

01177
6



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

PROGRAMA DE POSGRADO EN INGENIERÍA
CAMPO DE CONOCIMIENTO: INGENIERÍA AMBIENTAL
(CAMPO DISCIPLINARIO: RESIDUOS PELIGROSOS)

*"TRATAMIENTO DE MEDICAMENTOS CADUCOS POR PROCESOS
FISICOQUÍMICOS PARA POSTERIOR DISPOSICIÓN SEGURA.
CASO DE ESTUDIO: TRANSFORMACIÓN DE ANTIBIÓTICOS
 β -LACTÁMICOS"*

TESIS

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:
MAESTRO EN INGENIERÍA
(AMBIENTAL)

PRESENTA:

Q.I. GUILLERMO ENCARNACIÓN AGUILAR

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

DIRIGIDA POR: DRA. GEORGINA FERNÁNDEZ VILLAGÓMEZ

CIUDAD UNIVERSITARIA

JUNIO 2002



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AGRADECIMIENTOS

Esta obra fue posible a través de un trabajo en equipo, del esfuerzo de varias personas que en diferentes grados contribuyeron a la elaboración de la misma, todas ellas importantes. Cada página representa un esfuerzo en conjunto de aquellos que de forma incondicional, aportaron un pensamiento, una letra, una corrección, alguna palabra, su silencio, algún regaño, pero sin duda, una inspiración que ordenara mis pensamientos para convertirlos en palabras que terminaran en la presente investigación. A todos ellos, con gratitud en mi corazón, les reconozco por su enorme contribución, apoyo, esfuerzo, motivación y entusiasmo, pues les digo que este trabajo también es suyo, que juntos lo logramos.

A ustedes amados Padres que con su apoyo incondicional, amor, apoyo económico, motivación y muchas otras cosas, me impulsaron a alcanzar metas mayores, les agradezco profundamente, y les digo que esta meta alcanzada también es suya, lo logramos.

A ti mi muy amada esposa, porque cuando hubo desvelos, cansancio, desánimo, tristeza, alegría y más, estuviste a mi lado con comprensión, amor, oración, motivación, exhortación y sobre todo con palabras de aliento y apoyo, sí a ti mi fiel esposa infinitas gracias, este logro también es tuyo.

A usted Dra. Georgina Fernández Villagómez que con mucha paciencia, dirección acertada, correcciones, sinceridad, tiempo, capacitación, animo, y sobre todo por su gran interés en mi formación y realización de esta tesis, muchas gracias, este triunfo también es suyo.

A todos ustedes miembros del Jurado: Dr. Rafael Castillo, Dra. María Teresa Orta, M. en C. Constantino Gutiérrez y Dr. Thangarasu Pandiyan, que afinaron el presente trabajo con sus acertados comentarios, por su dedicación a leer el presente, realizando aportaciones que han enriquecido este trabajo, el cual es también su trabajo, por todo su apoyo gracias.

A mi pastor Daniel Rangel Ramos que siempre me apoyo, que oro por mi, y que siempre tuvo palabras sabias para mi, a ti que eres mi buen amigo, también gracias, esto es tuyo también.

A todos mis compañeros y hermanos que con sus comentarios, bromas, alegría y orientación logramos acabar, gracias a todos ustedes.

Finalmente, a ti Amado Dios Altísimo que has puesto en mi camino a tan honorables personas, que en la soledad, siempre tuviste palabras de aliento, de alegría, de fortaleza, de amor y de poder. Que has sido todo para mi, que has sido la principal motivación para alcanzar este triunfo según tu propósito, que siempre tuviste tu brazo en mis hombros para decirme adelante yo estoy contigo, si Padre, tú eres quién permitiste que todo sucediera, por esto te digo que principalmente este logro es en, por y

para ti, con toda la profundidad de mi corazón, mente y alma te digo muchas gracias, y te expreso el siguiente pensamiento:

SEÑOR: Soy una cáscara llena de polvo,
Pero animada por un alma invisible y racional y
Renacida por el invisible poder la gracia.
Pero no soy objeto alguno de alto precio,
Sino quien no tiene nada ni es nada,
Aunque he sido elegido por ti desde la eternidad,
Entregado a Cristo y nacido de nuevo.
Estoy profundamente convencido del mal y
la miseria de mi estado de pecado,
de las vanidad de las criaturas,
pero también de la suficiencia de Cristo.

Cuando tú me guías, quiero controlarme yo mismo.
Cuando tú debes ser soberano, quiero gobernarne solo.
Cuando tú cuidas de mí, me creo suficiente.
Cuando debo depender de lo que me das, recurro a lo mío.
Cuando debo someterme a tu providencia, sigo mi voluntad.
Cuando debo estudiar, amar, honrar, confiar en ti,
me sirvo mismo.

Fracaso y corrijo tus leyes para que se adapten a mí
Y en vez de a ti busco la aprobación humana
Y soy por naturaleza un idólatra.
Señor, mi principal propósito es

hacer que mi corazón vuelva a ti.

Convénceme de que no puedo ser mi propio Dios o
Hacerme feliz a mí mismo,
Ni ser mi propio Cristo para restaurar mi gozo,
Ni mi propio Espíritu que me enseñe, me guíe y me gobierne.

Ayúdame a ver que la gracia hace todo eso por medio
De providencial aflicción,
Porque cuando mi crédito es bueno, tú me humillas;
Cuando las riquezas son mi ídolo, tú haces que vuelen;
Cuando el placer es mi todo, tú lo cambias en amargura.
Quítame mi ojo aventurero, mi oído curioso, mi apetito
Codicioso, mi corazón lascivo;
Muéstrame que nada de esas cosas
Pueden sanar una conciencia herida,
o sostener una estructura que se derrumba,
o retener un espíritu que se va.

Llévame entonces a la cruz y déjame allí.

- RESUMEN -

El presente trabajo tiene como objeto proponer diferentes alternativas de tratamiento para medicamentos caducos del tipo antibióticos β -lactámicos, mediante procesos fisicoquímicos en ensayos de laboratorio. Para ello se estableció el estado del arte en que se encuentra el manejo de medicamentos caducos, así como las diferentes propuestas de tratamiento.

Los medicamentos caducos están regulados en nuestro país por la Ley General del Equilibrio Ecológico y la Protección al Ambiente (LGEEPA), su reglamento y las normas ecológicas, así como por la Ley General de Salud. No obstante al marco normativo, no existe en nuestro país una legislación específica para su manejo. La gravedad del problema en el manejo de medicamentos caducos, no es solo los residuos generados por la rama farmacéutica, que representan un pequeño porcentaje, sino que los mayores generadores de medicamentos caducos son las fuentes no puntuales con el 16 % del total generado por este ramo.

Un mal manejo de los medicamentos caducos puede traducirse en la contaminación de cuerpos de agua, problemas de intoxicación de niños y pepenadores, etc.

La manera en que se determina la fecha de caducidad de un fármaco es por medio de pruebas de estabilidad acelerada. Un fármaco estable alcanza su periodo de caducidad a los 5 años de haberse producido.

En función de los principios de estabilidad de los fármacos, las rutas de degradación química y física, y el metabolismo de los mismos en el organismo, se establecieron las bases para el tratamiento de medicamentos caducos.

Según la relación de medicamentos identificados en las solicitudes para disposición final durante el año de 1990, los grupos de medicamentos que en mayor cantidad se presentaron fueron los del tipo, vitamínico, biológico, analgésico y antibióticos. Los tres primeros en general no requieren de tratamiento, ya que son sustrato para los microorganismos.

En la proposición de diferentes alternativas de tratamiento para medicamentos caducos del tipo antibióticos β -lactámicos, se requirió de la selección de un modelo experimental, como una herramienta de ayuda para el proceso de experimentación. Se realizaron dos experimentos que siguieron el modelo experimental, uno para medicamentos caducos en particular y el segundo caso para una mezcla.

El modelo utilizado fue un arreglo de cuadrado latino de tamaño 6 x 6, siendo los dos factores que se bloquearon los siguientes: un bloque de seis medicamentos caducos seleccionados y el otro de seis diferentes tiempos, con 6 tratamientos seleccionados al azar, todo esto resultó en 36 ensayos más sus réplicas, dando un total de 72 ensayos de laboratorio que se probaron.

todo ello teniendo como unidad experimental tubos de ensaye. La variable respuesta fue el uso del método de análisis cualitativo DAB 9.

Los medicamentos caducos utilizados en la experimentación fueron los siguientes: Amoxicilina, Penicilina V, Dicloxacilina, Bencilpenicilina procaína con Bencilpenicilina cristalina, Penicilina G Benzatínica y Ceftriazona.

Los resultados obtenidos de la experimentación son los siguientes: del experimento 1 y del análisis de costos se obtuvo que la hidrólisis en general es eficiente para tratar medicamentos caducos del grupo de los β -lactámicos, no obstante, la mejor opción es la hidrólisis en medio alcalino y esto a $\text{pH} = 8$. En el caso del experimento 2, que se aplicó a una mezcla se obtuvieron los mismos resultados que en el experimento 1.

Finalmente se obtuvo que el costo de tratar una tonelada de medicamentos caducos del tipo β -lactámico es de aproximadamente \$4628.14 por Ton. (en el caso de tratar un medicamento en particular), y para una mezcla de \$3579.24 por Tonelada.

INDICE TEMATICO

	Páginas
LISTA DE FIGURAS	i
LISTA DE FOTOS	ii
LISTA DE TABLAS	iii
I. INTRODUCCIÓN	1
1.1 Situación de los residuos especiales y residuos peligrosos	1
1.1.1 Marco legal en México	1
1.1.2 Marco legal en otros países	3
1.1.3 Manejo y disposición de los residuos de la industria farmacéutica y medicamentos caducos en México	4
1.1.4 Consecuencias de un mal manejo de los medicamentos caducos	8
1.2 Situación de la industria farmacéutica en México	9
1.2.1 La industria farmacéutica en México	9
1.2.2 Fuentes principales de generación de medicamentos caducos	10
1.3 Objetivos	12
1.3.1 Objetivo general	12
1.3.2 Objetivos particulares	12
II. TECNOLOGÍAS DE TRATAMIENTO PARA MEDICAMENTOS CADUCOS Y DISPOSICIÓN FINAL	13
2.1 Principios de estabilidad de los medicamentos	13
2.1.1 Historia de los medicamentos	13
2.1.2 Principales grupos de medicamentos	14
2.1.3 Principios de la caducidad de los medicamentos	15
2.1.4 Cinética química y estabilidad de los medicamentos	16
2.1.5 Acción farmacológica	22
2.2 Tratamientos de fármacos y medicamentos caducos	28
2.2.1 Principales grupos de medicamentos	28
2.2.2 Manejo de medicamentos caducos	29
2.2.3 Procesos fisicoquímicos para estabilización de medicamentos caducos	31
2.2.3.1 Tratamientos y características químicas de los principales medicamentos caducos reportados	32

2.2.3.2	Tecnologías de estabilización / solidificación	61
2.2.3.3	Drenaje	63
2.2.4	Procesos térmicos de estabilización de medicamentos caducos	63
2.3	Métodos de disposición para residuos farmacéuticos y medicamentos caducos	65
2.4	Técnicas de identificación de antibióticos de β -lactámicos	69
III.	MATERIALES Y METODOS	78
3.1	Diseño del experimento	78
3.2	Pruebas de laboratorio para desactivación de β -lactámicos	89
IV.	RESULTADOS Y DISCUSIÓN	101
4.1	Experimento 1	101
4.2	Experimento 2	104
4.3	Análisis estadístico	105
4.4	Propuestas de alternativas de tratamiento	106
V.	CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	108
VI.	BIBLIOGRAFÍA	118
VII.	ANEXOS y GLOSARIO	123

LISTA DE FIGURAS

FIGURA No.

1. Generación de residuos peligrosos de acuerdo al ramo industrial
2. Diagrama de flujo del manejo de los residuos de la industria farmacéutica mexicana
3. Procedimiento que realiza el D.D.F (actualmente G.D.F) para el tratamiento y disposición de residuos de la industria farmacéutica
4. Secuencia de eventos en una administración oral
5. Esquema global de las reacciones más importantes de la biotransformación
6. Estrategias básicas para el manejo óptimo de medicamentos caducos
7. Diagrama de flujo para el manejo de residuos de la industria farmacéutica y medicamentos caducos
8. Interrelaciones de opciones de manejo de residuos peligrosos
9. Principales rutas de transformación que siguen las penicilinas
10. Procesos térmicos
11. Resumen de la técnica de identificación de penicilinas y cefalosporinas DAB 9
12. Procedimiento para el manejo de β - lactámicos
13. Ejemplo de etiquetado de tubos de ensaye
14. Resumen de la metodología utilizada en la experimentación

LISTA DE FOTOGRAFÍAS

Número de Fotografía	Pág
1. Unidades experimentales seleccionadas	82
2. Medicamentos caducos seleccionados del tipo β - lactámicos	88
3. Fármacos caducos sin envase secundario	92
4. Los 72 tubos de ensaye con 0 002 g de muestra	93
5. Agitación manual para promover la reacción de inactivación de los β - lactámicos seleccionados	94
6. Paso final de la técnica de identificación DAB 9	95
7. Coloraciones obtenidas según la técnica de identificación DAB 9 para el tiempo $t= 20$ min.	95
8. Coloraciones obtenidas según la técnica de identificación DAB 9 para el tiempo $t= 40$ min.	96
9. Coloraciones obtenidas según la técnica de identificación DAB 9 para el tiempo $t= 60$ min.	97
10. Coloraciones obtenidas según la técnica de identificación DAB 9 para el tiempo $t= 80$ min.	97
11. Coloraciones obtenidas según la técnica de identificación DAB 9 para el tiempo $t= 100$ min.	97
12. Coloraciones obtenidas según la técnica de identificación DAB 9 para el tiempo $t= 120$ min.	98
13. Acondicionamiento de las presentaciones farmacéuticas tabletas y comprimidos	99

LISTA DE TABLAS

TABLA No.

1. Aportación porcentual de la estructura productiva de la industria química al PIB del giro
2. Algunos grupos funcionales sujetos a hidrólisis
3. Algunos grupos funcionales sujetos a auto-oxidación
4. Tipos de administración de medicamentos
5. Tipos de medicamentos identificados en las solicitudes de disposición final, GDF 1990.
6. Tratamientos propuestos para medicamentos caducos del tipo vitamínico
7. Vacunas, toxoides y otros productos biológicos complejos
8. Tratamientos propuestos de medicamentos caducos para productos biológicos
9. Salicilatos más comunes
10. Derivados de la pirazolona
11. Tratamientos propuestos para medicamentos caducos del grupo de los analgésicos
12. Principales derivados de la penicilina
13. Principales derivados de las cefalosporinas
14. Principales derivados de las tetraciclinas
15. Tratamientos propuestos para medicamentos caducos del grupo de los antibióticos
16. Tecnologías de estabilización / solidificación
17. Métodos de tratamiento y disposición para medicamentos caducos
18. Opciones de disposición para diferentes categorías de clasificación

19. Principales métodos generales de análisis
20. Métodos de identificación de antibióticos β -lactámicos: penicilinas
21. Identificación de penicilinas por la prueba positiva a sodio
22. Resumen de tratamientos seleccionados
23. Identificación de penicilinas y cefalosporinas. método DAB 9
24. Diseño de cuadrado latino 6 x 6 propuesto para el tratamiento de medicamentos caducos del tipo β -lactámicos
25. Diseño de cuadrado latino 6x6 que se siguió durante la experimentación
26. Resumen de resultados del experimento 1 según el arreglo cuadrado latino 6x6
27. Arreglo experimental del experimento 2 para el tratamiento de una mezcla de antibióticos β -lactámicos
28. Resumen de observaciones obtenidas del tratamiento de una mezcla de β -lactámicos caducos
29. Propuestas de alternativas de tratamiento con análisis de costos

I. INTRODUCCIÓN

1.1 SITUACIÓN DE LOS RESIDUOS ESPECIALES Y RESIDUOS PELIGROSOS

1.1.1 Marco legal en México

Uno de los desafíos más importantes en México en el ámbito ambiental, es el manejo de los residuos peligrosos y especiales, dada sus características de peligrosidad, de no hacerlo en forma adecuada se tendrán repercusiones en el ambiente (Hernández- Barrios, 1995).

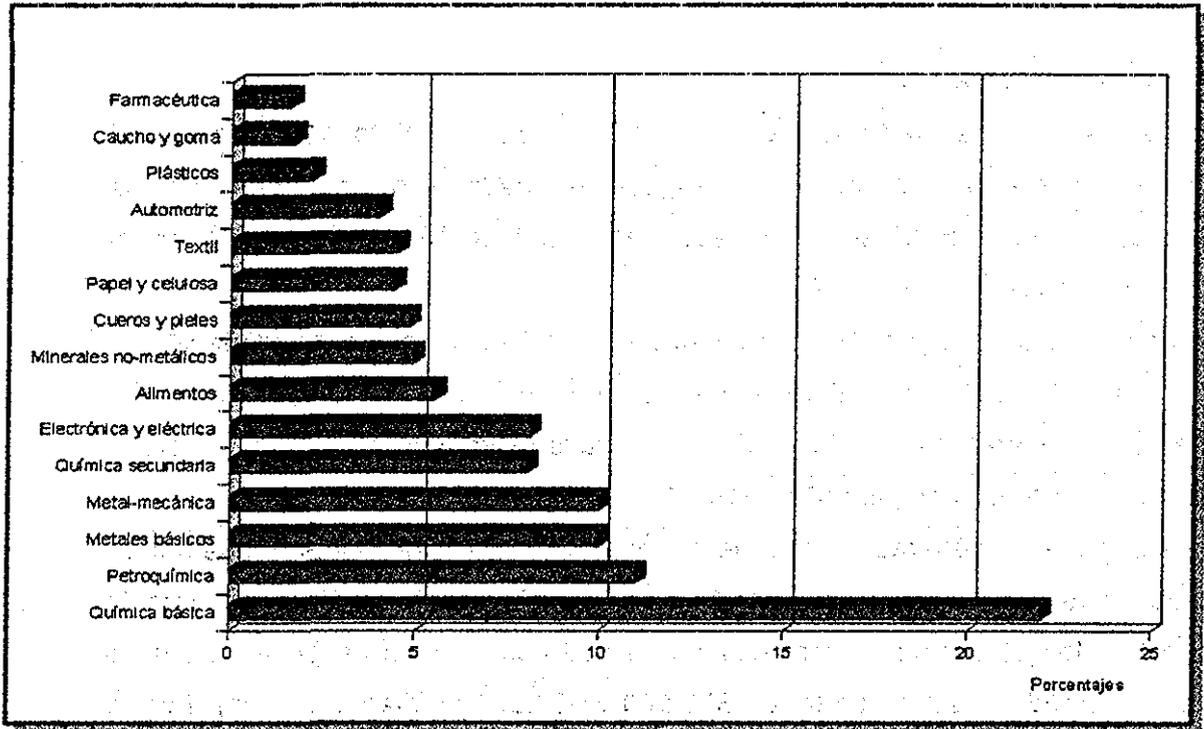
Una de las fuentes de generación de residuos peligrosos es el sector industrial con el 89% de las 425,689 Ton del total que se generan en el país, se estima que diariamente se generan 14,500 Ton / día de residuos peligrosos en el país, y solo el 15% recibe un manejo adecuado (Cortinas, 1993).

Se estima que la generación total de residuos peligrosos de origen industrial en México asciende a un volumen aproximado de ocho millones de toneladas anuales, lo que no incluye los jales mineros, residuos que también pueden ser peligrosos y que se producen en grandes cantidades (entre 300,000 y 500,000 toneladas diarias). Por su parte, la infraestructura y los sistemas de manejo en operación son sumamente precarios.

http://www.ine.gob.mx/upsec/programas/prog_rip/cap-1.htm#inven

La Figura 1 presenta un cuadro que muestra la generación de residuos peligrosos por ramo industrial.

Por tal motivo se ha desarrollado un marco legal en México, el cual está constituido por las Disposiciones Constitucionales, las Leyes Federales, los Reglamentos y las Normas Oficiales Mexicanas. Según la Norma Oficial Mexicana NOM-052-ECOL-1993 expedida por la Secretaria de Desarrollo Social (SEDESOL), un residuo es considerado *peligroso* cuando se encuentre listado en la norma como lo indica el Anexo 1, o bien presente características específicas, tales como, Corrosividad, Reactividad, Explosividad, Toxicidad, Inflamabilidad y/o Biológico- infeccioso, según lo establece un código general de clasificación llamado CRETIB ver Anexo 2 (Hernández- Barrios, 1995).



Fuente: Dirección General de Materiales, Residuos y Actividades Riesgosas. INE

Figura 1. Generación de residuos peligrosos de acuerdo al ramo industrial

Los residuos derivados por la industria farmacéutica y los medicamentos caducos son regulados por el Reglamento de la Ley General del Equilibrio Ecológico y la Protección al Ambiente en materia de Residuos Peligrosos publicada en el Diario Oficial de la Federación (DOF, 28 de noviembre de 1988) y modificada el 13 de diciembre de 1996, en el Reglamento, Capítulo III, Artículo 41 que textualmente dice:

“Cuando los productos de origen industrial o de uso farmacéutico en cuyos envases se precise 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 de dichos productos serán responsables de que su manejo se efectúe de conformidad con lo dispuesto en el Reglamento y en las normas técnicas ecológicas correspondientes”.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

La Ley General de Salud también regula y contempla la destrucción de medicamentos caducos en los Artículos 233, 404 fracción X y el 414, los cuales dicen: "Quedan prohibidos la venta y suministro de medicamentos con fecha de caducidad vencida".

El aseguramiento de objetos, productos o sustancias, tendrá lugar cuando se presuma que pueden ser nocivos para la salud de personas o carezcan de los requisitos esenciales que se establecen en esta ley. La autoridad sanitaria competente podrá retenerlos o dejarlos en depósito hasta que se determine su destino, si el dictamen indica que no es nocivo pero que carece de los requisitos establecidos por la ley, se concederá al interesado un plazo de hasta 30 días para tramitar los requisitos omitidos. Si del dictamen resulta ser nocivo, se dan 30 días con observancia de garantía para someter el bien a un tratamiento que haga posible su legal aprovechamiento para disponerlos en donde la autoridad señale."

Incluso la propia ley en el Artículo 420 establece sanciones a quienes violen estas disposiciones con multas de mil hasta cuatro mil veces el salario mínimo general vigente.

1.1.2 Marco Legal en otros países

En los Estados Unidos de Norteamérica los residuos peligrosos están regulados por medio del Acta de Recuperación y Conservación de Recursos (RCRA) bajo la dirección de la Agencia de Protección Ambiental, U.S. EPA (David y Cromwell, 1991). Otra instancia Gubernamental es el US Department of Transportation DOT que junto a la otra instancia (USEPA) regulan los residuos químicos por sus características peligrosas o tóxicas en el Code of Federal Regulations 40 CFR-260 a 270, No obstante los medicamentos caducos no se consideran agentes químicos contaminantes los cuales tengan que ser dispuestos en forma especial (Reinhardt y Gordon, 1991).

En la Comunidad Europea las farmacias, los visitantes médicos y los hogares se consideran como generadores de residuos peligrosos de tipo industrial (industria farmacéutica), la gente regresa los medicamentos caducos a las farmacias (Morelli, 2000).

1.1.3 Manejo y disposición de los residuos de la industria farmacéutica y medicamentos caducos en México

En nuestro país, el sector industrial farmacéutico se encuentra en un 66.4% en la ZMCM, y el 33.6% restante se distribuye en provincia en estados como Jalisco, Puebla, Querétaro, Morelos y Coahuila. Sus procesos productivos son regulados por lo que se conoce como Buenas Prácticas de Manufactura GMP'S, esto debido al alto nivel de calidad requerido para sus productos de consumo humano. Sin embargo existe una mínima generación de residuos peligrosos por las características de toxicidad que presentan, principalmente por los lotes rechazados por aseguramiento de calidad y los lotes de productos que caducan en los almacenes de la empresa. Según la CANIFARMA estos residuos son incinerados ó dispuestos en confinamiento controlado o aún en rellenos sanitarios. (CANIFARMA, 1994). A estos medicamentos deberán realizarse pruebas de toxicidad especificadas en las NOM-052-ECOL-1993 y la NOM-053-ECOL-1993 (CANIFARMA, 1994).

La Secretaria de Salud (SS) y el Instituto de Ecología (INE/ área de residuos peligrosos) son las dos instancias federales que intervienen para el tratamiento y disposición de estos residuos, de acuerdo al siguiente protocolo de acción:

1. La empresa da aviso a las autoridades correspondientes de que cuenta con uno o varios lotes de medicamentos caducos dentro de sus instalaciones y se les asigne un verificador oficial.
2. Posteriormente se procede a verificar los medicamentos o principios activos de acuerdo al grupo de acción terapéutica al que pertenecen. El manejo que proceda estará de acuerdo al manual de Procedimientos de Destrucción e Inactivación propia de cada empresa y autorizado por la Secretaria de Salud.
3. Primero se separa la forma medicinal de su(s) material(es) de empaque, para un manejo independiente

4. Se realiza por parte de la empresa una caracterización de sus residuos según el código CRETIB, esto para indicar al verificador si son peligrosos o no.
5. Para residuos peligrosos deberán colocarse en un contenedor especial, pasar a molienda (para formas sólidas como tabletas) darle un tratamiento químico o bien encapsularlos con polímeros, para ser trasladados al sitio de disposición final según la autoridad. Actualmente sólo se inactivan por la Secretaría de Salud aquellos medicamentos que pertenecen a los siguientes grupos: Antibióticos, Psicotrópicos, Oncológicos y Hormonales.
6. Los residuos no peligrosos, son considerados residuos especiales, se turna su tratamiento a la Dirección General de Servicios Urbanos del DDF (actualmente GDF) en el caso de la ciudad de México (CENAPRED/ INE, 1997) ver Figuras 2 y 3



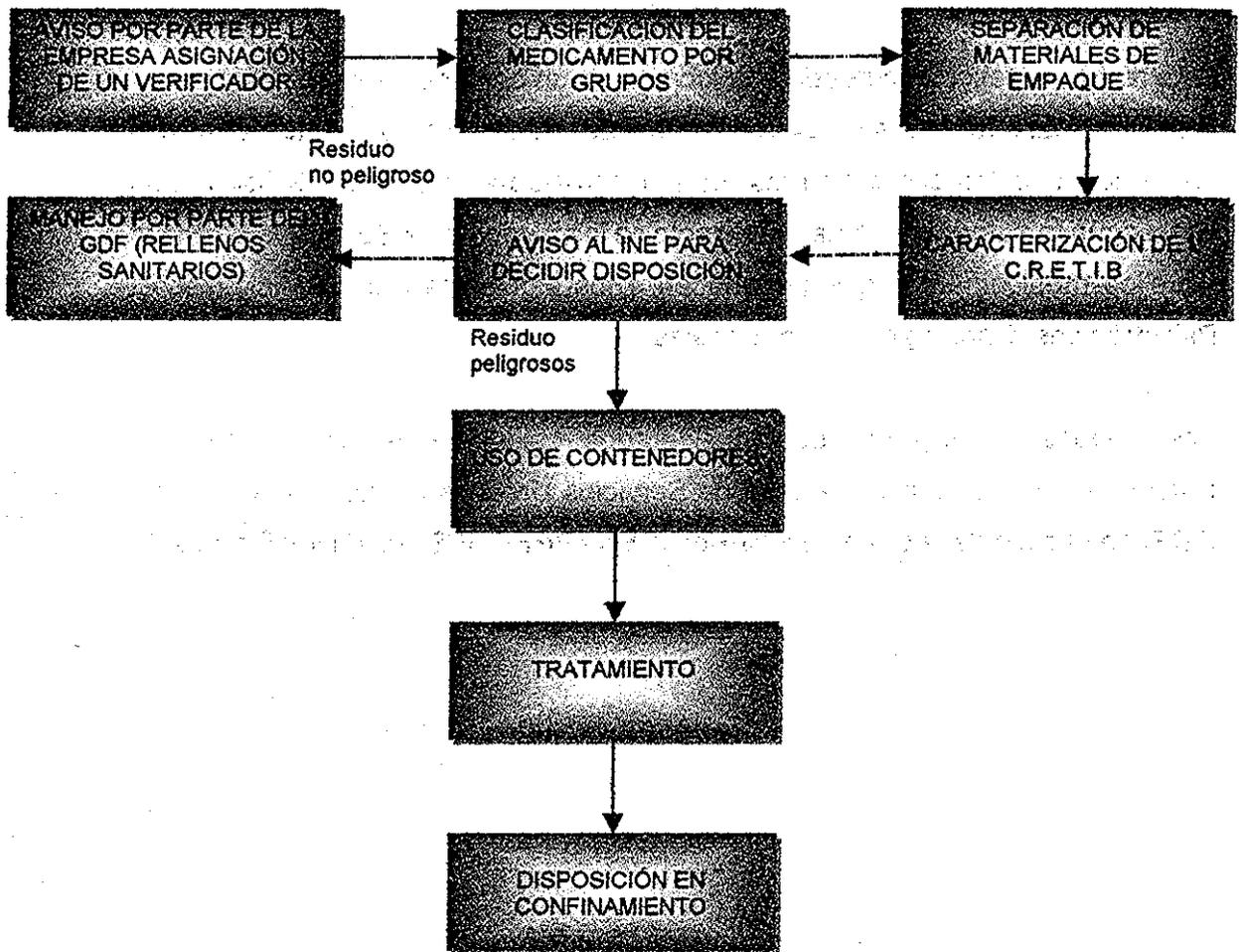


Figura 2. Diagrama de flujo del manejo de los residuos de la industria farmacéutica mexicana

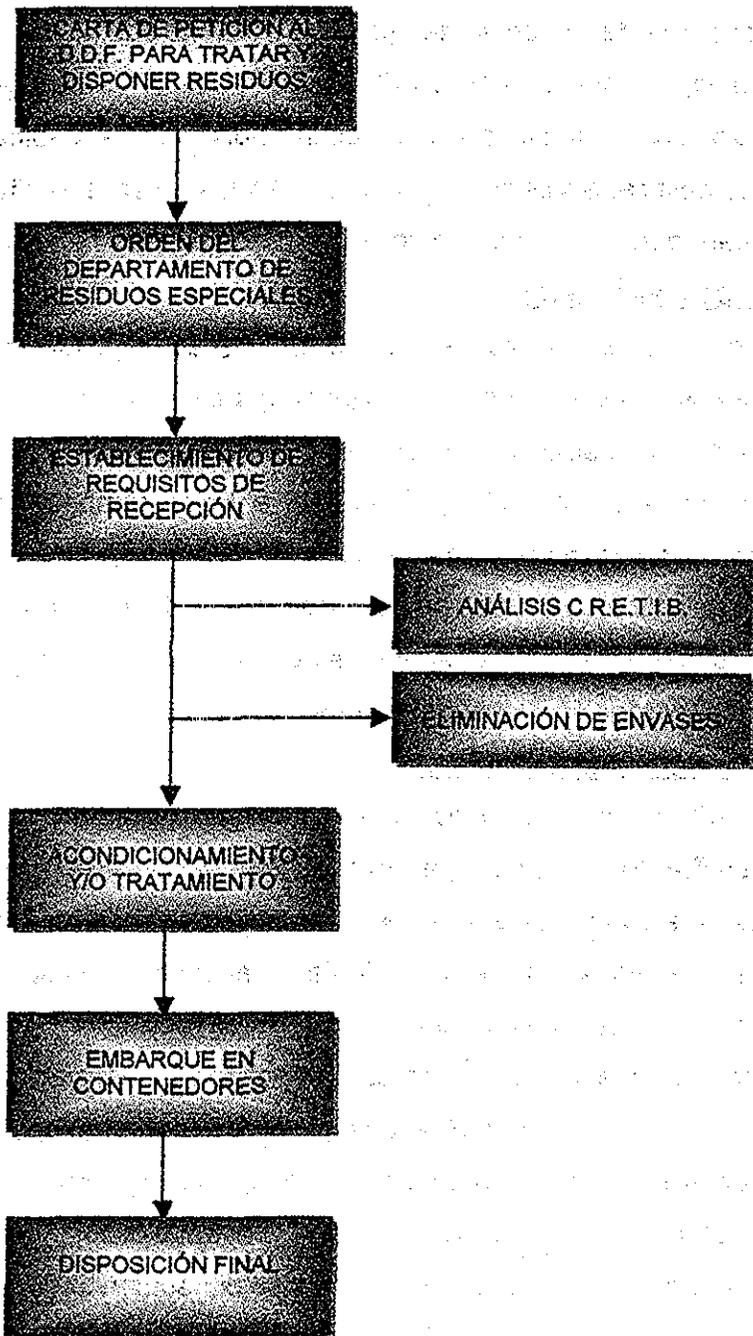


Figura 3. Procedimiento que realiza el D.D.F (Actualmente G.D.F) para el tratamiento y disposición de residuos de la industria farmacéutica

1.1.4 Consecuencias de un mal manejo de los medicamentos caducos

En general, los medicamentos caducos no representan una amenaza seria para la salud o el ambiente. No obstante una disposición no adecuada de los tales, es peligroso si éstos llegan a contaminar los abastecimientos o fuentes de agua que utilizan las comunidades o la vida salvaje. Además si se dispone los medicamentos caducos como basura doméstica, existe el riesgo de que en los rellenos sanitarios sean tomados por los pepenadores y los niños, causando por ende alguna intoxicación. (www.drugdonations.org)

Existen algunos medicamentos que al alcanzar su caducidad se convierten en un riesgo de salud pública. Los principales riesgos a la salud son:

- La contaminación de las fuentes de agua para consumo humano.
- La incineración de medicamentos a bajas temperaturas o en contenedores abiertos puede liberar gases tóxicos a la atmósfera.
- Los antibióticos no biodegradables, antineoplásicos y desinfectantes al desecharse en el drenaje inhiben el crecimiento de las bacterias que realizan la biodegradación de aguas residuales.

(www.drugdonations.org/)

Herb Buxton, quién es coordinador del programa hidrológico de sustancias tóxicas en Trenton, N.J. Estados Unidos dice: " Algunos antibióticos pueden ser menos efectivos para cumplir su acción terapéutica en el hombre, sí éstos están en contacto con las bacterias en el ambiente, causando resistencia de las mismas" (<http://webmd.lycos.com/content/article/1728.58159>)

Robert Fakelmann, director de la Facultad de Farmacia del Centro Médico de la Universidad Hackensack en Hackensack, N.J. Estados Unidos dice: "Algunos fármacos son peligrosos si se administran en el organismo caducados por varias razones: Ciertos medicamentos, incluyendo la aspirina y los antibióticos, tales como la tetraciclina, doxiciclina y minociclina, son peligrosos si se consumen después del día de caducidad" Según Jennifer Bair, farmacéutico en el Hospital Conmemorativo de Richland Palmetto en Columbia, S.C., las aspirinas y la tetraciclina son tóxicas para los riñones después de dos a tres meses que se alcanzo el tiempo de caducidad (http://ww1.onhealth.com/conditions/in-depth/item/item.57004_1_1.asp)

1.2 SITUACIÓN DE LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA EN MÉXICO

1.2.1 La industria farmacéutica en México

El sector manufacturero sigue manteniéndose como una de las actividades económicas más importantes del país, al representar el 20.1 % del Producto Interno Bruto Nacional (PIB). Del mismo modo, la industria química se constituye una de las industrias más dinámicas del sector. Sin embargo, en el período comprendido entre 1989 y 1995 se registró una disminución de la producción bruta total en valores básicos del 10% aproximadamente; aunque en el período 1993-1994, se recuperó cerca del 6% de la productividad industrial. Las estructuras productivas denominadas "Productos Farmacéuticos, Química Básica y Artículos de Plástico" contribuyen con las mayores aportaciones al PIB de la industria química (ver Tabla 1).

Tabla 1. Aportación porcentual de la de la estructura productiva de la industria química al PIB del giro

Estructura Productiva	Composición % del PIB de la Industria Química
Productos farmacéuticos	19.4
Química básica	15.8
Artículos de plástico	14.7
Resinas sintéticas y fibras artificiales	12.6
Otros productos químicos	12.3
Jabones, detergentes y cosméticos	11.9
Productos de hule	6.01
Petroquímica básica	5.2
Fertilizantes	2.1

Fuente: Comisión Ambiental Metropolitana, 1998

* PIB a precios corrientes

En México la industria farmacéutica está constituida por los siguientes sectores: Fármaco químicos (materias primas) los cuales pueden ser naturales ó sintéticos, Medicamentos de uso humano o veterinario como son los alópatas, homeópatas y herbolarios, equipo médico y equipo para diagnóstico, y productos auxiliares para la

salud (PAPS) como son: material de curación, higiénicos y productos odontológicos (http://www.mexico-businessline.com/sectorial/farmaceutica_1.html)

La estructura del mercado farmacéutico en México según Bancomext se observa en el Anexo 4, donde las empresas que están de líderes en México son: Hoechst Ma Roussel, Glaxo Wellcome, Boehring I./Promeco, Syntex - Roche, Wyeth y Janssen, ninguna de ellas tiene más del 8% en el mercado (www.mexico-businessline.com/sectorial/). Asimismo en el Anexo 5 se presenta el panorama del mercado farmacéutico mexicano en 1997.

Los principales laboratorios multinacionales en México se encuentran presentes coexistiendo con los nacionales, abasteciendo el 90% del mercado doméstico. Más de 400 establecimientos dan empleo a aproximadamente 40,000 trabajadores, donde los grandes establecimientos generan el 60% de esos puestos de trabajo (http://www.mexicobusinessline.com/sectorial/farmaceutica_7.html)

Las exportaciones del mercado farmacéutico nacional son estimadas en 200 mmd para fármacos químicos y de 300 mdd para medicamentos en 1997, por otro lado las importaciones se estiman en 700 mdd para farmacoquímicos y de 400 mdd para medicamentos en ese mismo año según lo indica Bancomext en el Anexo 6, esto indica que en ese mismo año se importó más materia prima de lo que se exportó, así mismo se importó más medicamentos de lo que se exportó (CANIFARMA, 1997). Para una lista detallada de las principales importaciones y exportaciones mexicanas de medicamentos reportadas por World Trade Atlas ver Anexos 7 y 8.

1.2.2 Fuentes principales de generación de medicamentos caducos

Las fuentes generadoras de medicamentos caducos y de residuos farmacéuticos se observan siguiendo el proceso productivo y la comercialización de las formas medicadas ver Anexo 9, la generación estimada de residuos peligrosos de la rama farmacéutica es de 1.2 ton/año (INE/SEMARNAP, 1996). Se estima que se generan 647.33 Ton/año de residuos peligrosos por el sector manufacturero, 3.0 Ton/año por el sector comercio, 4.0 Ton/año por el sector de servicios comunales y sociales y 1.28 Ton/año por un sector desconocido, resultando de esto 655.61 Ton/año de residuos peligrosos generados en 1996 (INE-SEMARNAT/ CENAPRED-SEGOB, 1997)

De aquí se puede observar que las fuentes principales de medicamentos caducos son: el sector manufacturero como la U.S. EPA lo muestra en el Anexo 8, cuando aseguramiento de la calidad rechaza algunos lotes, y si no existe reprocesamiento, son mantenidos en el almacén hasta alcanzar su caducidad. El sector comercio, cuya principal actividad es la de colocar los productos farmacéuticos en hospitales, sanatorios, y en los hogares, en dado caso de que un medicamento alcance su caducidad dentro de sus instalaciones, podrá ser devuelto al distribuidor comercial si son varias unidades, de otra forma pasan a ser parte de sus residuos municipales. El sector servicios comunales y sociales, se refiere al sector salud que es el principal receptor de medicamentos donde los residuos farmacéuticos y medicamentos se mezclan con otro tipo de residuos provenientes de diversas actividades. Por un sector desconocido, donde podemos encontrar las casas habitación, donde los medicamentos caducos son eliminados como basura doméstica no existiendo un manejo adecuado (INE-SEMARNAT/ CENAPRED-SEGOB, 1997).

En resumen la generación de residuos de medicamentos caducos tiene dos fuentes principales, ambas con manejos diferentes: Las fuentes industriales y las fuentes no industriales

1.3 OBJETIVOS

Sobre la base de todo el panorama presentado se plantean los siguientes objetivos para el desarrollo de la presente obra:

1.3.1 Objetivo general

Proponer diferentes alternativas de tratamiento para medicamentos caducos del tipo antibióticos β -lactámicos, mediante procesos fisicoquímicos en ensayos de laboratorio.

