



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

FACULTAD DE QUÍMICA

**RECUPERACIÓN DEL PRINCIPIO ACTIVO DE ANALGÉSICOS
CADUCOS MEDIANTE PROCESOS FISICOQUÍMICOS**

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA**

PRESENTA

SELENE HERNÁNDEZ QUIÑONES



MÉXICO, D.F.

2009



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.

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: Profesor: Efrén Hernández Baltazar

VOCAL: Profesor: María de los Dolores Campos Echeverría

SECRETARIO: Profesor: Georgina Fernández Villagómez

1er. SUPLENTE: Profesor: Francisco García Olivares

2° SUPLENTE: Profesor: Blanca Estela Rivero Cruz

LUGAR DONDE SE DESARROLLO EL TEMA:

LABORATORIO DE INGENIERÍA SANITARIA Y AMBIENTAL

FACULTAD DE INGENIERÍA, UNAM.

ASESOR DEL TEMA:

GEORGINA FERNÁNDEZ VILLAGÓMEZ _____

SUSTENTANTE:

HERNÁNDEZ QUIÑONES SELENE _____

Dedicado a mis padres y hermanos.

Agradecimientos

A través de estas líneas deseo expresar mi profunda gratitud a todas aquellas personas que de una forma u otras me impulsaron a llegar a este punto, en el cual se cumple uno de mis sueños ser una profesionista.

A mis padres Juan y Catalina a quienes agradezco con todo corazón por su amor, cariño y comprensión. Por enseñarme que todo se aprende y que todo esfuerzo al final es una recompensa. Los llevo siempre en mi corazón.

Agradezco a mis hermanos Marel y Juan David por la compañía y el apoyo que me brindan. Se que cuento con ellos siempre, por que además de ser mis hermanos son mis amigos.

Agradezco haber encontrado el amor y compartir mi existencia contigo Cristian. Sin ti la carrera no hubiera sido igual.

Agradezco a mis amigos presentes y pasados por su confianza y lealtad. A los pasados por ayudarme a crecer y madurar; y presentes por estar siempre conmigo apoyándome.

A Memo, Dora, Tania, Chava, Yeco, Adrián, Pável, Caro, Araceli, Rocko y Lalo, por ser mi apoyo durante esta agradable y difícil carrera, por soportarme y seguir siendo parte de mi vida fuera de las aulas.

Agradezco a mis profesores por su disposición y ayuda brindadas.

A mi asesora de tesis la Dra. Georgina, que sin su confianza y consejos, este trabajo no hubiera sido posible.

A la Facultad de Química que aunque padecí en sus instalaciones me llevó los recuerdos de un época que para mí será inolvidable y una de las más bellas. Por darme lecciones no sólo académicas sino morales.

Y a mi querida Universidad Nacional Autónoma México que me ha dado tanto y dejarme ser un puma de sangre azul y piel dorada.

Contenido	Página
Índice	i
Lista de tablas.....	v
Lista de figuras	vi
Glosario	viii
Capítulo I. Introducción	1
1.1 Introducción	1
1.2 Objetivos	3
1.3 Alcances.....	3
Capítulo II. Historia de los medicamentos	4
2.1 Definición de medicamento	5
2.2 Fisiopatología y medicamentos	5
2.3 Civilizaciones antiguas	7
2.3.1 Mesopotamia	7
2.3.2 El antiguo Egipto.....	7
2.3.3 India y China	7
2.4 Mundo clásico	8
2.4.1 El medicamento en galeno	8
2.4.2 Grecia y Roma	8
2.5 Edad Media	9
2.5.1 Bizancio	9
2.5.2 Los árabes	9



2.5.3 Edad Media Latina	10
2.5.4 Alquimia	11
2.6 Mundo moderno	11
2.6.1 Renacimiento	11
2.6.2 Drogas americanas.....	12
2.6.3 El medicamento en el neohipocrantismo de Sydenham	12
2.6.4 La vacuna antivariólica	13
2.6.5 Homeopatía de Hahnemann	13
2.6.6 Los medicamentos del Barroco y la Ilustración.....	14
2.7 El medicamento de los siglos XIX, XX y parte del XXI	20
2.7.1 Microbios y balas mágicas.....	20
2.7.2 Síntesis de principios activos.....	22
Capítulo III. Estabilidad	28
3.1 Estabilidad.....	28
3.1.1 Factores que afectan la estabilidad de los medicamentos.....	29
3.2 Normas de estabilidad de medicamentos	36
Capítulo IV. Legislación	37
4.1 Legislación en México	37
4.1.1 Ley General del Equilibrio Ecológico y Protección al Ambiente.....	38
4.1.2 Ley General de Salud	40
4.2 Legislación en Estados Unidos	41
4.3 Organización Mundial de la Salud.....	43



Capítulo V. Analgésicos	45
5.1 Propiedades	45
5.1.1 Analgésicos opiodes	48
5.1.2 Analgésicos antiinflamatorios y antipiréticos	50
5.1.2.1 Mecanismo de acción.....	51
5.1.2.2 Clasificación	57
5.1.2.3 Efectos terapéuticos y adversos compartidos	64
5.2 Obtención.....	64
5.2.1 Butilhioscina.....	65
5.2.2 Diclofenaco sódico.....	66
5.2.3 Metamizol sódico	68
5.2.4 Paracetamol.....	70
5.3 Estabilidad de los principios activos	72
Capítulo VI. Métodos de separación e identificación	76
6.1 Métodos fisicoquímicos	76
6.1.1 Filtración	76
6.1.2 Precipitación	77
6.1.3 Cristalización	78
6.1.4 Evaporación.....	78
6.2 Métodos de identificación.....	79
6.2.1 Reacciones colorimétricas	79
6.2.2 Punto de fusión.....	80
6.2.3 Espectrometría de infrarrojo	81



Capítulo VII. Materiales y métodos	83
7.1 Materiales e instrumentos	83
7.2 Métodos de recuperación de los principios activos de analgésicos caducos	84
7.2.1 Butilhioscina.....	84
7.2.2 Diclofenaco sódico.....	87
7.2.3 Metamizol sódico	89
7.2.4 Paracetamol.....	93
7.2.4.1 Metodología para la obtención de para-aminofenol por hidrólisis de tabletas caducas de paracetamol.....	96
Capítulo VIII. Resultados y su evaluación	99
8.1 Butilhioscina	99
8.2 Diclofenaco sódico	101
8.3 Metamizol sódico.....	103
8.4 Paracetamol	106
Capítulo IX. Conclusiones	109
Referencias	111



LISTA DE TABLAS

Núm. de tabla	Página
2.1 Cronología de los medicamentos desde las civilizaciones antiguas hasta el mundo moderno.....	15
4.1 Fármacos considerados peligrosos por la OSHA	43
5.1 Lista de medicamentos esenciales de la Organización Mundial de la Salud	46
5.2 Relación de la función fisiológica de las prostaglandinas y la ciclooxygenasa	53
5.3 Clasificación química de analgésicos, antipiréticos y AINEs	58
8.1 Relación de las bandas de infrarrojo de la Butilhioscina recuperada con el grupo funcional	100
8.2 Resultados de las pruebas de identificación de la Butilhioscina	100
8.3 Relación de las bandas de infrarrojo del Diclofenaco recuperado con el grupo funcional	101
8.4 Resultados de las pruebas de identificación del Diclofenaco sódico	102
8.5 Relación de las bandas de infrarrojo obtenidas del Metamizol recuperado con el grupo funcional	103
8.6 Resultados de las pruebas de identificación del Metamizol	105
8.7 Relación de las bandas de infrarrojo del Paracetamol recuperado con el grupo funcional	107
8.8 Resultados de las pruebas de identificación del Paracetamol	107
8.9 Resultados de las pruebas de identificación del para- aminofenol	108



LISTA DE FIGURAS

Núm. de figura	Página
3.1 Grupo acil susceptible a hidrólisis.....	30
3.2 Ejemplos de grupos susceptibles a hidrólisis.....	31
3.3 Hidrólisis del grupo acil	31
3.4 Formación de radicales metil	32
5.1 Estructura de algunos opiodes	49
5.2 Estructura general de las prostaglandinas.....	51
5.3 Estructura de las prostaglandinas más importantes	52
5.4 Esquema de la biosíntesis de prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos provenientes de la cascada de ácido araquidónico consecuencia del daño celular	54
5.5 La prostaglandina sintetasa (COX-1) con unión a un AINE y asociado a un lípido .	56
5.6 Inhibición de las ciclooxigenasas por la aspirina	56
5.7 Ejemplo de derivados del ácido acético.....	59
5.8 Ejemplo de un derivado de para-aminofenol	60
5.9 Ejemplo de ácido indenácetico	61
5.10 Ejemplo de fenamatos	61
5.11 Ejemplo de ácidos heteroarilácéticos.....	62
5.12 Ejemplo de arilpropiónicos.....	63
5.13 Ejemplo de ácidos enólicos	63
5.14 Síntesis del Diclofenaco sódico	67
5.15 Síntesis del Metamizol sódico.....	69
5.16 Ruta clásica de obtención del Paracetamol	71
5.17 Hidrólisis del Butilbromuro de hioscina	72
5.18 Oxidación de Metamizol sódico	74



5.19 Hidrólisis del Paracetamol	75
7.1 Reacción de Vitali-Morin con Butilhioscina	85
7.2 Reacción de Butilhioscina con reactivo de Liebermann	86
7.3 Formación del complejo entre el ferricianuro y el diclofenaco	88
7.4 Reacción del diclofenaco con reactivo de Liebermann	88
7.5 Reacción de Metamizol con el reactivo de Schiff.....	91
7.6 Reacción del Metamizol con nitrato de plata	92
7.7 Reacción del Metamizol con el reactivo de Liebermann	92
7.8 Reacción del Metamizol con cloruro férrico	93
7.9 Reacción del Paracetamol con el cloruro férrico.....	94
7.10 Reacción del Paracetamol con dicromato de potasio	95
7.11 Reacción del Paracetamol con reactivo de Liebermann	95
7.12 Reacción del para-aminofenol con cloruro férrico.....	97
7.13 Reacción del para-aminofenol con dicromato de potasio	97
7.14 Reacción del para-aminofenol con el reactivo de Liebermann	98
8.1 Espectro IR de la Butilhioscina recuperada	99
8.2 Espectro IR del Diclofenaco recuperado.....	102
8.3 Espectro IR del Metamizol recuperado	104
8.4 Espectro IR del Paracetamol recuperado	106



CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN

1.1 Introducción.

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

Todos los residuos están dotados de propiedades físicas, químicas o biológicas que les permiten comportarse en la naturaleza de diferentes maneras y cuando se depositan en sitios vulnerables o sensibles y en condiciones inadecuadas o en grandes cantidades pueden ocasionar graves problemas ambientales.

Los residuos peligrosos además de sus características corrosivas, reactivas, explosivas, tóxicas y biológicas infecciosas; por su manejo pueden representar un riesgo para la ecología, el ambiente y salud de la población. Gracias a los avances científicos y tecnológicos, además de la experiencia internacional sobre la caracterización de los residuos han permitido definir como constituyentes tóxicos ambientales, agudos y crónicos a “aquellas sustancias químicas que son capaces de producir efectos adversos a la salud o al ambiente”. (NOM-052-SEMARNAT-2005)

La industria farmacéutica es hoy en día de las más importantes a nivel mundial, por lo que las cantidades de residuos generados son igualmente importantes. Como una parte importante de estos residuos están los medicamentos caducos que provienen tanto de la industria como de los distribuidores de medicamentos, así como de hospitales y casa-habitación. Los medicamentos caducos pueden representar un riesgo a la salud y al medio ambiente, debido a que algunas organizaciones los consideran residuos peligrosos. El motivo de considerarlos residuos peligrosos es por que al pasar su fecha de caducidad, pierden efectividad o pueden convertirse en productos de degradación tóxicos; sin embargo, en muchos casos son vertidos al agua, al suelo u otro, ocasionando un daño ecológico.



Éste es el caso de un grupo de medicamentos que es ampliamente utilizado para aliviar el dolor: los analgésicos. El dolor es uno de los síntomas más comunes de enfermedad o lesión, que se manifiesta como una advertencia natural y un mecanismo de protección. Los AINEs (Antiinflamatorios no esteroideos) son los medicamentos más utilizados para aliviar el dolor, de leve a moderado; además de ser medicamentos muy accesibles, se consumen en grandes cantidades como automedicación, prescripción médica, especialmente que también se pueden obtener como medicamento libre, además de no presentar ningún potencial de adicción y un perfil de seguridad más favorable que el de los analgésicos opioides. Los AINEs por su efecto analgésico, antiinflamatorio y antipirético, son fármacos muy usados en el tratamiento de la artritis y otras afecciones reumáticas.

La importancia de los AINEs como posible residuo peligroso radica en su amplia disponibilidad en el mercado, con el consiguiente aumento de su consumo y por lo tanto, una mayor posibilidad de generar residuos cuando caducan en el hogar.

Los AINEs continúan siendo uno de los grupos más ampliamente usados en la terapéutica del dolor. Los fármacos que se muestran en este trabajo representan un amplio mercado tanto para prescripción y no prescripción. Por ejemplo, el acetaminofén es uno de los principales analgésicos usados debido a su relativo bajo precio.

Hoy en día la sociedad ha entendido (a un alto costo), que no puede seguir utilizando procesos sucios e ineficientes, que generan productos, subproductos y residuos a los cuales no se les aplica algún tipo de tratamiento o cuya acumulación produce riesgos para la salud y ambiente. Sin embargo, el ser humano al verse obligado a reconsiderar sus sistemas de desarrollo, actualizar sus procesos productivos y disminuir la posibilidad de que ocurran efectos adversos a la salud y al ambiente, ha descubierto las ventajas de hacer un uso racional de los materiales y prevenir los daños ambientales. Es por ello, que se han propuesto tratamientos para diversos grupos de medicamentos caducos para evitar la generación de residuos. Fue así, que en el presente trabajo, se eligieron los analgésicos Butilhioscina, Diclofenaco sódico, Metamizol sódico y Paracetamol, en donde en los tres primeros se recuperó el principio activo y el último se sometió a una hidrólisis ácida para obtener el para-aminofenol, que es una molécula de carácter industrial, usándose como



precursor de otras moléculas como el paracetamol, colorantes, etc. Además de ser utilizado revelar fotografías.

1.2 OBJETIVOS

Objetivo General:

Realizar la recuperación del principio activo de analgésicos caducos mediante procesos fisicoquímicos a nivel de laboratorio.

Objetivos específicos:

- Seleccionar los analgésicos caducos considerando su uso en el hogar.
- Investigar las propiedades fisicoquímicas de los analgésicos seleccionados en medios impresos y electrónicos.
- Seleccionar los procedimientos más sencillos, por vía húmeda, para análisis y caracterización del principio activo del analgésico caduco.
- Llevar a cabo en el laboratorio la obtención del principio activo mediante procesos físicos y fisicoquímicos.
- Obtener a partir del principio activo una molécula de carácter industrial por medio de una hidrólisis ácida.

1.3 ALCANCES

En el presente trabajo sólo se trabajará con Diclofenaco sódico, Butilhioscina, Metamizol sódico y Paracetamol.

Para la caracterización sólo se considerará el método instrumental de Espectroscopia de Infrarrojo.



