, where it was revealed the specific treatments in which the pharmaceuticals achieved better degradation.

After the treatments were identified that would optimize the degradation of the medicines, an experiment design was created to identify the premium conditions of degradation. Once again 12 tests were conducted utilizing HPLC as a quantitative analysis and it was determined, that in the case of paracetamol, the alkaline hydrolysis reaction with NaOH 0.5M for 120 minutes degrades more effectively than in the case of diclofenac.

It was also discovered that diclofenac has a higher degradation rate when it is submitted to acid hydrolysis with HCl 1.5M for a period of 90 minutes.

CAPÍTULO 1

MARCO TEÓRICO

En el presente capítulo, se describe de manera general la importancia y peligrosidad que representa la presencia de los medicamentos en el ambiente, destacando las rutas que siguen los fármacos desde su producción hasta sus diferentes destinos finales tanto para el caso de México como el resto del mundo. Además se presenta el planteamiento de los objetivos y alcances del trabajo realizado.

1.1 INTRODUCCIÓN

El origen de los medicamentos se pierde en la antigüedad ya que precedieron a la historia de la medicina, evolucionando junto con las civilizaciones con la misma finalidad e importancia que se tiene aún en día (Encarnación, 2002)

Los medicamentos rara vez se presentan en la naturaleza en su forma más útil. En primer lugar, los ingredientes activos de los fármacos deben ser recogidos, procesados y preparados para su incorporación en los medicamentos. Esta actividad, que se viene realizando desde los albores de la humanidad, todavía es el foco central de la práctica de la farmacia. La farmacia es y ha sido el arte (y más tarde la ciencia) de modelar una de las herramientas más importantes para el ser humano: los medicamentos (Remington, 2000).

Es indudable que los medicamentos en la actualidad son tan necesarios como cualquier herramienta que ha sido creada para el bienestar humano. Sin embargo, desde hace un par de décadas se ha encontrado que el uso de dichos medicamentos ha acarreado una nueva problemática ambiental, por lo que se han implementado actualmente en Europa y Norte América, las buenas prácticas de manufactura de los productos farmacéuticos, lo cual ha contribuido a la reducción de emisiones de sustancias activas durante su manufactura hasta ser consideradas insignificantes. Sin embargo se han encontrado concentraciones por arriba de varios mg/l de compuestos independientes en efluentes en países Asiáticos (Larsson et al., 2007; Li et al., 2008. Citado por Kümmerer, 2008).

Además debe considerarse también que no se tiene acceso a la información de emisiones generadas durante el transporte y almacenamiento de los fármacos.

Por otro lado, es importante considerar que la mayoría de los productos farmacéuticos atraviesan un cambio estructural en el cuerpo humano y animal, debido a la presencia de microorganismo en el intestino o por enzimas en el metabolismo humano, se sabe que en

algunos casos pueden ser largamente metabolizados antes de ser excretados, mientras otros son solamente moderada o pobremente metabolizados y en otros casos permanecen intactos siendo en todos los casos al final excretados (Golan et al., 2007; Lienert et al., 2007. Citado por Kümmerer, 2008). Lo cual da como resultado nuevos metabolitos con propiedades farmacológicas y toxicológicas diferentes a sus fármacos precedentes.

Después de que los metabolitos son excretados, pueden formar nuevas moléculas “productos transformados” una vez que éstos se encuentran en el ambiente. Los procesos de transformación de dichos metabolitos en el ambiente pueden ser por ejemplo la hidrólisis y foto-oxidación entre otros. La transformación estructural puede deberse también como resultado del tratamiento de los efluentes en donde se han reportado diversas concentraciones de fármacos (Quiting–Zheng, 1998; Ravina et al., 2002; Schröder, 2002; Ternes et al., 2003; Zuehlke et al., 2004; Li et al., 2007; Trautwein et al., 2008. Citado por Kümmerer, 2008).

Muchos fármacos son también bio transformados por organismos tales como bacterias y fungis en el ambiente (Haiß y Kümmerer, 2008; Gröning et al., 2007. Citado por Kümmerer, 2008).

En el caso de los medicamentos que se emplean para uso veterinario son excretados de la misma forma que ocurre en el organismo humano, sin embargo es importante destacar que los agricultores utilizan el estiércol y los lodos de las aguas residuales, para fertilizar los campos, por lo tanto los residuos de los fármacos se introducen en el suelo por esta vía. Los fármacos de uso veterinario pueden alcanzar aguas superficiales como resultado de las corrientes de agua que se generan durante las fuertes lluvias (Kreuzig et al., 2005. Citado por Kümmerer, 2008).

Aunado a lo ya mencionado, se encuentran las investigaciones que se han llevado a cabo en los últimos años en distintos países, sobre la forma de disposición de los medicamentos que se encuentran fuera de especificación, con fecha de expiración vencida o fuera de uso dentro de las casas de particulares debido a que esta actividad ha formado parte importante en el hecho de que se encuentren fármacos en el ambiente. A continuación se presentan algunos de los reportes encontrados en dichas investigaciones:

- Según la legislación de los Estados Unidos los medicamentos fuera de uso, pueden ser dispuestos como basura domiciliaria desde 1994.
- En Alemania se reporta que aproximadamente una tercera parte del volumen total de los fármacos vendidos y alrededor del 25% de los vendidos en Austria, se disponen como residuos domiciliarios o se vierten al drenaje (Greiner-Rönnefahrt, 2003; Rönnefahrt, 2005. Citado por Kümmerer, 2008). En una sola encuesta llevada a cabo, se encontró que el 17.7% de la gente ha preguntado si es posible verter sus medicamentos al excusado, mientras alrededor del 20% de la gente entrevistada mencionó que hacen los

mismo con su fármacos que se encuentran en forma líquida (Götz y Keil, 2007. Citado por Kümmerer, 2008).

- En una encuesta llevada a cabo a 400 personas en el Reino Unido se investigó cómo se disponen los medicamentos caducos o fuera de uso que se acumulan dentro de las casas de particulares. El modelo demostró que éstos se disponen como residuos domiciliarios, o por vía del drenaje, vertiéndolos al lavabo o al escusado (Bound et al., 2005. Citado por Kümmerer, 2008).
- En otro estudio realizado en Estados Unidos, se reportó que más de la mitad de los pacientes entrevistados almacenan en sus casas medicamentos caducos así como sus remanentes y que más de la mitad de éstos los han vertido alguna vez al escusado. Solamente el 22.9% mencionó haberlos regresado a farmacias para su disposición y menos del 20% reportó haber tenido orientación por parte del proveedor para su disposición (Seehusen et al., 2006. Citado por Kümmerer, 2008).
- En Kuwait se llevó a cabo otra encuesta sobre el tema, y se encontró que el 76.5% de los encuestados dispone sus medicamentos caducos o fuera de uso al bote de basura y el 11.2% los vierten al drenaje.

El resultado de estos estudios sugiere que existe un rol en la educación de los pacientes con respecto a la disposición de los medicamentos caducos o fuera de uso en todos los países. En Estados Unidos y la Unión Europea es legal depositar los fármacos con fecha de expiración vencida o sus remanentes, en el bote de basura (Kümmerer, 2008).

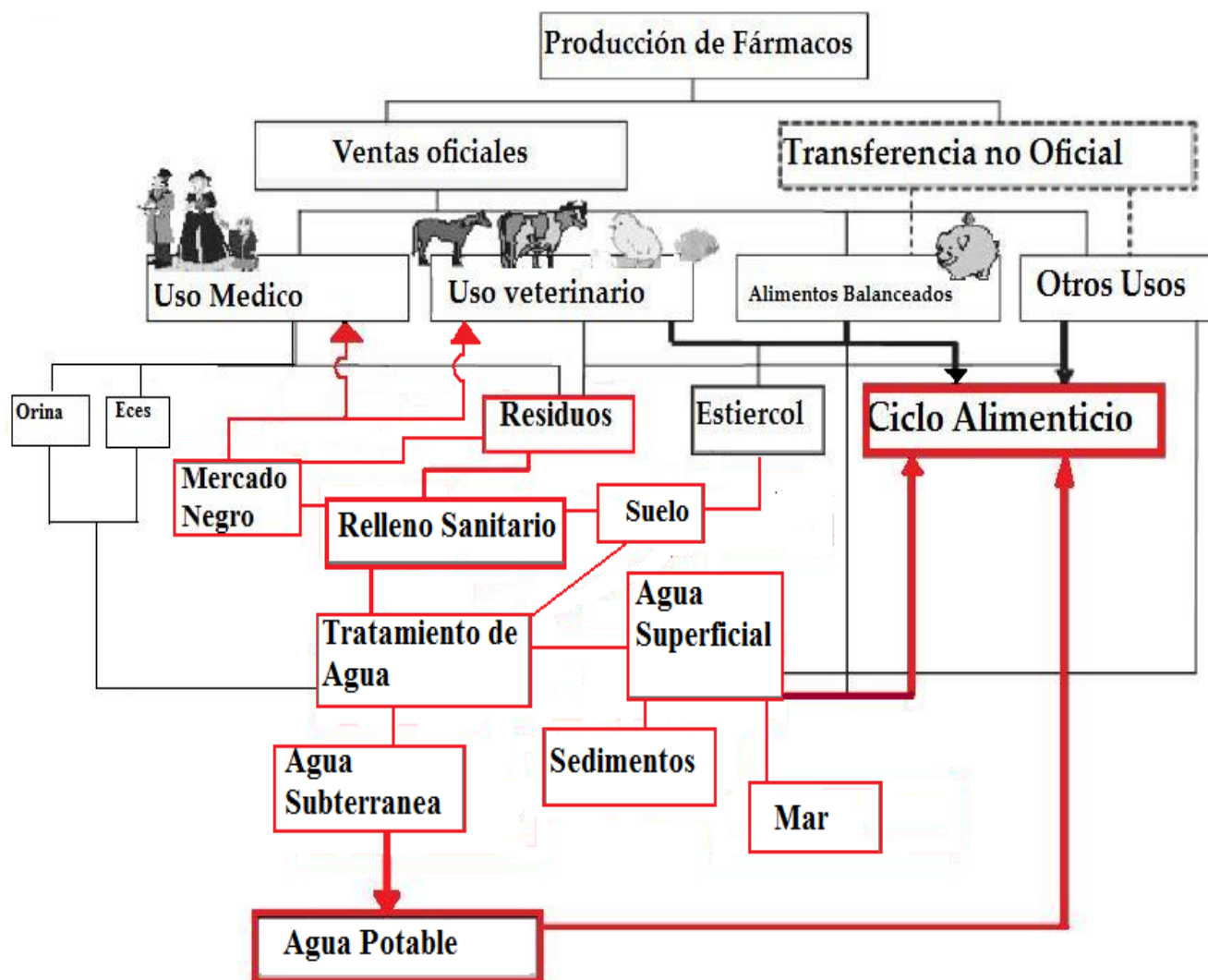
Si los residuos domiciliarios tienen como destino final la incineración, puede ser ésta la forma más efectiva y ambientalmente apropiada de solucionar el problema. Si los residuos se disponen en rellenos sanitarios, puede ser una mala solución ya que sólo alargará el problema debido a que los fármacos pueden entrar al efluente del relleno sanitario.

Si los fármacos, sus metabolitos y sus productos transformados no se eliminan durante el tratamiento de agua, éstos pueden entrar al ambiente acuático y en algún momento llegar incluso al agua potable. Los compuestos activos así como sus excipientes pueden entrar al ambiente por varias rutas, como son los efluentes de aguas residuales tratadas, por vía de los residuos y a través de los efluentes de los rellenos sanitarios (Schwarzenbach et al., 2007. Citado por Kümmerer, 2008).

Una mala disposición de los medicamentos caducos representa un grave riesgo de contaminación ambiental, los medicamentos contienen sustancias tóxicas que requieren manejo delicado que de no ser tratados, además de convertirse en contaminación de cuerpos de agua puede ocasionar problemas de intoxicación en niños y pepenadores (Hernández-Barrios, 1995). En la figura 1.1, se presenta un diagrama general de algunas de las rutas que siguen los

medicamentos una vez que éstos salen de las empresas farmacéuticas y cómo entran al ambiente, donde se destaca la ruta que siguen los medicamentos que se encuentran en forma de residuos.

En México se ha encontrado que la generación de residuos de medicamentos caducos tienen dos fuentes principales: las fuentes industriales y las fuentes no industriales, en las fuentes no industriales destacan las casas habitación, en las cuales se estima que se generan 1.28 Ton/año de residuos peligrosos (INE-SEMARNAT/CENAPRED-SEGOB, 1997), los cuales son eliminados como basura doméstica no existiendo un manejo adecuado (Encarnación, 2002).



Modificado de: Fármacos en el ambiente (Kümmerer, 2008)

Figura 1.1 Rutas de entrada de los medicamentos al ambiente

El artículo publicado por el periódico El Universal en México el 17 de mayo del 2004, hace mención de que del 100% de los medicamentos que se producen en todo el país, el 70% de

éstos son consumidos y el 30 % restantes se caducan, pero de este 30% sólo el 75% de los medicamentos caducos son recuperados por la industria farmacéutica, y el 25% de los medicamentos caducos ya no tienen una rastreabilidad por la industria (no saben donde se encuentran dichos medicamentos caducos). Ya que tales medicamentos se encuentran en las casas de la gente que compraron un medicamento y se les caducó y como no saben que hacer con él lo tiran a la basura, creando problemas de contaminación ambiental y toxicidad a la población en general (Pérez-González -2006).

La industria farmacéutica en México juega un papel primordial para el desarrollo del país, en México, anualmente se producen alrededor de 2 mil millones de medicamento, de los cuales el 10% caduca el mismo año en que son distribuidos. Pese a que una parte es recolectada por los laboratorios o distribuidores y depositados en sitios adecuados para su desecho, el destino de la mayoría de estos medicamentos inutilizables es el drenaje, el basurero o peor aun el mercado informal (COFEPRIS, 2007).

Todo lo anterior hace evidente el gran riesgo que representan los medicamentos caducos para la salud pública y un grave riesgo de contaminación ambiental, en virtud de que se puede generar resistencia microbiana (en el caso de antibióticos y agentes antimicrobianos), desencadenar alergias, intoxicar a la fauna y contaminar los mantos acuíferos (Gómez, 2007. Citado por Matías, 2009).

Así mismo representa un grave problema social, ya que los medicamentos caducos que van a dar al depósito municipal de basura son recolectados, manipulados, consumidos y vendidos sin ningún control sanitario al público en general, lo que fomenta el crecimiento de la venta ilegal de medicamentos, y es que la población en su afán de conseguir estas sustancias a un menor costo los adquieren en tianguis y en el mercado informal, lo que representa un grave riesgo para la salud ya que al tratarse de medicamentos caducos o robados sin ningún manejo adecuado pueden llegar a ser altamente tóxicos y provocar efectos adversos desde leves hasta la muerte (Matías, 2009).

Todo ello debido al manejo inadecuado de estos residuos, ya que en México solamente 30% de las medicinas que caducan son destruidas conforme a las normas internacionales (Gómez, 2007. Citado por Matías, 2009).

Existen tratamientos químicos, físicos y biológicos que se aplican a los residuos con la finalidad de modificar sus características y con el objetivo de mejorar su eficiencia en el manejo, recuperación del material utilizable, conversión de productos y energía y el control de contaminación ambiental (Hernández-Barrios, 1995).

El presente trabajo tiene como objetivo realizar pruebas de hidrólisis ácida y alcalina para tratar dos de los medicamentos que se acumulan con mayor incidencia en los hogares y con esto dar a conocer un posible tratamiento de degradación para aplicar a los medicamentos caducos que

se acumulan en casas habitación, el cual se pueda aplicar de manera segura y fácil antes de disponerlos por vía del drenaje.

1.2 JUSTIFICACIÓN

Hay dificultad en hallar documentación sobre el riesgo de consumir medicamentos que hayan superado su fecha de vencimiento. Teniendo en cuenta la tendencia de muchas personas a acumular una gran cantidad de medicamentos caducos en su hogar, es importante saber que algunos de los productos pueden mantener su estabilidad (y por lo tanto su potencia tóxica) por muchos años.

Los expertos consultados por The Medical Letter estimaron que la mayoría de los fármacos que se presentan en forma de capsulas o comprimidos suelen retener un 70 u 80% de su potencia original por unos 10 años si se le mantiene en su envase o contenedor original, en condiciones adecuadas de conservación (temperatura no mayor a los 25° C, sin luz directa) (Politi et al., 2005).

En un artículo publicado en 2009 en Estados Unidos, mencionan que es posible que la principal causa de intoxicación entre los niños estadounidenses, se encuentre en el botiquín de medicina familiar y que la tasa de intoxicación por medicamentos es dos veces mayor que la causada por productos domésticos de limpieza, plantas y similares, (Budnitz et al., 2009)

En la última década al menos en la Ciudad de México, más del 70% de las intoxicaciones pediátricas son causadas por medicamentos. El primer lugar lo ocupan los analgésicos con el acetaminofén a la cabeza, le siguen los anticonvulsivos, los anti colinérgicos (persiste el pensamiento mágico de prevenir los cólicos del lactante), los antihistamínicos y otros más (Montoya, 2004).

Además de las intoxicaciones que se pueden presentar en los hogares; la mala disposición de los medicamentos puede ocasionar que éstos contaminen los abastecimientos o fuentes de agua que utilizan las comunidades o la vida salvaje. Por otro lado sí se disponen los medicamentos caducos como basura doméstica, existe el riesgo de que en los rellenos sanitarios, estos sean tomados por los pepenadores y los niños, causando por ende también intoxicaciones (Pérez-González, 2006).

El pasado 30 de octubre de 2011, el periódico Reforma publicó un artículo donde menciona que Irán Suarez, titular de la Dirección Médica del ISSSTE reconoció que México, en lo que va de este año ha perdido 17 millones de pesos por medicamentos caducos mientras que en años anteriores la cifra ha llegado incluso hasta 120 millones, los cuales se han quedado en los almacenes delegacionales.

Por otro lado, el titular de la Dirección Médica del ISSSTE comentó que la sustracción de medicamentos durante su transporte y en los propios hospitales, que luego se distribuyen en el

mercado negro, es una constante en los sistemas públicos de salud en el país. “En Guadalajara, Morelia, la Ciudad de México, entre otros estados del país, se pueden adquirir en el mercado negro medicamentos que pertenecieron a los stocks del ISSSTE, el IMSS o la Secretaría de Salud” indicó durante un recorrido por el Centro Nacional de Distribución (Cenadi) del Instituto.

Tan sólo entre enero y mayo de 2009, comentó fueron robados dos camiones con medicamentos valuados en 80 millones de pesos (Alatorre, 2011).

1.3 OBJETIVOS

Objetivo general.

Hacer una propuesta para el tratamiento de dos medicamentos caducos del tipo analgésicos que se acumulan con mayor incidencia en casas habitación, considerando a la hidrólisis alcalina y ácida como posible tratamiento.

Objetivos particulares.

- Seleccionar dos de los analgésicos que más se consumen y se acumulan en casas habitación para tratarse por hidrólisis alcalina y ácida.
- Investigar un procedimiento sencillo, para el tratamiento de los dos medicamentos seleccionados.
- Proponer un diseño de experimentos que permita la optimización del tratamiento químico.
- Probar la eficacia del tratamiento seleccionado, llevando a cabo pruebas en el laboratorio.

1.4 ALCANCES Y LIMITACIONES

- El tratamiento químico, será propuesto para realizarse a nivel laboratorio.
- Se hará un análisis sobre la viabilidad de llevar a cabo el tratamiento químico en el hogar.
- Se usarán solamente las tabletas que contengan acetaminofén (500 mg) con su excipiente y tabletas de diclofenaco (100 mg) con su excipiente en composición, con fecha de expiración vencida que distribuye la Secretaría de Salud.

CAPÍTULO 2

ANTECEDENTES

En este capítulo, se presenta una breve descripción histórica de los medicamentos así como su clasificación. Por otro lado, se menciona la legislación mexicana concerniente a la disposición de los fármacos y finalmente la selección de los dos medicamentos que fueron tratados para propósitos de este trabajo de tesis.

2.1 HISTORIA DE LOS MEDICAMENTOS

Entre las diversas características únicas del *Homo sapiens* está la propensión a tratar las dolencias físicas y mentales con medicamentos. Las evidencias arqueológicas indican que este impulso de aliviar el peso de una enfermedad es tan viejo como la búsqueda del hombre de otras herramientas. En la tabla 2.1, se presenta de manera general el avance de la farmacia a lo largo de la historia de la humanidad.

Tabla 2.1 La historia de los fármacos

Año	Suceso
60-80,000 a.P.	Asentamientos antiguos como Shanidar, avalan que nuestros ancestros recogían plantas con propósitos medicinales.
2000 a.C.	Surgen los conceptos de enfermedad y curación. En Mesopotamia y Egipto, las tablas de arcilla y los papiros documentan los comienzos del uso racional de los fármacos en Occidente.
400-? a.C.	Surge el término <i>pharmakon</i> , palabra que significa hechizo, remedio o veneno. Los médicos griegos lograron diagnosticar las causas naturales de las enfermedades.
400-800 d.C.	Surge como profesión independiente la farmacia en la civilización islámica.
800 d.C.	Los médicos árabes dedicaron gran esfuerzo en hacer fórmulas agradables y apetitosas, lo cual requería una preparación más compleja dejando este trabajo a especialistas (antiguos farmacéuticos) en la ciudad de Bagdag.
1500 d. C.	Botanistas, médicos y farmacéuticos trabajaron en nuevas fórmulas empleando metodologías basadas en la observación hasta crear el <i>Dispensatorium</i> (1546), el cual está considerado como la primera farmacopea.
1500-1800 d.C.	Farmacéuticos practicantes realizaron estudios sobre la química de las drogas, aislaron muchos fármacos que aun se emplean y contribuyeron a los conocimientos químicos generales.

1800 -1900 d.C.	En Estados Unidos surge la singular profesión norteamericana de la farmacia.
1808	La sociedad médica de Massachusetts publicó una guía de estándares de drogas.
1811	En el Hospital de Nueva York se cambio al boticario por el profesional farmacéutico el cual debía ser evaluado antes de tomar el puesto.
1822	Una convención de médicos aprobó la primera farmacopea de los Estados Unidos de América (USP, <i>por sus siglas en inglés</i>).
1860	Los médicos y farmacéuticos preocupados por el uso seguro de venenos y drogas solicitaron a las legislaturas estatales leyes que rigieran la farmacia.
1938, 1952, 1962 y 1972	Se modernizaron las leyes federales reguladoras de la producción de fármacos y la práctica de la farmacia.

(Remington, 2001)

2.2 LOS MEDICAMENTOS Y SU CLASIFICACIÓN

Los medicamento son toda sustancia o mezcla de sustancias de origen natural o sintético que tengan efecto terapéutico, preventivo, rehabilitatorio o de diagnóstico, que se presenten en forma farmacéutica y se identifiquen como tal por su actividad farmacológica, características físicas, químicas y biológicas (Goodman, 2001).

En la tabla 2.2, se muestra la clasificación general de los medicamentos que se encuentran actualmente en el mercado ya que a cada una de estas categorías corresponden cientos de distintas formulaciones y combinaciones que a su vez son distribuidas por diversas empresas farmacéuticas con distintos nombres y composiciones.

Tabla 2.2 Clasificación de medicamentos

Grupo No.	Descripción	Medicamentos
1	Drogas que actúan en la sinópsis y uniones neuroefectoras	- Agonistas colinérgicos - Agentes colinesterasa - Atropina - Escopolamina - Droga simpaticomimástica
2	Drogas que actúan sobre el sistema nervios central	- Anéstesicos - Gases terapéuticos - Hipnóticos - Sedantes - Antiepilépticos - Opiodes - Analgésicos
		- Histaminas - Derivados lipódicos

3	Antiinflamatorios	- Tratamientos antiasma - Analgésicos antiporéticos
4	Iones y sales	- Sales de sodio - Sales de potasio
5	Drogas que afectan el sistema renal y el metabolismo de electrolitos	- Xantinas - Diuréticos osmóticos - Compuestos mercuriales - Inhibidores de la anhidrasa carbónica
6	Agentes cardiovasculares	- Nitratos orgánicos - Antihipertensivos - Glucósidos cardiacos - Antiarrítmicos
7	Fármacos que afectan funciones intestinales	- Control de acidez - Control de úlceras - Motilidad gastrointestinal - Producción de ácidos biliares y jugos digestivos
8	Fármacos que afectan la motilidad uterina	- Oxitocina - Prostaglandinas - Alcaloides - Agentes tocoíticos
9	Quimioterapia para infecciones parasitarias	- Antihelmónticos - Antiprotozoarios - Antimálaricos - Amebicidas
10	Quimioterapia para infecciones microbinas	- Sulfonamidas - Penicilinas - Trimetropina - Cefalosporinas - Sulfametoxazol - Antimicóticos - Quinolonas - Antivirales - Antibioticos - Aminoglucósidos - Tetraciclinas - Clorafenicol - Eritromicina
11	Quimioterapia con agentes antineoplásicos	- Agentes alquilantes - Hormonas - Antimetábolitos - Antibióticos - Isótopos radioactivos
12	Inmunosupresores	- Azatiprina - Clorambucil

		- Ciclofosfamida - Metotrexato
13	Agentes que actúan sobre los componentes de la sangre	- Anticuagulantes - Trombolíticos - Antiplaquetarios
14	Hormonas	- Tiroidea y antitiroidea - Estrógenos y progesterona - Andrógenos - Adrenocorticotrófica - Insulina - Paratiroidea - Derivado esteroide de vitamina D
15	Vitaminas	- Hidrosolubles (complejo B y Ácido ascórbico) - Liposolubles (A, D, K, E)
16	Medicamentos del sistema respiratorio	- Antihiestamínicos - Expectorantes - Antitusógenos

Fuente: (Goodman, 2001)

Actualmente existe una infinita gama de medicamentos que se distribuyen día con día en todo el mundo, con la finalidad de curar y/o aminorar enfermedades y padecimientos, dichos medicamentos han sido clasificados a través de la historia de la humanidad con ayuda de profesionales en farmacia. Existiendo varias clasificaciones para los medicamentos, de las cuales la más comúnmente aceptada es aquella que se basa en las principales acciones farmacológicas y/o usos terapéuticos de los mismos (Goodman, 2001).

2.3 CADUCIDAD DE LOS MEDICAMENTOS

En la actualidad antes de que un producto farmacéutico obtenga una licencia para uso humano debe tener una fecha de caducidad. Ninguna compañía farmacéutica produce un fármaco sin tener una idea clara de la estabilidad del compuesto químico (Encarnación, 2002).

La fecha de vencimiento o caducidad, es la fecha colocada en la caja o en la etiqueta de un medicamento y que identifica el tiempo en el que el preparado habrá de mantenerse estable, si se almacena bajo las condiciones recomendadas, luego de la cual no debe ser utilizada.

La fecha de vencimiento se establece con base a los estudios de estabilidad físico-química del fármaco en su envase original y no con base a estudios de eficacia y seguridad clínica. Se supone que la estabilidad va cayendo en función del tiempo y se fija un porcentaje de pérdida límite. Adicionalmente, es factible conducir estudios (in vitro) de “estabilidad acelerada”, es decir se expone el fármaco a condiciones más desfavorables de temperatura, humedad y/o

iluminación, de modo de acelerar su posible degradación, y luego extrapolar los resultados a condiciones más benignas (Politi et.al., 2002).

2.3.1 Medicamentos caducos y los no deseados.

Los fármacos que nunca deben usarse y siempre deben considerarse como desechos son: todos los medicamentos que señale su fecha de expiración vencida, todos los jarabes o gotas para ojos que se encuentren en recipientes no sellados (aun que no hayan caducado); todos los medicamentos que deben conservarse en bajas temperaturas y que no hayan seguido la instrucción (por ejemplo insulina, hormonas de polipéptidos y vacunas), todos los comprimidos y cápsulas sueltos o a granel. Si no han caducado, sólo podrán utilizarse si el envase está todavía sellado, adecuadamente rotulado o dentro de los envases originales, todos los tubos no sellados de cremas, ungüentos, etcétera aunque no hayan caducado ya que se encuentran fuera de especificación (Correa et al., 2001).

2.4 LA LEGISLACIÓN MEXICANA CON RESPECTO A LA DISPOSICIÓN DE LOS MEDICAMENTOS CADUCOS

La Legislación Mexicana prevé que los residuos generados por la industria farmacéutica y los medicamentos caducos deben tener un manejo de acuerdo con el Reglamento de la Ley General del Equilibrio Ecológico y Protección al Ambiente en Materia de Residuos Peligrosos, que dice: “Cuando los productos de origen industrial o de uso farmacéutico en cuyos envases se precise la fecha de caducidad, no sean sometidos a procesos de rehabilitación o generación una vez que hubieren caducado, serán considerados residuos peligrosos, en cuyo caso los fabricantes y distribuidores serán responsables de que su manejo se efectúe de conformidad con lo dispuesto en el reglamento de Normas Técnicas Ecológicas correspondientes”.

El 8 de octubre de 2003 se promulgó la Ley General para la Prevención y Gestión Integral de los Residuos, misma que entró en vigor a partir de enero de 2004. En ella se establece la obligatoriedad del manejo ambientalmente responsable de los envasadores.

La Comisión Dictaminadora del Senado de la República de la LX legislatura del H. Congreso de la Unión considera necesario que las medicinas caducas representan un serio problema para el país, ya que conforme a los datos manejados por la Asociación Nacional de Farmacias de México (ANAFARMEX), de la cantidad total de medicamentos producidos al año, 10 por ciento caducan en ese mismo periodo. De éstas, 60 por ciento son sometidas a un proceso de manejo de residuos farmacéuticos, mientras el 40 por ciento restante se queda en las farmacias y en los hogares de los pacientes, situación que propicia que éstas sean desechadas de manera inadecuada y, por lo tanto, originen los problemas antes mencionados relacionados con su comercialización ilegal y contaminación en México (SENADO DE LA REPUBLICA, 2008).

2.4.1 Programas de acopio y disposición adecuada de los fármacos.

En España se llevó a cabo un programa llamado Sistema Integrado de Gestión y Recogida de Envases, mejor conocido como SIGRE. En general, el proyecto en el que participan también 219 laboratorios, ha tenido buenos resultados hasta la fecha, y gracias al financiamiento de la industria, existen en ese país 19 mil 300 lugares de recolección para medicamentos caducos.

En el 2003, el mismo modelo fue adoptado por México. En la tabla 2.3, se presentan los estados que han participado en el programa de recolección de medicamentos caducos, así como las cifras de fármacos recolectados.

Tabla 2.3 Estados participantes en el programa de recolección de medicamentos caducos.

Año	Estado	Cantidad (Kg)
2003	Nuevo León	3800
2004-2006	Hidalgo	Más de 1000
2004	Querétaro	5000
2004	Morelos	No publicada
2008	Guanajuato	11,900
2008	Durango	2774

(COFEPRIS, 2007)

En general, los programas que hasta ahora se han llevado a cabo en los estados del país arriba señalados (ver tabla 2.3), han tenido como objetivo brindar una alternativa para el manejo adecuado de los fármacos que se acumulan dentro de los hogares, además de lograr una mayor conciencia de la ciudadanía, sobre el manejo y disposición adecuada de los mismos quienes podrán desprenderse de sus medicamentos inservibles de manera fácil, cómoda, segura y eficaz. Para ello se están colocando contenedores en centros de salud, hospitales, clínicas y farmacias, los cuales serán accesibles e inviolables (COFEPRIS, 2007).

En algunos estados, como es el caso de Guanajuato, la difusión del programa se realizó a través de la radio, volantes, boletines, recados escolares, carteles, perifoneo, mantas en centros de acopio, página de Internet, conferencias de prensa, notas informativas y entrevistas en medios de comunicación (Red Sanitaria, 2008).

Entre las estadísticas publicadas en torno a la clasificación de los medicamentos recolectados, destacan los correspondientes al programa en Guanajuato, donde se reportó que en el municipio de León, 40% correspondió al grupo de antibióticos, el 35% a los analgésicos y el 25% a anti-inflamatorios y muestras medica (Red Sanitaria, 2008).

Por otro lado el estado de Durango reportó que el mayor porcentaje de medicamentos recolectados lo tuvieron los antibióticos, los antihipertensivos, los analgésicos y los antiinflamatorios (ver tabla 2.4), (Rodríguez, 2008).

Posteriormente a la recolección, las autoridades se comprometieron a la destrucción responsable de los fármacos mediante la aplicación del método de co-procesamiento (incineración), bajo contrato con la empresa cementera Ecoltec, autorizada por la SEMARNAT y PROFEPA para el caso de Durango (Rodríguez, 2008). Y en el resto de los estados se garantizó que una empresa autorizada en gestión ambiental recogerá los medicamentos caducos de los contenedores para su disposición final e incineración en lugares apropiados y autorizados por la Secretaría del Medio Ambiente y Recursos Naturales (SEMARNAT), (COFEPRIS, 2007).

Tabla 2.4 Clasificación por grupo terapéutico de medicamentos recolectados en junio del año 2008 en el estado de Durango

Grupo Terapéutico	%
Antibióticos	15.71
Antihipertensivos e hipolipemiantes	13.27
Analgésicos y antiinflamatorios	12.46
Vitaminas y minerales	8.13
Antihistamínicos	6.77
Antiparasitarios y antimicóticos	6.77
Hipoglucemiantes	5.69
Antiulcerosos y gastrocinéticos	4.08
Psicotrópicos	3.25
Otros	24.97

Fuente: (Rodríguez, 2008)

Con base en los resultados obtenidos del programa, se demostró que la participación de la población, del personal de hospitales, clínicas y farmacias, es una alternativa viable y confiable para la recolección, destrucción y el control de medicamentos caducos.

En Durango inclusive se decidió continuar con el Programa de Acopio de manera permanente, incrementando la cobertura para el año 2008 en otros municipios, como Cuencamé, Canatlán, Guadalupe Victoria, Santa María del Oro y Pueblo Nuevo, hasta completar la totalidad para el año 2009, cuando se espera que todas las entidades federativas aplicarán dicho programa (Rodríguez, 2008).

2.5 SELECCIÓN DE LOS MEDICAMENTOS

En México, como se mencionó en el apartado anterior se han realizado programas de acopio de medicamentos caducos o fuera de especificación, que se encontraban almacenados en los botiquines de las familias mexicanas, con la finalidad de disponerlos de manera segura.

Según los resultados que arrojaron los programas de acopio que se llevarán a cabo en los estados de Guanajuato y Durango dos de los tres principales tipos de medicamentos que se acumulan en las casas de la gente en estos estados son los antibióticos y los analgésicos-

antiinflamatorios. Por lo que con base en estos datos se planteó para este trabajo de tesis, seleccionar los medicamentos tipo analgésico antiinflamatorios, debido a su alta tasa de acumulación en los hogares y por su fácil adquisición ya que es importante destacar que este tipo de medicamentos en su mayoría son de venta libre en todo el mundo.

2.5.1 Analgésicos.

Actualmente los analgésicos pueden clasificarse en tres grupos (Kassian, 2002):

- 1) Opioides, son los agentes terapéuticos más eficaces en alivio del dolor; actúan sobre los receptores localizados principalmente en el Sistema Nervioso Central.
- 2) Adyuvantes o fármacos coanalgésicos; agrupan a varias drogas que en sentido farmacológico, no se les considera verdaderos analgésicos pero poseen la capacidad de mitigar algunos tipos de dolor ya sea solos o combinados con otros analgésicos. Dentro de este grupo están los antidepresivos, anticonvulsivos, corticosteroides, neurolépticos, ansiolíticos y psicoestimulantes.
- 3) Analgésicos Antiinflamatorios No Esteroideos (AINE's), que es el grupo más importante de fármacos utilizados en el abordaje del dolor.

2.5.1.1 Analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs).

Los Analgésicos Antiinflamatorios No Esteroideos son sustancias heterogéneas, no siempre relacionadas químicamente, que se agrupan en función de sus acciones farmacológicas. Conocidos por sus siglas como AINE's, han sido empleados desde la antigüedad en forma de infusiones derivadas de la corteza de sauce para aliviar el dolor y la fiebre, no obstante, fue hasta principios del siglo XIX cuando se identificó el compuesto activo (ácido acetilsalicílico). El término de Analgésico Antiinflamatorio No Esteroideo se utilizó inicialmente para designar a la fenilbutazona, en 1949, despuntando así la era de los AINE's (Kassian, 2002).

Su utilidad analgésica se extiende a dolor posoperatorio, migraña, dolor dental, óptico, muscular, cólico menstrual, cólico renal y biliar; también se emplea en dolor crónico provocado por artritis reumatoide, reumatismo extra articular, procesos inflamatorios o degenerativos de enfermedad reumática, espondiloartropatías, síndrome doloroso de la columna vertebral, gota, cáncer en etapas tempranas y avanzadas (en combinación con otros medicamentos).

Otra característica importante es que tienen un margen analgésico, por lo que después de alcanzar la dosis máxima no es posible aumentar su efecto analgésico (Vladislavovna et al., 2006).

2.5.1.2 Los AINEs y su acción terapéutica.

La eficacia de los AINEs para ejercer acción analgésica y antiinflamatoria se debe a dos mecanismos.

- A través de la supresión de la síntesis de prostagandinas pro inflamatorias por inhibición de las enzimas ciclooxigenasas 1 y 2 (COX-1 y COX-2).
- Por disminución en la migración de neutrófilos al lugar de la inflamación.

Estos medicamentos se pueden clasificar de acuerdo con su acción de inhibición en COX-1 y COX-2; los primeros son inhibidores no selectivos y sus principales representantes son los derivados de salicilatos como son los siguientes fármacos: acetaminofén, indometacina, ibuprofeno, naproxeno, piroxicam, ácido mefenámico y diclofenaco.

Los inhibidores selectivos de COX-2 son las furononas como el rofecoxib, celecoxib, los ácidos endolacéticos (entodolac) y sulfonalidina (nimesulida) (Vladislavovna et al., 2006).

2.5.1.3 Efectos adversos e interacciones farmacológicas de los analgésicos.

De acuerdo con los datos de la Organización Mundial de la Salud y del Programa Internacional de Monitoreo de los Medicamentos, los AINEs ocupan el primer lugar como responsables de las reacciones adversas informadas, con 209,922 reportes para marzo de 2002. A continuación se presentan los resultados de diversos estudios médicos que se han realizado en distintas partes del mundo, en los cuales se dan a conocer algunos de los efectos adversos de los analgésicos tipo AINEs.

- El naproxeno, el piroxicam, la indometacina y el ibuprofeno elevan en promedio la presión arterial en 5.5 mm Hg, sin embargo se ha revelado que el efecto se incrementa en los sujetos hipertensos.
- Se ha confirmado que los AINEs influyen en la insuficiencia cardíaca congestiva en pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca preexistente, sugiriendo que el naproxeno, el piroxicam y el tenoxicam tienen un riesgo más elevado que el ibuprofeno y el diclofenaco.
- Se estima que al año, aproximadamente 500 mil pacientes pueden desarrollar algún tipo de daño renal derivado del consumo de AINEs. Considerando que los AINEs de vida media prolongada como son el piroxicam y la indometacina, tienen mayor riesgo para desarrollar este tipo de daño.
- Debido al elevado consumo de AINEs, se estima que por causa gastrointestinal ocurren más de 70 mil hospitalizaciones y 20 mil muertes anuales.
- Un estudio realizado en Estados Unidos mostró que existe una tasa mayor de defunciones por causas gastrointestinales ocasionadas por estos fármacos que las estimadas por cáncer de cuello uterino, asma o melanoma maligno.

- También se ha indicado que el riesgo anual de sangrado ocasionado por un AINE en pacientes mayores de 75 años es de 1 en 110 y el riesgo de fallecer es de 1 en 650, en comparación con pacientes de 16 a 45 años en quienes el riesgo anual fue de 1 en 2100 y el riesgo de fallecer de 1 en 12 353 (Vladislavovna et al., 2006).

2.5.2 Programa de acopio en el laboratorio de ingeniería sanitaria y ambiental del posgrado de ingeniería ambiental.

El posgrado de ingeniería ambiental de la UNAM, desde el 2002 ha llevado a cabo un programa de acopio de medicamentos caducos o fuera de especificación en el laboratorio de ingeniería sanitaria y ambiental, los cuales se han utilizado para la investigación de nuevas técnicas de disposición segura de dichos medicamentos, así como la investigación de los efectos adversos que éstos ocasionan sobre el ambiente.

Becarios del área de farmacia han contribuido a la clasificación de los medicamentos por uso terapéutico, lo cual facilitó su contabilización e identificación para lograr los objetivos de este trabajo.

Una vez que se seleccionaron los medicamentos tipo analgésicos para este trabajo, siguió la selección de un par de fármacos que corresponden a la clasificación de analgésicos para llevar a cabo la investigación de su posible pretratamiento a su disposición final.

Para la selección de estos medicamentos se planteó contabilizar y clasificar por fármaco todos los medicamentos de tipo analgésicos (previamente separados) y con esto se determinó cuales son los que tienen mayor frecuencia en este programa de acopio.

Los medicamentos se encuentran almacenados a granel en costales de plástico; la mayoría de éstos se encuentran en sus envases originales, por ejemplo para el caso de las tabletas, comprimidos, grageas, capsulas, etc., se encuentran dentro de sus blisters y éstos en su mayoría dentro de sus cajas. La figura 2.1 muestra algunos de los medicamentos durante su clasificación y contabilización.

Para llevar a cabo la contabilización de los analgésicos caducos o fuera de especificación se consideró cada envase (caja, frasco, bolsa, etc.) como una unidad para cada fármaco y se consideraron de mayor interés aquellos que al ser contabilizados y clasificados tuvieran un número de unidades mayor a diez, lo que quiere decir que se encontraron más de 10 cajas o frascos o bolsas que contienen el mismo fármaco, sin importar la marca, presentación o formulación.



Figura 2.1 Medicamentos durante su clasificación y contabilización

En las tablas A.2 a A.15 (ver ANEXO A), se presenta la contabilización de los analgésicos que se han recolectado en el posgrado de ingeniería ambiental. Donde las letras de colores representan las distintas formas farmacéuticas en que se encuentran los medicamentos contabilizados, así como la especificación de si la composición es infantil o para adulto. La tabla A.1 señala el significado a cada letra que se muestra en las tablas de contabilización e identificación (ver ANEXO A).

La tabla 2.5 arroja los resultados obtenidos de las unidades de medicamentos contabilizados y en la figura 2.2 se muestran los porcentajes de frecuencia de los medicamentos que se encontraron en unidad mayor a 10, además del porcentaje de otros medicamentos que se presentaron en unidad menor a 10.

Tabla 2.5 Unidades de medicamentos contabilizados

	Unidades
Fármacos con frecuencia de acumulación mayor a 10 unidades	293
Fármacos con frecuencia de acumulación menor a 10 unidades	178
Tamaño total de la muestra	471

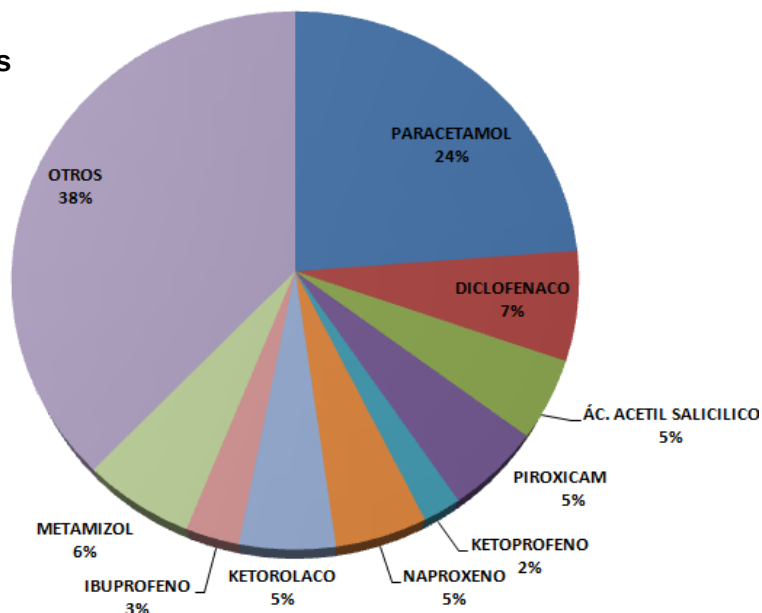


Figura 2.2 Medicamentos contabilizados en el laboratorio de ingeniería sanitaria y ambiental

2.6 VENTAS Y CONSUMO

Con la finalidad de corroborar que los resultados del conteo y clasificación de los medicamentos colectados por el posgrado de ingeniería ambiental fueron confiables para la selección de los medicamentos con los que se trabajó en esta tesis, se llevó a cabo una investigación sobre las ventas de medicamentos en México.

El periódico la Jornada el 27 de junio de 2005, publicó un artículo donde destacan los 20 medicamentos más vendidos en América Latina; éstos se muestran en la tabla 2.6. Para el caso de los medicamentos analgésicos antiinflamatorios, menciona a la buscapina (butiliosina) la cual no es de venta libre en México, cataflam (diclofenaco), celebrex (celecoxib), temprá (paracetamol), tylenol (paracetamol), vioxx (rofecoxib) que se descontinuo en el año de 2007 y voltaren (diclofenaco).