1.3.2 Objetivos específicos

1. Realizar una investigación bibliográfica en medios impresos y electrónicos disponibles tanto en el ámbito nacional como internacional con respecto a los procesos fisicoquímicos.
2. Seleccionar sobre la base del marco teórico los medicamentos de tipo antibióticos β -lactámicos para su tratamiento en función del uso y de su impacto al ambiente.
3. Llevar a cabo pruebas en el laboratorio de tipo discontinuo, con los antibióticos β -lactámicos seleccionados de acuerdo al diseño de experimentos.
4. Cuantificar las eficiencias de los tratamientos aplicados considerando las propiedades fisicoquímicas de los productos de la reacción
5. Proponer diferentes alternativas de tratamiento considerando los hallazgos experimentales.

II. TECNOLOGÍAS DE TRATAMIENTO DE MEDICAMENTOS CADUCOS Y DISPOSICIÓN FINAL

2.1 PRINCIPIOS DE ESTABILIDAD DE LOS MEDICAMENTOS

El capítulo anterior da un panorama global de la situación de los residuos especiales y medicamentos caducos, de la situación de la industria farmacéutica en México, así como de las principales fuentes de generación de medicamentos caducos. En este capítulo se presentan las bases químicas y tecnológicas que se emplean en la manufactura de medicamentos, lo que permite obtener los fundamentos para los tratamientos de inactivación de los diferentes grupos de residuos especiales y medicamentos caducos previos a su disposición final.

2.1.1 Historia de los medicamentos

El origen de los medicamentos se pierde en la antigüedad ya que precedieron a la historia de la medicina. Las excavaciones de algunos de los asentamientos más antiguos de la humanidad, como el de Shanidar en las cuevas de Iraq (floreció hacia 30,000 a.C.), constatan el argumento de los pueblos prehistóricos recolectaban y usaban plantas con fines medicinales. En los documentos más antiguos de la civilización griega se halló un concepto mixto similar de "droga" palabra que significaba remedio o veneno. La mayoría de los medicamentos griegos se preparaban a partir de plantas y el primer estudio importante sobre las plantas en Occidente se llevó a cabo por un discípulo de Aristóteles, Teofrasto (ca. 370- 285. El emperador chino Sheng Nung en el 300 a.C. citó la droga bruta ch'ang shan contra la malaria. Plinio en el 50 d.C. introdujo el aspiridium para el tratamiento de la helmintiasis. Discórides (quien tuvo su auge en el 65 d.C.) resumió los conocimientos populares de fármacos llamando a su documento *Materia Medica*, resultó ser en sus diversas formas, la enciclopedia estándar de los fármacos durante muchos siglos siguientes (Remington, 1995).

Galeno médico griego (siglo II d.C.) ideó un complejo sistema que intentaba equilibrar los humores del individuo enfermo por medio del empleo de drogas de una naturaleza supuestamente opuesta, Galeno sugería el uso de preparados polifarmacéuticos (Remington, 1995).

Durante la Edad Media (400 – 1453 d.C) el uso de drogas para el tratamiento de las enfermedades experimentó cambios con el cierre de los templos paganos. Los monasterios se convirtieron en centros de la curación, los monjes reunieron sus propias versiones breves de los textos médicos clásicos (epítomes) y plantaron jardines para cultivar las hierbas medicinales. Con la aparición del Islam (570- 632) se desarrollaron nuevos fármacos, los médicos árabes rechazaron la vieja idea de que los medicamentos con feo gusto actuaban mejor. En cambio se esforzaron en hacer sus fórmulas agradables y apetitosas, por medio de la plateadura y doradura de las píldoras y el uso de jarabes (Remington, 1995).

En el Renacimiento que dio origen a la Edad Moderna, con el desarrollo de la imprenta se logró la impresión de los trabajos médicos y farmacéuticos. Uno de los investigadores más dotados de este tiempo fue Valerius Cordus (1515- 1612), quien escribió un trabajo sobre las fórmulas llamado *Dispensatorium*, el cual se convirtió en el modelo oficial para la preparación de medicamentos en la ciudad de Nuremberg y, en general se considera la primera farmacopea. También en este periodo surgió Paracelso, médico cirujano suizo (nació en 1493) quien fuera el más importante defensor de las drogas preparadas químicamente a partir de plantas y sustancias minerales crudas (Remington, 1995).

Durante el siglo XVII se introdujeron la ipecacuana contra la amebiasis y la quina contra la malaria. Posteriormente se dispuso de productos de síntesis sencillos, tales como lo es el éter y la acetanilida. Los métodos en gran parte empíricos, condujeron a las sulfamidas de Domagk en 1935 y a los antibióticos que comenzaron con Fleming en 1929 y se vigorizaron con Chain y Florey en 1939. Los años recientes han visto la creación de nuevos agentes terapéuticos (Fármacos) por los químicos- farmacéuticos que trabajan en equipos interdisciplinarios (Korolkovas y Burckalter, 1979).

2.1.2 Principales grupos de medicamentos

Los **fármacos** están definidos como: toda sustancia natural, sintética o biotecnológica que tenga alguna actividad farmacológica y que se identifique por sus propiedades físicas, químicas o acciones biológicas, que no se presente en forma farmacéutica y que reúna condiciones para ser empleada como medicamento o

ingrediente de un medicamento. Los medicamentos se definen como: toda sustancia o mezcla de sustancias de origen natural o sintético que tenga efecto terapéutico, preventivo o rehabilitatorio, que se presente en forma farmacéutica y se identifique como tal por su actividad farmacológica, características físicas, químicas y biológicas (Ley General de Salud, 1984 con modificaciones hasta el 7 de mayo de 1997).

Los fármacos pueden clasificarse según varios criterios. Generalmente se clasifican según (1) la estructura química o (2) la acción farmacológica.

La primera clasificación se usó ampliamente años atrás y todavía la emplean algunos autores. Según esta clasificación los fármacos se incluyen en una o más de las siguientes categorías: acetales, ácidos, alcoholes, amidas, amidinas, aminas, aminoácidos, aminoalcoholes, aminoéteres, aminocetonas, compuestos de amonio, azoicos, enoles, ésteres, éteres, glicósidos, guanidinas, compuestos halogenados, hidrocarburos, cetonas, lactabas, lactonas, mostazas, nitroderivados, nitrosoderivados, organometálicos, denoles, quinonas, semicarbácidas, semicarbazonas, estilbencenos, sulfonamidas, sulfonas, tioles, tioamidas, tioureas, ureidos, uretanos (Korolkovas and Burckalter, 1979). Sin embargo, la clasificación más aceptada actualmente es la segunda (Goodman, et al; 1996) Ver Anexo 10.

2.1.3 Principios de la caducidad de los medicamentos

2.1.3.1 Base científica sólida

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, y de la ruta de su degradación. La compañía debe conocer si el fármaco se degrada químicamente o físicamente, su mecanismo de degradación, y cuanto tiempo se degrada a un nivel de aceptación para uso humano. Antes del día de caducidad del fármaco la compañía se asegurará que la droga reúna las especificaciones, y no sea afectada por productos de degradación o pérdida de potencia (<http://uhs.bsd.uchicago.edu>).

2.1.3.2 Pruebas que se realizan

Se llevan a cabo pruebas de estabilidad acelerada en muchos fármacos. El producto farmacéutico se expone a condiciones de gran estrés de ciclos elevados y bajos de temperatura, y de humedad extrema y luz. Estas condiciones revelan algunas inestabilidades en los compuestos de las drogas o en su formulación, y realizan una posible deterioración. Con los resultados de las pruebas de estabilidad acelerada, se realizan extrapolaciones de condiciones "extremas" a "normales" y se estima el tiempo en que la inestabilidad se daría bajo condiciones normales. Muestras en control de productos farmacéuticos se toman en intervalos regulares y se analizan. Los resultados del análisis de condiciones de estabilidad acelerada bajo condiciones normales se comparan para determinar la fecha de caducidad.

Varias revistas científicas escriben respecto a los estudios de la fecha de caducidad sugiriendo que el caso de productos farmacéuticos estables, tienen una vida media máxima de 5 años (<http://uhs.bsd.uchicago.edu>).

La temperatura puede fácilmente degradar algunos medicamentos antes del día de caducidad. Por esta razón, los expertos dicen, que el peor lugar para almacenar fármacos es el baño.

(<http://www.healthcentral.com/drdean/deanfulltexttopics.cfm?id=25834>).

2.1.4 Cinética química y estabilidad de los medicamentos

Se entiende por estabilidad como: La capacidad de una formulación particular, en un sistema de envase específico, para mantenerse dentro de especificaciones, y sus características físicas, químicas, fisicoquímicas, microbiológicas, terapéuticas y toxicológicas (Remington, 1999).

El más importante criterio a considerar para aceptar o rechazar un producto farmacéutico es la estabilidad del principio activo. Para dar lugar al rechazo de algún producto se toma en cuenta lo siguiente:

- A. Degradación química del principio activo
- B. La formación de un producto tóxico resultante del proceso de descomposición
- C. La inestabilidad que puede disminuir la biodisponibilidad del fármaco (efectividad con la cual la forma dosificada libera el fármaco en el organismo).

D. Cambios sustanciales en la apariencia física de la forma dosificada

La NOM-073-SSA1-1993 establece los requisitos de los estudios de estabilidad que deben de efectuarse a los medicamentos nacionales o importados que se comercialicen en México de tal forma que se garantice la conservación de sus propiedades físicas, químicas, microbiológicas y biológicas por un tiempo determinado y que tenían al momento de ser fabricados.

2.1.4.1 Tipo de degradación química de los principios activos de los medicamentos

Los principios activos de los medicamentos están constituidos por moléculas químicas de carácter orgánico e inorgánico, por tal motivo las rutas de degradación que seguirán son las mismas que siguen las moléculas orgánicas según el grupo funcional, pero con la diferencia de que las reacciones se presentan a concentraciones muy diluidas. Así la descomposición del principio activo del fármaco va a seguir diferentes rutas como lo son: Hidrólisis, óxido- reducción, racemización, decarboxilación, fotólisis y solvólisis, siendo la hidrólisis y óxido- reducción las rutas más frecuentes. (Lachman, 1986).

2.1.4.1.1 Hidrólisis

Los fármacos que contienen en su estructura grupos funcionales éster o amida pueden sufrir hidrólisis cuando se encuentran en solución. Algunos ejemplos son los anestésicos, antibióticos, vitaminas y barbitúricos (ver Tabla 2). La hidrólisis de un grupo éster en una mezcla alcohol- ácido esencialmente involucra la ruptura de un enlace covalente entre el carbono y el oxígeno. Los factores que influyen en la velocidad de hidrólisis son: el pH (catálisis ácida o básica) y la temperatura.

2.1.4.1.2 Oxido- reducción

La descomposición oxidativa de los compuestos farmacéuticos es responsable de su inestabilidad. Algunos ejemplos de fármacos que sufren oxidación lo son: los esteroides, vitaminas y antibióticos. Estas reacciones son mediadas por radicales libres u oxígeno, la complejidad y sensibilidad de los procesos oxidativos ante trazas de metales y otras impurezas dificulta su reproducción y el establecimiento de mecanismos

de reacción. La forma más común de descomposición oxidativa que ocurre en los fármacos es la autooxidación, que ocurre cuando el fármaco entra en contacto con oxígeno molecular reaccionando en forma espontánea aunque lenta a temperatura ambiente (ver Tabla 3).

2.1.4.1.3 Fotólisis

Cuando los compuestos farmacéuticos absorben energía radiante en forma de luz ocurre una descomposición de los mismos llamada fotólisis. En un gran número de sistemas que son fotólizados, se producen radicales libres que reaccionan después. Las variables que pueden participar en la fotólisis son: la intensidad y la longitud de onda de la luz, el tamaño y forma del envase, lo que se contrarresta cuando los productos farmacéuticos se empaacan en materiales protectores tales como los frascos ámbar que dan una buena protección en la región ultravioleta.

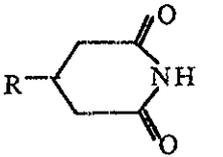
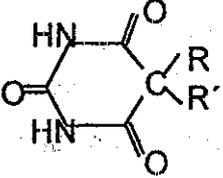
2.1.4.1.4 Racemización

La racemización es una reacción donde se dan cambios en la actividad óptica de un compuesto farmacéutico resultando en una disminución de su actividad terapéutica. Normalmente la racemización depende de factores tales como la temperatura, naturaleza del solvente, el catalizador y la presencia o ausencia de luz.

2.1.4.1.5 Solvólisis

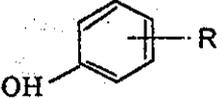
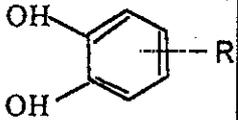
En este tipo de degradación ocurre una descomposición del principio activo reaccionando con el solvente presente, el cual puede ser agua, o mezclas de agua con otros solventes como lo son: etanol o propilén glicol. Estos actúan como agentes nucleofílicos atacando centros electropositivos del compuesto farmacéutico.

Tabla 2. Algunos grupos funcionales sujetos a hidrólisis

GRUPO FUNCIONAL	FORMULA CONDENSADA	EJEMPLOS DE DROGAS
Ester	RCOOR' $\text{ROPO}_3 \text{M}_x$ $\text{ROSO}_3 \text{M}_x$ RONO_2	Aspirina, alcaloides Fosfato sódico de dexametazona Sulfato de estrona Nitroglicerina
Lactonas		Pilocapina Espirinolactona
Amidas	RCONR'_2	Tiaciamida Cloranfenicol
lactabas		Penicilinas Cefalosporinas
Oximas	$\text{R}_2\text{C}=\text{NOR}$	Oximas esteroidales
Imidas		Glutemida Etosuximida
Ureas Malónicas		Barbitúricos

FUENTE: Banker, G; Rhodes, C; Modern Pharmaceutics, pp 212 1990

Tabla 3. Algunos grupos funcionales sujetos a auto-oxidación

GRUPO FUNCIONAL	FORMULA CONDENSADA	EJEMPLOS DE DROGAS
Fenoles		Fenoles y esteroides
Catecoles		Catecolaminas (domamina, isoproterenol)
Éteres	R-O-R'	Dietiléter
Tioles	RCH ₂ SH	Dimercaprol (BAL)
Tioéteres	RCOOH	Acidos grasos
Nitritos	RNO ₂	Amilo nitritos
Aldehídos	RCHO	Paraldehido

FUENTE: Banker, G; Rhodes, C; Modern Pharmaceutics, pp 213, 1990.

2.1.4.2 Rutas de degradación física

2.1.4.2.1 Polimorfismo (Cambios en la forma cristalina)

Muchas drogas existen en dos o más formas cristalinas. Los polimorfos difieren en sus propiedades físicas, tales como densidad, punto de fusión, solubilidad etc. La forma que tiene mayor punto de fusión y menor solubilidad es la más estable, y todas las otras formas se convierten en aquella en el tiempo. Dada la diferencia de solubilidad y velocidad de difusión, los poliformos presentan distinta actividad terapéutica.

2.1.4.2.2 Vaporización

Ésta se debe a la suficiente presión de vapor que poseen algunos fármacos y sus coadyuvantes a temperatura ambiente, de tal forma que se volatilizan a través de los constituyentes de su envase. Las cetonas, aldehídos y ésteres y alcoholes de bajo peso molecular) pueden perder su formulación de esta manera (Nudelman, 1981; Banker & Rhodes, 1990).

2.1.4.2.3 "Envejecimiento"

Es un proceso en el cual hay cambios en las características de disgregación y/o disolución de las formas dosificadas, donde "inexplicablemente" se dan cambios en las propiedades físico- químicas de los ingredientes inertes o el principio activo en la forma dosificada. Este proceso es función de la edad del medicamento, lo que resulta en cambios en la biodisponibilidad de la droga (Nudelman, 1981; Banker & Rhodes, 1990).

2.1.4.2.4 Adsorción

Las interacciones fármaco- plástico pueden llegar a ser un problema potencial cuando soluciones intravenosas son almacenadas en bolsas o viales de cloruro de polivinilo (PVC). Por ejemplo, más del 50% de pérdida del principio activo puede ocurrir después de que la nitroglicerina se almacena en bolsas de infusión de PVC en un cuarto de temperatura durante 7 días (Nudelman, 1981; Banker & Rhodes, 1990).

2.1.4.3 Factores ambientales que afectan la velocidad de reacción

Bajo ciertas condiciones de pH, solvente, solubilidad, etc., la estabilidad de un fármaco puede ser afectada dramáticamente. A continuación se discute cada uno de estos factores (Banker & Rhodes, 1990):

2.1.4.3.1 Solvente

En muchas presentaciones farmacéuticas, puede ser necesario incorporar solventes miscibles en agua para solubilizar al fármaco. Estos solventes son generalmente alcoholes de bajo peso molecular tales como el etanol, propilen glicol y glicerina, o alcoholes poliméricos como lo es el polietilen glicol. Los efectos que estos producen son difíciles de predecir. Por lo cual la alteración de los coeficientes de las moléculas reactantes y el estado de transición, cambios en el sistema de solvente pueden ocasionar alteraciones en los parámetros físico- químicos como lo son el pKa, tensión superficial y viscosidad afectando directamente la velocidad de reacción (Nudelman, 1981; Banker & Rhodes, 1990).

2.1.4.3.2 pH

El pH de una solución de un fármaco puede tener un efecto dramático sobre su estabilidad. Lo que desde el punto de vista químico se explica en función de la capacidad de ionización del fármaco. El hecho de que la reacción sea catalizada por ácidos o bases dependerá de si la molécula es iónica o no, y en caso afirmativo, de que sea catiónica o aniónica (Nudelman, 1981; Banker & Rhodes, 1990).

2.1.4.3.3 Solubilidad

Las penicilinas son muy inestables en soluciones acuosas debido a la hidrólisis del anillo β -lactámico. Por lo cual un método para estabilizar las penicilinas en forma líquida dosificada es preparando sus sales insolubles y formularlas en suspensiones. La solubilidad reducida del fármaco en suspensión reduce la cantidad de medicamento disponible para ser hidrolizado (Nudelman, 1981; Banker & Rhodes, 1990).

2.1.5 Acción farmacológica

La actividad terapéutica (sanidad) de una droga es el resultado de numerosos eventos complejos en los organismos vivos. Normalmente, estos se pueden clasificar dentro de tres fases:

La fase farmacéutica

- La fase farmacocinética, y
- La fase farmacodinámica.

La Figura 4 muestra los eventos principales que ocurren en el organismo después de una administración oral de un fármaco.

La fase farmacéutica incluye la desintegración de la forma dosificada y la disolución de la droga. Esta fase está principalmente gobernada por las propiedades químicas y físicas del fármaco (Mutschler, E; 1995).

La fase farmacocinética incluye:

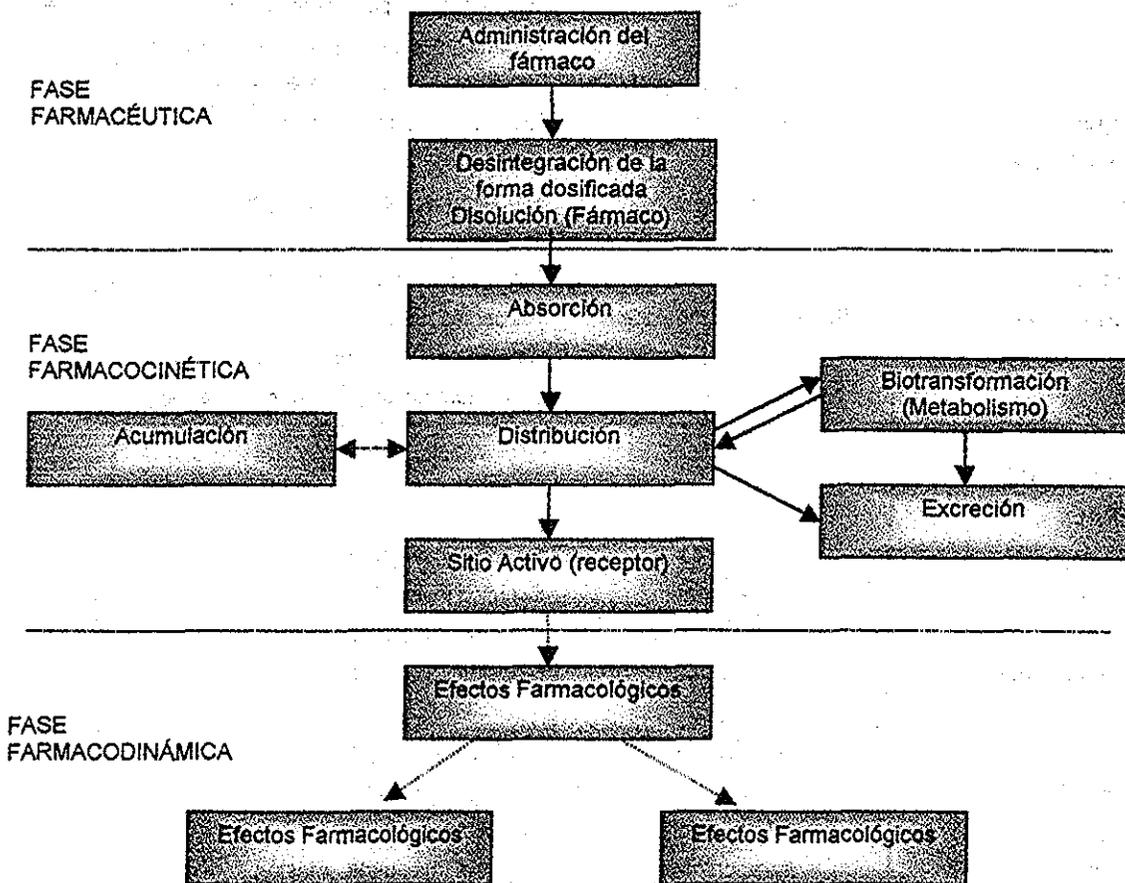
- Absorción,
- Distribución, y
- Eliminación (Mutschler, E; 1995).

La fase farmacodinámica incluye la interacción de los eventos subsecuentes los cuales se conducen hacia el efecto farmacológico (Mutschler, E; 1995).

Por tanto la eficacia de un fármaco no depende solo de las propiedades del principio activo, sino más bien depende de los parámetros farmacéuticos y farmacocinéticos, tales como:

- Forma dosificada,
- Ruta y sitio de administración,
- Magnitud y velocidad de absorción,
- Unión y localización de tejidos,
- Biotransformación (metabolismo), y
- Rutas y velocidades de eliminación.

(Mutschler, E; 1995).



Fuente: E. Mutschler & H. Derendorf, 1995.

Figura 4. Secuencia de eventos en una administración oral

2.1.5.1 Administración del fármaco

Los medicamentos pueden ser aplicados a la superficie del cuerpo (ejemplo: piel o mucosa) o por inyección directa dentro del cuerpo, aparatos de vacunación neumática, y dispositivos relacionados. Los sitios de administración, la ruta de administración y la forma dosificada (Vea Tabla 4) dependen de:

- Las propiedades físicas y químicas del fármaco,
- Actividad y duración del efecto,
- Sitio de acción de la droga, y
- Condiciones del paciente (Mutschler, E; 1995)

Tabla 4. Tipos de administración de medicamentos

SITIO DE ADMINISTRACIÓN	RUTA DE ADMINISTRACIÓN	FORMA DOSIFICADA
1. ADMINISTRACIÓN TÓPICA		
Piel	Epidérmis	Soluciones, suspensiones, emulsiones espumas, pastas, ungüentos, emplastos
Mucosa Boca y Lengua	Bucal, Sublingual	Tabletas, soluciones de enjuague,
Estómago e Intestino	Enteral, oral	Tabletas, cápsulas, soluciones, emulsiones
Recto	Rectal	Supositorios, Cápsulas rectales, ungüentos
Mucosa Nasal	Nasal	Gotas, ungüentos, geles, sprays,
Bronquiolos y Alvéolos	Pulmonar por inhalación	Aerosoles, Inhalantes
Genitales	Vaginal, intrauretral	Crema vaginales, ungüentos
Conjuntiva	Conjuntival	Gotas para los ojos, colirios, enjuagues
2. ADMINISTRACIÓN PARENTERAL		
En el Corazón	Cardiaca	Solución inyectable
En las Arterias	Intraarterial	Solución inyectable
En las venas	Intravenosa	Solución inyectable, infusiones
En el Espacio lumbar	Intralumbar	Solución inyectable
En la Piel	Intracutánea	Solución inyectable
Bajo la Piel	Subcutánea	Solución inyectable, implante
En el Músculo	Intramuscular	Solución inyectable
En el Abdomen	Intraperitoneal	Solución inyectable, infusión

Fuente: Mutchler & Derendorf; 1995.



2.1.5.2 Absorción

La absorción ocurre cuando el fármaco se introduce al organismo desde la superficie del cuerpo. Fármacos que se administran oralmente, la absorción se realiza en la mucosa gastrointestinal, mientras que en la administración local de medicamentos, la absorción ocurre en un sitio definido dentro o fuera del cuerpo. Un medicamento no puede activarse si este alcanza el sitio de acción en el cuerpo en una concentración alta (Mutschler,E;1995).

La absorción es solo posible por el transporte de sustancias a través de la membrana. Este involucra dos estructuras que son diferentes, las cuales son: La capa lipida y Transmembrana porosa (acuosa).

El Mecanismo de absorción puede ocurrir por:

- Difusión pasiva o permeación,
- Difusión facilitada o transporte acarreador,
- Transporte activo, o
- Pinocitosis, fagocitosis y endocitosis (Mutschler,E;1995).

2.1.5.3 Distribución

La distribución es el transporte reversible de una sustancia de una parte del cuerpo a otro. El término condición segura se usa cuando la concentración de un fármaco en todo el cuerpo, es constante. Las variables importantes en la distribución de un medicamento dentro del organismo son:

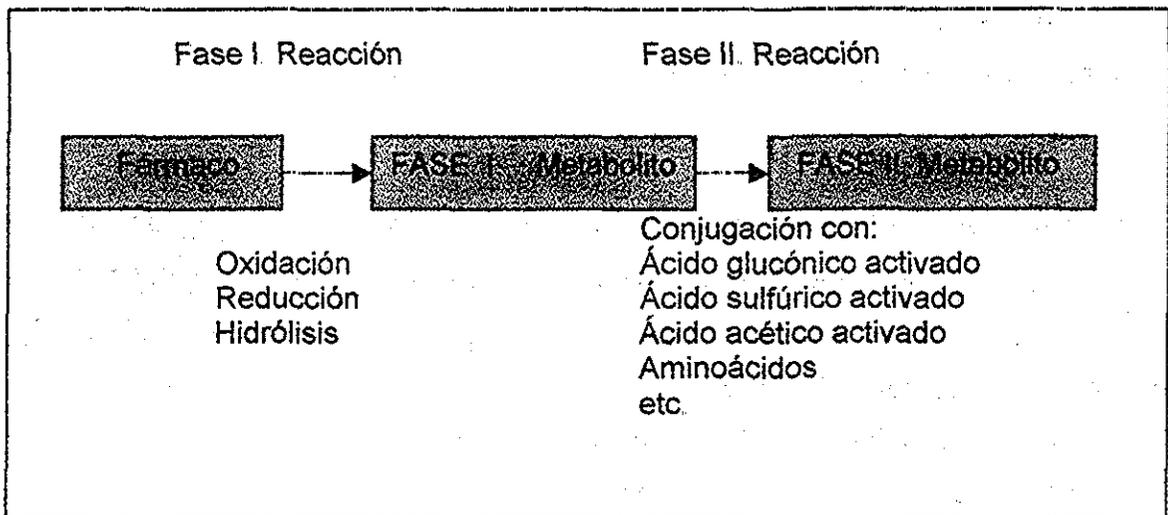
- El flujo sanguíneo a través de órganos y tejidos,
- La permeabilidad de las membranas, y
- La diferencia de pH entre el plasma y el tejido.

De tal forma que las propiedades importantes del fármaco son:

- El tamaño molecular,
- Plasma y las proteínas que envuelven el tejido, y
- Propiedades de solubilidad y físico-químicas (Mutschler,E;1995).

2.1.5.4 Biotransformación (Metabolismo).

A la transformación química de compuestos exógenos en el cuerpo se le llama biotransformación o metabolismo. En este proceso primeramente se lleva a cabo en el hígado pero otros tejidos también juegan un papel importante en el metabolismo (ejemplo son: intestinos, riñones, la bilis, músculos, piel y sangre). Este proceso se lleva a cabo por enzimas, este sistema de enzimas no solo es importante para metabolizar compuestos exógenos (xenobióticos), sino porque también metaboliza compuestos endógenos (por ejemplo: esteroides, hormonas, ácidos biliares). También en el metabolismo la flora intestinal contribuye en la biotransformación, los microbios participan de las reacciones oxidorreducción y reacciones de hidrólisis. La Figura 5 da un panorama global de las reacciones más importantes del metabolismo (Mutschler,E;1995).



Fuente: Mutschler & Derendorf, 1995

Figura 5. Esquema global de las reacciones más importantes de la biotransformación

Las reacciones de la Fase I modifican la molécula del fármaco por oxidación, reducción o hidrólisis. Las reacciones de la Fase II son reacciones de conjugación de una molécula (Fármaco) o un producto que proviene de la Fase I con sustancias endógenas. Muchas veces las reacciones de la Fase I son un prerequisite para las

reacciones de conjugación subsecuentes. Para ver ejemplos de las reacciones de biotransformación que se realizan en la Fase I consultar el Anexo 11 y para las reacciones de se dan en la Fase II consultar el Anexo 12 (Mutschler,E;1995).

2.1.5.5 Excreción

La excreción de una droga o su metabolito activo es el resultado de una disminución de su concentración en el cuerpo. El efecto es similar al metabolismo o inactivación biológica de los fármacos. La eliminación de un fármaco depende de las propiedades físico- químicas del medicamento (peso molecular, valor del pK_a , solubilidad) y pueden ocurrir vía:

- Renal (orina),
- Biliar e intestinal (excremento), o
- Excreción pulmonar (aire exhalado).

El órgano más importante en la excreción de un fármaco es el riñón. La velocidad y magnitud de excreción renal depende de una filtración renal, reabsorción tubular y secreción tubular (Mutschler,E;1995).

2.1.5.6 Fase farmacodinámica

En esta fase un aspecto importante es determinar los efectos de los fármacos, los cuales se deben a un componente estructural específico de la molécula o a la acción no específica del fármaco.

Fármacos no específicos: estos compuestos tienen las siguientes características:

- No se unen específicamente con estructuras biológicas particulares,
- Son activos en dosis relativamente altas,
- Tienen estructuras químicas diferentes, pero actividades similares,
- Muestran actividades similares después de una modificación química

Los fármacos específicos tienen las siguientes características:

- Interactúan con receptores específicos,
- Abren o bloquean los canales iónicos,
- Modifican el sistema de transporte acarreador y activo en las células,
- Inhiben o activan enzimas,
- Interfieren en aspectos particulares de la biosíntesis de los microorganismos.

Los fármacos específicos son más potentes comparados con los no específicos. Lo que significa que se observan efectos a dosis bajas. (Mutschler,E;1995).

2.2 TRATAMIENTOS DE FÁRMACOS Y MEDICAMENTOS CADUCOS

De acuerdo a la normatividad mexicana mencionada en la introducción los medicamentos caducos están clasificados como residuos peligrosos (NOM-052-ECOL-1993) o como residuos especiales, los cuales después de acondicionarse (clasificarse según el código de C.R.E.T.I.B) se disponen a un relleno sanitario. Sistema (relleno sanitario) más utilizado para los residuos especiales en general en la Cd. de México y Área Metropolitana (DDF actualmente GDF, 1995).

2.2.1 Principales grupos de medicamentos

Los medicamentos caducos que se presentan en mayor cantidad en la ciudad de México y Área Metropolitana según la relación de medicamentos identificados en las solicitudes para disposición final de residuos durante 1990 y que se disponen en rellenos sanitarios son los siguientes (ver Tabla 5) :

- Vitamínicos,
- Biológicos;
- Analgésicos,
- Antibióticos,
- Amebicidas,
- Tranquilizantes,
- Antisióliticos,
- Vasodilatadores,
- Otros.

Por otro lado, el tratamiento que la industria farmacéutica da a los residuos que genera (como los son los medicamentos caducos) van orientados a reducir el volumen, separar componentes, disminuir la toxicidad, reciclado de material reutilizable (Hernández- Barrios, 1995).

Tabla 5. Tipos de medicamentos identificados en las solicitudes de disposición final, GDF 1990.

MEDICAMENTO	CANTIDAD (Ton)	PORCENTAJE (%)
1. Vitamínicos	53 716	41.695
2. Biológicos	24 000	18.629
3. Analgésicos	16 419	12.745
4. Antibióticos	8 747	6.790
5. Amebicidas	8 725	6.772
6. Tranquilizantes	5 552	4.309
7. Ansiolíticos	3 988	3.096
8. Vasodilatadores	2 098	1.629
9. Otros ⁽¹⁾	5 579	4.335
Total	128 824	100

Fuente: Departamento de Residuos Especiales, GDF (1995)

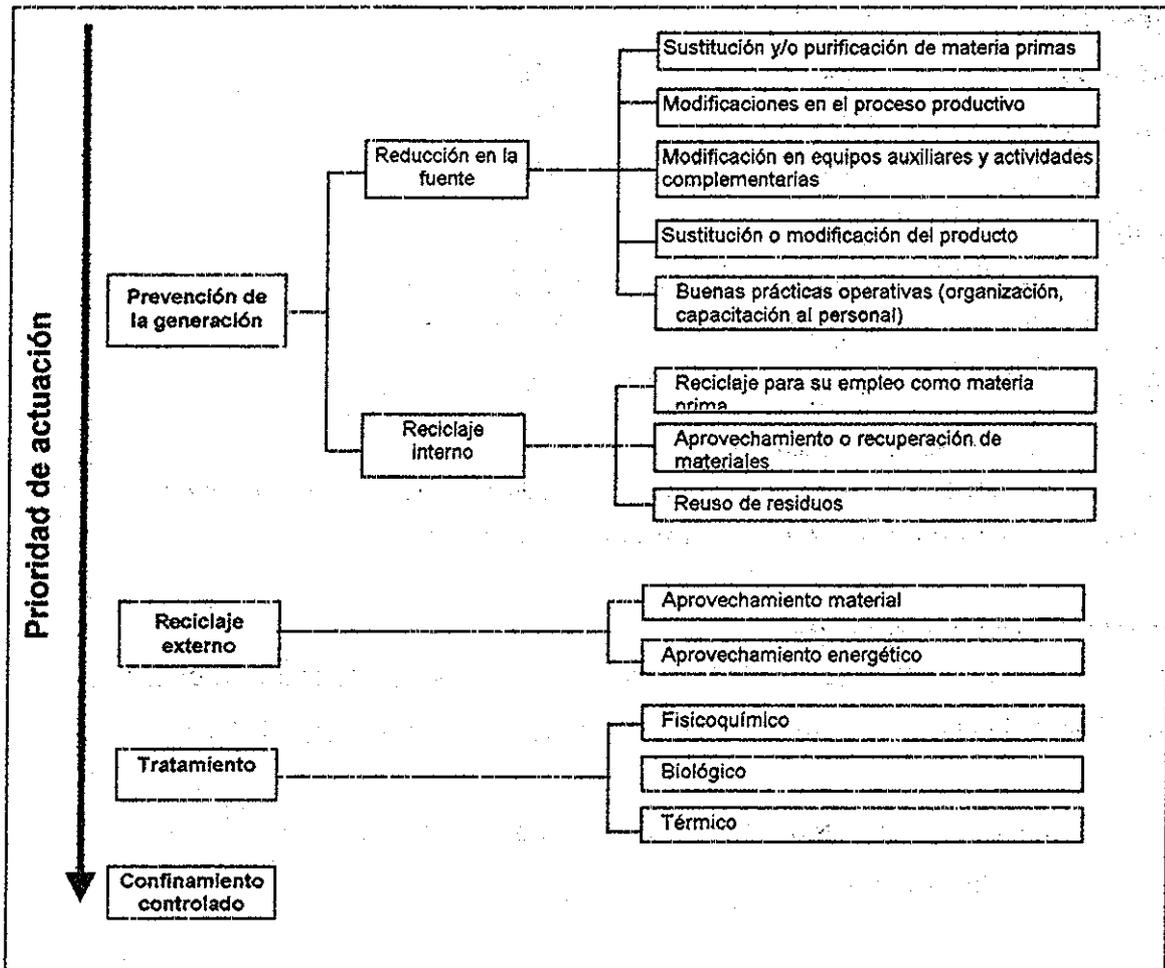
(1) Alimentos parenterales, anestésicos generales, antiácidos, antinéuticos, antiasmáticos, anticonceptivos, andiriarreícos, antieméticos, antiespasmódicos, antigripales, etc.

2.2.2 Manejo de medicamentos caducos

El manejo de medicamentos caducos (residuos peligrosos) generados por las fuentes industriales y las no industriales, deben seguir el manejo que se muestra en la Figura 6.

Asimismo la Figura 7 plantea las estrategias del manejo de medicamentos caducos generados en la industria.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Fuente: Comisión Ambiental Metropolitana, 1998.

Figura 6 Estrategias básicas para el manejo óptimo de medicamentos caducos

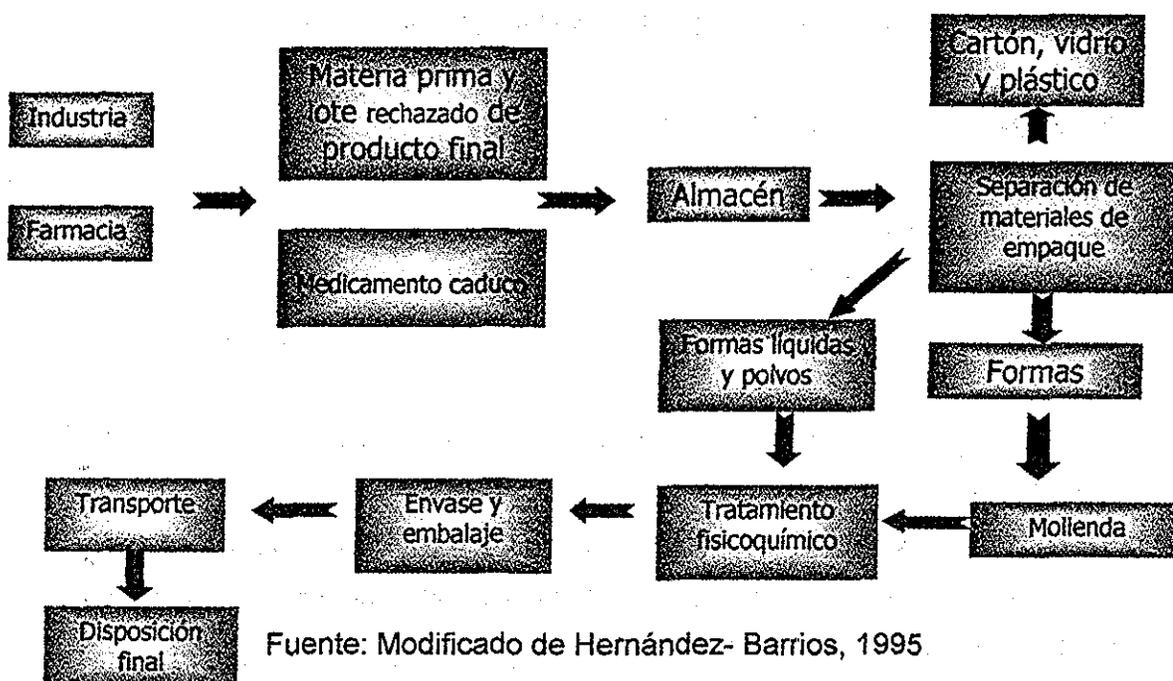


Figura 7. Diagrama de flujo para el manejo de residuos de la industria farmacéutica y medicamentos caducos

2.2.3 Procesos fisicoquímicos para estabilización de medicamentos caducos

El tratamiento de medicamentos caducos tiene como objeto aprovechar las características de estabilidad del fármaco de modo que se pueda acelerar las reacciones de degradación que se dan naturalmente en el sitio de disposición y de esta forma evitar focos de contaminación ambiental que pueden afectar a la salud, para ello es importante que los tratamientos de medicamentos caducos cumplan con las siguientes características (Batstone, 1989):

- 1) Realizarse en tiempos mínimos,
- 2) Requerimientos mínimos de equipo, reactivos y personal,
- 3) Fácil accesibilidad a los equipos de tratamiento,
- 4) Bajo costo,
- 5) Tecnologías y procesos sencillos (preferentemente In situ)

La Environmental Protection Agency (U.S. EPA) y la Environmental Protection Authority for Victoria, Australia, recomiendan los siguientes métodos de tratamiento y

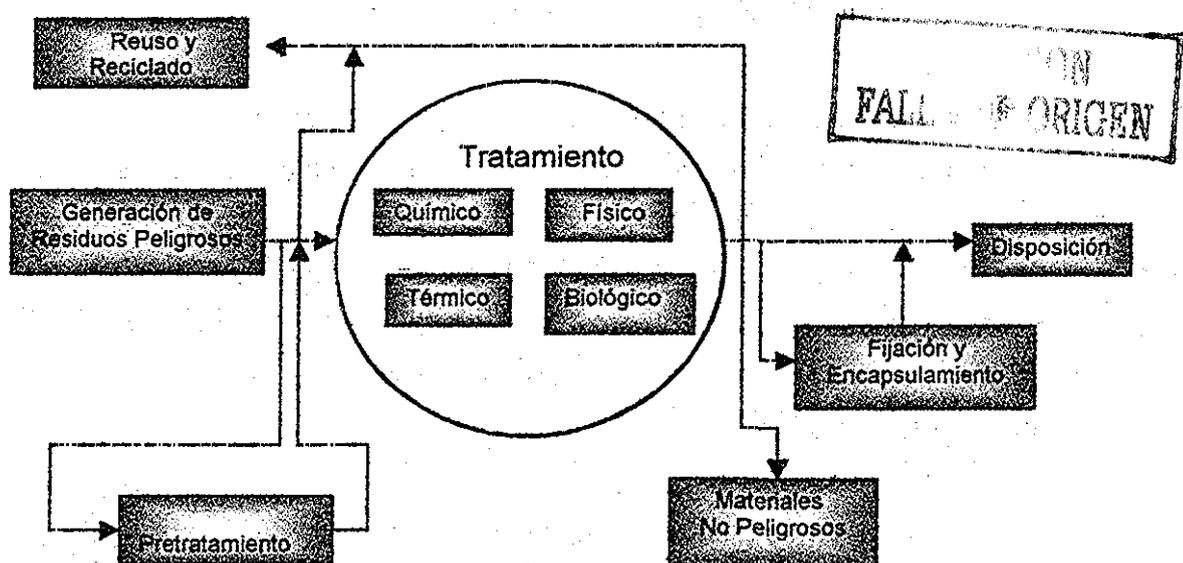
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

disposición para los residuos farmacéuticos según sus propiedades tóxicas (Batstone, 1989):

- Tratamientos físicos y químicos,
- Solidificación,
- Disposición en relleno sanitario,
- Confinamiento controlado, e
- Incineración.