CAPÍTULO II: HISTORIA DE LOS MEDICAMENTOS

Los medicamentos pueden ser considerados como uno de los descubrimientos más importantes, ya que hoy en día la vida del ser humano se encuentra en mayor o menor medida relacionada con estos productos desde su nacimiento hasta su muerte. Aunque la utilización de plantas y minerales para restablecer la salud perdida, modificar la conducta, etc., se conoce desde la antigüedad, los medicamentos con el sentido y forma en que se conocen actualmente son relativamente recientes y más concretamente, desde los últimos 50 años. (Avendaño, 2004)

La historia del descubrimiento de los fármacos y a su vez de los medicamentos se encuentra íntimamente ligada con el desarrollo de las ciencias experimentales. La farmacia actual forma parte de una crónica colectiva de una historia más general que consiste en la producción, difusión de la riqueza y la erradicación del malestar. Los protagonistas de la historia de la farmacia son los medicamentos y los profesionales han contribuido a su uso para combatir la enfermedad. El medicamento es un poderoso agente civilizador, uno de los instrumentos decisivos en el esfuerzo del hombre por dominar el medio ambiente, imponerse a la naturaleza y hacer habitable el entorno. Es también una parte de la historia del descontento del hombre ante la realidad, de su esfuerzo por prolongar y mejorar su existencia. Es un apartado de la historia de la ciencia y también de la historia de los desarrollos comerciales. (Esteva, 2005)

Se sabe que los medicamentos alivian las enfermedades, que son parte de un mundo ajeno a los intereses del hombre. Que éste sufra o muera le es indiferente a la naturaleza, pero el proyecto civilizador quiere que el hombre prospere, que esté sano, que aumente la duración de su existencia y su calidad de vida. (Esteva, 2005)

El medicamento tiene dos rostros: el científico, porque forma parte de los conocimientos que el hombre utiliza para combatir la enfermedad y el comercial, porque la historia de la farmacia es también la historia de las rutas comerciales. Los medicamentos generan riqueza y civilización, producen bienestar, dividendos y salud. En la actualidad son uno de los rasgos



característicos de la denominada “civilización occidental”: salud para todos, medicamentos seguros, eficaces, de calidad y asequibles. (Esteva, 2005)

2.1 DEFINICIÓN DE MEDICAMENTO

Según Dioscórides y Galeno, un medicamento es aquel producto capaz de producir modificaciones en el organismo. Los medicamentos son en su mayoría de origen vegetal, sobre todo los que se administran por vía oral. Los alimentos no se consideran medicamentos, ya que refuerzan y nutren, pero no tienen capacidad de producir modificaciones en los procesos humorales. En cuanto a los minerales, son demasiados ajenos al organismo para curarlo y su administración es tóxica. La alquimia por su parte, buscaba una terapéutica de la regeneración y de la purificación, y por ello de los vegetales resultaban inadecuados por su escasa actividad, así que se emplearon remedios metálicos y minerales. En la farmacología del siglo XIX y de los inicios del XX, el concepto de medicamento gracias a Paul Ehrlich, se basaba en un símil: debía ser una especie de *bala mágica* capaz de introducirse en el organismo, ir directamente a la causa del mal, erradicarlo y a continuación ser eliminado sin producir efecto adverso alguno. (Esteva, 2005) Hoy en día la definición de medicamento es “toda sustancia o mezclas de sustancias de origen natural y sintético que tenga efecto terapéutico, preventivo, rehabilitatorio, que se presente en forma farmacéutica y se identifique como tal por su actividad farmacológica, características físicas, químicas y biológicas”. Cada sistema tuvo, por coherencia interna, su propia terapéutica y por lo tanto su propia definición de medicamento.

2.2 FISIOPATOLOGÍA Y MEDICAMENTOS.

La historia de la farmacia muestra una íntima conexión que existe entre la fisiopatología y los medicamentos. Cada siglo tiene una concepción de la salud y de la enfermedad y bajo esta idea se conduce a una terapéutica y no a otra. Los pueblos arcaicos creen que muchas de las enfermedades son consecuencia del pecado y es lógico que intenten curarse confesando sus faltas y haciendo penitencia, reparando la ofensa cometida. Si creen que un espíritu maligno les ha robado el alma, el curandero escenificará un ritual de recuperación y devolución del alma, y si la explicación de la enfermedad es que el espíritu se ha introducido



en el organismo habrá que expulsarlo. En estos esquemas, los fármacos son coadyuvantes del rito terapéutico y son muchas veces expulsativos (de los espíritus malignos) o narcotizantes (para acceder al mundo espiritual, diagnosticar y predecir el curso de la enfermedad, y para producir un estado de éxtasis en el enfermo). Los medicamentos no curan por sí mismos, sino que son dinamizados mediante el rito y la magia. (Esteva, 2005)

Los hipocráticos y antes que ellos los chinos y los indios, explicaron el organismo como un conjunto de equilibrios y desequilibrios, formado por los mismos principios que constituían la naturaleza. La enfermedad era un desequilibrio y la terapéutica buscaba restablecer el equilibrio perdido mediante la administración de fármacos, preferentemente vegetales, que fueran capaces de restablecer la armonía perdida. (Esteva, 2005)

Los alquimistas y los paracelsistas explicaron al organismo no como un equilibrio humoral, sino como un equilibrio químico. Reemplazaron los humores por el azufre, el mercurio y la sal. Inmediatamente, la farmacia se alejó de los productos vegetales y se orientó hacia la química: si el organismo era un equilibrio químico y la enfermedad la desarmonía química, nada más natural que los remedios fueron químicos. (Esteva, 2005)

En el siglo XIX se realiza una nueva interpretación fisiopatológica: la teoría microbiana. Las enfermedades son resultado de infecciones, los microbios patógenos se transmiten de los enfermos a los sanos y reproducen la enfermedad. Es entonces cuando la farmacia recurre a las vacunas, antisépticos y los antibióticos. (Esteva, 2005)

La teoría celular describe al organismo como un conjunto de células asociadas en tejidos. La farmacia no se queda atrás e incorpora los fármacos capaces de superar la membrana celular y llegar al citoplasma, es por esto que la farmacia se decanta a la bioquímica. (Esteva, 2005)

El conocimiento del código genético conduce a la terapia génica y la farmacia del futuro se orienta hacia la introducción de principios activos que produzcan la modificación del código genético. (Esteva, 2005)



2.3 CIVILIZACIONES ANTIGUAS

2.3.1 Mesopotamia.

Los mesopotámicos tenían una visión angustiosa del mundo, regido por poderes sobrenaturales, demonios malignos y fuerzas que no podían controlar. Las influencias astrales se unían a las espirituales para crear una atmósfera opresiva. La farmacia mesopotámica no era mágica, aunque se incorpore a ritos en los que la magia era predominante. (Esteva, 2006).

2.3.2 El antiguo Egipto.

La farmacia egipcia fue muy parecida a la mesopotámica. En Egipto se ponen los cimientos en la terapéutica técnica, la farmacia presenta un avance notable, debido a que utilizan remedios minerales, vegetales y animales procedentes de su entorno y de aquellos países con los que comercializaba Egipto. (Esteva, 2005)

2.3.3 India y China

El *Ayurveda* hindú postula la igualdad entre el macrocosmos (la naturaleza) y el microcosmos (el hombre), regidos por las mismas leyes y constituidos por los mismos cinco elementos, tres de ellos principales (viento, fuego y agua) y dos secundarias (éter y tierra). Los medicamentos serán dulces, ácidos o picantes y se administrarán teniendo en cuenta la presencia de agua, fuego y viento en los pacientes y su edad; así que a los niños les convenían los dulces, a los adultos los ácidos y a los ancianos los picantes. (Esteva, 2006)

En China la farmacia es predominantemente vegetal y se benefició de la minuciosa descripción de las plantas. Como en la India, la farmacia tradicional, vegetal coexistió sin problemas con la farmacia alquímica. (Esteva, 2006) Su farmacia fue excelente, perdura en China y en las ciudades donde hay comunidades chinas importantes. En las farmacias chinas siguen dispensándose los medicamentos tradicionales, junto con los de la farmacia industrial de origen occidental. (Esteva, 2006)



2.4 EL MUNDO CLÁSICO.

2.4.1 El medicamento en galeno.

Inspirándose en Aristóteles, Galeno desarrolló la idea de que los medicamentos tenían la virtud terapéutica en acto y potencia. El fuego tiene la cualidad caliente en acto, mientras que la pimienta la tiene en potencia. Dividió los medicamentos en fríos, cálidos, secos y húmedos, según su actividad eran fármacos en primero, segundo, tercero o cuarto grado. La virtud de los medicamentos era modulado por una serie de factores: dosificación, modo de preparación, administración y duración del tratamiento. Según Galeno, los medicamentos son capaces de producir alteraciones en el organismo, lo que los diferencia de los alimentos, que no tienen esa capacidad. (Esteva, 2005)

Él atribuía virtud terapéutica a la raíz, el fruto o las hojas de una planta, no a un principio activo aislado e identificado en esas partes vegetales. Galeno diferenciaba entre a parte activa de la planta, el coadyuvante, el excipiente y los correctivos de los aspectos desagradables del medicamento, como el mal sabor y olor.

Para curar una enfermedad tenía dos opciones: contrarrestarla con fármacos alopáticos o expulsarla con purgantes, como aguamiel, la coloquintida, la escila, una mezcla de aceite y sal, el áloe y el aceite de ricino. Sin embargo, Galeno aceptó algunos remedios mágicos que eran vestigios de una terapéutica sagrada. (Esteva, 2005)

En esta misma época se exageró el uso de la sangría, debido al uso de las sanguijuelas que se convirtieron en un suplicio para los enfermos.

2.4.2 Grecia y Roma

La práctica de la farmacia en Roma no difiere mucho del modelo griego, la única novedad fueron los sinapismos y esparadrapos (de *spargo*, extender y *drepo*, arrancar). Los introdujo la escuela metódica y eran emplastos aglutinantes que se extendían sobre la piel para



arrancarlos a continuación y provocar una irritación en la piel y una acción sobre los poros. (Esteva, 2005)

2.5 EDAD MEDIA.

2.5.1 Bizancio

La terapéutica grecorromana subsistió en Constantinopla y lo hizo en su idioma original, el griego, mientras que en la zona latina reconstruyó lentamente sus instituciones y su desarrollo económico como consecuencia de la atomización del poder que supuso la caída de Roma el año 476, inició la Edad Media. Constantinopla cayó en manos otomanas en 1453 y el país se islamizó, mientras que la zona latina llegó a nuevos planteamientos y condujo al renacimiento. Mientras tanto, Bizancio preservó un modelo cultural y frenó la expansión árabe, permitiendo con ello la lenta reconstrucción del modelo europeo. Bizancio perduró desde el 330 hasta 1453, más de 1000 años de continuidad del modelo grecorromano y de sus instituciones imperiales. (Esteva, 2005)

Aunque se frenó la expansión árabe, la influencia oriental se ve reflejada en la gran cantidad de medicamentos persas e indios. El saber médico se vuelve repetitivo, pierde originalidad, se hace escolar y pedagógico. (Esteva, 2005)

2.5.2 Los árabes

La farmacia árabe estuvo muy influida por la alquimia, que también había sido asimilada por el Islam y que lejos de ser una rareza, fue practicada por personas cultas y eruditas que creían en la posibilidad de obtener la piedra filosofal y con ello curar a los enfermos, obtener la sabiduría y regenerar el mundo. (Esteva, 2005)

La farmacia y la alquimia compartían las mismas ideas y el mismo lenguaje: la teoría de los cuatro elementos, la unidad de la materia, la posibilidad de que el arte farmacéutico convirtiese venenos en medicamentos y que el arte alquímico transmutara los metales en oro. El farmacólogo corregía los excesos de una cualidad administrando un medicamento



con una cualidad contraria, y el alquimista modificaba las cualidades de un metal que tenía determinada composición de los cuatros elementos. (Esteva, 2005)

Los medicamentos fueron divididos en simples y compuestos, se recurría primero a los simples (que en su mayoría eran vegetales, pero también había muchos animales) y sólo después a los compuestos. Relacionaron los alimentos, medicamentos y venenos con la teoría de los grados de las cualidades y una opinión muy extendida sostenía que las sustancias en primer grado eran los alimentos, las sustancias en segundo grado y tercer grado eran los medicamentos y las sustancias en cuarto grado, excesivamente virulentas eran dañinas y venenosas. (Esteva, 2005)

2.5.3 La Edad Media latina

Las grandes diferencias sociales existentes en la Edad Media hicieron que la mayoría de la población aliviara sus enfermedades con plantas de bajo costo y remedios domésticos. (Esteva, 2005)

Los medicamentos eran caros y las farmacias insuficientes para atender a la población. En la fase medieval, la farmacia monástica convivió con los boticarios laicos y cuanto más nos remontamos en la Edad Media mayor protagonismo tienen las farmacias monásticas y menor los boticarios. (Esteva, 2005)

Al finalizar la Edad Media la farmacopea es muy amplia, dispone de los medicamentos griegos, egipcios, indios, persas y árabes y algunos llegados de la tradición alquímica. La elaboración y dispensación de medicamentos no era una tarea fácil, ya que había muchos medicamentos, o solían tener muchos ingredientes además de una elaboración complicada. Otro problema era que de cada fórmula había diferentes versiones y formas de preparación. (Esteva, 2005)



2.5.4 Alquimia

La alquimia fue una farmacia subterránea, paralela al galenismo, una farmacia de la regeneración que aportó a la farmacia tradicional el arte de la destilación y de la manipulación de los metales. (Esteva, 2005)

Para los paracelsistas, los galenistas eran unos médicos ineptos, por lo que se enemistaron con lo mejor que tenían: la metaloterapia por vía oral y el empleo de la tecnología alquímica para obtener medicamentos, buscaba los principios activos de los medicamentos. Paracelso considera que en la naturaleza existe un remedio para cada enfermedad, que se encuentra oculto, además de afirmar que todos los medicamentos están en la tierra, pero faltan los hombres que los recolecten. En resumen los medicamentos introducidos por Paracelso se orientan hacia la administración del principio activo aislado y la especificidad de su acción. Una gran aportación de este autor es el convertir a la alquimia en farmacia y rechaza la posibilidad de la transmutación. (Esteva, 2005)

2.6 EL MUNDO MODERNO

2.6.1 Renacimiento

La materia médica renacentista está formada por los medicamentos simples, predominantemente vegetales, descritos por la tradición grecorromana y sus comentaristas árabes; los remedios químicos como el mercurio y el antimonio. Las plantas americanas como el guayaco, ampliamente utilizado como antisifilítico y los remedios de la farmacia popular que eran baratos e inofensivos, usados por la mayoría de la población analfabeta y pobre. Este panorama supone dos novedades con respecto al escenario medieval: los remedios químicos y las plantas americanas, que se introducirán en mayor o menor número durante el Barroco. (Esteva, 2005)

En el Renacimiento, la farmacia afronta el problema de redactar textos oficiales y obligatorios para un territorio, con el fin de elegir, entre las diversas versiones incluidas en recetarios, la fórmula y el modo de composición que deben seguir los boticarios. Es en este



momento cuando surgen las farmacopeas, para poner orden en la medicación mediante fijación de criterios obligatorios para los boticarios. (Esteva, 2005)

En el Renacimiento se utilizaban medicamentos procedentes del reino animal. La triaca y el mitridato son dos de los medicamentos más famosos de la historia de la farmacia. Se utilizaron durante siglos, inicialmente como antídotos, pero más tarde sus propiedades se ampliaron y fueron consideradas panaceas. La triaca es el máximo exponente de la farmacia rica, lujosa, cara, reservada a los nobles y burgueses. Sobre este medicamento se escribieron docenas de libros, sin embargo, era ineficaz; además de atribuirle nuevas aplicaciones, su fama no se extinguió hasta el siglo XX. (Esteva, 2005)

2.6.2 Drogas americanas.

Los cronistas de Indias proporcionaron una valiosa información sobre los medicamentos americanos, describieron plantas y animales que interesaron a los europeos, pero tendían a exagerar las maravillas del Nuevo Mundo. (Esteva, 2005)

A la farmacia actual, el continente Americano sólo ha aportado cinco plantas realmente trascendentales: la quina (quinina y quinidina), la coca (cocaína), la ipecacuana (emetina) utilizada contra la amebiasis o diarrea, el jaborandi (pilocarpina) y el curare (D-tubocurarina). Otras aportaciones de interés han sido los alucinógenos (Peyote y LSD), las solanáceas (psicoestimulantes), el cacao y el mate (teobromina, cafeína) y el tabaco (nicotina), este último se utilizó como medicamento, antes de que fumar se considerara pernicioso. (Esteva, 2005) Algunas de las drogas obtenidas de América tuvieron un impacto además de farmacéutico, el económico.