Tabla 2.6 Medicamentos más vendidos en América Latina

PRODUCTO	PADECIMIENTO
1. ASPIRINA	ARTRITIS, INFARTO (ANALGÉSICO)
2. BACTRIM	INFECCIONES (ANTIBIÓTICO)
3. BIEUGLUCON	DIABETES (HIPOGLUCEMIANTE)
4. BUSCAPINA	DOLOR ABDOMINAL
5. CATAFLAM	ANTIINFLAMATORIO
6. CELEBREX	DOLOR (ANTIINFLAMATORIO)
7. CLARYTINE	GRIPE, RESFRIADO (ANTIISTAMÍNICO)
8. DIOVAN	HIPERTENSIÓN
9. LEXOTAN	ALERGIA
10. LIPITOR	COLESTEROL
11. NAN	ALIMENTO (LECHE)
12. PENTREXYL	INFECCIONES (ANTIBIÓTICO)
13. PHARMATON	VITAMÍNICO
14. RIVOTRIL	DEPRESIÓN, ANSIEDAD
15. TEMPRA	FIEBRE, DOLOR (ANALGÉSICO)
16. TYLENOL	FIEBRE, DOLOR (ANALGÉSICO)
17. VIAGRA	IMPOTENCIA SEXUAL
18. VIOXX	ARTRITIS, DOLORS INTENSOS, (ANGÉSICO)
19. VOLTAREN	DOLOR MUSCULAR (ANTIINFLAMATORIO)
20. XENICAL	OBESIDAD

Fuente: Federación Latinoamericana de la industria farmacéutica (Flfarma)
(La Jornada, 2005)

El periódico Reforma en el 2007, publicó un artículo sobre los 10 medicamentos líderes en ventas en México (Ver tabla 2.7) y se encontró que los que corresponden a analgésicos antiinflamatorios fueron la NeoMelubrina (Metamizol), Tempra (Paracetamol) y Dolac (Ketorolaco).

Tabla 2.7 Productos farmacéuticos líderes en venta en México

Ranking	Fabricante	Indicación	Año de lanzamiento
1 Asenlix	Sanofi-Aventis	Sobrepeso	1976
2 Dolo Neurobión	Merck	Dolor neurítico /Ciática	1973
3 Cialis	Eli Lilly	Disfunción Eréctil	2003
4 Viagra	Pfizer	Disfunción Eréctil	1998
5 Pentrexil	BMS	Infecciones bacteriana	1963
6 Bi-Euglucón	Roche	Diabetes tipo II	1993
7 Nexium Mups	AstraZeneca	Enfermedad ácido -péptica	2001
8 NeoMelubrina	Sanofi-Aventis	Dolor, fiebre e inflamación	ND
9 Tempra	Janssen	Dolor, fiebre, inflamación	ND
10 Dolac	Roche	Dolor de mediana a alta intensidad	1991

ND: Fecha de lanzamiento no disponible, se estima que fue anterior a 1963 / Fuente: REFORMA con datos de la consultora Estrategic Consulting (Reforma, 2007).

Con base en la información recabada en la clasificación y conteo de los medicamentos que se acopiaron en el laboratorio de ingeniería sanitaria y ambiental, y con la información que se obtuvo de la búsqueda de los medicamentos más vendidos en México y Latinoamérica, se llegó a la selección de los medicamentos que fueron tratados en esta tesis, los cuales son el paracetamol y el diclofenaco, ya que fueron los dos medicamentos con mayor frecuencia en el

conteo y clasificación, por otro lado, ambos se encuentran entre los medicamentos más vendidos en Latinoamérica.

Para la selección de la forma farmacéutica, composición, presentación y marca de los productos a tratar, se consideraron aquellos que presentaron mayor número de unidades en la clasificación y selección de los medicamentos. En la figura 2.2, destacan como los dos medicamentos con mayor frecuencia el paracetamol con 24% y el diclofenaco con 7%, por lo que se seleccionaron a estos dos medicamentos para tratarlos a nivel laboratorio en este trabajo de tesis.

En el caso del paracetamol, se trataron las tabletas que distribuye la Secretaria de Salud bajo el mismo nombre y que tienen una composición de 500 mg y su excipiente en presentación para adultos.

Para el caso del diclofenaco, se registró que el que tuvo mayor frecuencia en unidades en el conteo y clasificación fueron también las tabletas que distribuye la Secretaria de Salud bajo el nombre de diclofenaco, de composición 100 mg y su excipiente en presentación para adultos.

CAPÍTULO 3

GENERALIDADES DE LOS FARMACOS SELECCIONADOS

En este capítulo se presentan los puntos más relevantes de los medicamentos seleccionados en el capítulo anterior, los cuales serán tratados a lo largo del presente trabajo de tesis. Comienza este capítulo con algunas de sus generalidades, seguido de una breve reseña histórica para cada caso hasta llegar a los casos y efectos adversos de dichos medicamentos.

3.1 PARACETAMOL

El acetaminofén (paracetamol, N-acetil-p-aminofenol, Tylenol y otros) es el metabolito activo de la fenacetina, un analgésico derivado de la anilina (alquitrán de hulla). El acetaminofén es un fármaco eficaz que puede sustituir a la aspirina como analgésico-antipirético; sin embargo es poca su actividad antiinflamatoria y por ello no es útil para combatir trastornos inflamatorios. El acetaminofén es bien tolerado y no genera muchos de los efectos colaterales de la aspirina y puede obtenerse sin receta, razón por la cual ha ocupado un sitio destacado como analgésico casero común. Mas la sobredosis aguda ocasiona lesión hepática mortal, y en años recientes ha crecido en forma alarmante el número de autointoxicaciones y suicidio con dicho producto (Goodman, 2001).

3.1.1 Origen del paracetamol.

Las primeras observaciones sobre las propiedades analgésicas y antipiréticas del Paracetamol fueron descubiertas en el siglo XIX, cuando se buscaban compuestos alternativos para reducir la fiebre en el tratamiento de las infecciones. Los antipiréticos comúnmente usados en esos tiempos eran preparados de compuestos naturales (SIDUS, 2009).

La Acetanilida fue la sustancia original de la que se sintetizaron todos los fármacos de este grupo y fue introducida en medicina, en 1886, con el nombre de antifebrina, por Cahn y Hepp que descubrieron en forma accidental su acción antipirética. No obstante, dicha sustancia resultó ser demasiada tóxica. En la búsqueda de compuestos menos tóxicos, se probó el para-aminofenol con la idea de que el cuerpo oxidaba la Acetanilida hasta generar dicho compuesto. Sin embargo, no disminuyó la toxicidad y se probaron otros derivados químicos del para-aminofenol. Uno de los satisfactorios fue la fenacetina (acetofenetidina) que se introdujo en terapéutica en 1887 y fue usada ampliamente en mezclas analgésicas hasta que se dijo que intervenía en nefropatía por abuso de analgésicos (Goodman, 2001).

El acetaminofén fue utilizado por primera vez en medicina por von Mering en 1893. Pero, desde 1949 creció su popularidad, fecha en la cual se identificó que constituía el metabolito activo principal de la Acetanilida y la fenacetina (Goodman, 2001).

Esto llevó a la creencia de que el efecto clínico de esas dos drogas era debido a la rápida conversión en el cuerpo en Paracetamol, ya que las observaciones de sus efectos analgésicos y antipiréticos eran semejantes al de aquellos compuestos (SIDUS, 2009).

En 1956 se introdujeron tabletas de Paracetamol en el Reino Unido. Años más tarde en 1963, el Paracetamol se incorporó a la Farmacopea Británica y su popularidad mundial como analgésico creció rápidamente. Los antipiréticos comúnmente usados en esos tiempos eran preparados de compuestos naturales. Dos sustitutos sintéticos fueron la Acetanilida en 1886 y la Fenacetina en 1887, con ventajas sobre la quinina, al poseer propiedades analgésicas y antipiréticas (SIDUS, 2009).

3.1.2 Estructura química del paracetamol.

En la figura 3.1 se muestra la estructura química del acetaminofén, de la cual constituye el fármaco conocido como paracetamol.

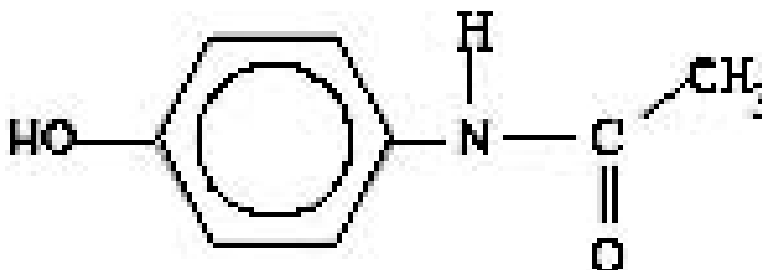


Figura 3.1 Estructura del paracetamol (Pharmacopoeia, 2004)

3.1.3 Propiedades físicas y químicas del paracetamol.

La actividad antipirética del acetaminofén reside en la estructura del aminobenceno. La introducción de otros radicales en el grupo hidroxilo del para-aminofenol y en el grupo amino libre de la anilina aminora la toxicidad sin pérdida de su acción antipirética. Los mejores resultados se logran con los éteres de alquil fenólicos, como la fenacetina y con las aminas, como el acetaminofén y la fenacetina. En la figura 3.2, se presentan los metabolitos formadores del acetaminofén (Goodman, 2001).

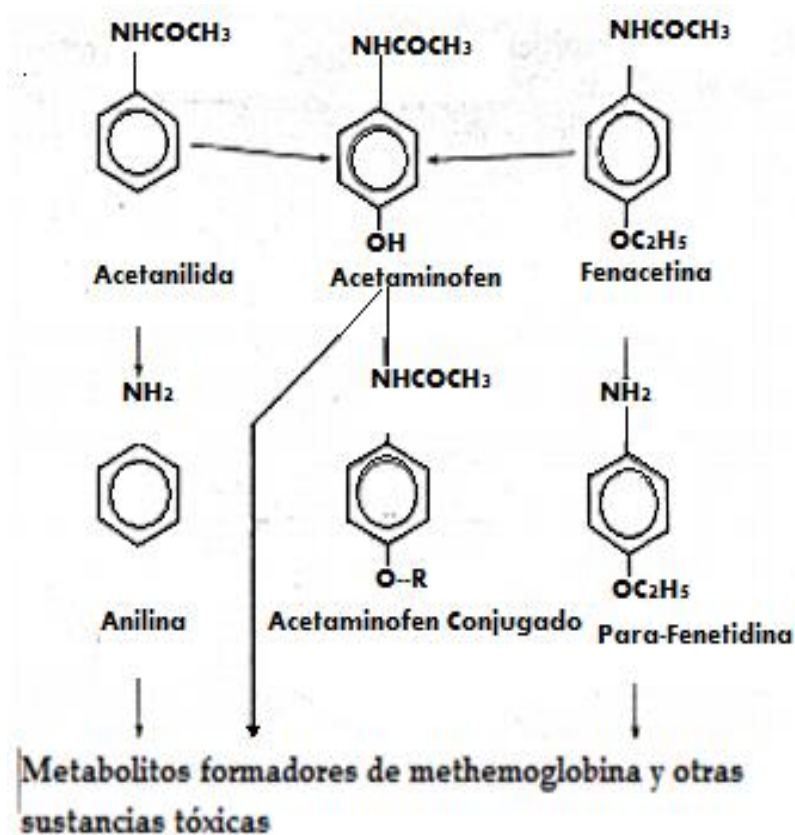


Figura 3.2 Metabolitos formadores del acetaminofén. (Goodman, 2001)

3.1.4 Formas farmacéuticas del paracetamol.

La administración de este fármaco es vía oral y debe acompañarse con alimentos para disminuir las molestias gastrointestinales.

La información del excipiente se presenta cuando está disponible (es limitada, en particular para los genéricos) debe consultarse la etiqueta del producto (Taketomo et al., 2008).

Algunas de las presentaciones farmacéuticas de este medicamento se muestran en la tabla 3.1.

Tabla 3.1 Presentación farmacéutica del paracetamol

Forma Farmacéutica	Composición
Comprimidos: 500mg.	500mg
Comprimidos de liberación prolongada.	650mg
Cápsulas.	500mg
Elíxir.	165 mg/5mL
Gelcaps.	500mg
Geltabs.	500mg
Geltabs de liberación prolongada.	650mg
Líquido oral.	500mg/15mL
Solución oral.	160mg/5mL
Solución oral, gotas.	80mg/0.8mL
Supositorio rectal.	80 mg, 120 mg, 325 mg, 650mg
Suspensión oral gotas.	
Mapap Infants.	80 mg/0.8 mL [contiene benzoato de sodio; sabor cereza].
Tylenon Infants.	80 mg/0.8 mL [contiene benzoato de sodio; sabor cereza, cereza sin colorantes y uva].
Tabletas.	325 mg, 500mg.
Tabletas masticables.	80mg
Tabletas de desintegración oral.	80 mg, 160mg

Fuente: (Taketomo, et al. 2008)

3.1.5 Propiedades farmacológicas del paracetamol.

El acetaminofén posee efectos analgésicos y antipiréticos, aunque su acción antiinflamatoria es débil. Sin embargo puede demostrarse un efecto contra la inflamación en modelos de animales, mas sólo a dosis que rebasan muchísimo las necesidades para obtener analgesia.

Los metabolitos menores contribuyen en grado sumo a los efectos tóxicos de este fármaco. Constituye un inhibidor débil de las ciclooxygenasa en presencia de altas concentraciones de peróxidos que aparecen en lesiones inflamatorias. No inhibe la activación de neutrófilos como lo hacen otros antiinflamatorios no esteroides.

Las dosis terapéuticas únicas o repetidas del acetaminofén no tienen efecto alguno en el aparato cardiovascular ni en el respiratorio. No surgen cambios ácido-básicos, ni el producto irrita el estómago, no causa erosión ni hemorragia que a veces se observan después de la administración del salicilato. El acetaminofén no genera efecto alguno en plaquetas, tiempo de sangrado ni en la excreción de ácido úrico (Goodman, 2001).

3.1.6 Efectos adversos del paracetamol.

Aun cuando la terapéutica farmacológica actual sea utilizada en forma óptima, se aprecian tres problemas graves. Primero, no hay tratamiento específico para numerosas enfermedades. Segundo, muchos tratamientos eficaces tienen efectos adversos significativos aunque se empleen en forma apropiada. Tercero, con gran parte de los tratamientos hay una variabilidad substancial interindividual e intraindividual en las concentraciones sanguíneas del fármaco o en la respuesta a una dosis normal (Conn et al., 1991).

Por otro lado el acetaminofén (paracetamol) que tiene efectos analgésicos y antipiréticos pero carece de propiedades antiinflamatorias, ofrece una relativa seguridad y eficacia y se ha comprobado que la irritación gástrica y la alteración plaquetaria que produce son mínimas; además de que puede combinarse con otros AINEs, ya que su unión a proteínas es baja; debido a su seguridad gastrointestinal y renal, comprobada por estudios clínicos aleatorios y meta-análisis, el acetaminofén es un medicamento de primera elección para el manejo del dolor, sin embargo, dosis elevadas (más de 4 g/día), el uso concomitante con alcohol o uso prolongado en pacientes oncológicos, se asocia con daño hepático irreversible (Vladislavovna et al., 2006).

El acetaminofén se adsorbe de forma adecuada de vías intestinales y se distribuye con uniformidad relativa en todos los líquidos corporales. Cerca de 80% del agente se convierte a conjugados del ácido glucurónico, del ácido sulfúrico (35%) o de cisteína (3%) y virtualmente la totalidad de una dosis oral se recupera de la orina (Conn et al., 1991).

Por otro lado Conn et al. (1991), señalan que a sobredosis repentina de acetaminofén es potencialmente mortal a valores ingeridos mayores a 500 mg/kg. Las consecuencias más graves de la intoxicación son necrosis e insuficiencia hepática. Los síntomas iniciales de intoxicación son náuseas, vómitos y calambres abdominales. Todas las manifestaciones de hepatotoxicidad, se retardan de dos a cuatro días después de la sobredosis. La administración de N-acetilcisteína (Mucosyst) en las 24 horas siguientes a la ingestión del fármaco evitará la hepatotoxicidad, con restablecimiento de la concentración de glutatión hepático quizá debido a que compite con éste por la fijación de los metabolitos del fármaco. El tratamiento de la intoxicación con acetaminofén, deberá incluir también la inducción inmediata de vómito o lavado gástrico más la administración bucal de carbón activado. Cerca de una decima parte de las personas intoxicadas de forma grave que no reciben antídoto, desarrollan lesión hepática

importante y de éstos, aproximadamente la quinta parte mueren por insuficiencia hepática. Otras consecuencias graves de la sobredosificación de acetaminofén son necrosis de túbulos renales y coma hipoglucémico.

El acetaminofén causa toxicidad por uso crónico en periodos muy largos pero en dosis terapéuticas es más notable cuando se agrega aspirina. Con uso prolongado, esta combinación se relaciona con necrosis papilar y nefritis intersticial con una frecuencia mayor que con exposiciones comparables de cada agente por separado. La razón de esta potenciación de la toxicidad renal del salicilato por acetaminofén no se conoce, pero los estudios han hecho que algunos países prohíban las preparaciones combinadas con estos dos agentes que se expenden sin receta. Al parecer otros AINEs no producen necrosis papilar con menor frecuencia que la aspirina pero aún no se tiene un cuadro definitivo de los efectos de la combinación de acetaminofén con un AINE con respecto a la toxicidad renal. (Conn et al., 1991).

3.1.7 Casos adversos del paracetamol.

A continuación se presentan dos artículos publicados por distintas fuentes, donde se detalla la importancia, así como las consecuencias de la mala administración de los medicamentos, entre los cuales se menciona al acetaminofén.

3.1.7.1 Los medicamentos y la intoxicación infantil.

De acuerdo con un nuevo informe de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC *por sus siglas en inglés*) de E.U. Cada año en E.U. más de 71, 000 niños de 18 años o menos se atienden en departamentos de emergencia por sobredosis accidentales de medicamentos de venta libre o con receta. De hecho, dos tercios de las visitas a las salas de emergencia se deben a la intoxicación por estos medicamentos señalan los CDC (Budnitz et al., 2009).

"La sobredosis de medicamentos es más común entre los niños de dos años", dijo el investigador principal, el Dr. Daniel Budnitz, director del Programa de seguridad de medicamentos de los CDC en la división de promoción de la calidad de la atención. "Anualmente, cerca de una de cada 180 visitas a las salas de emergencia de niños de dos años se deben a sobredosis de medicamentos", agregó Budnitz et al, 2009.

Más del 80 por ciento de las sobredosis son causadas por ingestión accidental, señaló Budnitz et al., 2009. "Básicamente, se trata de casos en que los niños encuentran y toman el medicamento sin la supervisión de un adulto", dijo. "Normalmente, se les encuentra con un frasco vacío o pastillas en la boca y luego son llevados a las salas de emergencia".

Además, tanto los errores en la administración de medicamentos por parte de los cuidadores y de los adultos, así como el mal uso de medicamentos entre preadolescentes y adolescentes representan casi el catorce por ciento de las intoxicaciones accidentales, advirtió Budnitz et al., 2009. "Básicamente, no se siguen las instrucciones", dijo.

Los medicamentos que los niños toman con más frecuencia de forma accidental son el acetaminofén, los opiáceos o benzodiacepinas, medicamentos para el resfriado y la tos, medicamento antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y antidepresivos, dijo Budnitz et al., 2009.

Para ayudar a reducir el número de incidentes por intoxicación accidental, sobre todo en los niños pequeños, Budnitz et al., 2009 cree que los fabricantes de medicamentos deben crear mejores tapas de seguridad, tales como tapas que limiten la dosis que se pueda dispensar.

Actualmente, los CDC están trabajando con los fabricantes de medicamentos de venta libre para promover el uso de tapas de seguridad "pasivas", dijo Budnitz et al., 2009. Estas tapas sólo exigen al usuario que las cierre para funcionar, o sólo dispensan una dosis determinada a la vez.

Desde luego, los padres y cuidadores pueden tomar algunas medidas ahora mismo, apuntó Budnitz et al., 2009. Éstas incluyen garantizar que la tapa se cierre herméticamente después de tomar el medicamento y colocar la botella fuera del alcance de los niños pequeños.

Aunque muchas sobredosis son accidentales, el estudio que se publicó el mes de agosto de 2009, en los *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine* trata sobre los peligros del uso de opiáceos entre adolescentes. El estudio encontró que el alivio del dolor es sólo una razón por la que uno de cada diez estudiantes de último año del bachillerato ha probado los medicamentos opiáceos. Entre las razones más comunes se encuentran la relajación, sentirse bien o drogarse, experimentar y, luego, aliviar el dolor. Los estudiantes toman medicamentos como hidrocodona, oxicodona (Oxycontin), hidromorfona, meperidina, morfina y codeína sin receta, señalan los investigadores de los CDC (Budnitz et al., 2009).

El artículo publicado por Budnitz et al., 2009, menciona que los peligros por usar de forma errónea los medicamentos para el resfriado en bebés y niños pequeños también han sido tema de debate reciente entre los expertos. Después de las preocupaciones planteadas por la Administración de Alimentos y Drogas (FDA *por sus siglas en inglés*) de E.U., los fabricantes de medicamentos retiraron de forma voluntaria los medicamentos para el resfriado y la tos en bebés.

Esta maniobra afecta únicamente a los medicamentos orales "para bebés" y no para los de los niños de dos años en adelante. Y surgió a partir de que las autoridades reguladoras de E.U.

revisaron la seguridad de productos tras docenas de informes de muertes desde 1969 (Budnitz et al., 2009).

3.1.7.2 Accidente ocasionado por acetaminofén.

Se informa del primer caso de que se tiene conocimiento en México, de una intoxicación mortal por acetaminofén en un lactante de dos meses de edad. El fármaco se administró por vía rectal en dosis 16.5 veces superior a la terapéutica. Simultáneamente el paciente tomó un preparado que contenía fenobarbital, el cual se ha demostrado es un factor que aumenta la toxicidad del acetaminofén. El lactante evolucionó clínicamente con manifestaciones de insuficiencia hepática aguda, que lo llevó a la muerte. En la autopsia se encontró necrosis masiva del hígado, hemorragia pulmonar, necrosis tubular renal y por consiguiente edema. Se discute la fisiopatología de la intoxicación y la necesidad de administrar oportunamente el tratamiento antidotal con N-acetilcisteína, que es la única posibilidad que existe de poder prevenir la lesión hepática (Montoya et al., 1982)

3.2 DICLOFENACO

El diclofenaco es un derivado simple del ácido fenilacético que semeja al flurbiprofeno y meclofenamato. Es un inhibidor potente de la ciclooxigenasa (COX), con propiedades antiinflamatorias, analgésicas y antipiréticas. El fármaco se absorbe con rapidez después de su administración oral, y tiene una vida media de una a dos horas. Al igual que el flurbiprofeno, se acumula en el líquido sinovial. La potencia del diclofenaco, como inhibidor de la COX es mayor que la del naproxén. El fármaco se recomienda para las afecciones inflamatorias crónicas, como artritis reumatoide y osteoartritis, y para el tratamiento del dolor musculo esquelético agudo. Los efectos adversos se presentan en aproximadamente veinte por ciento de los pacientes e incluyen malestar gastrointestinal, hemorragia gastrointestinal oculta y ulceración gástrica. La transaminitis (elevación de la aminotransferasa del suero) puede ocurrir, de manera más común, con este fármaco que con otros AINEs. También se dispone en una presentación oftálmica que se recomienda para la prevención de inflamación oftálmica postoperatoria. En Europa el diclofenaco está disponible tanto como preparación dermatológica, como para administración intramuscular (Goodman, 2003).

3.2.1 Origen del diclofenaco.

El diclofenaco fue creado por primera vez por Ciba-Geigy (ahora Novartis) en 1973 y fue introducido por primera vez en el Reino Unido en 1979.

El diclofenaco sódico se desarrolló en la búsqueda de un fármaco antiinflamatorio con alta actividad y a su vez mayor tolerancia. Los factores que se consideraron durante su síntesis fueron el transporte a través de la membrana biológica, la estructura espacial y atómica de la molécula y su estructura electrónica. Con base a análisis realizados anteriormente a fármacos antiinflamatorios no esteroideos, se postuló que un agente antirreumático efectivo debería tener

las siguientes características: una constante de acidez entre 4 y 5, un coeficiente de partición de aproximadamente 10, y dos anillos aromáticos enlazado. Y como resultado de esta búsqueda surgió el diclofenaco sódico, el cual se establece que fue encontrado con buenos fines farmacéuticos (Goodman, 2003).

3.2.2 Estructura química del diclofenaco.

En la figura 3.3, se presenta la fórmula química del diclofenaco de la cual constituye su fármaco.

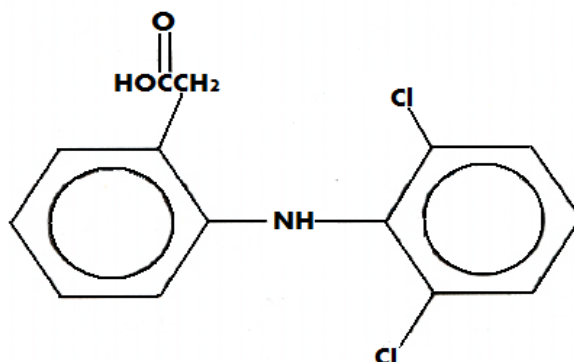


Figura 3.3 Estructura del diclofenaco (Pharmacopoeia, 2004)

3.2.3 Propiedades físicas y químicas del diclofenaco.

El nombre químico que recibe el diclofenaco es ácido 2-[2-[(2,6-diclorofenil) amino]fenilato] de sodio y su fórmula química es $C_{14}H_{11}Cl_2NO_2 Na$, es un polvo cristalino blanco o ligeramente amarillento poco higroscópico.

Es moderadamente soluble en agua, es soluble en metanol y etanol (96%) y ligeramente soluble en acetona.

Su punto de fusión es de 280°C, con descomposición, (Pharmacopoeia, 2004).

La molécula que conforma el diclofenaco tiene una constante de acidez de 4.0 y un coeficiente de partición de 13.4. La molécula incluye un grupo fenilacético, una amina secundaria, un grupo fenilo con dos átomos de cloro en posición orto a la amina (Herman, 2004).

3.2.4 Formas farmacéuticas del diclofenaco.

El diclofenaco está disponible en formulaciones resistentes a los ácidos gástricos (25 y 50 mg), comprimidos efervescentes (50 mg), formas de liberación lenta y controlada (75, 100 o 150 mg), supositorios (50 y 100 mg), y en fórmulas inyectables (50 y 75 mg).

En algunos países el diclofenaco es un medicamento de venta libre (encima del mostrador) como son:

- Voltarén Dolo (12.5 mg diclofenaco como una sal de potasio) en Suiza y Alemania.
- Preparados con 25 mg de diclofenaco en Nueva Zelanda.

La combinación de diclofenaco con misoprostol es una preparación que disminuye la ulceración gastrointestinal, pero causa diarrea en algunos usuarios. Otra combinación del diclofenaco con omeprazol tiene efectividad en reducir el riesgo de hemorragia recurrente, pero se notan efectos adversos renales en ciertos pacientes de alto riesgo. El diclofenaco a dosis de 150 mg/día parece reducir el flujo sanguíneo renal y la tasa de filtración glomerular. Una preparación oftálmica al 0.1% es recomendada para la prevención de las inflamaciones oftálmicas posoperatorias y puede ser usado después del implante de lente y en las operaciones de estrabismo (Goodman, 2003).

En la mayoría de los países, este medicamento es suministrado en sales de potasio, sin embargo, en el Reino Unido, en México, EE. UU y en España también se puede encontrar como sales de sodio. El diclofenaco también está disponible de manera genérica en muchas formulaciones de otros medicamentos. En algunos otros países de Europa el diclofenaco se encuentra disponible en preparaciones para administración intramuscular y como enjuague bucal (Herman, 2004).

3.2.5 Propiedades farmacológicas del diclofenaco.

El diclofenaco tiene actividad analgésica antipirética y antiinflamatoria. Éste es un inhibidor de la ciclooxigenasa y su potencia es substancialmente mayor que la de la indometacina, el naproxén o muchos otros agentes, adicionalmente el diclofenaco parece reducir las concentraciones intracelulares de la araquidonata libre en leucocitos, quizás por la alteración de la liberación o retención de los ácidos grasos.

El diclofenaco se absorbe rápida y completamente después de la administración oral; las concentraciones en el plasma se alcanzan entre dos y tres horas de la administración.

La administración con alimentos disminuye su potencia pero no altera su grado de absorción. Existe un primer efecto significativo a su paso tal que alrededor del 50% del diclofenaco está disponible sistémicamente. La droga se enlaza fuertemente a las proteínas del plasma (99%), y su tiempo de vida media en el plasma es de 1 a 2 horas. El diclofenaco se acumula en el líquido sinovial después de la administración oral, lo cual explica la duración del efecto terapéutico que es considerablemente mayor que el tiempo de vida media en el plasma. El diclofenaco se metaboliza en el hígado después de la glucoradinaión y sulfación, los metabolitos se excretan en la orina (65%) y la bilis (35%).

El diclofenaco sódico está aprobado en los Estados Unidos para tratamientos de artritis reumatoide y osteoartritis. Está disponible en tres formulaciones: una forma de liberación intermedia (CATAFLAM), una forma de liberación retrasada (VOLTAREN) y una forma de liberación extendida (VOLTAREN-XR). La dosis diaria usualmente recomendada en las indicaciones es de 100 a 200 mg que se divide en diversas dosis. También se puede utilizar como tratamiento corto de lesiones y dolores musculares (Goodman, 2003).

En México este medicamento se puede encontrar en las farmacias con los siguientes nombres comerciales: 3-A Ofteno, Artrenac, Cataflam Dispersible, Cataflam, Clonodifen, Deflox, Dicloran, Dolaren, Dolflam, Dolo Pangavit-D, Fustaren Retard, Fustaren, Galedol, Lifenac, Lifenal, Liroken, Logesic, Merxil, Selectofen, Volfenac Gel, Volfenac Retard, Voltaren Emulgel, Voltaren, (Nemours, 2010).

3.2.6 Efectos adversos del diclofenaco.

El diclofenaco produce efectos adversos en alrededor del 20% de los pacientes, y aproximadamente el 2% de éstos suspenden el tratamiento debido a esto. Los efectos gastrointestinales son los más frecuentes, se han observado como consecuencia de esto, hemorragias, ulceración o perforación de la pared intestinal. La elevación de las actividades aminotransferasa hepática en el plasma ocurre en alrededor del 15% de los pacientes, a pesar de que es moderado, este valor puede incrementarse hasta 3 veces más en un pequeño porcentaje de pacientes, frecuentemente aquellos que han sido tratados por osteoartritis. La elevación de la aminotransferasa es usualmente reversible (Goodman, 2003).

La actividad de la aminotransferasa debe ser evaluada durante las primeras 8 semanas de tratamiento con diclofenaco y si existen anomalías en los valores o se presentan otros síntomas, el tratamiento debe suspenderse. Algunos otros efectos adversos del diclofenaco son: salpullido en la piel, reacciones alérgicas, retención de líquidos, edema y raramente disfunción renal. Este medicamento no es recomendable para niños, mujeres embarazadas o en lactancia. (Goodman, 2003).

3.2.7 Casos adversos del diclofenaco.

Se ha encontrado que pueden ocurrir efectos adversos sobre la cadena alimenticia si los fármacos no logran ser tratados antes de que éstos lleguen al ambiente. Entre el 2000 y el 2003 se encontró que anualmente se presenta una tasa de mortalidad entre el 5 y 86% de los buitres de lomo blanco adultos y sub adultos, dando como resultado un declive del 34 al 95% en esta especie, la cual esta asociada con problemas de insuficiencia renal y gota visceral. Existen estudios que afirman que hay una correlación directa entre los residuos del fármaco antiinflamatorio “diclofenaco” y los problemas de insuficiencia renal.

Se llevaron a cabo estudios experimentales, donde se dejó al buitre oriental de la especie lomo blanco expuesto directamente a residuos de diclofenaco los cuales fueron reproducidos como

se encuentran en el ambiente, por otro lado se alimentó a la especie con dicho medicamento. Lo cual evidenció que la mayor causa del declive sobre esta especie, se debe a la ingestión del diclofenaco.

Otros estudios mostraron que el uso veterinario del diclofenaco ha sido otra de las causas principales de la mortalidad entre la población de los buitres de lomo blanco, (Swan et al., 2006. Citado por Kümmerer).

CAPÍTULO 4

MECANISMOS DE DESCOMPOSICIÓN DE LOS FÁRMACOS

Una vez que los medicamentos alcanzan su fecha de vencimiento, atraviesan por un proceso de degradación, el cual además de verse afectado por el tiempo, puede acelerarse por diversos mecanismos. En este capítulo se exponen dichos factores que pueden alterar la estabilidad de los fármacos, así mismo se presentan algunos estudios encontrados en diversas fuentes que ayudan a ejemplificar lo expuesto en este trabajo.

4.1 PROPIEDADES DEL MEDICAMENTO QUE SE AFECTAN CUANDO SE CUMPLE LA FECHA DE VENCIMIENTO

Químicas: cada ingrediente activo puede variar su integridad química y la potencia declarada.

Físicas: pueden alterarse algunas propiedades físicas originales; apariencia, uniformidad, color, disolución, entre otras.

Microbiológicas: puede afectarse la esterilidad o la resistencia al crecimiento bacteriano.

Terapéuticas: pueden modificarse los efectos terapéuticos.

Toxicológicas: pueden ocurrir cambios en la toxicidad por formación de productos tóxicos (Correa et al., 2001).

4.2 MECANISMOS DE DESCOMPOSICIÓN DE LOS FÁRMACOS

La mayoría de los compuestos químicos utilizados como productos farmacéuticos no se encuentran en un estado de equilibrio termodinámico. Los sistemas tratan de alcanzar un estado de equilibrio. Por consiguiente, las reacciones químicas espontáneas se pueden llevar a cabo rápida o lentamente.

Estas reacciones están acompañadas por un decrecimiento en energía libre del sistema. Consecuentemente la composición química de los productos farmacológicos cambia de acuerdo a las leyes de la termodinámica. Estos cambios están dirigidos hacia el equilibrio donde la energía libre del sistema es cero. Los rangos de las reacciones que se llevan a cabo durante este proceso pueden disminuir por métodos específicos. Sin embargo, al aplicar estos métodos se pueden reconocer las características de los factores internos y externos de las reacciones de conversión, los factores que inducen las reacciones, y los factores que influyen en los rangos de reacción.

Factores Internos: Interacciones fármaco–fármaco, interacciones fármaco-excipiente.

Factores externos: La base de los materiales y de los productos farmacéuticos que usualmente se encuentran en contacto con los contenedores y materiales de empaque; por ejemplo, la alcalinidad de los contenedores de vidrio, los metales pesados de los contenedores metálicos, diferentes componentes de los tapones de corcho y de hule, plásticos, etcétera, pueden intervenir en la preparación e inducir o acelerar las reacciones de descomposición. Estos materiales pueden incluso ligarse a partes del ingrediente activo. En el caso de los contenedores que no se encuentran herméticamente cerrados, se ven afectados por diversos componentes de la atmósfera (oxígeno dióxido de carbono, agua). Las elevadas temperaturas de almacenamiento transmiten energía de activación térmica para sistemas inestablemente termodinámicos. La luz también puede inducir las reacciones de descomposición. Los cambios que ocurren durante el almacenamiento pueden estar divididos en tres grupos: a) Cambios físicos y físico-coloidales, b) Cambios químicos c) Cambios microbiológicos (Rácz, 1989).

4.2.1 Cambios físicos y físico-coloidales.

Entre los cambios físicos y físico-coloidales se encuentran los cambios de color, estructura cristalina, estado físico, hidratación, consistencia, viscosidad, homogeneidad, dispersión, firmeza y desintegración de sólidos. Estos cambios pueden ocurrir por varias razones. Por ejemplo cualquier tipo de irradiación o influencia física del exterior puede inducir cambios en el compuesto activo o la preparación farmacéutica.

El cambio en el color original de las tabletas y soluciones hechas a base de lactosa, glucosa o adrenalina, puede ser el resultado de la oxidación y la formación de polímeros de peso molecular alto.

Los extractos de vegetales suelen sufrir alteraciones en su estado de hidratación, debido a que éstos pueden ganar o perder humedad al contacto con el ambiente. Otros ejemplos que están relacionados con este tipo de cambios son los que ocurren con las pomadas que contienen carbonato de calcio y óxido de zinc al solidificarse. De igual forma, la solidificación que se puede presentar en las pastas y la cementación de tabletas son ejemplos de dichas alteraciones que pueden ocurrir en los fármacos, ya que las sustancias orgánicas e inorgánicas tienden a hidratarse.

Por otro lado, la presión de vapor de la sustancia y el ambiente determinará el estado final del producto, el cual puede ser un líquido o una pasta elástica pegajosa. Por ejemplo, cuando la presión de vapor de un sólido cristalino es mayor a la del ambiente, el cristal perderá su hidratación y se fragmentará hasta convertirse en polvo. Cuando la presión de vapor de una sustancia es menor que la de el ambiente, el cristal tomará agua y se humedecerá.

Para prevenir estos cambios, es importante seleccionar para los productos farmacéuticos los aditivos apropiados así como los materiales de empaque y almacenamiento, que deberán ser contenedores herméticamente sellados, además se recomienda mantenerlos en un lugar frío (Rácz, 1989).

Un ejemplo de los cambios que se pueden observar al almacenar los fármacos en materiales que pueden contribuir a su degradación es el que se presenta en el estudio de la compatibilidad y estabilidad de la ceftazidina de sodio y el tenoxicam, realizado por los investigadores Da-Peng Wang, Andy Hong-Jey Chiou y Derek K.T. Lee, (2004).

El propósito del estudio presentado por los investigadores arriba mencionados es demostrar la compatibilidad y estabilidad de dos fármacos, la ceftazidina, que se emplea en el tratamiento de infecciones serias por ser un antimicrobial y por otro lado la del tenoxicam que es un fármaco nuevo perteneciente al grupo de los antiinflamatorios no esteroideos con propiedades analgésicas, antipirética y antiinflamatorias.

En las instituciones medicas, la ceftazidina y el tenoxicam son administrados en 5% por inyección dextrosa a pacientes posoperatorios. Sin embargo la estabilidad química de los fármacos en esta mezcla debe ser asegurada con datos específicos de estabilidad.

Para llevar a cabo este estudio, los investigadores Wang et al. (2004) prepararon mezclas de estos dos medicamentos a concentraciones de 5.0 y 0.2 mg/ml de ceftazidima y tenoxicam respectivamente en condición aséptica y con agitación durante la adición de los fármacos. Ya preparadas las mezclas, se almacenaron en contenedores de cloruro de polivinilo a 4 y 25°C por 168 horas y en contenedores de vidrio a 25°C durante 168 horas.

Los contenedores de PVC y vidrio que contenían las muestras en estudio, se almacenaron en la obscuridad bajo refrigeración (4°C) y a temperatura ambiente (25°C).

Las concentraciones se muestrearon por triplicado para cada caso de almacenamiento. Se tomó una muestra de 2 ml para el contenedor de PVC y de igual forma para el de vidrio, inmediatamente después de su preparación y después de 2, 5, 10, 24, 48, 72, 96, 120, 144 y 168 horas. Se observaron cambios de color y precipitación en las muestras, las cuales se compararon en fondos oscuros y claros.

La estabilidad de los fármacos se definió como la retención de al menos el 90% de la concentración nominal inicial.

Los resultados que se presentaron en este estudio fueron, la no detección visual de partículas en ninguna de las mezclas para todos los tiempos. La mezcla encontrada en los contenedores de PVC se tornó amarilla después de 72 horas a 25°C. La mezcla de ceftazidina-tenoxicam almacenada en el frasco de vidrio fue estable durante 120 horas a 25°C.

En las bolsas de PVC, la concentración de las mezclas que contenían 5% de inyección dextrosa se mantuvieron estables por 72 horas a 25°C y 144 horas a 4°C. Decreció en 18% la

concentración de la ceftazidina en 5% de dextrosa que estaban almacenadas en las bolsas de PVC desde las primeras 2 horas, hasta 168 horas después de ser mezcladas.

Después de un periodo de 168 horas de estudio, se mostró un decrecimiento en los valores de pH de 7.18 a 6.85 en las mezclas almacenadas a 25°C y de 7.15 a 6.90 en las mezclas almacenadas a 4°C. En este estudio, la máxima estabilidad de la ceftazidina se reportó a un pH de 4.5-6.5. Por lo tanto se sospecha que el cambio de pH en las soluciones almacenadas a 25°C tiene algunos efectos sobre la estabilidad de la ceftazidina y tenoxicam.

Este estudio concluye que 5.0 mg/ml de ceftazidina y 0.2 mg/ml de tenoxicam en 5% inyección dextrosa fueron estables cuando se almacenaron en frascos de vidrio por 120 horas a 25°C (Wang et al., 2004)

4.2.2 Hidrólisis.

La hidrólisis es uno de los procesos de descomposición de mayor ocurrencia. De hecho solvólisis es el término mas apropiado ya que la descomposición puede llevarse a cabo en sistemas solventes no acuosos, usualmente a diferentes rangos. Los azúcares, esterres, amidas, lactatos, nitrilos, sales de ácidos débiles y bases fuertes, tio-esterres, tio-alidas, polímeros, etcétera, están sujetos a hidrólisis. Los siguientes fármacos pueden sufrir descomposición hidrolítica típica, la procaina, sulfonamidas, clorotiazida, ácido barbitúrico y derivados, aspirinas, algunos alcaloides, hidrocortisona, penicilina y derivados de la tetraciclina. Desde un punto de vista cinético las reacciones hidrolíticas son de segundo orden, ya que los rangos de reacción son proporcionales a la concentración de los dos componentes reactivos sin embargo, en solución, el agua está usualmente presente en gran exceso y se mantiene a una concentración constante. Las reacciones en estos tipos de soluciones se pueden considerar usualmente como reacciones mono moleculares, también referidas como reacciones de primer orden. Utilizando esta simplificación, es posible calcular el grado de descomposición bajo condiciones experimentales (Rácz, 1989).

El rango de hidrólisis depende de la temperatura y del pH de la solución. El incremento de 10°C en la temperatura del medicamento almacenado, usualmente duplica el rango de reacción. Por consiguiente, cuando ocurre la hidrólisis, la concentración del ingrediente activo decrece proporcionalmente a la cantidad de compuesto degradado. Los excipientes se seleccionan para ayudar a la estabilidad del compuesto activo. Las buffers se incluyen en la formulación final cuando pequeños cambios en el pH se anticipan para causar una mayor degradación del ingrediente activo. El pH es un factor crítico en la determinación del rango de hidrólisis ya que muchas reacciones de hidrólisis se catalizan por iones hidronio e hidroxilos. La cantidad de humedad asimismo puede afectar profundamente el rango de hidrólisis (Lee et al., 2003).

La descomposición hidrolítica se puede evitar o disminuir frecuentemente formulando el fármaco de manera insoluble o por la preparación sólida de una formulación si el fármaco es soluble en agua. La hidrólisis en solución también se puede prevenir, cuando el agua se reemplaza por cantidades considerables de algún otro solvente, tales como las mezclas de solventes base alcohol o poli hidróxidos, como la glicerina, el polipropilen glicol, etcétera (Rácz, 1989).

A continuación se presenta un caso de estudio, para ejemplificar este tipo de descomposición, que de manera intrínseca involucra a la degradación química, la cual puede estar presente en la síntesis de los fármacos. Este caso está referido en particular a la estabilización de los péptidos fármacos, que en muchos casos son susceptibles a la degradación química.

Desde hace aproximadamente 20 años, los péptidos han emergido como una nueva clase de potentes y eficaces drogas terapéuticas. Actualmente estos péptidos están siendo investigados para darles uso en diversos tratamientos, tales como la enfermedad de Alzheimer, VIH y para varias formas de cáncer. Sin embargo, éstos en su mayoría son susceptibles a la degradación química, lo cual ocasiona que su tiempo de vida sea muy corto, por lo tanto su potencial farmacéutico se reduce y es difícil de aprovechar. Los péptidos fármacos, se formulan generalmente en estado sólido para incrementar su estabilidad.

No obstante, un camino importante para su degradación es la reacción de desamidación que ocurre entre el carbón carboxílico que se encuentra en uno de los lados de la cadena del aminoácido asparagina y el nitrógeno que enlaza al péptido y a la asparagina del siguiente aminoácido, transformando a la asparagina en ácido aspártico y ácido isoaspártico. El lado de la cadena de la asparagina es polar, mientras que el lado de la cadena con ácido aspártico está cargado. Este cambio en la carga del péptido puede afectar significativamente una estructura secundaria y la actividad del fármaco.

A pesar de que la desamidación se esperaría que fuera hidrolítica estando solo en solución, la reacción también puede ocurrir bajo otras condiciones. La reacción intermedia de la imida cíclica ocasionada por la pérdida de amoníaco, se forma fácilmente bajo condiciones neutrales en ausencia de agua.

Investigaciones experimentales han demostrado que complejar un polímero común, poli (vinilpirolidona) (PVP) del péptido a un enlace no covalente, decrece el rango de su reacción de degradación en estado sólido. Sin embargo es difícil aprovechar los efectos de esta estabilización sin conocer y entender sus mecanismos de acción.