2.2.3.1 Tratamientos y características químicas de los principales medicamentos caducos reportados

Se debe considerar la naturaleza física y química de la sustancia a procesar, así como los productos que se puedan generar como resultado del tratamiento (ver Figura 8). La combinación de dos o más métodos es muy recomendable así como continuar con un método de fijación- encapsulamiento, que minimice al máximo el riesgo de contaminación al ambiente (UNAM/ PUMA, 1992).



Fuente: Kokoska Leopold C. Flood Jared W, 1989

Figura 8. Interrelaciones de opciones de manejo de residuos peligrosos

De acuerdo a la información que presenta la Tabla 5, se tiene que los tipos de medicamentos caducos que se presentan con mayor frecuencia y en mayor cantidad

para su posterior disposición en rellenos sanitarios son 8 grupos, de los cuales 5 de ellos son los más abundantes, por tal motivo se presenta un análisis de las características químicas y propuestas de tratamiento de los tales:

2.2.3.1.1 Tipo Vitamínicos

Unas de las sustancias esenciales que en pequeñas cantidades los organismos vivos utilizan para el metabolismo normal son las vitaminas. Debido a las diferencias de metabolismo, una sustancia puede ser una vitamina para el hombre sin serlo para las bacterias o para los protozoos. Todas las vitaminas con excepción de las vitaminas A y D, son sintetizadas por las plantas, sin embargo, la mayoría de ellas se obtienen en la actualidad en forma sintética. El término vitamina fue acuñado por Funk en 1912. Proviene del latín *vita* que significa vida, y de la palabra *amina*, ya que creía que todas estas sustancias eran aminas. Normalmente las vitaminas se suministran mediante una dieta equilibrada, por lo que los individuos sanos no precisan ingerir cantidades adicionales de las mismas como medicamento (Korolkovas, 1979).

Según su solubilidad en las grasas o en el agua, las vitaminas se clasifican en liposolubles y en hidrosolubles (Korolkovas, 1979).

2.2.3.1.1.1 Vitaminas liposolubles

A las vitaminas que son solubles en los lípidos o que tienen afinidad por ellos y no en el agua se conocen como vitaminas liposolubles (A, D, E y K). Estas normalmente se almacenan en el hígado. Cuando existe una administración excesiva de vitaminas puede ocurrir manifestaciones tóxicas, sin embargo la deficiencia de las mismas es la causa de hiperqueratosis, xeroftalmía, querotomalacia y ceguera nocturna; la de la vitamina D, raquitismo en los niños en crecimiento, tetania infantil y osteomalacia; la de la vitamina E, anemia kwashiorkor, macrocítica y hemolítica en los niños; la de la vitamina K, hipoprotobinemia (Para un listado de ejemplos y estructura química ver Anexo 13).

A. Vitamina A. Se presenta de forma natural en los aceites de pescado (bacalao, atún, hipogloso, rodaballo, percomorfos), leche, hígado, grasas animales, queso, mantequilla, huevos y otras fuentes. Varios vegetales amarillos y verdes y las zanahorias, contienen

carotenoides, algunos de los cuales poseen actividad provitamínica A, es decir, se transforman en vitamina A. Los carotenoides que poseen actividad provitamínica A son: α -carotenos, β -carotenos, γ -caroteno, epóxido de α -caroteno, afanina, citroxantina, criptoxantina, equinenona, mixocantina y torularródina (Korolkovas, 1979).

Estructuralmente se caracterizan por la presencia de un cromóforo, que ocupa la parte central de la molécula, unido a dos grupos terminales, generalmente, α - o β -ionona. Esta estructura permite la existencia de varios estereoisómeros. Así una de las dos vitaminas A, la denominada vitamina A₁ o retinol, tiene 16 isómeros posibles, sin embargo, solo cuatro de ellos se hallan libres de tensión y se han encontrado en la naturaleza. La vitamina A₂ es el 3,4- deshidrorretinol; su estereoquímica es todo trans, y su actividad vitamínica es de aproximadamente el 40% del que posee la vitamina A. La tretinoína o ácido retinoico posee una configuración trans, es otro derivado de la vitamina A. Debido a su estructura poliélica, la vitamina A da reacciones coloreadas con muchos reactivos. Así, confiere un color azul intenso al cloroformo al añadir una disolución clorofórmica de cloruro de antimonio, reacción de Carr- price (Korolkovas, 1979).

B. Vitamina D. Es muy abundante en la naturaleza, aunque sólo la vitamina D₂ (colecalfiferol) y la vitamina D₃ (ergocalciferol) poseen actividad antirraquítica en el humano. Ambas son derivados esteroídicos que se obtienen por irradiación ultravioleta: la primera ergosterol; la segunda, del 7-dehidrocolesterol. El deihidroquisterol es un tercer tipo de vitamina D, pero su potencia antirraquítica es sólo el 0.25% de la del calciferol; por ello no se emplea en el raquitismo. Uno de los metabolitos activos de la vitamina D es el 25-hidroxicocalfiferol (25-HCC); se denomina supervitamina D, y se utiliza para el tratamiento de la avitaminosis D (Korolkovas, 1979).

Aunque la parte insaturada conjugada de la molécula es de fundamental importancia, su actividad también depende de la existencia de una estereoquímica adecuada del grupo C₃- OH. La epimeración de las vitaminas D o la conversión a cetona disminuye fuertemente, la actividad de las vitaminas D₂ y D₃ (Korolkovas, 1979).

C. Vitamina E. Se presenta en forma de aceites inodoros, ligeramente amarillentos y viscosos que no son afines al agua, pero son afines a los disolventes orgánicos y en las grasas. La vitamina E abarca a un grupo de α -, β -, γ -, y δ - tocoferoles naturales,

ampliamente distribuidos en la naturaleza. La vitamina E que tienen usos clínicos, es predominantemente α -tocoferol, en especial el isómero (+) y la mezcla racémica. Se obtiene por extracción de aceites vegetales o por síntesis química a partir de trimetilhidroquinona o 1,5-dimetil-4-nitrofenol como productos de partida (Korolkovas, 1979).

2.2.3.1.1.2 Vitaminas hidrosolubles

Estas son aquellas que en general son afines al agua, es decir, son solubles en agua y no en lípidos; aunque algunas son ligeramente solubles en ciertos disolventes orgánicos. Ejemplos de ellas son el ácido ascórbico, la niacina, la riboflavina, la tiamina, la piridóxina, el ácido pantoténico, el ácido fólico, y la vitamina B₁₂. La deficiencia del ácido pantoténico es responsable de diversas molestias, fatiga, dolor de cabeza, náuseas, alteración del sueño y calambres abdominales (En el Anexo 14 se dan ejemplos de vitaminas más comunes).

A. Ácido ascórbico. El también llamado vitamina C. Es posible encontrarlo en plantas superiores, especialmente en los frutos cítricos, tomates, pimientos, pimentón, zarza y otros frutos. Debido a que el ácido ascórbico no posee toxicidad, una administración excesiva no produce reacciones adversas. La vitamina C existe en cuatro formas oficiales: ácido ascórbico, ascorbato sódico, inyección de ácido ascórbico y palmitato de ascorbilo (Korolkovas, 1979).

B. Tiamina. Conocida también como vitamina B₁, existe en cantidades moderadas en la yema de huevo, en los guisantes, en el salvado, en el arroz, en las nueces, en los extractos de levadura y algunos otros vegetales. La tiamina pura que se utiliza en preparaciones farmacéuticas se obtiene por síntesis. La tiamina se ha comercializado en forma de hidrocloreto, mononitrato (que no es higroscópico y es más estable que el hidrocloreto), bromuro hidrobromuro y napsilisilato.

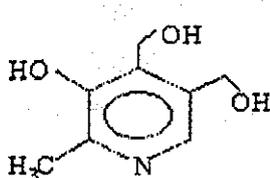
El hidrocloreto de tiamina se presenta en cristales o polvo cristalino blanco, con un ligero olor a levadura (Korolkovas, 1979).

C. Riboflavina. La riboflavina existe en numerosos alimentos vegetales y animales como los son el hígado, huevos, leche, riñones, carne, ostras, germen de trigo, cascarilla de arroz. En la mucosa intestinal la riboflavina se transforma en riboflavin mononucleótido.

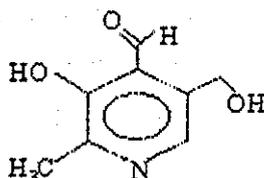
(FNM), que en el hígado se convierte en flavin adenin dinucleótido (FAD) (Korolkovas, 1979).

Se conocen tres formas cristalinas distintas de la riboflavina, que poseen distinta solubilidad en agua. Esta pequeña solubilidad en agua hace necesaria la búsqueda de agentes solubilizantes, uno de los más utilizados es el 3- hidroxinaftoato sódico (Korolkovas, 1979).

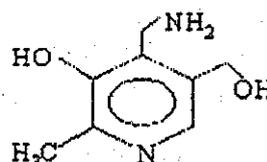
Piridoxina. La también llamada vitamina B₆, se le puede encontrar abundantemente en la naturaleza. Las fuentes dietéticas son: el hígado, melazas, levadura, caña de azúcar sin refinar, cereales y germen de trigo. Es una mezcla de piridoxina y piridoxamina, compuestos que en el organismo se interconvierten:



Piridoxina



piridoxal



piridoxamina

Análogo más estable y más usual en las preparaciones farmacéuticas es la piridoxina, que existe en forma de dímero (Koroikovas, 1979)

E. Niacina. La niacina al igual que la niaciamida existen en la carne de especies diversas, en algunos frutos, en los vegetales y en la levadura. Dosis excesivas producen un enrojecimiento transitorio de la cara y del cuello, urticaria, erupciones y perturbaciones gastrointestinales. Se han preparado y comercializado las siguientes sales de niacina: magnesio, aluminio, betaína, papaverina y xantinol. La nicastubina, que es L- ascorbato de nicotinamida (Ascorbamida) es un derivado de la nicotanida. El ácido nicotínico se utiliza también como hipocolesterolémico (Korolkovas, 1979).

F. Ácido pantoténico. Las fuentes más ricas de este ácido son: productos lácteos, huevos, levadura, hígado, cereales, verduras de hojas y melazas de caña de azúcar sin refinar. Es un aceite viscoso inestable, extremadamente higroscópico. Junto al pantotenato cálcico y al pantotenato cálcico racémico se han comercializado otros derivados del ácido pantoténico: pantenol dexpantenol (cozyme), y pantotenato de metilo (Korolkovas, 1979).

2.2.3.1.1.3 Tratamiento propuesto

Como se observa en la descripción de las características químicas de las vitaminas, éstas son sustancias esenciales para el metabolismo de los seres vivos, siendo consecuentemente sustrato para la acción microbiana, lo que también indica que estos compuestos no tienen características tóxicas.

Considerando sus propiedades de estabilidad se observa que las vitaminas son en su mayoría inestables al aire y a la luz, es decir, a las condiciones ambientales, en el caso de Tiamina a pH 5 ó 6 se desactiva por descomposición, la piridoxina es inestable a un pH de 6.8 o superior. De esto se deduce que las vitaminas no necesitan un manejo especial. La Tabla 6 presenta un resumen del tratamiento propuesto.

Tabla 6. Tratamientos propuestos para medicamentos caducos del tipo vitamínico.

Grupo de medicamento	Tratamiento propuesto	Producto esperado
VITAMINICOS - Vitaminas liposolubles Vitamina A Vitamina D Vitamina E Vitamina K	- Ninguno. Son sustrato para los microorganismos.	- Productos de degradación más simples.
- Vitaminas hidrosolubles Ac. Ascórbico Tiamina (B1) Riboflavina Piridoxina (B6) Niacina Ac. panténico	- Ninguno. Son sustrato para los microorganismos.	- Productos de degradación más simples.

Fuente: Hernández- Barrios, 1995.

2.2.3.1.2 Biológicos

Las enzimas, los sueros y las vacunas son los principales productos farmacéuticos de origen biológico.

2.2.3.1.2.1 Enzimas

La mayoría de las reacciones químicas que se llevan a cabo en las células vivas se deben a la existencia de las enzimas o catalizadores biológicos. Las **enzimas** son: catalizadores orgánicos, solubles y coloidales, producidos por los organismos vivos, pero cuya actividad no depende necesariamente de la vida de las células. El poder catalítico que poseen la mayoría de las enzimas se aprecia al observar la cantidad de sustrato descompuesto por minuto por molécula de enzima. Las reacciones enzimáticas se diferencian de las reacciones catalíticas en que son más específicas, tienen un pH y una temperatura óptima para llevar a cabo una reacción. (Jenkins, 1959).

Las enzimas forman soluciones coloidales, ya que hasta el grado de pureza en que se han podido aislar, **son proteínas**. Éstas, igual que las proteínas, poseen pesos moleculares elevados y dializan a través de las membranas. Los factores que influyen en la actividad de las enzimas son los siguientes:

- Concentración de la enzima,
- Concentración del sustrato,
- Temperatura,
- Concentraciones en iones hidrógenos (H^+) y
- Especificidad de las reacciones enzimáticas.

(Jenkins, 1959)

Algunos ejemplos de enzimas que se prescriben por la práctica médica actualmente son:

- Fibrinolisina y desoxirribonucleasas,
- Hialuronidasa,
- Quimopapaína,
- Chymoral 100 (tripsina y quimotripsina),
- Granulex aerosol (tripsina, bálsamo del Perú y aceite de ricino),
- Orenzyme en Bitabs (tripsina y quimotripsina) (Jenkins, 1959).

2.2.3.1.2.2 Vacunas, sueros y otros productos biológicos complejos

Una vacuna es un preparado constituido por sustancias, dotadas de poder antigénico, es decir, de capacidad para provocar en el organismo una respuesta inmune (creación de anticuerpos frente a ese agente patógeno) hacia un determinado agente. Estas sustancias son inocuas, no perjudican, y son introducidas en nuestro organismo para conferirle un estado de inmunidad activa, específica, frente a un determinado agente productor de enfermedades. Para la preparación de las vacunas contra las enfermedades infecciosas se modifica el agente causante de la infección (bacterias, virus o toxinas), de modo, que se les elimina la capacidad de causar la enfermedad y de provocar trastornos, pero se conserva su capacidad de suscitar en el organismo las reacciones mediante las cuales se establece la inmunidad (<http://www.buscamed.com/reportaje/31-05-01.htm>).

Existen diferentes tipos de vacunas, atendiendo a la forma en que se elimina la capacidad patógena del microorganismo:

1. Vacunas preparadas con microorganismos vivos y atenuados, en las que el microorganismo está vivo pero se le ha inhibido su capacidad infectiva. Ejemplos son la antituberculosa, la vacuna contra el sarampión, la antipoliomielítica.
2. Vacunas preparadas con microorganismos muertos. Ejemplos son la vacuna antitífica, la anticolérica, la antigripal, etc.
3. Vacunas preparadas con productos microbianos. Utilizadas, sobre todo, para la prevención de las enfermedades producidas por toxina de los microorganismos como son la difteria y el tétanos.

(<http://www.buscamed.com/reportaje/31-05-01.htm>)

Los **toxoides** son aquellos que se obtienen a partir de la inactivación de la porción venenosa de las toxinas sin alterar la porción antigénica. Éstos se usan antihigiénicamente para proteger a los individuos contra difteria, tétano y otras enfermedades causadas por toxinas o sus microorganismos (Pelczar et al, 1982).

Las **inmunoglobulinas** son proteínas que funcionan como anticuerpos, y éstas se caracterizan por dos funciones: a) enlace específico y b) participación en un número

limitado de reacciones generales efectoras, como los son las reacciones alérgicas, fijación del complemento. Las inmunoglobulinas humanas se dividen en cinco clases principales:

- Inmunoglobulina G (IgG),
- Inmunoglobulina M (IgM),
- Inmunoglobulina A (IgA),
- Inmunoglobulina D (IgD) y
- Inmunoglobulina C (IgC).

(Pelczar et. al, 1982)

Para ejemplos de vacunas, toxoides y otros productos biológicos complejos ver la tabla 7.

TABLA 7. Vacunas, toxoides y otros productos biológicos complejos

Patógeno o enfermedad	Producto (origen)	Tipo de agente
Cólera	Vacuna contra el cólera	Bacterias muertas
Difteria	DTP, DT(adsorbida) para niños menores de 6 años; Td (adsorbida) para los demás pacientes. También disponible como toxoide diftérico solo	Toxoide
Hepatitis B	Virus de hepatitis B y antígeno de superficie, inactivados (plasma humano de portadores, proteína recombinante)	Cubierta proteínica del virus inactivada y purificada
Influenza	Vacuna contra el virus de la influenza, monovalente, bivalente o trivalente (embrión de pollo). La composición de la vacuna depende del tipo de virus que causa la enfermedad.	Virus muerto, entero o fraccionado; tipos A y B
Sarampión	Vacuna con virus del sarampión, vivos atenuados (embrión de pollo)	Virus vivo
Parotiditis	Vacuna con virus de parotiditis, vivos cepa Jeryl Lynn (embrión de pollo)	Virus vivos

Tos ferina	DTP; también vacuna sola contra la tos ferina	Bacterias muertas
Neumococos	Vacuna de polisacáridos, polivalente (23 de los serotipos más comunes)	Polisacáridos
Rabia	Vacuna contra la rabia (derivada de célula diploide humana)	Virus muertos
Rubéola	Vacuna del virus de rubéola, vivo (diploide humano)	Virus vivos
Viruela	Vacuna contra el virus de la viruela (linfa de becerro, embrión de pollo)	Virus vivos de vaccina
Tétanos	DTP, DT (adsorbida) para niños menores de 6 años; Td o T (adsorbida) para los demás.	Toxoide
Tuberculosis	Vacuna BCG (bácilo de Calmette-Guérin)	<i>Mycobacterium bovis</i> vivos atenuados
Tifoidea	Vacuna contra la tifoidea	Bacterias muertas

NOTAS:

DTP= toxoides diftérico y tetánico y vacuna contra la tos ferina

DT= toxoides diftérico y tetánico

Td= toxoides tetánico y diftérico, tipo para adultos

T= toxoide tetánico

Fuente: Adaptado de Katzung, 1991.

2.2.3 1.2.3 Tratamiento propuesto

Las enzimas son residuos no peligrosos, poseen una vida media corta. Además por su alta especificidad que presentan por el sustrato, no se forman productos tóxicos al ambiente o al hombre. Las enzimas como se discutió antes son proteínas y casi todas ellas son inactivadas irreversiblemente cuando se calientan a una temperatura de 80° Celsius (Jenkins, 1959).

De acuerdo a la NOM-087-ECOL-1994 y la NOM-052-ECOL-1993 las vacunas, toxoides y otros productos biológicos complejos son denominados residuos peligrosos

Biológico- infecciosos, los métodos de tratamiento serán autorizados por la Secretaría de Medio Ambiente y Recursos Naturales, a través del Instituto Nacional de Ecología, por tal motivo los tratamientos a seguir son los siguientes: la incineración, excepto aquellos que estén destinados a fines terapéuticos, de investigación y docencia, calor húmedo (Autoclave), calor seco (Horno caliente), la desinfección química, microondas, radiaciones, como la luz ultravioleta, radiaciones ionizantes, etc. El tratamiento tendrá los siguientes objetivos: Deberá garantizar la eliminación de microorganismos patógenos, y volver irreconocibles a los residuos peligrosos biológico-infecciosos

La tabla 8 presenta un resumen de los tratamientos propuestos.

Tabla 8. Tratamientos propuestos de medicamentos caducos para productos biológicos

Grupo de medicamento	Tratamiento propuesto	Producto esperado
BIOLÓGICOS - Sueros Inmunitarios - Vacunas y toxoides - Antitoxinas y venenos - Enzimas	- Tratamientos físicos o químicos (incineración, esterilización, desinfección química, microondas, etc.) que garanticen la eliminación de patógenos. - No requieren tratamiento ya que son sensibles a las condiciones ambientales y al ataque microbiano	- Material inerte, irreconocible y libre de patógenos. - Productos de degradación más simples.

Fuente: Hernández –Barrios, 1995

2.2.3.1.3 Analgésicos

Los analgésicos son fármacos depresores selectivos del sistema nervioso central (SNC) que cumplen funciones supresoras del dolor pero sin alterar la conciencia, como lo indica el significado del nombre en griego "analgesia" = sin dolor. Los analgésicos se han clasificados en **narcóticos** (o fuertes) y **no narcóticos** (o débiles) sobre la base de la potencia analgésica y a sus diferencias en la producción de dependencia y tolerancia. La administración crónica de estos medicamentos puede producir tolerancia y dependencia física y psíquica (adicción). Los narcóticos actúan inhibiendo una enzima

cuya síntesis se reprime por el producto final. La inhibición enzimática tiene como consecuencia una deficiencia del producto final (Korolkovas, 1979).

2.2.3.1.3.1 Analgésicos fuertes

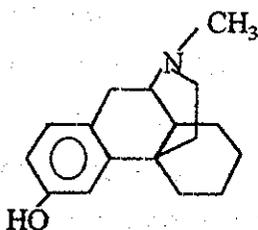
Las características que presentan los analgésicos que actúan sobre el SNC, no obstante que tienen estructuras químicas diferentes, son las siguientes:

- Un átomo de carbono cuaternario,
- Un grupo fenilo (o isómero) unido al átomo de carbono,
- Un grupo amino terciario separado de aquél por dos átomos de carbono saturados, y
- En el caso de que el nitrógeno terciario forme parte de un anillo de seis miembros, un grupo hidroxilo fenólico en posición meta con respecto a la unión con el carbono cuaternario.

La mayoría de los Analgésicos se caracterizan por la presencia de la agrupación γ -fenil-N-metilpiperidina. Los analgésicos pueden dividirse en los siguientes tipos: morfina y sus derivados, morfínanos, benzomorfanos, fenilpiperidinas, difenilpropilaminas y fenotiacinas (Korolkovas, 1979).

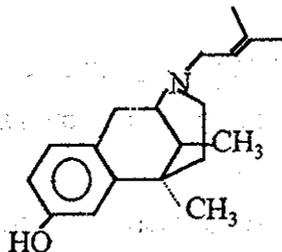
A. Morfina y sus derivados. El compuesto natural es la (-) morfina. Es uno de los 25 alcaloides aislados de las cápsulas inmaduras de la adormidera, *Papaver somniferum*. En concentraciones de 5 y el 20% de morfina se encuentra en el opio. Los derivados más importantes de la morfina se presentan en el Anexo 13. La morfina y sus derivados se emplean en estado de sales en forma de polvos cristalinos solubles en agua, blancos.

B. Morfínanos. En forma de Tartrato se utilizan los morfínanos (levorfanol (-)-3-hidroxi-N-metilforfinano), se presenta en cristales incoloros, poco solubles en agua.



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

C. **Benzomorfanos**. La nombre químico es el cis-2-dimetilalil-5,9-dimetil-2'-hidroxi-6,7-benzomorfanano (Pentazocina). Se utiliza en forma de lactato de la mezcla racémica. El isómero (-) es el que le confiere su actividad analgésica y su acción depresora.



D. **Fenilpiperidinas**. Los primeros analgésicos potentes fueron los derivados de la 4-fenilpiperidina. Aunque estructuralmente es diferente a la morfina, no obstante presentan un gran parecido con esta molécula, con un carbono central cuaternario, una cadena etilénica, un grupo amino y un anillo aromático.

E. **Difenilpropilaminas**. Poseen propiedades ópticas, es decir, son ópticamente activos. Son polvos blancos cristalinos o incoloros solubles en agua.

(Korolkovas, 1979)

2.2.3.1.3.2 *Analgésicos débiles*

Los agentes antirreumáticos y antipiréticos son medicamentos que se aplican para combatir enfermedades del tejido conectivo, como lo son: la fiebre reumática, el reumatismo, la artritis reumatoide, la osteoartritis, la artritis psoriática entre otras.

A. **Salicilatos**. Son los fármacos con más antigüedad en este rubro y son los más utilizados con frecuencia (ver Tabla 9). Actúan sobre los centros termorreguladores del hipotálamo ejerciendo un efecto antipirético en pacientes febriles, pero no sobre la temperatura normal del organismo.

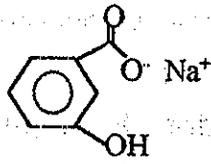
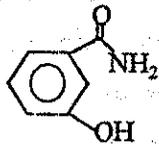
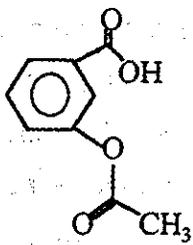
El ácido salicílico es un agente con actividad antirreumática y antipirética, con el problema de que es demasiado tóxico para ser utilizado como tal o en sales. Por tal motivo este se ha preparado a siguiendo cuatro caminos: a) alteración del grupo carboxilo por formación de sales, ésteres o amidas; b) sustitución sobre el grupo hidroxilo; c) modificación de ambos grupos sobre el anillo bencénico y, en algunos casos, alteración de uno o varios de estos tres grupos funcionales (Korolkovas, 1979).

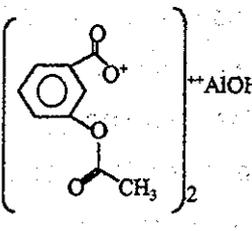
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

El *ácido acetilsalicílico* o aspirina representa el segundo tipo de derivados del ácido salicílico. Los derivados del tercer tipo lo constituyen un grupo numeroso, como lo son las sales de aspirina (aluminio aspirina, acetilsalicilato cálcico, complejo calcio aspirina-urea, acetilsalicilato de magnesio tetrahidrato, entre otros).

La aspirina o ácido acetilsalicílico es el medicamento que se produce en mayor cantidad. La aspirina es el prototipo de los analgésico- antipiréticos, que se aplica para el tratamiento del dolor de cabeza, la neuralgia, la mialgia y otros dolores. Existen varios procesos para sintetizar ácido acetilsalicílico. En el laboratorio se sintetiza por reacción entre el ácido salicílico y el anhídrido acético, con ácido sulfúrico como catalizador para romper el puente de hidrógeno intramolecular del ácido salicílico.

Tabla 9. Salicilatos más comunes

Nombre oficial	Nombre Registrado	Nombre Químico	Estructura
Salicilato sódico ^a		Salicilato sódico	
Salicilamida	Salicín	o-hidroxibenzamida	
Aspirina ^{ab} (ácido acetilsalicílico)	Aspro	Acido acetilsalicílico	

Aluminio aspirina	Aluminum docet	Hidroxibis- (acetilsalicilato de aluminio)	
--------------------------	----------------	--	---

(a) En USP XIX (1975)

(b) En NF XIV (1975)

Fuente: (Korolkovas, 1979).

B. Derivados del p-aminofenol. Dos representantes de este grupo son la fenacetina y el acetaminofeno, con propiedades analgésicas y antipiréticas, sin embargo producen metahemoglobina, por lo que no se recomienda su empleo.

El *paracetamol* (Templa) tiene el siguiente nombre químico 4- hidroxiacetanilida. El paracetamol se obtiene por acetilación del p- aminofenol con ácido acético glacial y anhídrido acético.

C. Derivados de la pirazolona. Este grupo comprende los derivados de la 5- pirazolona y los de la 3,5-pirazolidindiona (ver Tabla 10).

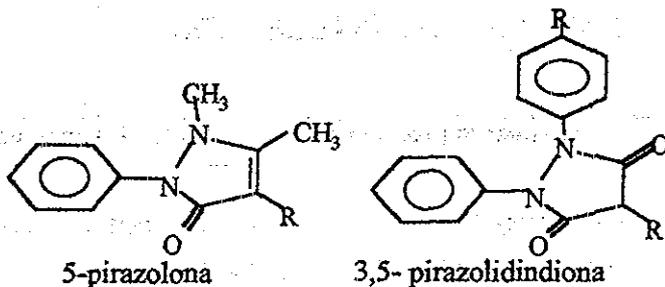
- a) Derivados de la 5-pirazolona. La dipirona, la antipirina y la aminopirina son los fármacos más utilizados de este grupo. Debido a su alta toxicidad se recomiendan como ultimo recurso para reducir la fiebre cuando han fracasado otras medidas más seguras.

2.2.3.1.3.3 *Tratamiento propuesto.*

De acuerdo a Hernández- Barrios, 1995, la inactivación química de analgésicos fuertes y débiles debe seguir el siguiente manejo: el almacenamiento, separación de los materiales de empaque, acondicionamiento y tratamiento se deberán realizar dentro del establecimiento generador.

La Tabla 11 presenta las diferentes alternativas de inactivación de analgésicos en general.

Tabla 10. Derivados de la pirazolona



Nombre Oficial	Nombre registrado	Nombre químico	R	R'
Derivados de la 5- pirazolona <input type="checkbox"/> Dipirona	Dimetone Nsrone Pyral	N-(1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-4-pirazolinil)-N-metilamino metasulfonato sódico monohidrato	N- CH ₃ CH ₂ SO ₃ ⁻ Na ⁺	
Derivados de la 3,5- pirazolidindiona <input type="checkbox"/> Fenilbutazona ^a <input type="checkbox"/> Ixifenbutazona ^b <input type="checkbox"/> Sufinpirazona	Butazolidin Tandearil Anturane	4-butil-1,2-difenil-3,5-pirazolidindiona 4-butil-1-(p-hidroxifenil)-2-fenil-3,5 pirazolidindiona 1,2-difenil-4-[2-(fenilsulfonil)etil]-3,5-pirazolidindiona	-C ₄ H ₉ -n H - C ₄ H ₉ -n OH -CH ₂ CH ₂ H C ₆ H ₅ S O	

(a) En USP XIX (1975)

(b) En NF XIV (1975)

Fuente: (Korolkovas, 1979).

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

TABLA 11. TRATAMIENTOS PROPUESTOS PARA MEDICAMENTOS CADUCOS DEL GRUPO DE LOS ANALGÉSICOS

Grupo de medicamento	Tratamiento propuesto	Producto esperado
ANALGÉSICOS - Derivados de la γ -fenil-N-metilpiperidina Morfina, Benzomorfanos, Fenilpiperidinas, etc	Reacción de N-desalquilación con CH_3 , Ag_2O y calor	- Anillo de piperidina abierto e insaturado
- Salsilicatos, p-aminofeno y derivados Ác. Acetilsalicílico y Paracetamol	- Hidrólisis y conjugación por metabolismo de glucósidos - Hidrólisis alcalina (NaOH)	- R-O- glucosiduronidos Ácido carboxílicos fáciles de degradar.
- Pirazolona y derivados Dipirona y Aminopiridina	- Ninguno Degradación microbiana vía metabolismo de compuestos nitrogenados.	-Productos de degradación más simples.
- Derivados del ác. Anilacético Cetroprofeno, Naproxeno, Indometacina, etc.	- Ninguno Solo acción microbiana	- Productos de degradación más simples.
- Esteroides adrenocorticales Cortisona, Prednisona, Dexametasona	- Ninguno Solo acción microbiana (hidroxilación y deshidrogenación)	Productos de degradación más simples.

FUENTE: Hernández- Barrios, 1995.

2.2.3.1.4 Antibióticos

Los antibióticos se definen como "sustancias" químicas que se producen por microorganismos y que tienen la capacidad de inhibir el crecimiento de otros microorganismos (Bentrey and Driver's, 1969).

Un microorganismo puede elaborar varios antibióticos diferentes, y un mismo antibiótico puede ser sintetizado por diversos antibióticos. Para que un antibiótico pueda convertirse en un agente quimioterápico debe tener ciertas propiedades: Debe ser suficientemente estable y activo en presencia de tejidos y humores del organismo.

Deben ser rápida y eficazmente absorbidos y convenientemente distribuidos en el organismo. Se han utilizado diversos métodos para intentar aclarar el mecanismo de acción fundamental de un antibiótico; casi siempre se trata de demostrar que tiene una acción inhibitoria sobre un proceso metabólico determinado o sobre la actividad de un sistema enzimático considerado aisladamente, tanto bajo la forma de una suspensión microbiana no proliferante, como bajo la forma de un sistema aislado químicamente. Los antibióticos son excretados más o menos rápidamente por diversas vías. El riñón constituye la principal vía; ciertos agentes son eliminados por secreción tubular (penicilina), otros por filtración glomerular (estreptomocina, clorafenicol), y en menor medida por el sudor, la leche etc. (Hidalgo, 1969).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

2.2.3.1.4.1 Antibióticos betalactámicos. Penicilinas y cefalosporinas

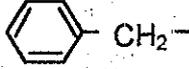
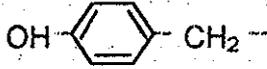
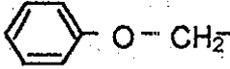
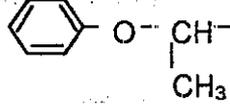
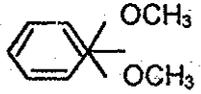
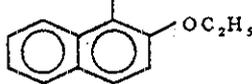
Los antibióticos β -lactámicos son las penicilinas y cefalosporinas, se caracterizan por tener una estructura de β -lactáma condensada, un grupo carboxilo libre y uno o más grupo amino sobre la cadena lateral, adecuadamente sustituidos. Las lactamas (amidas cíclicas) de cinco y seis miembros se forman con facilidad a partir de compuestos apropiados que posean un grupo amino y un grupo carboxilo (Pine et al, 1988)

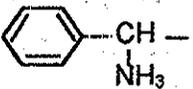
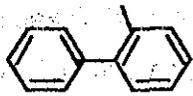
Al estar inspeccionando algunas placas de cultivo en el laboratorio del St. Mary's Hospital de Londres en 1928 el profesor Alexander Fleming observó la lisis de estafilococos por parte de un hongo contaminante; al resembrar el hongo Fleming halló en el caldo una sustancia antibacteriana potente pero no tóxica que llamo "penicilina" por el microorganismo *Penicillium notatum* que causaba la generación del antibiótico (Remington, 1995).

Lo que se conoce como penicilinas es una serie de compuestos de estructura similar y que se diferencian en la estructura del ácido unido por enlace amídico; las variaciones en este enlace producen diferencias en su efecto antibiótico y en ciertas propiedades físico- químicas, que determinan su estabilidad. Se han aislado más de treinta penicilinas de las mezclas de fermentación; algunas de ellas son naturales; otras se han sido biosintetizadas alterando el medio de cultivo, adicionando ciertos precursores que pueden incorporarse como grupos acilo; la Tabla 12 da una lista de las

principales sustituyentes (R) de las penicilinas, las cuales sólo difieren en la naturaleza del radical acílico (Hidalgo, 1969).

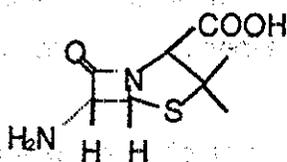
Tabla 12. Principales derivados de la penicilina

PENICILINA	ESTRUCTURA QUÍMICA (Sustituyentes R)
Bencilpenicilina Penicilina G	
Ailmercaptometilpenicilina Penicilina O	$\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-$
Heptilpenicilina Penicilina K	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_6-$
p- hidroxibencilpenicilina Penicilina X	
2- penterilpenicilina penicilina F	$\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$
Amilpenicilina Dihidropenicilina F	$\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$
D- aminoadipilpenicilina Cefalosporina N	$\text{HO}-\text{CO}-\underset{\text{NH}_2}{\text{CH}}-(\text{CH}_2)_3-$
Fenoximetilpenicilina	
Fenoxietilpenicilina Feneticilina	
Meticilina	
2- etoxi, 1- naftilpenicilina Oxacilina	

Aminobencilpenicilina Ampicilina	
2- bifenilpenicilina Difenicilina	

Fuente: Hidalgo, 1969

Las penicilinas usadas terapéuticamente son derivados acil del ácido-6- amino- peniciloico:



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Es un péptido formado de los aminoácidos, L-cisteína, y D-valina, y tiene centros quirales o asimétricos en las posiciones 2, 5, y 6. Las lactamas son compuestos bastante estables en condiciones normales; el sistema β -lactámico es muy reactivo y se favorece un ataque químico o bioquímico abriendo el anillo o sufriendo un rearrreglo (Roth and Kurt, 1991).

Las penicilinas se clasifican de la siguiente manera (Remington, 1995):

- Penicilina G,
- Penicilinas estables a los ácidos
- Penicilinas resistentes a la penicilinasas,
- Aminopenicilinas,
- Penicilinas de amplio espectro, y
- Aminopenicilinas.

La penicilina G es destruida en gran parte por el ácido gástrico, su baja biodisponibilidad oral puede ser compensada por una dosis más elevada. La penicilina V es el único miembro comercializado de la clase estable de los ácidos. Estos dos fármacos tienen espectros antimicrobianos casi idénticos, el espectro es estrecho y se limita en gran parte a las bacterias gram (+), los cocos gram (-) y algunas bacterias diversas.

La resistencia de las bacterias gram(+) y de algunas bacterias gram(-) a las penicilinas G y V es resultado de la elaboración bacteriana de la denominada penicilinasa. El primer miembro de la clase resistente de la penicilinasa fue la meticilina, a la que se agregaron la cloxacilina, la dicloxacilina, la nafcilina y la oxacilina

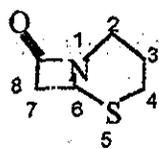
Las aminopenicilinas incluyen ampicilina, epiciclina, cilciclina, becampicilina y amoxicilina. Cada una tiene un grupo amino adyacente al carbonilo de sustituyente N-acetilo. Las penicilinas de este grupo también se han denominado penicilinas de espectro desplazado.

Las penicilinas de amplio espectro (antipseudomonas) incluyen azlocilina, carbenicilina, indanilcarbenicilina, indanilcarbenicilina, mezlocilina, piperacilina y ticarcilina.

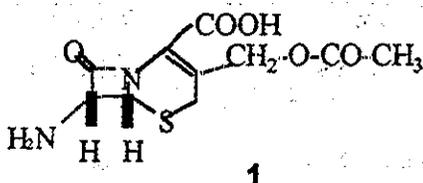
Las **cefalosporinas** son antibióticos que se obtienen de forma natural a partir de hongos *Cephalosporium* o por procesos semisintéticos. Éstas son un grupo complejo de cinco antibióticos, solubles en disolventes orgánicos, designados como cefalosporinas: P₁, P₂, P₃, P₄ y P₅, y un antibiótico soluble en agua llamado cefalosporina- N' (Hidalgo, 1969).

Las cefalosporinas constituyen un grupo de antibióticos estrechamente relacionados con las penicilinas. La fracción de ácido cefalosporánico, que es característico de este grupo, es un análogo de la fracción del ácido penicilánico (Remington, 1995).