2.6.3 El medicamento en el neohipocratismo de Sydenham

Thomas Sydenham (1624-1689), llamado el Hipócrates inglés, es el creador del concepto de especie morbosa. Van Helmont había considerado la enfermedad como el resultado de una agresión externa que produce una alteración local. Sydenham propuso conocer las diferentes especies morbosas y diferenciarlas para llegar a diagnósticos precisos, según



este, el médico debe conocer las especies morbosa con la misma exactitud que el botánico conoce las especies vegetales. Sus medidas terapéuticas, si se exceptúa su propensión a las sangrías, eran prudentes: ejercicio, régimen, una medicación sencilla que utilizaba opio, hierro, quina, mercurio, antimonio, azafrán, jalapa, gálbano, asa fétida, purgantes y diuréticos. (Esteva, 2005)

2.6.4 La vacuna antivariólica

La viruela era una enfermedad muy frecuente contra la que no existía tratamiento. Edward Jenner (1794-1823), discípulo de John Hunter, observó que las ordeñadoras afectadas por la viruela de las vacas no padecían la viruela humana y decidió vacunar a las personas, tras comprobar que la viruela adopta en el hombre formas benignas. En China y la India se procedía de forma empírica, sin teoría alguna que lo justificase, a la inoculación preventiva contra la viruela. Se buscaba voluntariamente un contagio leve o procedían directamente a la inoculación del pus obtenido de un enfermo que padeciera una manifestación benigna de la enfermedad. (Esteva, 2005)

En 1796, Jenner inoculó a un niño sano de viruela procedente de una ordeñadora, Sarah Nelmes. El niño, a pesar de que estaba expuesto al contagio de la viruela humana, quedó inmunizado y no la padeció: había sido vacunado. (Esteva, 2005)

2.6.5 Homeopatía de Hahnemann

Samuel Hahnemann (1755-1843) es el fundador de la homeopatía como disciplina que se aleja del simbolismo y se fundamenta en la farmacología. Sostuvo que una sustancia medicinal produce los síntomas de la enfermedad que combate, una nueva versión de la teoría de Paracelso según la cual lo único importante es la dosis: una sustancia, según la dosis a la que se administre, es medicamento o veneno. Menciona que hay que ensayar en el laboratorio todas las sustancias puras en diferentes dosis, catalogar los síntomas que producen y esperar a que un enfermo presente esos mismos síntomas. Para quienes contemplan la homeopatía con escepticismo, los medicamentos homeopáticos no son más



que placebos y como tal preferible a una medicación errónea, lo que explicaría su éxito. (Esteva, 2006)

2.6.6 Los medicamentos del Barroco y la Ilustración

En el periodo comprendido entre 1600 y 1800, los cambios empiezan a acumularse y la sociedad se transforma. La farmacia también se modifica, al ritmo que marca la sociedad y el desarrollo de la economía, pero persiste la medicación tradicional y los cambios inferiores a lo que podría preverse en un período caracterizado por la introducción del método experimental y revolución social. La aceptación de los remedios químicos fue uno de los avances del período. (Esteva, 2005)

En el último punto no pudo realizarse con garantías hasta que Landsteiner descubrió en 1900 los grupos sanguíneos y la aglutinación. (Esteva, 2005)

El período ilustrado introduce dos nuevas líneas terapéuticas, la vacunación y la homeopatía. Jenner abre una nueva época, que proseguirán Pasteur y Koch. (Esteva, 2005)

Entre los medicamentos del Barroco utilizados se encuentran, (Esteva, 2005):

- **Medicamentos clásicos**, en su mayoría vegetales, en progresivo descrédito, eran recetados mayoritariamente por los médicos tradicionales.
- **Remedios químicos**, plenamente introducidos, representaban la modernidad y el cambio, eran usados por renovadores y galenistas eclécticos.
- **Plantas americanas**, como la quina, eran utilizadas para la fiebre.
- **Farmacia popular**, seguía siendo utilizada por quienes no podían pagar los servicios de los médicos y las medicinas de los boticarios.
- **El agua como medicamento**, diferentes aguas de vida que fueron utilizadas.
- **La sangre**, utilizada de animal a hombre, de hombre a hombre. La transfusión se abandonó, igual que la inyección intravenosa, por prematuras.



Tabla 2.1 Cronología de los medicamentos desde las civilizaciones antiguas hasta el mundo moderno.

Período o civilización	Procedencia de los ingredientes para elaborar medicamentos	Formas farmacéutica utilizadas	Organización de los medicamentos
Civilizaciones antiguas			
Mesopotamia	<p>Vegetal: granada, manzano, rosas, azafrán, hinojo, tomillo, mostaza, cebada, trigo, resinas, mirra, cedro, mandrágora y opio.</p> <p>Mineral: mercurio, azufre, antimonio, sales de hierro, cobre, cal y piedras preciosas.</p> <p>Animal: Piel de serpiente, sangre de pájaros, esperma, orina, insectos y excrementos.</p> <p>Excipientes: agua, leche, harina de trigo, aceites, grasas, resinas, jugos, miel, cera, leche y orina.</p>	Pociones, lociones, ungüentos, pomadas, píldoras, supositorios y polvos.	<p>Tablillas</p> <p>Farmacéuticas: enlistan a los medicamentos y junto a estos la enfermedad así como la forma de aplicación. Ejemplo: Tablilla de Nippur.</p>
Egipto	<p>Muy parecidos a los mesopotámicos. Hígado de buey.</p> <p>Excipientes: vino, cerveza, agua, miel, orina y grasas.</p>	Formas farmacéuticas de Mesopotamia	Papiros Egipcios mencionan la enfermedad, la proporción de los componentes, preparación,



			<p>indicaciones y utilización.</p> <p>Ejemplo: Papiro de <i>Ebers</i> describe medicamentos de origen animal, vegetal y mineral.</p>
India y China	<p>Predominantemente vegetal, utilizaron jengibre, <i>Efedra sínica</i>, cáñamo indiano y ginseg.</p> <p>Mineral: mercurio, cobre, oro, piedras preciosas.</p> <p>Orgánicos: hígado de cerdo, piel de asno.</p>	Infusiones	<p>Tratados de materia farmacéutica (<i>Pents'ao</i>) clasifican a los medicamentos en inofensivos, tónicos y a diferente dosis.</p> <p>Describen las recetas de urgencia, acción rápida, diferida, etc.</p> <p>Ejemplo: El más famoso es el de Li Che Chen, en el que incluye plantas, minerales, insectos y peces.</p>
Mundo clásico			
Medicamento en galeno	<p>Minerales: sal, piritas, tierras medicinales, malaquita y yeso.</p> <p>Prod. Animales: queso, leche, suero, mantequilla, bilis, grasa, huevo, carne y la sanguijuela.</p>	<p>Cocimientos, infusiones, tabletas, píldoras, electuarios, polvos, colutorios, enjuagues, masticatorios, inyecciones, supositorios, clísteres anales y vaginales, linimientos,</p>	<p>Obras de Galeno en donde enumera productos vegetales, minerales y animales.</p>



		cataplasmas, polvos dentales, colirios y cosméticos.	
Grecia y Roma	<p>Vegetales: mandragóra, beleño, belladona, cicuta, escila, adormidera, genciana, pimienta, azafrán, ruda, col, anís, mostaza, ajo, regaliz, euforbia, cinoglosa y artemisa.</p> <p>Animales: grasa, suero y leche.</p> <p>Mineral: la Creta, sales de cobre, el sulfuro arsénico, óxido de zinc, carbonato sódico y potásico, sal, alumbre y piedras preciosas.</p> <p>Excipientes: vino, agua mulsa, agua, miel, leche, vino, mostos, cerveza, tisanas de cereales y legumbres, melitos y oximelitos.</p>	Se dosificaban todos los ingredientes en forma precisa por un sistema de pesas. Empleaban píldoras, bolos, electuarios, tabletas, ungüentos, pomadas, ceratos, colirios, supositorios y clísteres.	
Edad media			
Bizancio	La mayoría de origen vegetal, utilizaban sal, mercurio, piedras preciosas como el ágata, amatista, jaspe, ámbar,	Antídotos, ungüentos, enemas, colirios	La enciclopedia médica de Oribasia titulada <i>latriaca y synagogai</i> . Compilación del galenismo. Aecia



	<p>pedra imán y diamante. Como animales la sanguijuela.</p>		<p>escribió <i>Tetrabiblon</i> en donde compila temas relacionados con la farmacia, medicamentos vegetales, animales y minerales, terapéutica, sangrías y purgantes.</p>
Los árabes	<p>Minerales: azufre, oro, plata, esmeralda, topacio, ácido sulfúrico y acético, carbonato potásico, nitrato de plata fundido, mercurio y arsénico. Vegetales: nuez vómica, cubebas, tamarindo, sen, casia, ribarbo, nuez moscada, alcanfor, sándalo, anacardo, azafrán y mirabolano.</p>	<p>Introdujeron nuevas formas farmacéuticas: los jarabes, julepes, elixires y robs. Infusiones, trociscos, bolos, píldoras, melitos, oximelitos, tabletas, supositorios, colirios, pomadas, ungüentos, ceratos, jabones, loocs, píldoras recubiertas de oro y plata.</p>	<p><i>Canon medicinae</i> escrito por Avicena. <i>Al tasrif</i> enciclopedia médica escrita por Albulcasis Córdoba indica como recolectar, conservar y preparar medicamentos.</p>
Edad media latina	<p>Productos preciosos como el marfil, coral, perlas, oro y plata. Utilizan óxido de zinc y sanguijuelas.</p>	<p>La aportación son los oftálmicos, usaban colirios. Formas farmacéuticas griegas, egipcias, indias y árabes</p>	<p>Conservación de manuscritos antiguos. La abadesa Benidictina Hildegarda escribió el <i>Liber simplicis medicinae</i> y el <i>Liber compositae medicinae</i> en donde recompila los conocimientos botánicos</p>



			<p>minerales y animales de la tradición popular.</p> <p><i>Tratados de medicina para pobres o tesoro de los pobres.</i></p>
Alquimia	Oro y plata		<p>Los tratados de alquimia pseudoliana que combinan 2 aspectos: la transmutación metálica y la alquimia farmacéutica.</p> <p>Ejemplo: <i>Liber quinta essentia.</i></p>
Mundo moderno			
Renacimiento	<p>Vegetales descritos por los griegos y árabes.</p> <p>Mercurio, antimonio, resinas, cinabrio, áloes, mirra, ruibardo, cinamomo.</p> <p>Animales: exóticos, ricos en calcio, león, tigre, oso, unicornio, rinoceronte, gacela, lobo, lince, alce, nutria, culebra, lombriz, serpiente, tortuga, vaca, puerco, caballo, ratón, etc.</p>	<p>Fórmulas magistrales, bálsamos, píldoras divinas, licor magno, ungüento, panaceas, triaca.</p>	<p>Primera Farmacopea impresa en Europa: <i>Ricettario fiorentino.</i></p> <p><i>Libro de los quadrupedos y serpientes terrestres recibidos en el uso de la medicina y su preparación</i> escrito por Vélez.</p>
Barroco e Ilustración	<p>Utilizaban medicamentos de origen químico, plantas americanas como el ricino, bejuco purgante, guayaco, tabaco, coca, etc. Vacunas y medicamentos homeopáticos</p>		<p><i>Historia de las cosas que se traen de nuestras indias occidentales</i> escrita por Nicolás Monardes.</p>



2.7 EL MEDICAMENTO DE LOS SIGLOS XIX, XX Y PARTE DEL XXI

En el siglo XIX, la ciencia alcanza dos de sus objetivos: proporcionar una explicación del mundo y las unidades que componen la materia y la vida, pero sobre todo aplicarlos en la vida cotidiana. Se pasa de la investigación y descripción de la naturaleza a su dominación, a la utopía positivista: una sociedad organizada científicamente. (Esteva, 2005)

Durante los dos últimos siglos la farmacia se ha enriquecido en la totalidad de los medicamentos existentes hasta la fecha. La industrialización, la investigación en equipo a gran escala y la aplicación sistemática de la experimentación en farmacología animal y clínica han renovado por completo la farmacia que durante siglos fue incapaz de proporcionar medicamentos seguros, eficaces y de calidad, a pesar de consiguieran avances en tecnología y en el catálogo, descripción, conservación y manipulación de los medicamentos simples. (Esteva, 2005)

El proceso se acelera progresivamente: en la primera mitad del siglo XIX las novedades se producen con cuentagotas, aumentan en la segunda mitad del siglo y se acumulan espectacularmente en el siglo XX, sobre todo superadas las dos primeras décadas. Un ejemplo de la medicación que se encuentra entre la tradición y la renovación son los medicamentos oftalmológicos en el XIX, es decir la terapéutica tradicional convive con la moderna, las sangrías y el empleo de plantas de escasa relevancia coexisten con el uso de la atropina y quinina. (Esteva, 2005)

2.7.1 Microbios y balas mágicas

El positivismo elaboró una nueva concepción de la enfermedad y pasó a explicarse como un proceso exógeno causado por pequeños seres vivos que se introducen por contagio en un organismo sano sin precedentes de un organismo y que más tarde, al desarrollar su propio proceso vital en el nuevo organismo, se desencadena la misma enfermedad que en el anterior. La teoría microbiana había sido intuida en diferentes ocasiones y escenarios. Hubo diferentes conceptos de lo que era la causa de la enfermedad hasta que la ordenación se produjo en el siglo XIX gracias a la obra de Pasteur y Koch. (Esteva, 2006)



A partir de esta suposición el alivio de los síntomas es insuficiente, lo importante es diagnosticar la enfermedad, identificar el germen patógeno y emplear una medicación específica: los sueros, las vacunas, los quimioterapéuticos y los antibióticos, sin embargo estos últimos no se aislaron y comercializaron en tiempos de Pasteur y Koch, sino en el siglo XX. (Esteva, 2005)

A pesar, de algunos pasos en falso, las líneas terapéuticas estaban bien orientadas y en el laboratorio los investigadores ensayaban productos que inhibiesen el crecimiento bacteriano para más tarde modificar ese fármaco, privarlo de su toxicidad y convertirlo en un medicamento de consumo humano. (Esteva, 2005)

Uno de los logros de esta época fue la introducción de la vacuna antirrábica por Pasteur, ésta fue la pauta para la utilización de vacunas contra muchas enfermedades infecciosas que habían afectado a la humanidad. A mediados del siglo XIX surge, por primera vez una farmacología experimental que ensaya sistemáticamente en el laboratorio sustancias que más tarde serán el origen de los medicamentos. (Esteva, 2005)

Se instalan departamentos de investigación con fármacos, los éxitos no se hacen esperar y se incorporan a la medicación la pilocarpina, la cocaína, la ergotina, la heroína, la estrofantina y la novocaína. La investigación farmacéutica fructifica en tres grandes líneas: la medicación hipnótica (hidrato de cloral, para-aldheído, sulfonal, veronal, luminal), la medicación salicílica (ácido salicílico, ácido acetilsalicílico, salipirina) y la medicación antitérmica y analgésica (antipirina, fenacetina, piramidón). (Esteva, 2005)

La teoría microbiana rápidamente fue aceptada y utilizada en las cirugías en donde se utilizaba el ácido fénico como antiséptico en diluciones 1/20 y 1/40, también se utilizaba vapor de agua. Sin embargo, la cirugía necesita antisépticos, asepsia y analgésicos, debido en que en condiciones de dolor insoportable es difícil operar y las intervenciones complejas sólo pueden realizarse en total ausencia de dolor y conciencia del paciente. Hasta bien avanzado el siglo XIX, sólo se disponía de un número reducido de anestésicos y ninguno de ellos era seguro y eficaz: el opio, la mandrágora, el cáñamo indiano. En la década de los cuarenta en el siglo XIX se introdujeron éter, óxido nitroso o gas hilarante y el cloroformo, el



más eficaz de los tres y el anestésico de elección durante décadas, hasta que los nuevos anestésicos hicieron que dejara de usarse. (Esteva, 2005)

2.7.2 Síntesis de principios activos

Antes del siglo XIX sólo se podían aislar los principios activos de plantas. La farmacia seguía dependiendo de su entorno, un entorno que se aleja en el siglo XIX y sobre todo en el siglo XX, para diseñar medicamentos que no existirían sin la intervención y el ingenio del hombre. (Esteva, 2005)

Las primeras décadas del siglo XIX suponen la incorporación de los principios activos de los vegetales: narcotina, morfina, cinconina, veratrina, cafeína, estricnina, brucina, colchicina y quinina. (Esteva, 2005)

La quinina fue el más eficaz de los nuevos medicamentos, junto con la morfina, la digitalina, el ácido acetilsalicílico, el ácido fenámico, el cloroformo y las vacunas de Pasteur y Koch, forman parte de la vanguardia de los medicamentos del siglo XIX. En esta época los medicamentos eran estudiados por los farmacólogos antes de que se procediese a su uso clínico. (Esteva, 2005)

Durante el siglo XX el medicamento alcanza un gran desarrollo industrial y tecnológico, las fórmulas magistrales son definitivamente sustituidas por las especialidades farmacéuticas. La Bioquímica se convierte en la disciplina de moda, el descubrimiento de la estructura de la doble hélice del DNA inicia el camino de la lectura del código genético de cada persona y hacia la terapia génica, destinada a ser la línea terapéutica fundamental del siglo XXI. (Esteva, 2006)

A continuación se describen brevemente algunos grupos de medicamentos de importancia clínica. (Esteva, 2005)

- **Analgésicos y antitérmicos:** comenzó su uso cuando se le atribuían propiedades antifebriles a la corteza del sauce, el creciente interés hizo que se intentaran aislar los



principios activos, obteniendo así la salicina y más tarde el ácido salicílico. Posteriormente se acetiló el ácido acetilsalicílico, que tenía menor acidez que su precursor. Dreser lo introdujo en la terapéutica en 1899 y Bayer lo comercializó con el nombre de Aspirina, que ha sido denominado el medicamento del siglo. Se uso como analgésico y antitérmico no ha disminuido su uso y compite con el paracetamol (1953) como el analgésico de elección. Otros medicamentos introducidos en esta categoría en el siglo XIX fueron la antipirina (1884), la fenacetina (1884) y la amidopirina (1894-1904). La indometacina se introdujo en 1963, al igual que la cortisona como antiinflamatorio y su derivado la hidrocortisona en 1952.