Por lo tanto, actualmente se están realizando estudios de la simulación molecular de la estabilización de un polímero sobre un péptido modelo para conocer sus efectos y determinar cuales son las propiedades necesarias del polímero para la estabilización del péptido en el sistema, (Thompson et al., 2007).

4.2.3 Oxidación.

La oxidación es una de las principales causas de degradación de los fármacos. Este tipo de reacción involucra la adición de oxígeno, la remoción de hidrógeno o la pérdida de electrones en un átomo. El oxígeno puede estar presente en el aire que se encuentra entre el fármaco y su contenedor o disuelto en el líquido que actúa como su vehículo. Los fármacos que son sensibles a la oxidación se pueden preparar por medio de una formulación liofilizada, sus empaques deben estar sellados y las trazas de oxígeno dentro de éstos se pueden reemplazar por un gas inerte como es el nitrógeno (Lee et al., 2003).

La oxidación de la preparación farmacéutica, puede ocasionar muchos cambios en el producto, particularmente la decoloración. La decoloración puede ocurrir remotamente sin haberse presentado ningún cambio químico.

Desde el punto de vista químico, la oxidación se define como una pérdida de electrones; y la reducción es una ganancia de electrones. La oxidación puede estar relacionada directamente con el oxígeno de la atmósfera, como es el caso del formaldehído, el cual reacciona con oxígeno molecular para producir ácido fórmico. La oxidación también puede ocurrir sin la incorporación de oxígeno en el producto final, por ejemplo el cloruro ferroso se oxida a cloruro férrico, ambos tipos de reacción son importantes, pero la oxidación por intervención de la atmósfera se encuentra con mayor frecuencia. Los aldehídos, fenoles, compuestos insaturados, azúcares, alcaloides, ácidos grasos y muchos otros compuestos son afectados por descomposición de oxidación. Algunos productos farmacéuticos que son susceptibles a la oxidación incluyen a la vitamina A, ácido ascórbico, estreptomina, neomicina, morfina, resorcinol, adrenalina, glucosa, alcoholes benzoicos, aceites volátiles tales como: las grasas y aceites insaturados.

Algunos factores importantes que influyen en la descomposición por oxidación son la temperatura, la concentración de oxígeno en el sistema, la presencia de catalizadores y la concentración de agentes oxidantes (Rácz, 1989).

La oxidación se acelera por el incremento de la temperatura y la radiación, y también en presencia de un catalizador, tal como un metal pesado. Menos del 0.0001% en concentración de iones de cobre, hierro, o cromo reducen en gran medida la estabilidad de la penicilina. Algunos agentes quelantes, se utilizan para ligar los metales, que inhabilitan el proceso de oxidación. La oxidación también se puede inhibir por el uso de antioxidantes. Los electrones liberados de un antioxidante son aceptados más rápidamente por los radicales libres que por los fármacos. Algunos antioxidantes comúnmente utilizados para la formulación de los fármacos en un medio acuoso son: sulfito de sodio (Na_2SO_3), bisulfito de sodio (NaHSO_3), ácido ascórbico, etcétera (Lee et al., 2003).

Como ejemplo de la degradación por oxidación que puede presentarse en los fármacos se menciona el estudio realizado en 2009 por Wu, Dali, Rafhavan y Gupta donde probaron la compatibilidad entre fármaco excipiente para el diseño de una formulación estable químicamente con tendencias a su desarrollo comercial. Este estudio arrojó como resultado, la oxidación del compuesto A (un complejo fármaco-fenilalanina) en forma de dosis de cápsula.

Se desarrollaron dos formulaciones de cápsulas de granulación húmeda con concentraciones de 2.5 mg y 25 mg para las cuales utilizaron excipientes que mostraban estabilidad satisfactoria en los primeros estudios de compatibilidad fármaco-excipiente. Ambas capsulas de distintas concentraciones presentaron estabilidad química a 50°C (cerradas) durante al menos 18 semanas, aunque presentaron decoloración.

Las capsulas con concentración de 2.5 mg presentaron degradación después de 4 semanas de estar expuestas a temperaturas de 40°C (abierta) además de la decoloración. Análisis de cromatografía líquida y espectrometría de masas mostraron que la degradación presentó productos de oxidación del compuesto original.

La oxidación del compuesto A se analizó bajo su degradación forzada con peróxido, para estudiar la fuente de oxígeno y se emplearon distintos antioxidantes para mitigar la oxidación.

Se identificó que la decoloración fue ocasionada por la reacción de Maillard ocurrida entre una impureza de la azúcar reducida de la celulosa micro cristalina y la L-fenilalanina del complejo fármaco. La causa de la oxidación del compuesto A se debió a la presencia de especies generadas de reactividad oxidativa.

Los excipientes responsables de la oxidación y decoloración se identificaron y se llevaron a posteriores estudios de compatibilidad de manera minuciosa, (Wu et al., 2009).

Así como la oxidación puede presentarse de manera indeseada en un fármaco, afectando su estabilidad química, la oxidación también puede ser inducida con fines de degradación de medicamentos que se encuentran en el ambiente y que por lo tanto son considerados como un problema ecológico. Un ejemplo de esto puede ser el estudio realizado en 2008 por Vlyssides et al. en la Universidad Técnica de Atenas donde trataron por oxidación Fentón el efluente de agua residual de una planta farmacéutica como pretratamiento antes de enviarlo a su tratamiento biológico convencional.

El proceso de oxidación Fentón es un método de oxidación química y coagulación de compuestos orgánicos. Este proceso está basado en la adición de peróxido de hidrógeno (H_2O_2) y sulfato ferroso ($FeSO_4$) al residuo en cuestión.

En este estudio, la oxidación se llevó a cabo durante 1 hora en un reactor discontinuo de 1L, bajo agitación constante, temperatura y pH controlados. Después de la oxidación, la solución resultante se llevó a neutralización, coagulación y floculación en una prueba de jarras. Una vez

separadas los sobrenadantes del líquido, fueron analizados en términos de COD (carbono orgánico disuelto).

Después de que la muestra se trató por oxidación se adicionaron 500 ml de la muestra líquida a un biorreactor de agitación continua sin recirculación de lodos y después de 30 minutos se analizaron dos muestras.

El resultado de este estudio fue, que la oxidación por el método Fentón mejora la biodegradabilidad y reduce la toxicidad del agua residual contaminada con fármacos. La oxidación Fentón fue un pretratamiento efectivo para las porciones no biodegradables del agua residual de la planta farmacéutica. En todas las pruebas que se realizaron en este estudio, la eficacia del tratamiento mejoró en 70% comparado con las muestras no tratadas por este método (Vlyssides et al., 2008).

4.2.4 Polimerización.

Este proceso de descomposición envuelve a la interacción que ocurre entre dos o más moléculas del mismo tipo. La polimerización no está considerada como un grave problema para el área farmacéutica, pero puede ocurrir ocasionalmente durante la formulación del fármaco. La decoloración de las soluciones de glucosa después del calentamiento se puede atribuir a la polimerización de uno de los productos en descomposición, 5-hidroxi-metilfurforal. (Rácz, 1989).

Por otro lado durante la síntesis de los fármacos se pueden formar impurezas por reacciones entre los compuestos de la formulación.

La presencia de impurezas en un ingrediente farmacéutico activo, pueden tener un impacto significativo sobre la calidad y seguridad del fármaco.

Por lo tanto es necesario estudiar el desarrollo de impurezas en los ingredientes farmacéuticos activos utilizados en la síntesis de un medicamento. La conferencia internacional de unificación recomienda identificar y caracterizar todas las impurezas presentes a un nivel de 0.10% o más. Este se ha convertido en un requerimiento riguroso para las autoridades reguladoras de los medicamentos.

Un fármaco que ha presentado la formación de impurezas es el Rizatriptan de benzoato, el cual es un fármaco que se ha desarrollado recientemente para el tratamiento antimigraña y dolores de cabeza severos. Durante la síntesis en grandes cantidades de este medicamento se ha encontrado la formación de varias impurezas; por lo tanto se están llevando a cabo trabajos a detalle de nuevos procesos para la preparación de este fármaco que permitan identificar los tipos de impurezas formadas y lograr las modificaciones en sus formulaciones para evitarlas (Sarma et al., 2008).

4.2.5 Descomposición enzimática.

Los cambios químicos inducidos por descomposición enzimática pueden ocurrir como resultado de la contaminación bacteriana aunque ésta es poco frecuente. Las enzimas presentes en ingredientes activos originadas de fuentes naturales pueden dar como resultado la descomposición de los productos farmacéuticos (Rácz, 1989).

4.2.6 Descomposición microbiológica.

Los cambios microbiológicos de los productos farmacéuticos están ligados a la contaminación de la preparación con microorganismos (bacterias, hongos, algas, levaduras, etc.), seguido por los cambios en los parámetros físico-químicos y/o bioquímicos y la apariencia de la preparación. La contaminación de los productos farmacéuticos con microorganismos puede dar como resultado toxinas y pirógenos, los cuales bajo ciertas condiciones pueden generar efectos secundarios adversos o toxicidad.

Si los mecanismos de descomposición se identifican al menos cualitativamente se puede desarrollar un método analítico cuantitativo para determinar la estabilidad del producto farmacéutico (Rácz, 1989).

Algunos métodos que se emplean para la esterilización contra bacterias, son la autoclave de preparaciones líquidas a 121°C y bajo 15 libras de presión de vapor por 20 minutos, o pasando el líquido a través de un filtro con tamaño de poro de 0.22 o 0.45 μm . Adicionalmente, algunos preservativos se pueden adicionar a formulaciones líquidas o semisólidas, especialmente soluciones oftálmicas o inyectables. Los agentes antibacteriales se adicionan para reducir el riesgo de contaminación por moho, levaduras y microbios. Los agentes antibacteriales, proveen una gran seguridad de que los productos se mantendrán estériles durante su almacenamiento y hasta el momento de utilizarse (Lee et al., 2003).

La industria farmacéutica, siempre está en busca de la mejora continua, en la producción de nuevos fármacos con la meta principal de aminorar al máximo los problemas de degradación que se presentan durante la síntesis de las formulaciones; sin embargo, la presencia de esta inestabilidad de los fármacos está llevando a los ambientalistas a buscar recientemente métodos que permitan la remoción o descomposición de fármacos que se encuentren presentes en el ambiente de manera indeseable a formas menos dañinas.

Un caso de estudio que puede ayudar a ejemplificar uno de estos procesos de descomposición de los fármacos es el que llevaron a cabo Liu et al. (2010) en su investigación sobre la fotodegradación del paracetamol en suspensión con montmorilonita KSF. La montmorilonita KSF, es una arcilla que puede ser utilizada como un catalizador eficiente y versátil para varias reacciones orgánicas. Tal arcilla puede ser empleada como un soporte efectivo para la transición de iones y sales metálicas y recientemente se está convirtiendo en un material novedoso en la tecnología ambiental por su capacidad de remoción de sustancias indeseables.

Se empleó para el estudio realizado por Liu et al. (2010) montmorilonita KSF, (la cual se encuentra comercialmente disponible) en un sistema heterogéneo para la degradación del paracetamol debido a que: a) es un grano fino y posee áreas superficiales altas y una multitud de sitios de sorción para compuestos orgánicos; b) ésta arcilla tiene una extensa capacidad de intercambio iónico que puede resultar en la liberación de metales con propiedades fuertes de ácidos de Lewis; c) la montmorilonita KSF es rica en hierro. El hierro contenido en esta arcilla, puede tener una importante influencia sobre las propiedades superficiales o fotoactividad de los minerales.

La degradación del paracetamol con KSF como agente fotoactivo, se investigó bajo una lámpara de halógeno de 250 W. Se estudiaron algunos parámetros en la degradación, tales como el pH, la concentración inicial del paracetamol, la dosis de montmorilonita KSF, los roles del carboxilato y el oxígeno disuelto. También se propuso un mecanismo preliminar de degradación del paracetamol en suspensión con KSF. Este estudio ayudó a entender la transformación del paracetamol en agua en presencia de la arcilla (Liu et al., 2010).

La metodología que emplearon Liu et al. (2010) para su estudio fue llevar todos los experimentos a 25°C utilizando para esto frascos de vidrio Pyrex circulados por una chaqueta de agua. La fuente de luz fue como ya se mencionó una lámpara halógeno de 250W. Los valores de pH de la solución de reacción se ajustaron utilizando ácido clorhídrico o hidróxido de sodio. La solución que contenía la KSF suspendida se colocó en un fotorreactor de 500 ml con un agitador magnético al fondo. La suspensión se mantuvo con agitación vigorosa durante toda la experimentación con la finalidad de evitar la agregación de las partículas. La suspensión de montmorilonita KSF suspendida que contenía el paracetamol se equilibró en la obscuridad por una hora y media antes de la irradiación. Después de este periodo, se retiró una alícuota de 5 ml para determinar la concentración inicial. Durante toda la reacción de oxidación, se retiraron alícuotas de 5 ml en intervalos de tiempo determinado, que se filtraron y analizaron para determinar la concentración C_t . La eficiencia de degradación ($E(\%)$) del paracetamol a distintos tiempos se definió como $E(\%) = [C_0 - C_t / C_0] 100$.

La concentración del paracetamol se determinó por la técnica de HPLC con un flujo de 1.0 ml/min y una longitud de onda de 243 nm UV.

Para la determinación total del hierro acuoso, el Fe (III) se redujo con exceso de ácido ascórbico. Los radicales OH que se produjeron durante el sistema experimental se determinaron utilizando benceno. Se asumió que por oxidación del benceno con los OH se formaría fenol con un rendimiento de casi el 100% y que la concentración de fenol representa la concentración de radicales hidroxilos.

La formación del fenol que se produjo de la oxidación del benceno se midió con la técnica de HPLC.

Los resultados de esta investigación indicaron que a mayor concentración de paracetamol, disminuía la eficiencia de degradación. Cuando la concentración inicial del paracetamol se incrementaba de 10 a 100 μM , la eficiencia de degradación del paracetamol decrecía del 99 al 67% después de 120 minutos de irradiación.

La conclusión general de este artículo menciona que la reactividad del sistema estaba influenciada por los valores de pH, las concentraciones de paracetamol y la dosis de KSF.

Además, la eficiencia de remoción del paracetamol puede aumentar en presencia de agentes quelantes como serían las sales de carboxilato, (Liu et al., 2010).

CAPÍTULO 5

EXPERIMENTACIÓN

En el capítulo anterior, se presentaron los distintos mecanismos que influyen en la degradación de los fármacos, como son la oxidación, la hidrólisis, la polimerización, entre otros. Para fines de este trabajo de tesis, se planteó desde sus alcances realizar un tratamiento basado en el método de hidrólisis alcalina y ácida para estudiar la degradación de los medicamentos ya seleccionados, por lo que en este capítulo se presenta la experimentación llevada a cabo a nivel laboratorio para degradar dichos medicamentos.

5.1 HIDRÓLISIS DEL PARACETAMOL Y EL DICLOFENACO

Por definición la hidrólisis es la reacción química donde un enlace químico es dividido por la adición de agua.

Las amidas, los cloruros de acilo, los ésteres y los nitrilos son derivados de ácidos carboxílicos que pueden ser hidrolizados y producir nuevamente su ácido carboxílico, el cual corresponde a su compuesto original y en el caso de la amida o un éster a un compuesto amina y alcohol respectivamente, (Mohring et al., 1998).

El acetaminofén contiene una amida que al ser puesto en contacto para reaccionar por hidrólisis básica en una solución de hidróxido de sodio, produce una sal de carboxilato más para aminofenol, bajo el mecanismo que se presenta en la figura 5.1.

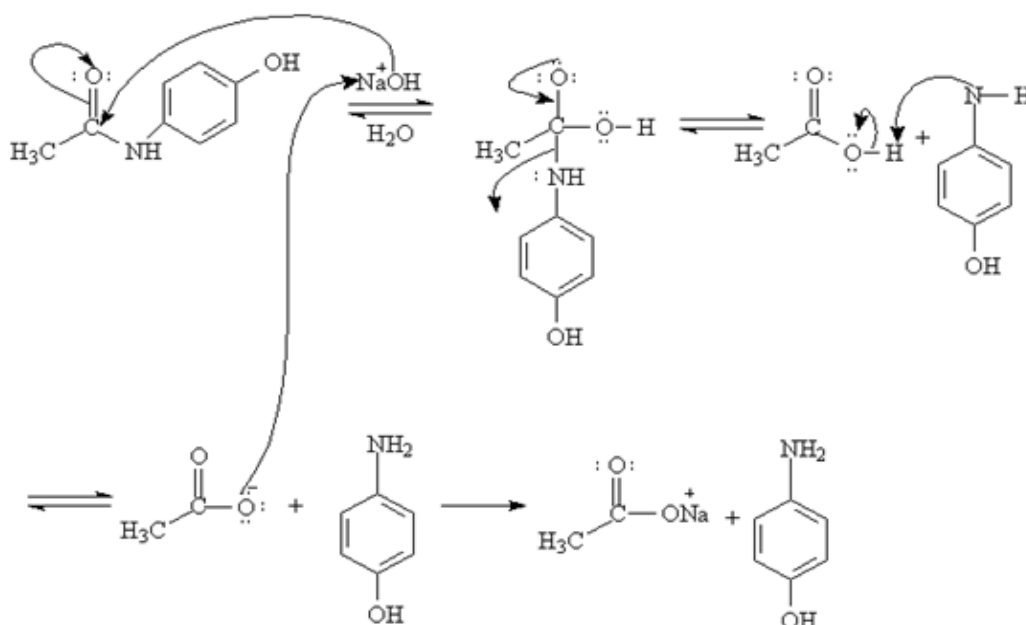


Figura 5.1 Mecanismo de reacción del acetaminofén en reacción de hidrólisis básica

(Rácz, 1989)

Por otro lado se tiene que al someter al acetaminofén en reacción de hidrólisis ácida, se produce un ácido carboxílico más para aminofenol. En la figura 5.2 se presenta el mecanismo que sigue la reacción de hidrólisis ácida del acetaminofén.

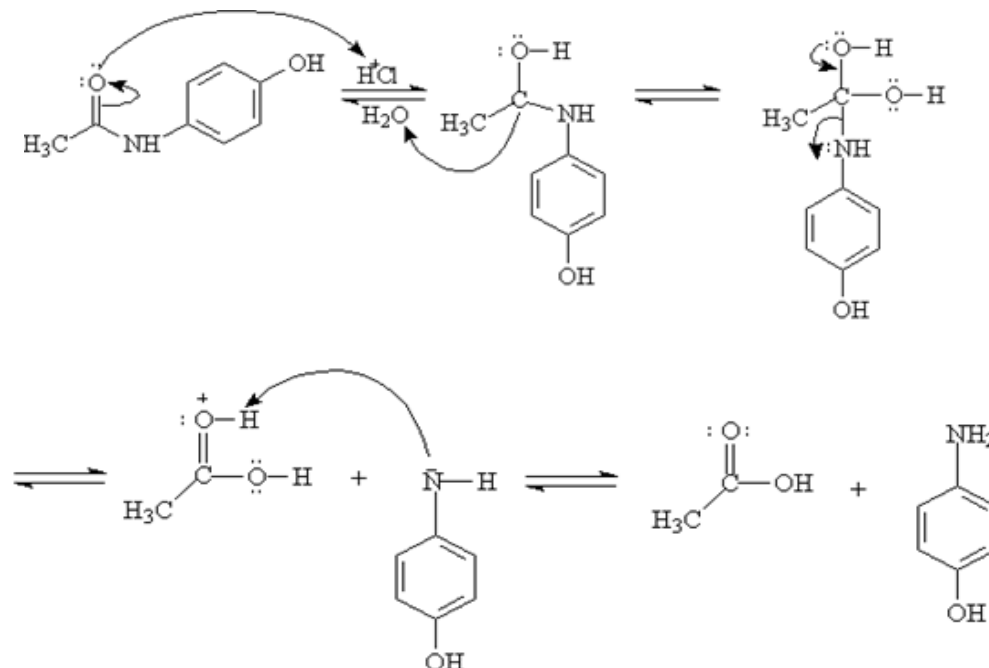


Figura 5.2 Mecanismo de reacción de hidrólisis ácida del acetaminofén

(Modificado de Mc Murry, 2002).

En el caso del diclofenaco las reacciones que se esperan obtener al someter al fármaco a una reacción de hidrólisis básica se presentan en la figura 5.3, donde se observa que como productos de la reacción se obtiene una sal de carboxilato unida a la molécula original más agua.

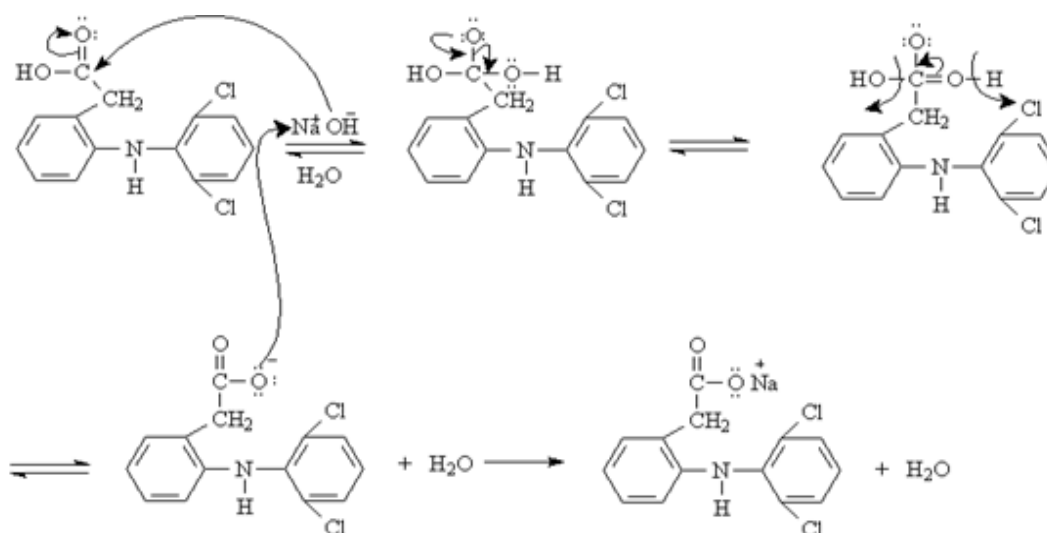


Figura 5.3 Mecanismo de reacción de hidrólisis básica del diclofenaco

(Modificado de Mc Murry, 2002).

Al llevar a cabo la hidrólisis ácida del diclofenaco se espera obtener como posibles productos a una molécula de cloruro de amina ácida en la molécula original más agua.

El mecanismo bajo el cual se espera que se lleve a cabo esta reacción de hidrólisis, se presenta en la figura 5.4.

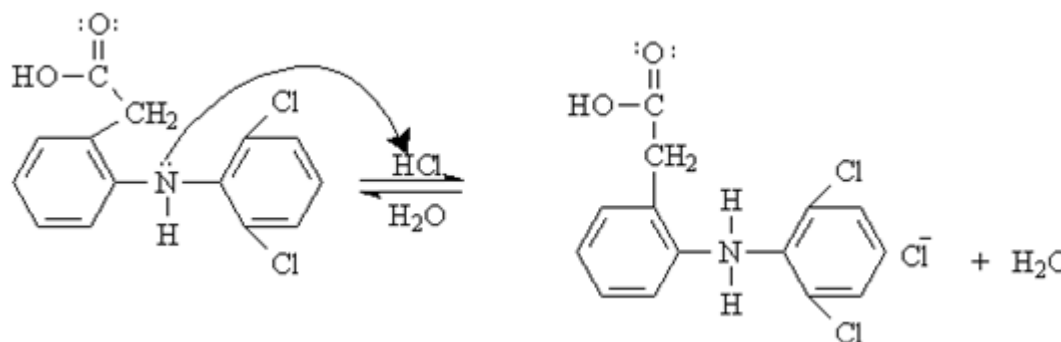


Figura 5.4 Mecanismo de reacción de hidrólisis ácida del diclofenaco

(Modificado de Mc Murry, 2002)

5.1.1 Experimentación de los tratamientos de hidrólisis ácida e hidrólisis alcalina.

El presente trabajo provee un posible tratamiento para la degradación de dos medicamentos del tipo analgésicos (paracetamol y diclofenaco) con la finalidad de determinar el grado de descomposición de éstos y la viabilidad de disponerlos de manera segura al ambiente después del tratamiento.

El paracetamol y diclofenaco, fueron tratados por hidrólisis ácida e hidrólisis alcalina cada uno por separado en cada tipo de hidrólisis con distintas concentraciones de hidróxido de sodio (NaOH) y ácido clorhídrico (HCl) respectivamente y para cada fármaco.

Se estudió la influencia de algunos parámetros de degradación tales como el pH de la reacción durante su avance, los posibles cambios de temperatura, la concentración inicial del paracetamol y diclofenaco, las concentraciones de NaOH y HCl para cada reacción.

Se analizaron los productos de la reacción con técnicas cromatográficas, tales como la cromatografía de capa fina (TLC, por sus siglas en ingles "Thin Layer Chromatography") y la técnica de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC por sus siglas en ingles "High Performance Liquid Chromatography") durante su formación en la reacción.

El tratamiento de hidrólisis se llevó a cabo en un sistema conformado por un matraz balón de tres bocas de 250 ml de capacidad, este matraz se conectó a un condensador en una de sus bocas con la finalidad de mantener la reacción en reflujo constante; a otra de las bocas del matraz se instaló un termómetro para llevar el registro de las temperaturas de ebullición de la reacción durante su avance. La tercera boca del matraz se mantuvo tapada con un tapón de

hule, que permitió tomar las alícuotas correspondientes para el análisis de la reacción (ver figura 5.5).

El matraz que contenía la muestra a reaccionar, se mantuvo bajo calentamiento a ebullición y agitación vigorosa sobre una parrilla que provee estos servicios.

Material:

1 Matraz balón de tres bocas de 250ml.
1 Termómetro
1 Condensador
2 Vasos de precipitado de 100ml
1 Embudo de vidrio
1 probeta de 50ml
1 agitador magnético
1 Mortero con pistilo
Pipetas de 5ml y 1ml

Mangueras de hule
Tapones de hule

EQUIPO:

1 Recirculador
1 Potenciómetro
1 Balanza analítica
1 Parrilla de calentamiento y agitación



Figura 5.5 Sistema para reacción de hidrólisis

Reactivos:

Las tabletas de paracetamol empleadas para la experimentación en este estudio, corresponden a las distribuidas por la Secretaría de Salud en México, con concentración de 500 mg.

Las tabletas de diclofenaco corresponden de igual forma a las que distribuye la Secretaría de Salud en México, con concentración de 100 mg.

Para la valoración en el avance de la reacción se emplearon paracetamol y diclofenaco estándar, donados por la facultad de química de la UNAM.

El Hidróxido de sodio y el HCl empleados para la descomposición de los medicamentos son distribuidos por los laboratorios JT Baker, grado reactivo.

5.1.2 Procedimiento de hidrólisis básica.

Se prepara una solución de 100ml de NaOH 1M la cual se vierte en el matraz balón de tres bocas. A esta solución se adiciona 1g de paracetamol caduco disuelto en 12.5ml de metanol (las tabletas están previamente pulverizadas).

La solución de hidróxido de sodio con paracetamol contenida en el matraz balón, se lleva a calentamiento con agitación vigorosa durante dos horas, en el sistema mencionado en la segunda parte del apartado 5.1.1.

Se toma una muestra de 5ml de la reacción al tiempo cero y después, cada diez minutos durante las dos horas de calentamiento.

Cada una de las alícuotas de 5ml tomadas durante la reacción se analizan por cromatografía de capa fina, con la finalidad de identificar cualitativamente la degradación del fármaco, además de observar la formación de nuevos productos durante el tiempo de reacción. De manera simultanea al análisis cromatográfico, se mide el pH de cada una de las muestras y se registra la temperatura a la toma de la alícuota.

Después de las dos horas de reacción, se realiza el análisis de los resultados obtenidos y se monta un nuevo experimento bajo el mismo procedimiento descrito arriba, donde la concentración de hidróxido de sodio es ahora de 1.5M.

Este procedimiento con ambas concentraciones de NaOH 1M y 1.5M, se repite para el tratamiento del diclofenaco caduco (0.1g de diclofenaco disuelto en 20ml de metanol) y se llevan a análisis sus resultados al igual que para el caso del paracetamol.

5.1.3 Procedimiento de hidrólisis ácida.

Se prepara una solución de 100 ml de HCl 1M la cual se vierte en el matraz balón de tres bocas. A esta solución se adiciona 1g de paracetamol caduco disuelto en 12.5 ml de metanol, (las tabletas se pulverizan previamente).

La solución de ácido clorhídrico con paracetamol contenida en el matraz balón, se lleva a calentamiento con agitación vigorosa durante dos horas, en el sistema mencionado en la segunda parte del apartado 5.1.1.

Se toma una muestra de 5ml de la reacción al tiempo cero y después, cada diez minutos durante las dos horas de calentamiento.

Cada una de las alícuotas de 5ml muestreadas durante la reacción se analizan por cromatografía de capa fina al igual que en el procedimiento de hidrólisis básica, para identificar cualitativamente la degradación del fármaco, además de observar la formación de nuevos productos durante el tiempo de reacción. De manera simultánea al análisis cromatográfico, también se mide el pH de cada una de las muestras y se registra la temperatura a la toma de la alícuota.

Después de las dos horas de experimentación se realiza el análisis de los resultados obtenidos y se monta un nuevo experimento bajo el mismo procedimiento ya descrito arriba, pero donde la concentración de ácido clorhídrico es de 1.5M.

Este procedimiento con ambas concentraciones de HCl 1M y 1.5M, se repite para el tratamiento del diclofenaco caduco (0.1g de diclofenaco disuelto en 20ml de metanol) y sus resultados se llevan a análisis al igual que para el caso del paracetamol.

Con la finalidad de determinar la variación de la concentración de los fármacos en estudio (su degradación), así como la identificación de los productos formados durante la reacción, se realizaron nuevos experimentos basados en las mismas metodologías, tanto para la hidrólisis básica como para la hidrólisis ácida, donde dichos experimentos correspondieron solamente a los establecidos en el arreglo de tratamientos del diseño de experimentos (ver punto 5.3.2). Estos experimentos fueron analizados por la técnica de HPLC para lograr la identificación y caracterización de los productos obtenidos de las reacciones.

La eficiencia de degradación tanto del paracetamol como del diclofenaco a distintos tiempos está definida como:

$$E(\%) = E(\%) = \frac{C_o - C_t}{C_o} \times 100 \dots\dots \text{Ecuación 5.1}$$

Donde:

Co= Concentración al tiempo cero.

Ct= Concentración al término de la reacción, (Liu et al., 2010).

5.2 CARACTERIZACIÓN POR CROMATOGRAFÍA DE CAPA FINA

La cromatografía de capa fina es una microtécnica analítica fácil, sensible, simple y económica, que puede detectar compuestos orgánicos.

La cromatografía de capa fina, consiste en colocar una pequeña muestra del material a analizar cerca del borde de una placa cubierta con un material adsorbente. Esta placa puede ser del tamaño de un porta objetos de microscopio que se introduce en una cámara que contiene una pequeña cantidad de disolvente, el cual hace que los componentes de la muestra asciendan a lo largo de la placa por capilaridad. La separación de los

componentes de la muestra se lleva a cabo entre los componentes de la mezcla disuelta en el disolvente y la fase estacionaria adsorbente, (Fieser et al., 1992).

Tanto el paracetamol como el diclofenaco, según la farmacopea europea 5.0 pueden ser identificados por técnicas cromatográficas, tales como la cromatografía de capa fina y HPLC, además de la técnica de espectrometría de absorción infrarroja.

Para el caso de esta investigación, se planteó emplear la técnica de cromatografía de capa fina para la identificación del paracetamol y diclofenaco en las tabletas a tratar, así como la identificación de los productos formados durante el avance de la reacción.

5.2.1 Metodología para la cromatografía de capa fina para el paracetamol y el diclofenaco.

La siguiente metodología se empleó para la identificación analítica de los fármacos caducos, los productos formados y la degradación del medicamento durante las dos horas en que se llevó a cabo la hidrólisis básica y ácida.

Se emplearon placas cromatográficas alugram xtra sil g uv254, distribuidas por TECROM, México.

Material:

Placas cromatográficas

Micropipetas (elaboradas con tubos capilares).

4 tubos de ensayo con tapa

3 frascos de vidrio con tapa

3 pipetas graduadas de 5ml

1 gradilla

1 mortero con pistilo

1 matraz Erlenmeyer con tapón de 30ml

Reactivos:

1g de acetaminofén estándar

1g de diclofenaco estándar

1g de endotamicina

Tabletas de acetaminofén comercial

Tabletas de diclofenaco comercial

Acetato de etilo

Ácido acético

Metanol

Amoniaco concentrado

Equipo:

1 balanza analítica

1 potenciómetro

1 cámara de yodo (frasco ámbar con 2g de yodo grado reactivo)

Procedimiento:

1. Pesar 0.2g de acetaminofén estándar y en un tubo de ensayo disolverlo con 2.5ml de metanol y tapar el tubo con la disolución.
2. Pesar 25mg de diclofenaco estándar y en tubo de ensayo disolver con 5ml de metanol.
3. En un mortero pulverizar una tableta de acetaminofén comercial caduca.

4. Pesar 0.2g de la tableta de acetaminofén comercial caduca y en un tubo de ensayo disolverla con 2.5ml de metanol.
5. En un mortero pulverizar una tableta de diclofenaco comercial.
6. Pesar 25mg de la tableta de diclofenaco pulverizada y en un tubo de ensayo disolverla con 5ml de metanol y tapar el tubo de ensayo.
7. Rotular cada uno de los tubos de ensayo.
8. En un matraz Erlenmeyer con tapa preparar 3ml de una mezcla de acetato de etilo 95% volumen con 5% volumen de ácido acético.
9. Verter la solución de disolventes en el frasco hasta alcanzar una altura de 1cm dentro del frasco (aproximadamente 3ml) y taparlo inmediatamente.
10. En una placa cromatográfica trazar una delgada línea a 1cm de distancia de la base de la placa con un lápiz.
11. Con una micropipeta colocar una pequeña mancha sobre la placa cromatográfica a la altura de la línea dibujada (1cm) de la solución de acetaminofén estándar, a la orilla derecha de la placa.
12. Con una micropipeta limpia colocar una mancha de la solución de acetaminofén comercial en el lado izquierdo de la placa.
13. Colocar la placa dentro de la cámara cromatográfica (frasco con disolventes) y cerrarla.
14. Dejar subir los disolventes a lo largo de la placa, y tomar el tiempo que tarda el disolvente en subir.
15. Tan pronto haya subido el disolvente hasta cubrir toda la superficie activada, retirar rápidamente la placa de la cámara y dejar secar al ambiente.
16. Una vez que haya secado la placa, introducirla en una cámara de yodo durante 10 minutos aproximadamente para su revelado.
17. Retirar la placa de la cámara de yodo y realizar la medición de R_f para identificar los componentes de la tableta comercial.
18. Realizar el mismo procedimiento para la solución de diclofenaco con su estándar y sus correspondientes repeticiones (*Nota: fase móvil de la cromatografía del diclofenaco sódico: amoniaco concentrado, metanol, acetato de etilo 10:10:80 V/V/V*), (Fieser et al., 1992).

5.3. PRIMERA ETAPA EXPERIMENTAL

Debido a que no se encontraron antecedentes sobre la degradación por hidrólisis ácida y alcalina de los medicamentos seleccionado para este trabajo; se planteó la elaboración de una matriz de experimentos que permitió analizar cualitativamente por cromatografía de capa fina el comportamiento de los medicamentos como una primera etapa del trabajo de investigación, variando las concentraciones de las soluciones ácidas y alcalinas para la hidrólisis en cada caso. Las metodologías que se siguieron para cada experimento, corresponden a las descritas en los apartados anteriores de este capítulo.

La matriz de los 24 experimentos se presenta en la tabla 5.1.

Tabla 5.1 Experimentos de primera etapa del proyecto

Tratamientos	Hidrólisis	Concentraciones	Repeticiones
Paracetamol	Básica	NaOH 1M	3
		NaOH 1.5M	3
	Ácida	HCl 1M	3
		HCl 1.5M	3
Diclofenaco	Básica	NaOH 1M	3
		NaOH 1.5M	3
	Ácida	HCl 1M	3
		HCl 1.5M	3
		Total	24

Para cada experimento se establecieron las siguientes variables fijas:

Masa de medicamento a tratar en cada prueba = 1g de acetaminofén

Masa de medicamento a tratar en cada prueba = 0.1g de diclofenaco

Tiempo de reacción = 120 minutos

Volumen empleado de solución de NaOH para las dos concentraciones = 100ml

Volumen empleado de solución de HCl para las dos concentraciones = 100ml

El sistema se mantiene en ebullición a reflujo constante y agitación vigorosa.

Para cada experimento se establecieron las siguientes variables en estudio:

Medicamento: Paracetamol

Concentración NaOH 1M

Concentración NaOH 1.5M

Concentración HCl 1M

Concentración HCl 1.5M

Medicamento: Diclofenaco

Concentración NaOH 1M

Concentración NaOH 1.5M

Concentración HCl 1M

Concentración HCl 1.5M

Cada una de las pruebas se realizó por triplicado con la finalidad de corroborar los resultados. Lo cual dio un total de 12 pruebas para el tratamiento de hidrólisis alcalina y 24 pruebas (ver tabla 5.1) para ambos tratamientos.

Se obtuvieron los resultados de cada una de las pruebas con sus respectivas repeticiones tomando alícuotas de 5ml de la reacción de hidrólisis cada 10 minutos durante los 120 minutos que se mantuvo el sistema bajo calentamiento y agitación, comenzando al tiempo cero, donde no se había puesto aún en contacto el medicamento con la solución alcalina o ácida. Lo cual arrojó un total de 13 resultados para cada una de las 24 pruebas.

Las alícuotas tomadas cada 10 minutos durante las reacciones de hidrólisis ácida y alcalina se analizaron por cromatografía de capa fina para valorar la formación de nuevos productos durante el tiempo de la reacción, así como la degradación de los medicamentos en estudio. De manera simultánea se registró el pH y temperatura a la que se encontraba cada una de las alícuotas tomadas.

Adicional a estas 24 pruebas, se realizó la neutralización de una de las pruebas de cada uno de los tratamientos, con la finalidad de probar una mayor degradación de los medicamentos tratados por hidrólisis ácida y alcalina. Para el caso de los tratamientos por hidrólisis ácida con concentración 1M y 1.5M, se realizó la neutralización, adicionando una solución de NaOH 1M donde se midió el pH y se realizó una prueba cromatográfica de placa fina después de adicionar la solución básica, hasta llegar a su neutralización.

Para el caso de los tratamientos alcalinos con concentración 1M y 1.5M, se realizó la neutralización adicionando una solución ácida de HCl 1M, se midió el pH y se realizó una prueba cromatográfica de placa fina después de adicionar la solución ácida hasta alcanzar su neutralización.

Con base en los resultados que se obtuvieron en la primera etapa de la experimentación, se propuso el siguiente diseño de experimentos, donde se seleccionaron los tratamientos que demostraron un nivel de degradación de los medicamentos con mayor eficiencia.

5.3.1 Diseño de experimentos.

Con base en los experimentos realizados con anterioridad, donde por un lado se analizó el paracetamol para su degradación por medio de hidrólisis ácida e hidrólisis alcalina; se encontró que al tratar al fármaco por hidrólisis básica a una concentración de hidróxido de sodio 1M, éste se logra degradar aparentemente al minuto 120. Por lo que además de proponer este tiempo de reacción, se analizó el medicamento a un tiempo de 150 minutos de reacción. También se propuso llevar a cabo otro experimento en el cual se sometió el medicamento a hidrólisis básica con NaOH 0.5M. Esto con la finalidad de estudiar lo que ocurría con el fármaco al tratarlo con una reacción de hidróxido de sodio de menor concentración.

En el presente diseño de experimentos, se realizó un arreglo factorial 2^k , para corroborar que dichos tratamientos efectivamente presentaron una mayor o total degradación del paracetamol.

En este arreglo factorial 2^k se evaluó al paracetamol el cual tiene dos factores con dos niveles.

Factores: A= Concentración de solución de NaOH Niveles: 0.5M (+)

1.0M (-)

B= Tiempo de reacción

Niveles: 150 minutos (+)

120 minutos (-)

La respuesta al tratamiento (y), fue la concentración de dicho medicamento después de ser tratado por hidrólisis con estas concentraciones a los distintos tiempos. La concentración que presentó el medicamento en estudio durante la reacción de hidrólisis, se determinó por el técnica cromatográfica de HPLC.

Tabla 5.2 Combinación de tratamientos del paracetamol

	A	B
(I)	-	-
A	+	-
B	-	+
AB	+	+

$A_{\text{baja}}, B_{\text{baja}} = 1M, \quad 120 \text{ minutos}$

A_{alta}, B_{baja} = 0.5M, 120 minutos

$A_{\text{baixa}}, B_{\text{alta}} = 1M, \quad 150 \text{ minutos}$

$A_{alta}, B_{alta} = 0.5M$ 150 minutos

Cada uno de los tratamientos (ver tabla 5.2) se realizó por triplicado lo cual dio un número total de 12 observaciones.

El modelo de regresión ajustado para el análisis de la respuesta de estos tratamientos fue:

$$y = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \epsilon$$

Donde:

Las β s son coeficientes de regresión.

β_0 = La ordenada al origen = promedio de las 12 concentraciones resultantes.

$\beta_1 = \text{Es } 1/2 \text{ de las estimaciones de los efectos de A.}$

β_2 = Es 1/2 de las estimaciones de los efectos de B.

X_1 = Variable codificada que representa la concentración de la solución de NaOH para la hidrólisis.

X_2 = Variable codificada que representa el tiempo de la reacción.

Tabla 5.3 Signos algebraicos para calcular los efectos en el diseño 2^2 del paracetamol

Combinación de Tratamientos	Efecto Factorial			
	I	A	B	AB
(1)	+	-	-	+
A	+	+	-	-
B	+	-	+	-
Ab	+	+	+	+

El cálculo de cada uno de los factores así como su combinación se realizó con ayuda de la tabla 5.3 y se representa como sigue:

$$\text{Efecto A} = \frac{1}{2n}(a-1) + (ab-b)$$

$$\text{Efecto B} = \frac{1}{2n}(b-1) + (ab-a)$$

$$\text{Efecto Ab} = \frac{1}{2n}(ab-b) - (a-1)$$

Donde: n = corresponde al número de repeticiones.

2 = número de factores.

La relación entre las variables naturales (concentración y tiempo) y las variables codificadas está dada por:

$$X_1 = \frac{\text{Conc} - \frac{(\text{Conc baja} + \text{Conc alta})}{2}}{\frac{(\text{Conc baja} - \text{Conc alta})}{2}}$$

$$X_2 = \frac{\text{tiemp} - \frac{(\text{tiempo bajo} + \text{tiempo alto})}{2}}{\frac{(\text{tiempo bajo} - \text{tiempo alto})}{2}}$$

Por otro lado al realizar el tratamiento de hidrólisis ácida del diclofenaco con una solución de HCl a dos concentraciones distintas, 1M y 1.5M, se encontró que el medicamento puede ser degradado después de un tiempo de reacción de 90 y 120 minutos.

Por lo tanto para el caso del diclofenaco se propuso realizar un diseño de experimentos semejante al diseño propuesto para el paracetamol, con un arreglo factorial 2^k .

En este arreglo factorial 2^k al igual que para el paracetamol, se evaluó al diclofenaco, el cual tiene dos factores con dos niveles.

Factores: A= Concentración de solución de HCl Niveles: 1.5M (+)

1.0M (-)

B= Tiempo de reacción

Niveles: 120 minutos (+)

90 minutos (-)

La respuesta al tratamiento (y), fue la concentración de dicho medicamento después de ser tratado por hidrólisis con estas concentraciones a los distintos tiempos.

Tabla 5.4 Combinación de tratamientos del diclofenaco

	A	B
(I)	-	-
A	+	-
B	-	+
AB	+	+

$A_{baja}, B_{baja} = 1M, 90 \text{ minutos}$

$A_{alta}, B_{baja} = 1.5M, 90 \text{ minutos}$

$A_{baja}, B_{alta} = 1M, 120 \text{ minutos}$

$A_{alta}, B_{alta} = 1.5M, 120 \text{ minutos}$

Cada uno de los tratamientos (ver tabla 5.4) se realizó por triplicado lo que arrojó un total de 12 observaciones.

El modelo de regresión ajustado para el análisis de la respuesta de estos tratamientos fue:

$$y = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \epsilon$$

Donde:

Las β s son coeficientes de regresión.

β_0 = La ordenada al origen = promedio de las 12 concentraciones resultantes.

β_1 = Es $\frac{1}{2}$ de las estimaciones de los efectos de A.

β_2 = Es $\frac{1}{2}$ de las estimaciones de los efectos de B.

X_1 = Variable codificada que representa la concentración de la solución de HCl para la hidrólisis.

X_2 = Variable codificada que representa el tiempo de la reacción.