Las cefalosporinas usadas terapéuticamente son los derivados acil del ácido -7- aminocefalosporánico. La nomenclatura química designada para este grupo es 5-tia-1-azobicyclo[4,2,0]oct-2-eno. De una forma simple, al sistema del anillo bicyclo se le llama cefam, y está formado por un grupo 3-H-3,4,5,6-tetrahydro-1,3-tiazina y un grupo azetidiona. Las cefalosporinas son entonces ácido-3-acetoximetil-7-acilamino-3-cefem-4-carboxílico. (Roth and Kurt, 1991)



Cefam



1

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Las cefalosporinas tienen un mecanismo de acción muy similar al de las penicilinas, ya que se unen a una o más proteínas fijadoras de penicilina (PBP). Éstas son compuestos cristalinos coloridos generalmente estables, cuyas sales respectivas son rápidamente solubles en agua. Debido al nitrógeno que tiene una posición 5, el grupo tiene un carácter de una enamida, es decir, una amida ácida (Roth and Kurt, 1991).

Actualmente las cefalosporinas se clasifican como cefalosporinas de primera, segunda y tercera generación. La Tabla 13 presenta un listado de los principales derivados de las cefalosporinas.

2.2.3.1.4.2 Tetraciclinas

Las tetraciclinas son antibióticos que se consideran prototipo de antibióticos de amplio espectro. Se obtienen de la fermentación con diversas especies de *Streptomyces*. Éstas son derivados de un grupo octahidronaftaceno. Debido a que estructuralmente están compuestas de cuatro anillos condensados se denominan tetraciclinas. A continuación se presentan en la Tabla 14 los principales derivados de las tetraciclinas (Hidalgo, 1969; Beltrey and Driver's, 1969).

Las tetraciclinas son compuestos anfóteros que forman sales con los ácidos y con las bases. Además inhiben el desarrollo de una amplia variedad de organismos patógenos, tanto Gram(+) como Gram(-); son efectivas contra rickettsias, micoplasma y algunos virus.

Éstos antibióticos son eficaces y de toxicidad relativamente baja cuando se usan en dosis comunes (Hidalgo, 1969).

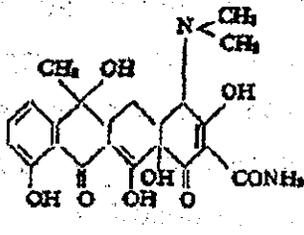
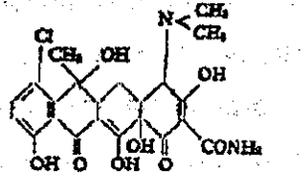
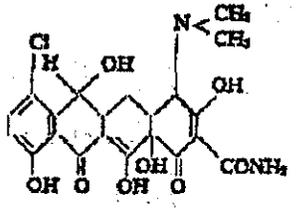
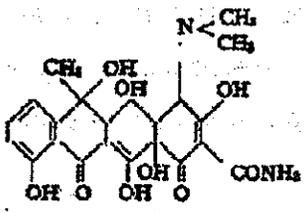
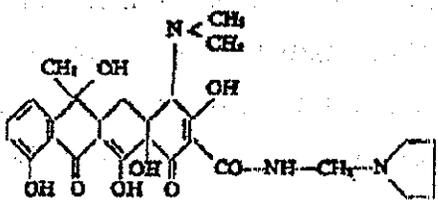
Tabla 13. principales derivados de las cefalosporinas

Clase y nombre genérico	Nombres comerciales	Vía de administración	Vida media (horas)
Primera Generación			
Cefadroxil	Duricef, Ultracef	Oral	1.4
Cefazolina	Ancef, Kefzol	IM, IV	1.8
Cefalexina	Keflex, Keftab	Oral	0.9
Cefalotina	Keflin	IM, IV	0.5-0.9
Cefapirina	Cefadyl	IM, IV	0.6-0.8
Cefradina	Anspor, Velosef	IM, IV, oral	0.8
Segunda generación			
Cefaclor	Ceclor	Oral	0.6-0.9
Cefamandol	Mandol	IM, IV	0.6-1
Cefmetazol	Zefazone	IV	1.2
Cefonicid	Monocid	IM, IV	3.4-4.5
Ceforanid	Procef	IM, IV	2.7-3
Cefotetán	Cefotán	IM, IV	3-4.6
Cefoxitina	Mofoxin	IM, IV	0.7-1
Cefpodoxima	Vantin	Oral	1.9-2.8
Cefprozilo	Cefzil	Oral	1.3
Cefuroxima	Zinacef, Kefurox	IM, IV, Oral	1.3-1.7
Loracef	Lorabid	Oral	1
Tercera generación			
Cefixima	Suprax	Oral	3.4
Cefoperazona	Cefobid	IM, IV	1.9-2.1
Cefotaxima	Claforan	IM, IV	1-1.1
Ceftazidima	Frotas, Tazicef, Tazidime	IM, IV	2-1.9
Ceftizioxima	Cefizox	IM, IV	1.4-1.8
Ceftriaxona	Rocephin	IM, IV	6-9
Moxalactam	Moxam	IM, IV	2-2.3

Notas: IM= Intramuscular, IV= Intravenosa

Fuente: (Remington, 1995).

Tabla 14. Principales derivados de las tetraciclinas

Tetraciclina	Estructura Química
<p>Tetraciclina (acromicina, paramicina, poliociclina)</p>	 <p>The structure shows the tetracycline core with a dimethylamino group (-N(CH₂)₂)₂ at C4, a dimethylamino group (-N(CH₂)₂)₂ at C12, and a primary amide group (-CONH₂) at C11. Hydroxyl groups are present at C5, C7, C8, and C10. Methyl groups are at C13 and C14.</p>
<p>Clotetraciclina (aureomicina)</p>	 <p>The structure is identical to tetracycline but includes a chlorine atom at C7.</p>
<p>Dimetil Clotetraciclina (Declomicina)</p>	 <p>The structure is identical to Clotetracycline but includes a hydrogen atom at C14 instead of a methyl group.</p>
<p>Oxitetraciclina (terramicina)</p>	 <p>The structure is identical to tetracycline but includes a methyl group at C14.</p>
<p>Rolitetraciclina (sintetrina, vilaciclina)</p>	 <p>The structure is identical to tetracycline but includes a piperidine ring attached to the C11 amide group via a methylene bridge (-CO-NH-CH₂-N-).</p>

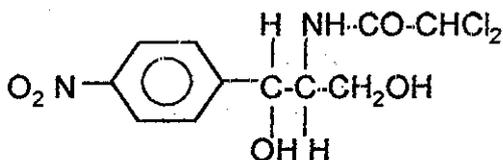
TESIS CON FALLA DE ORIGEN

Fuente: Hidalgo, 1969.

2.2.3.1.4.3 Cloranfenicol

Es producido en forma natural por el microorganismo *Streptomyces venezuelae*, o preparado sintéticamente. La molécula de este antibiótico tiene dos importantes estructuras: por un lado, la cadena lateral de 2-dicloroacetilamidopropanadiol, que tiene dos carbonos asimétricos, y el grupo p-nitrofenilo; ambas estructuras tienen gran importancia biológica, en el caso del p-nitrofenilo, es el responsable de la toxicidad, y la cadena lateral, de su actividad antibacteriana. La presencia de carbonos asimétricos o centros quirales hace posible la existencia de cuatro isómeros ópticamente activos, no obstante solo la forma D-treo tiene actividad antibiótica. La actividad antimicrobiana de este antibiótico se ejerce contra bacterias Gram (+) y Gram (-), contra rickettsias y virus del grupo de la psitacosis- linfogranuloma. Por otro lado su efecto tóxico más serio es la producción de anemia aplásica y pancitopenia. (Hidalgo, 1969)

Cloranfenicol: $C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$



2.2.3.1.4.4 Lactonas macrocíclicas con actividad antibiótica

Éstos antibióticos son heterosídicos, con aglicona constituida por un macrólido. Estructuralmente están compuestos con un solo átomo de nitrógeno, que forma parte de la porción glucídica.

Las lactonas macrocíclicas que tienen propiedades antimicrobianas son las siguientes: eritromicina, oleandomicina, carbomicina y espiramicina. Se caracterizan éstos antibióticos por tener las siguientes estructuras: una lactona macrocíclica, un grupo cetónico y un aminoazúcar unido glucosídicamente (Hidalgo, 1969).

2.2.3.1.4.5 Antibióticos polipeptídicos

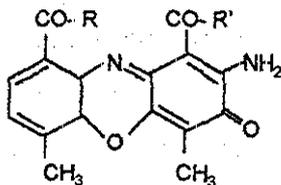
Los compuestos más activos pertenecen a este grupo químico, sin embargo su uso clínico está limitado por reacciones secundarias indeseables, particularmente su toxicidad renal. Los antibióticos polipeptídicos se clasifican en tres grupos: ácidos, alcalinos y neutros.

Los neutros son aquellos que no tienen libres grupos carboxilo, ni amino, éste último bloqueado por formilación, en el caso de los ácidos, son aquellos que tienen libre algún grupo carboxilo. Por último los alcalinos tienen libre un grupo amino (Hidalgo, 1969; Beltrey and Driver's, 1969).

Los ejemplos más representativos de este grupo son los siguientes: la **Tirtrícina**, que es una mezcla de polipéptidos de origen microbiano del *Bacillus brevis*, constituida principalmente por gramicidina y tirocidina. Ambos antibióticos son activos contra los cocos Gram (+); neumococo, estreptococo, micrococo, y contra algunas bacterias Gram (-). Otro dato interesante es que, tanto la gramicidina como la tirocidina destruyen los glóbulos rojos y blancos. Otro ejemplo, es la **Bacitricina**, el cual es un polipéptido que se obtiene por extracción y purificación del *Bacillus subtilis*. Éste antibiótico es activo contra gérmenes Gram (+) y algunos Gram (-) y se usa preferentemente en aplicación local. La **Polimixina**, es una sustancia antibacteriana producida a partir del *Bacillus polymyxa*. La polimixina es un complejo que está constituido por 5 polipéptidos llamados plomixinas A, B, C, D y E (Hidalgo, 1969; Beltrey and Driver's, 1969).

2.2.3.1.4.6 Las actinomicinas

Son antibióticos aislados de cultivos de *Actinomycetes* y, tienen efectos antitumorales que los hace interesantes. Las actinomicinas son derivados de fenoxazina con radicales peptídicos de color amarillo o rojo. El grupo cromóforo de estos compuestos es el ácido 2-amino-4,6-dimetil-3-oxofenazina-1,9-dicarboxílico, denominado "actinosina".



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Algunos ejemplos de este grupo son los siguientes: D- actinomicina, la griseofulvina, la viomicina y la Novoniocina (Hidalgo, 1969).

2.2.3.1.4.7. Tratamiento propuesto

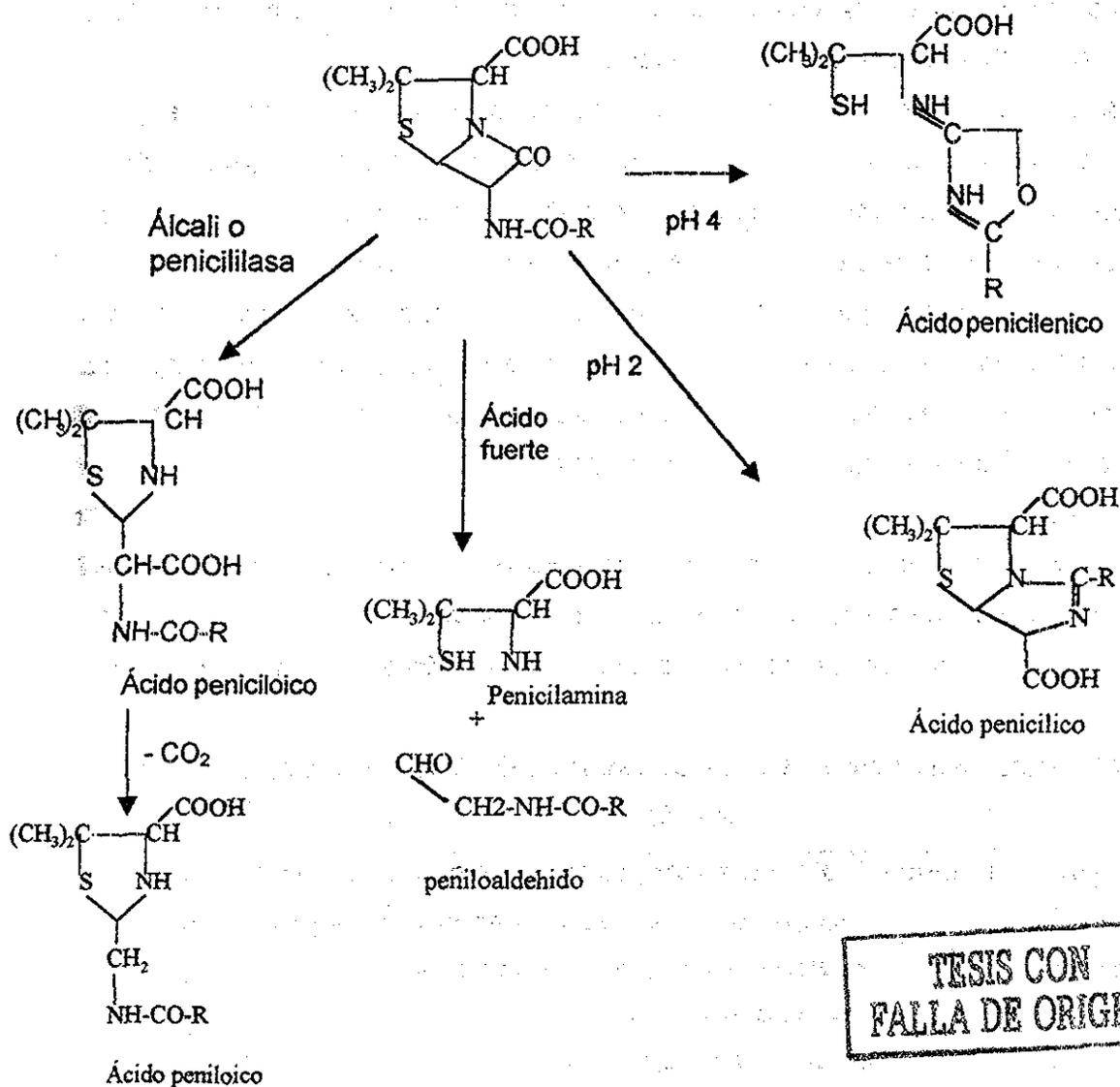
Para que la entidad generadora de un manejo adecuado de los antibióticos caducos, se propone se realice un pre-acondicionamiento antes de realizarles un tratamiento químico, según sus principales características.

La solubilidad y otras propiedades fisicoquímicas de los antibióticos betalactámicos dependen de la cadena acíclica lateral y por los cationes con los que se forma la sal. La principal causa de deterioración de la penicilina es la hidrólisis, la cual depende del pH de la solución. Si éste se mantiene entre 6.0 y 6.8 y se refrigeran las soluciones se conserva la actividad algunas semanas. Las penicilinas son inactivadas por iones metálicos, como cinc y cobre, se ha sugerido que los fosfatos y citratos se combinan con estos metales, eliminándolos de la solución (Hidalgo, 1969).

Los agentes oxidantes inactivan la penicilina, pero los agentes reductores tienen poco efecto sobre ella. Por otro lado la temperatura afecta la velocidad de descomposición; no obstante las sales secas son estables a la temperatura ambiente, sin embargo, un calentamiento prolongado la inactiva. Los alcoholes, incluso el glicerol, la inactivan. La hidrólisis de las penicilinas da diferentes productos, según las condiciones, especialmente de pH, en que se haga. Son ácidos monobásicos fuertes y forman ésteres con diazometano, pero la molécula es fácilmente degradada por diversos agentes, incluso ácidos y álcalis (Hidalgo, 1969).

Los álcalis actúan sobre el anillo β -lactámico de las penicilinas, abriendo el anillo para dar como producto los ácidos peniciloicos, los cuales son biológicamente inactivos y como ácidos libres pierden bióxido de carbono rápidamente para dar como producto ácido peniloico (Beltrey and Driver's, 1969).

Las cefalosporinas como las penicilinas son sensibles a un ataque nucleofílico debido a los álcalis, dando como resultado del mismo la apertura del anillo β -lactámico. Sin embargo, en contraste a las penicilinas, el grupo acil del nitrógeno en las cefalosporinas es fácilmente eliminado por hidrólisis, lo que provoca la apertura del anillo β -lactámico. Al igual de las penicilinas el rompimiento del anillo es catalizado por iones de metales pesados, los iones de los metales de transición incrementan la lisis de las cefalosporinas (Roth and Kurt, 1991).



TESIS CON FALLA DE ORIGEN

Fuente: Beltrey and Driver's, 1969.

Figura 9. Principales rutas de transformación que siguen las penicilinas

Las tetraciclinas al igual que el grupo de los β-lactámicos es inactivada por las variaciones del pH, es decir, que si el pH es menor de 2, a condiciones ácidas, se afecta su potencia y es rápidamente inactivada en este medio (Hidalgo, 1969).

En el caso del grupo del cloranfenicol, se inactiva con las variaciones de pH como en los casos anteriores, en condiciones alcalinas a un pH 10.8 en veinticuatro horas pierden el 87 % de su actividad. (Hidalgo, 1969)

Las lactonas macrocíclicas con actividad antibiótica, si se les adiciona un ácido, es decir, se les mantiene en medio ácido, se hidrolizan por los enlaces glicosídicos. Pero si se les adiciona un álcali, éstas se saponifican siguiendo un mecanismo de reacción de hidrólisis de ésteres (Korolkovas, 1983; Lachman, 1986).

Los antibióticos polipeptídicos se inactivan en medio básico dando como productos un grupo amoniaco y un aminoácido. La estabilidad de este grupo depende de la temperatura, así es que a un pH de 9 éstas se inactivan rápidamente. Otra forma de inactivación es por precipitación con metales pesados (Hidalgo, 1969).

Finalmente los antibióticos del grupo actinomicinas se inactivan por variar el pH, preferentemente en medio alcalino a pH 9.5 (Hidalgo, 1969).

Los tratamientos propuestos se muestran a continuación en la Tabla 15.

Tabla 15. Tratamientos propuestos para medicamentos caducos del grupo de los antibióticos.

Grupo de medicamento	Tratamiento propuesto	Producto esperado
- β - Láctamicos Penicilinas Cefalosporinas	- Hidrólisis es presencia de metales pesados como cinc y cobre combinados con fosfatos y citratos, ácidos, bases - Acción enzimática. - Calentamiento prolongado, adición de alcoholes	- Aminas, ácidos y sal carboxilato.

- Cloranfenicol	- Hidrólisis básica con NaOH. (a pH= 10.8)	- Aminas y sal carboxilato
- Tetraciclinas (acromicina, paramicina y polliciclina) Clotetraciclina Oxitetraciclina Rolitetraciclina	- Ácidos y bases fuertes (preferentemente pH≤2)	- Anhidrotetraciclinas e isotetraciclinas.
- Antibióticos polipeptídicos Tirtricina Bacitricina y polimixina	- Acción térmica o hidrólisis ácida o alcalina.	- Separación de aminoácidos constituyentes
- Antibióticos poliénicos, macrólidos, aminoglicósidos y ansamicinas.	- Hidrólisis ácida o alcalina.	- Ac. Carboxílicos y alcoholes.
- Lincomicina	-Hidrólisis ácida o alcalina.	- Aminas y sal carboxilato.

Fuente: Modificado de Hernández- Barrios, 1995.

2.2.3.2 Tecnologías de estabilización / solidificación

En éstas tecnologías se convierte al residuo, de forma líquida o semilíquida, en otra forma física que se pueda manejar, almacenar y disponer en forma más segura y aceptable. El método de solidificación no debe ser un proceso reversible que permita al sólido regresar a su estado líquido original. Una de las consideraciones más importantes para evaluar el método de solidificación, es cuantificar la cantidad de lixiviado que produce la matriz sólida, lo que determinará el manejo del residuo peligroso (Pojasek, 1982).

En la Tabla 16 se presentan las principales tecnologías de estabilización/ solidificación.

La inmovilización del residuo o inertización es una variante de la encapsulación, que involucra la remoción de materiales de empaquetado, papel, cartón y plástico de los medicamentos. Las píldoras necesitan ser removidas de su "blister" de

empaquetamiento. Los fármacos se mezclan con tierra y agua, se añade cemento y cal a la mezcla para formar una pasta homogénea. Se requiere que los obreros que realizan las técnicas usen el debido equipo de seguridad, como lo es, ropa protectora y mascarilla con filtro para polvos peligrosos. La pasta se transporta en estado líquido en un carro tanque para un relleno sanitario, ahí se codispone con residuos domésticos, donde se solidifica.

Tabla 16. Tecnologías de estabilización / solidificación

Método	Tipo de Residuo	Forma del residuo
Encapsulación	1,2,3,4,5	Sólido- líquido
Solidificación en cemento	1,2,3,4,5	Sólido- líquido
Solidificación en cal	1,2,3,4,5	Sólido- líquido
Microencapsulación Termoplástica	1,2,5	Sólido- líquido
Polímero orgánico	1,2,5	Sólido- líquido
Autoaglutinación	1,2,3,4,5	Sólido- líquido
Vitrificación	5	Sólido- líquido
Sorbentes	1,2,3,4,5	Líquido
Inyección profunda	1,2,4,6,7	Líquido

1= Compuesto inorgánico sin metales pesados

2= Compuesto inorgánico con metales pesados

3= Compuesto orgánico sin metales pesados

4= Compuesto orgánico con metales pesados

5= Compuestos radioactivos

6= Residuos biológicos

7= Compuestos inflamables

Fuente: Rich, 1987.

El proceso es relativamente barato y se puede realizar con equipo sencillo. La composición aproximada del encapsulamiento es la siguiente:

- Residuo farmacéutico 65%
- Cal 15%
- Cemento 15%
- Agua 5% o más dependiendo de la consistencia del líquido.

(<http://www.drugdonations.org/>)

2.2.3.3 Drenaje

Algunos fármacos líquidos, como por ejemplo: sueros intravenosos (I.V.), pueden ser diluidos con agua y arrojados al drenaje en pequeñas cantidades, en un periodo de tiempo tal que no cause efectos al ambiente y a la salud del hombre. Es deseable sistemas de agua con corriente rápida para vaciar pequeñas cantidades de fármacos diluidos o antisépticos. Es necesaria la asistencia de hidrogeólogos o ingenieros ambientales para realizar esta técnica. Agua 5% o más dependiendo de la consistencia de la forma líquida del fármaco.

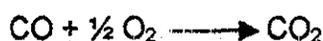
(<http://www.drugdonations.org/>)

De acuerdo al manual de procedimientos para la disposición sanitaria de insumos médicos caducados editado por el gobierno del Estado de Veracruz en 1989, Los sueros intravenosos caducos, el Manitol al 10% Sol. Iny , Xilocaina, Lidocaina al 2% con Epinefrina al 2% Sol. Iny , Suero oral, los Antisépticos y la suspensión oral de Aluminio y Magnesio son considerados como insumos médicos de bajo riesgo, por tal motivo, se recomienda verterlos al drenaje municipal directamente o diluidos con agua a chorro constante, recuperando de ser posible el vidrio y cartón para su reciclo (Servicios de Salud de Veracruz, 1998).

2.2.4 Procesos térmicos de estabilización de medicamentos caducos

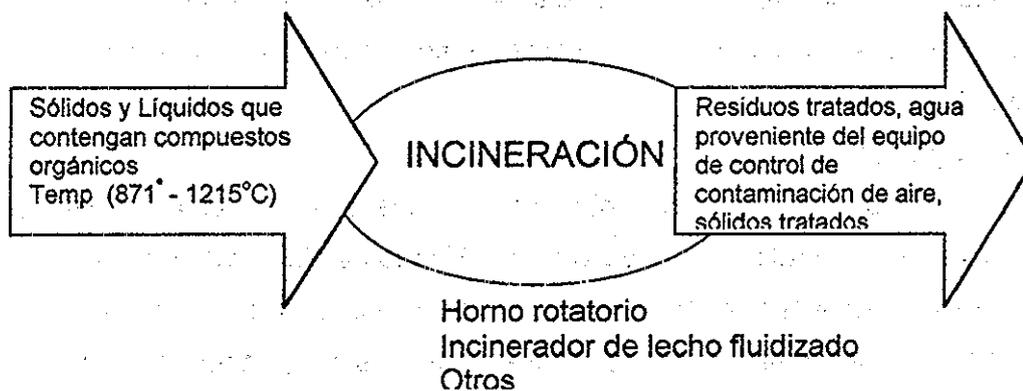
Es uno de los medios más efectivos para reducir el peligro potencial de muchos residuos, pudiendo convertirlos a una forma útil de energía. Consiste básicamente en una oxidación controlada a alta temperatura de los compuestos orgánicos para producir CO₂ y agua. La principal función de esta tecnología es la disminución del volumen y la reducción de la toxicidad, aumentando las eficiencias de combustión cuando se emplean para sustancias peligrosas. (Batstone, 1989).

La combustión estequiométrica básica de residuos orgánicos que ocurre en un incinerador, se explica por las siguientes reacciones(Blackman, 1996):



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

La aplicación general del proceso, está restringida, por varios factores, como lo son: los costos, las presiones y temperaturas normales de operación, ya que la destrucción orgánica que se obtiene es del 85% al 95% aunado a que está limitada a soluciones acuosas con menos del 5% de materiales orgánicos (ver Figura 10), (Mackenzie, 1991).



Fuente: U.S. EPA, Overview and Guide to Information Sources; October, 1991.

Figura 10. Procesos térmicos

2.2.4.1 Quema a cielo abierto

Los productos farmacéuticos no se deben destruir quemándolos a bajas temperaturas en contenedores abiertos ya que se pueden liberar al aire gases tóxicos. Los envases de cartón y plástico de los cuales no sea factible su reciclamiento, se pueden quemar (excepto los que estén hechos de cloruro de polivinilo). Este método se usa con poca frecuencia; se recomienda sólo en el caso en que no sea factible la aplicación de otro método y para cantidades muy pequeñas (<http://www.drugdonations.org/>).

2.2.4.2 Incineración a temperatura media

En situaciones de emergencia se puede considerar la incineración de formas farmacéuticas sólidas caducas en incineradores de dos cámaras que operan a temperatura de 850°C con un tiempo de retención como mínimo 2 segundos. Este tipo de incineradores no está diseñado para transformar con seguridad compuestos halogenados (<http://www.drugdonations.org/>).

2.2.4.3 Incineración a altas temperaturas

Las industrias que utilizan esta tecnología son: las cementeras y estaciones de poder térmico para fundición, éstas tienen hornos que operan a temperaturas mayores de 850°C.

Los fármacos se pueden introducir en el horno en proporción del 5%, en cada tiempo, con respecto a la cantidad total de combustible; tal proporción es razonablemente pequeña y se sugiere como una regla empírica sensata

(<http://www.drugdonations.org/>)

2.3 MÉTODOS DE DISPOSICIÓN PARA RESIDUOS FARMACÉUTICOS Y MEDICAMENTOS CADUCOS

2.3.1 Relleno sanitario

Un relleno sanitario se define como la obra de ingeniería que reúne características específicas para la disposición final segura de residuos sólidos municipales. Aquí se pone el residuo previamente tratado. Éste método es la forma de disposición más vieja y ampliamente practicada para residuos sólidos. (<http://www.drugdonations.org/>)

Cuando los rellenos sanitarios se constituyen y operan adecuadamente, entonces se convierten en una forma de disposición relativamente segura para disponer residuos sólidos municipales, incluyendo residuos farmacéuticos, su principal característica es la protección de los acuíferos o manto freático.

(<http://www.drugdonations.org/>)

Los rellenos sanitarios históricamente presentan en general dos clases de problemas: El primero de éstos, incluye explosiones, generación de gases tóxicos y el manejo inapropiado de residuos incompatibles. El segundo de ellos concierne a la contaminación de aguas superficiales y el manto freático. (Blackman, 1996)

En el manual de procedimientos para la disposición sanitaria de insumos médicos caducados editado por el gobierno del Estado de Veracruz en 1989, se considera el relleno sanitario siguiendo la siguiente técnica: En el caso de formas farmacéutica sólidas, recomiendan triturar y diluir con agua para obtener una suspensión que pueda ser inactivada con HCl al 10% en relación 1:2 durante dos horas,

el sobrenadante se vierte al drenaje con suficiente agua y el precipitado se mezcla con tierra en proporción 1:1 dejando el producto irreconocible, se coloca en bolsas de plástico especiales y se envía a l relleno sanitario (Servicios de Salud de Veracruz, 1998).

2.3.1.1 Rellenos sanitarios acelerados

El proceso de relleno acelerado se basa en la utilización de un sistema de tuberías, compresores y bombas. En este sistema es también factible aprovechar el biogás y recircular las sustancias producidas por la descomposición de basura (lixiviados). El periodo de degradación a través de este sistema es de más de 10 años. Los estudios que se realizan en rellenos sanitarios acelerados a escala en laboratorios, hasta el momento han sido positivos pero aun falta por saber si a largo plazo estos residuos podrían causar un peligro para la población.

Con este proceso es posible la eliminación de medicamentos caducos a través de rellenos sanitarios acelerados, a excepción de los neurofármacos, los cuales necesariamente deben seguir siendo incinerados con el propósito de evitar su comercio ilegal para fines contrarios a la preservación de la salud (<http://www.reciclar.com.mx/articulos/1/4.html>).

2.3.2 Codisposición controlada

Las codisposición controlada en la disposición consciente y ordenada de los residuos peligrosos (o especiales) con los residuos domésticos, de manera que se utilicen las propiedades de degradación de éstos últimos para atenuar el impacto que los residuos peligrosos pueden tener sobre el ambiente. Esta práctica requiere especial precaución y manejo de todas las operaciones que involucra, teniendo en cuenta que los residuos destinados a codisposición deben ser compatibles con los residuos municipales (Batstone, 1989)

Entre las ventajas de ésta forma de disposición están:

- Que es útil para disponer residuos peligrosos.
- Se garantiza el aislamiento de los residuos peligrosos bajo toneladas de desechos domésticos.

- Su vida media es de 15 a 20 años.
- Es de fácil operación, seguro y bajo costo.

Las desventajas que presenta esta forma es que:

- No se conoce con exactitud el comportamiento de los residuos peligrosos en forma individual.
- Deben depositarse residuos compatibles en las celdas.
- Presenta problemas de contaminación de acuíferos.
- No se pueden depositar directamente residuos ácidos.

(Batstone, 1989)

La Tabla 17 presenta un resumen de los métodos de tratamiento y disposición recomendados para medicamentos caducos.

Tabla 17. Métodos de tratamiento y disposición para medicamentos caducos

Método de Tratamiento y disposición	Tipo de desecho farmacéutico	Comentarios
Incineración a altas temperaturas (>1200°C)	Es el mejor método de tratamiento y disposición para todos los residuos farmacéuticos excepto ampollitas de vidrio	Es caro
Incineración a temperatura media (T ≥ 850°C)	En ausencia de incineradores a altas temperaturas, todos los residuos farmacéuticos excepto ampollitas de vidrio y antineoplásicos	Antineoplásicos son mejor incinerar a altas temperaturas
Encapsulación	Sólidos, semisólidos, polvos, antineoplásicos y sustancias controladas	Relativamente barato
Inertización	Sólidos, semisólidos, polvos, antineoplásicos y sustancias controladas	Relativamente barato
Relleno sanitario	Cantidades limitadas de sólidos, semisólidos y polvos sin tratamiento Grandes cantidades de todos los residuos después de inmovilización	

Basureros controlados y no controlados	Todos los desechos farmacéuticos preferiblemente después de inmovilización.	Si ésta es la única opción debe supervisarse por las autoridades competentes
Drenaje	Formas farmacéuticas líquidas diluidas, soluciones intravenosas, pequeñas cantidades de desinfectantes diluidos	No se recomienda para antineoplásicos, desinfectantes y antisépticos sin diluir
Quema en contenedores abiertos	Materiales de empaque, papel y cartón	No se recomienda para plásticos cuya composición es de PVC. Tampoco para fármacos

Fuente: Modificado de <http://www.Drugdonations.org/eng>

Tabla 18. Opciones de disposición para diferentes categorías de clasificación

Categoría de clasificación	Opciones de disposición
Sólidos, semisólidos y polvos (Tabletas, Cápsulas, Grageas, Polvos para inyección, Cremas, Geles, Óvulos, Supositorios, etc)	<ul style="list-style-type: none"> - Incineración - Inertización - Encapsulamiento - Relleno sanitarios - Tiraderos controlados
Líquidos (Soluciones inyectables, Suspensiones, Jarabes, Gotas, etc.)	<ul style="list-style-type: none"> - Incineración a altas temperaturas - Desechar en el drenaje
Ampolletas	<ul style="list-style-type: none"> - Separar empaque y plástico del líquido, el cual se desecha en el drenaje
Antiinfecciosos (Antibióticos)	<ul style="list-style-type: none"> - Incineración - Inertización - Encapsulamiento
Antineoplásicos (citotóxicos utilizados en quimioterapia del cáncer)	<ul style="list-style-type: none"> - Incineración - Descomposición química - Inertización - Encapsulamiento
Medicamentos controlados (Narcóticos y Psicotrópicos)	<ul style="list-style-type: none"> - Incineración - Inertización - Encapsulamiento
Desinfectantes (Lysol 50% de ácido cresílico, etc.)	<ul style="list-style-type: none"> - Diluirlos y desecharlos en el drenaje bajo supervisión.
Aerosoles (Botes desechables de aerosoles y los inhaladores)	<ul style="list-style-type: none"> - Encapsulamiento - Relleno sanitario - Tiraderos controlados.

Fuente: Modificado de <http://www.Drugdonations.org/eng>

2.4 TÉCNICAS DE IDENTIFICACIÓN DE ANTIBIÓTICOS β -LACTÁMICOS

Los métodos de identificación de antibióticos β -lactámicos se dividen en dos: cualitativos y cuantitativos. También pueden ser métodos generales de análisis o métodos particulares para identificación de un fármaco.

Se requiere que las técnicas de identificación de β -lactámicos cumplan las siguientes condiciones:

- Que sean pruebas prácticas, sencillas y de fácil aplicación para comprobar la identidad de un principio activo.
- Que empleen reactivos de uso común en cualquier laboratorio, de fácil adquisición y a un costo mínimo.
- Que emplee equipos disponibles en todo laboratorio de química.
- Que aproveche las características organolépticas más sobresalientes de los productos, como color u olor, sin exponer la salud del analista.

Tales técnicas solo buscan confirmar la identidad de un fármaco, por tal motivo solo son cualitativas. (S.S.A, Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, 2000)

2.4.1 Penicilinas y cefalosporinas.

2.4.1.1 Titulación alcalimétrica

Como se observó previamente éstas se descomponen con álcalis, abriendo el anillo β -lactámico para dar el ácido peniciloico, el ácido libre rápidamente pierde bióxido de carbono (CO_2) para dar ácido peniloico. La formación de ácido peniciloico es la base de la titulación alcalimétrica para penicilinas, las cuales se tratan con un exceso de hidróxido de sodio, éste abre el anillo β -lactámico, el exceso de álcali se determina por titulación con un ácido estándar. Este método es estequiométrico y no requiere el uso de una sustancia de referencia (Beltrey and Driver's, 1969).

2.4.1.2 Titulación yodométrica

Se fundamenta en la inactivación de las penicilinas por hidrólisis del anillo β -lactámico, la reacción es catalizada por un álcali. El producto resultante es el ácido

peniciloico el cual consume yodo (S.S.A, Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, 2000).

El ácido peniciloico se produce al abrirse el anillo tiazolico por la acción del álcali, éste se estima reaccionando con yodo. La reacción no es estequiométrica y requiere el uso de un estándar o sustancia de referencia (Beltrey and Driver's, 1969).

Para el análisis se prepara un blanco y una muestra, ésta es inactivada con hidróxido de sodio, a ambos (muestra y blanco) se le adiciona un exceso de solución valorada de yodo. El yodo no consumido se titula con tiosulfato de sodio y la diferencia entre volúmenes de solución de yodo consumido se relaciona al contenido de penicilinas de la parte de la fracción que se midió (S.S.A, Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, 2000).

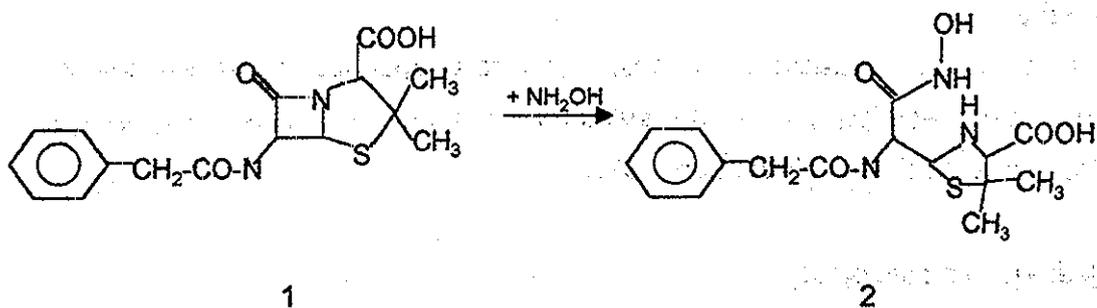
Para lograr resultados reproducibles es importante proteger las soluciones de yodo de la luz y asegurar tiempos de reacción idénticos para el blanco y la muestra (Connors, 1980).

La ventaja de usar el método yodométrico es que los resultados son muy similares a los obtenidos por la prueba microbiológica. Su desventaja es que se necesita una sustancia de referencia, lo cual hace caro el método (Roth and Kurt, 1991).

Existe un sistema automatizado para la determinación yodométrica de penicilinas llamado "Auto analizador". Éste método tiene un margen de exactitud del 1 al 3% y de precisión del 2 al 3.4% (Florey, 1973).

2.4.1.3 *Ensayo de hidroxilamina*

La hidroxilamina realiza un ataque nucleofílico sobre el anillo, abriendo el anillo para dar el ácido hidroxámico, el cual al reaccionar con cloruro férrico (Fe^{3+}) desprende un color característico. La reacción se lleva a cabo cualitativamente, y sigue la siguiente reacción (Roth and Kurt, 1991):



El equipo que se utiliza para este ensayo consiste en las siguientes partes: un analizador automático, muestreador líquido, bomba, un equipo espectrofotómetro con una capacidad de análisis de 480 nm. Se utilizan los siguientes reactivos: solución de clorhidrato de hidroxilamina, buffer de acetatos, solución de nitrato férrico y una sustancia de referencia (USP 23/NF 18, 1995).

2.4.1.4 Método mercurimétrico

El ensayo consiste en dos titulaciones. En la primera la penicilina es tratada con solución de nitrato de mercurio (II) en presencia de una solución amortiguadora de pH en un cuarto de temperatura. El producto es la apertura del anillo β -lactámico. En la segunda titulación la penicilina se hidroliza completamente por un álcali en presencia de una solución amortiguadora de pH resultando el ácido peniciloico, para hacerla reaccionar posteriormente con iones mercurio. El punto final se determina potenciométricamente en ambos casos. Se observa en la curva de titulación dos puntos de transición (Nudelman, 1975).

Las ventajas del método son: la obtención de resultados precisos, se aplica a todas las penicilinas, y no requiere de una sustancia de referencia. Las desventajas son: se utiliza gran cantidad de material, la titulación involucra compuestos de mercurio, no es aplicable para cefalosporinas y el impacto del mercurio sobre el ambiente (Nudelman, 1975).

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

2.4.1.5 DAB 9

El DAB 9 es un método cualitativo para penicilinas y cefalosporinas, cuyas reacciones dan un color característico con ácido sulfúrico concentrado y una solución de formaldehído/ ácido sulfúrico (Nudelman, 1975).

2.4.1.6 Método microbiológico

La electroforesis en agar gel se usa para la separación de penicilinas. El método consiste en una rápida separación y detección de mezclas de penicilinas por electroforesis de bajo voltaje. Consecuentemente las penicilinas son identificadas microbiológicamente (Forey, 1973).

2.4.1.7 Cromatografía en papel.

La cromatografía en papel es usada para la identificación y separación de diferentes penicilinas. Los valores de R_f de las muestras separadas se comparan con sus respectivos estándares o sustancias de referencia (Forey, 1973).

El soporte empleado en este tipo de cromatografía es una tira de papel filtro de un espesor y textura uniformes. En algunos casos se puede impregnar con un líquido que sea inmisible con la fase móvil; así la partición o separación se lleva a cabo entre los dos líquidos (S S A, Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, 2000).

A continuación se muestra un resumen de los métodos generales de análisis.

Tabla 19. Principales métodos generales de análisis

MÉTODOS GENERALES DE ANÁLISIS	COMENTARIOS
1. Titulación alcalimétrica	<ul style="list-style-type: none">- Se basa en una hidrólisis del anillo β-lactámico para dar ácido peniloico.- Se utilizan para la reacción en condiciones básicas (NaOH).- Es un método estequiométrico- No requiere de sustancia de referencia.