- **Antialérgicos:** Los antihistamínicos disminuyen o suprimen la acción de la histamina en el organismo, por el bloqueo de receptores H1 o H2. En 1947 se introdujo la prometina, muy activa. El clorhidrato de oximetazolina combate el resfriado común y fue comercializado en 1961, disminuye la inflamación de las fosas nasales, así como el cromoglicato disódico se administra en casos de asma bronquial.
- **Medicamentos cardiovasculares:** La medicación antitrombótica se inicia en 1919 con el descubrimiento de la heparina, el dicumarol es el origen de muchos anticoagulantes y en 1940 se recurre a las vitaminas K como preventivas, ya que impiden la formación de trombos. Como antihipertensivos se utilizaban barbitúricos y diuréticos, posteriormente se utilizaron los alcaloides ésteres de los veratros (1946), junto con una dieta hiposódica. También se obtuvo la reserpina, en 1952. Contra la insuficiencia coronaria aún se utilizan nitritos en los ataques agudos, en 1945 se introdujo la khellina y en 1959 el dipiridamol. Como antiarrítmicos se utilizó inicialmente la quinina (1914), la replazaron con la quinidina (1918).
- **Neuropsiquiátricos:** El fenobarbital fue el primer medicamento eficaz contra la epilepsia. A partir de 1938 se le asoció la difenilhidantoína, que ha sido sustituida por la fenacemida y la primidona (1953). La carbamazepina empezó a utilizarse en 1964 en el tratamiento de la neuralgia del trigémino y no se introdujo como anticonvulsivo hasta 10 años después. El diazepam se introdujo en 1963, dentro del programa de búsqueda de benzodiazepinas más activas, a su acción relajante muscular y ansiolítica sedante se une su actividad anticonvulsiva, también se utiliza el clonazepam y el ácido valproico. Como antiparkinsonianos se introdujeron la dietacina (1946), el trihexifenilo (1949), la L-dopa (1967) y la amantadina. En 1950 se comienza el



desarrollo de la psicofarmacología y se supera el hábito de reducir la medicación a sedantes e hipnóticos para controlar las crisis y agresividad de los enfermos. Muchos medicamentos utilizados como psicotónicos han sido abandonados por sus efectos adversos y por su empleo no farmacéutico, que ha creado alarma social, un ejemplo de esto es la anfetamina (1933) que es eficaz pero produce farmacodependencia. La imipramina (1958) y la amitriptilina ofrecen el mejor perfil de seguridad/eficacia. La lista de antidepresivos es amplia, pero el éxito de todos estos fármacos ha sido eclipsado por la fluoxetina que es un inhibidor de la serotonina que disminuye la depresión, favorece un estado de bienestar y euforia, además de ser menos peligroso en caso de intento de suicidio o sobredosis.

- **Antineoplásicos:** El cáncer es el principal desafío al que se enfrenta la farmacia del siglo XXI, por su gran incidencia y el gran costo de esta enfermedad. En 1936, las observaciones de Lacassagne sobre el efecto antineoplásico de los estrógenos en el cáncer de próstata condujeron al empleo de andrógenos en el cáncer de mama. La quimioterapia se comenzó a utilizar en 1945 con el empleo de mostazas nitrogenadas, alteraban el ADN y dificultaban el proceso reproductivo de las células cancerosas. En 1948 se introdujeron los antagonistas estructurales del ácido fólico, como el metotrexato. La 6-mercaptopurina (1952) es antagonista de las purinas, el fluoracilo (1957), antagonista de las pirimidinas en cánceres de mama, ovario y digestivos. La asparaginasa es utilizada desde 1964, con lo que se detiene el desarrollo de muchas células cancerosas que precisan de ella. Otro importante medicamento empleado es la colchicina, debido a que bloquea el mecanismo de la división celular en la metafase.
- **Antibióticos:** A finales del siglo XIX se conocía el antagonismo entre las bacterias y hongos, que se convirtió en la línea que condujo a los antibióticos. Hubo diversas observaciones en este sentido, sino fue hasta que Gosio, en 1928, consiguió una sustancia cristalina a partir del *Penicillium glaucum*, por lo que se le considera el primer autor que describió la acción de la penicilina, así como estos aislamientos se produjeron muchos más entre ellos se encuentra el extracto para la tuberculosis. La era de los antibióticos no comenzó hasta que Fleming publicó los resultados de sus investigaciones. El descubrimiento de Fleming hubiera sido imposible sin sus investigaciones previas de la lisozima, como en el caso de la penicilina, la



observación sobre el poder microbicida de la lisozima se debió a una contaminación de la placa de cultivo, pero en este caso intencionada, pues Fleming inoculó mucosidades de una persona resfriada. Posteriormente trabajó en el mismo sentido pero ahora con la penicilina, en donde en 1928 se le había contaminado por accidente con moho uno de sus cultivos de estafilococos, el moho se identificó como *Penicillium rubrum*. Otros asilamientos similares a partir de microorganismo fue la estreptomicina en 1943, el cloranfenicol fue en tercero en aparecer pero este fue sintetizado en 1947, el cuarto fue la tetraciclina en 1952 y en 1967 se introdujeron las primeras cefalosporinas. En la actualidad se conocen más de 5000 antibióticos, aunque solo se utiliza un centenar.

- **Vitaminas:** El concepto de enfermedad carencial fue introducido por Grijns en 1901 y confirmado por Eijkman en 1906. F.G. Hopkins se refirió a *las sustancias activas indispensables*, a las que Funk propuso denominar *vitaminas* en 1912. El escorbuto era una enfermedad que le daba a los marineros en los viajes atlánticos, de la cual se le consideraba contagiosa e incurable, así que muchos médicos observaron que la ingesta de naranjas y limones frescos mejoraba a los pacientes, mientras que la medicación era ineficaz, en 1907 reprodujeron el escorbuto en cobayas alimentadas en una alimentación carente de ácido ascórbico. En 1933 Szent-Györgyi descubrió un método para obtener grandes cantidades de ácido ascórbico a partir de los pimientos, en el mismo año dos investigadores consiguieron sintetizar la Vitamina C a partir de xilulosa y dorbitol. En 1911, C. Funk estableció la naturaleza química de la sustancia presente en la cáscara de arroz que podía curar a los enfermos de beri-beri y cuya ausencia originaba la enfermedad, hubo que esperar hasta 1926 para que Jansen y Donath obtuviera la vitamina B₁ cristalizada. McCollum y Davis demostraron que había dos factores de crecimiento, el factor liposoluble A y el factor hidrosoluble B, este último se denominó vitamina B, mientras que el primero vitamina A. La vitamina D se logró obtener cuando las personas carecían en su dieta de grasas. Posteriormente se descubrieron las vitaminas E, B₂ y B₁₂.
- **Hormonas:** A mediados del siglo XIX, la farmacología empieza a plantear experimentalmente la identificación y el empleo farmacéutico de las sustancias contenidas en los órganos animales. La primera hormona descubierta fue la adrenalina, por E. F. Vulpia, en la médula adrenal de los animales de experimentación



(1856), pero no encontró aplicación terapéutica, fue hasta que G. Oliver (1859) y J.J. Ael (1897) comprobaron sus efectos vasopresores. Kendall obtuvo en 1915 la tiroxina cristalina de un hidrolizado de tiroglobulina. A. Butenandt aisló la androsterona y la consideró la responsable de la actividad vigorizante de los extractos testiculares. La investigación con hormonas femeninas evidenciaba que la extirpación de los ovarios producía atrofia y pérdida sexual y que la implantación de ovarios en animales castrados los feminizaba, hasta que en 1929 la sustancia cristalina que descubrieron fue la progesterona. El empleo de corticoesteroides como antiinflamatorios potentes impulsó las investigaciones destinadas a sintetizar hormonas presentes en los órganos animales y la farmacia utiliza los principios sintéticos, más potentes que los productos naturales. El camino condujo al aislamiento de la insulina del páncreas y se inició en 1922, posteriormente para obtener la insulina se recurrió a la recombinación genética empleando ADN recombinante de *Escherichia coli*.

- **Antirretrovirales:** A finales de los setenta, la aparición del sarcoma de Kaposi entre jóvenes blancos de clase media hizo pensar que se estaba frente a una nueva enfermedad, esta fue llamada *síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA)*, los síntomas del nuevo mal de origen desconocido, eran la concurrencia de enfermedades oportunistas, la escasez de linfocitos T4 y la frecuente aparición del sarcoma de Kaposi. La nueva enfermedad se atribuyó a un virus que fue descubierto en 1983, se ha buscado una vacuna pero no ha resultado y la medicación consiste en inhibidores de proteasa de VIH, empleados desde 1996. La mayoría de los medicamentos de este tipo atacan el material genético. En el 2003, los inhibidores de la proteasa disponibles eran saquinavir, indinavir, ritonavir y nelfinavir, cabe mencionar que son aplicados en combinación con análogos nucleósidos. Los antirretrovirales son un ejemplo de la creciente complejidad y el elevado costo de la más moderna medicación.
- **Medicamentos de vanguardia:** Comprendidos entre el periodo de 1975-2004. La cimetidina fue el primer antisecretor gástrico eficaz contra la úlcera y amplió la medicación que se reducía a los antiácidos y a los derivados atropínicos, la ranitidina, famotidina, nizatadina y roxatidina tienen efectos parecidos y pertenecen al mismo grupo. La sibutramina (2001) es usado contra la obesidad al igual que el orlistat (1999), que reduce de forma selectiva la absorción digestiva de las grasas contenidas



en los alimentos. Para la hipertensión e insuficiencia cardiaca congestiva, se utilizan el captopril (1981) y el enapril. Para reducir los niveles de colesterol se utilizan los inhibidores competitivos de la enzima clave en el proceso de síntesis de colesterol, uno de estos es la lovastatina, el clorfibrato, gemfibrozilo, entre otros. El aciclovir es el principal antiviral tópico bloquea la ADN-polimerasa viral, la podofilitoxina se utiliza en verrugas venéreas (condiloma acuminado). Imiquimod es un agente tópico para el tratamiento de verrugas genitales y perianales causadas por el virus del papiloma humano (PVH). Para disfunción eréctil el sildenafil es el medicamento más popular. Como antibacterianos, los fármacos introducidos en los últimos 25 años pertenecen a los siguientes grupos: betaláctamicos, las fluoroquinolonas y los macrólidos. El fluconazol, el ketonazol son antifúngicos sistémicos por vía oral. Contra la osteoporosis están los bisfosfatados y el raloxifeno.

Gracias a toda la historia de los medicamentos se ha llegado a la época en la cual estos también entraron en la industrialización, aunque esto no fue fácil, debido a que se introdujeron muchos medicamentos inútiles y de gran publicidad. La industria farmacéutica del siglo XIX carecía de los controles de la industria del siglo XX, por que no ofrecían medicamentos seguros, eficaces y de calidad, que hoy en día si se disponen de ellos. Sin embargo no hay que olvidar que en el siglo XXI, la terapia génica permitirá realizar ensayos exclusivamente con los pacientes que comparten una configuración genética, para los que se diseñará un fármaco específico, mucho más seguro y eficaz.



CAPÍTULO III. ESTABILIDAD DE LOS MEDICAMENTOS

3.1 ESTABILIDAD

El término de **estabilidad** farmacéutica abarca varios conceptos, ante todo, es aplicado a la estabilidad química de un fármaco en la forma farmacéutica y esta es la interpretación más común. En el contexto de productos farmacéuticos, la estabilidad no debería ser considerada en el sentido de una definición de diccionario como “fijo” o “no que no presenta cambios”, pero si en el sentido de “un cambio controlado, documentado y aceptable”. (Cartensen, 1995)

La estabilidad es frecuentemente expresada en términos de vida media. La vida media del fármaco en la forma farmacéutica depende principalmente de las condiciones ambientales y del empaque; pero sobre todo de las propiedades físicas y químicas de los materiales afectados, por lo tanto la estabilidad, puede ser definida bajo tres categorías: química, física y estética. (Ghosh, 2005)

La estabilidad física sobre todo se refiere a las características visuales y organolépticas, mientras la estabilidad química va más allá de identificar los mecanismos de degradación. La excesiva temperatura, humedad, pH y oxidación son las cuatros amenazas más grandes a la vida química y física de los fármacos o medicamentos, además de que los efectos de éstas son las influencias más frecuentemente predecibles en la estabilidad de los medicamentos o principios activos. La mayor parte del tiempo, el cambio en la estabilidad física es un efecto indirecto de la estabilidad química. A menudo la degradación química toma lugar sin cambio en la apariencia, pero ocasiona la pérdida de potencia del principio activo en la forma farmacéutica. La administración de un medicamento con baja potencia a pacientes, puede no solo ser pobre en el requerimiento del beneficio farmacológico del fármaco, sino también puede recibir un producto de degradación no deseado del principio activo con un efecto farmacológico completamente diferente. (Ghosh, 2005)

Muchos fármacos son susceptibles a algunas formas de degradación, cuando son formulados ya sea en formas líquida o sólida. La degradación no solo conduce a disminuir la potencia del fármaco, en algunos casos, causa los cambios en la apariencia física de las



formas farmacéuticas, por ejemplo, la decoloración siguiendo la descomposición del fármaco. (Florence, 2006)

3.1.1 Factores que afectan la estabilidad de los medicamentos.

Como ya se mencionó los factores que afectan la estabilidad de los medicamentos o principios activos son químicos y físicos. Para determinar las vías que permitan prevenir la degradación de los fármacos en las formulaciones farmacéuticas, es importante identificar los factores que aceleran la descomposición de este proceso. La degradación en los medicamentos, debe ser examinada, para identificar los grupos químicos presentes en las clases de los fármacos que son particularmente susceptibles a un rompimiento químico. Una vez que la ruta de degradación ha sido identificada, se pueden tomar las precauciones para minimizar la pérdida de actividad. Algunos de los factores que afectan la estabilidad son comunes si el fármaco es un sólido, líquido o semisólido. (Ghosh, 2005)