Tabla 5.5 Signos algebraicos para calcular los efectos en el diseño 2^2 del diclofenaco

Combinación de Tratamientos	Efecto Factorial			
	I	A	B	AB
(1)	+	-	-	+
A	+	+	-	-
B	+	-	+	-
Ab	+	+	+	+

El cálculo de cada uno de los factores así como su combinación se llevo a cabo como sigue:

$$\text{Efecto A} = \frac{1}{2n}(a-1) + (ab-b)$$

$$\text{Efecto B} = \frac{1}{2n}(b-1) + (ab-a)$$

$$\text{Efecto Ab} = \frac{1}{2n}(ab-b) - (a-1)$$

Donde: n = corresponde al número de repeticiones.

2 = número de factores.

La relación entre las variables naturales (concentración y tiempo) y las variables codificadas, está dada por:

$$X_1 = \frac{\text{Conc} - \frac{(\text{Conc baja} + \text{Conc alta})}{2}}{\frac{(\text{Conc baja} - \text{Conc alta})}{2}}$$

y

$$X_2 = \frac{\text{tiemp} - \frac{(\text{tiempo bajo} + \text{tiempo alto})}{2}}{\frac{(\text{tiempo bajo} - \text{tiempo alto})}{2}}$$

(Montgomery, 1991)

5.4 METODOLOGÍAS DE ANÁLISIS CROMATOGRÁFICO POR HPLC

5.4.1 Análisis cromatográfico del paracetamol por HPLC.

Para la realización del análisis por HPLC de las muestras tomadas de la hidrólisis alcalina del paracetamol, se llevaron a cabo los tratamientos descritos en el diseño de experimentos, donde se procedió a neutralizar y mantener bajo refrigeración a cada una de las muestras, inmediatamente después de haber sido retiradas de la reacción. Esto con la finalidad de detener dicha reacción y preservar las muestras hasta el momento de su análisis por HPLC.

La metodología que se siguió para el análisis cromatográfico del paracetamol, por HPLC, es una adaptación del método establecido para dicho fármaco en la farmacopea mexicana del 2002.

Materiales y método:

Para el análisis cromatográfico, se empleó un cromatógrafo de líquidos de la marca *Varian Pro Star* fase reversa (ver figura 5.6), equipado con una columna C18 de 3.9mm x 350mm, con un detector de luz UV de 243nm y el flujo fue de 1.5ml/min. La fase móvil consistió en una solución de agua-metanol 3:1 (V/V).

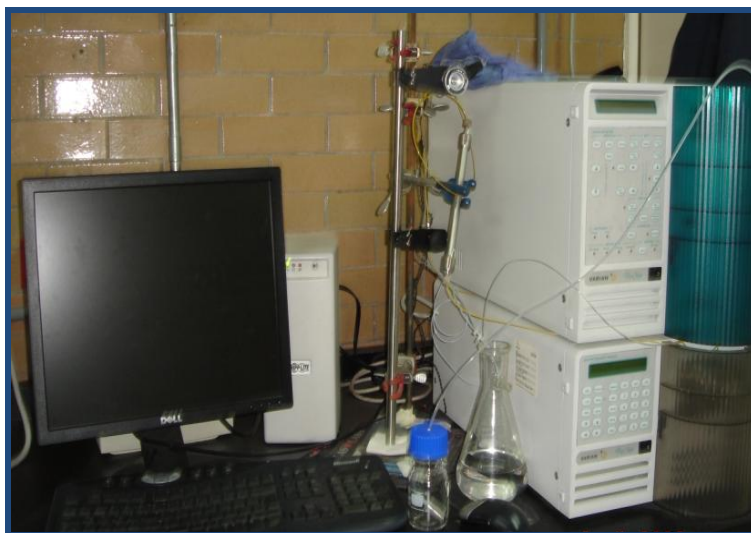


Figura 5.6 Equipo de HPLC empleado en el análisis del paracetamol

Para la determinación de la curva de calibración, se prepararon las siguientes concentraciones de paracetamol estándar 0.1, 0.075, 0.05, 0.01, 0.005, 0.0025, 0.00065mg/ml. Las muestras a analizar, se diluyeron en un volumen de fase móvil, que permitiera tenerlas a una concentración máxima supuesta de 0.1mg/ml, partiendo de que la concentración inicial del medicamento en la reacción se encontraba a una concentración no mayor a 80 mg/ml, que corresponde a la relación de tener 1g de medicamento caduco disuelto en 12.5ml de metanol. La dilución de las

muestras analizadas en el HPLC, se hizo con la finalidad de que dichas muestras se encontrarán en el rango establecido en la curva de calibración.

Por otro lado, se inyectó una muestra de paracetamol estándar a una concentración de 0.1mg/ml y otra de paracetamol caduco a la misma concentración que la anterior, esto para comparar la concentración real inicial que tiene el paracetamol antes de llevarlo a degradación por medio de la hidrólisis alcalina.

Posterior a las inyecciones de las muestras del paracetamol estándar, caduco y las de los tratamientos de hidrólisis, se procedió a la determinación de las concentraciones del medicamento, para después realizar el análisis del experimento.

5.4.2 Análisis cromatográfico del diclofenaco por HPLC.

Al igual que el análisis por HPLC de las muestras tomadas de la hidrólisis alcalina del paracetamol, las muestras tomadas de la hidrólisis ácida del diclofenaco, se neutralizaron y mantuvieron bajo refrigeración una vez que fueron retiradas de la reacción. Esto con la finalidad de detener la reacción y preservar las muestras hasta el momento de su análisis por HPLC.

La metodología que se siguió para el análisis cromatográfico del diclofenaco, por HPLC, es una adaptación del trabajo realizado por Quinta et al., 2006.

Materiales y método:

Se empleó un cromatógrafo de líquidos de la marca Waters fase reversa (ver figura 5.7), equipado con una columna RP18 de 3.9mm x 350mm, con un detector de luz UV de 275nm y el flujo fue de 1.0ml/min. La fase móvil consistió en una solución de agua-metanol 80/20 (V/V) con 0.1%V de ácido fórmico.



Figura 5.7 Equipo de HPLC empleado en el análisis del diclofenaco

Para la determinación de la curva de calibración, se prepararon las siguientes concentraciones de diclofenaco estándar 5000, 4000, 3000, 2000 y 1000mg/L. Las muestras a analizar, se filtraron previamente a la inyección sin diluir, lo cual permitió su análisis a las concentraciones originales. Las concentraciones iniciales del medicamento en la reacción se encontraban a una concentración de 5000mg/L, que corresponde a la relación de tener 100mg de medicamento caduco disuelto en 20ml de metanol.

Se inyectó además una muestra de diclofenaco caduco a una concentración de 5000mg/L, que corresponde a la misma concentración a la que se realizaron las reacciones de hidrólisis ácida, esto para comparar la concentración real inicial que tiene el diclofenaco antes de llevarlo a degradación.

Posterior a las inyecciones de las muestras del diclofenaco estándar, caduco y las de los tratamientos de hidrólisis, se procedió a la determinación de las concentraciones del medicamento, para después realizar el análisis del experimento (ver capítulo 6).

CAPÍTULO 6

RESULTADOS

Este capítulo presenta los resultados de las reacciones de hidrólisis ácida y alcalina a la que se sometieron los dos medicamentos que fueron objeto de estudio en esta tesis para su degradación. Destacando a las reacciones que de hidrólisis que mostraron mayor degradación para ambos fármacos. Los cuales fueron analizados cualitativamente por cromatografía de capa fina (CCF) y cuantitativamente por cromatografía de alta resolución (HPLC por sus siglas en inglés).

6.1 RESULTADOS DE LA PRIMERA ETAPA EXPERIMENTAL

En la tabla 6.1, se resumen los tratamientos que cualitativamente presentaron mayor degradación, bajo el parámetro de no ser visible el fármaco en cuestión sobre la placa cromatográfica.

Tabla 6.1 Tratamientos de hidrólisis ácida y alcalina que presentaron mayor degradación por CCF

Fármaco	Tratamiento	Concentración	Tiempo de reacción
Paracetamol	Hidrólisis alcalina	Solución de NaOH 1M	120 minutos
Diclofenaco	Hidrólisis ácida	Solución de HCl 1.5M	90 minutos
Diclofenaco	Hidrólisis ácida	Solución de HCl 1M	120 minutos

El pH y la temperatura se mantuvieron constantes durante el tiempo de reacción.

En los apartados siguientes se detallan los resultados obtenidos.

6.1.2 Resultados obtenidos del tratamiento de hidrólisis ácida y alcalina para el paracetamol caduco.

En la figura 6.1 se presentan las placas analizadas con las muestras de paracetamol caduco que se tomaron de la reacción de hidrólisis básica con una concentración de NaOH 1M.

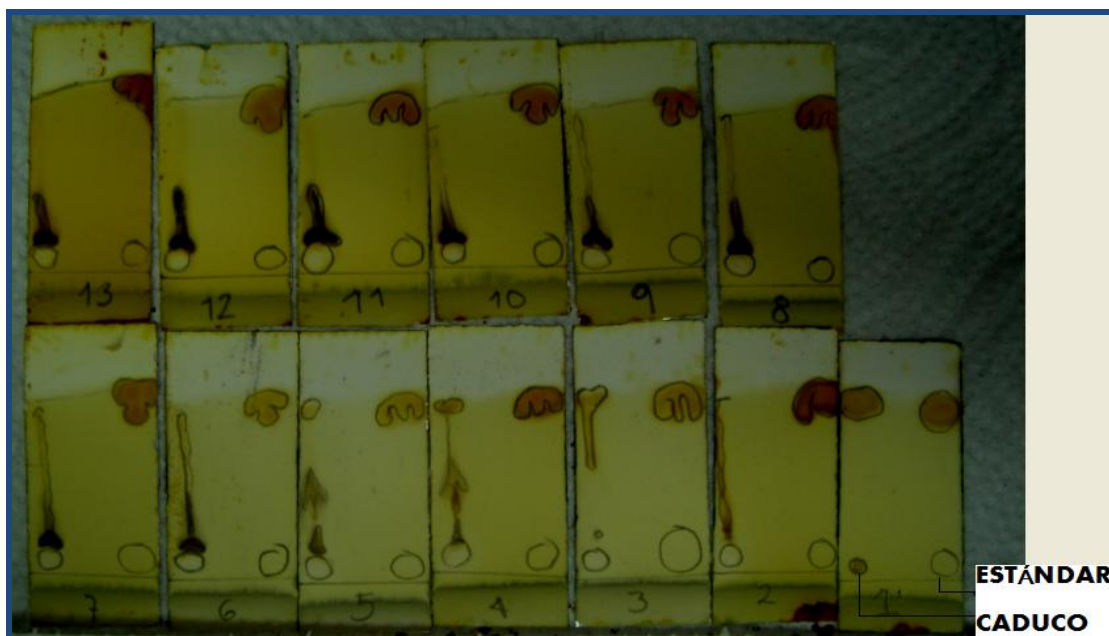


Figura 6.1 Hidrólisis básica del paracetamol con NaOH 1M

En las placas cromatográficas se puede observar que el paracetamol caduco (muestra que se encuentra al lado izquierdo de la placa), efectivamente corresponde al acetaminofén al ser comparado con su estándar (muestra que está del lado derecho de la placa) debido a que muestran semejanza en la altura y diámetro alcanzado.

Por otro lado en las placas de la figura 6.1 se observa que para el tiempo de reacción de 120 minutos (placa 13), la muestra de paracetamol caduco se ha consumido (parte superior izquierda), no obstante también se puede ver que a partir del minuto 20 comienza a formarse uno de los productos de la reacción de hidrólisis y éste se mantiene hasta el minuto 120.

En las otras dos repeticiones de este tratamiento, se observaron los mismos resultados. Para el caso del tratamiento de hidrólisis básica del paracetamol con NaOH 1.5M (ver figura 6.2), se observó que no existe una completa degradación del medicamento caduco durante el tiempo de reacción. Sin embargo a partir del minuto 10 (placa 2), ya se presenta un nuevo producto que alcanza la altura del paracetamol.

Para el caso de las dos repeticiones de este tratamiento, se observaron los mismos resultados.

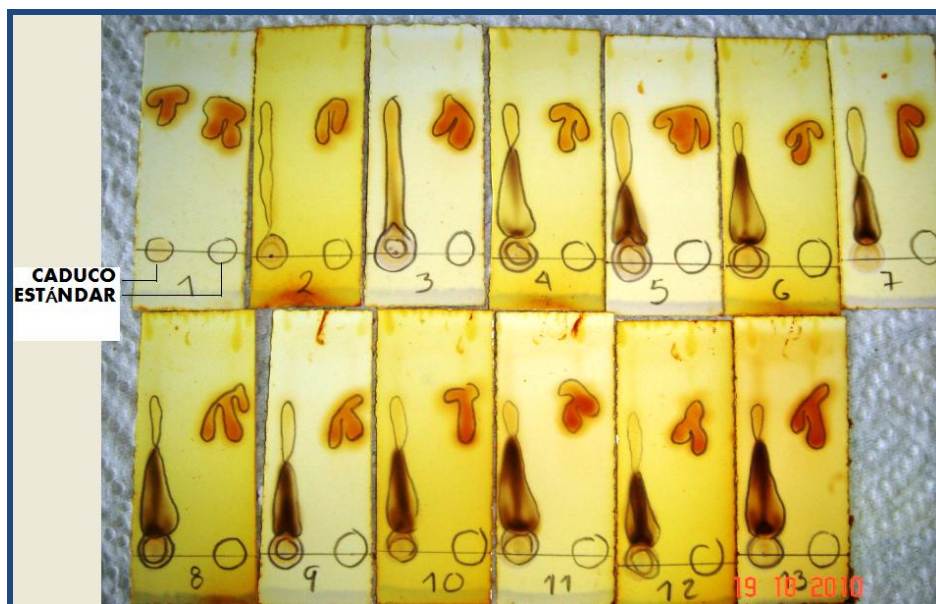


Figura 6.2 Hidrólisis básica del paracetamol con NaOH 1.5 M

Al llevar a cabo la reacción de hidrólisis ácida del paracetamol con la solución de HCl 1M se presentó una respuesta distinta a la observada en el tratamiento alcalino, ya que no se notó la degradación del acetaminofén a ningún tiempo de reacción. Sin embargo, a partir del minuto 30 se comenzó a formar un nuevo producto de la reacción sin agotar de manera considerable a la muestra de paracetamol caduco. Este mismo comportamiento se observó en las otras dos repeticiones de este tratamiento.

En la figura 6.3 se pueden ver las placas cromatográficas que corresponden a este tratamiento.

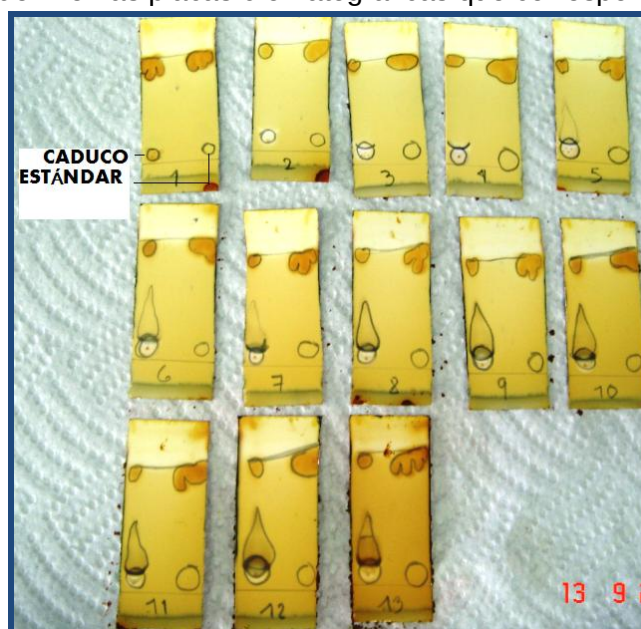


Figura 6.3 Hidrólisis ácida del paracetamol con HCl 1M

Para el caso de la hidrólisis ácida del paracetamol con la solución de HCl 1.5M (ver figura 6.4), se observó que al igual que para el caso anterior (hidrólisis ácida con HCl 1M), no se presentó la degradación del paracetamol durante el tiempo de reacción y a partir del minuto 20, se comenzó a formar un nuevo producto de la reacción el cual se hizo más visible a lo largo del tiempo de reacción. Las dos repeticiones que se realizaron de este tratamiento presentaron el mismo comportamiento.

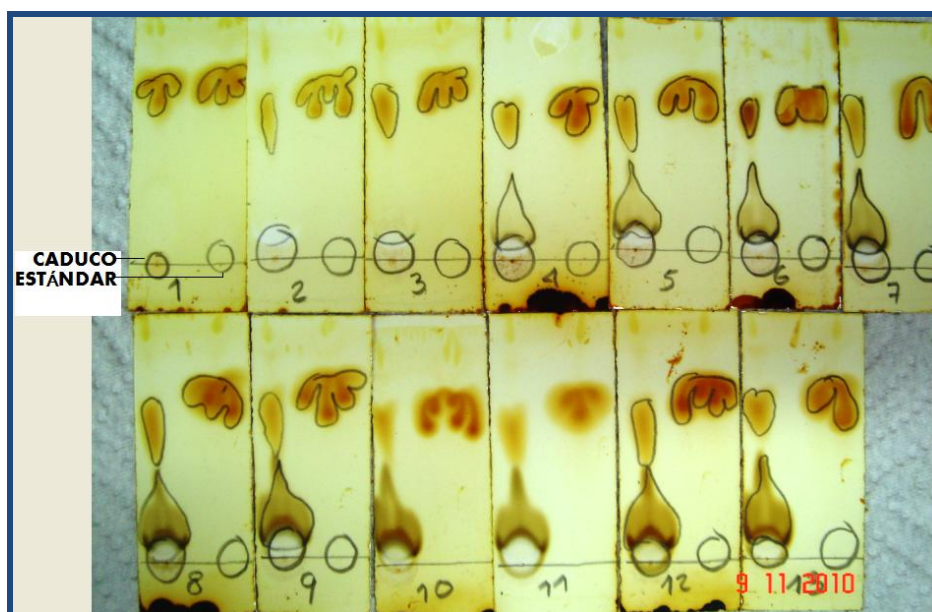


Figura 6.4 Hidrólisis ácida del paracetamol con HCl 1.5M

6.1.3 Resultados obtenidos del tratamiento de hidrólisis ácida y alcalina para el diclofenaco caduco.

Al llevar a cabo el análisis por CCF del diclofenaco caduco, se demostró en primer lugar que el fármaco a tratar se encontraba presente en las tabletas caducas del mismo.

En la figura 6.5 se puede observar que durante la reacción de hidrólisis básica del diclofenaco con la solución de NaOH 1M, no se logró degradar al medicamento a ningún tiempo.

Del lado derecho de la placa se colocó la muestra de diclofenaco estándar, en este caso según la preparación de la solución referencia, citada por la farmacopea europea, esta solución debe contener 10mg de endotamicina estándar para lograr que la solución corra por la técnica de CCF. Es por esto que del lado derecho de las placas se logran ver claramente dos manchas sobre la misma línea, las cuales corresponden al diclofenaco en la parte superior y a la endotamicina en la parte inferior, en estas pruebas se analizaron las manchas presentadas en la parte superior de las placas (lado derecho e izquierdo) ya que estas corresponde al medicamento a tratado.

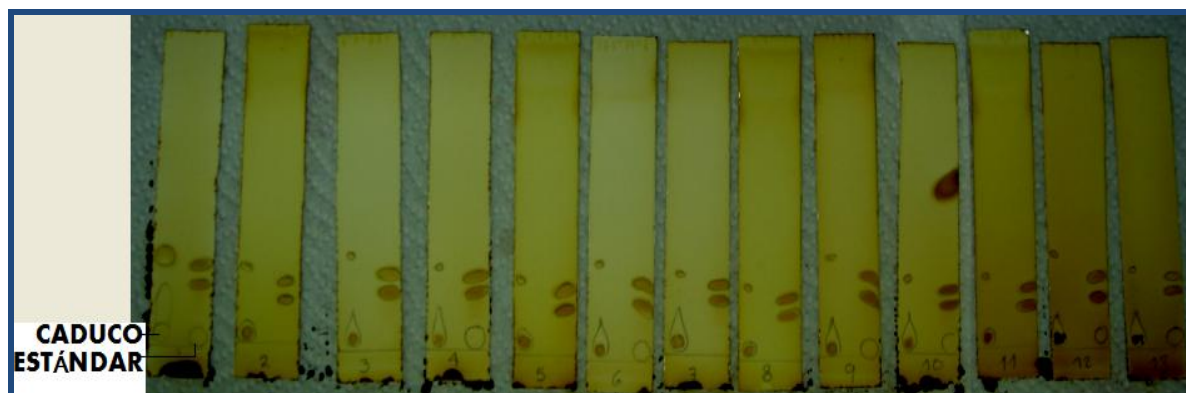


Figura 6.5 Hidrólisis básica del diclofenaco con NaOH 1M

Al someter al diclofenaco caduco a la reacción de hidrólisis básica con una solución de NaOH 1.5M, no se observó la degradación del medicamento a ningún tiempo como ocurrió en el tratamiento anterior, sin embargo si se notó la formación de un nuevo producto de la reacción al minuto 20 (para ambas concentraciones de NaOH), el cual alcanzó su máxima altura sobre la placa cromatográfica al minuto 30 y se mantuvo constante durante el resto del tiempo en que se llevó a cabo la reacción de hidrólisis básica (ver figura 6.6). El mismo resultado se observó en las dos repeticiones de este tratamiento.

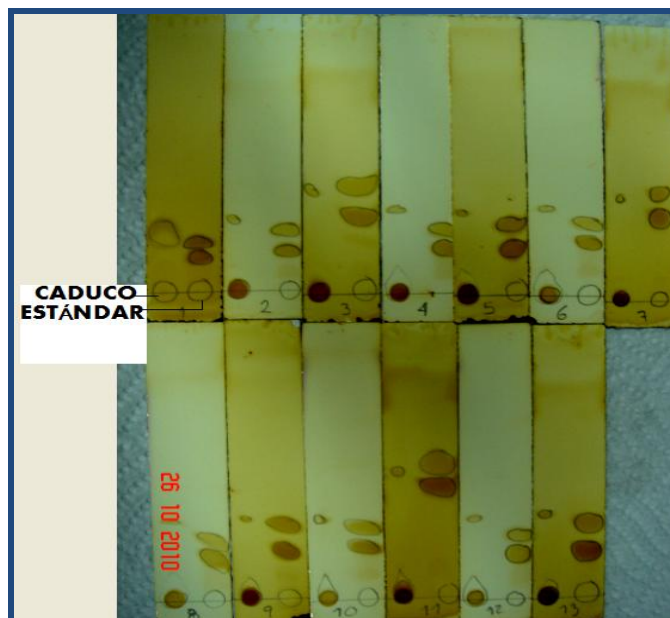


Figura 6.6 Hidrólisis básica del diclofenaco con NaOH 1.5M

Analizando las placas correspondientes a la reacción de hidrólisis ácida del diclofenaco con HCl 1M (ver figura 6.7), se observó una respuesta distinta del medicamento a la degradación comparada con los resultados obtenidos en la hidrólisis básica del mismo, ya que en este caso, se notó la degradación del medicamento a partir del minuto 30 y al minuto 110 ya no se

percibía la muestra de diclofenaco caduco sobre la placa. Estos resultados fueron consistentes en las dos repeticiones correspondientes a este tratamiento.

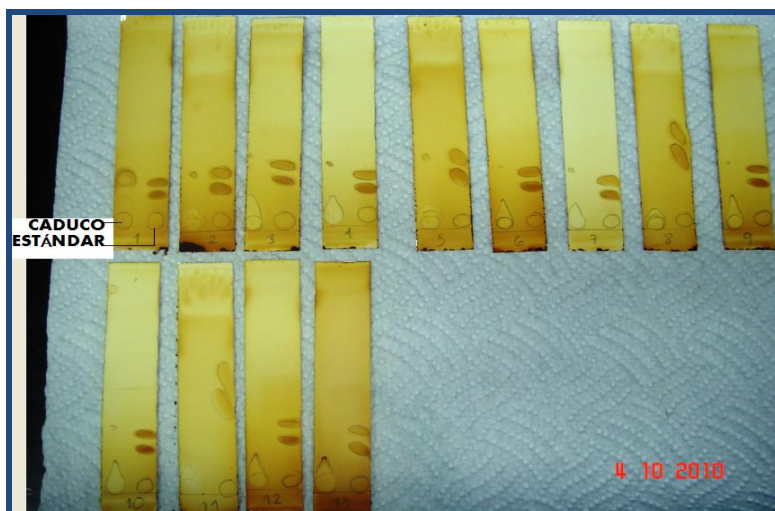


Figura 6.7 Hidrólisis ácida del diclofenaco con HCl 1M

Al igual que en el caso anterior, el diclofenaco al ser sometido a la reacción de hidrólisis ácida con HCl 1.5M, mostró una eficiente degradación debido a que el fármaco ya no fue visible sobre las placas a partir del minuto 80 de reacción.

Así también puede observarse en la figura 6.8, como la muestra de diclofenaco va consumiéndose a lo largo del tiempo hasta volverse imperceptible en la placa nueve.

Por otro lado como ocurrió en el caso anterior (hidrólisis ácida del diclofenaco con HCl 1M), se notó que se forma un nuevo producto de la reacción a partir del minuto 20.

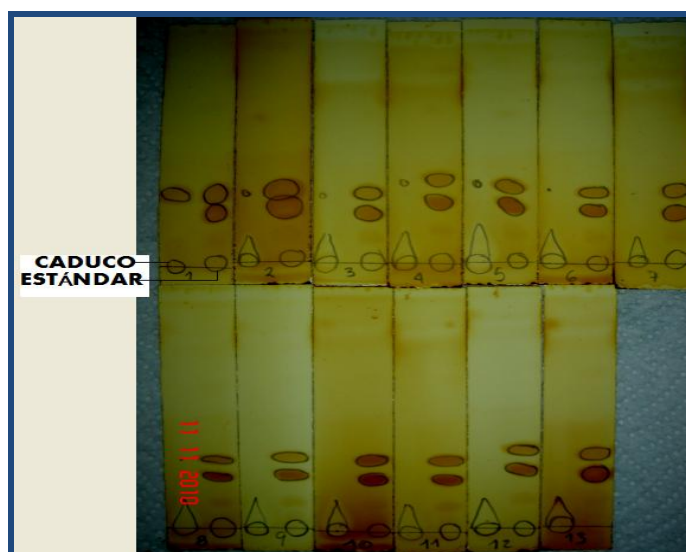


Figura 6.8 Hidrólisis ácida del diclofenaco con HCl 1.5M

6.1.4 Promedio de los R_fs calculados en las pruebas cromatográficas de los tratamientos de hidrólisis básica y ácida del acetaminofén y el diclofenaco.

El radio de frecuencia, conocido como R_f, es un parámetro de medición cualitativo que se emplean en análisis cromatográficos, éste sirve para medir la longitud alcanzada por el compuesto o compuestos en estudio, en comparación con un blanco que normalmente es el estándar del compuesto o el compuesto en una concentración conocida.

En este trabajo, se realizó la medición de los R_fs para corroborar que el compuesto que se revelaba sobre la placa cromatográfica antes de comenzar la reacción (muestra 1) y durante la reacción, efectivamente correspondía al fármaco en estudio, además para identificar los nuevos productos formados durante las reacciones de hidrólisis. En las tablas 6.1 a 6.8, se presentan los R_fs de cada una de las alícuotas tomadas durante las reacciones, donde puede observarse el tiempo al cual ya no se presenta el fármaco, además de identificar el tiempo en el cual se presentaron los nuevos productos formados por la reacción de hidrólisis.

R_f= distancia de migración de la zona de la muestra/distancia del frente del disolvente.

Las distancias de migración de la zona de la muestra, corresponden a las alturas (cm) alcanzadas por el fármaco en estudio (A), los subproductos de la reacción de hidrólisis (B y C) y el estándar (D), sobre las placas cromatográfica.

La distancia del frente del disolvente, corresponde a la longitud (cm) que abarca desde el punto en donde se coloca la muestra, hasta donde corre el disolvente, el cual en este caso es el límite superior de la placa.

En la tabla 6.2 se observa que al minuto 120 (muestra 13), efectivamente ya no se presenta sobre la placa cromatográfica el acetaminofén, lo cual puede representar la degradación completa del fármaco.

Tabla 6.2 Hidrólisis básica del acetaminofén con NaOH 1M

DONDE										
A= Muestra a analizar (acetaminofén caduco)					B= Producto nuevo 1 (formado por hidrólisis)					
C=Producto nuevo 1 (formado por hidrólisis)					C= Acetaminofén estándar		X= Frente del disolvente			
Muestra	Tiempo (min)	A	B	C	D	X=3.7	R _f A	R _f B	R _f C	R _f D
1	0			0	0	2.8	#¡VALOR!	0	0	0.75675676
2	10	2.8		0	0	2.8	0.75675676	0	0	0.75675676
3	20			0	0	3	#¡VALOR!	0	0	0.81081081
4	30			0	0	2.5	#¡VALOR!	0	0	0.67567568
5	40	2.9		0	0	3	0.78378378	0	0	0.81081081
6	50	3.3	0.7		0	3.3	0.89189189	0.18918919	0	0.89189189
7	60	2.9	0.5		0	3.1	0.78378378	0.13513514	0	0.83783784
8	70	3.2			0	3.4	0.86486486	#¡VALOR!	0	0.91891892
9	80	2.5	0.4		0	2.7	0.67567568	0.10810811	0	0.72972973
10	90	3			0	3.3	0.81081081	#¡VALOR!	0	0.89189189
11	100	3.2	0.9		0	3.2	0.86486486	0.24324324	0	0.86486486
12	110	2.9	0.9	1.9		3.1	0.78378378	0.24324324	0.51351351	0.83783784
13	120							0	0.04279279	
PROMEDIO=							0.8018018			0.81531532

En la tabla 6.3, se observa que durante los 120 minutos en que se llevó a cabo la reacción de hidrólisis básica del acetaminofén con la solución de NaOH 1.5M, no se degradó el fármaco.

Tabla 6.3 Hidrólisis básica del acetaminofén con NaOH 1.5M

DONDE										
A= Muestra a analizar (acetaminofén caduco)				B= Producto nuevo 1 (formado por hidrólisis)						
C=Producto nuevo 1 (formado por hidrólisis)				C= Acetaminofén estándar			X= Frente del disolvente			
Muestra	TIEMPO (min)	A	B	C	D	X=4.0	RfA	RfB	RfC	RfD
1	0		3	0	0	2.9	0.75	0	0	0.75
2	10	2.8		0	0	2.9	0.7	0	0	0.7
3	20	2.8	1.5	0.5	2.9		0.7	0.375	0.125	0.7
4	30	2.8	1.9	0.5	2.8		0.7	0.475	0.125	0.7
5	40	2.7	1.9	0.5	2.8		0.675	0.475	0.125	0.675
6	50	2.6	2	0.5	2.7		0.65	0.5	0.125	0.65
7	60	2.8	1.5	0.5	2.8		0.7	0.375	0.125	0.7
8	70	2.8	1.9	0.5	2.9		0.7	0.475	0.125	0.7
9	80	2.6	1.6	0.4	2.8		0.65	0.4	0.1	0.65
10	90	2.7	1.7	0.4	2.8		0.675	0.425	0.1	0.675
11	100	2.6	2	0.6	3		0.65	0.5	0.15	0.65
12	110	2.6	1.6	0.4	2.8		0.65	0.4	0.1	0.65
13	120	2.6	1.9	0.5	3		0.65	0.475	0.125	0.65
PROMEDIO=							0.68076923		0.68076923	

Al igual que en la tabla 6.3, se observa en la tabla 6.4 que los Rfs alcanzados del acetaminofén caduco (Rf_A), se presentan en promedio semejantes a los alcanzados por los Rfs del acetaminofén estándar (Rf_D), lo cual se interpreta como la no degradación del fármaco.

Tabla 6.4 Hidrólisis ácida del acetaminofén con HCl 1M

A= Muestra a analizar (acetaminofén caduco)				B= Producto nuevo 1 (formado por hidrólisis)						
C=Producto nuevo 1 (formado por hidrólisis)				C= Acetaminofén estándar			X= Frente del disolvente			
Muestra	Tiempo (min)	A	B	C	D	x=4.2	RfA	RfB	RfC	RfD
1	0		3.2	0	0	3.2	0.76190476	0	0	0.76190476
2	10	3		0	0	3.1	0.71428571	0	0	0.73809524
3	20	2.8	0.7	0	2.7		0.66666667	0.16666667	0	0.64285714
4	30	3.1	0.9	0	3.2		0.73809524	0.21428571	0	0.76190476
5	40	3.1	1.9	0.8	3.1		0.73809524	0.45238095	0.19047619	0.73809524
6	50	3	1.8	0.7	3		0.71428571	0.42857143	0.16666667	0.71428571
7	60	3	1.8	0.7	3		0.71428571	0.42857143	0.16666667	0.71428571
8	70	3.1	1.9	0.8	3.3		0.73809524	0.45238095	0.19047619	0.78571429
9	80	3.1	1.9	0.8	3.3		0.73809524	0.45238095	0.19047619	0.78571429
10	90	2.8	1.9	0.8	3		0.66666667	0.45238095	0.19047619	0.71428571
11	100	2.8	2	0.9	3		0.66666667	0.47619048	0.21428571	0.71428571
12	110	3	1.7	0.8	2.8		0.71428571	0.4047619	0.19047619	0.66666667
13	120	3	1.8	0.9	3.1		0.71428571	0.42857143	0.21428571	0.73809524
PROMEDIO=							0.71428571		0.72893773	

En la tabla 6.5, correspondiente a la hidrólisis ácida del acetaminofén con HCl 1.5M, se observa que durante las dos horas de reacción, el fármaco mantiene una altura semejante a la altura alcanzada por su estándar, por lo que se considera que para este tratamiento no se logró la degradación del acetaminofén.

Tabla 6.5 Hidrólisis ácida del acetaminofén con HCl 1.5M

DONDE										
A= Muestra a analizar (paracetamol caduco)					B= Producto nuevo 1 (formado por hidrólisi)					
C= Producto nuevo 2 (formado por hidrólisi)					D= Acetaminofén estándar				X= Frente del disolvente	
Muestra	Tiempo (min)	A	B	C	D	X= 4.2	R _{fA}	R _{fB}	R _{fC}	R _{fD}
1	0	3.1	0	0	2.8		0.73809524	0	0	0.66666667
2	10	2.7	0	0	2.7		0.64285714	0	0	0.64285714
3	20	3	0.5	0	3		0.71428571	0.11904762	0	0.71428571
4	30	2.7	1.7	0	2.8		0.64285714	0.4047619	0	0.66666667
5	40	1.6	1.1	0.6	1.6		0.38095238	0.26190476	0.14285714	0.38095238
6	50	2.6	1.6	0.6	2.5		0.61904762	0.38095238	0.14285714	0.5952381
7	60	2.9	1.9	0.5	2.8		0.69047619	0.45238095	0.11904762	0.66666667
8	70	2.7	1.7	0.5	2.8		0.64285714	0.4047619	0.11904762	0.66666667
9	80	2.7	1.8	0.5	2.6		0.64285714	0.42857143	0.11904762	0.61904762
10	90	2.8	1.7	0.6	2.8		0.66666667	0.4047619	0.14285714	0.66666667
11	100	2.7	1.9	0.7	2.6		0.64285714	0.45238095	0.16666667	0.61904762
12	110	2.8	1.8	0.6	3		0.66666667	0.42857143	0.14285714	0.71428571
13	120	3.1	1.9	0.6	3.2		0.73809524	0.45238095	0.14285714	0.76190476
PROMEDIO=							0.64835165			0.64468864

Para el caso del diclofenaco tratado por hidrólisis básica con NaOH 1M (tabla 6.6), se observa que el Rf promedio del fármaco caduco (R_{fA}), comparado con su estándar (R_{fD}), se encuentran en un rango promedio semejante y que a ningún tiempo éste fue degradado.

Tabla 6.6 Hidrólisis básica del diclofenaco con NaOH 1M

DONDE												
A= Muestra a analizar (diclofenaco caduco)					B= Producto nuevo 1 (formado por hidrólisi)							
C= Producto nuevo 2 (formado por hidrólisi)					D= Diclofenaco estándar		E= Indometacina		X= Frente del disolvente			
Muestra	Tiempo (min)	A	B	C	D	E	X= 9.2	R _{fA}	R _{fB}	R _{fC}	R _{fD}	R _{fE}
1	0	2.1	0	0	1.8	1.2		0.22826087	0	0	0.19565217	0.13043478
2	10	3	0.5	1.1	2.6	1.9		0.32608696	0.05434783	0.11956522	0.2826087	0.20652174
3	20	2.4	0.4	1	2.2	1.7		0.26086957	0.04347826	0.10869565	0.23913043	0.18478261
4	30	2.3	0.6	0.9	2.2	1.5		0.25	0.06521739	0.09782609	0.23913043	0.16304348
5	40	2.9	0.5	1	2.4	1.7		0.31521739	0.05434783	0.10869565	0.26086957	0.18478261
6	50	2.4	0.4	1.1	2.4	1.8		0.26086957	0.04347826	0.11956522	0.26086957	0.19565217
7	60	2.2	0.5	0.9	2.3	1.7		0.23913043	0.05434783	0.09782609	0.25	0.18478261
8	70	2.7	0.5	1	2.3	1.8		0.29347826	0.05434783	0.10869565	0.25	0.19565217
9	80	2.5	0.5	0.9	2.2	1.7		0.27173913	0.05434783	0.09782609	0.23913043	0.18478261
10	90	2.3	0.4		2.3	1.8		0.25	0.04347826	#¡VALOR!	0.25	0.19565217
11	100	2.5		0.9	2.3	1.8		0.27173913	#¡VALOR!	0.09782609	0.25	0.19565217
12	110	2.9	0.4	1	2.5	1.9		0.31521739	0.04347826	0.10869565	0.27173913	0.20652174
13	120	2.6	0.4	0.9	2.7	2		0.2826087	0.04347826	0.09782609	0.29347826	0.2173913
PROMEDIO=								0.27424749			0.25250836	

En la tabla 6.7, se observa que el diclofenaco en reacción básica con NaOH 1.5M, al igual que en la tabla 6.6, su Rfs, se mantienen presentes durante las dos horas en que se llevó a cabo la reacción, lo que significa que no se logró la degradación del fármaco bajo este tratamiento.

Tabla 6.7 Hidrólisis básica del diclofenaco con NaOH 1.5M

DONDE												
A= Muestra a analizar (diclofenaco caduco)						B= Producto nuevo 1 (formado por hidrólisi)						
C= Producto nuevo 2 (formado por hidrólisis)						D= Diclofenaco estándar		E= Indometacina		X= Frente del disolvente		
Muestra	Tiempo (min)	A	B	C	D	E	X= 9.1	Rfa	Rfb	Rfc	Rfd	Rfe
1	0	3.4	0	0	3.2	2.3		0.37362637	0	0	0.35164835	0.25274725
2	10	5.1	0	0	5.3	4.2		0.56043956	0	0	0.58241758	0.46153846
3	20	3.1	0.6	0	3.4	2.6		0.34065934	0.06593407	0	0.37362637	0.28571429
4	30	3.5	0.8	0	3.6	2.8		0.38461538	0.08791209	0	0.3956044	0.30769231
5	40	2.6	0.9	0	2.4	1.9		0.28571429	0.0989011	0	0.26373626	0.20879121
6	50	2.9	0.8	0	2.8	1.9		0.31868132	0.08791209	0	0.30769231	0.20879121
7	60	3.8	1.1	0	4	2.9		0.41758242	0.12087912	0	0.43956044	0.31868132
8	70	2.9		0	2.9	2.1		0.31868132	#¡VALOR!	0	0.31868132	0.23076923
9	80	2.4	0.6	0	1.9	1.4		0.26373626	0.06593407	0	0.20879121	0.15384615
10	90	3.3	0.9	0	3.5	2.5		0.36263736	0.0989011	0	0.38461538	0.27472527
11	100	3.3	1.2	0	3.9	3		0.36263736	0.13186813	0	0.42857143	0.32967033
12	110	2.4	0.7	0	1.9	1.5		0.26373626	0.07692308	0	0.20879121	0.16483516
13	120		0.8	0	2.5	1.9		#¡VALOR!	0.08791209	0	0.27472527	0.20879121
PROMEDIO=								0.3543956			0.34911243	

La tabla 6.8, presenta los Rfs alcanzados durante las dos horas en que se mantuvo la reacción de hidrólisis ácida con HCl 1M del diclofenaco, donde se observa que al minuto 110 el fármaco ya no está presente en la placa cromatográfica y por lo tanto se considera que se ha logrado la degradación del diclofenaco caduco a este tiempo.

Tabla 6.8 Hidrólisis ácida del diclofenaco con HCl 1M

DONDE												
A= Muestra a analizar (diclofenaco caduco)						B= Producto nuevo 1 (formado por hidrólisi)						
C= Producto nuevo 2 (formado por hidrólisis)						D= Diclofenaco estándar		E= Indometacina		X= Frente del disolvente		
Muestra	Tiempo (min)	A	B	C	D	E	X= 9.2	Rfa	Rfb	Rfc	Rfd	Rfe
1	0	3	0	0	3	2.1		0.32608696	0	0	0.32608696	0.22826087
2	10	2.8	1.4	0	2.8	2.1		0.30434783	0.15217391	0	0.30434783	0.22826087
3	20	5	1.4	1	6.1	5.1		0.54347826	0.15217391	0.10869565	0.66304348	0.55434783
4	30	3	1.5		2.8	2.2		0.32608696	0.16304348	#¡VALOR!	0.30434783	0.23913043
5	40	3.3	1.5	1.1	3.4	2.5		0.35869565	0.16304348	0.11956522	0.36956522	0.27173913
6	50	2.7	1.8		2.8	2.2		0.29347826	0.19565217	#¡VALOR!	0.30434783	0.23913043
7	60	5.8	1.4		6.3	5.3		0.63043478	0.15217391	#¡VALOR!	0.68478261	0.57608696
8	70	3	1.4		3.1	2.4		0.32608696	0.15217391	#¡VALOR!	0.33695652	0.26086957
9	80	3.6			3.7	2.9		0.39130435	#¡VALOR!	#¡VALOR!	0.40217391	0.31521739
10	90							#¡VALOR!	#¡VALOR!	#¡VALOR!	#¡VALOR!	#¡VALOR!
11	100	7.8	1.4		7	6.3		0.84782609	0.15217391	#¡VALOR!	0.76086957	0.68478261
12	110	0	1.3		3.1	2.4		0	0.14130435	#¡VALOR!	0.33695652	0.26086957
13	120	0	1.5		4.3	3.6		0	0.16304348	#¡VALOR!	0.4673913	0.39130435
PROMEDIO=								0.43478261			0.4384058	

Al igual que en la tabla 6.8, la tabla 6.9 presenta la degradación del diclofenaco caduco bajo la reacción de hidrólisis ácida, donde esta degradación se hace visible a los 80 minutos.

Tabla 6.9 Hidrólisis ácida del diclofenaco con HCl 1.5M

DONDE													
A= Muestra a analizar (diclofenaco caduco)							B= Producto nuevo 1 (formado por hidrólisis)						
C= Producto nuevo 2 (formado por hidrólisis)							D= Diclofenaco estándar						
							E= Indometacina						
							X= Frente del disolvente						
Muestra	Tiempo (min)	A	B	C	D	E	X= 9.0	Rfa	Rfb	Rfc	Rfd	Rfe	
1	0	2.3	0	0	2.3	1.7	0.25555556	0	0	0.25555556	0.18888889		
2	10	2.7	1.2	0	2.7	2.1	0.3	0.13333333	0	0.3	0.23333333		
3	20	2.8	1.3	0	2.7	2.2	0.31111111	0.14444444	0	0.3	0.24444444		
4	30	2.7	1.1	0	2.6	2.1	0.3	0.12222222	0	0.28888889	0.23333333		
5	40	2.9	1.2	0	3.1	2.4	0.32222222	0.13333333	0	0.34444444	0.26666667		
6	50	2.8	1.1	0	2.7	2.1	0.31111111	0.12222222	0	0.3	0.23333333		
7	60	2.7	1.2	0	2.7	2.2	0.3	0.13333333	0	0.3	0.24444444		
8	70	2.4	1.1	0	2.4	1.8	0.26666667	0.12222222	0	0.26666667	0.2		
9	80	0	1.1	0	3	2.2	0	0.12222222	0	0.33333333	0.24444444		
10	90	0	1.2	0	3.1	2.5	0	0.13333333	0	0.34444444	0.27777778		
11	100	0	1.1	0	2.5	2	0	0.12222222	0	0.27777778	0.22222222		
12	110	0	1.2	0	2.4	2	0	0.13333333	0	0.26666667	0.22222222		
13	120	0	1	0	2.5	1.9	0	0.11111111	0	0.27777778	0.21111111		
							PROMEDIO=	0.29583333		0.2965812			

6.2 RESULTADOS DE LA SEGUNDA ETAPA EXPERIMENTAL

6.2.1 Resultados del análisis cromatográfico por HPLC del paracetamol.

Los resultados que se presentan a continuación, corresponden a los del análisis por HPLC de las reacciones de hidrólisis alcalina del paracetamol que se establecieron en el diseño de experimentos.

En primer lugar se presenta la curva de calibración obtenida del análisis del estándar de dicho medicamento (ver figura 6.9), la cual fue arrojada por el equipo de HPLC al inyectar el estándar a las distintas concentraciones que se muestran en la tabla 6.10, siguiendo la metodología del apartado 5.4.1.