2. Titulación yodométrica	<ul style="list-style-type: none"> - Se basa en la hidrólisis de penicilinas por un álcali para dar ácido peniciloico - El ácido peniciloico consume yodo y da una medida indirecta de penicilinas. - La reacción no es estequiométrica - Se requiere del uso de sustancias de referencia. - Se requiere proteger las soluciones de yodo de la luz. - Los resultados son muy similares a los de la prueba microbiológica
3. Ensayo de hidroxilamina	<ul style="list-style-type: none"> - La reacción se lleva a cabo por un ataque nucleofílico sobre el anillo β-lactámico - El producto es el ácido hidroxámico que al reaccionar con $FeCl_3$ desprende color característico.
4. Método mercurimétrico	<ul style="list-style-type: none"> - Consiste en dos titulaciones: en una la muestra se trata con nitrato de mercurio (II). - En la segunda la muestra se hidroliza y se obtiene ácido peniciloico abriendo el anillo para hacerla reaccionar con iones de mercurio - El punto final se determina potenciométricamente - Se obtienen resultados precisos - No se aplica para cefalosporinas - El mercurio tiene efectos sobre el ambiente.
5. DAB 9	<ul style="list-style-type: none"> - Es un método útil para identificar penicilinas y cefalosporinas. - Las reacciones son coloridas con ácido/formaldehído y ácido sulfúrico concentrado.
6. Método microbiológico	<ul style="list-style-type: none"> - Se basa en una técnica de electroforesis de bajo voltaje en agar gel - Se separan y se identifican microbiológicamente las penicilinas

7. Cromatografía en papel	<ul style="list-style-type: none"> - Se utiliza para separar e identificar penicilinas. - Los valores de R_f obtenidos de la corrida de separación de las muestras se comparan con las sustancias de referencia. - Se requiere se sustancias de referencia.
----------------------------------	---

Fuente: Adaptado de Beltrey and Driver's, 1969; S S.A, Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, 2000; Connors, 1980; Roth and Kurt, 1991; Florey, 1973; Nudelman, 1975

2.4.1.8 Métodos de identificación de penicilinas según el tipo de fármaco

A continuación se presenta un resumen de las diferentes técnicas de identificación de las diferentes penicilinas según la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, pp. Varias, 7ª Edición, Tomo I y II, México, 2000 (ver Tabla 20):

Tabla 20. Métodos de identificación de antibióticos β lactámicos: penicilinas

MEDICAMENTO	DOSIS	METODO DE IDENTIFICACIÓN
Ampicilina	250 a 500 mg	<ul style="list-style-type: none"> - IR (MGA* 0351) - Pruebas con ácido cromotrópico, ácido sulfúrico. - Muestra (10mg) en 1mL de agua, agregar 2mL de SR de tartrato cúprico potásico y 6 mL de agua. Se produce inmediatamente un color púrpura-rojizo-violáceo.
Ampicilina, Trihidrato de	250 a 500 mg	<ul style="list-style-type: none"> - IR (MGA* 0351) - Suspender 10 mg de muestra en 1 0 mL de agua, añadir 2 0 mL de SR de tartrato cúprico de potasio y 6 0 mL de agua; se produce inmediatamente un color magneta-violeta.
Sodio Ampicilina	250 a 500 mg	<ul style="list-style-type: none"> - Espectrofotometría visible y UV. (MGA 0361) - Prueba positiva a Sodio (MGA* 0511) - Incinerar 100 mg de muestra. El residuo da reacción positiva para sodio
Ampicilina. Cápsulas	250 a 500 mg	<ul style="list-style-type: none"> - Capa delgada (MGA* 0241)

Ampicilina. Polvo para suspensión oral.	100mg/mL a 250- 500 mg/5mL	- Espectrofotometría visible y UV (MGA* 0361). - Capa delgada (MGA* 0241)
Ampicilina. Tabletas	250 a 500 mg	- Capa delgada (MGA* 0241)
Sódica, Ampicilina. Polvo para solución inyectable.	125, 250 y 500 mg	- IR (MGA* 0351) - Capa delgada (MGA* 0241) - Prueba positiva a Sodio (MGA* 0511) La muestra calcinada, debe dar positiva la prueba a la flama para sodio.
Bencilpenicilina Penicilina G	1,200,000 unidades	- IR - Prueba positiva a Sodio (MGA* 0511)
Sódica, Bencilpenicilina. Polvo para solución inyectable	600,000 unidades/1mL a 3,000,000 U/10mL	- IR (MGA* 0351) - CLAR (MGA* 0241)
Amoxicilina. Cápsulas	250 a 500 mg	- Capa delgada (MGA* 0241) - CLAR (MGA* 0241)
Amoxicilina. Polvo para suspensión oral		- CLAR (MGA* 0241) - Capa delgada (MGA* 0241)
Carbenicilina Disódica	50 mg/Kg	- IR (MGA* 0351*)
Disódica, Carbenicilina. Polvo para solución inyectable	1,2,5,10,20,30 g	- IR (MGA* 0351) - Capa delgada (MGA 0241) - Prueba positiva a Sodio (MGA* 0511) La muestra da positiva a las pruebas de sodio.
Sódica, Dicloxacilina. Cápsulas	125, 250 y 500 mg	- IR (MGA* 0361) - Prueba positiva a Sodio (MGA* 0511). Pesar no menos de 20 cápsulas, calcular su peso promedio, mezclar, pesar una cantidad del polvo equivalente a 2.5 g de dicloxacilina, pasar a un vaso de precipitados, agregar 25 mL de agua, agitar hasta extracción completa y filtrar, utilizando el filtrado para las pruebas. La preparación de la muestra debe dar reacción positiva a las pruebas de sodio.
Sódica, Dicloxacilina. Polvo para solución inyectable	125 a 250 mg	- IR (MGA* 0351) - Capa delgada (MGA* 0241) - Prueba positiva a Sodio (MGA* 0511). Incinerar aproximadamente 100 mg de la muestra, adicionar 5 gotas de ácido clorhídrico, 1 mL de agua destilada, agitar hasta disolver y proceder como se indica en MGA 0511. La muestra debe dar reacción positiva a las pruebas de sodio.
Sódica, Dicloxacilina. Polvo para suspensión oral	62.5 mg/5mL	- Capa delgada (MGA* 0241)

Sódica, Dicloxacilina. Tabletas	125 a 250 mg	- Espectrofotometría VIS- UV (MGA* 0361) - Prueba positiva a Sodio (MGA* 0511). Pesar no menos de 20 tabletas, calcular su peso promedio, triturar hasta polvo fino, mezclar, pesar una cantidad del polvo equivalente a 2.5 g de dicloxacilina, pasar a un vaso de precipitados, agregar 25 mL de agua, agitar hasta extracción completa y filtrar, utilizando el filtrado para las pruebas. La preparación de la muestra debe dar reacción positiva a las pruebas para sodio.
Fenoximetil penicilina		- Prueba positiva a Sodio (MGA* 0511)

MGA* Método General de Análisis

IR. Espectrofotometría de Infrarrojo.

CLAR: Cromatografía de Líquidos de Alta Resolución.

Fuente: SSA; Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, pp Varias, 7ª Edición, Tomo I y II, México, 2000.

En el caso que las penicilinas contengan en su composición sodio, se sigue el siguiente método:

MGA 0511. Identificación de iones, grupos funcionales y radicales

Procedimiento: Prueba positiva a sodio.

1. Acondicionar la muestra según lo indica el método de identificación de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. Séptima edición; para cada presentación farmacéutica de antibióticos β -lactámicos.
2. Pesar 2 mg de sustancia por examinar, previamente acondicionada, y adicionar 2 mg de sal de sodio del ácido cromotrópico y 2 mL de ácido sulfúrico.
3. Sumergir la mezcla en un baño de aceite a una temperatura de 150° C y agitar la solución durante cuatro minutos.
4. Observar durante el tiempo de calentamiento y agitación el color que exhibe la solución desde t = 0 hasta t = 4 min. a intervalos de 0.5. Compare las observaciones con la Tabla 10 y compruebe si la solución da positivo a las pruebas de sodio.

(SSA, FARMACOPEA ESTADOS UNIDOS MEXICANOS , 2000)

Tabla 21. Identificación de penicilinas por la prueba positiva a sodio

TIEMPO (min.)	Ampicilina	Penicilina Benzatínica y Bencilpenicilinas	Fenoximetil penicilina
0.0	Incolora	Amarillo	Incolora
0.5	Incolora	Amarillo	Incolora
1.0	Incolora	Amarillo	Incolora
1.5	Incolora	Amarillo- Naranja	Rosa pálido
2.0	Púrpura	Amarillo- Naranja	Púrpura
2.5	Púrpura intenso	Amarillo- Naranja	Púrpura
3.0	Violeta	Anaranjado pálido	Violeta azulado
3.5	Violeta	Anaranjado o puede carbonizarse	Azul oscuro
4.0	Carbonizado	-	Azul oscuro

Fuente: SSA; Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, 7ª. Edición, Tomo I, pp. 303- 304, México, 2000.

III. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1 DISEÑO DEL EXPERIMENTO

El **experimento** es un instrumento de investigación utilizado para descubrir algo desconocido o para probar un principio o una hipótesis. Es un importante paso del método científico, y las preguntas que éste aspira a contestar serán fundamentalmente para el apoyo o el rechazo de una hipótesis (Little, Thomas et. al., 1981).

Un experimento diseñado es una prueba o serie de pruebas en las cuales se inducen cambios deliberados en las variables de entrada de un proceso, de tal forma que sea posible observar e identificar las causas de los cambios en la respuesta de salida. Los métodos de diseño experimental tienen un cometido importante en el desarrollo y en la depuración de procesos para mejorar el rendimiento (Montgomery, 1991).

3.1.1 Características de un experimento bien planeado

Los tres principios básicos en el diseño de experimentos son:

1) obtención de réplicas, 2) aleatorización, y 3) análisis por bloques.

1. **Obtención de réplicas** La réplica es la repetición del experimento básico, lo que permite al experimentador obtener una estimación del error experimental y calcular una estimación más precisa del efecto de un factor en el experimento si se usa la media de la muestra como una estimación de dicho efecto.
2. **La aleatorización.** Se entiende por aleatorización el hecho de que tanto la asignación del material experimental como el orden en que se realizan las pruebas individuales se determinan aleatoriamente. Los métodos estadísticos requieren que las observaciones (o los errores) sean variables aleatorias independientes.

3. El análisis por bloques. Es una técnica que se usa para incrementar la precisión del experimento. Un bloque es una porción del material experimental que sea más homogénea que el total del material.

(Montgomery, 1991)

Un diseño experimental bien planeado debe tener las siguientes características (Little, Thomas et. al., 1981):

- ✓ Simplicidad.
- ✓ Grado de Precisión.
- ✓ Ausencia de error sistemático.
- ✓ Rango de validez de las conclusiones.
- ✓ Cálculo del grado de incertidumbre.

3.1.2 Pasos en la planeación de Experimentos

Para usar un enfoque estadístico al diseñar y analizar un experimento se requiere que todos los participantes en él tengan de antemano una idea clara de qué es exactamente lo que se va a estudiar, cómo se van a recopilar los datos y, al menos, una idea cualitativa de cómo se van a analizar (Montgomery, 1991). A continuación se presentan los pasos que deben seguirse en la planeación de experimentos (Méndez, 1980):

3.1.2.1 Establecer objetivos

1. Establecer el método experimental que más se adecue a las necesidades de la experimentación, de manera que se cumpla la generación de la información adecuada.
2. Verificar los factores que intervienen en el proceso de inactivación de β -lactámicos de acuerdo al experimento.
3. Establecer el método de análisis de datos que debe utilizarse de acuerdo al diseño experimental.

4. Llevar a cabo pruebas en el laboratorio de tipo discontinuo, con los antibióticos β -lactámicos seleccionadas en función del diseño experimental.
5. Cuantificar las eficiencias de los tratamientos aplicados considerando las propiedades fisicoquímicas de los productos de la reacción.
6. Proponer alternativas de tratamiento de acuerdo a los hallazgos experimentales.

3.1.2.2 Definición de la hipótesis.

De acuerdo a la base teórica, para el diseño experimental se plantea la siguiente hipótesis:

" La planeación de un diseño experimental para proponer alternativas de tratamiento en medicamentos caducos del tipo antibióticos β -lactámicos, mediante procesos fisicoquímicos permitirá la optimización de las pruebas en laboratorio de tipo discontinuo, establecer el método de análisis de datos que debe utilizarse de acuerdo al diseño experimental y cuantificar las eficiencias de los tratamientos aplicados".

3.1.2.3 Definir Tratamientos.

Es importante tener cuidado cuando se definen las condiciones constantes comunes a todos los tratamientos bajo estudio. Los tratamientos deben ser de una naturaleza tal que puedan ser reproducidos a gran escala. Al definir los tratamientos se define el llamado *espacio de exploración* o *región de exploración* (Méndez, 1980).

De acuerdo a la base teórica presentada con anterioridad (ver el punto 2.2.2.4.2) , se tiene que los tratamientos que interesa probar en los β - lactámicos son los siguientes:

- La hidrólisis alcalina (hidróxido de sodio), ésta se realizará en dos niveles, de acuerdo al pH, un nivel a un pH=8 y el segundo a un pH= 11.

- La hidrólisis ácida (ácido clorhídrico), ésta se llevará a cabo también en dos niveles, uno a un pH= 2 y el otro a un pH= 4.
- El calor en un sólo nivel, a temperatura de ebullición del agua, es decir, 100° Celsius.
- Y finalmente, es importante realizar la prueba con un blanco, es decir, un ensayo sin tratamiento.

A continuación se resumen los tratamientos que se han definido:

Tabla 22. Resumen de tratamientos seleccionados

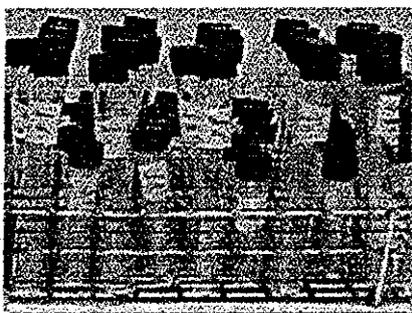
TRATAMIENTO	NIVELES	LETRAS LATINAS
Hidrólisis ácida	1) a un pH= 2	A = H _{a1}
	2) a un pH= 4	B = H _{a2}
Hidrólisis alcalina	1) a un pH= 8	C = H _{b1}
	2) a un pH= 11	D = H _{b2}
Calor	Temp = 100° C	E = Calor
Sin tratamiento	-	F = s/trat.

3.1.2.4 Definir la unidad experimental (u.e.)

La unidad experimental es la subdivisión menor del material experimental que recibe un tratamiento diferente según sea el caso. Un aspecto práctico de las unidades experimentales es la *representatividad*. Esto es, las unidades deberán ser reproducibles de condiciones comerciales o de gran escala. La precisión del experimento está dentro de los aspectos estadísticos, en general u.e. "grandes" producen menos variabilidad aleatoria.

El tamaño de la u.e debe considerarse en forma simultánea con el tamaño de muestra y el costo. La recomendación más adecuada es reducir al máximo la u.e. de manera que continúe siendo representativa, así como aumentar el tamaño de la muestra, para un costo fijo (Méndez, 1980).

La unidad experimental en el experimento es el tubo de ensayo, en el cual se realizaran los tratamientos a los diferentes medicamentos caducos en distintos tiempos, entonces la u.e. donde se llevará acabo la inactivación de los β -lactámicos son tubos de ensaye de dos tamaños: tubos de ensaye de aproximadamente 10mm de diámetro X 100mm de largo, otros tubos de ensaye para las réplicas de 5 mm de diámetro X 60 mm de largo, como se muestra en la Fotografía 1.



Fotografía 1. Unidades experimentales seleccionadas

3.1.2.5 Selección de la variable de respuesta

Se requiere que al seleccionar la respuesta, o variable independiente, el experimentador debe estar seguro de que la respuesta que se va a medir realmente provea información útil acerca del proceso de estudio. La capacidad de medición (o error de medición) también es un factor importante. Si la capacidad de medición es deficiente, sólo puede esperarse que el experimento detecte efectos relativamente grandes de los factores (lo más común es usar dos niveles) (Montgomery, 1991).

El experimento consiste en que a un grupo de medicamentos caducos del tipo β -lactámicos en diferentes tiempos se les aplicará un tratamiento fisicoquímico (como ya se mencionó antes), entonces la variable de respuesta es aquella que permite la identificación, ya sea cualitativa o cuantitativa de la transformación (tratamiento) del medicamento caduco a un grupo químico inocuo al ambiente y fácil de degradar biológicamente.

Además es importante que la variable de respuesta cumpla con las siguientes condiciones: que sean pruebas prácticas, sencillas y de fácil aplicación para comprobar la identidad de un principio activo, que empleen reactivos de uso común en cualquier

laboratorio, de fácil adquisición y a un costo mínimo y que aproveche las características organolépticas más sobresaliente de los productos, como olor ó color, sin exponer la salud del analista. Aunado a que la variable respuesta debe ser aplicable para todos los tipos de β - lactámicos que son: las penicilinas y cefalosporinas.

Por las razones presentadas, la variable respuesta debe ser un Método General de Análisis (MGA). La Tabla 19 muestra un listado de los principales métodos generales de análisis, entre los métodos presentados está la **titulación alcalimétrica**, sin embargo, tiene la limitante de que se aplica únicamente a las penicilinas, otro método es la **titulación yodométrica**, el problema de esta técnica, es que se requiere de una sustancia de referencia para la determinación de la muestra problema, haciendo la técnica de identificación cara y de difícil adquisición de la sustancia de referencia, esto debido a que en el país solo existen dos lugares para adquirirlas, el Laboratorio Nacional de Salud Pública y el Comité Mexicano de Sustancias Farmacéuticas de Referencia. Además la técnica yodométrica solo es aplicable para penicilinas. En el caso del **ensayo de hidroxilamina**, este ensayo tiene el inconveniente de que solo identifica penicilinas. El **método mercurimétrico** presenta varios inconvenientes, entre ellos el que no se aplica a cefalosporinas, aunado a que presenta efectos sobre el ambiente, por la naturaleza tóxica del mercurio. **La cromatografía en papel**, aunque es un método viable, ya que puede aplicarse para cefalosporinas y penicilinas, presenta la dificultad de obtener las diferentes sustancias de referencia, lo que incrementa el costo del análisis.

Un método que cumple con las limitantes y alcances de la investigación, así como con las condiciones presentadas es el **DAB 9**. Ya que es un método que identifica penicilinas y cefalosporinas, las reacciones son coloridas, los reactivos son de fácil adquisición, como lo es el formaldehído, el ácido sulfúrico concentrado y agua, el equipo que se utiliza es sencillo, de tal modo que cualquier laboratorio de química básica lo tiene. Así es que la variable respuesta seleccionada es el método DAB 9, a continuación se presenta la técnica según la Farmacopea Europea (Council of Europe, 1997):

1. Agregar a un tubo de ensaye 2 mg de muestra problema, es decir, medicamento caduco

2. Humedecer la muestra contenida en el tubo de ensaye con 0.05 ml de agua destilada.
3. Añadir posteriormente 2 ml de una solución formaldehído – ácido sulfúrico, el cual se prepara de la siguiente manera: Mezclar 2 ml de solución formaldehído con 100 ml de ácido sulfúrico concentrado.
4. Mezclar el contenido del tubo previamente tapado (preferentemente tapa con rosca) girando la muñeca de la mano de arriba hacia abajo.
5. Finalmente, colocar el tubo de ensaye en un matraz con agua, dejando reposar por un minuto, anotar las coloraciones características para cada fármaco.

Tabla 23. Identificación de penicilinas y cefalosporinas

Método DAB 9

β - LÁCTAMICO	COLOR CARACTERÍSTICO*
Amoxicilina, Trihidrato	Amarillo- oscuro
Amoxicilina de Sodio	Café- rojizo
Ampicilina, Anhidra	Amarillo- oscuro
Bencilpenicilina, benzatina	Café- rojizo
Bencilpenicilina, potasio	Café- rojizo
Bencilpenicilina, sodio	Café- rojizo
Dicloxacilina de sodio	Amarillo- oscuro
Cafactor	Café- amarillento
Cefadroxil	Anaranjado
Cefalotin de sodio	Café- rojizo
Cefazolin de sodio	Amarillo
Ceftriaxona de sodio	Amarillo
Cefalexin	Amarillo- oscuro
Cefoxitin de sodio	Café- rojizo

La Figura 11 presenta un resumen de la técnica de identificación DAB 9:

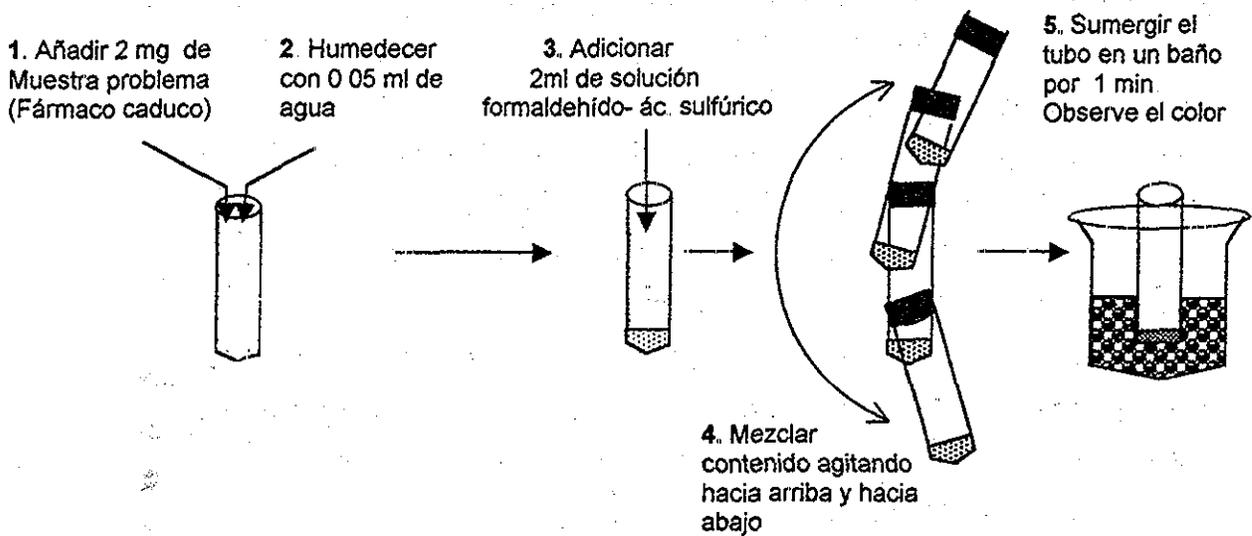


Figura 11. Resumen de la técnica de identificación de penicilinas y cefalosporinas DAB 9

La variable respuesta, que es la técnica DAB 9 será medida en el experimento en dos niveles, que son los siguientes:

Prueba DAB 9 V. Respuesta	{	No	Si la técnica identifica la presencia de β -lactámicos, lo que significa que el medicamento no ha sido inactivado.
		Sí	Si la técnica no identifica la presencia de β -lactámicos, lo que significa que el fármaco ha sido inactivado.

3.1.2.6 Elección del diseño experimental.

El análisis de cualquier conjunto de datos está gobernado mayormente por la manera en como se obtienen, los cuales deben ser confiables, completos y oportunos. Diseñar un experimento es igual a planear, de manera que se cumpla la generación de la información adecuada. Por lo tanto, el **diseño experimental**, es la secuencia completa de pasos tomados de antemano para asegurarnos que la información que se obtiene de él permita su análisis objetivo, y que a la vez, esto conduzca al problema investigado (Cochran, W. & CCOS G;1991)

El diseño experimental es la forma de asignar los tratamientos a las unidades experimentales. El diseño determina el modelo y el análisis estadístico a seguir. Las ideas centrales que guían la elección del diseño son los principios de aleatorización y bloques. El uso de bloques es la inclusión en el diseño de algunos factores que aunque no son de interés, se reconoce que pueden causar una fuerte variación en la unidad experimental y que sin embargo no se pueden mantener constantes para todas las unidades experimentales del experimento (Méndez, 1980).

De acuerdo a los objetivos que se persiguen y que han sido planteados previamente, se tiene un experimento de dos o más factores, lo que sugiere el uso de diseños tales como: completamente aleatorizado, cuadrado latino, cuadrado grecolatino, factorial y parcelas divididas o subdivididas.

3.1.2.6.1 Agrupamiento doble: Cuadros latinos

Aquí los tratamientos se agrupan en repeticiones de dos maneras distintas, donde cada hilera y cada columna de cualquier cuadro es una repetición completa. El efecto del doble agrupamiento es el de eliminar los errores de todas las diferencias entre hileras y columnas, lo que puede dar más oportunidad para reducir los errores que el diseño de bloques al azar. El experimento debe arreglarse y conducirse de tal manera que las diferencias entre hilera y columnas representen las mayores fuentes de variación (Cochran, W. & Cox; G;1991).

En este diseño, la distribución aleatoria de los tratamientos se restringe más ampliamente mediante la agrupación de los mismos, tanto en columnas como en hileras (bloques). Cada tratamiento ocurre el mismo número de veces (normalmente una vez) en cada hilera y en cada columna. Las hileras y columnas pueden referirse a la distribución espacial de las unidades experimentales o al orden en el cual los tratamientos se realizan. Un cuadrado latino requiere al menos tantas repeticiones como tratamientos existan; lo que no es práctico para experimentos que involucran un gran número de tratamientos. Los cuadrados latinos más comúnmente utilizados son aquellos que tienen entre cuatro y ocho tratamientos, con una sola unidad experimental por tratamiento en cada columna e hilera (Little y Hills,1981).

El diseño de cuadro latino permite analizar sistemáticamente por bloques en dos direcciones, los renglones y columnas representan, en realidad, dos restricciones a la aleatorización. En general un cuadrado latino para p factores, o un cuadrado latino $p \times p$, es un cuadrado que contiene una de las p letras que corresponde a un tratamiento, y cada letra aparece una sola vez en cada renglón y columna (Montgomery, 1991).

El modelo estadístico de cuadrado latino es:

$$Y_{ijk} = \mu + \alpha_i + \tau_j + \beta_k + \varepsilon_{ijk} \quad \begin{cases} i=1,2,\dots,p \\ j=1,2,\dots,p \\ k=1,2,\dots,p \end{cases}$$

En donde Y_{ijk} es la observación correspondiente al i -ésimo renglón, la k -ésima columna y el j -ésimo tratamiento; μ es la media general, α_i es el i -ésimo renglón, τ_j es el j -ésimo efecto de tratamiento, β_k es el k -ésimo efecto de columna y el ε_{ijk} es el error aleatorio. El modelo es completamente aditivo, en otras palabras, no existe interacción entre los renglones, las columnas y los tratamientos. Sólo 2 de los tres subíndices i, j, k se requieren para especificar una observación en particular porque únicamente hay una observación en cada celda. Ésta es una consecuencia de que cada tratamiento aparece exactamente una vez en cada renglón y en cada columna. (Montgomery, 1991)

3.1.2.6.2 Propuesta del diseño experimental

Sobre la base teórica (presentada arriba) el diseño experimental seleccionado es un cuadrado Latino (6X6).

El arreglo queda de la siguiente forma:

- Los efectos son: medicamentos y tiempo, los cuales una vez que se aleatorizan para colocarlos en el modelo se bloquean formando dos bloques. Los medicamentos caducos del tipo β -lactámicos y los tiempos a probar son los siguientes:
 - o Medicamentos caducos seleccionados del tipo β -lactámicos:
 1. Amoxicilina
 2. Penicilina V
 3. Dicloxacilina
 4. Bencilpenicilina procaína con bencilpenicilina cristalina

- 5. Penicilina G benzatínica
- 6. Ceftriazona



Fotografía 2. Medicamentos caducos seleccionados del tipo β -lactámicos

o Tiempos seleccionados:

T₁= 15 minutos

T₂= 30 minutos

T₃= 45 minutos

T₄= 60 minutos

T₅= 75 minutos

T₆= 90 minutos

- Los tratamientos seleccionados son los que se presentan en la Tabla 22.
- La variable respuesta es la técnica DAB 9, la cual se medirá en dos niveles como se discute en el punto 3.1.2.5.

El diseño de cuadrado latino que propone para el experimento se presenta en la Tabla 24.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla 24. Diseño de cuadrado latino 6 x 6 propuesto para el tratamiento de medicamentos caducos del tipo β -LACTÁMICOS

Bloq. 1 \ Bloq. 2	T ₁	T ₂	T ₅	T ₆	T ₃	T ₄
3	A	D	C	E	B	F
1	B	A	E	C	F	D
4	C	E	D	F	A	B
2	D	C	F	B	E	A
5	E	B	A	D	C	E
6	F	F	B	A	D	C

3.1.2.7 Determinar el número de repeticiones.

En las unidades experimentales las repeticiones son las veces que se reproduce cada tratamiento. En la mayoría de los experimentos son necesarias las repeticiones por las siguientes razones:

1. Proveen una estimación de la varianza de error experimental.
2. Incrementan la precisión del experimento, ya que de hecho son los tamaños de muestra de las poblaciones estudiadas.

(Méndez, 1980)

El diseño de cuadrado latino 6 X 6 presenta en total de 36 pruebas a realizar, tomando en cuenta por lo menos una réplica por cada prueba, entonces el total de pruebas a realizar es el siguiente: $6 \times 6 = 36 + 36 = 72$ pruebas totales a desarrollar en el laboratorio durante el experimento, lo cual es suficiente para lograr alcanzar los objetivos previamente planteados para este trabajo de manera confiable, completa, representativa y objetiva.

3.2 PRUEBAS DE LABORATORIO PARA LA DESACTIVACIÓN DE β -LACTÁMICOS

3.2.1 Hacer el experimento y coleccionar datos.

Quando se realiza el experimento se debe vigilar el proceso cuidadosamente para asegurar que todo se haga conforme a lo planeado. Ya que los errores en el

procedimiento suelen anular la validez del experimento durante esta fase. Es importante la planeación integral para el proceso (Montgomery, 1991).

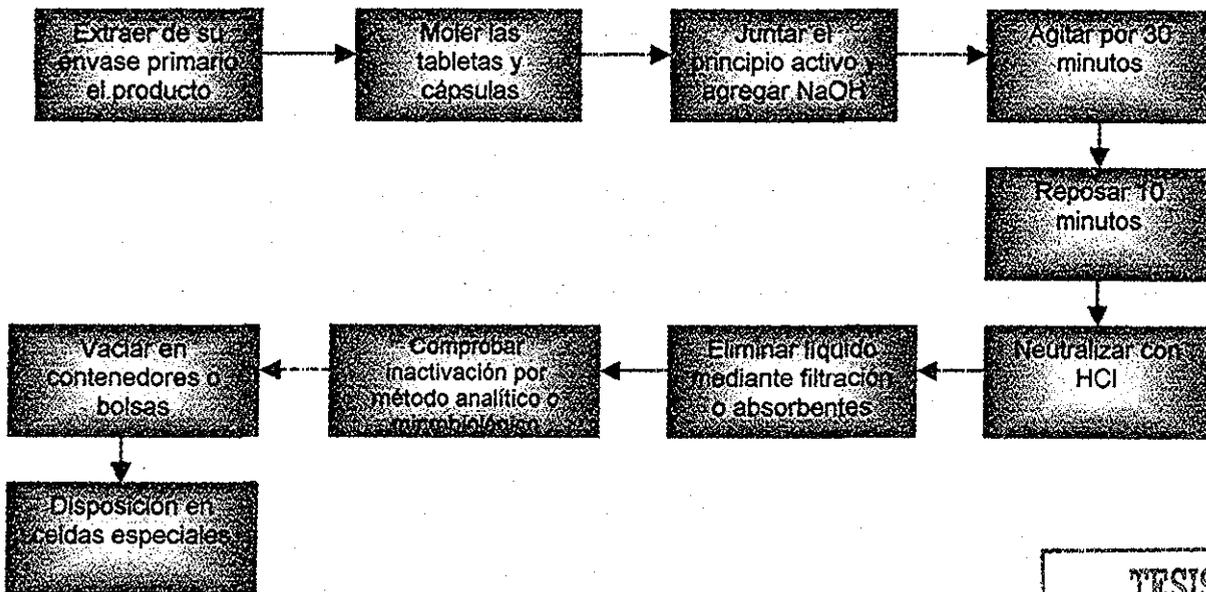
Se debe tener cuidado de especificar los pasos prácticos a seguir y tener formas especialmente diseñadas para anotar las observaciones. Se debe tener cuidado de no introducir sesgos o vicios personales en forma inconsciente (Méndez, 1980).

3.2.1.1 Procedimiento para el manejo de β -lactámicos

Antes de describir la metodología a seguir en el diseño experimental, es conveniente presentar el procedimiento que propone Sánchez (1995) para el manejo de medicamentos caducos tipo β -lactámicos, el cual se describe a continuación:

1. Extraer de su envase primario el fármaco.
2. Acondicionar el fármaco. Moler las tabletas y cápsulas hasta que se obtenga un polvo homogéneo.
3. A la mezcla adicionar Hidróxido de Sodio a una concentración 1N y agitar la mezcla durante 30 minutos.
4. Dejar reposar la mezcla 10 minutos. Posteriormente neutralizarla con una solución de HCl 1N.
5. Eliminar la parte líquida mediante una operación de filtración o absorbentes.
6. Al residuo aplicarle un método de identificación ya sea analítico o microbiológico, para comprobar la inactivación del fármaco.
7. Vaciar el residuo una vez comprobada su inactivación en contenedores o bolsas.
8. Disponer las bolsas en celdas especiales.

(Sánchez G; 1995).



Fuente: Sánchez G. (1995).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Figura 12. Procedimiento para el manejo de β -lactámicos

A partir del procedimiento descrito arriba, se hacen algunas modificaciones al mismo, en función del diseño experimental (cuadrado latino 6X6) propuesto con anterioridad.

3.2.1.2 Desarrollo del experimento

A continuación se presenta el procedimiento que se siguió durante la experimentación.

3.2.1.2.1 Procedimiento del experimento

Con los medicamentos, tiempos y tratamientos seleccionados previamente se prosiguió a realizar el arreglo del diseño experimental, para tal efecto se siguió la siguiente metodología:

3.2.1.2.1.1 Experimento 1

1. Se colocaron los seis medicamentos caducos seleccionados en las hileras del arreglo (cuadrado latino) utilizando números aleatorios presentados por Little y

Hills, 1981. Teniendo cuidado de que no existiera sesgo, posteriormente se bloquearon las filas.

2. Con el uso de números aleatorios (Little y Hills, 1981) se procedió a aleatorizar el efecto tiempo (seis tiempos), bloqueándolos una vez seleccionados. De esta forma se obtuvo los dos bloques que son característicos de un arreglo cuadrado latino.
3. Finalmente se aleatorizaron los tratamientos para cada columna y fila, utilizando números aleatorios, de modo tal que se tenía un tratamiento para cada columna y fila. El arreglo que se obtuvo finalmente se describió en el punto 3.1.2.6.2 es un Cuadrado latino 6X6, es cual se muestra en la Tabla 25. Las pruebas a realizar son: 36 pruebas con duplicado lo que da 72 pruebas totales a realizar experimentalmente en laboratorio.

Una vez obtenido el arreglo se aplicó al experimento de la siguiente forma:

4. Se extrajo el fármaco caduco de su envase secundario y primario.



Fotografía 3. Fármacos caducos sin envase secundario

5. Acondicionamiento. Las presentaciones farmacéuticas sólidas como cápsulas y tabletas se molieron hasta que se obtuvo un polvo fino y homogéneo, el caso de los fármacos en forma de polvo no se requirió acondicionamiento.
6. Una vez que se tuvo acondicionado el fármaco, se prosiguió a pesar 0.002 g de muestra (seis fármacos caducos) en una balanza analítica, colocando la medida sobre los 72 tubos de ensayo previamente etiquetados, lo que significó que se

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TABLA 25. DISEÑO DE CUADRADO LATINO 6X6 QUE SE SIGUIÓ DURANTE LA EXPERIMENTACIÓN

BLOQUES Medicamentos	T ₁ = 20 min		T ₂ = 40 min		T ₃ = 60 min		T ₄ = 80 min		T ₅ = 100 min		T ₆ = 120 min	
	Ensayo	Replica	Ensayo	Replica	Ensayo	Replica	Ensayo	Replica	Ensayo	Replica	Ensayo	Replica
Amoxicilina	H _{a1}	H _{a1}	H _{b2}	H _{b2}	Calor	Calor	H _{a2}	H _{a2}	H _{b1}	H _{b1}	S/Trat	S/Trat
Penicilina V	H _{b1}	H _{b1}	H _{a1}	H _{a1}	S/Trat	S/Trat	H _{b2}	H _{b2}	H _{a2}	H _{a2}	Calor	Calor
Dicloxacilina	H _{a2}	H _{a2}	S/Trat	S/Trat	H _{b1}	H _{b1}	H _{b2}	H _{b2}	Calor	Calor	H _{a1}	H _{a1}
Bencilpenicilina Procaína Bencilpenicilina Cristalina	H _{b2}	H _{b2}	H _{b1}	H _{b1}	Calor	Calor	H _{a1}	H _{a1}	S/Trat	S/Trat	H _{a2}	H _{a2}
Penicilina G Benzatínica	Calor	Calor	H _{a2}	H _{a2}	H _{a1}	H _{a1}	S/Trat	S/Trat	H _{b1}	H _{b1}	H _{b2}	H _{b2}
Ceftriaxona	S/Trat	S/Trat	H _{b2}	H _{b2}	H _{a2}	H _{a2}	Calor	Calor	H _{a1}	H _{a1}	H _{b1}	H _{b1}

TABLA 25. DISEÑO DE CUADRADO LATINO 6X6 QUE SE SIGUIÓ DURANTE LA EXPERIMENTACIÓN

NOTAS:

Calor = 100 ° C.

H_{a1} = Hidrólisis ácida con pH 2.

H_{a2} = Hidrólisis ácida con pH 4.

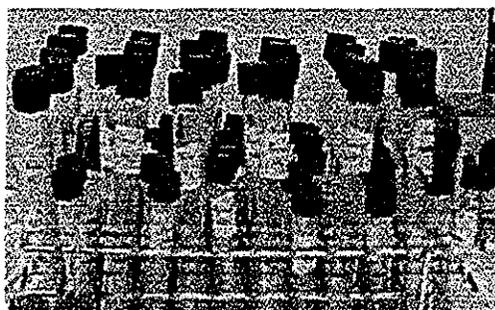
H_{b1} = Hidrólisis básica con pH 8.

H_{b2} = Hidrólisis básica con pH 11.

S/Trat = Sin tratamiento.

92-b

tenían doce tubos con muestra por cada medicamento caduco, resultando los 72 tubos. La Fotografía 4 muestra el arreglo.



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Fotografía 4. Los 72 tubos de ensaye con 0.002 g de muestra

El etiquetado de los tubos se realizó de acuerdo a la Tabla 25, indicando el tipo de fármaco, tiempo y tratamiento correspondiente como se muestra en la Figura 13, un ejemplo de ello es: para la fila 1 que corresponde a Amoxicilina y la columna 1 que es el tiempo $T_1 = 20$ min correspondiendo el tratamiento de hidrólisis ácida (H_{a1}), es decir, la solución de HCl con $pH = 2$.

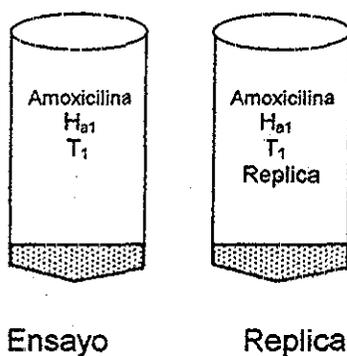
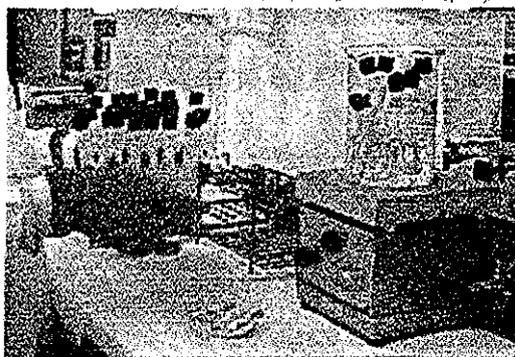


Figura 13. Ejemplo de etiquetado de tubos de ensaye

- 7 También se puso un vaso de precipitado de 500 ml conteniendo agua a hervir hasta alcanzar su punto de ebullición, al agua en ebullición se le determinó la temperatura, la cual fue de 95° Celsius.