La mayor parte de las formas farmacéuticas en el mercado son sólidas y las tabletas son las más utilizadas, por lo que es importante su estabilidad. Cuando se evalúa la estabilidad en la formulación de tabletas las propiedades físicas y químicas deben ser consideradas a fondo. Las causas químicas que causan el deterioro de las tabletas son la incompatibilidad, oxidación, reducción, hidrólisis, racemización, epimerización y deshidratación; entre los principales factores se incluyen la absorción de humedad, temperatura de almacenamiento, la presencia de luz y oxígeno. (Foye, 1988)

Debido a la gran variedad estructural de principios activos y la complejidad de las formulaciones, muchas clases de degradación de fármacos son posibles. (Lieberman, 1982)

Hidrólisis

Aunque las formas sólidas se estabilicen contra la hidrólisis por limitar el acceso de agua al fármaco, los compuestos que contienen enlaces éster o amida son todavía propensos a hidrólisis aún en la tableta. Los fármacos solubles en agua presentan en la forma sólida la posibilidad de disolverse en la humedad que tiene adsorbida el sólido en la superficie. El



fármaco puede ahora estar en un ambiente acuoso y descomponerse por vía de la hidrólisis, en las uniones éster o amidas en la molécula del fármaco y ser afectado por el pH de la humedad adsorbida en la superficie. Esto no es sorpresa, ya que la humedad es considerada uno de los factores más importantes que pueden ser controlados para minimizar la descomposición. (Florence, 2006)

El problema son los fármacos que son higroscópicos o se descomponen en productos higroscópicos, en este tipo de fármacos se prepara una sal menos higroscópica. En todos los casos, es importante minimizar el contenido de humedad durante la manufactura y almacenamiento del mismo. La correcta selección del empaque es también importante. (Florence, 2006)

Los fármacos que poseen un grupo acil también tienden a degradarse por reacciones de hidrólisis, los compuestos acil pueden ser ilustrados como sigue:

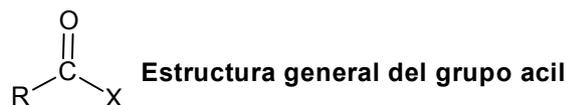


Figura 3.1 Grupo acil, susceptible a hidrólisis.

Fuente: (Lieberman, 1982)

El comportamiento de estos compuestos depende enormemente de la naturaleza de sus átomos o grupos X. Los principios activos que son susceptibles a este tipo de degradación, son los derivados de ácidos carboxílicos o que contienen grupos basados en esta parte, por ejemplo un éster, una amida, lactona, lactama, imida o carbamato, en todos estos casos, se trata de moléculas que forzosamente sufren hidrólisis (Figura 3.2). Los fármacos que contienen enlaces éster incluido el ácido acetilsalícílico (aspirina), la hidrólisis es usualmente una reacción bimolecular que involucra una ruptura acil-oxígeno.



Estructura	Clase química
$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{O}=\text{C}-\text{N}-\text{C}=\text{O} \\ \quad \\ \text{R} \quad \text{R} \end{array}$	imida
$\begin{array}{c} \text{R} \\ \\ \text{CH}-\text{C}=\text{O} \\ \quad \\ (\text{CH}_2)_n-\text{NH} \end{array}$	Lactama
$\begin{array}{c} \text{R} \\ \\ \text{CH}-\text{C}=\text{O} \\ \quad \\ (\text{CH}_2)_n-\text{O} \end{array}$	Lactona
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{RC}-\text{OR}' \end{array}$	Éster
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{RC}-\text{NH}_2 \end{array}$	Amida

Figura 3.2 Ejemplos de grupos susceptibles a hidrólisis.

Fuente: (Florence, 2006)

La reacción de hidrólisis podría involucrar la ruptura del enlace C-X en el grupo acil y transferirlo al agua, como lo muestra la figura 3.3

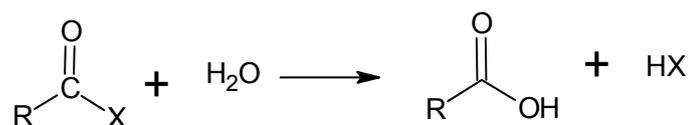


Figura 3.3 Hidrólisis del grupo acil. Fuente: (Lieberman, 1982)

Oxidación

Después de la hidrólisis la oxidación es el paso más común en la degradación química. Aunque, mientras la degradación hidrolítica de los fármacos ha sido estudiada bien a fondo, su degradación oxidativa ha recibido poca atención. En muchos casos, la hidrólisis y degradación oxidativa puede ocurrir simultáneamente, este proceso es eliminado por el



almacenamiento bajo condiciones anaerobias sin una investigación del mecanismo. (Florence, 2006)

Una de las principales razones es que el oxígeno no necesita estar en grandes cantidades, es decir son sólo trazas las que producen una significativa degradación. Las reacciones de oxidación como una reacción principal son raras en las formas farmacéuticas, pero cuando se presentan como un mecanismo principal, esto es un problema tanto para formular como para almacenar. (Lieberman, 1982)

Es importante señalar que la oxidación no puede pensarse sin la reducción. Las reacciones de oxidación/reducción involucran la transferencia o adición de uno o más átomos de oxígeno o hidrógeno o la transferencia de electrones o radicales. En compuestos inorgánicos la oxidación es la pérdida de electrones y la reducción es una ganancia de electrones. En cambio, en los compuestos orgánicos la oxidación es gobernada por el número de enlaces de carbono y oxígeno. Entre más número de enlaces carbono-oxígeno tenga la molécula es más oxidable, por ejemplo, al ser añadido el oxígeno, el aldehído es más oxidable que el alcohol. También en los compuestos orgánicos un cambio en la estructura molecular, por ejemplo, transferencia de un protón acompaña la transferencia de un electrón. (Lieberman, 1982)

La oxidación o pérdida de electrones de un átomo frecuentemente implica radicales libres y las subsecuentes reacciones en cadena posteriores. Los radicales libres son átomos o moléculas que tienen uno o más electrones con valencia no compartida. Se necesita sólo una cantidad muy pequeña de oxígeno para iniciar una reacción en cadena. Esto puede ser ilustrado como en la formación de radicales metil. (Fig. 3.4). Estos radicales son insaturados y realmente toman electrones de otras sustancias causando la oxidación.



Figura 3.4 Formación de radicales metil.

Fuente (Lieberman, 1982)



Los procesos de cadena de radicales libres consisten de tres reacciones simultáneas: iniciación, propagación y terminación. La autooxidación que involucra un proceso en cadena de radicales libres es la forma más común de degradación oxidativa en formulaciones de tabletas. La mayoría de las reacciones de autooxidación involucra al oxígeno molecular, es espontánea y procede lentamente a temperatura ambiente, requiere de sólo pequeñas cantidades de oxígeno para iniciar la reacción, que es catalizada por iones de metales pesados que poseen un valencia de 2 ó más, estos metales reducen la longitud del paso de la inducción e incrementan la velocidad máxima de oxidación por el aumento de la velocidad de formación de radicales libres. La iniciación puede ser vía radicales libres, formados de compuestos orgánicos por la acción de la luz, calor o transición de metales como el cobre y hierro que están presentes en trazas en casi todos los amortiguadores. La velocidad de las reacciones de autooxidación depende de la temperatura, radiación, oxígeno y concentración de fármaco en adición a la catálisis. (Lieberman, 1982)

Otro aspecto es que las reacciones de oxidación al ser influenciadas por luz e iones metálicos (cobre, hierro, cobalto y níquel) muchos fármacos forman productos coloreados o producen olores fuera de lo objetable. Los fármacos que son susceptibles a la oxidación (pueden ser considerados algunos excipientes), son aquellos que tienen grupos funcionales que son particularmente sensibles a la oxidación, entre estos se encuentran los esteroides y esteroles, ácidos grasos poliinsaturados, antibióticos poliénicos, fenotiazinas, grupos como el nitrato de econazol y nitrato de miconazol, etc. (Florence, 2006)

Fotólisis

Muchos componentes farmacéuticos son degradados cuando son expuestos a la luz. La fotólisis es un fenómeno de superficie y en muchos casos el interior de la tableta puede no ser afectado. Sin embargo, muchas variables pueden ser involucradas en la fotólisis por ejemplo, la intensidad y longitud de onda de la luz, tamaño, forma, composición y color del contenedor. (Lieberman, 1982)

La reacción fotoquímica primaria ocurre cuando la longitud de onda proveniente de la luz está dentro del rango de absorción del fármaco (usualmente dentro del rango ultravioleta, a



no ser que el fármaco sea colorido), a modo que la molécula del fármaco por sí misma absorba radiación y se degrade. La fotodegradación puede ocurrir también con fármacos que no pueden absorber directamente la radiación incidente, sino como consecuencia de absorción de la radiación por excipientes en la formulación (fotosensibles), que trasladan la energía absorbida al fármaco, causando su degradación. La evaluación de la fotoestabilidad de un producto es necesario considerarla al final de la formulación, en vez de sólo el fármaco. Aunque sea difícil predecir si los fármacos son propensos a fotodegradación, hay ciertas funciones químicas que se espera que produzcan fotoreactividad, aquí se incluyen las funciones carbonil, nitroaromáticos y N-óxido, aril halidos, alquenos, polienos y sulfidos. Los mecanismos de fotodegradación son de tal complejidad que han sido elucidados totalmente solo pocos casos. (Florence, 2006)

Como resultado puede haber pérdida de potencia del fármaco, frecuentemente acompañada por cambios en la apariencia del producto, como decoloración o formación de precipitados en formas líquidas. La fotodescomposición puede ocurrir no solo durante el almacenamiento, sino también durante el uso del producto. (Florence, 2006)

Polimerización

La polimerización es el proceso por el que dos o más moléculas de fármacos combinados forman una molécula compleja. (Florence, 2006)

Temperatura

El efecto del cambio de temperatura en la estabilidad de la forma sólida puede ser complicado por muchas posibles razones. El fármaco o uno de los excipientes puede, por ejemplo, fundirse o cambiar a su forma polimórfica cuando la temperatura es incrementada, o perder el agua que esta contenida a altas temperaturas. (Florence, 2006)



Racemización

La racemización o isomerización es un proceso por el cual un fármaco ópticamente activo cambia a otro ópticamente inactivo, en una mezcla de formas dextro y levo. Esta reacción de degradación es importante porque algunas formas activas son terapéuticamente efectivas en ciertas formas ópticas y los isómeros pueden tener diferente efecto biológico o no tener ninguna actividad farmacológica. En general la racemización de un compuesto parece depender de un grupo funcional unido a un carbón asimétrico, con grupos aromáticos que tiende a acelerar la racemización. (Lieberman, 1982)

Incompatibilidad de los excipientes.

Las reacciones de degradación sólido-sólido o con excipientes en las tabletas son reportadas en muchos casos. La detección de tales interacciones de excipientes o incompatibilidades es analizada por los estudios de preformulación de tabletas. (Lieberman, 1982)

Las formas sólidas son sistemas sólidos heterogéneos por el cual los ingredientes activos tienden a descomponerse a una velocidad más lenta que los sistemas heterogéneos líquidos o sistemas homogéneos. Cuando las formulaciones en tabletas son complejas, la reacción de degradación puede ser complicada por la posible interacción de los ingredientes activos e inertes en la formulación. Una de las principales vías en las que los excipientes provenientes de forma farmacéutica pueden afectar la degradación del fármaco, es por el incremento en el contenido de humedad en la preparación. Sin embargo si es alta la humedad tiende a afectar la estabilidad, que dependerá de que tan fuerte es la unión en las moléculas del fármaco y la humedad ambiental que entre en contacto con el fármaco. (Florence, 2006)

Los excipientes presentes en las formulaciones de tabletas pueden tener un impacto en la fotoestabilidad del producto, debido a que si el excipiente no es estable a la luz se degrada y puede afectar al fármaco. (Florence, 2006)



3.2 NORMAS PARA LA ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS.

En México existe una Norma para la estabilidad de medicamentos esta es la NOM-073-SSA1-2005, Estabilidad de fármacos y medicamentos. Esta norma establece los requisitos de los estudios de estabilidad que se deben efectuar a los fármacos y medicamentos que se comercialicen en México.



CAPÍTULO IV. LEGISLACIÓN

Muchas de las actividades humanas generan grandes cantidades de residuos y la acumulación de estos representa un problema de serias dimensiones, debido que al no contar con la capacidad adecuada para su tratamiento, se convierten en contaminantes generando un impacto ambiental importante.

Los problemas asociados con los residuos peligrosos han sido elementos cruciales para el establecimiento de regulaciones nacionales que tienen como fin reducir la generación de este tipo de residuos y el darles un tratamiento o disposición adecuados. Las regulaciones han contribuido enormemente en promover la innovación tecnológica tanto de los procesos de producción con el fin de disminuir la generación de residuos, como de las tecnologías para recuperar, reciclar, tratar o eliminar estos residuos.

4.1 Legislación en México

México no ha sido la excepción en el campo de tratamiento de residuos y lo ha reflejado en su política pero sobre todo en su legislación ambiental, tratando de acelerar el paso para fortalecer la capacidad institucional con el objetivo de consolidar el marco normativo y hacerlo cumplir.

La Ley General del Equilibrio Ecológico y Protección al Ambiente (LGEEPA), define como **residuo** a cualquier material generado en los procesos de extracción, beneficio, transformación, producción, consumo, utilización, control o tratamiento cuya calidad no permita usarlo nuevamente en el proceso que lo generó.

La NOM-052-SEMARNAT-2005, establece que un residuo es peligroso en cualquier estado físico, cuando este se encuentra enlistado en esta norma o presente las características CRETIB, es decir de Corrosivo, Reactivo, Explosivo, Tóxico ambiental, Inflamable y/o Biológico-Infecioso, y que por su forma de manejo pueden representar un riesgo para el equilibrio ecológico, el ambiente y la salud de la población en general.

Distintos países y organismos internacionales han establecido clasificaciones y listados diferentes de residuos peligrosos. Sin embargo, hay cierta coincidencia en aquéllos de elevada peligrosidad para la salud o el ambiente.

4.1.1 Ley General de Equilibrio Ecológico y Protección al ambiente (LGEEPA)

En México, el control ambiental se encuentra regulado, por la Ley General de Equilibrio Ecológico y Protección al Ambiente. Entre los puntos importantes en materia de residuos peligrosos se encuentran los siguientes:

- Garantizar el derecho de toda persona a vivir en un medio adecuado para su desarrollo, salud y bienestar, protegiendo los ecosistemas, mediante la prevención de la generación residuos peligrosos. Esto lo logra regulando las actividades altamente riesgosas de establecimientos industriales, comerciales o servicios que generen o manejen materiales con características CRETIB.
- La regulación de materiales o residuos peligrosos se dispondrá según corresponda, su uso, recolección, almacenamiento, transporte, reuso, reciclaje, tratamiento y disposición final.
- Fomentar esta ley y normas oficiales mexicanas establecidas para tener mecanismos y procedimientos que hagan un manejo eficiente desde el punto de vista ambiental y económico.
- Obligaciones a cumplir ya sea de quienes generan los residuos, como los que prestan el servicio para este fin, de manera que sea eficaz su gestión.
- En caso de que sean residuos peligrosos y no se tenga una técnica factible o su reciclamiento no sea económico, se permite confinarse, también específica que esta prohibido el confinamiento de residuos peligrosos líquidos.
- Prohíbe la entrada de residuos peligrosos en México, cuando ésta no fue permitida en el país de origen.

Se menciona en el artículo 6 de esta ley que cuando así se requiera de acuerdo con la Ley Orgánica de Administración Pública Federal u otras aplicables, se puede dejar intervenir a otras dependencias para coordinarse juntas.



En el capítulo II de esta ley se distribuye la responsabilidad del manejo de residuos.