Tabla 6.10 Concentraciones del paracetamol estándar

Muestra	Concentración mg/ml	Área mAU Min
1	0.1	109.3
2	0.075	83.84
3	0.05	49.4
4	0.01	9.65
5	0.005	4.8
6	0.0025	2.5
7	0.000625	1.65

Como resultado de la curva de calibración, se obtuvo la ecuación $y=1095.1x-0.7305$. De esta ecuación, se despejó x para calcular las concentraciones del paracetamol degradado (ver tabla 6.11) de sus reacciones de hidrólisis alcalina, sustituyendo en y , los valores del área (mAU Min), que arrojaron los cromatogramas para cada una de las reacciones analizadas por este método.

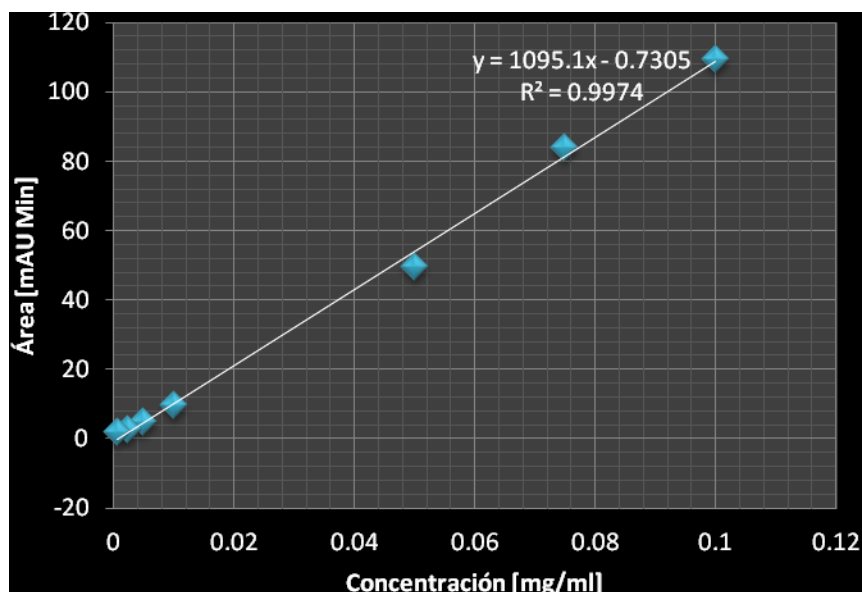


Figura 6.9 Curva de calibración del paracetamol estándar

En la tabla 6.11 se presentan las concentraciones resultantes de las reacciones de hidrólisis alcalina a las que fue sometido el paracetamol para su degradación. Al comparar la concentración del estándar (0.1004753mg/ml) con la concentración del paracetamol caduco (0.03988722mg/ml), se observa que su concentración está por debajo de la concentración estándar. Dicha variación en estas concentraciones, deja ver que el fármaco caduco, ya presenta degradación, lo cual puede deberse a que se encuentran en estado de descomposición.

Por otro lado al analizar las concentraciones resultantes de las reacciones de hidrólisis alcalina del paracetamol con sus respectivas repeticiones p1[1M]120' (prueba 1 de hidrólisis con NaOH 1M después de 120 minutos de reacción), p2[1M]120' (repetición 2 de la prueba 1 de hidrólisis con NaOH 1M después de 120 minutos de reacción) y así respectivamente para cada muestra; se observa que el fármaco una vez sometido a dicha reacción, efectivamente logra degradarse a niveles de concentración muy por debajo de la concentración inicial (caduco). Obteniéndose una mayor degradación al llevar a cabo las reacciones con NaOH 0.5M en ambos tiempos de reacción (120 y 150 minutos).

Tabla 6.11 Concentraciones resultantes de hidrólisis alcalina del paracetamol

	Muestra	Área(mUA Min)	Concentración [mg/ml]
1	Estándar	109.3	0.1004753
2	Caduco	42.95	0.03988722
3	p1[1M]120'	3.3	0.00368049
4	p1[1M]150'	8.3	0.00824628
5	p2[1M]120'	8.6	0.00852023
6	p2[1M]150'	5.2	0.00541549
7	p3[1M]120'	8.45	0.00838325
8	p3[1M]150'	4.7	0.00495891
9	p1[0.5M]120'	7.8	0.0077897
10	p1[0.5M]150'	2	0.00249338
11	p2[0.5M]120'	7.6	0.00760707
12	p2[0.5M]150'	2.7	0.00313259
13	p3[0.5M]120'	0.8	0.00139759
14	p3[0.5M]150'	2.2	0.00267601

El gráfico de la figura 6.10, representa la diferencia entre las concentraciones resultantes del fármaco (tabla 6.11), donde se pueden apreciar los niveles de dichas concentraciones entre si.

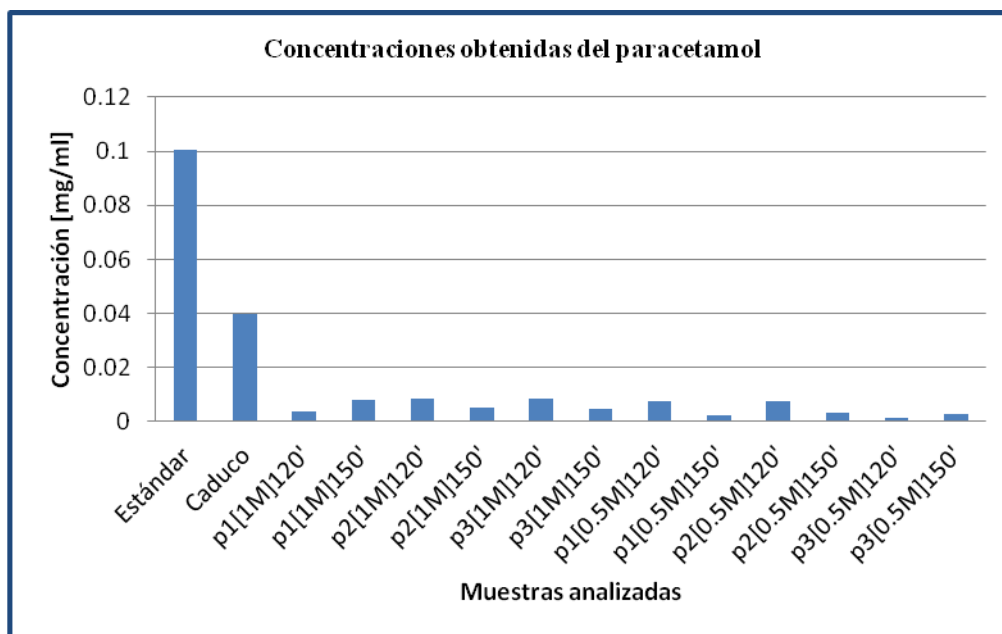


Figura 6.10 Concentraciones resultantes de hidrólisis alcalina del paracetamol

Acorde a lo que se estableció en el apartado 5.1.3, se determinaron las eficiencias de degradación que presentó el fármaco una vez sometido a la reacción de hidrólisis alcalina. Para el cálculo de las eficiencias de degradación, se empleó la ecuación 5.1, donde: C_0 corresponde a la concentración del fármaco al tiempo cero (caduco sin reacción) y C_t es igual a la concentración del fármaco al tiempo t (concentración del fármaco una vez sometido a reacción de hidrólisis alcalina).

$$E(\%) = \frac{C_0 - C_t}{C_0} \times 100 \dots\dots\dots \text{Ecuación 5.1 (Liu et al., 2010).}$$

En la tabla 5.12 se presentan las eficiencias de degradación resultantes para cada una de las reacciones de hidrólisis alcalina a las que se sometió el paracetamol, según el diseño de experimentos. Donde se observa que los tres tratamientos que presentan una mayor eficiencia de degradación acorde a los resultados obtenidos son: la tercera repetición de la reacción alcalina con NaOH 0.5M al tiempo 120 minutos (p3[0.5M]120') con una eficiencia del 96.50% y la primera y tercera repetición de la reacción alcalina con NaOH 0.5M al tiempo 150 minutos (p1[0.5M]150' y p3[0.5M]150') con eficiencias de 93.74% y 93.29% respectivamente.

Tabla 6.12 Eficiencias de degradación de las reacciones de hidrólisis alcalina del paracetamol

Co = Caduco = 0.03988722 mg/ml		
Muestras	Ct [mg/ml]	E(%)
p1[1M]120'	0.00368049	90.7727705
p1[1M]150'	0.00824628	79.326015
p2[1M]120'	0.00852023	78.6392097
p2[1M]150'	0.00541549	86.4230034
p3[1M]120'	0.00838325	78.9826124
p3[1M]150'	0.00495891	87.5676789
p1[0.5M]120'	0.0077897	80.4706906
p1[0.5M]150'	0.00249338	93.7489269
p2[0.5M]120'	0.00760707	80.9285608
p2[0.5M]150'	0.00313259	92.1463811
p3[0.5M]120'	0.00139759	96.4961482
p3[0.5M]150'	0.00267601	93.2910566

6.2.2 Resultados del análisis cromatográfico por HPLC del diclofenaco.

Las reacciones de hidrólisis ácida del diclofenaco, al igual que las reacciones de hidrólisis alcalina del paracetamol, fueron analizadas por el método cromatográfico de HPLC.

En la tabla 6.12 se presentan las distintas concentraciones de diclofenaco estándar que se inyectaron al cromatógrafo para la obtención de la curva de calibración (ver figura 6.11). Dichas concentraciones se establecieron acorde a la relación que guarda la máxima concentración del diclofenaco caduco llevado a reacción de hidrólisis y su estándar.

Tabla 6.13 Concentraciones del diclofenaco estándar

Muestra	Concentración mg/L	Área mAU Min
1	5000	286840
2	4000	269662
3	3000	153586
4	2000	67257
5	1000	26490

De la curva de calibración del diclofenaco estándar (ver figura 6.11), se obtuvo la ecuación $y=72.311x-56165$. Dicha ecuación se empleó para el cálculo de las concentraciones resultantes de las reacciones de hidrólisis ácida del diclofenaco. De la ecuación se despejó x para el cálculo de las concentraciones y se substituyó en y el valor obtenido del área mAU Min arrojado de cada cromatograma.

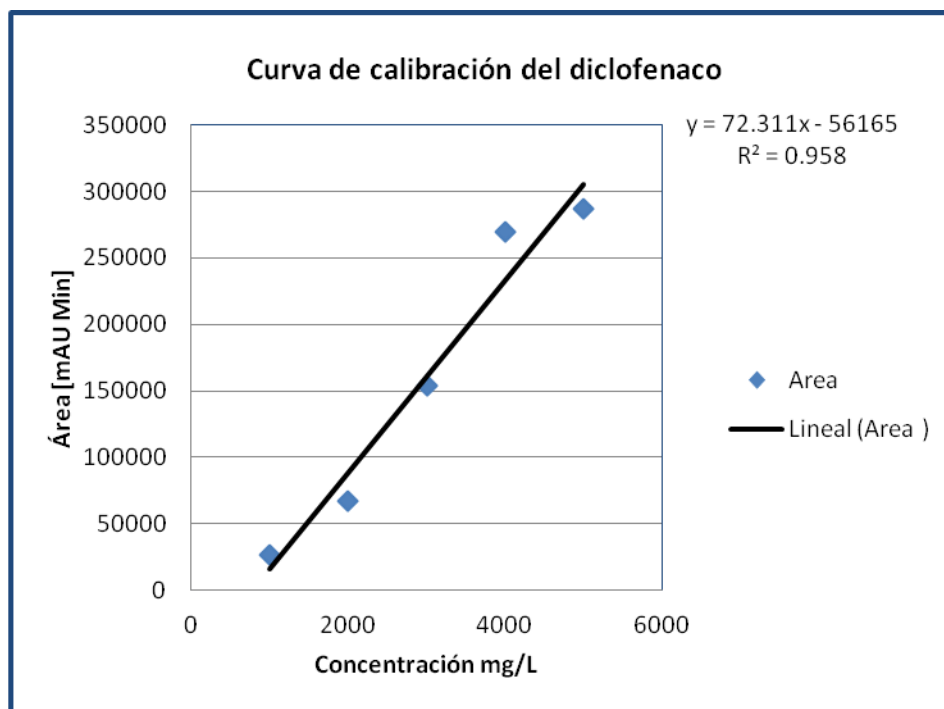


Figura 6.11 Curva de calibración del diclofenaco estándar

En la tabla 6.13 se presentan las concentraciones resultantes de las reacciones de hidrólisis ácida del diclofenaco caduco.

Al comparar la concentración del estándar (4743.46918mg/L) con la concentración del fármaco caduco (4477.38933mg/L) se observa que el medicamento a pesar de que se encuentra según su fecha de vencimiento, fuera de vigencia, éste conserva aún su concentración original, por lo que se infiere que el fármaco no ha pasado a su estado de descomposición.

Si se observan las concentraciones obtenidas de las reacciones de hidrólisis ácida del diclofenaco, así como las de sus repeticiones; como es el caso de la muestra p1[1M]90' (prueba 1 de la reacción de hidrólisis del diclofenaco con HCl 1M a un tiempo de reacción de 90 minutos), se puede ver que el fármaco efectivamente se degradó ya que las concentraciones resultantes, se encuentran por debajo de la concentración del fármaco caduco sin someter a reacción.

La mayor degradación la presenta la muestra 7, la cual corresponde a la repetición 2 de la prueba 1 de la reacción de hidrólisis con HCl 1.5M a un tiempo de reacción de 90 minutos. Es importante señalar que según lo que se observa de las concentraciones resultantes, los tratamiento que presentaron mayor eficacia fueron aquellos donde la concentración de ácido fue más alta (HCl 1.5M) para ambos tiempos de reacción.

Tabla 6.14 Concentraciones resultantes de hidrólisis ácida del diclofenaco

	Muestras	Área(mUA Min)	Concentración[mg/L]
1	Estándar	286840	4743.46918
2	Caduco	591364	4477.38933
3	p1[1M]90'	150204	2853.90881
4	p2[1M]90'	65154	1677.73921
5	p3[1M]90'	106564	2250.4045
6	p1[1.5M]90'	59865	1604.59681
7	p2[1.5M]90'	33262	1236.69981
8	p3[1.5M]90'	51726	1492.04132
9	p1[1M]120'	93534	2070.21062
10	p2[1M]120'	166171	3074.71892
11	p3[1M]120'	45464	1405.44316
12	p1[1.5M]120'	65155	1677.75304
13	p2[1.5M]120	38035	1302.70637
14	p3[1.5M]120'	71678	1767.96061

En la figura 6.12 se presentan en forma gráfica, la comparación entre los distintos niveles de concentración obtenidos del análisis por HPLC. En esta gráfica se puede observar que todas las muestras sometidas a reacción de hidrólisis ácida presentan degradación al compararlas con la muestra caduca, destacando como las de menor concentración resultante, las que se sometieron a una concentración mayor de HCl para ambos tiempos de reacción.

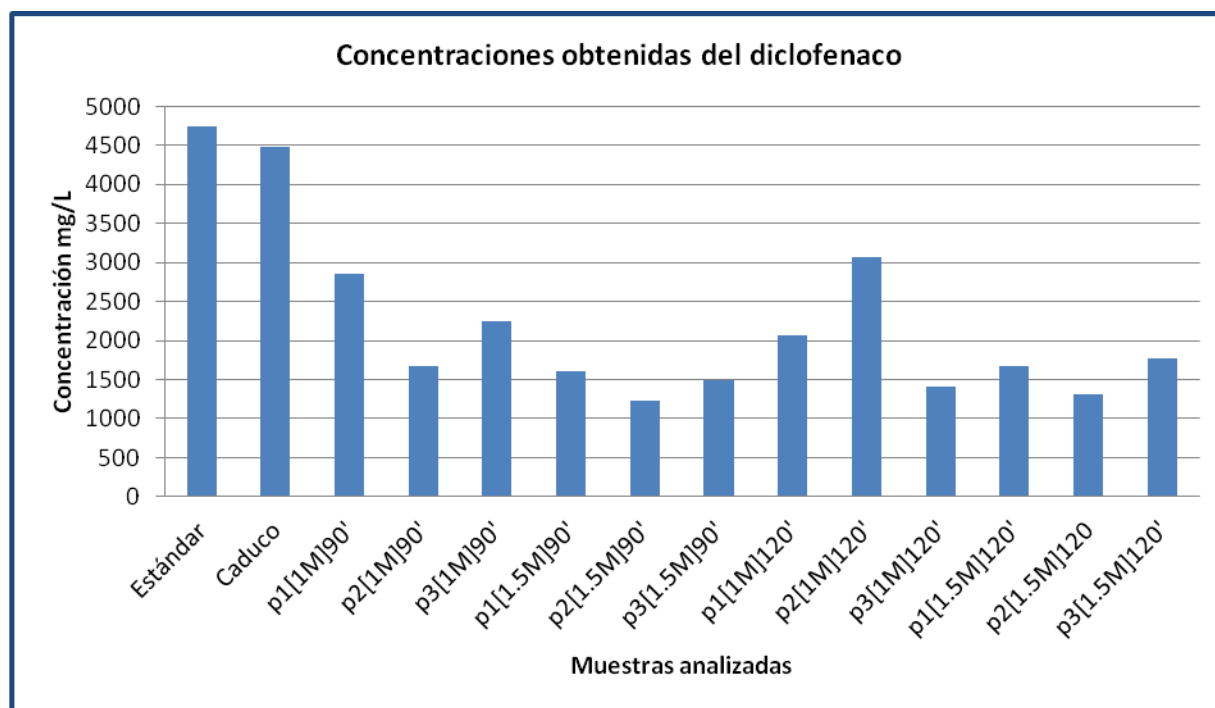


Figura 6.12 Concentraciones resultantes de hidrólisis ácida del diclofenaco

Al igual que en el caso del paracetamol, para las reacciones de hidrólisis ácida del diclofenaco, se calcularon las eficiencias de degradación bajo la misma metodología (ver apartado 6.2.1).

En la tabla 6.15 se presentan los resultados obtenidos de las eficiencias de degradación calculadas para las reacciones de hidrólisis ácida a las que fue sometido el diclofenaco, donde se observa que los tres tratamientos que presentaron mayor eficiencia de degradación son: la segunda repetición de la reacción de hidrólisis ácida con HCl 1.5M al minuto 90 (p2[1.5M]90') con una eficiencia del 72.37%, la segunda repetición de la reacción de hidrólisis ácida con HCl 1.5M al tiempo 120 minutos (p2[1.5M]120') con 70.94% de eficiencia y la tercera repetición de la reacción de hidrólisis ácida con HCl 1M al minuto 120 (p3 [1M]120') con una eficiencia del 68.61%.

Tabla 6.15 Eficiencias de degradación de las reacciones de hidrólisis ácida del diclofenaco

Co= Caduco= 4477.38933mg/L		
Muestras	Ct [mg/L]	E(%)
p1[1M]90'	2853.90881	36.2595343
p2[1M]90'	1677.73921	62.528628
p3[1M]90'	2250.4045	49.7384673
p1[1.5M]90'	1604.59681	64.1622228
p2[1.5M]90'	1236.69981	72.3789977
p3[1.5M]90'	1492.04132	66.6760871
p1[1M]120'	2070.21062	53.7629975
p2[1M]120'	3074.71892	31.3278633
p3[1M]120'	1405.44316	68.6102089
p1[1.5M]120'	1677.75304	62.5283192
p2[1.5M]120'	1302.70637	70.904778
p3[1.5M]120'	1767.96061	60.5135832

6.3 RESULTADOS DEL DISEÑO DE EXPERIMENTOS

6.3.1 Resultados obtenidos del diseño de experimentos aplicado a los tratamientos de hidrólisis alcalina del paracetamol.

En la tabla 6.16, se presentan los 12 tratamientos con sus respectivas concentraciones alcanzadas una vez que se llevo a cabo la reacción de hidrólisis alcalina del acetaminofén. Dichos tratamientos corresponden a los establecidos en el diseño de experimentos. Donde la variable respuesta corresponde a la concentración mínima de paracetamol debido a que indica el nivel de degradación alcanzado en las reacciones.

Tabla 6.16 Tratamientos analizados en el diseño de experimentos del paracetamol

	BLOQUE	Concentración de NaOH	Tiempo de reacción	Concentración mínima del paracet
		Moles	Minutos	mmg/ml
1	1	0.5	150.0	0.00249338
2	1	1.0	150.0	0.00824628
3	1	0.5	120.0	0.0077897
4	1	1.0	120.0	0.00368049
5	2	1.0	150.0	0.00541549
6	2	0.5	120.0	0.00760707
7	2	1.0	120.0	0.00852023
8	2	0.5	150.0	0.00313259
9	3	0.5	120.0	0.00139759
10	3	0.5	150.0	0.00267601
11	3	1.0	150.0	0.00495891
12	3	1.0	120.0	0.00838325

En la tabla 6.17 se muestran los efectos estimados en el diseño de experimentos; los cuales corresponden a la concentración de NaOH, el tiempo de reacción y la interacción entre estos dos factores.

Tabla 6.17 Efectos estimados en el diseño de experimentos del paracetamol

<i>Efecto</i>	<i>Estimado</i>	<i>Error Estd.</i>	<i>V.I.F.</i>
Promedio	0.00535842	0.000758428	
A: Concentración de NaOH	0.00235139	0.00151686	1.0
B: Tiempo de reacción	-0.00174261	0.00151686	1.0
AB	0.00108818	0.00151686	1.0
Bloque	0.00162086	0.00214516	1.33333
Bloque	-0.00200895	0.00214516	1.33333

La tabla ANOVA (ver tabla 6.18), descompone la variabilidad de los resultados de las concentraciones del paracetamol una vez que han sido tratados por la reacción de hidrólisis alcalina, donde prueba que la significancia estadística de cada efecto, aparentemente no interviene sobre la variable respuesta, ya que ninguno de los valores-P es menor a 0.05. Debido a que el tamaño de la muestra es muy pequeño, así como la variabilidad que existe entre los valores de las concentraciones obtenidas en las tres repeticiones de cada uno de los tratamientos, por lo que se intuye que el diseño requiere de más datos que le permitan calcular con mayor precisión la significancia de los factores que en éste intervienen.

Tabla 6.18 Análisis de varianza del diseño de experimentos del paracetamol

<i>Fuente</i>	<i>Suma de Cuadrados</i>	<i>Gl</i>	<i>Cuadrado Medio</i>	<i>Razón-F</i>	<i>Valor-P</i>
A:Concentración de NaOH	0.000016587	1	0.000016587	2.40	0.1721
B: Tiempo de reacción	0.00000911009	1	0.00000911009	1.32	0.2944
AB	0.00000355242	1	0.00000355242	0.51	0.5001
Bloques	0.00000681368	2	0.00000340684	0.49	0.6332
Error total	0.0000414153	6	0.00000690255		
Total (corr.)	0.0000774785	11			

El diagrama de Pareto correspondiente al diseño de experimentos aplicado a los tratamientos del paracetamol (Ver figura 6.13), corrobora que no existe significancia estadística sobre los factores así como la de su interacción sobre la variable respuesta, ya que se observa que ninguna de las barras atraviesa el nivel de significancia de 2.5. Sin embargo, aparentemente el factor A (Concentración de NaOH) tiene mayor tendencia a ser significativo.

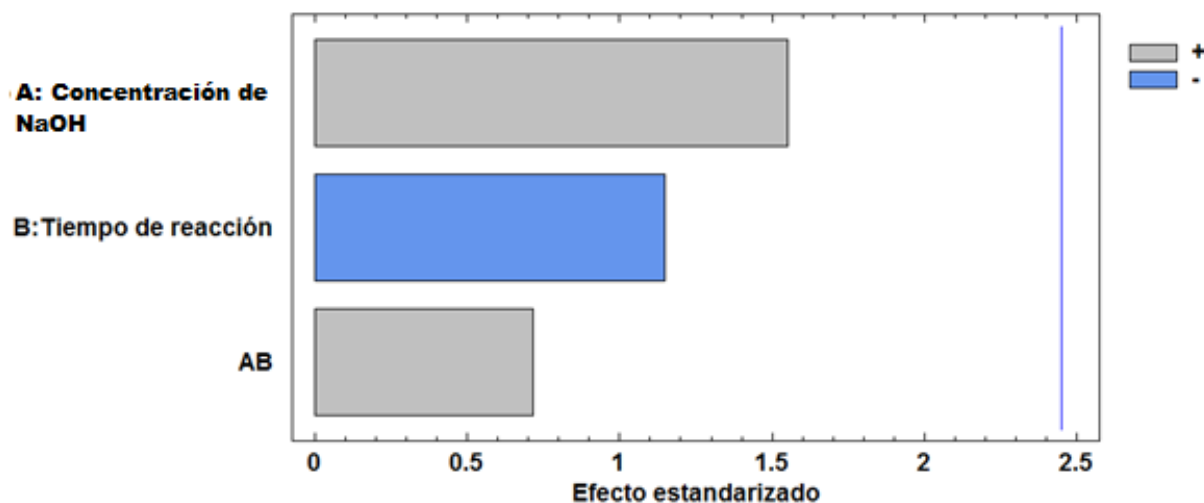


Figura 6.13 Diagrama de Pareto estandarizada para el diseño de experimentos del paracetamol

6.3.2 Resultados obtenidos del diseño de experimentos aplicado a los tratamientos de hidrólisis ácida del diclofenaco.

Al igual que en el apartado anterior, en la tabla 6.19 se presentan los 12 tratamientos a los que se sometió el diclofenaco caduco para su degradación. En la columna del extremo derecho, se registran las concentraciones obtenidas después de cada una de las reacciones de hidrólisis ácida.

Tabla 6.19 Tratamientos analizados en el diseño de experimentos del diclofenaco

	BLOQUE	Concentración del HCl	Tiempo de reacción	Concentración mínima del diclofe
		Moles	Minutos	mg/L
1	1	1.0	120.0	2070.21062
2	1	1.5	120.0	1677.75304
3	1	1.0	90.0	2853.90881
4	1	1.5	90.0	1604.59681
5	2	1.5	90.0	1236.69981
6	2	1.0	90.0	1677.73921
7	2	1.0	120.0	3047.71892
8	2	1.5	120.0	1302.70637
9	3	1.5	120.0	1767.96061
10	3	1.0	90.0	2250.4045
11	3	1.5	90.0	1604.59681
12	3	1.0	120.0	1405.44316

La tabla 6.20 muestra los efectos estimados en el diseño de experimentos del diclofenaco; que corresponden a la concentración de HCl, el tiempo de reacción y la interacción entre estos dos factores.

Tabla 6.20 Efectos estimados en el diseño de experimentos del diclofenaco

<i>Efecto</i>	<i>Estimado</i>	<i>Error Estd.</i>	<i>V.I.F.</i>
Promedio	1874.98	169.741	
A: Concentración de HCl	-685.185	339.482	1.0
B: Tiempo de reacción	7.30779	339.482	1.0
AB	93.5344	339.482	1.0
Bloque	-117.524	480.101	1.33333
Bloque	-235.754	480.101	1.33333

En la tabla 6.21 se presentan los resultados generados del análisis de varianza del diseño de experimentos del diclofenaco. La cual prueba la significancia estadística de cada efecto, comparando su cuadrado medio con un estimado del error experimental. En este caso ningún efecto tiene un valor-P menor a 0.05, indicando que son significativamente diferentes de cero con un nivel de confianza del 95%. Que indica que no hay correlación entre los factores. Lo cual puede deberse a la variabilidad que presentan las concentraciones obtenidas en los tratamientos, así como al tamaño de la muestra.

Tabla 6.21 Análisis de varianza del diseño de experimentos del diclofenaco

<i>Fuente</i>	<i>Suma de Cuadrados</i>	<i>Gl</i>	<i>Cuadrado Medio</i>	<i>Razón-F</i>	<i>Valor-P</i>
A:Concentración de HCl	1.40844E6	1	1.40844E6	4.07	0.0901
B: Tiempo de reacción	160.212	1	160.212	0.00	0.9835
AB	26246.1	1	26246.1	0.08	0.7922
Bloques	194197	2	97098.7	0.28	0.7646
Error total	2.07447E6	6	345745		
Total (corr.)	3.70351E6	11			

En la figura 6.14 se presenta el diagrama de Pareto correspondiente al diseño de experimentos aplicado a los tratamientos del diclofenaco, el cual corrobora que no existe significancia estadística sobre los factores así como la de su interacción sobre la variable respuesta, ya que ninguna de las barras atraviesa el nivel de significancia de 2.5. Sin embargo, se muestra que el factor A (Concentración de HCl) tiene mayor tendencia a ser significativo como ocurrió para los tratamientos del paracetamol con la concentración del NaOH. En segundo lugar, el que presenta mayor tendencia es la interacción entre los factores concentración y tiempo y finalmente con casi cero de significancia, se encuentra el factor tiempo.

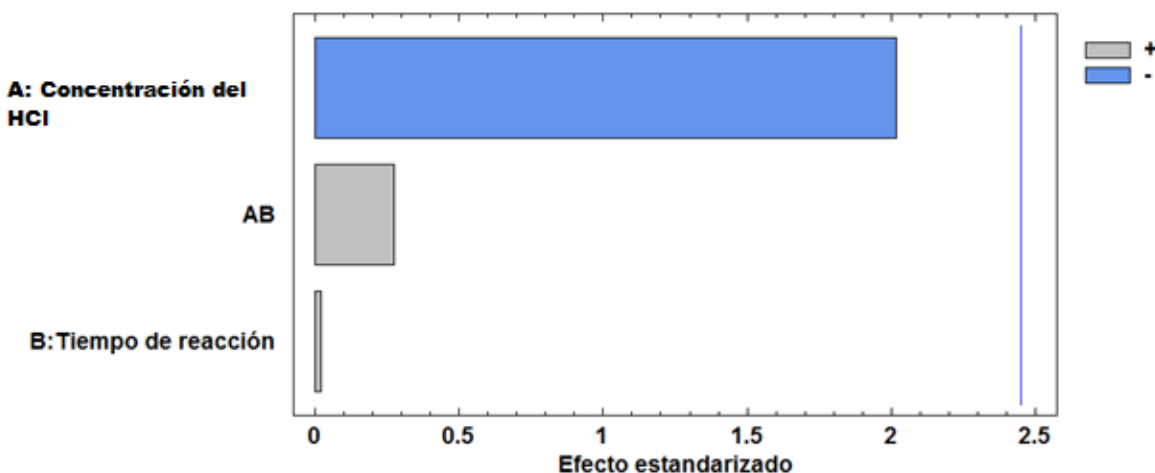


Figura 6.14 Diagrama de Pareto estandarizada para el diseño de experimentos del diclofenaco

6.4 RESUMEN DE RESULTADOS

En la tabla 6.22, se muestran los tres tratamientos de hidrólisis ácida y alcalina que presentaron mayor degradación de los fármacos que se estudiaron en el presente trabajo de tesis, considerando sus concentraciones iniciales, finales y sus porcentajes de eficiencia de degradación.

Tabla 6.22 Tratamientos que presentaron mayor degradación

Fármaco/Hidrólisis	Concentración Inicial	Tratamiento	Concentración Final	% de Eficiencia
Paracetamol Hidrólisis alcalina con NaOH	0.039887mg/ml	p3[0.5M]120'	0.001397mg/ml	96.49%
		p3[0.5M]150'	0.002776mg/ml	93.29%
		p2[0.5M]150'	0.003132mg/ml	92.14%
Diclofenaco Hidrólisis ácida con HCl	4477.3893mg/L	P2[1.5M]90'	1236.699mg/L	72.37%
		P2[1.5M]120'	1302.7063mg/L	70.90%
		P3[1M]120'	1405.4431mg/L	68.61%

CONCLUSIONES

Con base en la separación y conteo de un lote de medicamentos caducos que se encontraba almacenado en el laboratorio de ingeniería sanitaria y ambiental del posgrado de ingeniería de la UNAM y por medio de revisión bibliográfica, se seleccionaron dos de los medicamentos del tipo analgésico caducos que más se consumen y se acumulan en casas habitación, los cuales corresponden al paracetamol para adultos con formulación de 500mg y el diclofenaco de 100mg en dosis para adulto que son distribuidos por la Secretaría de Salud. Ambos medicamentos fueron sometidos a los tratamientos propuestos de hidrólisis ácida e hidrólisis alcalina para su degradación.

Se investigó un procedimiento sencillo para el tratamiento de los dos medicamentos seleccionados, el cual consistió en someter a los fármacos por separado en un sistema que se instaló a nivel laboratorio; con el propósito de llevar a cabo las reacciones de hidrólisis alcalina (con hidróxido de sodio) y de hidrólisis ácida (con ácido clorhídrico), que a su vez manejaron dos distintas concentraciones (1M y 1.5M para la primera etapa experimental). Una vez que se detectaron cuales fueron las concentraciones de HCl y de NaOH bajo las cuales los fármacos en estudio presentaban una mejor degradación según los análisis de cromatografía de capa fina a los que fueron sometidos; se estableció una segunda etapa de experimentos con la finalidad de analizar por métodos cuantitativos el nivel de degradación que efectivamente presentaron los medicamentos en las condiciones óptimas que arrojó la primera etapa experimental. Posterior a lo cual se llevó a cabo un diseño de experimentos, donde se identificó que no existe significancia estadística entre las variables analizadas en el presente trabajo, debido a la variabilidad de los resultados obtenidos y al tamaño de la muestra.

Durante la segunda etapa experimental, se realizaron pruebas cromatográficas por HPLC para medir la eficacia de degradación de los medicamentos, donde se encontró que para el caso del paracetamol, es más efectivo emplear una reacción de hidrólisis alcalina con concentración de NaOH 0.5M a un tiempo de 120 minutos; debido a que la concentración a la que se encontraba el medicamento en su forma caduca antes de someterlo a la reacción de hidrólisis era de 0.03984mg/ml y una vez realizada la reacción, la concentración mínima del fármaco fue de 0.001397mg/ml, que corresponde a la segunda repetición del tratamiento de hidrólisis con NaOH 0.5M después de 120 minutos de reacción y que representa un 96.49% de eficiencia de degradación. Por otro lado, se encontró que la concentración máxima obtenida después de someter al medicamento a reacción de hidrólisis fue de 0.008383mg/ml, lo cual ocurrió en la tercera repetición del tratamiento con NaOH 1M después de 120 minutos de reacción y que se traduce en un 78.98% de eficiencia de degradación.

Para el caso del diclofenaco, se encontró que se obtiene una mayor degradación cuando el fármaco se somete a una reacción de hidrólisis ácida con HCl a una concentración de 1.5M a un tiempo de 90 minutos, ya que la concentración inicial de este fármaco antes de llevarlo a la degradación de hidrólisis ácida era de 4477.3893mg/L y después de la reacción, la concentración mínima que se alcanzó fue 1236.69mg/L, lo cual ocurrió en la segunda repetición del tratamiento con HCl 1.5M después de 90 minutos de reacción. Por otro lado, la concentración máxima que tuvo el diclofenaco después de someterlo a la reacción de hidrólisis fue de 3074.71mg/L, que se obtuvo como resultado de la segunda repetición del tratamiento con HCl 1M después de 120 minutos de reacción. Estos resultados a su vez representan un 72.37% de eficiencia de degradación para el primer caso y un 31.32% de eficiencia de degradación para el segundo caso.

Con base en estos resultados, se concluye, que efectivamente ambos fármacos fueron degradados, bajo los tratamientos de hidrólisis ácida y alcalina que se plantearon como objeto de estudio en este trabajo de tesis. Sin embargo, es importante destacar que dichos tratamientos no se recomiendan llevar a cabo a nivel casas habitación, pues a pesar de que el sistema en el cual se realizaron las reacciones no es complejo, sí requiere de aditamentos que eviten escapar los vapores que de éstas se generan, debido a que los reactivos químicos que contienen pueden resultar tóxicos a su inhalación. Además, las soluciones de degradación tienen niveles de pH cercanos a 14 para el caso de la hidrólisis alcalina y pH de 1 para la hidrólisis ácida, por lo que se sugiere que una vez terminadas las reacciones, deben dejarse enfriar para posteriormente someterlas a neutralización.

Así también debe considerarse que las pruebas tanto de cromatografía de capa fina como las de HPLC, revelaron que de las reacciones de hidrólisis ácida y alcalina se generan subproductos que no se lograron identificar en este trabajo y a pesar de que éstos puedan estar presentes en concentraciones muy pequeñas, no se considera seguro realizarlas dentro de los hogares. Por lo que se recomienda para posteriores investigaciones o en el seguimiento de este trabajo, en primer lugar, llevar a cabo la identificación y caracterización de los subproductos formados de estas reacciones y si éstos no presentan un problema al ambiente o son de interés para otros usos, se considera viable proponer estos tratamientos como una alternativa en la degradación de estos fármacos a nivel laboratorio o a nivel industrial. Lo cual por un lado ayudaría a reducir la entrada de los medicamentos al ambiente y por otro lado permitiría la recuperación de productos que tengan valor comercial.

ANEXOS

ANEXO A

Tabla A.1 Símbolos empleados en la clasificación de los medicamentos cuantificados en el laboratorio de ingeniería sanitaria y ambiental

FORMA FARMACEUTICA	SIMBOLO	PRESENTACIÓN	SIMBOLO
TABLETAS	A	ADULTO	J
CAPSULAS	B	INFANTIL	K
GRAGEAS	C		
SOLUCIÓN INYECTABLE	D		
CREMA/POMADA/GEL	E		
POLVO	F		
SUPENSIÓN/JARABE	G		
SUPOSITORIOS	H		
GOTAS	I		

Tabla A.2 Contabilización de los medicamentos que contienen como principio activo acetaminofén

FARMACO	NOMBRE COMERCIAL	FORMA FARMACEUTICA									COMPOSICIÓN	COMP ADICIO	PRESENTACIÓN		MARCA	UNIDADES
		A	B	C	D	E	F	G	H	I	Mg	mg	J	K		
ACETAMINOFEN	TAFIROL	X									1000		X		ASOFARMA	1
	RINOFREN	X									500	30,2	X		CARNOT	1
	AMGRIP	X									300	4, 5, 50	X		COLLINS	1
	TYLENOL								X		150			X	JANSSEN-CILAG	1
	TYLENOL							X			320			X	JANSSEN-CILAG	1
	TYLENOL	X									500				JANSSEN-CILAG	3
	TYLEX-FLU	X									500	10, 2,10			JANSSEN-CILAG	4
	TRAMACET	X									325	37.5	X		JANSSEN-CILAG	7
	TEMPRA							X			100			X	MEAD JOHNSON	1
	TEMPRA	X									500		X		MEAD JOHNSON	4
	TEMPRA								X		100				MEAD JOHNSON	1
	THERAFLU/FENIAPAL		X								250	5	X		NOVARTIS	1
	NOCSIN	X									500	25	X		SANFER	1
	DOLGAN	X									500		X		SANOFI-SYNTHELABO	1
															TOTAL	28

Tabla A.3 Contabilización de los medicamentos que contienen como principio activo acetaminofén

FARMACO	NOMBRE COMERCIAL	FORMA FARMACEUTICA									COMPOSICIÓN	COMP ADICIO	PRESENTACIÓN		MARCA	UNIDADES
		A	B	C	D	E	F	G	H	I	mg	mg	J	K		
ACETAMINOFEN	NORFLEX PLUS	X									450	35	X		3M FARMACEUTICA	2
	QUIDATOL	X									500		X		BIOMEPP	2
	TEMPRA			X							80			X	BRISTOL-MYERS SQUIBB	1
	ANTIFLU-DES		X								300	50, 3	X		CHINOIN	4
	PARACETAMOL									X	100			X	GI INTERGENERIC	1
	PARACETAMOL	X									500		X		GI ALPHAR-LABOR	1
	MEJORALITO			X							80			X	GLAXOSMITHKLINIC (GSK)	1
	MEJORAL	X									500		X		GSK	1
	MEJORALITO									X	100				GSK	2
	ICETAZOL	X									500		X		IND. QUIM. FARMA AMERICA	1
	DISMIFEN	X									500		X		LABORATORIOS BEST	1
	CARBAFEN	X									350	400	X		LIFERPAL MD	2
	ACTIFED	X									325	25, 5	X		PFIZER	1
	TOTAL														20	

Tabla A.4 Contabilización de los medicamentos que contienen como principio activo acetaminofén

FARMACO	NOMBRE COMERCIAL	FORMA FARMACEUTICA									COMPOSICIÓN	COMP ADICIO	PRESENTACIÓN		MARCA	UNIDADES
		A	B	C	D	E	F	G	H	I	mg	mg	J	K		
ACETAMINOFEN	DESNFRIOL D	X									500	5, 500	X		PNE	2
	DESNFRIOLITO PLUS			X							80	15, 1.0		X	PNE	2
	VICK PYRENA			X							500	10, 3.47	X		PROCTER & GAMBLE	14
	ANALPHEN							X			320			X	RANDALL LABORAT	1
	MARBELIN	X									300	4, 30, 50, 5	X		RANDALL LABORAT	4
	SYNCOL	X									500	25, 15	X		SANFER	3
	CLARFLU	X									500	60, 2.5	X		SCHERING-PLOUGH	1
	AFRINEX ACTIVE	X									500	25,5,4	X		SCHERING-PLOUGH	1
	ALGITRIN	X									325	200	X		SCHERING-PLOUGH	1
	XL-3	X									300	6,1	X		SELDER	2
	SON'S PIRAL	X									500		X		SON'S	1
	SON'S PIRAL							X			320			X	SON'S	1
	PARACETAMOL	X									500		X		SSA	24
															TOTAL	57

Tabla A.5 Contabilización de los medicamentos que contienen como principio activo acetaminofén

FARMACO	NOMBRE COMERCIAL	FORMA FARMACEUTICA										COMPOSICIÓN	COMP ADICIO	PRESENTACIÓN		MARCA	UNIDADES
		A	B	C	D	E	F	G	H	I		Mg	mg	J	K		
ACETAMINOFEN	NUMONY						X					650	4, 60,30	X		SANOFI WINTHROP	1
	ROSEL		X									300	50, 3	X		WERMAR PHARM	1
	PARACETAMOL								X			300			X	SSA	3
	CONTAC PLUS		X									500	2, 30	X		KSG	1
	BENGUE CAPS	X										300	275	X		GENOMMA LAB	1
																TOTAL	7

Tabla A.6 Contabilización de los medicamentos que contienen como principio activo ácido acetilsalicílico

FARMACO	NOMBRE COMERCIAL	FORMA FARMACEUTICA									COMPOSICIÓN	COMP ADICIO	PRESENTACIÓN		MARCA	UNIDADES
		A	B	C	D	E	F	G	H	I	mg	mg	J	K		
ÁCIDO ACETILSALICÍLICO	ASPIRINA	X									500		X		BAYER	2
	TABCIN			X							500		X		BAYER	4
	ASPIRINA	X									100		X		BAYER	3
	CAFIASPIRINA	X									500	30	X		BAYER	1
	ALKA-SETZER			X							325	10, 7.8			BAYER	1
	RAMISOL-PLS	X									325	100	X		DEGORT'S/CHEMICAL	1
	ÁCIDO ACETILSALICÍLICO			X							300	90, 30	X		GI PISA	2
	SKLEAN					X					20		X		PRECIMEX	1
	AFRINEX			X							80	0.5, 2.5		X	SCHERING-PLOUGH	1
	DESENFRIOL D			X							325	2.0, 12.5	X		SCHERING-PLOUGH	1
	ÁCIDO ACETILSALICÍLICO			X							300	90, 30			SSA	6
															TOTAL	23

Tabla A.7 Contabilización de los medicamentos que contienen como principio activo diclofenaco

FARMACO	NOMBRE COMERCIAL	FORMA FARMACEUTICA									COMPOSICIÓN	COMP ADICIO	PRESENTACIÓN		MARCA	UNIDADES
		A	B	C	D	E	F	G	H	I	mg	mg	J	K		
DICLOFENACO	VOLTAREN 50			X							50		X		CIBA-GEIGY	1
	LIROKEN			X							100		X		KENDRICK	2
	DIRRET			X							100		X		LABORATORIOS BEST	1
	ATALAK					X					100		X		LABORATORIOS QUÍMICA SON'S	1
	ARTRENE SR		X								150	100	X		MERCK	5
	DICLOFENACO									X	15				MERCK	1
	VOLTAREN				X						75		X		NOVARTIS	2
	VOLTAREN RETARD			X							100		X		NOVARTIS	1
	CATAFLAM							X			15		X		NOVARTIS	1
	CATAFLAM DD			X							50				NOVARTIS	1
	VOLTAREN EMULGEL					X					5		X		NOVARTIS	1
	GALEDOL			X							50		X		PROBIOMED	2
	DICLOFENACO	X									100		X		SSA	12
															TOTAL	31

Tabla A.8 Contabilización de los medicamentos que contienen como principio activo piroxicam

FARMACO	NOMBRE COMERCIAL	FORMA FARMACEUTICA									COMPOSICIÓN mg	COMP ADICIO mg	PRESENTACIÓN		MARCA	UNIDADES
		A	B	C	D	E	F	G	H	I			J	K		
PIROXICAM	FACICAM		X								20		X		ALTIA	9
	BRUCAM	X									20		X		BRULUART	1
	PIROXICAM	X									20		X		FARMASICOR	6
	CITOKEN T		X								20		X		KENDRICK	1
	FELDENE					X					5		X		PFIZER	1
	FELDENE		X								20		X		PFIZER	1
	BREXICAM						X				20		X		PHARMACIA & UPJOHN	2
	PIROXICAM	X									20		X		SSA	4
	TOTAL															25