8. El siguiente paso fue adicionar 0.4 ml de las soluciones ácidas y básicas a los tubos etiquetados con: H_{a1} al cual se le adicionó la solución ácida con $pH= 2$, H_{a2} la solución de ácida con $pH= 4$, H_{b1} y H_{b2} se les adicionó las soluciones básicas de hidróxido de sodio a $pH 8$ y 11 respectivamente. Al mismo tiempo los tubos etiquetados con la leyenda **calor** se les colocó en el baño maría de agua hirviendo.
9. Después de realizar el paso ocho, inmediatamente se activó el cronómetro, y se mantuvo en agitación manual los tubos que no estaban en baño maría, como se muestra en la Fotografía 5.

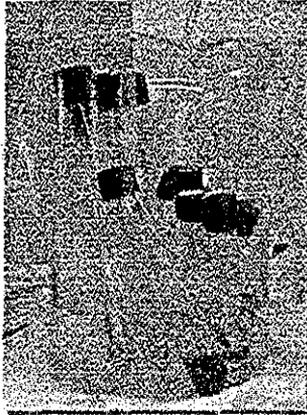


Fotografía 5. Agitación manual para promover la reacción de inactivación de los β -lactámicos seleccionados

10. De acuerdo a la tabla 26, el primer tiempo de reacción, es decir, la primera columna es en el tiempo $T_1= 15$ minutos. Para la Amoxicilina y Dicloxacilina que les correspondió los tratamientos H_{a1} y H_{a2} se les adiciono 0.4 ml de solución H_{b1} y H_{b2} respectivamente para neutralizarlas. En el caso de Penicilina V y Bencilpenicilina procaína con Bencilpenicilina cristalina con tratamientos H_{b1} y H_{b2} respectivamente se neutralizaron con soluciones ácidas H_{a1} y H_{a2} . La Penicilina G benzatínica que le correspondió el tratamiento de calor, solo se sacó del baño maría. Lo que prosiguió fue que a todos los tubos correspondientes a la primera columna, se les agregó 2 ml de solución indicadora ácido sulfúrico-formaldehído (para su preparación y discusión como variable respuesta, ver punto 3.1.2.5). Finalmente se colocaron los 12 tubos en un vaso de precipitado

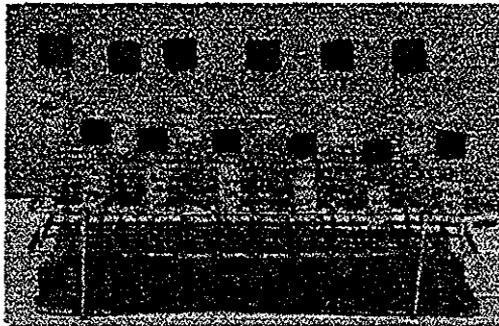
TRABAJO CON
FOLIA DE ORIGEN

de 500 mL conteniendo agua por un minuto (ver Figura 6 y Fotografía 6) y se observaron las coloraciones obtenidas, como se muestra en la Fotografía 7.



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

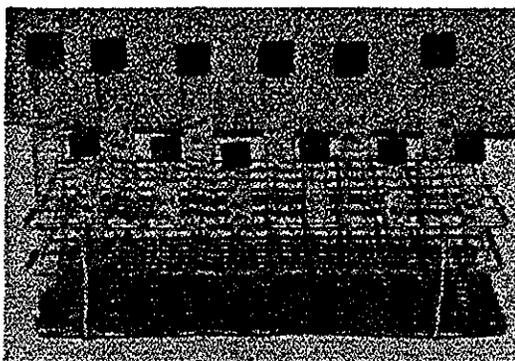
Fotografía 6 Paso final de la técnica de identificación DAB 9



Fotografía 7. Coloraciones obtenidas según la técnica de identificación DAB 9 para el tiempo $T= 20$ Min

11. Después de registrar las observaciones en la Tabla 25, se espero hasta llegar al tiempo $T_2= 40$ min, siguiéndose la columna dos de la Tabla 25, donde ahora para Amoxicilina y Ceftriaxona les correspondió una hidrólisis alcalina H_{b2} y H_{b1} para el caso de Bencilpenicilina procaína con Bencilpenicilina cristalina, los cuales se neutralizaron con 0.4 ml de solución ácida H_{a2} y H_{a1} según corresponda. Para los fármacos Penicilina V y Penicilina G benzatínica con tratamientos de hidrólisis ácida H_{a1} y H_{a2} se les neutralizó con 0.4 ml de solución básica H_{b1} y H_{b2} respectivamente. Para la Dicloxacilina etiquetada con el rotulo

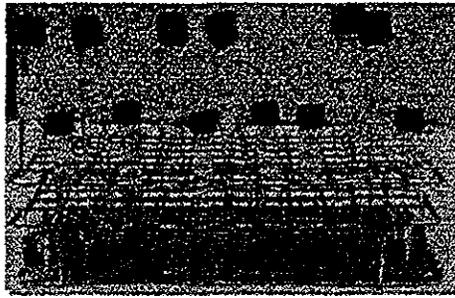
sin tratamiento se le dejó así. Como en el paso 10 se siguió la misma técnica de identificación, obteniendo las observaciones que muestran la Fotografía 8, se registraron las observaciones en la Tabla 25.



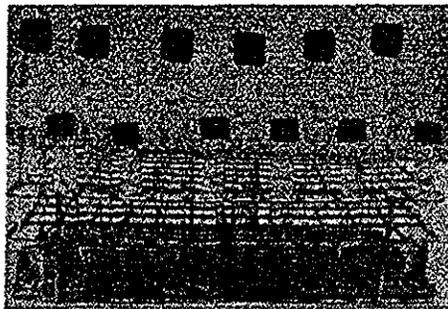
Fotografía 8 Coloraciones obtenidas según la técnica de identificación DAB 9 para el tiempo $T=40$ Min

12. Para los tiempos de reacción $T_3=60$ min, $T_4=80$ min, $T_5=100$ min y $T_6=120$ min, que son los tiempos de reacción siguientes, se les aplicó el mismo procedimiento que los pasos 10 y 11 según correspondía en el arreglo experimental que se resume en la Tabla 25, se tuvo cuidado aplicar la neutralización que correspondía según el tipo de tratamiento que tenía cada medicamento caduco y la adición de solución ácido sulfúrico- formaldehído a todos los tubos en cada tiempo de reacción, realizando las respectivas observaciones según era el caso. A continuación se muestran las fotografías 9, 10, 11 y 12 que corresponden a los resultados obtenidos para cada tiempo de reacción.

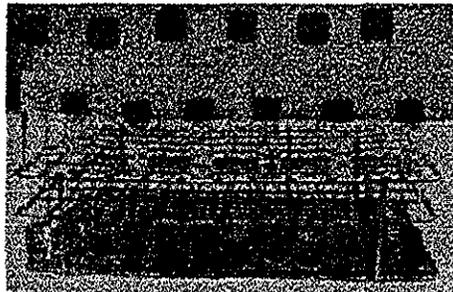
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Fotografía 9. Coloraciones obtenidas según la técnica de identificación DAB 9 para el tiempo $T=60$ Min



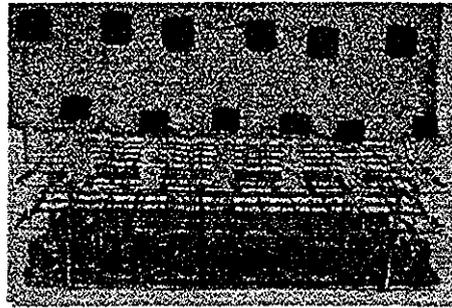
Fotografía 10. Coloraciones obtenidas según la técnica de identificación DAB 9 para el tiempo $T=80$ Min



Fotografía 11. Coloraciones obtenidas según la técnica de identificación DAB 9 para el tiempo $T=100$ Min

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

**T
FALLA DE ORIGEN**



Fotografía 12. Coloraciones obtenidas según la técnica de identificación DAB 9 para el tiempo T= 120 Min

Todas las observaciones y anotaciones del experimento 1 se presentan en la tabla 26.

3.2.1.2.1.2 Experimento 2

El experimento 2 es el tratamiento de una mezcla de medicamentos caducos del tipo β -láctamicos. La metodología que se siguió es la siguiente:

1. Como en los pasos 1, 2 y 3 del experimento 1, en renglón se colocó la mezcla de medicamentos en lugar de cada medicamento en particular, teniendo el primer bloque, el otro bloque fue el efecto tiempo, los tratamientos se aleatorizaron utilizando números aleatorios (Little, M.T; Hills, J.F; 1981), quedando el siguiente arreglo:

Tabla 27. Arreglo experimental del experimento 2 para el tratamiento de una mezcla de antibióticos β -láctamicos

BLOQUES		T ₁ = 20 min		T ₂ = 40 min		T ₃ = 60 min		T ₄ = 80 min		T ₅ = 100min		T ₆ = 120 min	
Fármaco	Tiempo	Ensayo Replica		Ensayo Replica		Ensayo Replica		Ensayo Replica		Ensayo Replica		Ensayo Replica	
Mezcla		H _{b2}	H _{b2}	H _{a1}	H _{a1}	S/ Trat	S/ Trat	Calor	Calor	H _{a2}	H _{a2}	H _{b1}	H _{b1}

Donde: Calor = 100 ° C.

H_{a1} = Hidrólisis ácida con pH 2.

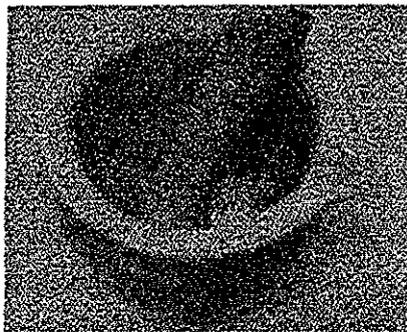
H_{a2} = Hidrólisis ácida con pH 4.

H_{b1} = Hidrólisis básica con pH 8.

H_{b2} = Hidrólisis básica con pH 11.

S/Trat = Sin tratamiento.

2. Posteriormente se realizó el acondicionamiento de las muestras como en los pasos 4 y 5 del experimento 1.



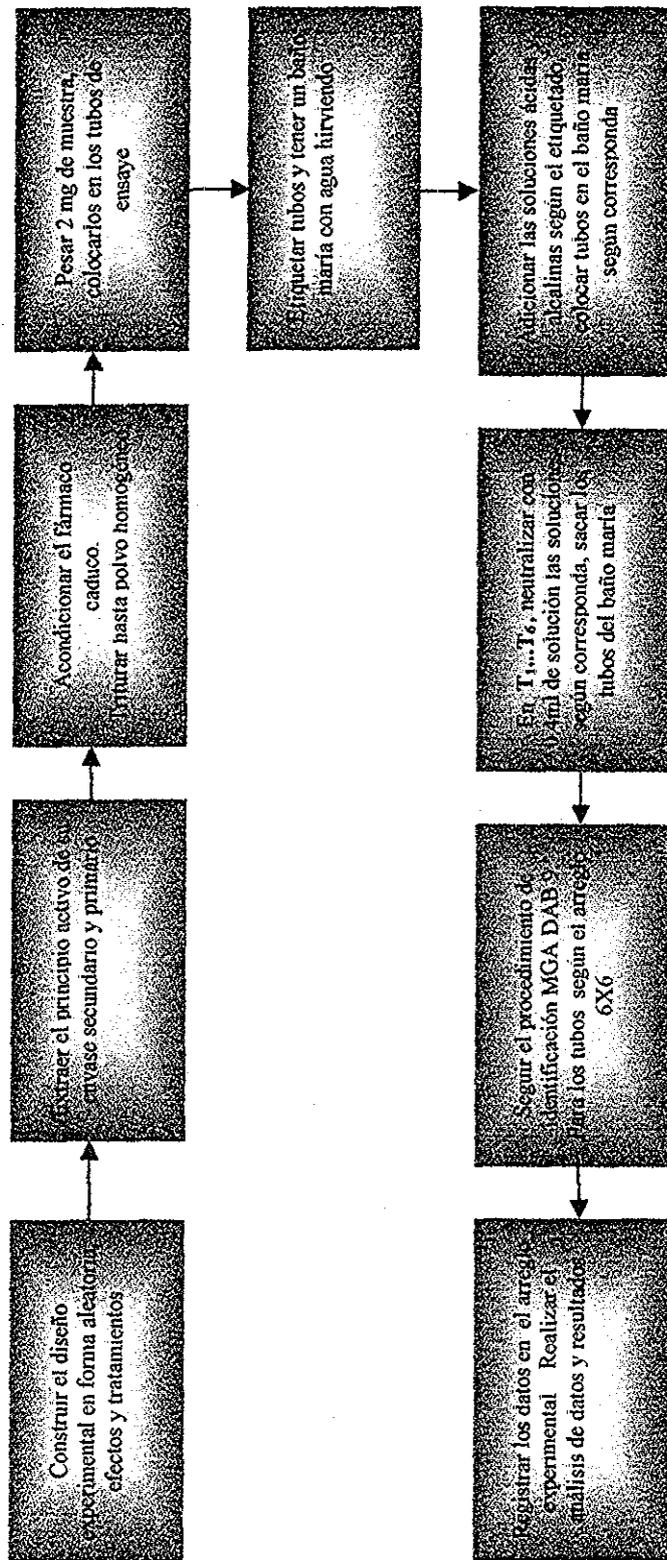
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Fotografía 13 Acondicionamiento de las presentaciones farmacéuticas tabletas y comprimidos

3. Después de acondicionar los medicamentos caducos se pesó en una balanza analítica 0.04 g de los seis medicamentos utilizados en el experimento 1, después se colocaron en un vaso de precipitado de 50 ml, donde se mezcló perfectamente el polvo. De la mezcla se pesó 0.02 g y se colocó en un tubo de ensaye. Como se muestra en la Tabla 16 el total de tubos con muestra de la mezcla fue de 12 tubos, es decir, dos por cada tiempo de reacción a probar.
4. Se etiquetó cada tubo de acuerdo al tipo de tratamiento y tiempo de reacción, como en el caso de la Figura 6 en el experimento 1.
5. Se puso a hervir agua en un vaso de precipitado de 500 ml hasta temperatura de ebullición. Posteriormente se adicionó 0.4 ml de soluciones ácidas a los tubos conteniendo muestra con rotulado H_{a1} y H_{a2} , de igual forma 0.4 ml de soluciones alcalinas a los tubos etiquetados con la leyenda H_{b1} y H_{b2} respectivamente. Al mismo tiempo se colocaron los tubos con la leyenda calor en baño maría. El tubo con la leyenda S/Trata se tomó como blanco.
6. Una vez alcanzado el paso 5 se activó el cronómetro, desde $T=0$ min se inicio a agitar manualmente los tubos que no tenían la leyenda calor hasta el tiempo $T=20$ min.

7. De acuerdo a la Tabla 28 después de **20 minutos** de reacción del fármaco con la solución H_{b2} , se prosiguió a neutralizar con solución H_{a1} , posteriormente se les adicionó a los tubos 2 ml de solución indicadora ácido sulfúrico – formaldehído como se muestra en la Figura 5 y en el paso 10 del experimento 1.
8. En el tiempo $T_2= 40 \text{ min}$ a los tubos con la leyenda de hidrólisis ácida H_{a1} se les neutraliza con solución H_{b1} , posteriormente se les agrega 2 ml de solución indicadora ácido sulfúrico- formaldehído y se sigue la técnica de identificación descrita en la Figura 5 y en el paso 10 del experimento 1.
9. Al llegar al tiempo $T_3= 60 \text{ min}$ a los tubos con la leyenda S/ trat. Se les agrega la solución indicadora de ácido sulfúrico- formaldehído y se sigue la metodología de identificación DAB 9, como lo indica la Figura 5.
10. Para el tiempo de reacción $T_4= 80 \text{ min}$ a los tubos con leyenda calor se les saca del baño maría y se les aplica la técnica de identificación como en los casos anteriores
11. Para los tiempos de reacción $T_5= 100 \text{ min}$ y $T_6= 120 \text{ min}$ se siguió el procedimiento de los pasos 1 y 2 según corresponda.
12. Todas las observaciones y anotaciones se presentan en la Tabla 28.

FIGURA 13. RESUMEN DE LA METODOLOGÍA UTILIZADA EN LA EXPERIMENTACIÓN



TESIS CON FALLA DE ORIGEN

IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1 EXPERIMENTO 1

Las coloraciones observadas y registradas en la Tabla 26 se compararon con las coloraciones esperadas según el Método General de Análisis DAB 9 (ver Tabla 23 que muestra los colores característicos para la identificación de penicilinas y cefalosporinas).

El Método General de Análisis (MGA) DAB 9 como ya se discutió en el punto 3.1.2.5 es la variable de respuesta, ya que es la que permite evaluar resultados. La variable de respuesta se midió en el experimento en dos niveles:

1. **No** Si la técnica identifica la presencia de β -lactámicos, es decir, que si la coloración obtenida en el tratamiento es igual a la que da para la identificación de penicilinas y cefalosporinas, lo que significa que no existió inactivación.
2. **Si**. Si la técnica no identifica la presencia de β -lactámicos al comparar las coloraciones obtenidas en los tratamientos contra las que dan para la identificación de penicilinas y cefalosporinas, significando esto que el β -lactámico fue inactivado.

En la Tabla 26 se presentan las observaciones y resultados de la aplicación del diseño experimental Cuadrado Latino 6 X 6 que corresponde al experimento 1.

De dicha tabla se hacen las siguientes observaciones:

1. En el caso de la Amoxicilina se observa que en un tiempo $T=20$ minutos, la hidrólisis ácida a un $\text{pH}=2$ (H_{a1}) es efectiva para inactivar el fármaco caduco, obteniendo un color café claro, el cual es diferente al esperado para Amoxicilina según la técnica de identificación DBA 9. En un tiempo $T=40$ minutos, se tiene que en la hidrólisis alcalina a un $\text{pH}=11$ (H_{b2}), ocurre también una inactivación del fármaco, de igual forma se observa para el caso de los tratamientos aplicados en los tiempos $T=60$ hasta $T=100$ minutos, donde el calor, la hidrólisis ácida a $\text{pH}=4$ (H_{a2}) y la hidrólisis alcalina a $\text{pH}=8$ son efectivas para inactivar la Amoxicilina. Esto es corroborado por la muestra a la que no se le aplicó

tratamiento en el tiempo $T= 120$ minutos, donde se observa efectivamente que al aplicarle la técnica de identificación se encontró la presencia de Amoxicilina.

2. Penicilina V. En los datos para este fármaco caduco se observa que en los tiempos $T= 20$, $T=40$, $T= 80$ y $T=100$ minutos, con los siguientes tratamientos hidrólisis alcalina a $\text{pH}= 8$, hidrólisis ácida a $\text{pH}=2$, hidrólisis alcalina a $\text{pH}=11$ e hidrólisis ácida a $\text{pH}= 4$ respectivamente, existió la inactivación de la Penicilina V por los tratamientos mencionados. También se observa que para los tiempos $T= 60$ y $T= 120$ minutos que corresponden al blanco y al tratamiento con calor, no existió inactivación del fármaco
3. Dicloxacilina. Para los siguientes tiempos y tratamientos: $T=20$ con tratamiento hidrólisis ácida a $\text{pH}= 4$ (H_{a2}), $T= 60$ con tratamiento hidrólisis alcalina a $\text{pH}=8$ (H_{b2}), $T= 80$ con tratamiento hidrólisis alcalina a $\text{pH}= 11$ (H_{b2}) y $T= 120$ minutos con tratamiento hidrólisis ácida a $\text{pH}= 2$ (H_{a1}). Se obtuvo una inactivación de la Dicloxacilina caduca, lo que no ocurrió para los tiempos $T= 40$ y $T= 100$ minutos que corresponden al blanco y al tratamiento calor, donde se observa que dio positivo la prueba DAB 9 identificando la presencia de Dicloxacilina.
4. Bencilpenicilina procaína con Bencilpenicilina cristalina. Aquí se observa que en los siguientes tiempos con sus respectivos tratamientos se tuvo éxito en la inactivación del fármaco caduco, para $T=20$ con tratamiento hidrólisis alcalina a $\text{pH}= 11$, $T= 40$ con tratamiento hidrólisis alcalina a $\text{pH}=8$, $T=80$ con tratamiento hidrólisis ácida a $\text{pH}=2$ y $T= 120$ minutos con tratamiento hidrólisis ácida a $\text{pH}= 4$. En el caso de los tiempos $T=60$ y $T=100$ minutos que corresponden al tratamiento calor y al blanco respectivamente no se obtuvo la inactivación del fármaco.
5. Penicilina G Benzatínica. Para los tiempos y tratamientos siguientes: $T=40$ con tratamiento hidrólisis ácida a $\text{pH}=4$, $T=60$ con tratamiento hidrólisis ácida a $\text{pH}=2$, $T= 100$ con tratamiento hidrólisis alcalina a $\text{pH}= 8$ y $T= 120$ minutos con

TABLA 26. RESUMEN DE RESULTADOS DEL EXPERIMENTO 1 SEGÚN EL ARREGLO CUADRADO LATINO 6x6

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

BLOQUES Medicamentos	Tiempo		T ₁ = 20 min		T ₂ = 40 min		T ₃ = 60 min		T ₄ = 80 min		T ₅ = 100min		T ₆ = 120 min	
	Ensayo	Replica	H _{a1}	H _{b1}	H _{b2}	H _{a1}	H _{b2}	Calor	S/Trat	H _{a2}	H _{b1}	H _{b1}	H _{b1}	S/Trat
Amoxicilina	Inactivación*		H _{a1} Si	H _{a1} Si	H _{b2} Si	H _{b2} Si	Calor Si	Calor Si	H _{a2} Si	H _{a2} Si	H _{b1} Si	H _{b1} Si	No	No
			Café claro	Café claro	Café claro	Café claro	Amarillo claro	Amarillo claro	Café claro	Café claro	Café claro	Café claro	Café claro	Café oscuro
Penicilina V	Inactivación*		H _{b1} Si	H _{b1} Si	H _{a1} Si	H _{a1} Si	S/Trat No	S/Trat No	H _{b2} Si	H _{b2} Si	H _{a2} Si	H _{a2} Si	Calor	Calor
			Café oscuro	Café oscuro	Café oscuro	Café oscuro	Café rojizo	Café rojizo	Café oscuro	Café oscuro	Café oscuro	Café oscuro	Café oscuro	No
Dicloxacilina	Inactivación*		H _{a2} Si	H _{a2} Si	S/Trat No	S/Trat No	H _{b1} Si	H _{b1} Si	H _{b2} Si	H _{b2} Si	Calor	Calor	H _{a1}	H _{a1}
			Amarillo claro	Amarillo claro	Amarillo oscuro	Amarillo oscuro	Amarillo claro	Amarillo claro	Amarillo claro	Amarillo claro	Amarillo oscuro	Amarillo oscuro	Amarillo oscuro	Si
Bencilpenicilina Procaína Bencilpenicilina Cristalina	Inactivación*		H _{b2} Si	H _{b2} Si	H _{b1} Si	H _{b1} Si	Calor	Calor	H _{a1} Si	H _{a1} Si	S/Trat	S/Trat	H _{a2}	H _{a2}
			Amarillo claro	Amarillo claro	Amarillo claro	Amarillo claro	Café rojizo	Café rojizo	Amarillo claro	Amarillo claro	Café rojizo	Café rojizo	Amarillo claro	Si
Penicilina G Benzatínica	Inactivación*		Calor	Calor	H _{a2} Si	H _{a2} Si	H _{a1} Si	H _{a1} Si	S/Trat	S/Trat	H _{b1} Si	H _{b1} Si	H _{b2}	H _{b2}
			No	No	Amarillo claro	Amarillo claro	Amarillo claro	Amarillo claro	Café rojizo	Café rojizo	Amarillo claro	Amarillo claro	Si	Si
Ceftriaxona	Inactivación*		S/Trat	S/Trat	H _{b2} Si	H _{b2} Si	H _{a2} Si	H _{a2} Si	Calor	Calor	H _{a1} Si	H _{a1} Si	H _{b1}	H _{b1}
			No	No	Amarillo claro	Amarillo claro	Amarillo claro	Amarillo claro	Si	Si	Amarillo claro	Amarillo claro	Si	Si
		Amarillo	Amarillo	Amarillo claro	Amarillo claro	Amarillo claro								

NOTAS:
* Inactivación
Si. El fármaco fue inactivado
No. El fármaco no fue inactivado

tratamiento hidrólisis alcalina a pH= 11, se observó que los tratamientos mencionados fueron eficientes para la inactivación del fármaco caduco. Se observó que para los tiempos de reacción T=20 y T= 80 minutos que corresponden al tratamiento calor y blanco respectivamente no ocurrió la inactivación del medicamento caduco.

6. Ceftriaxona. Para el caso de la cefalosporina se observó que para los tiempos T=40 hasta T=120 minutos que corresponden a los siguientes tratamientos: Hidrólisis alcalina a pH= 11, hidrólisis ácida a pH=4, calor, hidrólisis ácida a pH= 2 e hidrólisis alcalina a pH= 8 respectivamente, se logró la inactivación de la cefalosporina, como lo constata el blanco, el cual dio positivo para la técnica de identificación DAB 9, indicando la presencia de Ceftriaxona

4.1 1 Análisis de resultados

De las observaciones mostradas en el punto anterior se realiza el siguiente análisis:

1. Se tiene que en los seis medicamentos caducos utilizados en la experimentación que son: Amoxicilina, Penicilina V, Dicloxacilina, Bencilpenicilina Procaína con Bencilpenicilina cristalina, Penicilina G Benzatínica y Ceftriaxona, con los tratamientos siguientes: hidrólisis ácida a pH=2 y a pH= 4, así como la hidrólisis alcalina a pH= 8 y a pH= 11, y para calor a 95°- 100° Celsius, fueron eficientes dichos tratamientos para inactivar los β - lactámicos mencionados. Se observa también que el tiempo no influyó para la inactivación de los β - lactámicos probados, por tal motivo en el diseño experimental de arreglo Cuadrado Latino 6 X 6 el factor tiempo fue bloqueado, lo que significa que el efecto tiempo se "canceló", es decir se eliminó como fuente de variabilidad.
2. De lo anterior se tiene que: lo mismo da aplicar una hidrólisis ácida a pH= 2 o a pH= 4 que aplicar una hidrólisis alcalina a pH= 8 o a pH=11, y que a partir de un tiempo de reacción de 20 minutos se logra una inactivación efectiva del β -lactámico que se desea tratar, no obstante, el producto que se obtiene de la hidrólisis depende del pH.

3. En el caso del tratamiento por calor en un intervalo de temperatura de 95 – 100° Celsius , por lo menos en la forma en que se realizó la prueba, no fue eficiente para inactivar en general los seis fármacos, por lo que no se recomienda para tal efecto.
4. Finalmente se tiene que la selección de tratamiento a elegir para tratar los medicamentos caducos del tipo β - lactámico, dependerá en gran manera de los recursos con que se cuente, así como de la disponibilidad de las soluciones químicas que se requieren para tal efecto.

4.2 EXPERIMENTO 2

El experimento 2 se realizó pensando que si en lugar de tener β - lactámicos en forma individual se tuviera una mezcla de β - lactámicos, que procedimiento seguir.

La Tabla 28 muestra los resultados de la aplicación de diferentes tratamientos a una mezcla de β - lactámicos, utilizando la variable respuesta en sus dos niveles: si y no, según el MGA DBA 9 (ver tabla 23 que muestra los colores característicos para la identificación de penicilinas y cefalosporinas).

Tabla 28. Resumen de observaciones obtenidas del tratamiento de una mezcla de β - lactámicos caducos

BLOQUES		T ₁ = 20 min		T ₂ = 40 min		T ₃ = 60 min		T ₄ = 80 min		T ₅ = 100min		T ₆ = 120 min	
Fármaco	Tiempo	Ensayo	Replica	Ensayo	Replica	Ensayo	Replica	Ensayo	Replica	Ensayo	Replica	Ensayo	Replica
Mezcla	Inactivación*	H _{b2} Si	H _{b2} Si	H _{a1} Si	H _{a1} Si	S/ Trat No	S/ Trat No	Calor No	Calor No	H _{a2} Si	H _{a2} Si	H _{b1} Si	H _{b1} Si
		Café claro	Café claro	Café claro	Café claro	Café rojizo	Café rojizo	Café rojizo	Café rojizo	Café claro	Café claro	Café claro	Café claro

Notas: inactivación *: **Si** Si la mezcla sufrió inactivación por el tratamiento aplicado

No Si la mezcla no sufrió inactivación. (Según MGA DBA 9)

En la tabla se observa que para una mezcla de β - lactámicos los tratamientos siguientes: hidrólisis alcalina a pH=11 (H_{b2}), hidrólisis ácida a pH=2 (H_{a1}), hidrólisis ácida a pH= 4 (H_{a2}) y la hidrólisis alcalina a pH= 8 (H_{b1}) con tiempos de reacción T= 20,

T= 40, T= 100 y T= 120 minutos respectivamente, resultaron efectivos para inactivar la mezcla de β - lactámicos. Por el contrario, el calor y el blanco en los tiempos de reacción T=60 y T=80 minutos respectivamente no mostraron inactivación de la mezcla.

4.2.1 Análisis de resultados

Al analizar los resultados observados en el experimento 2, que consistió en probar diferentes tratamientos para inactivar una mezcla de β - lactámicos, se tiene que:

1. Al igual que en el experimento 1, el tiempo no influye para el tratamiento de los β - lactámicos caducos, lo que significa que a partir de un tiempo de reacción de 20 minutos da lo mismo aplicar una hidrólisis ácida a pH= 2 o pH=4, que una hidrólisis alcalina a pH=8 o pH=11, ya que según lo obtenido en la experimentación ambos tratamientos son efectivos para inactivar una mezcla de medicamentos caducos del tipo β - lactámico.
2. En el caso de utilizar como tratamiento calor a una temperatura entre 95 a 100° Celsius, se observó que no es eficiente para inactivar una mezcla de antibióticos β - lactámicos, por lo menos en la forma en que se realizó en esta experimentación, por tal motivo no se recomienda el uso de calor.
3. La elección del tratamiento a utilizar para inactivar antibióticos del tipo β - lactámicos dependerá de los recursos disponibles, así como de la disponibilidad de los reactivos.

4.3 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Como se observa en los dos experimentos la variable respuesta, que es el Método General de Análisis DAB 9, es un método cualitativo de análisis, es decir, solo identifica la presencia de penicilinas y cefalosporinas, y no da la concentración de las mismas. Por tal motivo, los datos obtenidos solo indican la presencia o ausencia de antibióticos β - lactámicos, usándose un **No**; Si la técnica identifica la presencia de β - lactámicos, es decir, que si la coloración obtenida en el tratamiento es igual a la que da para la identificación de penicilinas y cefalosporinas, lo que significa que no existió inactivación. Y de **Si**; Si la técnica no identifica la presencia de β - lactámicos al

comparar las coloraciones obtenidas en los tratamientos contra las que dan para la identificación de penicilinas y cefalosporinas, significando esto que el β -lactámico fue inactivado.

Entonces debido a la naturaleza de los datos obtenidos, los cuales no son numéricos, se tiene que no se puede realizar un análisis estadístico de los mismos, por tal motivo se realizó un diseño experimental no estadístico, sirviendo como modelo el arreglo de Cuadrado Latino de tamaño 6 X 6.

4.4 PROPUESTAS DE ALTERNATIVAS DE TRATAMIENTO

Como se observó en el análisis de las observaciones de los dos experimentos, el tiempo de reacción no influyó en el tratamiento de los antibióticos β -lactámicos, y que daba lo mismo utilizar una hidrólisis ácida en los dos pH probados que una hidrólisis alcalina en los dos pH probados. No obstante, como también se discutió, es cuestión de costos, por tal motivo a continuación se presenta la tabla 29, donde se hacen unas propuestas de tratamiento considerando los costos.

Tabla 29 Propuestas de alternativas de tratamiento con análisis de costos

β - lactámico	Tratamiento de inactivación propuesto	Costo ¹ estimado para 500 kg (\$ M/N)
Amoxicilina	Hidrólisis ácida a pH=4 (HCl)	4628.14
	Hidrólisis alcalina a pH=8 (NaOH)	2004.24
Penicilina V	Hidrólisis ácida a pH=4 (HCl)	4628.14
	Hidrólisis alcalina a pH=8 (NaOH)	2004.24
Dicloxacilina	Hidrólisis ácida a pH=4 (HCl)	4628.14
	Hidrólisis alcalina a pH=8 (NaOH)	2004.24
Bencilpenicilina Procaína con Bencilpenicilina Cristalina	Hidrólisis ácida a pH=4 (HCl)	4628.14
	Hidrólisis alcalina a pH=8 (NaOH)	2004.24
Penicilina G Benzatínica	Hidrólisis ácida a pH=4 (HCl)	4628.14
	Hidrólisis alcalina a pH=8 (NaOH)	2004.24
Ceftriaxona	Hidrólisis ácida a pH=4 (HCl)	4628.14
	Hidrólisis alcalina a pH=8 (NaOH)	2004.24
		Costo estimado¹ para 1000 kg (\$ M/N)
Mezcla	Hidrólisis ácida a pH=4 (HCl)	8827.14
	Hidrólisis alcalina a pH=8 (NaOH)	3579.24

NOTA:

Costo¹= Los costos se estimaron considerando los precios que facilitó el proveedor siguiente: Reactivos y Productos Químicos Finos S.A de C.V. Lago de Chapala # 58, col. Anahuac, C.P. 11320, México, D.F. Tel. 53968997 y 55964828.

Los costos que proporcionó la empresa son los siguientes:

- Formaldehído (Grado analítico): \$48.00 -- (30%) = \$ 30.24 por Litro
- Ácido Sulfúrico (Grado analítico): \$114.00- (30%)= \$79.8 por Litro.
- Hidróxido de Sodio (lentejas): \$ 45.00 --(30%)= \$31.5 por Kg.
- Ácido Clorhídrico (Grado Analítico): \$60.5- (30%)= \$45.15 por Litro.

V. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1 CONCLUSIONES

De acuerdo a los objetivos planteados en el presente trabajo de investigación y laboratorio, se derivan las siguientes conclusiones.

5.1.1 Realizar una investigación bibliográfica en medios impresos y electrónicos disponibles tanto en el ámbito nacional como internacional con respecto a los procesos fisicoquímicos

- En México, el sector industrial es uno de los principales generadores de residuos peligrosos, con el 89% del total generado en el país, no obstante el 15% recibe un manejo, Aunque la infraestructura y los sistemas de manejo en operación son precarios.
- Una de las ramas de la industria es la industria farmacéutica, donde los residuos y medicamentos caducos generados por la misma, están regulados en nuestro país por la Ley General del equilibrio Ecológico y la Protección al Ambiente (LGEEPA), su reglamento y las normas ecológicas (NOM-052-ECOL-1993), así como por la Ley General de Salud, es decir, que los medicamentos caducos están regulados por la parte ambiental y la parte de salud Pública.
- No obstante, a lo anterior, se tiene que no existe una normatividad específica para el manejo (recolección, tratamiento, disposición final) de los medicamentos caducos, lo que explica porque solo el 15% de los residuos generados por la industria tiene tratamiento, pues no se puede regular algo, y no decir como hacerlo.
- La gravedad del problema en el manejo de medicamentos caducos, no es solo los residuos generados por la rama farmacéutica, que representan un pequeño porcentaje, sino que los mayores generadores de medicamentos caducos son las fuentes no industriales con el 16 %, como lo son los consultorios, farmacias, veterinarias y casa habitación, siendo difícil un control de los mismos, así es que se hace necesario la elaboración y aplicación de una norma, que ayude a realizar un manejo adecuado de los medicamentos caducos.

- Se tiene que las consecuencias de un mal manejo de los medicamentos caducos pueden ser las siguientes: contaminación de los cuerpos de agua (superficiales y subterráneos), problemas de toxicidad en los niños y pepenadores cuando los medicamentos caducos se disponen con los residuos domésticos en rellenos sanitarios, la liberación de gases tóxicos por una incineración inadecuada, es decir, a bajas temperaturas o en contenedores abiertos, afectación de la flora microbiana encargada de degradar las aguas residuales, esto debido a que algunos medicamentos tienen poder bactericida y finalmente problemas de resistencia de microorganismos debido a que un medicamento caduco es bajo en potencia y permite una memoria en el patógeno.
- Se tiene que en Europa los generadores no industriales de medicamentos caducos los regresan a las farmacias, y éstas a su vez a la industria, la cual se encarga del tratamiento de los mismos, teniendo por ende un mejor manejo de tales residuos.
- Las instancias gubernamentales encargadas de regular el manejo de los medicamentos caducos son el Departamento de Residuos Peligrosos del INE en coordinación con la SS. Quienes han establecido un protocolo de acción.
- Los fármacos se clasifican generalmente de dos formas: según su estructura o según la acción farmacológica. Siendo la última de ellas la que más se utiliza hoy en día. Un requisito importante en la obtención de licencia de los fármacos para uso humano es que deben tener una fecha de caducidad. La manera en que se determina la fecha de caducidad es por medios de pruebas de estabilidad acelerada. Estas condiciones revelan algunas inestabilidades en los químicos de las drogas o en su formulación, y realzan una posible deterioración. Sí es que se tiene que un fármaco estable alcanza su periodo de caducidad a los 5 años de haberse producido.
- La estabilidad de un producto farmacéutico es el principal criterio a considerar para aceptar o rechazar un producto. Las rutas químicas de degradación de los mismos son las siguientes: Hidrólisis, óxido- reducción, racemización, decarboxilación, fotólisis y solvólisis, siendo la hidrólisis y óxido- reducción las rutas más frecuentes.

- Las rutas físicas de degradación de los fármacos son las siguientes: Polimorfismo, vaporización, envejecimiento, adsorción y varios factores ambientales que afectan la velocidad de reacción, como lo son: el pH, solventes, solubilidad, entre otros.
- La actividad terapéutica (sanidad) que proporciona un fármaco sigue principalmente tres fases: farmacéutica, farmacocinética y farmacodinámica, siendo la primera de ellas la que se refiere a la desintegración de la forma dosificada y la disolución de la droga. Esta fase está principalmente gobernada por las propiedades químicas y físicas del fármaco. En la segunda fase se incluye el metabolismo del fármaco en dos fases. Las reacciones de la Fase I modifican la molécula del fármaco por oxidación, reducción o hidrólisis. Las reacciones de la Fase II son reacciones de conjugación de una molécula (Fármaco) o un producto que proviene de la Fase I con sustancias endógenas.
- Lo anterior, las pruebas de estabilidad acelerada, las rutas de transformación que siguen los fármacos y las reacciones de degradación de los fármacos cuando son introducidos en el organismo (metabolismo) permitió fundamentar las bases para propuestas de tratamiento de medicamentos caducos.
- De acuerdo a las solicitudes para disposición final de residuos en 1990 presentadas a la dirección de Servicios Urbanos del G.D.F, los principales medicamentos caducos que se presentan para su tratamiento son de tipo: Vitamínico, biológico, Analgésicos, Antibióticos, Amebicidas, Tranquilizantes, Antisióliticos, Vasodilatadores y otros.
- Las vitaminas son sustrato para los microorganismos, inclusive son fotosensibles, por tal motivo no se requiere tratamiento para su disposición.
- Los productos farmacéuticos del tipo biológico son considerados por la NOM-087-ECOL-1994 como residuos peligrosos biológico- infecciosos, por tal motivo la norma describe su recolección, tratamiento y disposición final.
- En el caso de los analgésicos y sus derivados, éstos presentan compuestos químicos que son sustrato que pueden ser degradados por microorganismos, no obstante, se puede acelerar las reacciones de degradación con reacciones de desalquilación, para su posterior disposición segura.

- Los antibióticos en general son inactivados por reacciones de hidrólisis, ya sea ácida o alcalina, siendo esta última la más utilizada.
- De acuerdo a la OMS los tratamientos más utilizados en la inactivación de fármacos caducos son: Los químicos, la incineración, el drenaje, el encapsulamiento. Según la misma fuente y también la experiencia en México, la disposición final de medicamentos caducos se realiza en rellenos sanitarios, codisponiéndolos con tierra o residuos domésticos en celdas especiales.

Con lo anterior, se concluye que se logró alcanzar el primer objetivo planteado, ya que se realizó una búsqueda bibliográfica en medios impresos y electrónicos disponibles tanto en el ámbito nacional como internacional con respecto a los procesos fisicoquímicos, para la inactivación de fármacos caducos.

Respecto al segundo objetivo que es:

5.1.2 Seleccionar sobre la base del marco teórico los medicamentos de tipo antibióticos β -lactámicos para su tratamiento en función del uso y de su impacto al ambiente.