Las facultades de la *Federación*, de acuerdo con esta ley son la “regulación y el control de las actividades consideradas como altamente riesgosas y de la generación, manejo y disposición final de materiales y residuos peligrosos para el ambiente o los ecosistemas, así como para la preservación de los recursos naturales”

El artículo 7, hace referencia de que corresponde a los *Estados*, “la regulación de los sistemas de regulación transporte, almacenamiento, manejo, tratamiento y disposición final de los residuos sólidos e industriales que no estén considerados como peligrosos”

El artículo 8, es para los *municipios*, en el que se menciona que “La aplicación de las disposiciones jurídicas relativas a la prevención y control de los efectos sobre el ambiente ocasionados por la generación, transporte, almacenamiento, manejo, tratamiento y disposición final de los residuos sólidos e industriales que no estén considerados como peligrosos.”

El artículo 151, dice: “La responsabilidad del manejo y disposición final de los residuos peligrosos corresponde a quien los genera. En el caso de que se contrate los servicios de manejo y disposición final de los residuos peligrosos con empresas autorizadas por la Secretaría y los residuos sean entregados a dichas empresas, la responsabilidad por las operaciones será de éstas independientemente de la responsabilidad que, en su caso, tenga quien los generó”

La legislación ambiental considera a los medicamentos caducos residuos peligrosos como a continuación se menciona.

Reglamento para los residuos peligrosos, proveniente de LGEEPA (Capítulo III, artículo 41):
“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 más 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.”

En la norma NOM-052-SEMARNAT-2005, se menciona que existen residuos peligrosos resultado del desecho de productos fuera de especificación o caducos.

En una de las listas de esta norma (Clasificación por tipo de residuos, sujetos a condiciones particulares de manejo), menciona que los medicamentos fuera de especificaciones o caducos que no aparezcan en los listados 3 y 4 de la norma, así como los residuos de la producción de farmoquímicos y medicamentos que contengan constituyentes tóxicos de los listados 3 y 4 de esta norma, es un residuo peligroso.

Por lo anterior la LGEEPA y la NOM-052-SEMARNAT-2005, coinciden que los medicamentos son residuos peligrosos.

4.1.2 Ley General de Salud

La Secretaría de Salud esta siempre relacionada con la vigilancia en el manejo de residuos peligrosos, por el riesgo que representa al medio ambiente y sobre todo la salud humana. Precisamente por estos motivos es la principal encargada de regular personalmente el control de cualquier tipo de residuo farmacéutico.

Esta ley considera insumos para la salud: Los medicamentos, sustancias psicotrópicas, estupefacientes y las materias primas y aditivos que intervengan en su elaboración. También hace mención de prohibir la descarga de aguas residuales sin el tratamiento, para satisfacer los criterios sanitarios, así como de residuos peligrosos que conlleven riesgos para la salud pública, a cuerpos de agua que se destinan para uso o consumo humano.

La ley General de Salud en la sección sexta del capítulo primero, menciona que hay que destruir los insumos que contengan estupefacientes o psicotrópicos. Para el caso de antineoplásicos, hormonas, betaláctamicos, cefalosporínicos, inmunodepresores, hemoderivados, biológicos virales y biológicos microbianos, antes de su disposición final

deberán ser inactivados, excepto si son incinerados, de tal manera que no originen riesgo a la salud.

4.2 Legislación en Estados Unidos

El Código de Regulaciones Federales (CFR, por sus siglas en inglés), de Estados Unidos, es el encargado de identificar aquellos residuos sólidos los cuales son sujetos a regulación como residuos peligrosos, en el capítulo 40, parte 261 de este código, es referido a la Protección al ambiente.

- Considera que un residuo es peligroso si presenta las características de inflamable, corrosivo, reactivo y tóxico.
- Se ha encontrado ser mortal para los seres humanos en bajas dosis o hay ausencia de datos sobre toxicidad humana, se ha comprobado que tiene una exposición oral de LD₅₀ (rata) de menos de 50 mg/Kg, una inhalación LC₅₀ de toxicidad (rata) de menos de 2 mg/L; o una absorción cutánea LD₅₀ de toxicidad (conejo) de menos de 200 mg/Kg o de otro modo es capaz de causar o contribuir significativamente a un aumento irreversible, incapacitante reversible, enfermedad.
- Contiene cualquiera de los constituyentes tóxicos que figuran en el anexo VIII, en el cual se ha demostrado por medio de estudios científicos que han mostrado efectos tóxicos, cancerígenos, mutagénicos o teratogénicos sobre los seres humanos y otras formas de vida.

En otras palabras sólo los medicamentos que contienen uno o más de los compuestos que se encuentran en el anexo VIII, o con las características ya mencionadas son considerados peligrosos. La EPA (Agencia de Protección al medio ambiente de EUA, siglas en inglés), toma la definición del CFR en cuanto a residuos peligrosos, también determina que solo algunos residuos son peligrosos si estos están incorporados dentro de listas publicadas por el CFR.

La EPA menciona que los medicamentos que consideran peligrosos son los que ejercen efectos biológicos que son considerados peligrosos, en primer lugar sólo se centra la

atención en los utilizados para tratar cáncer, sin embargo existen otros que presentan perfiles de toxicidad, lo que impulsó a la Sociedad Americana de Farmacia Hospitalaria (ASHP) a definir una clase de agentes como “medicamentos peligrosos”; más específicamente a los antineoplásicos y no antineoplásicos peligrosos.

La OSHA (Occupational Safety and Health Administration) y la ASHP describen cuatro características de los fármacos en el manual técnico de OSHA, por lo cual se les podría considerar peligrosos:

- Genotoxicidad
- Carcinogenicidad
- Teratogenicidad o deterioro de la fertilidad
- Órganos dañados u otras manifestaciones tóxicas a bajas dosis experimentales en animales o pacientes en tratamiento.

Que coinciden con las características mencionadas en el CFR. En la tabla 4.1, se muestra una lista de medicamentos considerados peligrosos por algunas instituciones.

Sin embargo respecto a los medicamentos caducos no menciona nada y no son considerados en la legislación de Estados Unidos.



Tabla 4.1. Fármacos considerados peligrosos por la OSHA

Fármaco	Institución
Altretamina	C
Aminoglutetimida	A
Busulfan	ABC
Clorambucilo	ABCE
Cloramfenicol	E
Ciclofosforina	E
Dietilestilbestrol	BE
Estradiol	B
Fluorouracil	ABC
Interferon-A	BC
Lumostina	ABCD
Procarbicina	ABCE
Mitomicina	ABC
Testolactona	BC
Zidovudina	D

Fuente: Modificado de http://www.osha.gov/dts/osta/otm/otm_vi/otm_vi_2.html#app_vi:2_2

A: The National Institutes of Health, Clinical center Nursing Department

B: Antineoplastic drugs in the *Physicians' Desk Reference*

C: American Hospital Formulary, Antineoplastics

D: Johns Hopkins Hospital

E: International Agency for Reserarch on Cancer

4.3 Organización Mundial de la Salud

La Organización Mundial de Salud (OMS, 1999), no considera que los medicamentos caducos representen una grave amenaza para la salud pública y para el ambiente. Sin embargo, si son eliminados inadecuadamente quizá lo sean, ya que pueden contaminar los abastecimientos de agua o fuentes locales que son usadas por las comunidades o fauna en los alrededores. También menciona que pueden caer los medicamentos en las manos de

personas que buscan en los basureros, roban de los depósitos que puede dar lugar a la reventa de estos, o en todo caso caer en manos de niños.

Los medicamentos caducos se consideran peligrosos, debido a que pasada su fecha de caducidad, la mayoría de las preparaciones farmacéuticas pierden eficacia, peor aún desarrollar un perfil diferente y adverso al organismo. Pero es importante reiterar, que son relativamente inocuas para el ambiente, no representan graves peligros para el público o el ambiente a menos que sean manipuladas imprudentemente. (OMS, 1999)

La OMS (1999), establece que los fármacos que deben considerarse desechos son:

- Todos los medicamentos caducos
- Todos los jarabes o gotas para ojos en recipientes no sellados (aunque no hayan caducado)
- Todos los fármacos que deben manipularse en una cadena de frío y que se echaron a perder por falta de refrigeración (por ejemplo: insulina, hormonas de polipéptidos, gammaglobulina y vacunas)
- Todos los comprimidos y cápsulas sueltos o a granel. Si no han caducado, sólo podrán utilizarse si el envase está todavía sellado, adecuadamente rotulado o dentro de paquetes originales de plástico transparente.
- Todos los tubos no sellados de cremas, ungüentos, etc. (aunque no hayan caducado).

CAPÍTULO V: ANALGÉSICOS

5.1 PROPIEDADES

El dolor, la fiebre e inflamación son distintas respuestas fisiológicas que pueden ocurrir independientemente y que están frecuentemente relacionadas en como el cuerpo monta una respuesta de defensa contra un daño. Cada una de estas señales son importantes, ya que por lo general provienen de un tejido u órgano dañado, lo que permite guiar a el médico en el diagnóstico y tratamiento del padecimiento ocasionado por el mismo. Ha sido considerable el progreso del entendimiento del dolor y la inflamación así como la relación entre uno y otro. Esto cada vez aparenta que el sistema nervioso y periférico es capaz de causar la producción de mediadores los cuales atraen y activan células inflamatorias, así iniciando o amplificando una respuesta inflamatoria.

El dolor acompaña a la mayoría de las enfermedades y el alivio de éste es importante en la terapéutica. Durante siglos se ha fracasado al tratar de englobar en una sola definición y se han propuesto un gran número de definiciones de él, debido a la enorme complejidad, multitud de aspectos y variantes que presenta el dolor; todos sabemos a que nos referimos cuando hablamos de que es el dolor y sin embargo no significa lo mismo para ninguno de nosotros. El dolor no es sólo indicativo de un padecimiento físico, sino también involucra un fuerte componente mental y emocional.

Debido a que existen varios tipos de dolor (fulgurante, sordo, continuo, punzante, cortante, urente (que quema), etc.) y muchas sus causas (lesiones, trastornos orgánicos o enfermedades), por estas razones la definición de este término no ha sido por completo satisfactoria. (Hardman, 2003)

En el lenguaje psicológico, el dolor es definido como un tipo particular de experiencia sensitiva diferenciada por el tejido nervioso de sensaciones, como el tacto, la presión, el calor y el frío. (Gennaro, 2003).



El Diccionario de la Lengua Española en la vigésima segunda edición el dolor es definido como (Del lat. *Dolor,-oris*) m. “Sensación molesta y aflictiva de una parte del cuerpo por causa interior o exterior, m. sentimiento de pena o congoja.”

De acuerdo con la definición de la Internacional Asociación para el estudio del **dolor** “es una sensación desagradable y experiencia emocional asociada con el actual o potencial tejido dañado, o descrito en términos de tal daño”.

De acuerdo a la situación clínica, el dolor puede clasificarse como agudo y crónico. El dolor agudo es inducido por un trauma, daño de tejido o enfermedad y ha sido bien definida la localización y el curso del tiempo. El dolor crónico es más complejo en naturaleza y sobre el contenido en los componentes inflamatorios. El dolor crónico es a menudo una pesada carga para el paciente e induce deterioro físico, psicológico y social. (Friderichs, 2003)

El punto en el cual los estímulos sensitivos son percibidos como nocivos y desagradables, recibe el nombre de **umbral del dolor**, si está elevado se necesitará más estímulo para experimentar dolor y si el umbral disminuye menos estímulos inducen una experiencia dolorosa. Es por esto que los medicamentos utilizados para aliviar el dolor elevando el umbral del dolor, sin alterar la conciencia ni otras modalidades sensitivas son los **analgésicos**. Además de que algunos analgésicos también poseen propiedades antiinflamatorias y antitérmicas. (Gennaro, 2003)

Este grupo es tan ampliamente recetado que la OMS los incluyó en su lista de medicamentos esenciales, como lo muestra la tabla 5.1.

Tabla 5.1. Lista de medicamentos esenciales de la OMS.

ANALGÉSICOS, ANTIPIRÉTICOS, ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS, ANTIGOTOSOS Y ANTIRREUMÁTICOS MODIFICADORES DE LA ENFERMEDAD	
Analgésicos no opiáceos y antiinflamatorios no esteroideos	
Ácido acetilsalicílico	Comprimidos: 100-500 mg. Supositorios: 50-150 mg.
Ibuprofeno	Comprimidos: 200 mg; 400mg



Paracetamol*	Comprimidos: 100-500 mg. Líquido oral: 125mg/5ml Supositorios: 100mg. *Medicamento no recomendado como antiinflamatorio, pues no se ha demostrado que sea beneficioso como tal.
Analgésicos opiáceos	
Codeína	Comprimidos: 30mg (fosfato).
Morfina	Comprimidos: 10 mg (sulfato de morfina) Comprimidos (liberación prolongada): 10 mg; 30 mg; 60 mg (sulfato de morfina) Inyección: 10 mg (clorhidrato de morfina o sulfato de morfina) en ampollas de 1 ml. Líquido oral: 10 mg (clorhidrato de morfina o sulfato de morfina)/5 ml.
Antigotosos	
Alopurinol	Comprimidos: 100 mg.
Antirreumáticos modificadores de la enfermedad	
Cloroquina	Comprimidos: 100 mg; 150 mg (como fosfato o sulfato)
Lista complementaria	
Azatioprina	Comprimidos: 50 mg.
Metotrexato	Comprimidos: 2,5 mg (como sal sódica)
Penicilamina	Cápsula o comprimidos: 250 mg.

Fuente: Modificado de la lista Modelos de medicamentos esenciales de la OMS, 2007.

Los compuestos que son usados para el tratamiento del dolor, inflamación y fiebre son clasificados en tres grupos de acuerdo a su modo de acción. (Gennaro, 2003)

- a) Analgésicos opioides
- b) AINEs o que tienen acción antipirética o antiinflamatoria.
- c) Compuestos de oro.

Para fines de este trabajo solo se describirán los dos primeros.