Tabla A.9 Contabilización de los medicamentos que contienen como principio activo ketoprofeno

FARMACO	NOMBRE COMERCIAL	FORMA FARMACEUTICA									COMPOSICIÓN	COMP ADICIO	PRESENTACIÓN		MARCA	UNIDADES
		A	B	C	D	E	F	G	H	I	mg	mg	J	K		
KETOPROFENO	PROFENID I.M				X						100		X		AVENTIS	2
	KENDURIL			X							100		X		RHONE-POULENC	1
	PROFENID		X								100		X		RHONE-POULENC	1
	PROFENID					X					250		X		RHONE-POULENC	1
	BIPROFENID	X									150		X		SANOFI-AVENTIS	1
	PROFENID RETARD	X									200		X		SANOFI-AVENTIS	4
	TOTAL															10

Tabla A.10 Contabilización de los medicamentos que contienen como principio activo naproxeno sódico

FARMACO	NOMBRE COMERCIAL	FORMA FARMACEUTICA									COMPOSICIÓN	COMP ADICIO	PRESENTACIÓN		MARCA	UNIDADES
		A	B	C	D	E	F	G	H	I	mg	mg	J	K		
NAPROXENO SÓDICO	FLANAX	X									275		X		BAYER	1
	FLANAX								X		100			X	BAYER	1
	DIFERBEST	X									275		X		BEST-LABORAT	3
	PENSODIL-S								X		100	200		X	LEOFFLER	1
	DAFLOXEN F							X			270	300	X		LIOMONT	2
	DEFLAMOX	X									275		X		SANFER	1
	NAPROXENO	X									275		X		SSA	9
	FEBRAX								X		100	200		X	SINTEX	2
	FEBRAX							X			275	300	X		SYNTEX	1
	GRIFED		X								275		X		SYNTEX	2
	NAXODOL		X								250	200	X		SYNTEX	1
															TOTAL	24

Tabla A.11 Contabilización de los medicamentos que contienen como principio activo ketorolaco

FARMACO	NOMBRE COMERCIAL	FORMA FARMACEUTICA									COMPOSICIÓN	COMP ADICIO	PRESENTACIÓN		MARCA	UNIDADES
		A	B	C	D	E	F	G	H	I	mg	mg	J	K		
KETOROLACO	ROMETRAN-K	X									10		X		ARLEX	1
	APOTOKE	X									10		X		APOTEX	2
	LACOMIN	X									10		X		BEST LABORAT	1
	SUPRADOL				X						30		X		LIOMONT	3
	SUPRADOL	X									10		X		LIOMONT	3
	MAVIDOL				X						30		X		MAVI	1
	SINERGIX	X									10	25	X		RIMSA	1
	DOLOTOR	X									10		X		ROCHE	1
	GAMMADOL		X								10	25	X		SCHERING-PLOUGH	1
	GAMMADOL				X						10	25	X		SCHERING-PLOUGH	2
	DOLAC	X									10		X		SYNTEX	4
	DOLAC				X						30		X		SYNTEX	5
	TOTAL															25

Tabla A.12 Contabilización de los medicamentos que contienen como principio activo ibuprofeno

FARMACO	NOMBRE COMERCIAL	FORMA FARMACEUTICA									COMPOSICIÓN	COMP ADICIO	PRESENTACIÓN		MARCA	UNIDADES
		A	B	C	D	E	F	G	H	I	mg	mg	J	K		
IBUPROFENO	TABALON 400	X									400		X		AVENTIS	5
	ACTRON		X								400		X		BAYER	2
	GELI DOL		X								200		X		CELL PHARMA	2
	BESTAFEN	X									800		X		BEST LABORAT	2
	CITALGAN	X									400		X		MERCK	1
	DIPRODOL	X									800		X		SON'S	1
	ADVIL			X							200		X		PFIZER	1
															TOTAL	14

Tabla A.13 Contabilización de los medicamentos que contienen como principio activo metamizol sódico

FARMACO	NOMBRE COMERCIAL	FORMA FARMACEUTICA									COMPOSICIÓN Mg	COMP ADICIO mg	PRESENTACIÓN		MARCA	UNIDADES
		A	B	C	D	E	F	G	H	I			J	K		
METAMIZOL SÓDICO	MAGNOL ATLANTIS	X									500		X		ATLANTIS	1
	NEO-MELUBRINA	X									500		X		AVENTIS	6
	NEO-MELUBRINA									X	500		X		AVENTIS	2
	NEO-MELUBRINA				X						250		X		AVENTIS	2
	NEO-MELUBRINA							X			500			X	AVENTIS	2
	MESSELFENIL	X									500		X		BIOMEPE	4
	BRUPACIL			X							250	10	X		BRULUART	1
	BRUPACIL				X						250	20	X		BRULUART	1
	DOLOFUR				X						1000		X		FUSTERY	1
	TERMONIL								X		300			X	MD LIFERPAL	1
	PIRINOVAG	X									500		X		NOVAG	1
	DALSIN									X	500		X		OFFENBACH	1
	BIPASMIN COMPUESTO			X							300	5			PROMEKO	1
	CONMEL PLUS	X									500		X		SANOFI-SYNTHELABO	1
	MAGNIL							X			5000/100ML			X	SON'S	4
															TOTAL	29

Tabla A.14 Contabilización de los medicamentos que contienen como principio activo otros analgésicos de menor frecuencia

FARMACO	UNIDADES	FARMACO	UNIDADES	FARMACO	UNIDADES
DEXKETOPROFENO	7	TRIMEBUTINA	7	CETRIZINA	7
NIMESULIDA	8	CLORFENAMINA	5	TRAMADOL	8
BELLADONA	9	MOMETASONA	9	TIZANIDINA	6
LIDOCAINA CON HIDROCORTISONA	4	FLUOCORTOLONA- CINCOCAÍNA	6	ERGOTAMINA	9
PARECOXIB SÓDICO	6	FENILBUTAZONA	4	MELOXICOM	6
DES Loratadina	5	ETODOLACO	1	ASTEMIZOL	9
FENAZOPIRIDINA	5	TRIMEBUTINA	7		
COBAMAMIDA	7	LOXOPROFEN	5		
CLONIXINATO DE LISINA	7	ACECLOFENACO	8		
ARNICA	8	CARBOCISTEÍNA	1		
DEXTROPOXIFENO	6	MONTELUKAST SÓDICO	8	TOTAL	178

Tabla A.15 Medicamentos contabilizados y clasificados que se acopiaron en el laboratorio de ingeniería sanitaria y ambiental

	PARACETAMOL	DICLOFENACO	ÁC. ACETIL SALICÍLICO	PIROXICAM	KETOPROFENO	NAPROXENO	KETOROLACO	IBUPROFENO	METAMIZOL	TOTAL
	(UNIDADES)	(UNIDADES)	(UNIDADES)	(UNIDADES)	(UNIDADES)	(UNIDADES)	(UNIDADES)	(UNIDADES)	(UNIDADES)	(UNIDADES)
ADULTO	97	31	22	25	10	20	25	14	22	266
INFANTIL	15	0	1	0	0	4	0	0	7	27
TOTAL	112	31	23	25	10	24	25	14	29	293

ANEXO B

B.1 RESULTADOS DE CROMATOGRAFÍA DEL PARACETAMOL ESTÁNDAR

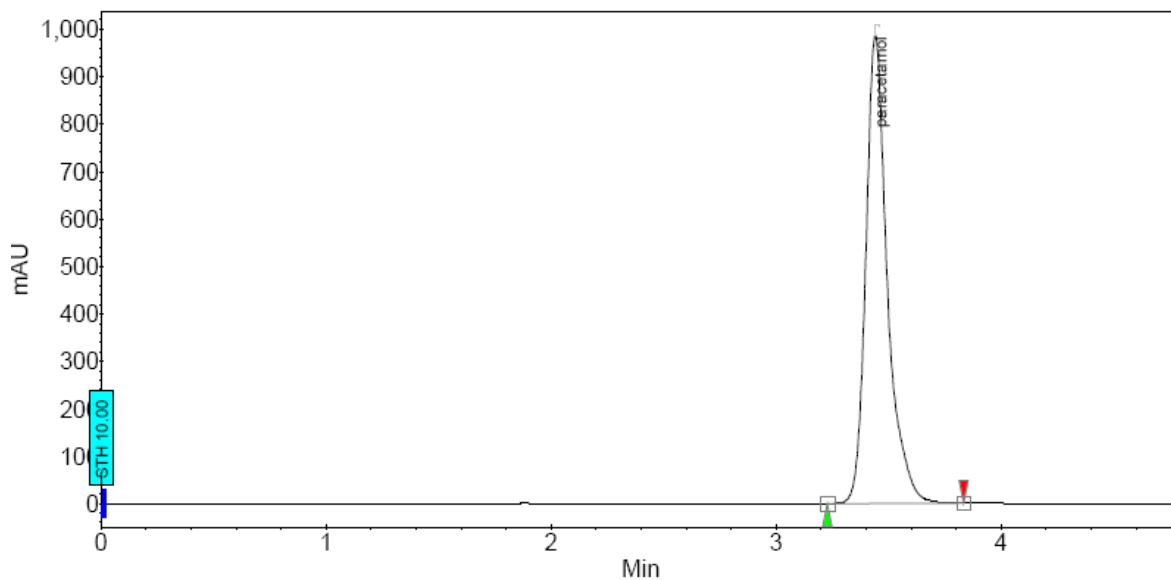


Figura B.1 Cromatograma de paracetamol estándar 0.1mg/ml

Tabla B.1 Paracetamol estándar 0.1mg/ml

Index	Name	Time [Min]	Quantity [%]	Height [mAU]	Area [mAU.Min]	Area % [%]
1	paracetamol	3.44	100.00	987.0	109.3	100.000
Total			100.00	987.0	109.3	100.000

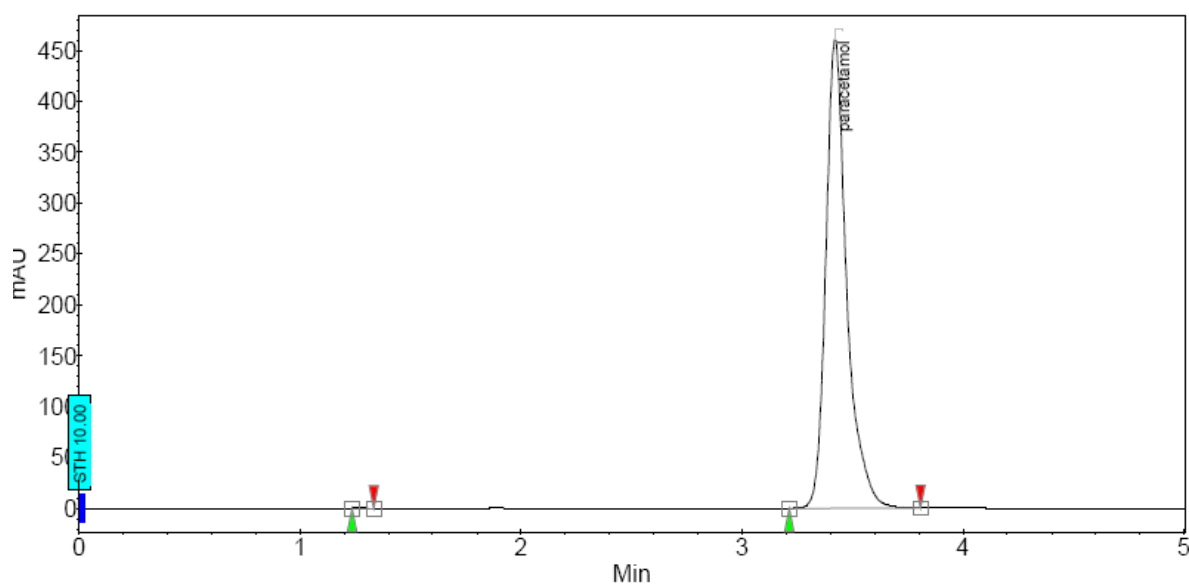


Figura B.2 Cromatograma de paracetamol estándar 0.05mg/ml

Tabla B.2 Paracetamol estándar 0.05mg/ml

Index	Name	Time [Min]	Quantity [%]	Height [mAU]	Area [mAU.Min]	Area % [%]
1	UNKNOWN	1.27	1.39	0.3	0.0	0.020
2	paracetamol	3.42	98.61	460.7	50.5	99.980
Total			100.00	460.9	50.5	100.000

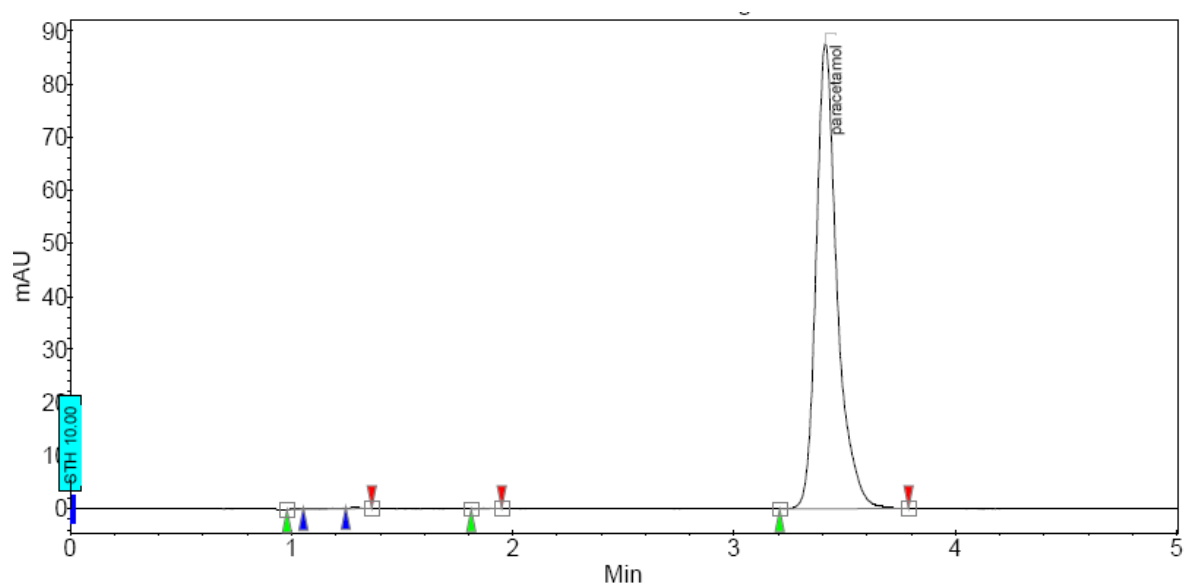


Figura B.3 Cromatograma de paracetamol estándar 0.01mg/ml

Tabla B.3 Paracetamol estándar 0.01mg/ml

Index	Name	Time [Min]	Quantity [%]	Height [mAU]	Area [mAU.Min]	Area % [%]
1	UNKNOWN	1.03	1.45	0.1	0.0	0.027
2	UNKNOWN	1.21	4.15	0.2	0.0	0.221
3	UNKNOWN	1.29	3.91	0.4	0.0	0.196
4	UNKNOWN	1.88	2.35	0.1	0.0	0.071
5	paracetamol	3.41	88.13	87.6	9.6	99.486
Total			100.00	88.4	9.7	100.000

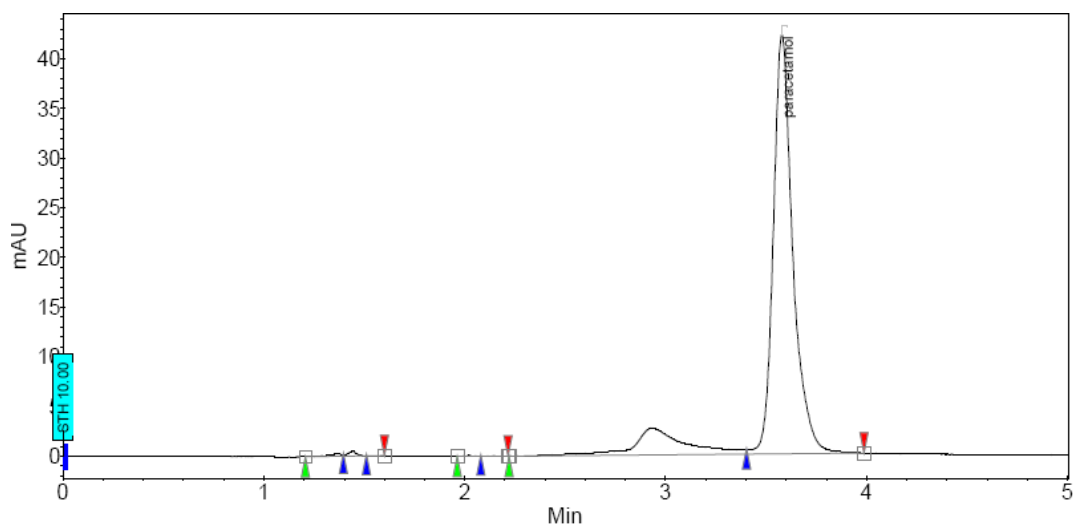


Figura B.4 Cromatograma de paracetamol estándar 0.005mg/ml

Tabla B.4 Paracetamol estándar 0.005mg/ml

Index	Name	Time [Min]	Quantity [%]	Height [mAU]	Area [mAU.Min]	Area % [%]
1	UNKNOWN	1.37	3.96	0.2	0.0	0.350
2	UNKNOWN	1.44	4.57	0.5	0.0	0.466
3	UNKNOWN	1.53	1.49	0.0	0.0	0.050
4	UNKNOWN	2.02	2.00	0.1	0.0	0.089
5	UNKNOWN	2.13	1.19	0.0	0.0	0.031
6	UNKNOWN	2.93	25.22	2.7	0.8	14.217
7	paracetamol	3.58	61.59	42.2	4.8	84.797
Total			100.00	45.7	5.6	100.000

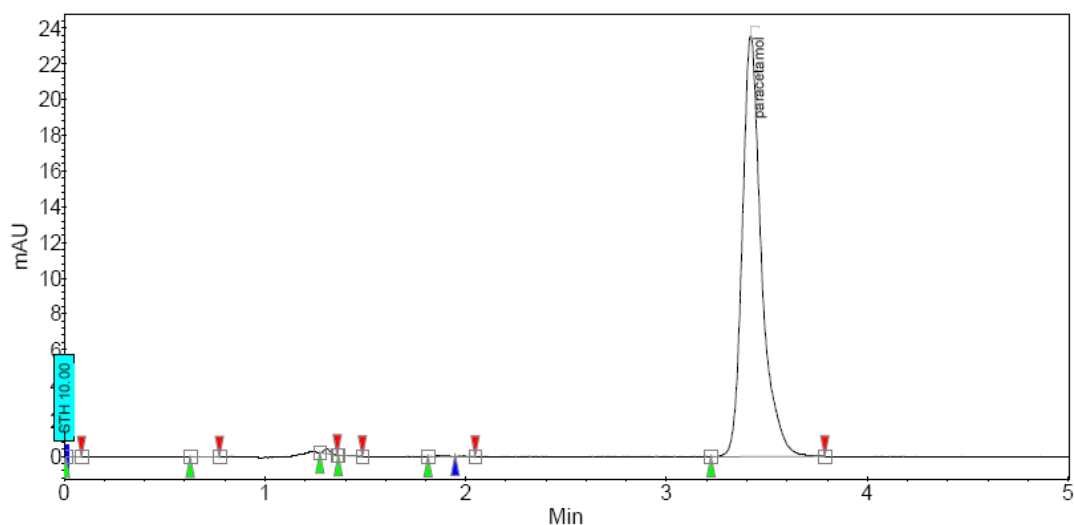


Figura B.5 Cromatograma de paracetamol estándar 0.0025mg/ml

Tabla B.5 Paracetamol estándar 0.0025mg/ml

Index	Name	Time [Min]	Quantity [%]	Height [mAU]	Area [mAU.Min]	Area % [%]
1	UNKNOWN	0.04	0.84	0.0	0.0	0.010
2	UNKNOWN	0.70	1.85	0.0	0.0	0.047
3	UNKNOWN	1.31	5.39	0.3	0.0	0.401
4	UNKNOWN	1.42	1.95	0.0	0.0	0.052
5	UNKNOWN	1.88	3.37	0.1	0.0	0.156
6	UNKNOWN	1.98	1.76	0.0	0.0	0.043
7	paracetamol	3.42	84.84	23.6	2.6	99.291
Total			100.00	24.0	2.6	100.000

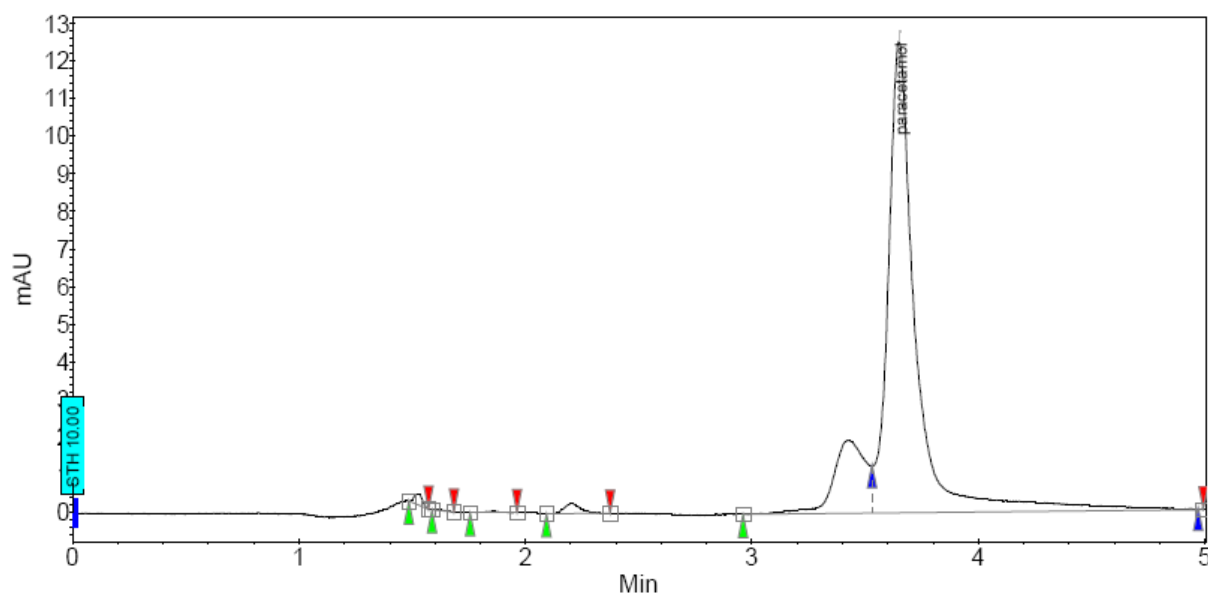


Figura B.6 Cromatograma de paracetamol estándar 0.000625mg/ml

Tabla B.6 Paracetamol estándar 0.000625mg/ml

Index	Name	Time [Min]	Quantity [%]	Height [mAU]	Area [mAU.Min]	Area % [%]
1	UNKNOWN	1.53	4.87	0.3	0.0	0.572
2	UNKNOWN	1.62	1.52	0.0	0.0	0.055
3	UNKNOWN	1.85	2.39	0.0	0.0	0.137
4	UNKNOWN	2.20	6.67	0.3	0.0	1.072
5	UNKNOWN	3.43	24.95	1.9	0.3	14.979
6	paracetamol	3.65	58.79	12.5	1.8	83.169
7	UNKNOWN	4.98	0.81	0.0	0.0	0.016
Total			100.00	15.1	2.1	100.000

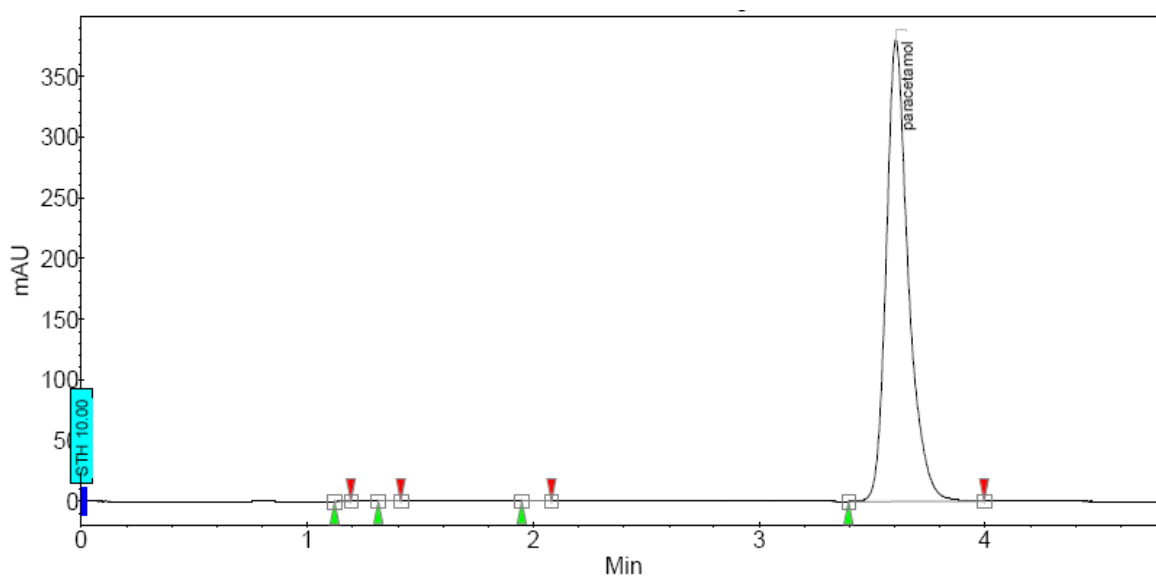


Figura B.7 Cromatograma de paracetamol caduco

Tabla B.7 Paracetamol caduco

Index	Name	Time [Min]	Quantity [%]	Height [mAU]	Area [mAU.Min]	Area % [%]
1	UNKNOWN	1.14	1.39	0.3	0.0	0.021
2	UNKNOWN	1.36	1.37	0.2	0.0	0.021
3	UNKNOWN	2.01	2.05	0.3	0.0	0.046
4	paracetamol	3.60	95.19	380.4	43.1	99.912
Total			100.00	381.2	43.1	100.000

B.2 RESULTADOS DE CROMATOGRAFÍA DE LAS REACCIONES DE HIDRÓLISIS ALCALINA DEL PARACETAMOL

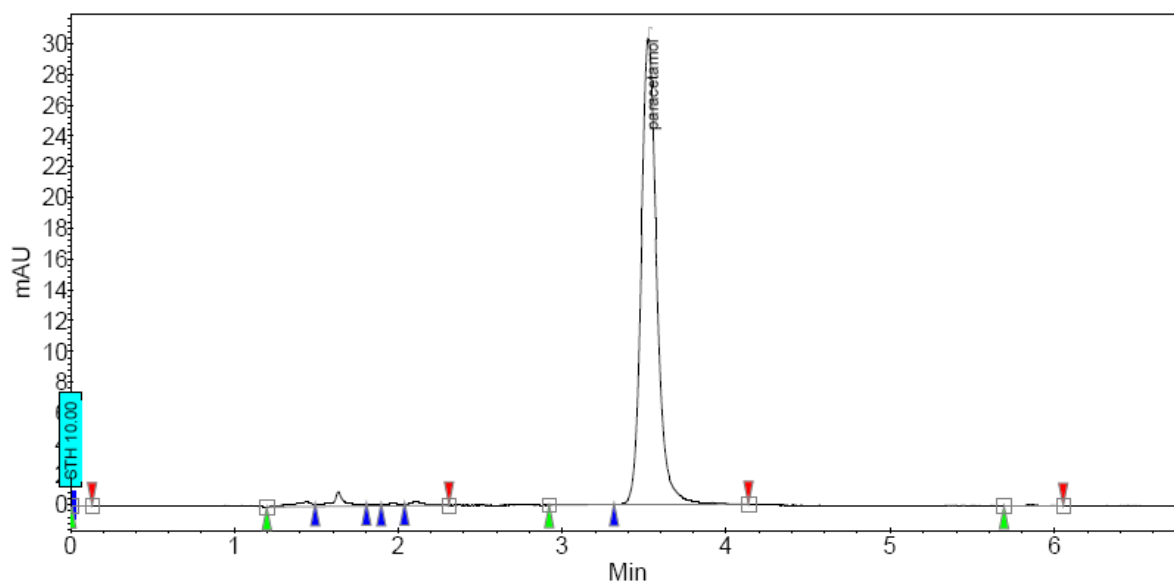


Figura B.8 Cromatograma de muestra p1[1M]120' de paracetamol

Tabla B.8 Muestra p1[1M]120' de paracetamol

Index	Name	Time [Min]	Quantity [% Area]	Height [mAU]	Area [mAU.Min]	Area % [%]
1	UNKNOWN	0.04	0.02	0.0	0.0	0.020
2	UNKNOWN	1.44	1.27	0.3	0.0	1.268
3	UNKNOWN	1.63	2.14	0.9	0.1	2.143
4	UNKNOWN	1.84	0.22	0.1	0.0	0.219
5	UNKNOWN	1.97	0.38	0.1	0.0	0.384
6	UNKNOWN	2.11	0.65	0.2	0.0	0.652
7	UNKNOWN	3.11	0.26	0.0	0.0	0.257
8	paracetamol	3.52	94.85	30.4	3.3	94.852
9	UNKNOWN	5.86	0.20	0.0	0.0	0.205
Total			100.00	32.2	3.5	100.000

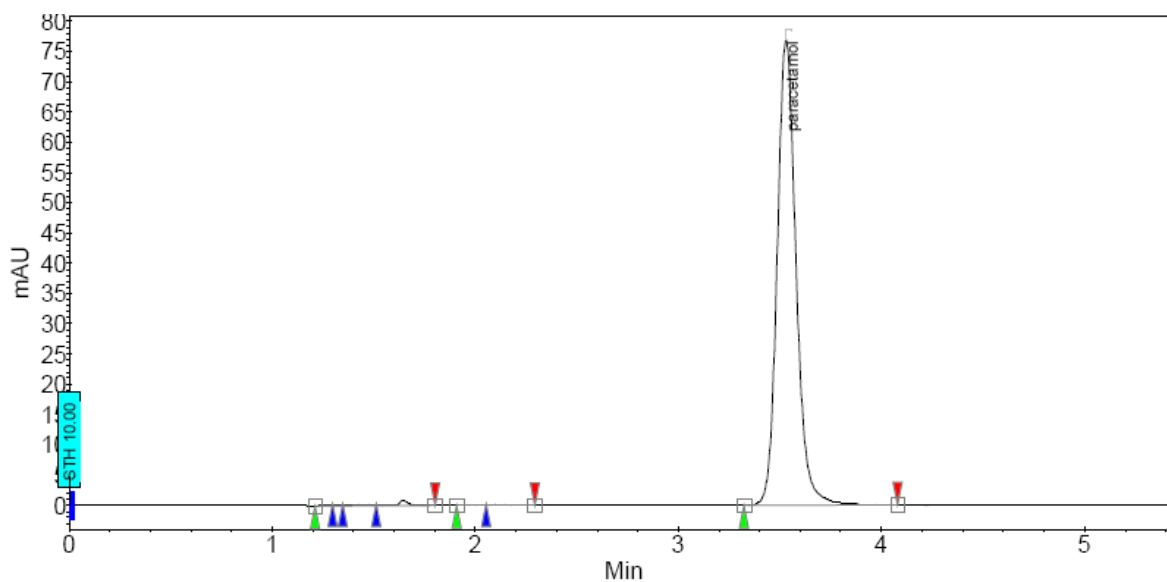


Figura B.9 Cromatograma de muestra p1[1M]150' paracetamol

Tabla B.9 Muestra p1[1M]150' de paracetamol

Index	Name	Time [Min]	Quantity [% Area]	Height [mAU]	Area [mAU.Min]	Area % [%]
1	UNKNOWN	1.25	0.06	0.1	0.0	0.060
2	UNKNOWN	1.32	0.04	0.1	0.0	0.044
3	UNKNOWN	1.45	0.28	0.3	0.0	0.276
4	UNKNOWN	1.65	0.60	0.8	0.1	0.605
5	UNKNOWN	1.98	0.07	0.1	0.0	0.071
6	UNKNOWN	2.12	0.21	0.2	0.0	0.214
7	paracetamol	3.53	98.73	77.0	8.3	98.729
Total			100.00	78.5	8.4	100.000

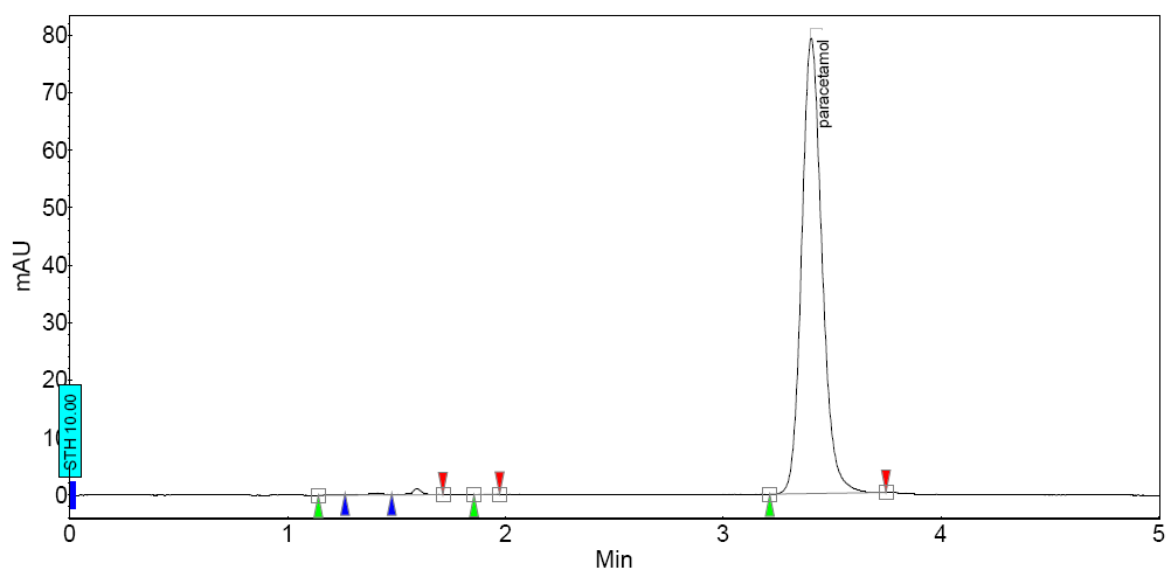


Figura B.10 Cromatograma de muestra p2[1M]120' paracetamol

Tabla B.10 Muestra p2[1M]120' de paracetamol

Index	Name	Time [Min]	Quantity [% Area]	Height [mAU]	Area [mAU.Min]	Area % [%]
1	UNKNOWN	1.19	0.04	0.0	0.0	0.036
2	UNKNOWN	1.42	0.32	0.3	0.0	0.321
3	UNKNOWN	1.59	0.65	1.1	0.1	0.646
4	UNKNOWN	1.91	0.07	0.1	0.0	0.071
5	paracetamol	3.40	98.93	79.3	8.6	98.927
Total			100.00	80.8	8.7	100.000

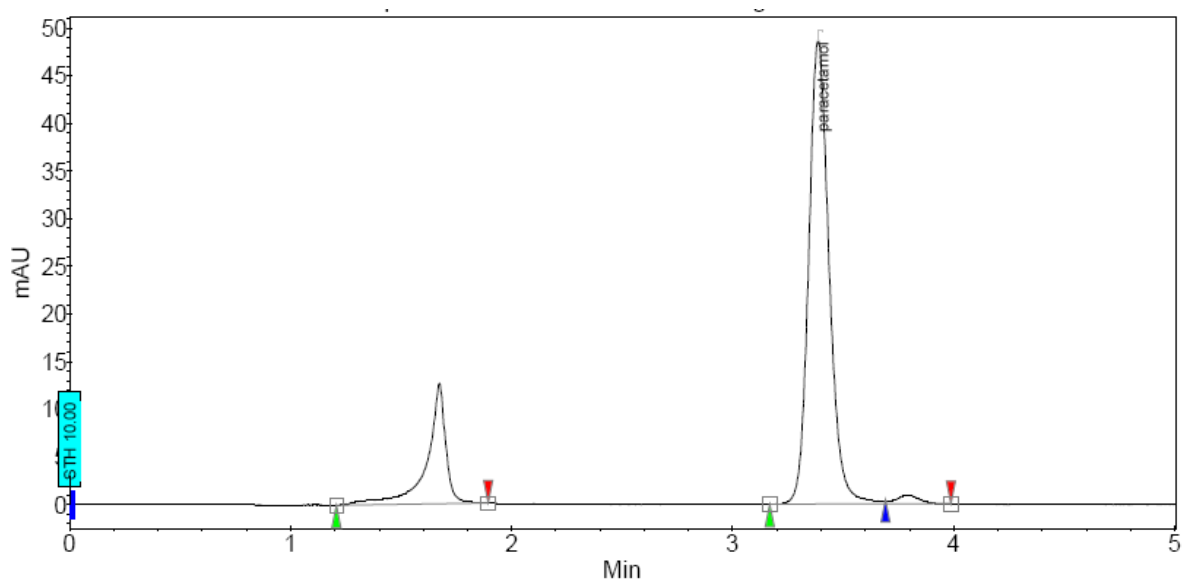


Figura B.11 Cromatograma de muestra p2[1M]150' paracetamol

Tabla B.11 Muestra p2[1M]150' de paracetamol

Index	Name	Time [Min]	Quantity [% Area]	Height [mAU]	Area [mAU.Min]	Area % [%]
1	UNKNOWN	1.67	19.02	12.7	1.2	19.019
2	paracetamol	3.39	79.29	48.7	5.2	79.288
3	UNKNOWN	3.79	1.69	0.9	0.1	1.692
Total			100.00	62.3	6.6	100.000

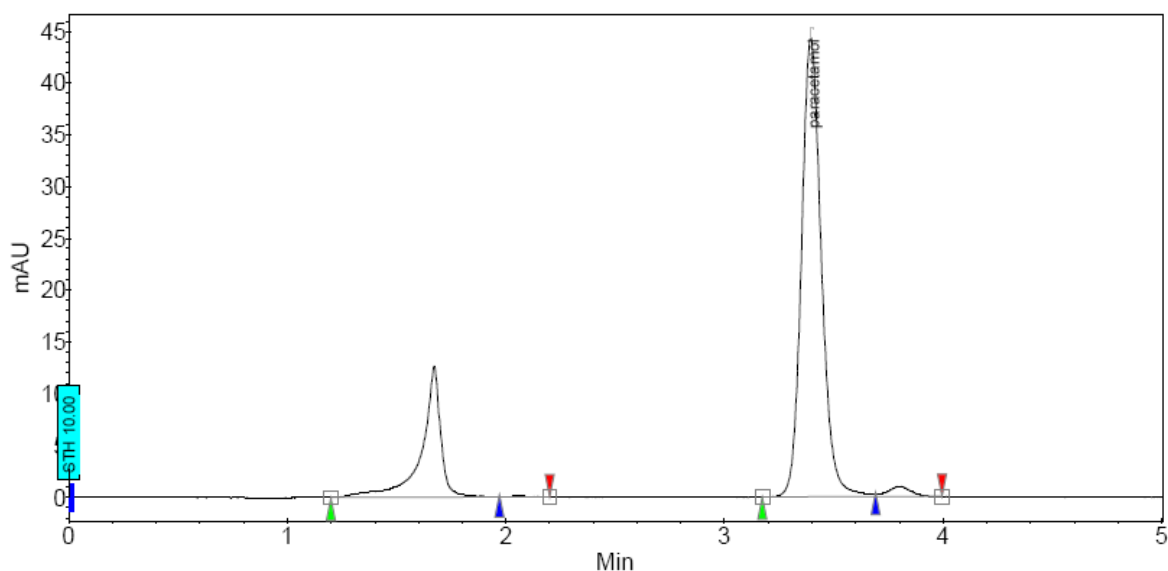


Figura B.12 Cromatograma de muestra p3[1M]150' paracetamol

Tabla B.12 Muestra p3[1M]150' de paracetamol

Index	Name	Time [Min]	Quantity [% Area]	Height [mAU]	Area [mAU.Min]	Area % [%]
1	UNKNOWN	1.67	21.25	12.7	1.3	21.248
2	UNKNOWN	2.06	0.24	0.1	0.0	0.237
3	paracetamol	3.39	76.55	44.4	4.7	76.545
4	UNKNOWN	3.80	1.97	1.0	0.1	1.970
Total			100.00	58.1	6.1	100.000

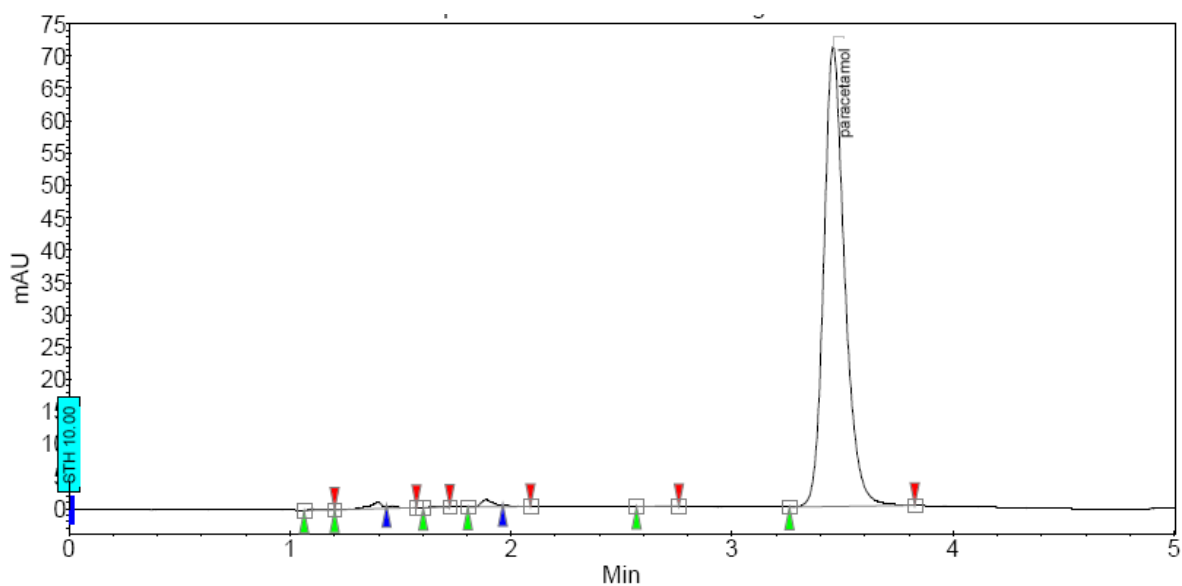


Figura B.13 Cromatograma de muestra p1[0.5M]120' paracetamol

Tabla B.13 Muestra p1[0.5M]120' de paracetamol

Index	Name	Time [Min]	Quantity [%]	Height [mAU]	Area [mAU.Min]	Area % [%]
1	UNKNOWN	1.10	2.73	0.2	0.0	0.136
2	UNKNOWN	1.40	6.86	1.0	0.1	0.859
3	UNKNOWN	1.46	3.73	0.3	0.0	0.254
4	UNKNOWN	1.67	1.76	0.1	0.0	0.057
5	UNKNOWN	1.89	6.95	1.1	0.1	0.883
6	UNKNOWN	1.97	2.79	0.2	0.0	0.142
7	UNKNOWN	2.66	2.12	0.1	0.0	0.082
8	paracetamol	3.46	73.07	71.1	7.8	97.587
Total			100.00	74.0	8.0	100.000