- Se eligió los medicamentos de tipo antibióticos β -lactámicos por las siguientes razones: por ser medicamentos de primera atención en el cuadro básico de la Secretaría de Salud, por tal motivo son de los que más se consumen, Otra razón es como ya se explicó anteriormente las vitaminas, biológicos, analgésicos y antibióticos son los que más se presentan en cantidad para su disposición final a la Dirección de Servicios Urbanos del G.D.F, donde los tres primeros tipos de fármacos no requieren en general tratamiento previo a su disposición, quedando entonces los antibióticos como los medicamentos a seleccionar. Además una razón importante de la elección de antibióticos es que algunas autoridades en el área confirman su peligrosidad al hombre y al ambiente.
- Los antibióticos β -lactámicos que se seleccionaron fue de acuerdo a su disponibilidad, ya que después de visitar varios centro médicos e instancias gubernamentales, aunado a una colecta que se realizó en el departamento de posgrado de la Facultad de Ingeniería (DEPFI/UNAM), se logró coleccionar los siguientes medicamentos β -lactámicos: Amoxicilina, Penicilina V, Dicloxacilina,

Bencilpenicilina procaína con bencilpenicilina cristalina, penicilina G bencatínica y Ceftriazona.

Con ello se concluye que se satisfizo el cumplimiento del objetivo número 2, ya que sobre la base del marco teórico y a la disposición de los medicamentos caducos se seleccionó los medicamentos caducos del tipo β -lactámicos.

El tercer objetivo fue:

5.1.3 Llevar a cabo pruebas en el laboratorio de tipo discontinuo, con los antibióticos β -lactámicos seleccionados de acuerdo al diseño de experimentos.

- El modelo estadístico de cuadrado latino fue el siguiente:

$$Y_{ijk} = \mu + \alpha_i + \tau_j + \beta_k + \varepsilon_{ijk}$$

Donde

μ = Es la media poblacional

α_i = Medicamentos caducos; $i = 1$ a 6.

τ_j = Tratamientos; $j = 1$ a 4.

β_k = Tiempo; $k = 1$ a 6.

ε_{ijk} = El error aleatorio.

- Los Métodos Generales de Análisis de medicamentos (MGA) para fármacos del grupo de los β -lactámicos son: Titulación alcalimétrica, titulación yodométrica, el ensayo de hidroxilamina, método mercurimétrico, DAB9, el método microbiológico y la cromatografía en papel.

- En la elección del diseño experimental se plantearon objetivos para tener una idea clara de qué es exactamente lo que se va estudiar, cómo se van a recopilar los datos y una idea cualitativa de como se van a analizar. Los objetivos que se plantearon fueron en función de los planteados originalmente, Además se postuló una hipótesis que se deseaba probar.

- Los objetivos que se persiguieron fueron:

5.1.3.1 Establecer el método experimental que más se adecue a las necesidades de la experimentación, de manera que se cumpla la generación de la información adecuada.

5.1.3.2 Verificar los factores que intervienen en el proceso de inactivación de β -lactámicos.

- Con la definición de tratamientos, de la unidad experimental, de la selección de la variable respuesta se requiere de un modelo de dos o más factores, siendo el cuadrado latino el modelo que más se adecuó a las necesidades del experimento, ya que El efecto del doble agrupamiento es el de eliminar los errores de todas las diferencias entre hileras y columnas, lo que puede dar más oportunidad para reducir los errores que el diseño de bloques al azar. Aquí Cada tratamiento ocurre el mismo número de veces (normalmente una vez) en cada hilera y en cada columna.
- Por lo anterior se tiene que el modelo que se seleccionó fue un arreglo cuadrado latino 6X6, siendo los dos factores que se bloquearon los siguientes: un bloque de seis medicamentos caducos seleccionados y el otro seis diferentes tiempos, con 6 tratamientos seleccionados al azar, todo esto resultó en 36 ensayos más sus replicas dan un total de 72 ensayos de laboratorio que se probaron para el experimento 1.

Con lo anterior se tiene que se logro cumplir satisfactoriamente los dos primeros objetivos.

5.1.3.3 Establecer el método de análisis de datos que debe utilizarse de acuerdo al diseño experimental.

- Respecto al método de análisis de datos, es decir, la variable respuesta, se tiene que el método general de análisis que cumplía con las características deseadas, como las siguientes: Que sean pruebas prácticas, sencillas y de fácil aplicación para comprobar la identidad de un principio activo, Que empleen reactivos de uso común en cualquier laboratorio, de fácil adquisición y a un costo mínimo, y Que aproveche las características organolépticas más sobresalientes de los productos, como olor o color, sin exponer la salud del analista. Aunado a que debía aplicarse a todos los β -lactámicos fue: el ensayo de DAB9

5.1.3.4 Llevar a cabo pruebas en el laboratorio de tipo discontinuo, con los antibióticos β -lactámicos seleccionadas en función del diseño experimental.

- Se llevaron a cabo dos experimentos, el primero de ellos para seis diferentes fármacos caducos del tipo β -lactámicos, y el segundo para una mezcla de antibióticos β -lactámicos, todos en estado sólido.
- Las pruebas de laboratorio que se siguieron requirieron de un acondicionamiento previo, es decir, de separar el fármaco de su empaque primario y secundario, de una trituración, y posteriormente se les aplicó el arreglo experimental.
- Se tiene de las pruebas de laboratorio del experimento 1 que, la hidrólisis en general es eficiente para inactivar fármacos caducos del tipo β -lactámicos. Así mismo para el experimento 2, la hidrólisis en general es eficiente para tratar una mezcla de antibióticos β -lactámicos.
- De esta manera se alcanzó satisfactoriamente el objetivo planteado.

Los dos objetivos siguientes fueron los mismos a los que se persiguieron en la investigación en general, de los cuales se concluye lo siguiente:

5.1.4 Cuantificar las eficiencias de los tratamientos aplicados considerando las propiedades fisicoquímicas de los productos de la reacción.

5.1.5 Proponer alternativas de tratamiento de acuerdo a los hallazgos experimentales.

- Se tiene que por la naturaleza de los datos obtenidos y medidos por la variable respuesta, que tienen un carácter cualitativo, el diseño fue un diseño experimental no estadístico.
- Se concluye del experimento 1 y del análisis de costos que la hidrólisis en general es eficiente para tratar medicamentos caducos del grupo de los β -lactámicos, no obstante, la mejor opción es la hidrólisis en medio alcalino y esto a pH= 8. esto es importante, cuando el generador de medicamentos caducos de este grupo tenga una gran cantidad de alguno de los antibióticos caducos tipo β -lactámicos.
- En el caso de que el generador tenga una mezcla, después la clasificación y separación de los antibióticos β -lactámicos de otros grupos farmacéuticos, se concluye que la hidrólisis alcalina a pH de 8 es el método de inactivación más económico y eficiente.

- El procedimiento a grandes rasgos para el manejo de antibióticos caducos del tipo β -lactámicos es el siguiente: separar el fármaco de su envase primario, después moler tabletas y cápsulas, posteriormente juntar el principio activo, agregar NaOH 0.1 N, agitar por 30 minutos, reposar 10 minutos, para posterior neutralización con HCl 0.1 N, proseguir a separar el líquido mediante filtración o absorbentes. Comprobar la inactivación utilizando el ensayo de DAB 9, si hay inactivación colocar el fármaco tratado en bolsas especiales y mandarlos a disposición final.

En general, con respecto al uso de un diseño experimental en el tratamiento de medicamentos caducos se tiene que:

"La planeación de un diseño experimental para proponer alternativas de tratamiento en medicamentos caducos del tipo antibióticos β -lactámicos, mediante procesos fisicoquímicos permitirá la optimización de las pruebas en laboratorio de tipo discontinuo, establecer el método de análisis de datos que debe utilizarse de acuerdo al diseño experimental y cuantificar las eficiencias de los tratamientos aplicados", es decir, se acepta la hipótesis planteada para los dos experimentos realizados.

5.2 RECOMENDACIONES

- Se recomienda a las instancias federales y todas aquellas personas que tienen que ver con el manejo de los residuos peligrosos, para este caso los medicamentos caducos, utilizar los trabajos de investigación realizados: una tesis de licenciatura (Torres,2000), que propone alternativas de clasificación y tratamiento de medicamentos caducos, otra tesis de maestría (Hernández, 1995), que plantea opciones de tratamiento y disposición de medicamentos caducos y residuos provenientes de la industria farmacéutica y la presente que utiliza un diseño experimental para probar diferentes alternativas de tratamientos fisicoquímicos para la inactivación de antibióticos β -lactámicos, aunado a otra investigaciones realizadas por instituciones fuera de la UNAM, para desarrollar una norma que considere un manejo adecuado de los medicamentos caducos

- Es necesario que el gobierno a través de sus instancias correspondientes (INE y SS) realicen convenios con el sector industrial y académico, que se materialice en recursos humanos y económicos para cumplir varios propósitos:
- Primero, establecer en las clínicas, delegaciones y farmacias del Sector Salud, centros de acopio de medicamentos caducos para que los generadores de los mismos, sobre todo los no industriales, los lleven a estas instancias.
- Segundo, establecer un laboratorio, por lo menos, a nivel nacional, con la función de investigación de metodologías de inactivación eficientes, para medicamentos caducos y de monitoreo de impacto ambiental y a la salud.
- Tercero, realizar una campaña nacional de concientización del manejo de los medicamentos caducos y de la necesidad de llevarlos a los centros de acopio.
- Cuarto, contar con personal que pueda capacitar e instruir a la población sobre el manejo de los medicamentos caducos
- Quinto, realizar en conjunto con las instituciones educativas un congreso que tenga como fin discutir y buscar alternativas para un manejo adecuado de los medicamentos caducos.
- Finalmente, propongo que de la relación gobierno- industria se dé la posibilidad de ocupar los incineradores que posee la industria, pagando ambos el tratamiento de los medicamentos caducos recolectados en los centros de acopio.
- También es importante que la industria farmacéutica y el Sector Salud trabajen en conjunto minimizando la generación de medicamentos caducos, por parte de la farmacia vendiendo productos con un periodo de caducidad largo, en el caso del sector salud, es importante concientizar al personal médico para que prescriba los medicamentos lo más exacto posible para que el paciente solo use lo que necesita.
- Se recomienda realizar pruebas de laboratorio para buscar diferentes alternativas de inactivación para otros grupos farmacéuticos, por ejemplo, para antibióticos que no pertenecen al grupo de los β - lactámicos, para analgésicos fuertes, etc. en tales ensayos es importante la aplicación de un diseño experimental.
- En el caso del presente trabajo, se recomienda hacer pruebas de laboratorio con cal, cuantificando eficiencias y comparándolas con el uso de NaOH.

- Si bien en la presente investigación se probaron métodos fisicoquímicos, se recomienda realizar pruebas con métodos biológicos para cuantificar eficiencias y compararlas con los demás métodos de inactivación.
- Los residuos peligrosos se seguirán generando debido a las actividades de la población y a la mejora de la calidad de vida, por tal motivo la tendencia hoy en día es la gestión para la prevención y minimización de la generación de los mismos. Sin embargo los residuos generados previamente deben ser tratados, debido a su alta peligrosidad por accidentes en el almacenamiento, transporte y efectos al ambiente y a la salud, esto último por la gente que indebidamente los consume.

La ingeniería ambiental tiene una gran oportunidad para proponer y adaptar tecnologías de tratamiento fisicoquímicos y biológicos, considerando costos, de residuos peligrosos, aunado al diseño de procesos continuos y discontinuos para la estabilización de los residuos peligrosos que minimicen el impacto al ambiente, el daño a las propiedades y los efectos adversos a la salud de los seres humanos

VI. BIBLIOGRAFÍA

1. AIDIS/ FEMISCA; XII Congreso Nacional 2000. Ciencia y Tecnología, Compromiso Nacional con el Medio Ambiente. Ponencia: Los residuos Peligrosos en la Industria Farmacéutica (Ecología Farmacéutica); pp.1274-1292, Año 1, No. 1, Marzo del 2000, AIDIS/FEMISCA, 2000.
2. Ayres, G.H., Análisis Químico Cuantitativo; Segunda Edición, pp. Varias, Ed. Harla, México, 1970.
3. Batstone, S.W.; The Safe Disposal of Hazardous Wastes. The Special Needs and Problems of Developing Countries; pp. Varias, The World Bank, Washington, D.C., 1989.
4. Blackman, W.C., Basic Hazardous Waste Management; Second Edition, Lewis Publishers, pp. 129-160, United States Of America, 1996.
5. Bentrey and Driver's; Textbook of Pharmaceutical Chemistry; Eighth edition; pp.790- 799, London, Oxford University Press, , 1969
6. Cochran, G.W.; Cox, M.G.; Diseños experimentales; pp. Varias, Editorial Trillas, México, 1991.
7. Connors, A.K.; Curso de Análisis Farmacéutico; pp. 560- 568, Editorial Reverté, S.A, 1980.
8. Comisión Ambiental Metropolitana; Manual de Minimización, Tratamiento y Disposición. Concepto de Manejo de Residuos Peligrosos e Industriales para el Giro Químico; pp 1-14, CAM/GTZ, Septiembre de 1988.
9. Cortinas N. C., Vega G.S.; Residuos Peligrosos en el Mundo y México; pp. Varias, Serie Monografías No. 3, SEDESOL, 1993
10. Council of Europe; European Pharmacopoeia; 3^{er} Edition, pp. varias, Strasbourg, 1997.
11. Departamento de Residuos Especiales, Dirección Técnica de Servicios Urbanos del D.D.F actualmente G.D.F (1994-1995).
12. Florey, K.; Analytical Profiles Of Drug Substances; Volume 2, pp. 5- 47, Academic Press, 1973
13. Gennaro, R.A.; Remington. Farmacia; 19^a edición, Tomo I, pp. 9-26, Editorial Medica Panamericana, 1998

14. Goodman, A.G; Ruddon, R.N; Molinoff, P.B; Limbird, L.E; Hardman, J.H; Goodman & Gilman. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica; 9ª Edición, Vol. I, pp. Varias, Mc Graw-Hill Interamericana; 1996.
15. Hernández, B.C.P; (1995). Tratamiento y disposición de Medicamentos caducos de la Industria Farmacéutica; pp.1-27, DEPFI / UNAM, 1995.
16. Hidalgo, M.C; Farmacía Química; pp. Varias, Ed. Alhambra, S.A.; 1969.
17. INE-SEMARNAT/ CENAPRED-SEGOB; Manejo de Medicamentos y Fármacos Caducos; pp.1-17; INE/CENAPRED (Monografía), 1997.
18. INEGI; La Industria Química en México; Edición de 1999, pp.100-110 INEGI 1999.
19. Jenkins, G.J., Química Médica Farmacéutica; pp. 246- 255, Ed. Manuel Marín & Cía, Barcelona, 1959.
20. Katzung, B. G., Farmacología Básica y Clínica; 4ª edición, pp. Varias, Editorial El Manual Moderno, S.A. de C.V, México, 1991.
21. Kiang Y.H., Metry A.A., Hazardous Waste Processing Technology; pp. varias, Ed. Ann Arbo Science, Michigan, 1982.
22. Kokoska, L.W; Flood, J; Environmental Management Handbook; pp. Varias, Marcel Decker, New York, 1989.
23. Korolkovas, A.C; Burckhalter, J.H; Compendio Esencial de Química Farmacéutica; pp. 3-15, Ed. Reverté, S.A, 1979.
24. Lachman, L.; Lienberman, H; Kaning, J; The theory and Practice of industrial Pharmacy; Tercera edición, pp. Varias, Editorial Lea & Feibiger, Filadelfia, USA 1989.
25. Ley General de Salud (Diario Oficial de la Federación del 7 de febrero de 1984 y modificaciones hasta el 7 de mayo de 1997). México.
26. Little, M.T; Hills, J.F; Métodos Estadísticos para la Investigación en la Agricultura; pp. 79-86, Editorial Trillas, México, 1981.
27. Mackenzie, L.D; Introduction to Environmental Engineering; Series in Water Resources and Environmental Engineering, pp. varias, McGraw- Hill, Inc; New York, 1991.

28. Méndez, I.A; Lineamientos Generales para la Planeación de Experimentos; Vol.3, Serie Azul: Monografías, pp. Todo el Manual, 3ª. Reimpresión, IIMAS, 1980.
29. Montgomery, C.D; Diseño y Análisis de experimentos; pp. Varias, Grupo Editorial Ibero América, México, 1991.
30. Mutschler, E; H. Derendorf, A.D; Drug Actions. Basic Principles And Therapeutic Aspects; pp. Varias, Medpharm Scientific publishers,; 1995.
31. NOM-052-ECOL-1993 (22 de Octubre de 1993) Que establece las características de los residuos peligrosos, el listado de los mismos y los límites que hacen a un residuo peligroso por su toxicidad al ambiente. México.
32. NOM-053-ECOL-1993 (22 Octubre de 1993) Que establece el procedimiento para llevar a cabo la prueba de extracción para determinar los constituyentes que hacen a un residuo peligroso por su toxicidad al ambiente. México.
33. NOM-073-SSA1-1993, ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS
34. Nudelman, S.N; Estabilidad de Medicamentos; pp. Varias, Librería "El Ateneo" Editorial,; 1975.
35. Reglamento de la Ley General del Equilibrio Ecológico y la Protección al Ambiente en Materia de Residuos Peligrosos; (1988). México.
36. Remington; Farmacología; 19ª edición, Tomo II,, pp. Varias, Editorial Medica Panamericana, Buenos Aires, Argentina, 1995.
37. Rich, G.C., Hazardous Waste Treatment Technologies: The Choice is Your; pp. varias, Pollution Engineering,, New York, 1987.
38. Roth, H.J.; Kurt, E.A., Pharmaceutical Chemistry; Volume 2: Drug Analysis, pp. 244- 270; Ellis Horwood, 1991.
39. Sánchez, G.J; MANEJO Y CONTROL DE RESIDUOS ESPECIALES; Módulo II del Diplomado en Sistemas de Control de Residuos Sólidos y Peligrosos. División de Educación Continua, Facultad de Ingeniería/ UNAM, México, 1995.
40. SG/ CENAPRED; Riesgos Químicos, Fascículo 6; pp 3-5, SG/ CENAPRED, 1998.

41. SG/CENAPRED; Residuos Peligrosos, Fascículo 9; pp.21-25, SG/ CENAPRED, 1998.
42. S.S.A; Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos; 7ª Edición, Tomo I y II, México, 2000.
43. Torres, P. R; Propuesta para la Disposición Segura de Medicamentos Caducos Acumulados por Situaciones de Emergencia; pp. Varias, Facultad de Química, UNAM, Tesis de Licenciatura, 2000.
44. Orozco, D. F., Análisis Químico Cuantitativo; Undécima Edición, pp. Varias, Editorial Porrúa,, México, 1979.
45. Pine, S H; Hendrickson, J B; Cram, D J; Hammond, G S; Química Orgánica, Cuarta Edición, pp, varias, McGraw-Hill, México, 1988.
46. Pelczar, M. J., Reid, R. D; Chan, E.C.S; Microbiología; pp. varias, Cuarta Edición, McGraw-Hill, México, 1982.
47. Pojasek, B.R; Solidification as an Ultimate Disposal Option for Hazardous Wastes; Energy Resources Co., Ann Arbor Science Publishers, Inc; Vol. 1,2, y 3, Cambridge, Massachusetts, 1982.
48. Servicios de Salud de Veracruz; Manual de Procedimiento para la Disposición Sanitaria de Insumos Médicos Caducados; Dirección de Regulación y Fomento Sanitario, pp. Varias, Xalapa, Ver., Julio de 1998.
49. UNAM/PUMA; Memorias. Reunión Anual del Programa Universitario del Medio Ambiente; Fechas del 21 al 24 de octubre de 1992, Sede Ciudad Universitaria, Ponencia: Procesos de Tratamiento Para Residuos Peligrosos, Dra. Georgina Fernández Villagómez, 1992.
- 50 U.S. EPA; Overview and Guide to information Sources; EPA/S40/9-91/002, October, 1991.
51. USP23/ NF18; U.S Pharmacopoeia. National Formulary; United States Pharmacopeial Convention, Inc; 1995

PAGINAS ELECTRÓNICAS

- 52 <http://www.buscamed.com/reportaje/31-05-01.htm>; 04-jun-2001; 14:00hrs
53. <http://www.cai.org.ar/medioambiente/glosario.htm>; 04-jun-2001; 16:00hrs.

54. http://www.cma.junta-andalucia.es/residuos/conceptos_pel.html; 04-jun-2001; 14:30 hrs.
55. <http://www.drugdonations.org/>; 15-sep-2000, 11:30 hrs.
56. <http://www.healthcentral.com/drdean/deanfulltexttopics.cfm?id=25834>; 25-oct-2000, 18:35 hrs.
57. http://www.ine.gob.mx/upsec/programas/prog_rip/cap-1.htm#inven; 15-ene-2001, 12:35 hrs.
58. <http://www.istac.rcanaria.es/estadisticas/glosario/p.html>; 04-jun-2001; 17:00hrs.
59. http://ww1.onhealth.com/conditions/in-depth/item/item,57004_1_1.asp; 12-oct-2000, 14:00 hrs.
60. <http://uhs.bsd.uchicago.edu>; 12-ago-2000, 11:24 hrs.
61. <http://webmd.lycos.com/content/article/1728.58159>; 20-sep-2000, 18:00 hrs.
62. http://www.mexico-businessline.com/sectorial/farmaceutica_1.html; 20-ago-2000, 16:00 hrs.
63. http://www.mexico-businessline.com/sectorial/farmaceutica_14.html; 20-ago-2000, 18:00 hrs.
64. http://www.mexico-businessline.com/sectorial/farmaceutica_3.html; 20-ago-2000, 16:20 hrs.
65. <http://www.reciclar.com.mx/articulos/1/4.html>; 04-jun-2001; 16:00 hrs.
66. <http://www.ucsf.edu/ora/car/policy/ex-drugs.htm>; 25-sep-2000; 11:40 hrs.

ANEXOS

GLOSARIO

ANEXOS

Anexo No.		Páginas
1.	Clasificación de los residuos peligrosos por giro industrial y proceso	125
2.	Denominación de los residuos determinados en el anexo 1	126
3.	Criterios empleados en México para clasificar un residuo como peligroso	127
4.	Estructura del mercado farmacéutico en México	128
5.	Panorama del mercado farmacéutico mexicano en 1997 (cifras estimadas)	129
6.	Exportaciones e importaciones de productos farmacéuticos	130
7.	Principales exportaciones mexicanas de medicamentos	131
8.	Principales importaciones mexicanas de medicamentos	132
9.	Flujos típicos en la producción de medicamentos	133
10.	Clasificación de los medicamentos según su acción terapéutica y acción farmacológica	134
11.	Biotransformación de fármacos: reacciones de la fase I	136
12.	Biotransformación de fármacos: reacciones de la fase II	138
13.	Vitaminas liposolubles	139
14.	Vitaminas hidrosolubles más comunes	140
15.	Hidrólisis	141
16.	Normas oficiales mexicanas para el manejo de residuos peligrosos	144

ANEXO 1. CLASIFICACIÓN DE LOS RESIDUOS PELIGROSOS POR GIRO INDUSTRIAL Y PROCESO

15. QUIMICO FARMACEUTICA				
15.1	PRODUCCION DE FARMOQUIMICOS	(T)	RESIDUOS DE LA PRODUCCION QUE CONTENGAN SUBSTANCIAS TOXICAS AL AMBIENTE.	RP15.1/01
		(T)	CARBON ACTIVADO GASTADO QUE HAYA TENIDO CONTACTO CON PRODUCTOS QUE CONTENGAN SUBSTANCIAS TOXICAS AL AMBIENTE.	RP15.1/02
		(T)	MATERIALES FUERA DE ESPECIFICACION QUE CONTENGAN SUBSTANCIAS TOXICAS AL AMBIENTE	RP15.1/03
15.2	ELABORACION DE MEDICAMENTOS	(T)	RESIDUOS DE LA PRODUCCION Y MATERIALES CADUCOS O FUERA DE ESPECIFICACION QUE CONTENGAN SUBSTANCIAS TOXICAS AL AMBIENTE.	RP15.2/01
		(T)	CARBON ACTIVADO GASTADO QUE HAYA TENIDO CONTACTO CON PRODUCTOS QUE CONTENGAN SUBSTANCIAS TOXICAS AL AMBIENTE.	RP15.2/02
15.3	PRODUCCION DE BIOLOGICOS.	(B)	RESIDUOS DE LA PRODUCCION, MATERIALES CADUCOS Y FUERA DE ESPECIFICACION	RP15.3/01
		(T)	RESIDUOS DE PROCESOS QUE CONTENGAN SUBSTANCIAS TOXICAS AL AMBIENTE.	RP15.3/02
15.4	PRODUCCION DE HEMODERIVADOS	(B)	MATERIALES FUERA DE ESPECIFICACIONES	RP15.4/01
15.5	PRODUCCION DE PRODUCTOS VETERINARIOS DE COMPUESTOS DE ARSENICO U ORGANIO-ARSENICALES	(T)	LODOS DEL TRATAMIENTO DE AGUAS RESIDUALES RP15.5/01	
		(T)	RESIDUOS DE DESTILACION (BREAS) DE COMPUESTOS A BASE DE ANILINA	RP15.5/02

Fuente: NOM-052-ECOL-1993 (D O F 22 de Octubre de 1993)

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

ANEXO 2. DENOMINACIÓN DE LOS RESIDUOS DETERMINADOS EN EL ANEXO 1

CARACTERÍSTICAS	No. SEDESOL
Corrosividad (C)	P 01
Reactividad (R)	P 02
Explosividad (E)	P 03
Toxicidad al Ambiente (T)	El correspondiente al contaminante tóxico según las Tablas 5, 6 y 7
Inflamabilidad (I)	P 04
Biológico Infecciosas (B)	P 05

Fuente: NOM-052-ECOL-1993 (D.O F 22 de Octubre de 1993)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ANEXO 3. CRITERIOS EMPLEADOS EN MÉXICO PARA CLASIFICAR UN RESIDUO COMO PELIGROSO

La Norma Oficial Mexicana, NOM-052-ECOL-1993, que establece las características de los residuos peligrosos, el listado de los mismos y los límites que hacen peligroso a un residuo por su toxicidad al ambiente, permite al generador identificar si sus desechos son peligrosos a partir de los criterios que se resumen a continuación:

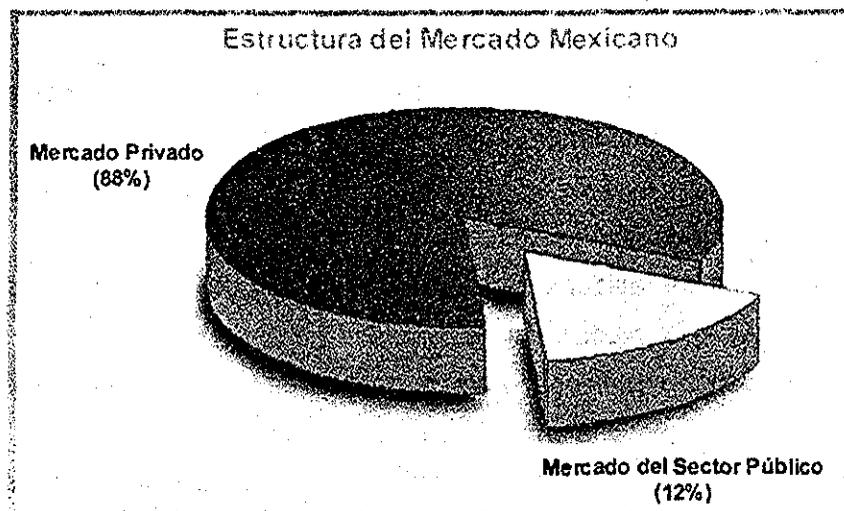
1. Presencia de sustancias tóxicas en cantidades establecidas consideradas como límites máximos permisibles.
2. Generación de residuos en giros industriales y procesos particulares.
3. Generación de residuos en fuentes no específicas.
4. Generación de residuos derivados del empleo de materias primas peligrosas en la producción de pinturas.
5. Generación de residuos, bolsas o envases de materias primas peligrosas empleadas en la producción de pinturas.
6. Identificación de características peligrosas de los residuos mediante una prueba de laboratorio para determinar si son corrosivos, reactivos, explosivos, tóxicos, inflamables o biológico- infecciosos (análisis CRETIB).

Los residuos peligrosos clasificados conforme los cinco primeros criterios, se denominan residuos por definición y las sustancias tóxicas que hacen a un residuo peligroso, como las corrientes de residuos que pueden provenir de los distintos procesos a los que se hace mención, aparecen en los listados que complementan la norma.

Fuente: NOM-052-ECOL-1993 (D O F 22 de Octubre de 1993)



ANEXO 4. ESTRUCTURA DEL MERCADO FARMACÉUTICO EN MÉXICO



Fuente: Elaborada por Bancomext con datos de CANIFARMA y World Trade Atlas, 1997.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ANEXO 5. PANORAMA DEL MERCADO FARMACEUTICO MEXICANO EN
1997 (CIFRAS ESTIMADAS)

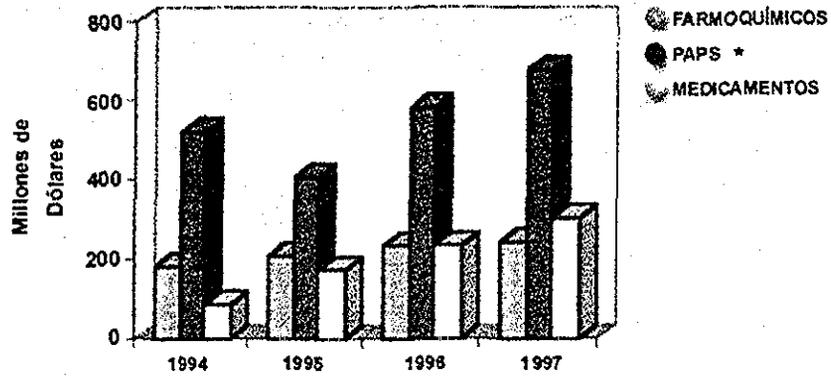
Fracción	Descripción	1995		1996		1997		TCMA	'97
		Valor	Volumen	Valor	Volumen	Valor	Volumen		
294110	Penicilina y sus derivados	59.0	1,194,784	81.9	1,461,462	90.9	3,225,290	24.2	37.1
293799	Las demás hormonas naturales o reproducidas por síntesis	18.0	38,288	22.8	48,470	30.2	44,999	29.6	12.3
294190	Los demás antibióticos	11.8	56,182	12.4	86,361	17.6	70,136	22.2	7.2
293792	Estrógenos y progestágenos	21.0	51,577	13.9	33,632	15.3	13,274	-14.7	6.3
292421	Ureínas y sus derivados	2.4	320,400	13.2	1,657,464	11.4	1,528,861	118.2	4.7
293390	Los demás compuestos heterocíclicos	20.7	1,755,594	17.2	1,457,666	9.5	1,092,564	-32.4	3.9
292429	Los demás compuestos con función carboxiamida	13.1	879,149	9.5	291,594	7.4	699,564	-24.7	3.0
294150	Eritromicina y sus derivados	3.3	12,318	3.8	18,300	7.4	40,962	49.6	3.0
293090	Los demás bicompuestos orgánicos	3.5	485,547	3.4	425,635	7.1	1,646,498	43.3	2.9
293319	Los demás compuestos cuya estructura contenga un ciclo pirazol (incluso hidrogenado) sin condensar	4.9	219,292	7.0	478,816	5.2	363,207	3.5	2.1
293339	Los demás compuestos cuya estructura contenga un ciclo piridina (incluso hidrogenado), sin condensar	12.7	2,075,438	8.9	1,591,431	4.7	816,878	-39.1	1.9
293369	Los demás compuestos cuya estructura contenga un ciclo triazina (incluso hidrogenado), sin condensar	2.8	1,111,094	3.3	1,509,646	4.2	1,861,662	21.6	1.7
293490	Los demás ácidos nucleicos y sus sales	1.4	100,293	3.1	120,385	4.0	106,877	70.8	1.6
293930	Cafeína y sus derivados	1.4	129,860	4.6	340,440	3.8	286,749	66.7	1.6
293329	Los demás compuestos cuya estructura contenga un ciclo imidazol (incluso hidrogenado) sin condensar	2.3	65,087	3.5	298,449	3.6	120,039	26.3	1.5

Fuente: Elaborada por Bancomext con datos de CANIFARMA y World Trade Atlas, 1997

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ANEXO 6. EXPORTACIONES E IMPORTACIONES DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS

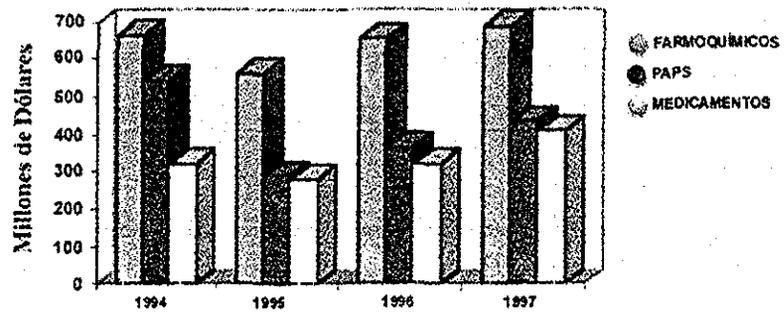
EXPORTACIONES DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS



* PAPS= Productos Auxiliares para la salud

Fuente: Elaborada por Bancomext con datos de CANIFARMA y World Trade Atlas, 1997.

IMPORTACIONES DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS



* PAPS= Productos Auxiliares para la salud

Fuente: Elaborada por Bancomext con datos de CANIFARMA y World Trade Atlas, 1997.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

ANEXO 7. PRINCIPALES EXPORTACIONES MEXICANAS DE
MEDICAMENTOS

Fracción	Descripción	1995		1996		1997		TCMA	% '97
		Valor	Volumen	Valor	Volumen	Valor	Volumen		
29349089	Los demás ácidos nucleicos	34.3	600,602	39.2	262,465	50.7	453,928	21.6	7.38
29339099	Los demás compuestos heterocíclicos con heteroátomos de nitrógeno	24.4	152,626	31.3	262,966	48.0	356,195	40.2	6.98
29419009	Cefalosporina, novobiocina, monensina, sus sales y otros derivados de sustitución excepto monohidrato de cefalexina	38.8	22,245	43.0	37,966	36.4	31,672	-3.2	5.29
29419099	Los demás antibióticos	22.8	248,347	25.9	445,422	28.2	405,531	11.2	4.10
29415099	Las demás eritromicinas y sus derivados (sales)	13.3	57,586	22.8	90,006	24.3	70,017	35.0	3.53
29189004	Ácido d-2-(6-metoxi-2-naftil)-propiónico (Naproxén) y sus sales de sodio	0.5	6,251	1.8	23,810	19.0	229,555	510.5	2.76
29332903	Derivados de sustitución del imidazol, excepto los comprendido en las fracciones 29332902, 07 y 08	13.4	83,724	12.1	153,763	15.5	87,559	7.7	2.25
29379999	Las demás hormonas naturales o reproducidas por síntesis y sus derivados	6.1	1,452	10.7	1,060	13.6	3,412	49.1	1.98
29349046	Ácido 7-amino-desacetoxi-cefalosporánico o Ácido 6-aminopenicilánico	14.1	180,079	34.5	446,389	13.1	249,966	-3.6	1.91
29333999	Los demás compuestos cuya estructura contenga un ciclo piridina (incluso hidrogenado) sin condensar	6.9	41,740	11.5	532,607	12.6	476,451	34.5	1.82
29379101	Insulina	6.8	536	8.7	863	10.8	1,918	26.1	1.57
29371002	Gonadotropinas cérvica y menopáusica o coriónica	6.2	9,840	9.2	191	9.8	42	25.1	1.42
29339022	Derivados de sustitución de la benzodiazepina y sus sales	9.5	2,178	7.9	1,386	9.5	2,367	-0.1	1.38
29413001	Tetraciclina, oxitetraciclina, clortetraciclina y sus sales	7.8	430,409	8.2	685,820	8.5	676,150	4.5	1.23
29335902	Piperacina y sus derivados de sustitución, excepto lo comprendido en la fracción 29335910	6.1	24,830	10.8	977,681	8.5	53,334	17.9	1.23
29363701	Vitamina C y sus sales	11.8	863,741	10.8	977,681	8.3	1,030,784	-16.09	1.21

Cifras de Valor: Millones de Dólares

Cifras de Volumen: Kilogramos

Fuente: Elaborada por Bancomext con datos de CANIFARMA y World Trade Atlas, 1997.

ANEXO 8. PRINCIPALES IMPORTACIONES MEXICANAS DE MEDICAMENTOS

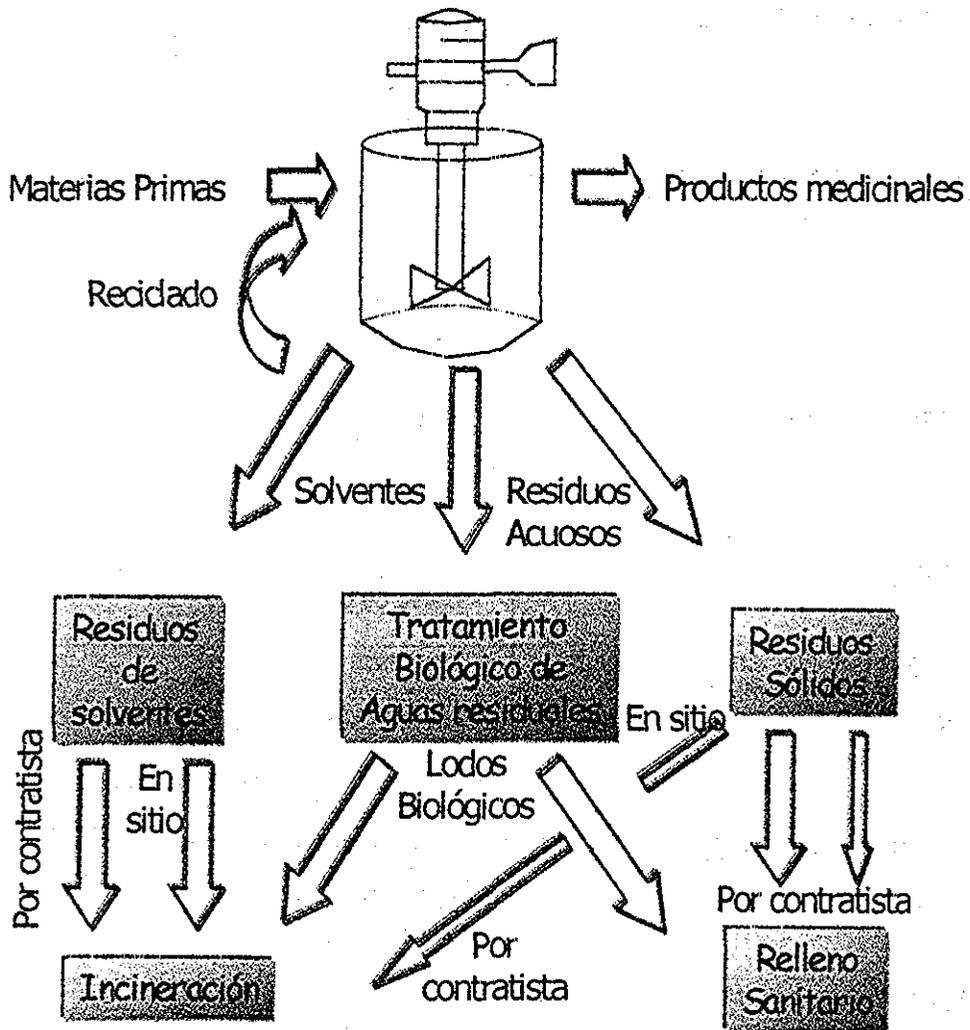
Fracción	Descripción	1995		1996		1997		TCMA	% '97
		Valor	Volumen	Valor	Volumen	Valor	Volumen		
300490	Los demás medicamentos dosificados para la venta al por menor	78.9	8,833.600	130.9	11,018.158	209.0	20,675,314	62.8	68.2
300420	Medicamentos que contengan otros antibióticos acondicionados para la venta al por menor	24.7	458,275	38.3	602,012	43.6	593,230	32.7	14.2
300439	Los demás medicamentos que contengan hormonas acondicionadas para la venta al por menor	33.8	710.639	35.9	392.602	19.8	152.365	-23.5	6.5
330410	Medicamentos que contengan penicilinas o sus derivados acondicionados para la venta al por menor	9.8	578,274	15.5	929.899	14.5	788.043	21.2	4.7
300431	Medicamentos que contengan insulina acondicionados para la venta al por menor	2.2	46,218	3.5	354.349	5.4	65,379	56.6	1.8
300450	Los demás medicamentos que contengan vitaminas, acondicionados para la venta al por menor	2.8	369,635	2.5	286.470	3.2	355,872	6.6	1.0
3021099	Las demás fracciones de la sangre y productos inmunológicos modificados	4.9	41.828	3.7	35.649	2.6	33,130	-26.9	0.9
330440	Medicamentos que contengan alcaloides o sus derivados, sin hormonas, acondicionados para la venta al por menor	1.1	13,959	1.1	16,582	2.0	32,100	32.9	0.6
300310	Medicamentos que contengan penicilinas, a granel	0.2	6.734	0.9	7.367	1.5	55,036	171.4	0.5
300320	Medicamentos que contengan otros antibióticos a granel	2.3	50.052	1.1	64.858	1.1	31.135	-31.8	0.4
300432	Medicamentos que contengan hormonas corticosuprarrenales dosificados para la venta al por menor	0.3	1.634	0.1	471	1.0	10.860	95.5	0.3
300339	Los demás medicamentos que contengan hormonas a granel	1.7	27,472	1.6	31.504	0.9	17.698	-25.9	0.3
300220	Vacunas para la medicina humana	0.4	5,774	1.8	16.149	0.9	9.57	42.2	0.3
3039099	Los demás medicamentos a granel	1.9	65.912	0.6	26.656	0.5	20.027	-51.1	0.1
300190	Las demás glándulas y demás órganos para usos opoterápicos	0.2	164,605	0.1	59,958	0.3	198.982	11.1	0.1

Cifras de Valor: Millones de Dólares

Cifras de Volumen: Kilogramos

Fuente: Elaborada por Bancomext con datos de CANIFARMA y World Trade Atlas, 1997.