5.1.1 Analgésicos opioides.

En este grupo se encuentran las drogas más potentes y útiles clínicamente que involucran la depresión de sistema nervioso central (SNC). Son derivados de exudados del opio de la amapola o relacionados con compuestos activos de esta planta. Su uso principal es como analgésicos aunque pueden tener otros usos. (Gennaro, 2003)

Los opioides han sido una parte fundamental en el tratamiento del dolor durante miles de años y hoy en día lo siguen siendo, ya que ejercen sus efectos terapéuticos imitando la acción de los péptidos endógenos en los receptores de opioides, es decir los efectos sobre neuronas locales y circuitos reguladores del dolor intrínsecos que conducen analgesia y otros efectos terapéuticos, así como efectos secundarios indeseables. (Hardman, 2003)

El principal efecto del grupo de opioides o también llamados “analgésicos de acción central” es en el SNC, aunque actualmente con recientes investigaciones indican que existen componentes de acción periférica. Dentro del cuerpo existe un sistema de opioides endógenos, que es el más importante en el sistema de control de dolor y los opioides son poderosas herramientas para el tratamiento de situaciones severas de dolor. (Friderichs, 2003)

El sistema de péptidos opioides endógenos o endomorfina tiene una complejidad molecular, bioquímica y anatomía difundida y diversidad. Se han identificado tres familias distintas de péptidos opioides clásicos: encefalinas, endorfinas y dinorfinas; cada una se deriva de un polipéptido precursor distinto y tiene distribución anatómica característica. (Hardman, 2003)

Las diversas funciones de este sistema comprenden la participación sensitiva, notoria en respuestas inhibitoras a estímulos dolorosos; una participación reguladora de las funciones gastrointestinales, endocrina y del sistema nervioso autónomo, una participación emocional, evidente en las potentes capacidades de recompensa y adictivas de los opioides, y una función cognoscitiva en la regulación del aprendizaje y la memoria. Este sistema es complejo y delicado, con gran diversidad de ligandos endógenos (más de una docena), aunque solo



hay cuatro receptores principales, que se identificaron gracias a estudios de unión a receptor y clonación los cuales son denominados como μ , κ , σ y δ . (Hardman, 2003)

Los alcaloides del opio, importantes desde el punto de vista farmacéutico, generalmente se dividen en dos grupos químicos. Los derivados de la isoquinolina que son en general antiespasmódicos, como la papaverina y la narcotina y los derivados de fenantrino como la morfina y la codeína, que son analgésicos y narcóticos. (Gennaro, 2003)

Es bien sabido que los opioides como la heroína y la morfina, ejercen sus efectos al imitar a los péptidos opioides endógenos. La morfina es la droga más conocida de este grupo, es un analgésico potente, pero también posee numerosas propiedades útiles diferentes, se utiliza para inducir el sueño en presencia de dolor, controla la diarrea, suprime la tos, alivia la disnea y facilita la anestesia. Sin embargo, tiene efectos negativos en el paciente como son el deprimir la respiración, aumentar los espasmos intestinales no propulsivos, disminuir la peristalsis del intestino delgado y grueso; causar náuseas y vómito, pero el efecto que es la causa de su limitado uso es que al utilizarse por largos periodos se desarrolla tolerancia al efecto analgésico por lo que la dosis debe subir periódicamente lo que conlleva a desarrollar tolerancia y dependencia física, combinados con euforia, reanudan el consumo excesivo y adicción por los pacientes susceptibles. (Gennaro, 2003)

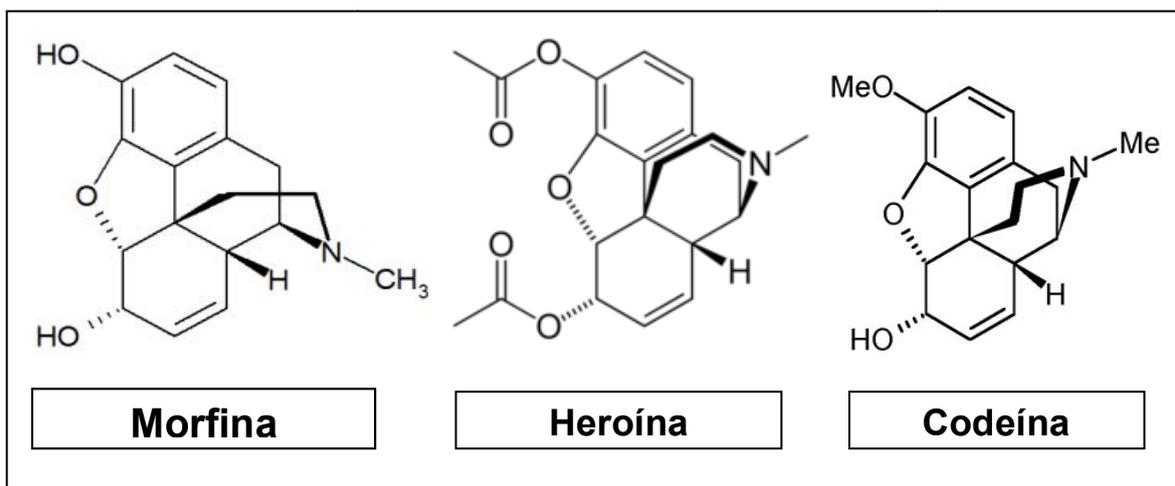


Figura 5.1. Estructura de algunos opioides. Fuente: (Hardman, 2003)



5.1.2 Analgésicos, antiinflamatorios y antipiréticos o AINEs

En 1971, se conoció un grupo de fármacos semejantes a la aspirina conocidos como Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs o NSAID por sus siglas en inglés), también son llamados “analgésicos periféricos” o “analgésicos débiles”. Los medicamentos analgésicos, antipiréticos y antiinflamatorios constituyen un grupo muy heterogéneo de compuestos que casi nunca tienen relación química alguna (casi todos son ácidos orgánicos), pero que comparten algunas actividades terapéuticas y efectos adversos; y que a diferencia de los opioides no tienen un potencial adictivo significativo. En las últimas décadas se ha demostrado que estos fármacos afectan el metabolismo químico y celular del proceso inflamatorio. (Gennaro, 2003)

La mayoría de estos compuestos actúan sobre el dolor, la fiebre e inflamación por lo que se han utilizado ampliamente para dolores y molestias menores, cefaleas y malestar general que acompaña a las enfermedades febriles y para aliviar los síntomas de la fiebre reumática, la artritis, la gota, gripe y otros trastornos musculoesqueléticos.

Los AINEs son compuestos con un predominante mecanismo de acción periférica. Se piensa que el aspecto más importante del mecanismo de acción de casi todos los AINEs utilizables hoy en día, es inhibir las actividades de la ciclooxigenasa 1 y 2; y con ella la síntesis de prostaglandinas y tromboxanos, pero no es el único, debido a que se suponen otros mecanismos ampliamente desconocidos. La inhibición del control del proceso del dolor puede darse en la periferia en el nivel de nociceptores o aferentes primarios, siendo estas las regiones donde actúan los AINEs. (Friderichs, 2003)

El número de AINEs va en aumento, la mayor parte de los nuevos AINEs que no son salicilatos tienen propiedades farmacológicas similares, con algunas diferencias en sus propiedades farmacocinéticas. Las diferencias entre estos medicamentos son encontradas en niveles de dosis, duraciones de acción, y la incidencia de úlcera gástrica. (Gennaro, 2003)



5.1.2.1 Mecanismo de acción

El principal mecanismo de acción de los AINEs para inhibir el dolor parece ser la inhibición de la síntesis de prostaglandinas por bloqueo de la actividad de la enzima precursora, la ciclooxigenasa (COX). Sus acciones sobre las prostaglandinas probablemente expliquen muchos de los efectos colaterales de los AINEs: aunque en general, hay pequeñas diferencias entre la eficacia de los diferentes AINEs, debido a que algunos pacientes pueden responder a un agente mejor que a otro. (Gennaro, 2003)

En 1934, Von Euler en Suecia descubrió un grupo de ácidos grasos polisaturados que tenían un gran efecto sobre el músculo liso, la presión arterial, mediar la inflamación, proteger contra úlceras y regular la reproducción. Estos fueron aislados del fluido seminal, vesículas seminales y próstata, nombrándolos **prostaglandinas**. (Nogrady, 1988). En 1975, también fueron descubiertos los metabolitos más potentes de este ácido graso, los tromboxanos (TXA) y prostaciclina (PGI₂).

Las prostaglandinas (figura 5.2) son derivados del ácido prostanoico, un ácido graso de 20 átomos de carbono que contienen un anillo de ciclopentano y se forma a partir de ácido araquidónico por la enzima denominada ciclooxigenasa de ácido graso (COX) o prostaglandina H sintetasa. (Williams, 2008)

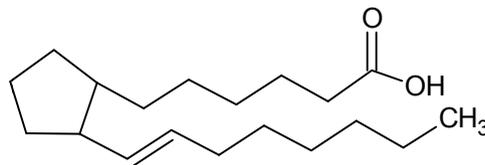


Figura 5.2 Estructura general de las prostaglandinas.

Fuente: (Williams, 2008).

Las prostaglandinas están implicadas en muchos procesos fisiológicos como broncodilatador (PGE₂) y broncoconstrictor (como PGD₂, la PGF₂α y el TXA₂). Las prostaglandinas también influyen en el mantenimiento de la función normal del riñón, en la agregación plaquetaria, realiza un papel importante en la protección gástrica y en la reproducción, pero su papel más importante radica en la inflamación, la producción de dolor y fiebre. Estas propiedades se encuentran resumidas en la tabla 5.2. (Avendaño, 2001)



Las prostaglandinas pertenecen a la clase de los eicosanoides, un miembro del grupo de los autocoides derivados provenientes de los fosfolípidos membranales. Al grupo de los eicosanoides pertenecen además de las prostaglandinas los tromboxanos, prostaciclina y leucotrienos. Los eicosanoides son importantes mediadores en el dolor e inflamación principalmente a hiperalgesia por sensibilización de las fibras nerviosas y fiebre. (Williams, 2008)

La prostaglandina E_1 es conocida por ser un potente pirógeno (agente causante de la fiebre) y la PGE_2 causa dolor, edema, eritema (enrojecimiento de la piel) y fiebre. Las prostaglandinas endoperoxidasas (PGG_2 y PGH_2) pueden también producir dolor e inhibición de su síntesis así se puede explicar la acción de los AINEs. (Nogrady, 1988)

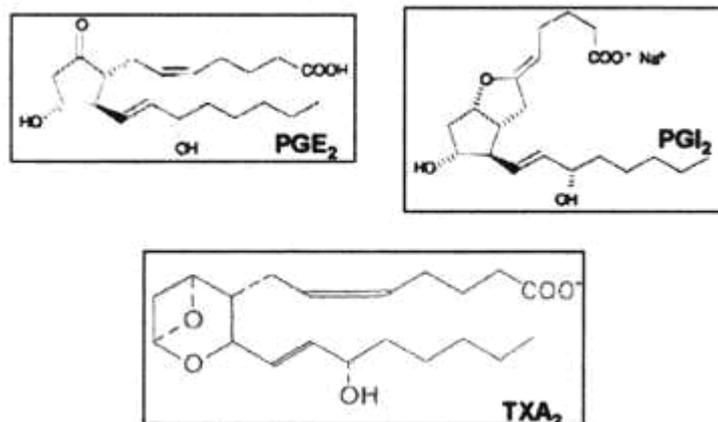


Figura 5.3 Estructura de las prostaglandinas más importantes.

Fuente: (Domínguez, 2006)

Tabla 5.2 Relación de la función fisiológica de las prostaglandinas y la ciclooxigenasa.

Prostaglandina	Regulación fisiológica de COX-1	Respuesta inflamatoria expresada por COX-2
PGE ₂	Protección gastrointestinal	Otros mediadores químicos: Inflamación Dolor Fiebre
PGI ₂	Protección gastrointestinal Función plaquetaria Regulación del flujo sanguíneo Función renal	
TXA ₂	Función plaquetaria Regulación del flujo sanguíneo	

Fuente: Modificado de (Álvarez L., *et. al.*, 2004)

La síntesis de prostaglandinas ocurre de modo gradual por un complejo de enzima microsómicas de distribución muy amplia. La primera enzima en la vía de la síntesis es la sintetasa del endoperóxido de prostaglandina, llamada también ciclooxigenasa del ácido graso (COX). La ciclooxigenasa es la enzima clave en la conversión de ácido araquidónico proveniente de los lípidos de la membrana celular a prostaglandinas y otros eicosanoides (fig. 5.4) (Goodman & Gilman, 2003)

Las prostaglandinas derivadas del ácido araquidónico llevan el subíndice 2 y son las más importantes en los mamíferos. Las prostaglandinas G y H son químicamente inestables, pero por acción enzimática se transforman en diversos productos, que incluyen PG1, TXA, PGE, PGF y PGD. El endoperóxido PGH₂ también es metabolizado en dos compuestos inestables y fuertemente activos. El tromboxano A₂ (TXA₂) es formado por la sintetasa del tromboxano. La PGI₂ es formada a partir de PGH₂ por la sintasa de prostaciclina. (Hardman, 2003)

Los AINEs actúan principalmente bloqueando la cascada de la conversión de ácido araquidónico a prostaglandinas por inhibición de la ciclooxigenasa (COX), pero no suprimen las vías de la lipooxigenasa ni la formación de leucotrienos.



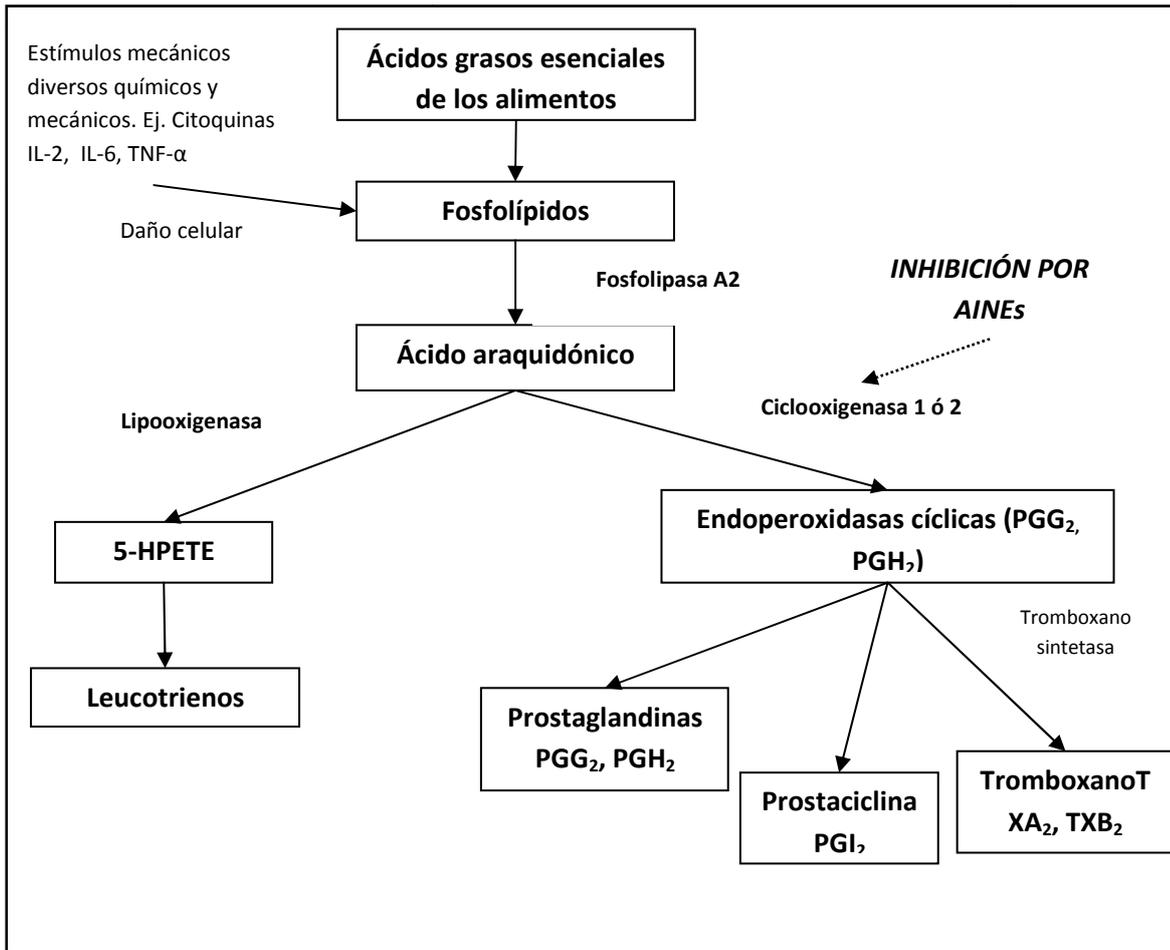


Fig. 5.4 Esquema de la biosíntesis de prostaglandinas (PG), tromboxanos (TX) y leucotrienos provenientes de la cascada del ácido araquidónico, consecuencia del daño celular. HPETE: ácidos hidroperoxieicosatetraenoico

Fuente: Modificado de (Friderichs, 2003)

La COX existe en dos diferentes isoformas caracterizadas por diferentes modelos de expresión. COX-1 es expresada constitutivamente en muchas células del cuerpo y responde principalmente para la producción de eicosanoides en cantidades normales de las funciones fisiológicas. La expresión de COX-2 es inducida durante la inflamación por algunos factores séricos, como citocinas, factores de crecimiento y endotoxinas; se piensa que es responsable de la producción de eicosanoides en condiciones de inflamación relacionados con la fiebre y el dolor. Además la COX-2 es expresada en el sistema nervioso central y podría jugar un papel en el proceso de dolor. Muchos antiinflamatorios no esteroideos, como



la aspirina, inhiben ambas formas y por ello producen irritación e incluso úlceras de estómago. (Avendaño, 2001)

Una tercera isoforma de COX, COX-3, ha sido recientemente reportada. Así la identificación de esta tercera isoforma puede ser de importancia, aunque COX-3 es de inhibición selectiva por fármacos analgésicos/antipiréticos y es potencialmente inhibida por algunos AINEs. La inhibición de COX-3 puede representar el mecanismo central por el cual el acetaminofén reduce el dolor y la fiebre (Williams, 2008)

La ciclooxigenasa (COX) posee dos centros activos adyacentes: el de ciclooxigenasa y el de peroxidasa. La actividad de sintasa de endoperóxido es la que oxigena y produce la estructura en anillo en el ácido graso precursor no esterificado para formar endoperóxido cíclico de PGG en PGH. (Avendaño, 2001)

Casi todos los tejidos pueden sintetizar los productos intermedios PGG y PGH a partir del ácido araquidónico libre, pero su biotransformación varía en cada tejido y depende del conjunto de enzimas que existan en él y de su abundancia relativa.