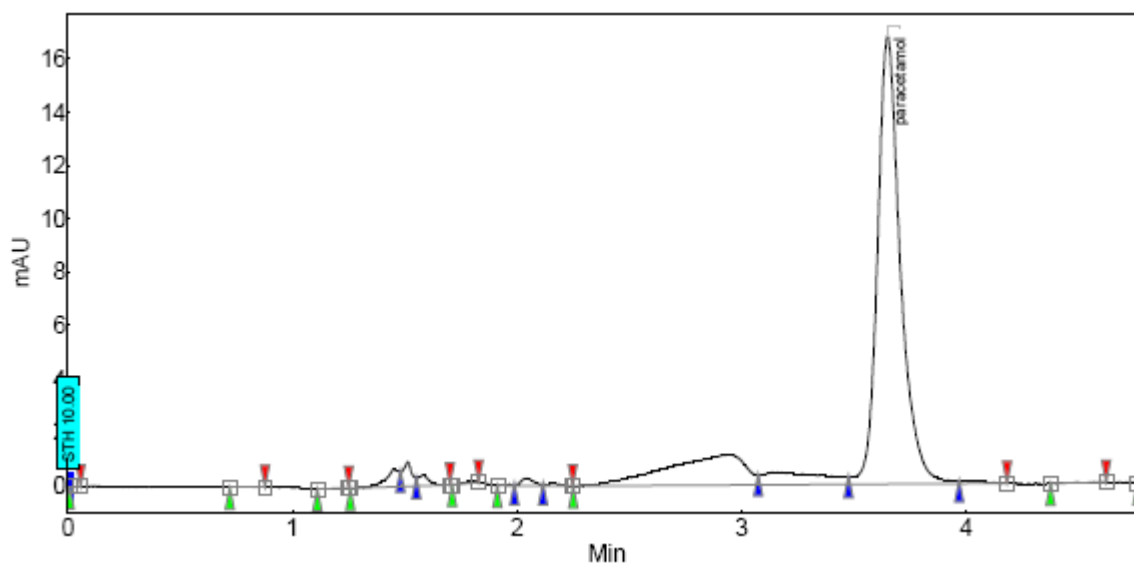


Figura B.14 Cromatograma de muestra p1[0.5M]150' paracetamol

Tabla B.14 Muestra p1[0.5M]150' de paracetamol

Index	Name	Time [Min]	Quantity [%]	Height [mAU]	Area [mAU.Min]	Area % [%]
1	UNKNOWN	0.04	0.28	0.0	0.0	0.004
2	UNKNOWN	0.80	1.04	0.0	0.0	0.052
3	UNKNOWN	1.18	1.16	0.0	0.0	0.064
4	UNKNOWN	1.45	5.95	0.6	0.0	1.698
5	UNKNOWN	1.51	5.70	0.9	0.0	1.556
6	UNKNOWN	1.58	4.26	0.4	0.0	0.870
7	UNKNOWN	1.77	1.49	0.0	0.0	0.106
8	UNKNOWN	1.96	1.38	0.0	0.0	0.091
9	UNKNOWN	2.04	3.74	0.3	0.0	0.668
10	UNKNOWN	2.16	2.33	0.1	0.0	0.259
11	UNKNOWN	2.94	18.67	1.1	0.5	16.703
12	UNKNOWN	3.15	10.58	0.5	0.1	5.358
13	paracetamol	3.65	38.78	16.8	2.0	72.047
14	UNKNOWN	4.02	3.01	0.1	0.0	0.433
15	UNKNOWN	4.50	1.35	0.0	0.0	0.087
16	UNKNOWN	4.78	0.30	0.0	0.0	0.004
Total			100.00	21.0	2.8	100.000

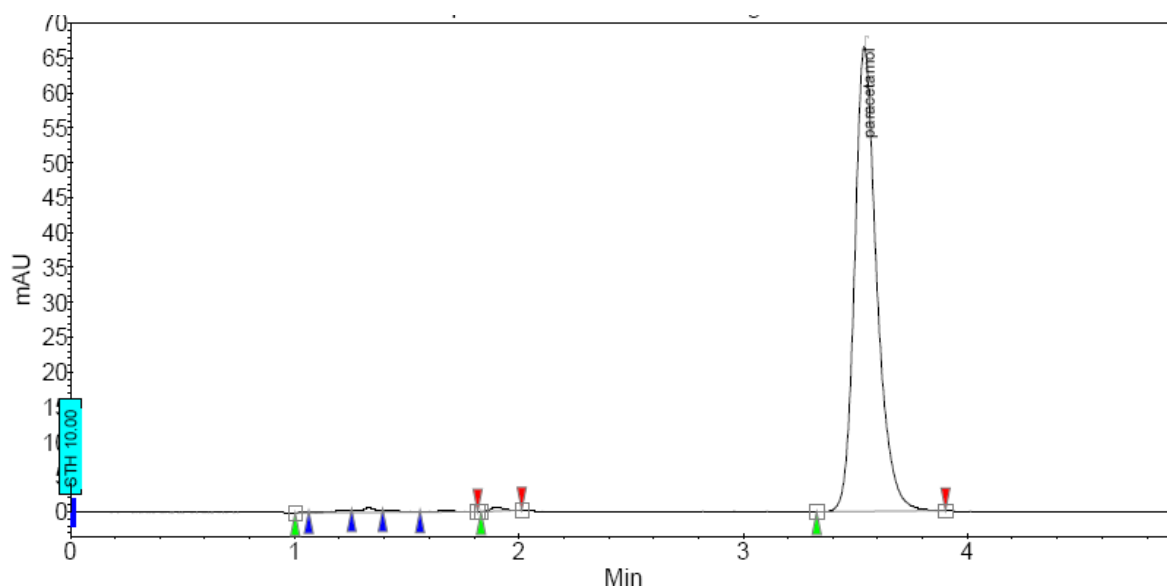


Figura B.15 Cromatograma de muestra p2[0.5M]120' paracetamol

Tabla B.15 Muestra p2[0.5M]120' de paracetamol

Index	Name	Time [Min]	Quantity [%]	Height [mAU]	Area [mAU.Min]	Area % [%]
1	UNKNOWN	1.03	1.70	0.1	0.0	0.053
2	UNKNOWN	1.22	4.95	0.3	0.0	0.444
3	UNKNOWN	1.33	6.26	0.7	0.1	0.710
4	UNKNOWN	1.43	4.29	0.3	0.0	0.333
5	UNKNOWN	1.67	4.08	0.2	0.0	0.302
6	UNKNOWN	1.90	5.32	0.6	0.0	0.513
7	paracetamol	3.54	73.40	66.6	7.6	97.646
Total			100.00	68.8	7.8	100.000

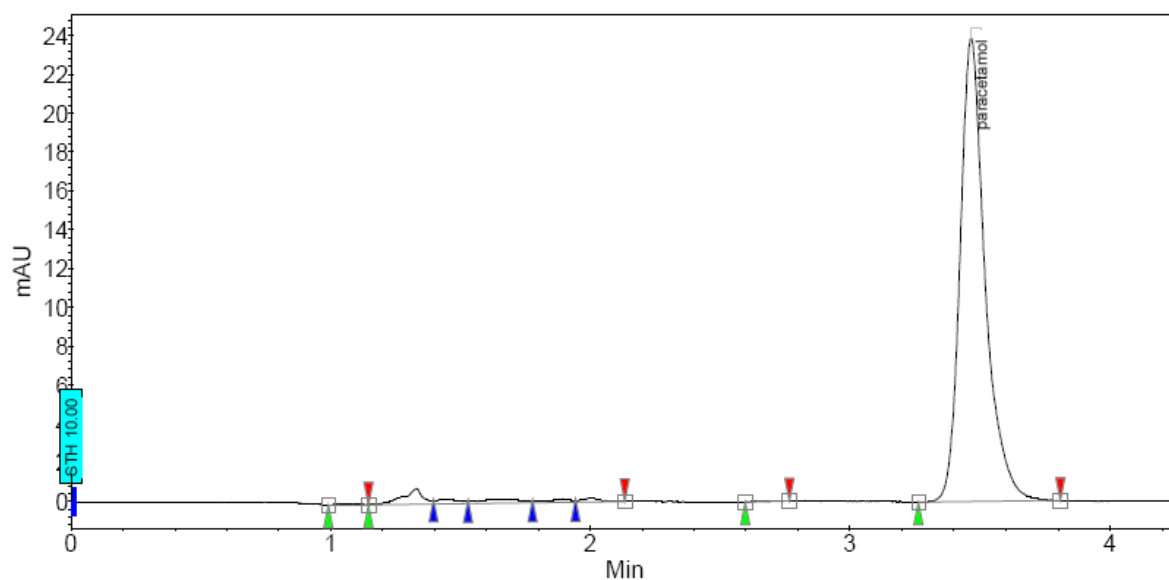


Figura B.16 Cromatograma de muestra p2[0.5M]150' paracetamol

Tabla B.16 Muestra p2[0.5M]150' de paracetamol

Index	Name	Time [Min]	Quantity [%]	Height [mAU]	Area [mAU.Min]	Area % [%]
1	UNKNOWN	1.04	2.68	0.1	0.0	0.173
2	UNKNOWN	1.33	10.09	0.8	0.1	2.459
3	UNKNOWN	1.45	5.84	0.2	0.0	0.822
4	UNKNOWN	1.65	7.36	0.2	0.0	1.308
5	UNKNOWN	1.89	5.34	0.2	0.0	0.688
6	UNKNOWN	2.00	4.93	0.2	0.0	0.586
7	UNKNOWN	2.70	1.40	0.0	0.0	0.047
8	paracetamol	3.47	62.37	23.9	2.7	93.917
Total			100.00	25.6	2.8	100.000

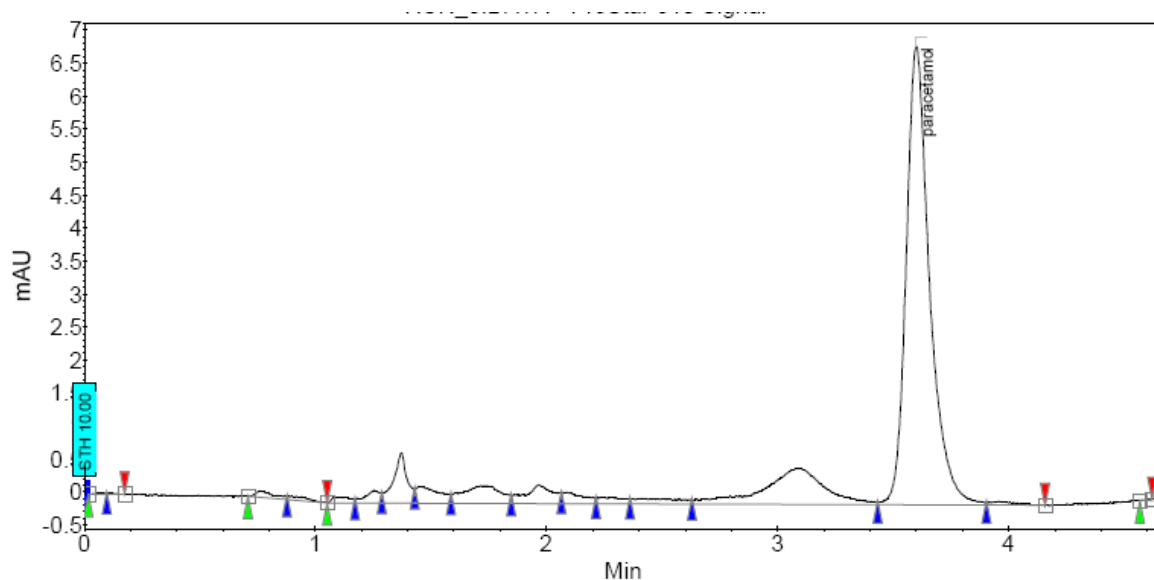


Figura B.17 Cromatograma de muestra p3[0.5M]120' paracetamol

Tabla B.17 Muestra p3[0.5M]120' de paracetamol

Index	Name	Time [Min]	Quantity [%]	Height [mAU]	Area [mAU.Min]	Area % [%]
1	UNKNOWN	0.05	0.85	0.0	0.0	0.053
2	UNKNOWN	0.10	0.68	0.0	0.0	0.034
3	UNKNOWN	0.76	3.12	0.1	0.0	0.723
4	UNKNOWN	0.93	2.45	0.1	0.0	0.447
5	UNKNOWN	1.09	2.89	0.1	0.0	0.622
6	UNKNOWN	1.26	3.91	0.2	0.0	1.134
7	UNKNOWN	1.37	7.53	0.8	0.1	4.214
8	UNKNOWN	1.46	5.66	0.2	0.0	2.381
9	UNKNOWN	1.73	7.42	0.3	0.1	4.090
10	UNKNOWN	1.97	6.50	0.3	0.0	3.143
11	UNKNOWN	2.09	4.53	0.2	0.0	1.522
12	UNKNOWN	2.26	3.66	0.1	0.0	0.993
13	UNKNOWN	2.40	4.49	0.1	0.0	1.496
14	UNKNOWN	3.09	13.44	0.5	0.2	13.416
15	paracetamol	3.60	29.62	7.0	0.8	65.170
16	UNKNOWN	3.94	2.69	0.0	0.0	0.539
17	UNKNOWN	4.59	0.56	0.0	0.0	0.023
Total			100.00	9.9	1.3	100.000

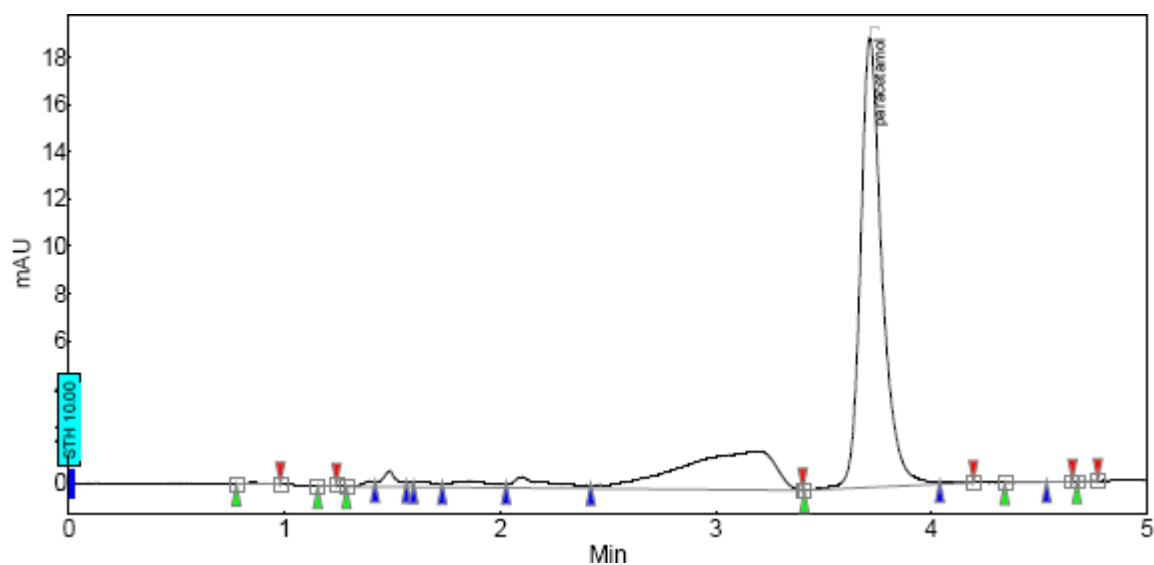


Figura B.18 Cromatograma de muestra p3[0.5M]150' paracetamol

Tabla B.18 Muestra p3[0.5M]150' de paracetamol

Index	Name	Time [Min]	Quantity [%]	Height [mAU]	Area [mAU.Min]	Area % [%]
1	UNKNOWN	0.86	1.91	0.1	0.0	0.180
2	UNKNOWN	1.19	1.04	0.0	0.0	0.047
3	UNKNOWN	1.39	3.08	0.2	0.0	0.419
4	UNKNOWN	1.49	5.87	0.7	0.0	1.517
5	UNKNOWN	1.58	2.02	0.2	0.0	0.180
6	UNKNOWN	1.64	4.16	0.2	0.0	0.761
7	UNKNOWN	1.86	6.40	0.3	0.1	1.803
8	UNKNOWN	2.09	7.84	0.5	0.1	2.711
9	UNKNOWN	3.20	23.83	1.6	0.8	25.021
10	paracetamol	3.71	39.01	19.1	2.2	67.027
11	UNKNOWN	4.04	2.39	0.1	0.0	0.251
12	UNKNOWN	4.52	1.25	0.0	0.0	0.069
13	UNKNOWN	4.54	0.70	0.0	0.0	0.022
14	UNKNOWN	4.76	0.51	0.0	0.0	0.011
Total			100.00	23.0	3.3	100.000

B.3 RESULTADOS DE CROMATOGRAFÍA DEL DICLOFENACO ESTÁNDAR

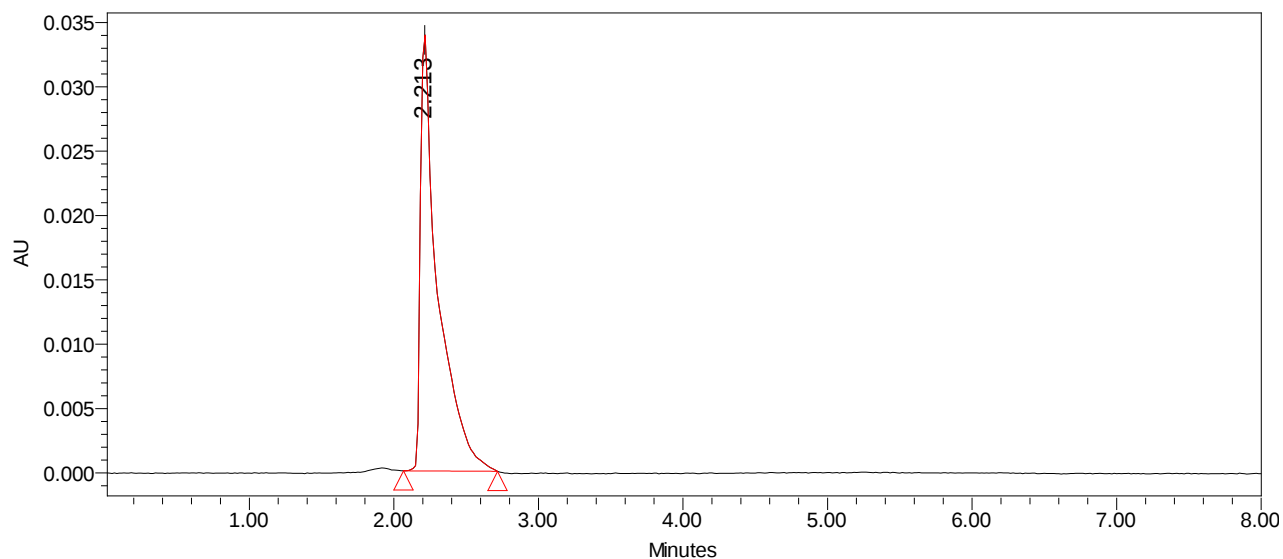


Figura B.19 Cromatograma de diclofenaco estándar 5000mg/L

Tabla B.19 Diclofenaco estándar 5000mg/L

	Name	Retention Time	Purity1 Angle	Area	% Area	Height	Int Type	Amount	Units	Peak Type	Peak Codes	Match_Criteria	Purity_Criteria
1		2.213		286840	100.00	34033	BB			Unknown	I19		

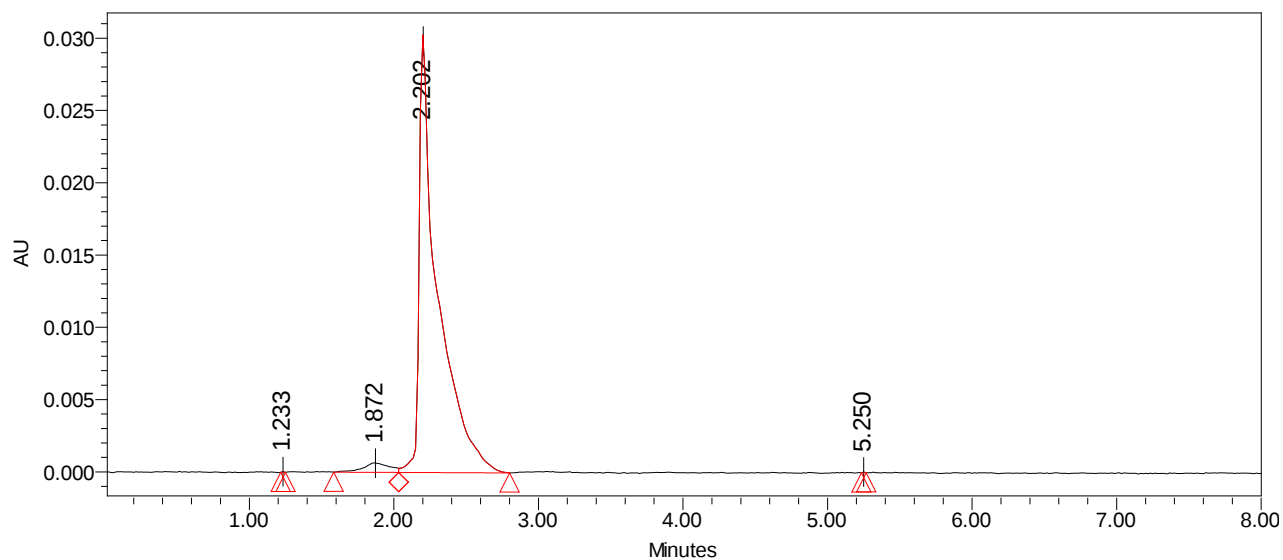


Figura B.20 Cromatograma de diclofenaco estándar 4000mg/L

Tabla B.20 Diclofenaco estándar 4000mg/L

	Name	Retention Time	Purity1 Angle	Area	% Area	Height	Int Type	Amount	Units	Peak Type	Peak Codes	Match_Criteria	Purity_Criteria
3		2.202		269662	96.95	30356	VB			Unknown	I19		

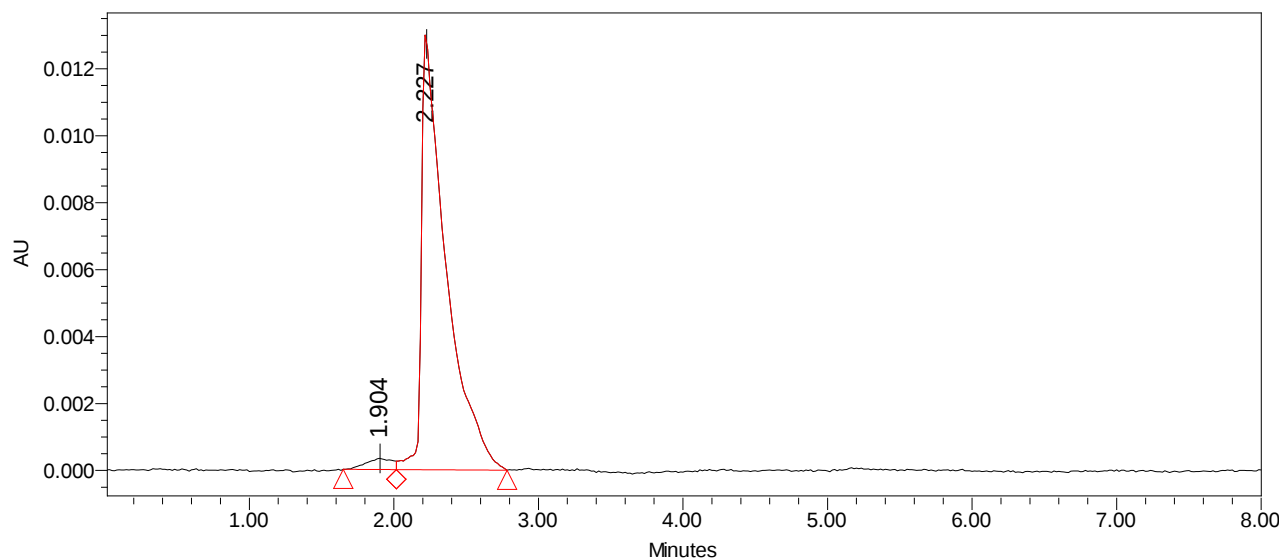


Figura B.21 Cromatograma de diclofenaco estándar 3000mg/L

Tabla B.21 Diclofenaco estándar 3000mg/L

	Name	Retention Time	Purity1 Angle	Area	% Area	Height	Int Type	Amount	Units	Peak Type	Peak Codes	Match_Criteria	Purity_Criteria
2		2.227		153586	97.36	13530	VB			Unknown			

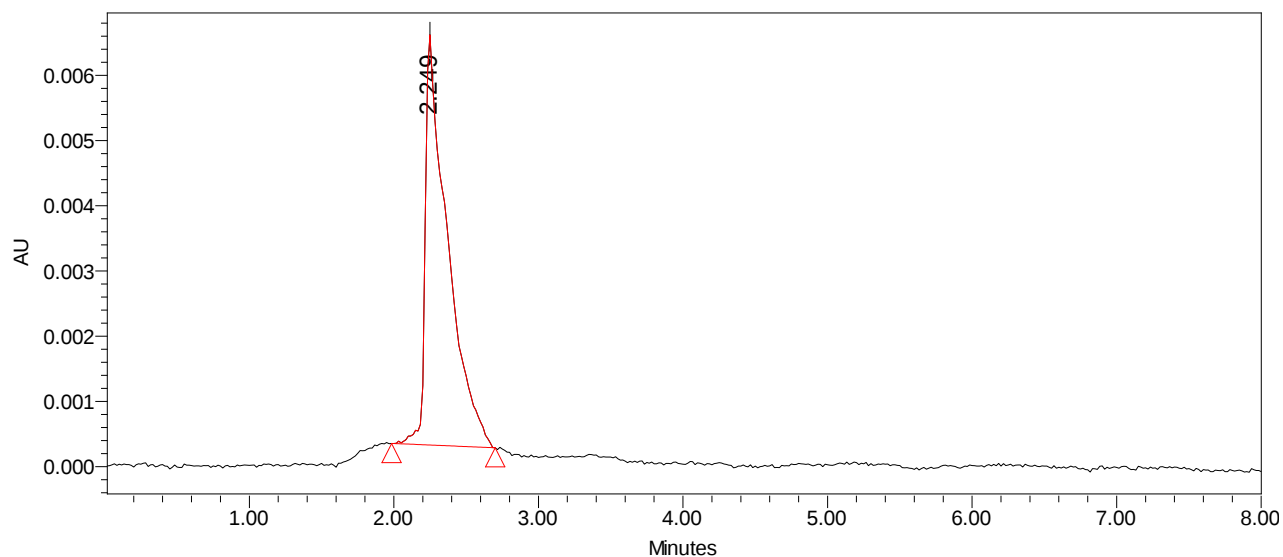


Figura B.22 Cromatograma de diclofenaco estándar 2000mg/L

Tabla B.22 Diclofenaco estándar 2000mg/L

	Name	Retention Time	Purity1 Angle	Area	% Area	Height	Int Type	Amount	Units	Peak Type	Peak Codes	Match_Criteria	Purity_Criteria
1		2.249		67257	100.00	6288	BB			Unknown	l19		

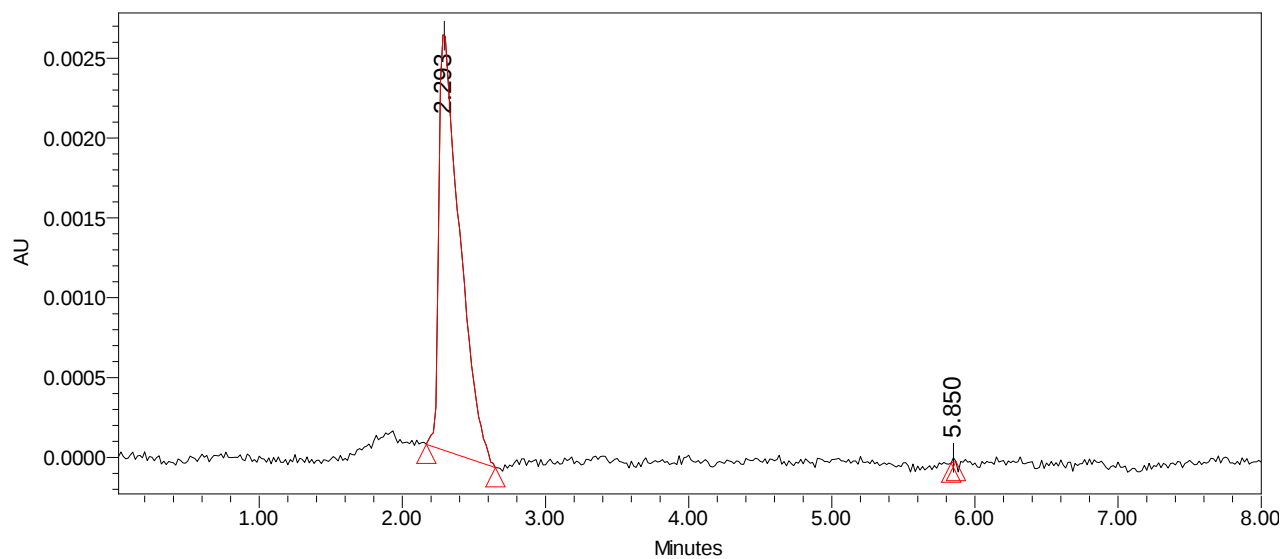


Figura B.23 Cromatograma de diclofenaco estándar 1000mg/L

Tabla B.23 Diclofenaco estándar 1000mg/L

	Name	Retention Time	Purity1 Angle	Area	% Area	Height	Int Type	Amount	Units	Peak Type	Peak Codes	Match_Criteria	Purity_Criteria
1		2.293		26490	99.89	2716	BB			Unknown			

B.4 RESULTADOS DE CROMATOGRAFÍA DE LAS REACCIONES DE HIDRÓLISIS ÁCIDO DEL DICLOFENACO

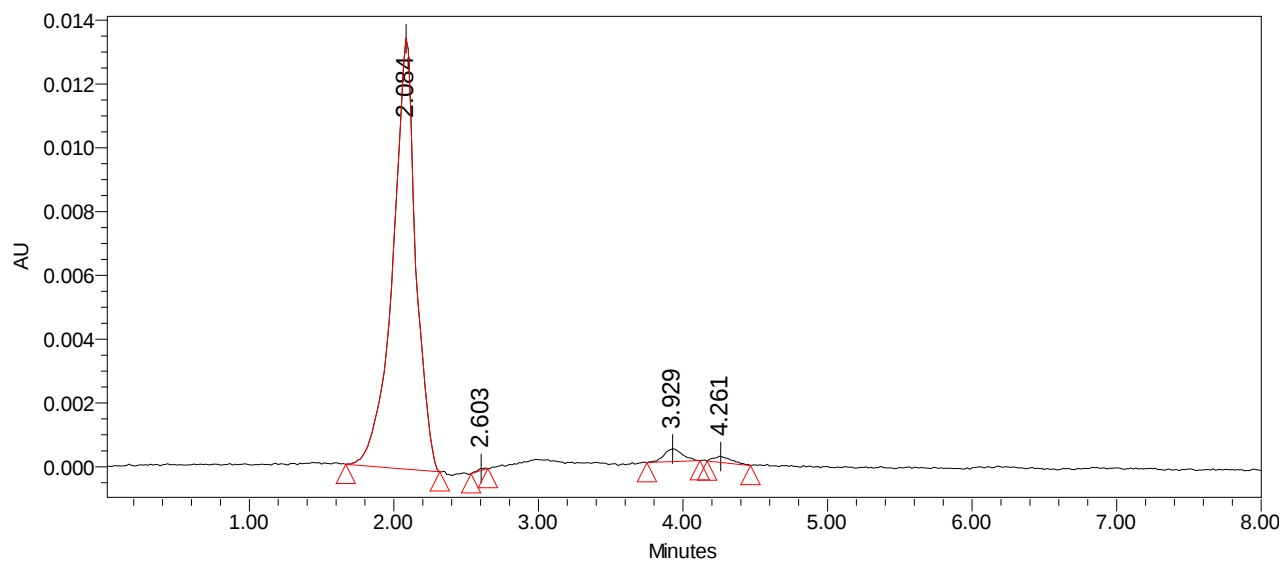


Figura B.24 Cromatograma de muestra p1[1 M]90' diclofenaco

Tabla B.24 Muestra p1[1M]90' de diclofenaco

	Name	Retention Time	Purity1 Angle	Area	% Area	Height	Int Type	Amount	Units	Peak Type	Peak Codes	Match_Criteria	Purity_Criteria
1		2.084		150204	96.45	13477	BB			Unknown			
2		2.603		252	0.16	63	BB			Unknown			
3		3.929		3576	2.30	394	BB			Unknown			
4		4.261		1705	1.09	184	BB			Unknown			

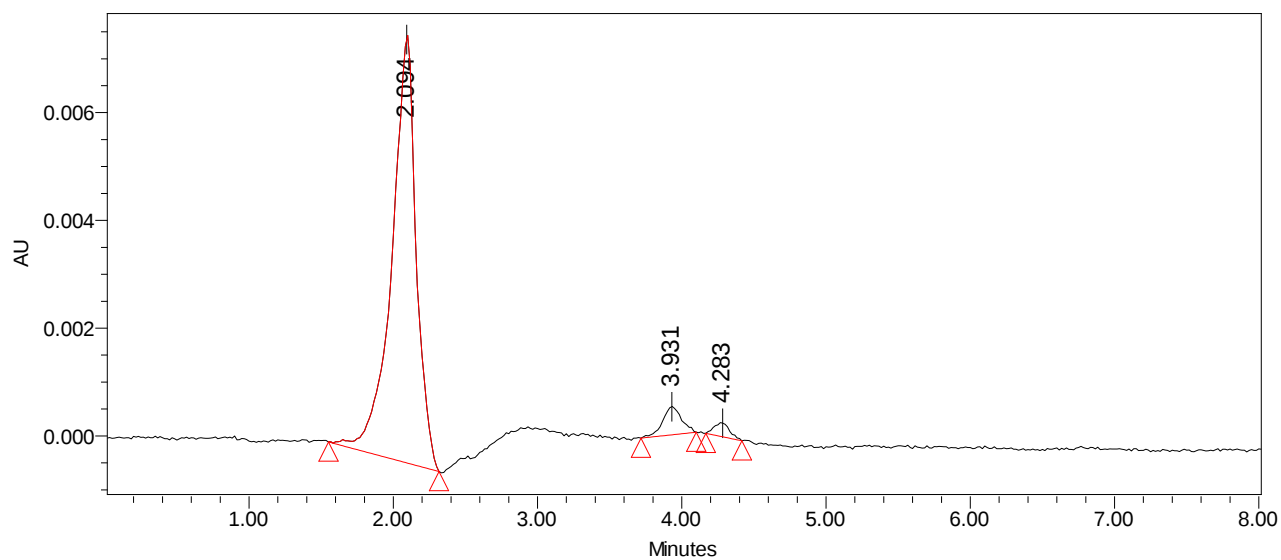


Figura B.25 Cromatograma de muestra p1[1M]120' diclofenaco

Tabla B.24 Muestra p1[1M]120' de diclofenaco

	Name	Retention Time	Purity1 Angle	Area	% Area	Height	Int Type	Amount	Units	Peak Type	Peak Codes	Match_Criteria	Purity_Criteria
1		2.094		93534	93.29	7953	BB			Unknown			
2		3.931		4786	4.77	522	BB			Unknown			
3		4.283		1942	1.94	252	BB			Unknown			

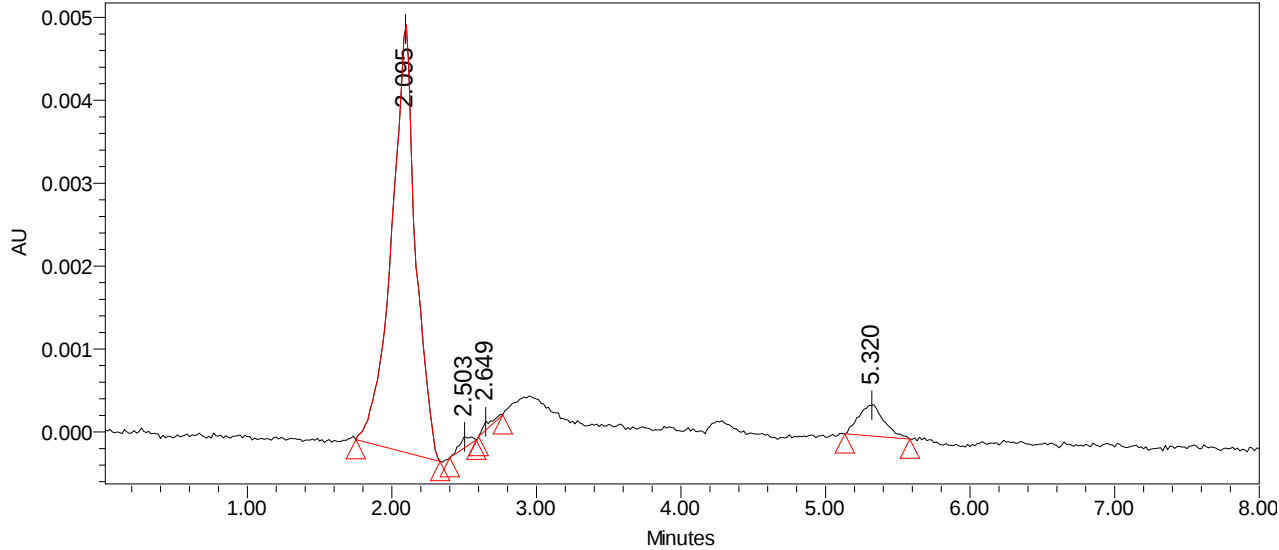


Figura B.26 Cromatograma de muestra p1[1.5M]90' diclofenaco

Tabla B.26 Muestra p1[1.5M]90' de diclofenaco

	Name	Retention Time	Purity1 Angle	Area	% Area	Height	Int Type	Amount	Units	Peak Type	Peak Codes	Match_Criteria	Purity_Criteria
1		2.095		59865	91.19	5157	BB			Unknown			
2		2.503		697	1.06	121	BB			Unknown			
3		2.649		452	0.69	107	BB			Unknown	l19		
4		5.320		4635	7.06	379	BB			Unknown			

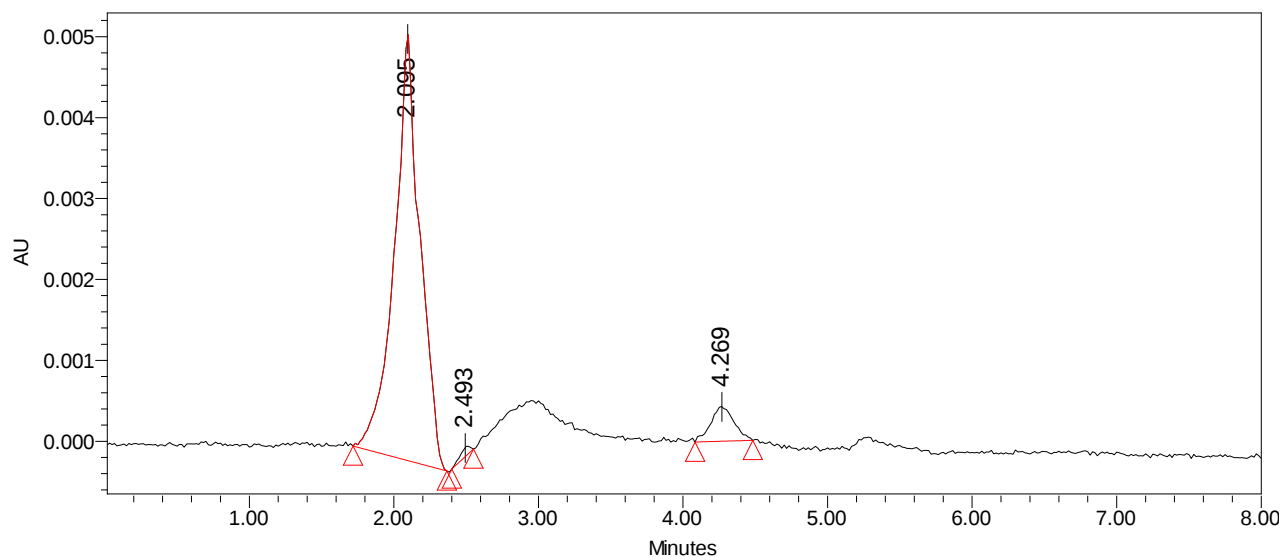


Figura B.27 Cromatograma de muestra p1[1.5M]120' diclofenaco

Tabla B.27 Muestra p1[1.5M]120' de diclofenaco

	Name	Retention Time	Purity1 Angle	Area	% Area	Height	Int Type	Amount	Units	Peak Type	Peak Codes	Match_Criteria	Purity_Criteria
1		2.095		65155	92.41	5213	BB			Unknown			
2		2.493		546	0.77	112	BB			Unknown			
3		4.269		4809	6.82	426	BB			Unknown			

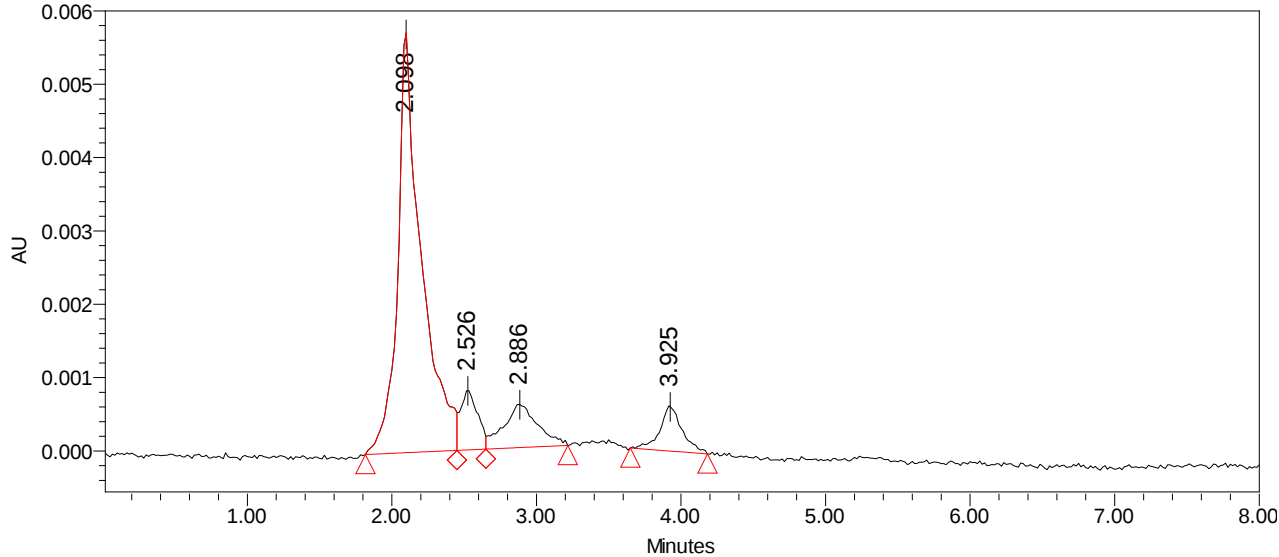


Figura B.28 Cromatograma de muestra p2[1M]90' diclofenaco

Tabla B.28 Muestra p2[1M]90' de diclofenaco

	Name	Retention Time	Purity1 Angle	Area	% Area	Height	Int Type	Amount	Units	Peak Type	Peak Codes	Match_Criteria	Purity_Criteria
1		2.098		65154	73.82	5689	BV			Unknown			
2		2.526		6749	7.65	801	VV			Unknown			
3		2.886		9754	11.05	589	VB			Unknown			
4		3.925		6603	7.48	609	BB			Unknown			

- 132 -

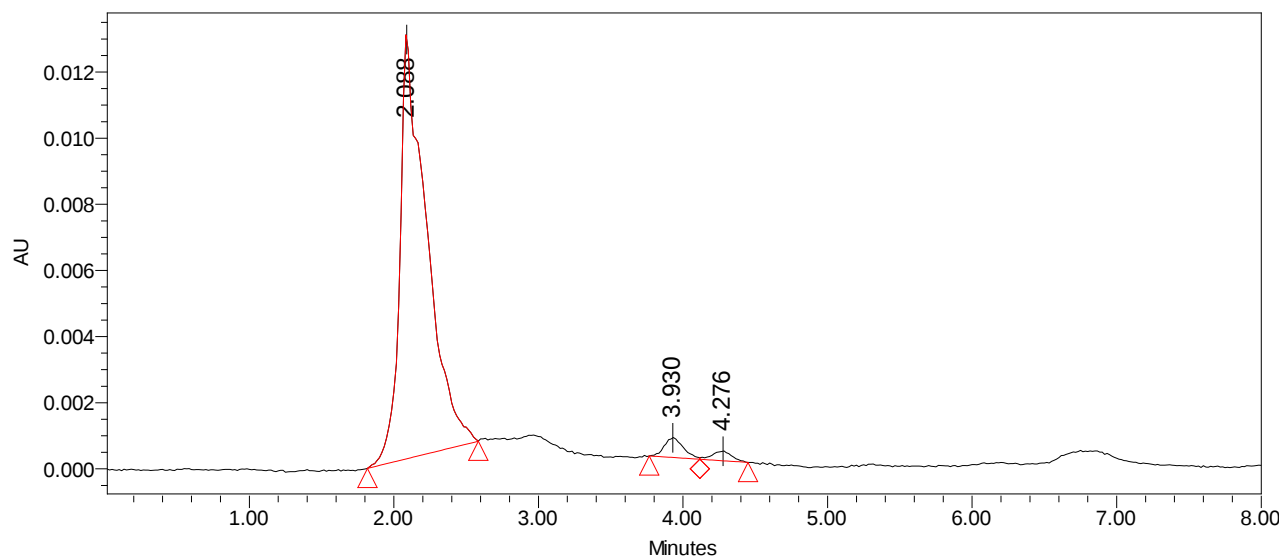


Figura B.29 Cromatograma de muestra p2[1M]120' diclofenaco

Tabla B.29 Muestra p2[1M]120' de diclofenaco

	Name	Retention Time	Purity1 Angle	Area	% Area	Height	Int Type	Amount	Units	Peak Type	Peak Codes	Match_Criteria	Purity_Criteria
1		2.088		166171	95.27	12926	BB			Unknown	l19		
2		3.930		5489	3.15	593	BV			Unknown			
3		4.276		2768	1.59	287	VB			Unknown			