ANEXO 9. FLUJOS TÍPICOS EN LA PRODUCCIÓN DE MEDICAMENTOS



Fuente: Hernández- Barrios, 1995.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ANEXO 10. CLASIFICACIÓN DE LOS MEDICAMENTOS SEGÚN SU ACCIÓN TERAPÉUTICA Y ACCIÓN FARMACOLÓGICA
(Goodman et, al., 1996)

MEDICAMENTOS SEGÚN SU ACCIÓN TERAPÉUTICA	ACCIÓN FARMACOLÓGICA
1. Drogas que actúan en las Sinapsis y las Uniones Neuroefectoras	<ul style="list-style-type: none"> - Agentes colinérgicos - Agentes Colinesterasa - Atropina - Escopolamina - Drogas simpaticométricas, etc
2. Drogas que actúan sobre el Sistema Nervioso Central	<ul style="list-style-type: none"> - Anestésicos - Gases terapéuticos - Hipnóticos - Sedantes - Antiepilépticos - Opioides - Analgésicos, etc
3. Antiinflamatorios	<ul style="list-style-type: none"> - Histamina - Derivado lipídico - Tratamiento antiasma - Analgésicos, etc
4. Sales e Iones	<ul style="list-style-type: none"> - Sales de sodio - Sales de potasio
5. Drogas que afectan el Sistema Renal y el Metabolismo de electrólitos Diuréticos	<ul style="list-style-type: none"> - Xantinas - Diuréticos osmóticos - Compuestos mercuriales - Tiácidas y sulfonamidas - Inhibidores de la anhidrasa carbónica
6. Agentes Cardiovasculares	<ul style="list-style-type: none"> - Nitratos orgánicos - Antihipertensivos - Glucósidos cardiacos - Antiarrítmicos
7. Fármacos que afectan las funciones intestinales	<ul style="list-style-type: none"> - Control de la acidez - Control de úlceras - Motilidad gastrointestinal - Producción de ácidos biliares y jugos digestivos
8. Fármacos que afectan la motilidad uterina	<ul style="list-style-type: none"> - Oxitocina - Prostaglandinas - Alcaloides - Agentes tocolífticos

9. Quimioterapia	<ul style="list-style-type: none"> - Antihelmínticos - Antiprotozoarios - Antimálaricos - Amebicidas
10. Quimioterapia para infecciones microbianas	<ul style="list-style-type: none"> - Sulfonamidas - Trimetropina - Sulfametoxazol - Quinolonas - Penicilinas - Cefalosporinas - Antimicóticos - Antivirales - Antibióticos - Aminoglocósidos - Tetraciclinas - Cloramfenicol - Eritromicina
11. Quimioterapia con agentes antineoplásicos	<ul style="list-style-type: none"> - Agentes alquilantes - Antimetábolitos - Antibióticos - Hormonas - Isótopos radiactivos
12. Inmunosupresores	<ul style="list-style-type: none"> - Azatioprina - Clorambucil - Ciclofosfamida - Metotrexato
13. Agentes que actúan sobre la sangre y órganos hematopoyéticos	<ul style="list-style-type: none"> - Anticoagulantes - Trombolíticos - Antiplaquetarios
14. Hormonas	<ul style="list-style-type: none"> - Adenohipofisarias - Tiroidea y antitiroidea - Estrógenos y progesteronas - Andrógenos - Adrenocorticotrófica - Insulina - Paratiroidea - Derivado esteroídico de vitamina D
15. Vitaminas	<ul style="list-style-type: none"> - Hidrosolubles (complejo B y ácido ascórbico) - Liposolubles (A,K,E)
16. Medicamentos del sistema respiratorio	<ul style="list-style-type: none"> - Antihistamínicos - Expectorantes - Antitusígenos

**ANEXO 11. BIOTRANSFORMACIÓN DE FÁRMACOS:
REACCIONES DE LA FASE I**

Reacción	Formula	Sustrato
Oxidaciones		
Oxidaciones de alcohol y aldehídos	$R-CH_2OH \rightarrow R-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-H \rightarrow RCOOH$	Bencil alcohol, Peridoxina
Hidroxilación Alifática	$R-CH_2-CH_3 \rightarrow R-\underset{\underset{OH}{ }}{CH}-CH_3$ y $R-CH_2-COOH$	Barbiturato
N- dialquilación oxidativa	$R^1-N\begin{matrix} \nearrow H \\ \searrow CH_2R^2 \end{matrix} \rightarrow R^1-NH_2 + R^2-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-H$	Efedrina, Metamfetamina, Lidocaina
Desaminación oxidativa	$R-CH_2-NH_2 \rightarrow R-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-H + NH_3$	Fomocaina, Histamina, Norepinefrina, Mescalina
O- dialquilación oxidativa	$R-\text{C}_6\text{H}_4-NH_2 \rightarrow HO-\text{C}_6\text{H}_4-R^2 + R^1-N\begin{matrix} \nearrow H \\ \searrow H \end{matrix}$	Fenacitin, Codeína, Mescalina, Papaverina
Oxidación de amina aromática	$R-\text{C}_6\text{H}_4-NH_2 \rightarrow R-\text{C}_6\text{H}_4-NH-\overset{\overset{O}{\parallel}}{N}-\text{C}_6\text{H}_4-R$	Derivados de la Anilina
N- Oxidación	$R^1-\underset{\underset{R^2}{ }}{N}-R^3 \rightarrow R^1-\underset{\underset{O}{ }}{N}-R^3$	Imipramina
S- Oxidación	$R^1-\underset{\underset{R^2}{ }}{S} \rightarrow R^1-\overset{\overset{O}{\parallel}}{S}-R^2 \rightarrow R^1-\overset{\overset{O}{\parallel}}{\underset{\underset{O}{\parallel}}{S}}-R^2$	Fenotiazina
Desulfuración	$R^1-\overset{\overset{R^2}{ }}{C}=S \rightarrow R^1-\overset{\overset{R^2}{ }}{C}=O$ $R^1-\underset{\underset{R^2}{ }}{P}=S \rightarrow R^1-\underset{\underset{R^2}{ }}{P}=O$	Tiobarbitales Paration
Formación epoxida	$R^1-CH=CH-R^2 \rightarrow R^1-\underset{\underset{O}{\diagup}}{CH}-\underset{\underset{O}{\diagdown}}{CH}-R^2$	Aldrín

Reducciones		
Aldehídos	$\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{H} \rightarrow \text{R}-\text{CH}_2-\text{OH}$	Clorhidrato
Reducción Azo	$\text{C}_6\text{H}_4(\text{R}^1)-\text{N}=\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4(\text{R}^2) \rightarrow \text{C}_6\text{H}_4(\text{R}^1)-\text{NH}_2 + \text{H}_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4(\text{R}^2)$	Sulfacrisoidina
Reducción Nitro	$\text{O}_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4(\text{R}) \rightarrow \text{H}_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4(\text{R})$	Nitrazepam, Clorafenicol
Deshalogenación	$\text{R}^1-\text{C}(\text{Hal})(\text{R}^2)(\text{R}^3) \rightarrow \text{R}^1-\text{C}(\text{H})(\text{R}^2)(\text{R}^3)$	Haloetano, Carbromal
Hidrólisis		
Hidrólisis de Éster	$\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{OR}^2 \rightarrow \text{R}^1-\text{COOH} + \text{OHR}^2$	Ácido acetilsalicílico, Cocaína, Procaína, Meperidina
Hidrólisis de Amidas	$\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{N}(\text{H})(\text{R}^2) \rightarrow \text{R}^1-\text{COOH} + \text{H}_2\text{N}-\text{R}^2$	Procaïnamiada
Hidrólisis Glicosida	$\text{H}-\text{C}(\text{O}-\text{R}^2)(\text{O}-\text{R}^3)-\text{R}^1 \rightarrow \text{H}-\text{C}(\text{OH})(\text{O}-\text{R}^2)-\text{R}^1 + \text{OH}-\text{R}^3$	Glicosidos cardíacos
Hidrólisis Epoxida	$\text{H}-\text{C}(\text{O}-\text{R}^2)(\text{O}-\text{R}^3)-\text{R}^1 \rightarrow \text{H}-\text{C}(\text{OH})(\text{O}-\text{R}^2)-\text{R}^1 + \text{OH}-\text{R}^3$	
Otras reacciones		
Descarboxilación	$\text{H}-\text{C}(\text{O}-\text{R}^2)(\text{O}-\text{R}^3)-\text{R}^1 \rightarrow \text{H}-\text{C}(\text{OH})(\text{O}-\text{R}^2)-\text{R}^1 + \text{OH}-\text{R}^3$	Histidina, L-DOPA, a-Metildopa

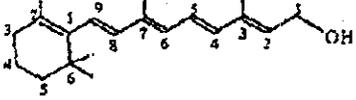
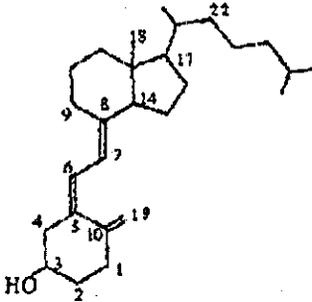
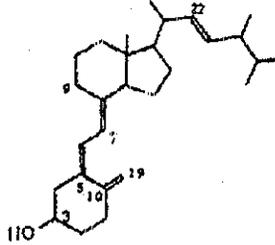
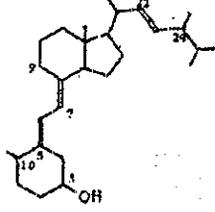
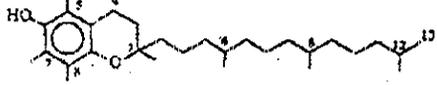
FUENTE: E. Mutcher y H. Derendorf, 1995

ANEXO 12. BIOTRANSFORMACIÓN DE FÁRMACOS:
REACCIONES DE LA FASE II

Reacción	Formula Conjugación	Sustrato
Glucoronidación		Alcoholes, Fenoles, Aminas, Sulfonamidas
Acetilación	$\text{H}_2\text{N}-\text{R} \xrightarrow{\text{Acetyl-CoA}}$ $\text{H}_3\text{C}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}-\text{R}$	Sulfonamidas, Isoniazida
Conjugación con sulfato	$\text{R}-\text{OH} \xrightarrow{\text{Adenosina}^{\oplus}-\text{SO}_3\text{H}} \text{R}-\text{O}-\text{SO}_3\text{H}$ $\text{R}-\text{NH}_2 \xrightarrow{\text{Adenosina}^{\oplus}-\text{SO}_3\text{H}} \text{R}-\text{NH}-\text{SO}_3\text{H}$	Fenoles, Aminas aromáticas, Sulfonamidas
Conjugación con glicina	$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{COOH} + \text{R}-\text{COOH} \longrightarrow$ $\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{COOH}$	Acido benzoico, Acido isonicotinico (metabolito del isoniazido)
Conjugación con glutamina		Acido fenilacético*, Ácido acético indol*
N- Metilación	$\begin{matrix} \text{R}^1 \\ \\ \text{NH} \\ \\ \text{R}^2 \end{matrix} \longrightarrow \begin{matrix} \text{R}^1 \\ \\ \text{N}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{R}^2 \end{matrix}$ 	Norepinefrina, Nicotinamida, Metadona
O- Metilación		Catecolaminas

* Conjugación usada en ácidos activados por ATP y Coenzima A
Fuente: E. Mutchter y H. Derendorf, 1995

ANEXO 13. VITAMINAS LIPOSOLUBLES

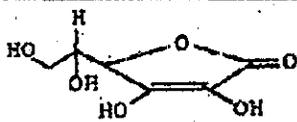
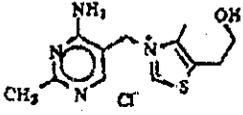
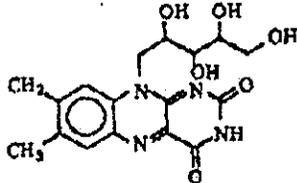
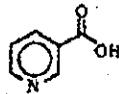
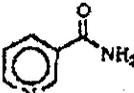
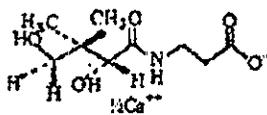
Nombre oficial	Nombre registrado	Nombre químico	Estructura
Vitamina A*	Alphalin Anatola	Todo-trans-3,7-dimetil-9-(2,6,6-trimetil-1-ciclohexen-1-il)-2,4,6,8-nonatetraen-1-ol	
Colecalciferol*	Calciferol	(3β)-9,10-secocolesta-5,7,10(19)-trien-3-ol	
Ergocalciferol*	Deltalin Drisdol	(3β)-9,10-secoergosta-5,7,10(19),22-trien-3-ol	
Dihidrotaquisterol	A.T. 10 Hytakerol	(3β)-9,10-secoergosta-5,7,22-trien-3-ol	
Vitamina E	Ecofrol Tocopherex	(+)-2,5,7,8-tetrametil-2-(4,8,12-trimetiltridecil)-6-cromanol	

*En USP XIX (1975)

*En NF XIV (1975)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ANEXO 14. VITAMINAS HIDROSOLUBLES MÁS COMUNES

Nombre oficial	Nombre registrado	Nombre químico	Estructura
Ácido ascórbico*	Cebione Cecon Cevalin	3-oxo-L-gulofuranolactona (forma enólica)	
Tiamina*	Betalin S Bewon Thabev	Cloruro de 3-[(4-amino-2-metil-5-pirimidinil)-metil]-5-(β-hidroxi-etil)-4-metiltiazolio	
Riboflavina*	Beflavin Beflavit Flavaxin	7,8-dimetil-10-(D-ribit-1-il)-isoaloxacina	
Piridoxina*	Beesix Hexa-betalin Hydoxin	3-hidroxi-4,5-di(hidroxi-metil)-2-metilpiridina	
Niacina*	Nicobid Nicotene	Ácido nicotínico	
Niacinamida*	Niacimid Nicotamide	Nicotinamida	
Pantotenato cálcico*	Pantholin	Sal cálcica de la N-(2,4-dihidroxi-3,3-dimetilbutiril)-β-alanina	

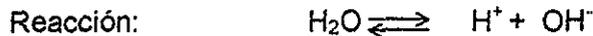
*En USP XIX (1975).

*En NF XIV (1975).

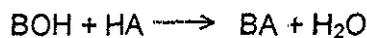


ANEXO 15. HIDRÓLISIS

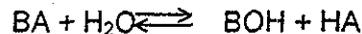
La reacción que resulta cuando el agua se ioniza es llamada *hidrólisis*, que es la reacción de una sustancia con los iones del agua (H^+ , OH^- o ambos) para dar dos productos, todo esto se sella a cabo con la ausencia de una transferencia de electrones, es decir, de condiciones redox (Ayres, 1970)



Cuando una base es neutralizada por un ácido hasta el punto de equivalencia, los productos resultantes de la reacción son una sal y agua de acuerdo a la siguiente reacción de neutralización:



Donde A y B significan un catión y anión respectivamente. En algunos casos la reacción es reversible, siguiente la siguiente reacción:



Este fenómeno llamado hidrólisis, es el inverso de la neutralización, se verifica según el grado de disociación del ácido y de la base para dar lugar a la formación de la sal respectiva

(Orozco, 1979)

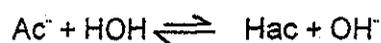
Si la reacción con los iones del agua es reversible, se establece un sistema de equilibrio. La hidrólisis se puede resumir en los siguientes tipos de reacciones:

1. Reacción por una ácido fuerte y una base fuerte.

Son reacciones que se dan entre ácidos y bases de alta disociación; entre estos ácidos se encuentran los ácidos halogenados, como los son, el ácido nítrico, el ácido sulfúrico, el ácido clorhídrico, etc., y entre las bases de este tipo, los hidróxidos alcalinos y los alcalinotérreos. Las sales formadas de estas reacciones son llamadas "sales neutras". En general, todas las sales por ácidos y sales fuertes tienen un grado de disociación alto, por lo que no se hidrolizan; sus soluciones, tendrán aproximadamente un pH igual a 7, es decir, son neutras. (Orozco, 1979)

2. Reacción de los aniones de los ácidos débiles (aniones básicos).

Un ejemplo de este tipo de reacción es el siguiente:



Una disociación de acetato de sodio es débilmente alcalina, es decir, en

ella $[OH^-] > [H^+]$, como resultado de la eliminación de los iones H^+ del agua por reacción con Ac^- , con acumulación consecuente de OH^- , tal como exige el K_{H_2O} . La constante de equilibrio de la reacción anterior es la siguiente:

$$K_w = \frac{[Hac][OH^-]}{[Ac^-][H_2O]} = \frac{[Hac][OH^-]}{[Ac^-]}$$

Existen en esta hidrólisis dos equilibrios sencillos simultáneos, en donde la especie Ac^- y OH^- establecen una competencia por el H^+ :

$$K_a = \frac{[H^+][Ac^-]}{[Hac]} \quad \text{o} \quad [H^+] = \frac{K_a[Hac]}{[Ac^-]}$$

$$K_w = [H^+][OH^-] \quad \text{o} \quad [H^+] = \frac{K_w[Ac^-]}{[OH^-]}$$

Cuando se alcanza el equilibrio, $[Hac] = [OH^-]$, y

$$[OH^-] = \sqrt{K_w[Ac^-] / K_a}$$

(Ayres, 1970)

3 Reacción de cationes de bases débiles (cationes ácidos)

Un ejemplo de ello:



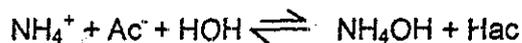
Siguiendo el mismo razonamiento del caso anterior, se deduce que:

$$[H^+] = \sqrt{K_w[NH_4^+] / K_b}$$

La hidrólisis de los cationes y aniones es importante para ciertas titulaciones ácido-base, en donde la disolución no resulta neutra en el punto estequiométrico y debe elegirse un indicador cuyo intervalo de cambio incluya al pH final de la disolución (Ayres, 1970)

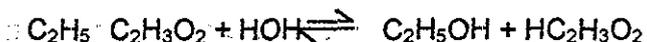
4 Reacción simultánea de cationes y aniones.

Un ejemplo de ello es la reacción del acetato de amonio con agua,



Aquí se eliminan a la vez los iones H^+ y OH^- del agua por formación de un ácido débil y de una base débil. El que la disolución sea resultante sea alcalina, ácida o neutra depende de las fuerzas relativas de la base y del ácido que se forman.

5. Compuestos orgánicos que reaccionan reversiblemente con el agua:



Los ésteres, como el acetato de etilo, reaccionan para dar un alcohol y ácido. El éster se produce en forma reversible de la reacción, tal reacción es conocida como *esterificación* (Ayres, 1970). La adición de un álcali sobre grasa calientes da como resultado la producción de jabón, el proceso se llama *saponificación* (Kiang y Metry, 1982)

Los factores de los cuales depende la extensión con que tiene lugar la hidrólisis son:

1. Naturaleza de las sustancias reaccionantes y de los productos de la reacción.
2. Concentración del soluto.
3. Temperatura.

(Ayres, 1970)

ANEXO 15. NORMAS OFICIALES MEXICANAS PARA EL MANEJO DE RESIDUOS PELIGROSOS.

1. **NOM-052-ECOL-1993**, que establece las características de los residuos peligrosos, el listado de los mismos y los límites que hacen a un residuo peligroso por su toxicidad al ambiente (antes NOM-CRP-001-ECOL/93). Es importante citar que esta NOM actualmente se encuentra en revisión.
2. **NOM-053-ECOL-1993**, que establece el procedimiento para llevar a cabo la prueba de extracción para determinar los constituyentes que hacen a un residuo peligroso por su toxicidad al ambiente (antes NOM-CRP-002-ECOL/93).
3. **NOM-054-ECOL-1993**, que establece el procedimiento para determinar la incompatibilidad entre dos o más residuos considerados como peligrosos por la Norma Oficial Mexicana NOM-052-ECOL-1993 (antes NOM-CRP-003-ECOL/93).
4. **NOM-055-ECOL-1993**, que establece los requisitos que deben reunir los sitios destinados al confinamiento controlado de residuos peligrosos, excepto los radiactivos (antes NOM-CRP-004-ECOL/93). Dicha Norma será sustituida por el actual Proyecto de Norma Oficial Mexicana NOM-055-ECOL-1996, que establece los requisitos que deben reunir los sitios que se destinarán al establecimiento de confinamientos controlados y Centros integrales para el manejo de residuos industriales peligrosos.
5. **NOM-056-ECOL-1993**, que establece los requisitos para el diseño y construcción de las obras complementarias de un confinamiento controlado de residuos peligrosos (antes NOM-CRP-005-ECOL/93). Es importante citar que esta NOM actualmente se encuentra en revisión en la cual también se incluirán las Normas 057 y 058 - ECOL-1993
6. **NOM-057-ECOL-1993**, que establece los requisitos que deben de observarse en el diseño, construcción y operación de celdas de un confinamiento controlado para residuos peligrosos (antes NOM-CRP-006-ECOL/93). Se debe mencionar que esta NOM, en la actualidad se encuentra en revisión y en proceso de incluirse dentro de la NOM 056-ECOL-1993.
7. **NOM-058-ECOL-1993**, que establece los requisitos para la operación de un confinamiento controlado de residuos peligrosos (antes NOM-CRP-

- 007-ECOL/93). Conviene mencionar que esta NOM, actualmente se halla en revisión y en vías de incluirse en la NOM 056-ECOL-1993.
8. **NOM-087-ECOL-1993**, que establece los requisitos para la separación, envasado, almacenamiento, recolección, transporte, tratamiento y disposición final de los residuos peligrosos biológicos-infecciosos que se generan en establecimientos que prestan atención médica.

Normas Oficiales Mexicanas 1997 para el manejo de residuos peligrosos y riesgo, en etapa de elaboración y/o modificación.

9. Norma Oficial Mexicana **NOM-090-ECOL-1994** que establece los requisitos para la ubicación, diseño, construcción y operación de presas de jales. (Esta por concluirse la revisión final de la Norma para su publicación como Norma Oficial Mexicana).
10. Norma Oficial Mexicana **NOM-101-ECOL-1996** que establece los requisitos y especificaciones para el manejo de lubricantes usados. (Esta por ser publicada como proyecto de Norma Oficial Mexicana).
11. Norma Oficial Mexicana para el Manejo y Aprovechamiento de Solventes Residuales. (Esta por instalarse el grupo de trabajo que desarrollará el proyecto de Norma).
12. Norma Oficial Mexicana que establece los procedimientos para el manejo interno y los estándares de emisión para los procesos de tratamiento térmico de residuos hospitalarios, residuos sólidos municipales, residuos peligrosos e industriales no peligrosos. (El grupo de trabajo se halla preparando el proyecto de trabajo).
13. Norma Oficial Mexicana que establece las técnicas de muestreo y el manejo de las de residuos muestras para su análisis, con el objeto de determinar su peligrosidad. (El grupo de trabajo se encuentra desarrollando el proyecto de Norma).
14. Norma Oficial Mexicana que establece los procedimientos para la restauración de sitios y la limpieza de sistemas de saneamiento contaminados. (Esta por instalarse el grupo de trabajo que desarrollará el proyecto de Norma).
15. Norma Oficial Mexicana que establece los requisitos de diseño, construcción, operación y monitoreo de un relleno sanitario. (Esta por ser publicada como Norma Oficial Mexicana).

16. Anteproyecto de Norma para la reducción de envases usados y residuos de envases en sitios de disposición final de los residuos sólidos municipales.
17. Proyecto de Norma Oficial Mexicana para el Almacenamiento de Residuos Peligrosos.
18. Proyecto de Norma Oficial Mexicana que establece los requisitos para el Manejo y Disposición de Lodos provenientes de Plantas de Tratamiento. (Esta por instalarse el grupo de trabajo que desarrollará el proyecto de Norma).
19. Proyecto de Norma Oficial Mexicana para el Manejo Integral de los Residuos provenientes de la extracción y/o beneficio de Yacimiento de minerales ferrosos y no metálicos. (Esta por instalarse el grupo de trabajo que desarrollará el proyecto de Norma).
20. Norma Oficial Mexicana de los "Requerimientos Generales para el Manejo de Bifenilos Policlorados (BPC's)".
21. Norma Oficial Mexicana que establece los requisitos y especificaciones mínimas de seguridad y operación en la realización de actividades altamente riesgosas.
22. Norma Oficial Mexicana que establece los requisitos para el diseño, construcción, operación, seguridad y mantenimiento de estaciones de servicio.
23. Norma Oficial Mexicana para el manejo integral de sustancias peligrosas en establecimientos industriales, comerciales y de servicio.
24. Norma Oficial Mexicana para el Transporte y resguardo de las sustancias peligrosas.

Fuente: http://www.ine.gob.mx/upsec/programas/prog_rip/cap-1.htm#inven

- GLOSARIO -

Acuífero. Es cualquier formación geológica por la que circulan o se almacenan aguas subterráneas, que puedan ser extraídas para su explotación, uso o aprovechamiento. (NOM-083-ECOL-1996)

Agente biológico. Preparación de microorganismos, sus metabolitos o derivados que se utilizan con fines terapéuticos o de investigación.
(NOM-081-ECOL-1995)

Agua subterránea. Es el agua que se encuentra en el subsuelo, en formaciones geológicas parcial o totalmente saturadas. (NOM-083-ECOL-1996)

Antineoplásicos. Son medicamentos también conocidos como citotóxicos o anticancerígenos, tienen la característica de matar o inhibir el crecimiento de las células vivas. Se usan en la quimioterapia del cáncer que se realiza generalmente en centros especializados de tratamiento.

(<http://www.drugdonations.org/>)

Asimilación. Conversión de material nutritivo en protoplasma.

(Pelczar et al;1982)

Cápsulas. Cuerpos huecos (pequeños receptáculos), obtenidos por moldeamiento de gelatina, pudiendo ser de textura dura o blanda; dentro de las cuales se dosifican él o los principios activos y aditivos (excipientes) en forma sólida (mezcla de polvos o microgránulos) o líquida. (SSA, FARMACOPEA ESTADOS UNIDOS MEXICANOS, 2000)

Celda. El espacio creado natural o artificialmente dentro de un confinamiento controlado, apto para recibir residuos peligrosos compatibles

(NOM-057-ECOL-1993)

Colirio. Solución que contiene el o los principios activos y aditivos, aplicable únicamente a la conjuntiva ocular. Debe ser totalmente transparente, estéril, isotónica y con un pH neutro (SSA, FARMACOPEA ESTADOS UNIDOS MEXICANOS, 2000)

Combustión. Método de tratamiento que consiste en la oxidación de los residuos mediante procesos controlados a altas temperaturas.

(NOM-081-ECOL-1995)

Contaminantes no reactivos. Son los contaminantes que viajan en solución, a la misma velocidad lineal que el agua subterránea. No sufren reacciones químicas ni biológicas con el medio granular. (NOM-083-ECOL-1996)

Crema. Preparación líquida o semisólida que contiene el o los principios activos y aditivos necesarios para obtener una emulsión, generalmente aceite en agua, con un contenido de alcohol del 5 al 18 %. (SSA, FARMACOPEA ESTADOS UNIDOS MEXICANOS., 2000)

Cretib. El código de clasificación de las características que contienen los residuos peligrosos y que significan: corrosivo, reactivo, explosivo, tóxico, inflamable y biológico infeccioso. (NOM-052-ECOL-1993)

Cubierta. El material o materiales que se colocan en forma de capas en la parte superior de la celda, para aislar los residuos peligrosos de la intemperie. (NOM-057-ECOL-1993)

Descarboxilasa. Enzima que libera dióxido de carbono del grupo de una molécula; por ejemplo, de un aminoácido. (Pelczar, et. al; 1982)

Desinfección. Destrucción de los microorganismos patógenos en todos los ambientes, materias o partes en que pueden ser nocivos, por los distintos medios mecánicos, físicos o químicos contrarios a su vida o desarrollo, con el fin de reducir el riesgo de transmisión de enfermedades.

(NOM-081-ECOL-1995)

Disposición final. La acción de depositar permanentemente los residuos en sitios y condiciones adecuados para evitar daños al ambiente.

(NOM-083-ECOL-1996)

Se entiende por disposición final toda operación de eliminación de residuos peligrosos que implique la incorporación de los mismos a cuerpos receptores, previo tratamiento obligatorio en los casos que así corresponda. Constituyen disposiciones finales las siguientes operaciones de eliminación el depósito permanente dentro o sobre la tierra, la inyección profunda, el embalse superficial, los rellenos especialmente diseñados, el vertido en extensión de agua dulce y el depósito permanente y los vertidos y emisiones resultantes de operaciones de tratamiento, reciclado, regeneración y reutilización de residuos peligrosos

<http://www.cai.org.ar/medioambiente/glosario.htm>

Emulsión. Sistema heterogéneo, generalmente constituido de dos líquidos no miscibles entre sí; en que la fase dispersa está compuesta de pequeños glóbulos distribuidos en el vehículo en el cual son inmiscibles. (SSA, FARMACOPEA ESTADOS UNIDOS MEXICANOS, 2000)

Envase primario. Recipiente o material que esta en contacto con el medicamento. (Servicios de Salud de Veracruz, 1998)

Envase secundario. Material de empaque dentro del cual se coloca el envase primario. (Servicios de Salud de Veracruz, 1998)

Espuma. Preparación semisólida, constituida por dos fases: una líquida que lleva el o los principios activos y aditivos, y otra gaseosa que lleva gas propulsor para que el producto salga en forma de nube. (SSA, FARMACOPEA ESTADOS UNIDOS MEXICANOS, 2000)

Estabilidad. Es la propiedad de un medicamento contenido en un envase de determinado material para mantener durante el tiempo de almacenamiento y uso de las características físicas, químicas, fisicoquímicas, microbiológicas y biológicas entre los límites especificados. (Servicios de Salud de Veracruz, 1998)

Estabilizar. Proceso físico, químico o biológico que al ser aplicado a un residuo, se logra la inactivación de éste. (NOM-057-ECOL-1993)

Estabilidad acelerada. Estudios diseñados para incrementar la velocidad de degradación química y/o biológica ó el cambio físico de un medicamento, por medio del empleo de condiciones exageradas de almacenamiento. (NOM-073-SSA1-1993)

Estudios de Estabilidad. Pruebas que se efectúan a un medicamento para determinar el periodo de caducidad y las condiciones de almacenamiento en que sus características físicas, químicas, fisicoquímicas, microbiológicas y biológicas permanecen dentro de límites especificados, bajo la influencia de diversos factores ambientales como temperatura, humedad y luz. (NOM-073-SSA1-1993)

Exactitud. La exactitud de un método analítico es la concordancia entre un valor obtenido experimentalmente y el valor de referencia. Se expresa como el porcentaje de recobro obtenido del análisis de muestras a las que se les han adicionado cantidades conocidas de la sustancia. (NOM-073-SSA1-1993)

Fecha de caducidad. Fecha que se indica en el material de envase primario y/o secundario y que determina el periodo de vida útil del medicamento. Se calcula a partir de la fecha de fabricación y se toma en cuenta el periodo de caducidad. (Servicios de Salud de Veracruz, 1998)

Forma farmacéutica. Es la forma en que se expande el producto farmacéutico. Mezcla de uno o más principios activos con o sin aditivos que presentan características físicas para su adecuada dosificación, conservación, administración y biodisponibilidad. (SSA, FARMACOPEA ESTADOS UNIDOS MEXICANOS., 2000)

Gel. Preparación semisólida, que contiene el o los principios activos y aditivos, sólidos en un líquido que puede ser agua, alcohol o aceite, de tal manera que se forma una red de partículas atrapadas en la fase líquida. (SSA, FARMACOPEA ESTADOS UNIDOS MEXICANOS., 2000)

Grageas. Variedad de comprimido que contiene el o los principios activos y aditivos, generalmente de superficie convexa, recubierta con una o más capas de mezclas de diversas sustancias tales como: azúcares, resinas naturales o sintéticas, gomas, agentes plastificantes, alcoholes polihídricos, ceras, polímeros, colorantes y algunas ocasiones agentes saborizantes. (SSA, FARMACOPEA ESTADOS UNIDOS MEXICANOS., 2000)

Inactivar. Destruir la actividad de una sustancia; por ejemplo, el calentamiento del suero sanguíneo a 56° C durante 60 segundos, destruye el complemento. (Pelczar et. al; 1982)

Jalea. Coloide semisólido que contiene el o los principios activos y aditivos, cuya hidrosoluble por lo general está constituido por gomas como tragacanto. (SSA, FARMACOPEA ESTADOS UNIDOS MEXICANOS., 2000)

Jarabe. Solución acuosa con alta concentración de carbohidratos tales como: sacarosa, sorbitol, dextrosa, etc.; de consistencia viscosa, en la que se encuentra disuelto él o los principios activos y aditivos. (SSA, FARMACOPEA ESTADOS UNIDOS MEXICANOS., 2000)

Lixiviado. Líquido proveniente de los residuos, el cual se forma por reacción arrastre o percolación y que contiene disueltos o en suspensión, componentes que se encuentran en los mismos residuos. (NOM-083-ECOL-1996)

Medicamentos. Toda sustancia o mezcla de sustancias de origen natural o sintético que tenga efecto terapéutico, preventivo, rehabilitario o de diagnóstico que se presente en forma farmacéutica y se identifique como tal por su actividad farmacológica, características físicas, químicas y biológicas.

(Servicios de Salud de Veracruz, 1998)

Nivel freático. La superficie de agua que se encuentra en el subsuelo bajo el efecto de la fuerza de gravitación y que delimita la zona de aireación de la saturación. (NOM-083-ECOL-1996)

Óvulo. Presentación sólida a temperatura ambiente que contiene el o los principios activos y aditivos, de forma ovoide o cónica, con un peso de 5 a 10 g preparado generalmente con gelatina glicerinada. Se funde a temperatura corporal. (SSA, FARMACOPEA ESTADOS UNIDOS MEXICANOS, 2000)

Pasta. Forma semisólida que contiene el o los principios activos y aditivos, hecha a base de una alta concentración de polvos insolubles (20 a 50%), en bases grasas o acuosas. (SSA, FARMACOPEA ESTADOS UNIDOS MEXICANOS, 2000)

Periodo de caducidad. Es el tiempo estimado durante el cual el lote de producto permanece dentro de las especificaciones si se conserva bajo condiciones de almacenamiento normales o particulares. Este periodo no debe exceder de 5 años. (NOM-073-SSA1-1993)

Precisión. La precisión de un método analítico es el grado de concordancia entre resultados analíticos individuales cuando el procedimiento se aplica repetidamente a diferentes muestreos de una muestra homogénea del producto. Usualmente se expresa en términos de Desviación Estándar o del Coeficiente de Variación. (NOM-073-SSA1-1993)

Proceso. El conjunto de actividades físicas o químicas relativas a la producción, obtención, acondicionamiento, envasado, manejo, y embalado de productos intermedios o finales. (NOM-052-ECOL-1993)

Producto Interno Bruto (PIB) a Precios de Mercado. El producto interno bruto a precios de mercado representa el resultado final de la actividad de producción de las unidades de producción residentes, corresponde a la producción total de bienes y servicios de la economía, menos el total de los consumos intermedios, más el IGIC que grava los productos y más los impuestos netos ligados a la importación. El producto interior bruto a precios de

mercado es igual a la suma de los valores añadidos brutos a precios de mercado de las diferentes ramas más el IGIC que grava los productos y más los impuestos netos ligados a la importación y menos el consumo intermedio de los servicios bancarios no distribuidos.

<http://www.istac.rcanaria.es/estadisticas/glosario/p.html>

Polvo. Forma sólida que contiene el o los principios activos y aditivos finamente molidos y mezclados para asegurar su homogeneidad. (SSA, FARMACOPEA ESTADOS UNIDOS MEXICANOS., 2000)

Potencial de contaminación. Es la interacción entre el tipo, intensidad, disposición y duración de la carga contaminante con la vulnerabilidad del acuífero; está definida por las condiciones de flujo del agua subterránea y las características físicas y químicas del acuífero. (NOM-083-ECOL-1996)

Reciclado: la transformación de los residuos, dentro de un proceso de producción, para su fin inicial o para otros fines, incluido el composteo y la biometanización pero no la incineración con recuperación de energía.

http://www.cma.junta-andalucia.es/residuos/conceptos_pel.html

Residuo peligroso biológico-infeccioso. El que contiene bacterias, virus u otros microorganismos con capacidad de causar infección o que contiene o puede contener toxinas producidas por microorganismos que causan efectos nocivos a seres vivos y al ambiente, que se generan en establecimientos de atención médica. (NOM-081-ECOL-1995)

Residuos sólido municipal. El residuo sólido que proviene de actividades que se desarrollan en casa-habitación, sitios y servicios públicos demoliciones, construcciones, establecimientos comerciales y de servios, así como residuos industriales que no se deriven de su proceso. (NOM-083-ECOL-1996)

Reutilización: el empleo de un producto usado para el mismo fin para el que fue diseñado originariamente

http://www.cma.junta-andalucia.es/residuos/conceptos_pel.html

Soluciones. Preparado líquido, transparente y homogéneo, obtenido por disolución de él o los principios activos y aditivos en agua, y que se utiliza para el uso externo o interno. (SSA, FARMACOPEA ESTADOS UNIDOS MEXICANOS., 2000)

Solución acuosa. La mezcla en la cual el agua es el componente primario y constituye por lo menos el 50% en peso de la muestra. (NOM-052-ECOL-1993)

Supositorios. Preparado sólido a temperatura ambiente, que contiene el o los principios activos y aditivos; de forma cónica, cilíndrica o de bala, destinado a introducirse en el recto o uretra. (SSA, FARMACOPEA ESTADOS UNIDOS MEXICANOS , 2000)

Suspensión. Sistema disperso, compuesto de dos fases, las cuales contienen él o los principios activos y aditivos. Una de las fases, la continua o externa generalmente un líquido o semisólido y la fase dispersa ó interna, está constituida de sólidos insolubles, pero dispersables en la fase externa (SSA, FARMACOPEA ESTADOS UNIDOS MEXICANOS , 2000)

Sustancias de referencia Son productos de uniformidad reconocida, destinados para utilizarse en comprobaciones analíticas, físicas o químicas en el transcurso de las cuales sus propiedades se comparan con las de la sustancia en examen. (SSA, FARMACOPEA ESTADOS UNIDOS MEXICANOS , 2000)

Tabletas. Preparado sólido que se obtiene por compresión o moldeado, que contiene él o los principios activos y aditivos. Generalmente de forma discoide, plana, ranurado y de tamaño variado y que, cuando sea necesario, puede ser cubierto por una película que no modifica la forma origina. (SSA, FARMACOPEA ESTADOS UNIDOS MEXICANOS , 2000)

Tratamiento . Cualquier método, técnica o proceso físico, químico, térmico o biológico, diseñado para cambiar la composición de cualquier residuo peligroso o modificar sus propiedades físicas, químicas o biológicas de modo de transformarlo en no peligroso, o menos peligroso o hacerlo seguro para el transporte, almacenamiento o disposición final; recuperar energía, o materiales o bien hacerlo adecuado para almacenamiento, y/o reducir su volumen. La dilución no está considerada como tratamiento.

(<http://www.cai.org.ar/medioambiente/glosario.htm>)

Trocisco o pastilla. Preparación sólida de forma circular, cuadrada u oblonga, que contiene el o los principios activos y aditivos, fabricada por moldeo con azúcar y está destinada a disolverse lentamente en la boca. (SSA, FARMACOPEA ESTADOS UNIDOS MEXICANOS , 2000)

Ungüento. Preparación de consistencia blanda que contiene el o los principios activos y aditivos incorporados a una base apropiada que le da masa y consistencia. Se adhiere y aplica en la piel y mucosas. (SSA, FARMACOPEA ESTADOS UNIDOS MEXICANOS , 2000)