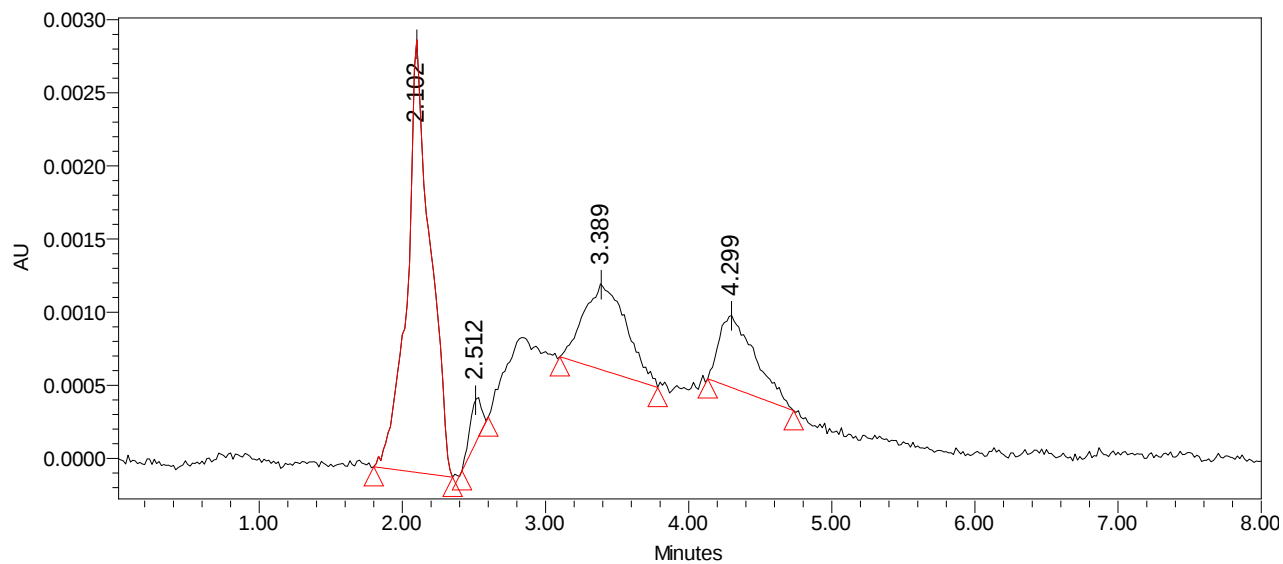


Figura B.30 Cromatograma de muestra p2[1.5M]90' diclofenaco

Tabla B.30 Muestra p2[1.5M]90' de diclofenaco

	Name	Retention Time	Purity1 Angle	Area	% Area	Height	Int Type	Amount	Units	Peak Type	Peak Codes	Match_Criteria	Purity_Criteria
1		2.102		33262	59.53	2924	BB			Unknown			
2		2.512		1661	2.97	296	BB			Unknown			
3		3.389		12262	21.94	590	BB			Unknown	l19		
4		4.299		8691	15.55	487	BB			Unknown			

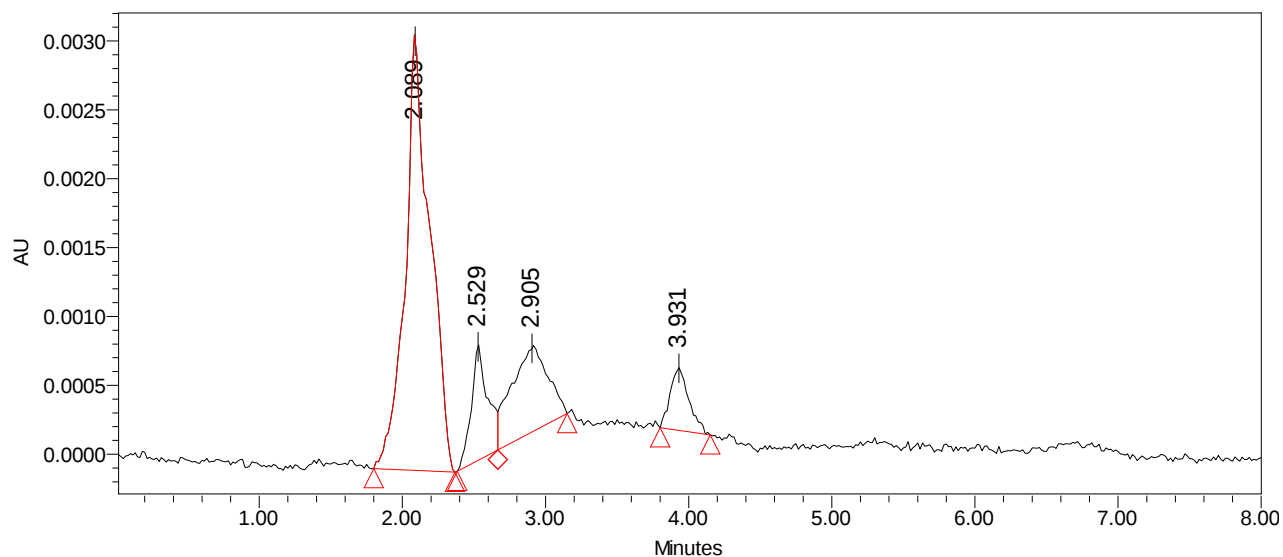


Figura B.31 Cromatograma de muestra p2[1.5M]120' diclofenaco

Tabla B.31 Muestra p2[1.5M]120' de diclofenaco

	Name	Retention Time	Purity1 Angle	Area	% Area	Height	Int Type	Amount	Units	Peak Type	Peak Codes	Match_Criteria	Purity_Criteria
1		2.089		38035	63.40	3164	BB			Unknown			
2		2.529		6616	11.03	843	BV			Unknown	I19		
3		2.905		11205	18.68	618	VB			Unknown			
4		3.931		4138	6.90	445	BB			Unknown			

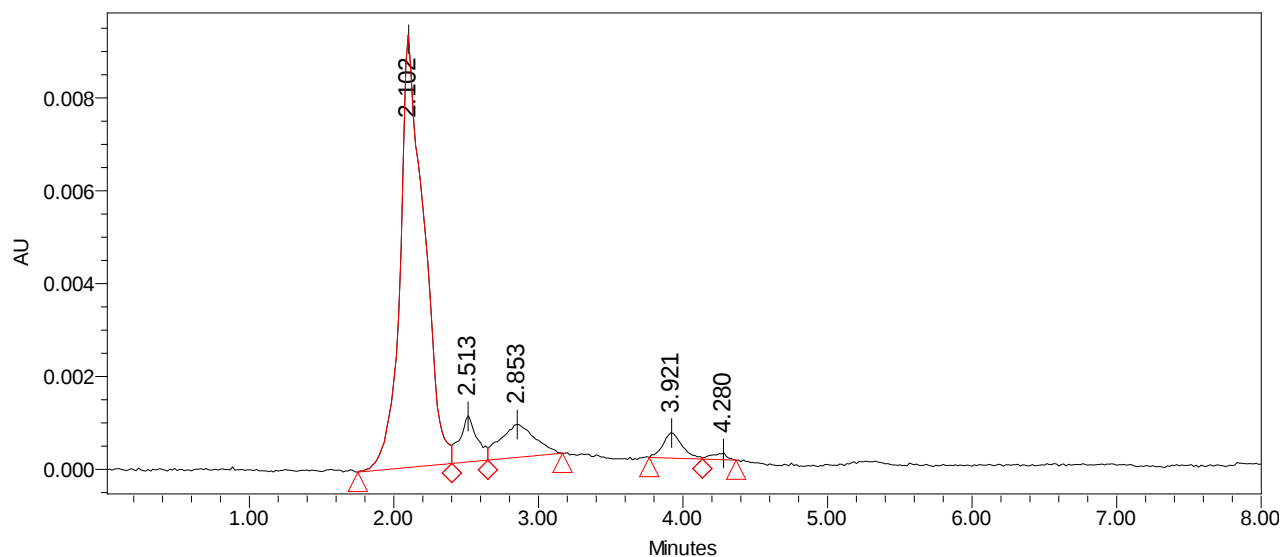


Figura B.32 Cromatograma de muestra p3[1M]90' diclofenaco

Tabla B.32 Muestra p3[1M]90' de diclofenaco

	Name	Retention Time	Purity1 Angle	Area	% Area	Height	Int Type	Amount	Units	Peak Type	Peak Codes	Match_Criteria	Purity_Criteria
1		2.102		106564	80.16	9236	BV			Unknown			
2		2.513		8360	6.29	998	VV			Unknown	I19		
3		2.853		11906	8.96	716	VB			Unknown			
4		3.921		5064	3.81	545	BV			Unknown			
5		4.280		1039	0.78	150	VB			Unknown	I19		

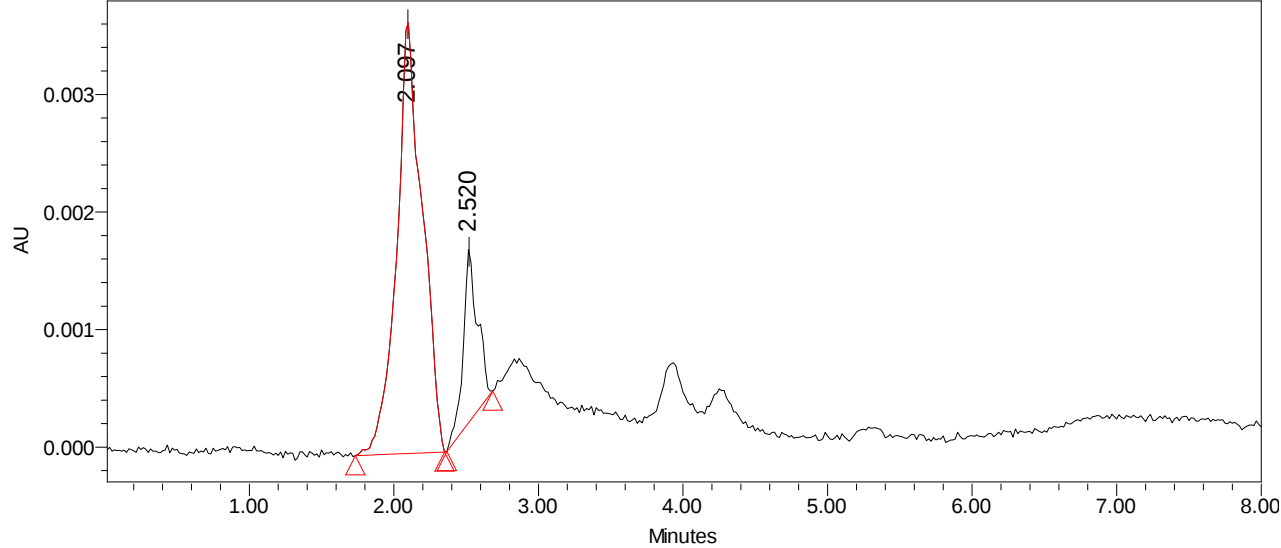


Figura B.33 Cromatograma de muestra p3[1M]120' diclofenaco

Tabla B.33 Muestra p3[1M]120' de diclofenaco

	Name	Retention Time	Purity1 Angle	Area	% Area	Height	Int Type	Amount	Units	Peak Type	Peak Codes	Match_Criteria	Purity_Criteria
1		2.097		45464	81.98	3659	BB			Unknown			
2		2.520		9990	18.02	1482	BB			Unknown	l19		

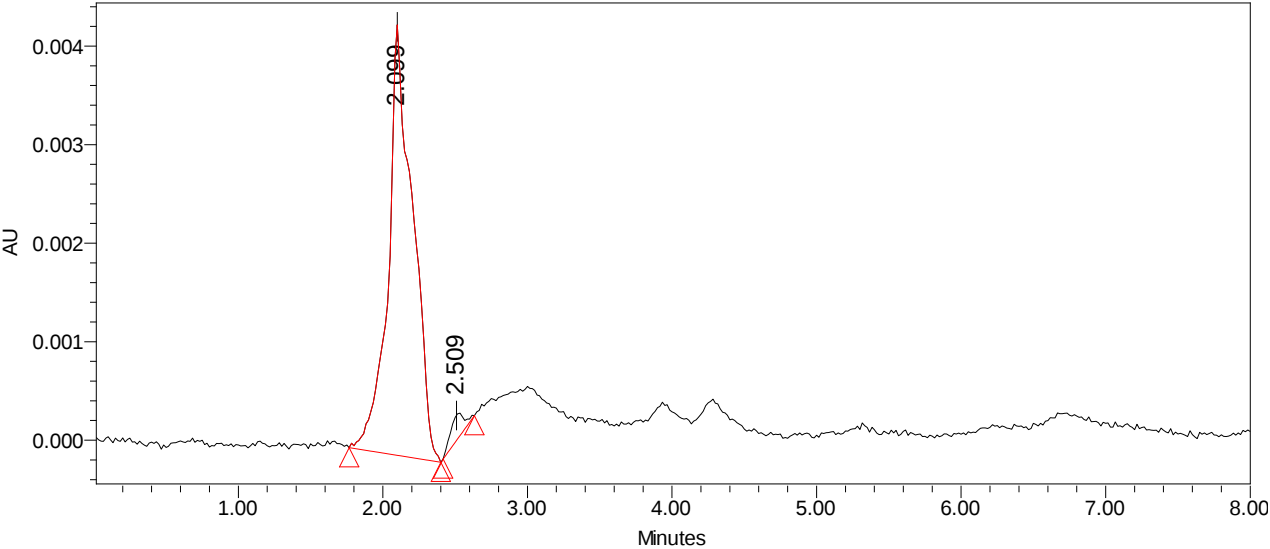


Figura B.34 Cromatograma de muestra p3[1.5M]90' diclofenaco

Tabla B.34 Muestra p3[1.5M]90' de diclofenaco

	Name	Retention Time	Purity1 Angle	Area	% Area	Height	Int Type	Amount	Units	Peak Type	Peak Codes	Match_Criteria	Purity_Criteria
1		2.099		51726	96.89	4370	BB			Unknown	l19		
2		2.509		1663	3.11	260	BB			Unknown			

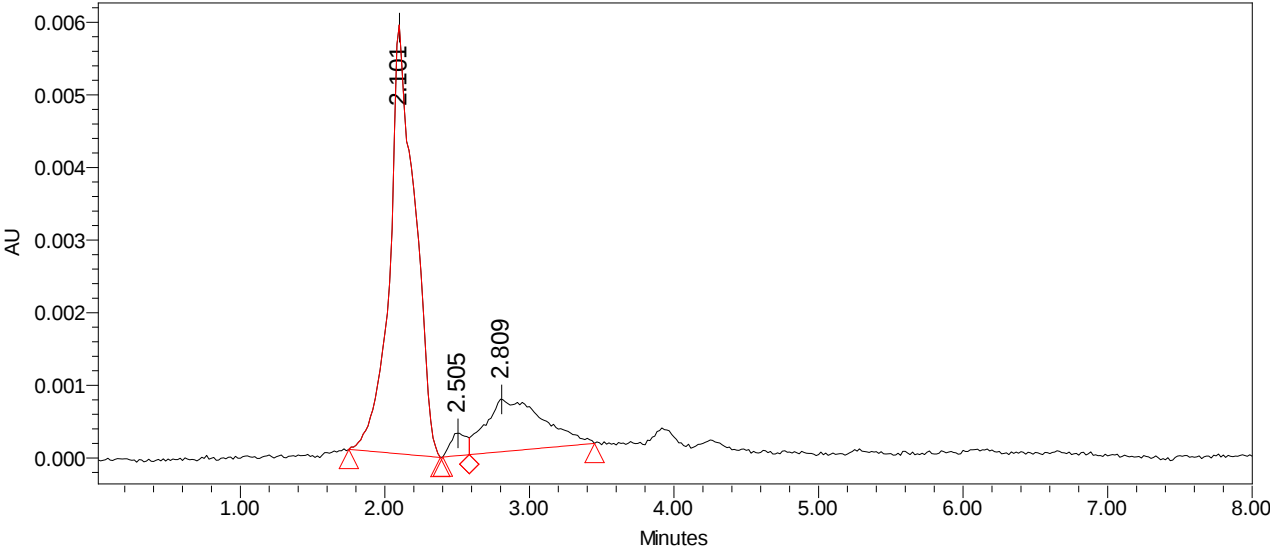


Figura B.35 Cromatograma de muestra p3[1.5M]120' diclofenaco

Tabla B.35 Muestra p3[1.5M]120' de diclofenaco

	Name	Retention Time	Purity1 Angle	Area	% Area	Height	Int Type	Amount	Units	Peak Type	Peak Codes	Match_Criteria	Purity_Criteria
1		2.101		71678	76.19	5854	BB			Unknown			
2		2.505		2398	2.55	320	BV			Unknown			
3		2.809		20001	21.26	726	VB			Unknown			

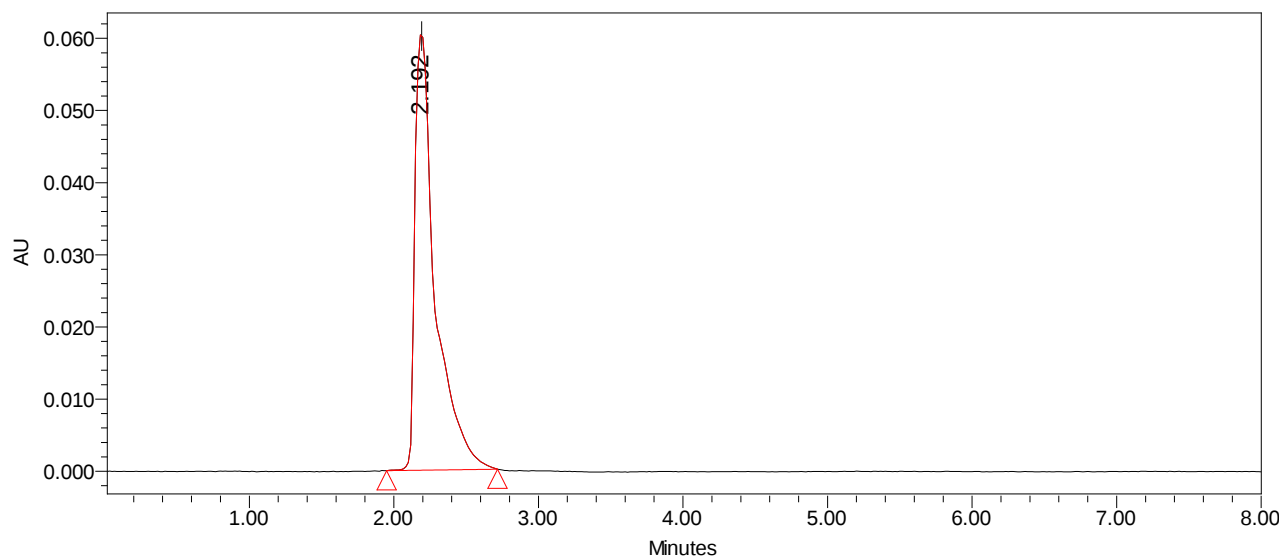


Figura B.36 Cromatograma de muestra diclofenaco caduco

Tabla B.36 Muestra de diclofenaco caduco

	Name	Retention Time	Purity1 Angle	Area	% Area	Height	Int Type	Amount	Units	Peak Type	Peak Codes	Match_Criteria	Purity_Criteria
1		2.192		591364	100.00	61059	BB			Unknown			

PRESENTACIÓN EN CONGRESO INTERNACIONAL

Parte de este trabajo se presentó en la modalidad de cartel en el 4to Congreso Interamericano de Residuos Sólidos, el cual tuvo lugar en la ciudad de Quito, Ecuador del 1º al 3 de junio del 2011. Con el título “Propuesta para el tratamiento de un medicamento caduco que se acumula en casa habitación”.

PROPUESTA PARA EL TRATAMIENTO DE UN MEDICAMENTO CADUCO QUE SE ACUMULA EN CASA HABITACIÓN

Proposal for the Treatment of Expired Drugs That Accumulates In Houses

Ayala Vergara Naschielli¹
Fernández Villagómez Georgina²

Dirección de contacto: Ciudad Universitaria, No. 3000, Copilco Universidad, D.F., Coyoacán, 04360, México. Tel.: + 52(55)5622-3003 Fax: 52(55) 56 22 30 56, e-mail: nash_ayala121181@hotmail.com, georginafernandez@cancun.fi-a.unam.mx

ABSTRACT

There is no doubt that pharmaceuticals are essential components that contribute on a daily basis to the betterment of humanity. However, the last few decades has revealed that the unintended consequence of pharmaceutical use has negatively impacted the environment.

According to US laws that have been in effect since 1994, the drugs that expire or the remnants that they generate within domestic residents can be disposed of as household garbage or poured down the drain. This same practice has been in effect in many other countries such as Germany and Austria to name just two, but this has caused pharmaceuticals to enter the environment indiscriminately (Greiner and Rönnefahrt 2003; Rönnefahrt 2005 Quoted by Kümmerer, 2008).

Like the US, Austria, Germany and many other countries, Mexico has the predicament of pharmaceuticals not being disposed of safely. Furthermore, many of these same pharmaceuticals have entered the informal market where they are sold in conditions that renders them unsafe for ingestion.

Because of consequences such as these, the main objective proposed with this project is to develop a method to assist with the degradation of an expired pharmaceutical that commonly accumulates in domiciles, considering acidic and alkaline hydrolysis as a possible method. Acetaminophen, also known as paracetamol is an analgesic-antipyretic that is distributed globally at low cost and along with its diverse range of submissions it has become one of the best-selling pharmaceuticals worldwide and therefore is frequently found in household medicine cabinets as well as waste deposits.

Once analyzed, acetaminophen after submitting to acid and alkaline hydrolysis was found to effectively degrade paracetamol by alkaline hydrolysis with 1M NaOH concentration after 120 minutes of reaction.

Key Words: Analgesics, Expired medicine, Hazard waste, Hydrolysis.

¹ Universidad Nacional Autónoma de México Ingeniera Química por la UNAM, Maestra en Ingeniería Ambiental por la UNAM. Área de especialidad Residuos Peligrosos. E-mail: nash_ayala121181@hotmail.com

² Universidad Nacional Autónoma de México

PROPUESTA PARA EL TRATAMIENTO DE UN MEDICAMENTO CADUCO QUE SE ACUMULA EN CASA HABITACIÓN

RESUMEN

Es indudable que los medicamentos en la actualidad son tan necesarios como cualquier herramienta que ha sido creada para el bienestar humano. Sin embargo desde hace algunas décadas se ha encontrado que el uso de dichos medicamentos ha acarreado una nueva problemática ambiental.

Según la legislación de los Estados Unidos desde 1994, los medicamentos que caducan o sus remanentes que se generan dentro de las casas de particulares pueden ser dispuestos como basura domiciliaria o vertidos al drenaje. Esta práctica se ha venido haciendo de igual forma en muchos otros países como son Alemania y Austria por mencionar solo a dos, mas esto a hecho que los fármacos entren al ambiente de manera indiscriminada (Greiner and Rönnefahrt 2003; Rönnefahrt 2005 Citado por Kümmere, 2008).

En México además de lo que ocurre en EU, Alemania, Austria, etc. se suma una problemática más, debido a que los medicamentos al no ser dispuestos de manera segura, han entrado al mercado informal donde son vendidos en condiciones que los hace inseguros para su ingestión.

Debido a esto se ha propuesto como objetivo principal en el presente proyecto el desarrollo un tratamiento que ayude a la degradación de uno de los medicamentos caducos que se acumulan con mayor incidencia en las casas habitación, en el cual se considera a la hidrólisis ácida y alcalina como posible tratamiento.

El acetaminofén, también conocido como paracetamol, es una analgésico-antipirético de venta libre a nivel mundial, de bajo costo y su diversa gama de presentaciones lo han hecho ser uno de los medicamentos más vendido en todo el mundo y por consiguiente uno de los que más encontrados en los botiquines de los hogares así como en los depósitos de residuos. Una vez analizado el paracetamol después de someterlo a los tratamientos de hidrólisis ácida y alcalina se encontró que el paracetamol se degrada eficazmente por hidrólisis alcalina con una concentración de NaOH 1M después de 120 minutos de reacción.

Palabras clave: Analgésico, Medicamento caduco, Degradación, Hidrólisis, Residuo peligroso

Introducción

La Farmacia se viene realizando desde los albores de la humanidad la cual es y ha sido el arte (y más tarde la ciencia) de modelar una de las herramientas más importantes para el ser humano: los medicamentos (Remington, 2001).

Los medicamentos una vez que entran al organismo humano o animal atraviesa un largo, moderado o pobre proceso de metabolización haciendo que estos se excrete en su forma original o como un nuevo producto transformado el cual puede o no mantener sus características y propiedades químicas inalteradas y por esta vía integrarse al ambiente (Golan et al. 2007; Lienert et al. 2007. Citado por Kümmere, 2008).

Por otro lado, la mala disposición de los medicamentos puede ocasionar que éstos contaminen los abastecimientos o fuentes de agua que utilizan las comunidades o la vida salvaje. Aunado a esto sí los medicamentos caducos o fuera de uso se disponen como basura domestica, existe el riesgo de que en los rellenos sanitarios éstos sean tomados por los pepenadores y los niños causando intoxicaciones o lo que es peor que entren al mercado negro (Pérez, 2006).

Objetivo

Hacer una propuesta para el tratamiento de un medicamento caduco que se acumula con mayor incidencia en casa habitación, considerando a la hidrólisis alcalina y ácida como posible alternativa.

Metodología

Selección del medicamento caduco. Con base en la separación y clasificación que se realizó a un lote de medicamentos caducos almacenados en el laboratorio de ingeniería sanitaria y ambiental de la UNAM, se

encontró que el analgésico *Paracetamol* es uno de los medicamentos con mayor tendencia a acumularse en los hogares.

Arreglo de los tratamientos realizados en el laboratorio. En la tabla 1 se presenta el arreglo de los tratamientos de hidrólisis ácida y alcalina que se realizaron a nivel laboratorio con la finalidad de conocer si era posible degradar al paracetamol por esta vía y definir cuál de estos arroja una mayor degradación.

Tabla 1. Tratamientos de hidrólisis ácida e hidrólisis alcalina

Tratamientos	Hidrólisis	Concentraciones	Repeticiones
Paracetamol	Básica	NaOH 1M	3
		NaOH 1.5M	3
	Ácida	HCl 1M	3
		HCl 1.5 M	3
	Total		12

Realización de pre tratamientos de hidrólisis ácida y alcalina. En la figura 1 se presenta el sistema, procedimiento y análisis que se realizó durante el tratamientos de hidrólisis ácida y alcalina.

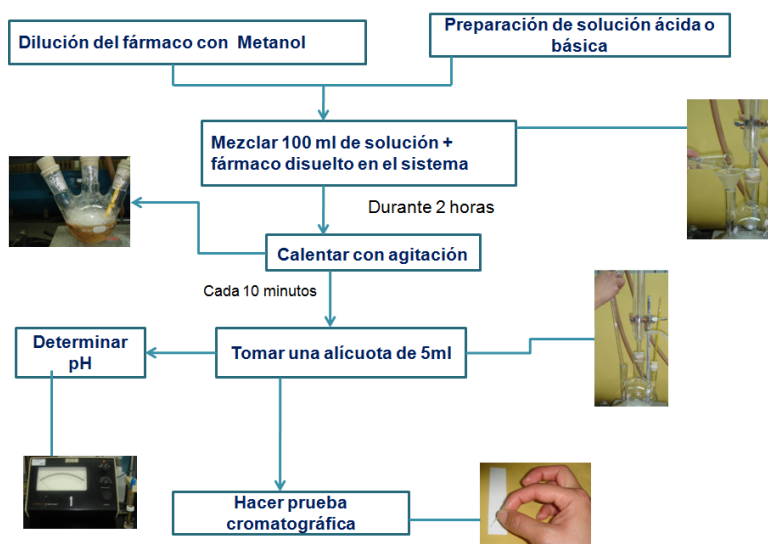


Figura 1. Metodología para la degradación del paracetamol

Análisis de pre tratamientos por cromatografía de capa fina. Con la finalidad de conocer la tendencia que tiene el paracetamol ante los tratamientos de hidrólisis aplicados, se realizaron pruebas cromatográficas por la técnica de Capa Fina a los tratamientos mencionados en la tabla 1 y sus repeticiones cada 10 minutos durante los 120 minutos en que se mantuvo la reacción.

Realización de un diseño de experimentos. De los resultados observados en el análisis cromatográfico de Capa Fina, se encontró que el paracetamol logra degradarse hasta hacerse imperceptible sobre las placas cromatográficas después de haber reaccionado con el NaOH 1M a partir de los primeros 100 minutos de reacción. Por lo tanto, se propuso un diseño de experimentos para optimizar, analizar y corroborar dicha degradación midiendo las concentraciones obtenidas después de la reacción, lo cual se logró empleando un equipo de Cromatografía de Líquidos de Alta Resolución (HPLC por sus siglas en inglés).

El diseño del experimento corresponde a un arreglo factorial 2^2 para evaluar la degradación del paracetamol, los dos factores y los dos niveles que se analizaron en el diseño se presentan en la tabla 2

Tabla 2. Factores y niveles del diseño del experimento

Factor	Niveles
A= Concentración de NaOH	0.5 M (+) 1.0 M (-)
B= Tiempo de reacción	150 minutos (+) 120 minutos (-)

El modelo estadístico que sigue el diseño del experimento se presenta en la fórmula 1.

$$y = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + C \dots \text{Formula 1}$$

Donde

Y=concentración del fármaco (determinada por HPLC)

En la tabla 3, se muestran la matriz de tratamientos realizados en el laboratorio que se siguió para el diseño del experimento.

Tabla 3 Matriz de tratamientos

	A	B
(I)	-	-
A	+	-
B	-	+
AB	+	+

A_{baja}, B_{baja} = 1M, 120 minutos

A_{alta}, B_{baja} = 0.5M, 120 minutos

A_{baja}, B_{alta} = 1M, 150 minutos

A_{alta}, B_{alta} = 0.5M 150 minutos

Caracterización e identificación del medicamento tratado por HPLC. Una vez realizado por triplicado los tratamientos que se establecieron en el diseño experimental, se analizaron por cromatografía de alta resolución (por sus siglas en inglés HPLC), con la finalidad de determinar las concentraciones finales del medicamento tratado después de los tiempos y concentraciones establecidas.

Con el propósito de detener la cinética de la reacción de las soluciones obtenidas de cada tratamiento antes de someterlas al análisis de HPLC, se procedió a quitar el compuesto a reaccionar (NaOH) neutralizando la solución las cuales se mantuvieron a la temperatura de 4°C en cuarto oscuro.

Resultados

En la figura 6 se presenta la curva de calibración correspondiente al estándar del paracetamol analizado por HPLC.

Con base en la ecuación obtenida en la curva de calibración, se procedió a determinar las concentraciones obtenidas del paracetamol ya degradado. En la figura 7, se presentan las concentraciones del paracetamol para cada prueba.

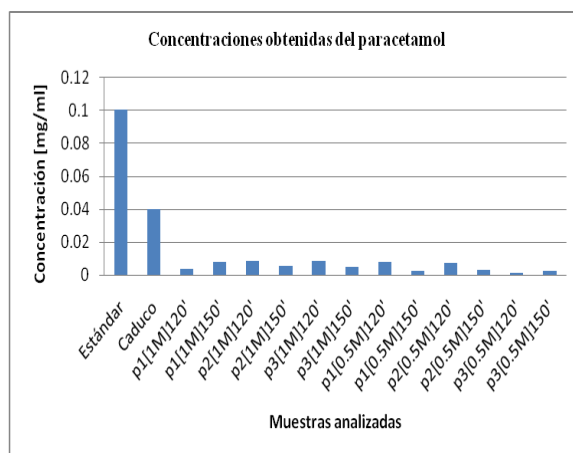
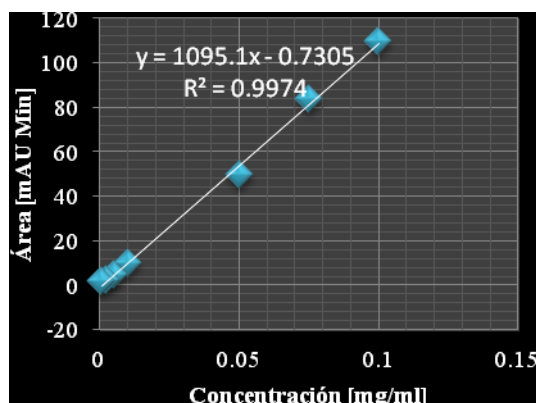


Figura 6. Curva de calibración del paracetamol estándar **Figura 7. Concentraciones finales del paracetamol**

Conclusiones

Se encontró que al aplicar un tratamiento de hidrólisis alcalina con NaOH 1M y 0.5M, se logran alcanzar concentraciones muy bajas del paracetamol, lo cual ayudaría a reducir la cantidad de los medicamentos que entran al ambiente si se les aplica el tratamiento. Sin embargo es importante destacar que según los cromatogramas obtenidos del HPLC, se encontraron nuevos subproductos en concentraciones muy bajas que no se lograron identificar, además la solución de degradación tiene niveles de pH cercanos a 14, por lo que se recomienda que una vez terminada la reacción debe dejarse enfriar para posteriormente someterla a una neutralización con ácido clorhídrico.

Agradecimientos

Se agradece a la Coordinación de Estudios de Posgrado de la UNAM, al Conacyt y a todas las personas que han colaborado directa o indirectamente en la realización de este trabajo.

Referencias Bibliográficas

- Remington, J.P. (1987) *Farmacía*, Medica Panamericana, Buenos Aires, México, 9 pp.
- Kümmerer, K. (2008) *Pharmaceuticals in the Environment: Sources, Fates, Effects and Risks*, Springer, Freiburg, Alemania, 3ra Edición, 3-18.
- Pérez, G.J. (2006), Diseño de procedimientos químicos para la elaboración de compuestos con actividad Farmacológica diferente partiendo de tabletas de ácido acetil salicílico caducas, *Tesis que para Obtener el título de químico farmacéutico bilógico*, UNAM, México.

REFERENCIA BIBLIOGRÁFICAS

Tesis

Encarnación-Aguilar G. Tratamiento de medicamentos caducos por procesos fisicoquímicos para posterior disposición segura. Caso de estudio: Transformación de antibióticos β -lactámicos. Tesis (Maestría en ingeniería ambiental). México DF. Universidad Nacional Autónoma de México. 2002. Varias p.

Matías-González A. E. Efecto de los medicamentos caducos en el proceso biológico de lodos activados. Tesis (Maestría en ingeniería ambiental). México DF. Universidad Nacional Autónoma de México. 2009. Varias p.

Herman-Hernández E. Estudio de la capacidad coordinante del diclofenaco sódico {[2-[2,6(diclorofenil)Amino]Fenilato]de sodio y los iones contaminantes Pb (II), Zn (II) y Mn (II)}. Tesis (Licenciatura en Químico farmacología). Puebla, México. Universidad de las Américas. 2004. Varias p.

Hernández-Barrios C. P. Tratamiento y disposición de medicamentos caducos y residuos de la industria farmacéutica. Tesis (Maestría en ingeniería ambiental) México DF. Universidad Nacional Autónoma de México. 1995. Varias p.

Pérez-González J. Diseño de procedimientos químicos para la elaboración de compuestos con actividad farmacológica diferente partiendo de las tabletas de ácido acetil salicílico caducas. Tesis (Licenciatura en Químico Farmacéutico Biólogo). México DF. Universidad Nacional Autónoma de México. 2006. Pp 24-27

Libros impresos

Conn P. M., Gebhart G. F. *Principios de la farmacología*. 1ª edición. Pennsylvania, EU. El manual moderno. 1991. Varias p.

Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 9ª edición. Secretaría de Salud, Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. 2008. Pp. 948-950, 1178-1180

Fieser F. L., Kenneth L. W. *Organic experiments*. 7ª edición. Massachusetts, USA. D.C. Health. 1992. Varias p.

Goodman-Gilman A. *The pharmacological basis of therapeutic*. 10ª edición. USA. McGraw-Hill. 2001. Varias p.

Goodman-Gilman A. *The pharmacological basis of therapeutic*. 12ª edición. USA. McGraw-Hill. 2003. Varias p.

Lee Ch. J., Lee L. H., Lu Ch. I. *Development and evaluation of drugs from laboratory trough licensure to market*. 2ª edición. EU. CRC. 2003. Pp 166

Mc Murry J. *Química orgánica* 7ª edición. México. GENGAGE Learning. 2008. Varias p.

Mohrig R. J., Hammond Ch. N., Morill T. C., Neckers D. C. *Experimental organic chemistry a balance approach. Macroscale and microscale*. 1ª edición. NY, USA. WH Freeman and Company. 1998. Varias p.

Montgomery D. C. *Diseño y análisis de experimentos*. 1ª edición. USA. Grupo editorial Iberoamericana. 1991. Pp 241-248

Pharmacopoeia European 5ª edición. Publicada el 15 de Junio de 2004. Vol. 2. Pp 1420-1422, 2184-2185.

Rácz I. *Drug formulation*. 1ª edición. Hungría. John Wiley and Sons. 1989. Varias p.

Remington J. P. *Farmacía*. 20ª edición. Buenos Aires, Argentina. Medica Panamericana. 2000. Pp. 9-21.

Taketomo-Carol K., Hodding-Jane H., Kraus-M. D., *Manual de prescripción pediátrica*. 14ª edición. Ohio, USA. Intersistemas Editores. 2008. Varias p.

REFERENCIAS ELECTRÓNICAS

Artículo de revistas electrónicas

Alatorre A. Reconoce ISSSTE robo de medicinas. Periódico Reforma [en línea] 30 de octubre 2011 [fecha de consulta 30 de octubre de 2011]. Disponible en:
www.reforma.com/nacional

Budnitz D.; Gellee R. Los medicamentos son la principal fuente de intoxicación infantil. Revista American Journal of Preventive Medicine [en línea] 04 Agosto 2009 [fecha de consulta 20 de octubre 2009]. Disponible en:
<http://hope.midieta.com/wirefeed.aspx?id=629705>

COFEPRIS. Medicamentos caducos ¡a limpiar botiquines!. Revista El Consumidor [en línea]. Noviembre 2007 [fecha de consulta 15 de octubre 2009] Disponible en:
http://www.profeco.gob.mx/revista/publicaciones/adelantos_07/7073%20medicamentos%20OKMM.pdf

Correa S. V.; Solá N. Los medicamentos vencidos ¿qué necesitamos saber? Boletín Informativo Centro de Información de Medicamentos (CIME) [en línea]. No. 9. Noviembre 2001 [fecha de consulta 7 de septiembre de 2009] Disponible en:
<http://cime.fcq.unc.edu.ar/vencimientosII.htm>

Kassian R. A. Los analgésicos antiinflamatorios no esteroideos. Revista Dolor Clínica y Terapia [en línea] vol.1. No. 2. Julio 2002 [fecha de consulta 21 de junio 2010]. Disponible en: <http://www.intramed.net/contenido/ver.asp?contenidoID=37292>

Liu Y., Wan K., Deng N., Wu F. Photodegradation of paracetamol in montmorillonite KSP suspension. Revista Reaction Kinetics, Mechanisms and Catalysis [en línea] vol. 99. No. 2. Enero 2010 [fecha de consulta 22 de julio de 2010]. Disponible en: <http://www.springerlink.com/content/11p70v18m7308wu8/>.

Montoya C. M. A., Aleman V. P., Isunza M. M., Ravelo M. E. H., Dumois N. R. Intoxicación mortal por acetaminofén (Informe del primer caso en México). Revista Médica IMSS [en línea] vol. 20 No. 3. Julio-Agosto 1982 [fecha de consulta 10 de noviembre 2009]. Disponible en: <http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IscScript=iah/iah.xis&src=google&base=LILAC&Slang=p&nextAction=lnk&expSearch=9288&indexSearch=ID>

Montoya C. M. A. Toxicología, Intoxicaciones por medicamentos. Colegio de Pediatras del Estado de Sonora A.C. [en línea] 02 de agosto 2004 [fecha de consulta 15 de noviembre 2009]. Disponible en: <http://www.copenson.org.mx/toxicologia/toximedicamentos.htm>

Quintana J. B., Miro M., Estela J. M., Cerda V. Automated On-Line Renewable Solid-Phase Extraction-Liquid Chromatography Exploiting Multisyringe Flow Injection-Bead Injection Lab-on-Valve Analysis. Revista Analytical Chemistry [en línea] vol. 78. No. 8. 15 Abril 2006 [fecha de consulta: 26 de enero 2011]. Disponible en: <http://www.springerlink.com.pbidi.unam.mx>

Rodríguez L. N. Resultados satisfactorios de las Jornadas de Medio Ambiente Saludable, en Durango. Revista Red Sanitaria [en línea] vol. 4. No. 15. Septiembre 2008 [fecha de consulta: 20 de Junio 2010]. Disponible en: www.salud.gob.mx/unidades/cofepris/RevistaRED/portada2008septiembre/Index_sep08.htm

Sarma S. P., Rao C. N., Surayanarayana M.V., Reddy P. P., Khaliluah M., Praveen Ch. Synthesis and characterization of potential impurities of the antimigraine drug rizatripan benzoate. Revista Synthetic Communications [en línea] vol. 38. No. 4. 2008 [fecha de consulta 3 de agosto 2010] Disponible en: <http://www.informaworld.com/smpp/title~content=t713597304>

Thompson S. M., Sinha S., Topp E. M., Camarda K.V. A molecular design approach to peptide drug stabilization. Revista Molecular Simulation [en línea] vol. 32. Nos. 3-4 Marzo-Abril 2007 [fecha de consulta 7 de agosto 2010]. Disponible en: <http://www.informaworld.com/smpp/content~db=all~content=a749241074>

Vladislavovna S., Torres L., Reyes H. Analgésicos antiinflamatorios no esteroides en la terapia del dolor. Revista Medica del Instituto Mexicano del Seguro Social [en línea] vol. 44. No. 6. Noviembre-Diciembre 2006 [fecha de consulta 20 de junio 2010].

Disponible en: <http://medigraphic.com/espanol/e-htms/e-imss/e-im2006/e-im06-6/em-im066k.htm>

Vlyssides A., Barampouti E. M., Stamatoglou A., Skouroumounis D. Fenton oxidation and biological treatment on pharmaceutical wastewater. Revista Ecology and the Environment [en línea] vol. 109. 2008 [fecha de consulta 12 de noviembre 2010]. Disponible en: www.witpress.com

Wang D. P., Chiou A. H. J., Lee D. K. T. Compatibility and stability of ceftazidime sodium and tenoxicam in 5% dextrose injection. Revista Am J Health-Syst Pharm [en línea] vol. 61. Septiembre 2004 [fecha de consulta 15 de julio de 2010]. Disponible en: <http://www.informaworld.com> ISSN: 1924-7

Wu Y., Dali M., Gupta A., Rafhavan K. Understanding drug-excipient compatibility: Oxidation of compound A in a solid dosage form. Revista Pharmaceutical Development and Technology [en línea] vol. 14. No. 5. Septiembre 2009 [fecha de consulta 3 de agosto 2010].

Disponible en: <http://www.informaworld.com/smpp/content~db=all~content=a914675755>

Revistas electrónicas

Gaceta del Senado [en línea] No. 195. Propositiones de los Ciudadanos Senadores: Guillermo Tamborrel Suárez y Ernesto Saro Boardman, del Grupo Parlamentario del Partido de Acción Nacional. Gaceta del Senado, 21 de febrero de 2008 [fecha de consulta 27 de octubre de 2009].

Disponible en:

<http://www.senado.gob.mx/index.php?ver=sp&mn=2&sm=2&id=7302&lg=60>

Periódico La Jornada [en línea] No. 63. Números Medicinas: Mercado y Salud. La Jornada, 27 de junio de 2005 [fecha de consulta 23 de junio 2010]. Disponible en: <http://www.jornada.unam.mx/2005/06/27/secara.html>.

Revista RED SANITARIA [en línea]. Vol. 4. No. 15. En Guanajuato, resultados satisfactorios en la recolección de medicamentos caducos. Red Sanitaria, septiembre 2008 [fecha de consulta 20 de Junio 2010]. Disponible en: www.salud.gob.mx/unidades/cofepris/RevistaRED/portada2008septiembre/Index_sep08.htm

Página electrónica de SIDUS [en línea]. El Paracetamol a través de los años. SIDUS [fecha de consulta 7 de octubre 2009].

Disponible en: <http://www.tafirol.com/?cld=80>

Periódico Reforma [en línea] No. Curan al país marcas de 40 años por tradición y costo. Reforma, 26 de abril 2007 [fecha de consulta 24 de junio 2010]. Disponible en: [www.http://mx.invierta.com/aprendermas/noticias.aspx?idNoticias](http://www.invierta.com/aprendermas/noticias.aspx?idNoticias)

Libro electrónico

Kümmerer K. Pharmaceuticals in the Environment: Sources, Fates, Effects and Risks, [En línea], Berlin, Alemania. Springer Verlag, 2008 [fecha de consulta 20 de febrero 2011] Capítulo 1. Pharmaceuticals in the Environment – A Brief Summary. Disponible en: <http://www.springerlink.com.pbidi.unam.mx:8080/content/978-3-540-74663-8/#section=229123&page=4&locus=47>

Documento presentado en congreso en línea

Politi M. P.; Equipo Interdisciplinario de Oncología. Medicamentos más allá de su fecha de vencimiento. En: Cátedra de Farmacología F. Medicina Primera Parte [en línea] (2º, Septiembre 2002, Buenos Aires, Argentina) [fecha de consulta 20 de octubre 2009]. Disponible en: <http://www.cancerteam.com.ar/poli094.html>