Una mayor diferencia entre COX-1 y COX-2 es que comparando a COX-1, COX-2 carece de una secuencia de 17 aminoácidos del amino terminal, pero contiene una secuencia de 18 aminoácidos en el carboxilo terminal. Esto causa una diferencia en la numeración del sistema en las dos isoformas, tal que el residuo de serina acetilada por la aspirina en COX-1 es nombrado Ser-530 mientras que en COX-2 el residuo de serina acetilada es Ser-516, esta unión es irreversible. Los sitios activos de ambas ciclooxigenasas constituyen un canal largo y estrecho constituido totalmente por aminoácidos hidrófobos que pueden enlazar al sustrato (el ácido araquidónico), siendo el resto Arg-120 el que fija al grupo carboxilato. También en este centro activo se encuentran los residuos de serina acetilados mencionados.



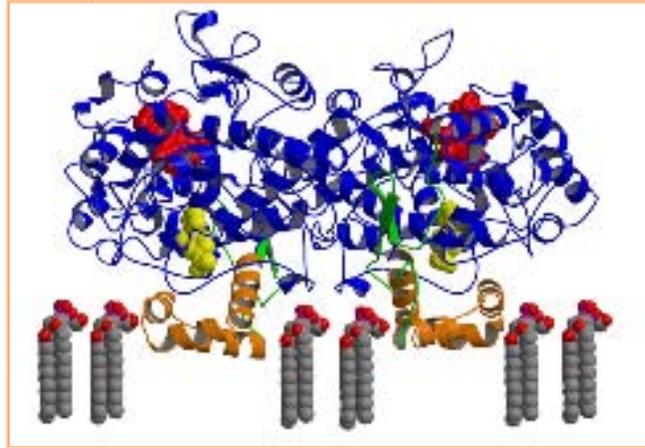


Figura 5.5. La prostaglandina sintetasa (COX-1) con unión a AINE (amarillo) y asociado con un lípido. Fuente: mcsb.bch.msu.edu/

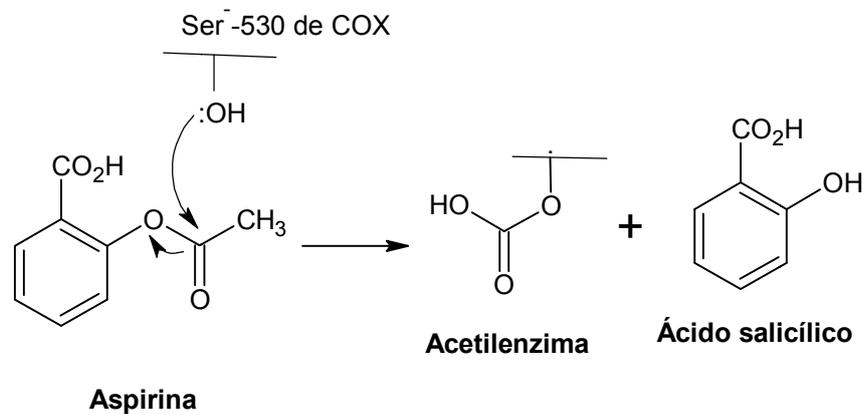


Figura 5.6. Inhibición del las ciclooxigenasas por la aspirina.

Fuente: (Avendaño, 2001)

Los AINEs son inhibidores de la ciclooxigenasa que, en general, poseen una función ácida que les confiere un pKa de 3-6; Mutavdžić, *et al.*, menciona que el pKa de los AINEs se encuentra entre 4.0-4.5. Los AINEs son inhibidores competitivos que actúan por mecanismos diversos, impidiendo la sustracción del H-13 del ácido araquidónico, en general son poco hidrosolubles. Los AINEs son también capaces de inhibir la propagación de radicales libres, lo que puede contribuir a su acción antiinflamatoria. (Avendaño, 2001)



Muchos AINEs como el paracetamol, que a veces parece que inhiben la ciclooxigenasa, deben de actuar de forma indirecta, como en este caso atrapando los radicales de tipo peróxido que propaga el ciclo catalítico. (Avendaño, 2001)

En el caso de la fiebre los AINEs intervienen en su normalización al suprimir la síntesis de PGE₂. Es decir, cuando la fiebre es consecuencia de infección o secuela de lesión tisular, inflamación, rechazo de injerto, cáncer u otros cuadros patológicos, un signo común de dichos cuadros es la mayor formación de citocinas. Las citocinas incrementan la síntesis de PGE₂ en órganos periventriculares cerebrales, en el área hipotalámica preóptica o muy cerca de ella, y PGE₂ aumentan la cantidad de cAMP, que estimula al hipotálamo para elevar la temperatura corporal, lo cual genera incrementos en la generación de calor y disminuciones en la pérdida del mismo. (Hardman, 2003)

5.1.2.2 Clasificación

Los AINEs son un grupo de medicamentos con estructura química diversa, pero como ya se mencionó comparten los mismos efectos terapéuticos el de aliviar el dolor y reducir la fiebre e inflamación.

Los AINEs incluyen a la aspirina y otras clases de ácidos orgánicos, todos los cuales compiten con el ácido araquidónico en el sitio activo de la ciclooxigenasa. La mayor parte de los AINEs incluidos en tabla 5.7, son ácidos orgánicos y a diferencia del ácido acetilsalicílico constituyen inhibidores competitivos reversibles de la actividad de la ciclooxigenasa. (Hardman, 2003)

Muchos AINEs, que son salicilatos, ácidos arilalcanoicos, oxicams o derivados del ácido antrianílico, poseen rasgos estructurales comunes de un centro ácido, un anillo aromático o heteroaromático y un centro adicional de lipofilicidad en la forma de una cadena alquílica o un anillo aromático de más. Es por esto, que la aspirina y otros AINEs al ser ácidos orgánicos se acumulan en sitios de inflamación, lo cual constituye una propiedad farmacocinética atractiva de los productos que se pretende usar como antiinflamatorios. (Hardman, 2003)



Tabla 5.4 Clasificación química de analgésicos, antipiréticos y AINEs.

Inhibidores no selectivos de COX	
Derivados del ácido salicílico	Aspirina, salicilato de sodio, trisalicilato de magnesio y colina, salsalato, diflunisal, ácido salicilsalicílico, sulfasalazina, olsalazina.
Derivados del para-aminofenol	Paracetamol
Indol y ácidos indenacéticos	Indometacina, sulindaco, etodolaco
Ácidos heteroarilacéticos	Tolmetín, diclofenaco, keterolaco
Ácidos arilpropiónicos	Ibuprofeno, naproxeno, flurbiprofeno, ketoprofeno, fenoprofeno, oxaprozina
Ácidos antranílicos (fenamatos)	Ácido mefenámico, ácido meclofenámico
Ácidos enólicos	Oxicam (piroxicam, tenoxicam), pirozalidindionas (fenilbutazona, oxifenbutazona)
Alcanonas	Nabumetona
Inhibidores selectivos de COX-2	
Furanonas con sustitución de diaril	Rofecoxib
Pirazoles con sustitución de diaril	Celecoxib
Sulfonanilidas	Nimesulida

Fuente: Modificado de (Hardman, 2003)

Derivados del ácido salicílico (Salicilatos).

Los salicilatos se encuentran entre los fármacos más antiguos de este tipo. La aspirina es el más antiguo de los AINEs y es miembro del grupo de salicilatos. El ácido salicílico fue aislado en 1838 de la corteza del sauce, fue comúnmente usado en la Edad Media para el tratamiento de dolores de cabeza. El beneficio de esta terapéutica fue muy bien conocido por Hipócrates. Este fue el primer tratamiento efectivo contra el dolor. Sin embargo, para evitar sus efectos colaterales como son la intoxicación con salicilatos y su uso prolongado que provoca úlceras gástricas, se recurrió a la síntesis de nuevas moléculas que no presentaran estos problemas; por tal razón hay dos grandes clases que son los ésteres del



ácido salicílico obtenido por la sustitución del grupo carboxilo y los ésteres de salicilato de ácidos orgánicos en que se retiene el grupo carboxilo del ácido carboxilo del ácido salicílico. (Hardman, 2003)

Por mencionar algunos de los salicilatos más utilizados están el salicilato de sodio, salicilamida, aspirina, salicilato de metilo, entre otros.

El grupo de analgésicos y antipiréticos de los salicilatos se usa con frecuencia. De hecho, son consumidos a un ritmo de 10.000 toneladas anuales. En general, los salicilatos están contraindicados en individuos con trastornos gastrointestinales, particularmente úlceras sangrantes (Hardman, 2003).

En cuanto a la relación de su estructura con la actividad antiinflamatoria, los salicilatos actúan por su contenido de ácido salicílico en la acetilación de las proteínas. Este grupo alivia el dolor gracias a su acción periférica y disminuyen de manera rápida y eficaz el incremento de temperatura corporal. Los salicilatos tienen muchos usos sistémicos y pocos locales, se utilizan comúnmente para combatir la inflamación en muy diversos medios y situaciones que incluyen artritis reumatoide, lesiones musculoesqueléticas y fiebre reumática aguda. Además son útiles en el alivio inespecífico de algunos tipos de dolor como cefaleas, artralgiás, disminorreas, neuralgias y mialgias. En general, la terapéutica es sintomática ya que ayuda aliviar la fiebre, el dolor y otros signos de la inflamación. (Hardman, 2003)

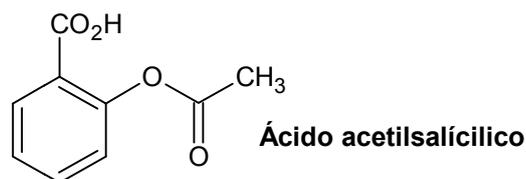


Figura 5.7 Ejemplo de derivados del ácido salicílico. Fuente: (Friderichs, 2003)

Derivados del para-aminofenol.

Una segunda clase de AINEs, como el alquitrán de hulla (anilina), son derivados de la acetanilida. Aunque su uso no es prolongado en la terapéutica, su análogo la fenacetina y su



metabolito activo el acetaminofén son alternativas efectivas de la aspirina. Estos tienen un efecto analgésico y antipirético que no difiere significativamente de la aspirina, además de no causar la irritación gástrica, erosión y sangrado que ocurre después del tratamiento con salicilatos, pero un muy bajo efecto antiinflamatorio. Clínicamente el acetaminofén tiene preferencia sobre la fenacetina, porque tiene una toxicidad menor. (Hardman, 2003)

Históricamente han sido aceptados que los antipiréticos ejerzan sus acciones en el SNC, principalmente en el centro termorregulador del hipotálamo, pero recientes evidencias sugieren que las acciones periféricas pueden contribuir. (Hardman, 2003)

El acetaminofén es bien tolerado y puede obtenerse sin receta, razón por la cual ha ocupado un sitio destacado como analgésico casero común. La actividad antipirética de estos derivados reside en su estructura aminobenceno. No ha podido demostrarse por que el acetaminofén es un analgésico y antipirético eficaz y antiinflamatorio débil, esto puede atribuirse a que constituye un inhibidor débil de la ciclooxigenasa en presencia de altas concentraciones de peróxidos que aparecen en lesiones inflamatorias (Hardman, 2003). Otro factor por el cual es efectivo como analgésico y antipirético pero no como antiinflamatorio puede resultar de la gran inhibición de la biosíntesis de prostaglandinas por inhibición de COX-3 en el SNC comparada con la de la periferia.

Dentro de la 15ª lista de medicamentos de medicamentos esenciales de la OMS, se encuentra el paracetamol, como lo muestra la tabla 4.1.

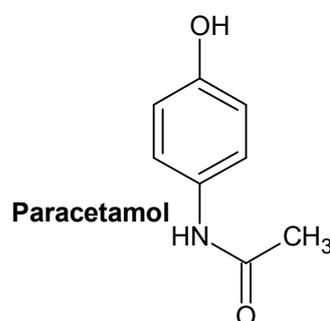


Figura 5.8 Ejemplo de derivado de para-aminofenol.

Fuente (Friderichs, 2003)



Indol y ácidos indenacéticos.

En este grupo se encuentra la indometacina, el sulindaco y etodolaco. La primera fue producto de esfuerzos de laboratorio para encontrar fármacos con propiedades antiinflamatorias, sin embargo su toxicidad limita su empleo. El sulindaco fue sintetizado en un intento por contar con un congénere menos tóxico pero eficaz de la indometacina y finalmente el etodolaco. (Hardman, 2003)

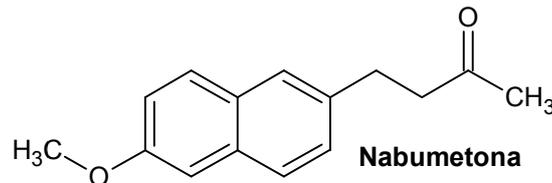


Figura 5.9 Ejemplo de ácidos indenacéticos.

Fuente: (Friderichs, 2003)

Ácidos antranílicos (fenamatos).

Los fenamatos constituyen una familia de antiinflamatorios no esteroides, derivados del ácido N-fenilantranílico; se incluyen los ácidos mefenámico, meclofenámico, flufenámico, tolfenámico y etofenámico. Poseen propiedades antiinflamatorias, antipiréticas y analgésicas. Son usados en para reducir el dolor en cuadros reumáticos. (Hardman, 2003)

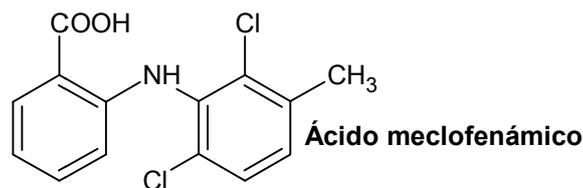


Figura 5.10 Ejemplo de fenamatos. Fuente (Friederichs, 2003)

Ácidos heteroarilacéticos.

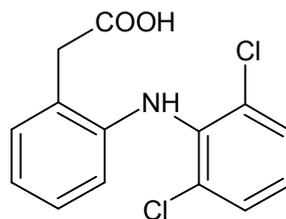
El más grande grupo de los AINEs es representado por esta clase son tipificados por una estructura general. El tolmetín y keterolaco son derivados estructuralmente similares de ácido acético heteroarílico con distintas características farmacológicas. El diclofenaco es un derivado del ácido fenilacético creado específicamente como antiinflamatorio. El tolmetín es



usado contra la osteoartritis, artritis reumatoide y espondilitis anquilosante, el ketorolaco es utilizado en el dolor posoperatorio en vez de los opiodes. (Hardman, 2003)

Todos son inhibidores no selectivos de COX poseen un centro ácido, el cual puede ser representado por la función del ácido carboxílico, función enólica, de ácido hidroxámico, una sulfonamida o un anillo tetrazolico. La relación entre este centro ácido en la función del ácido carboxílico del ácido araquidónico es obvia. La actividad de derivados de éster y amidas de ácidos carboxílicos generalmente es atribuida a los productos de la hidrólisis metabólica. (Hardman, 2003)

El diclofenaco posee actividades antipiréticas, analgésicas y antiinflamatorias, disminuye las concentraciones intracelulares de ácido araquidónico libre en leucocitos. El diclofenaco es utilizado en tratamiento de artritis reumatoide, osteoartritis y espondilitis anquilosante. (Hardman, 2003)



Diclofenaco

Figura 5.11 Ejemplo de ácidos heteroariláceticos. Fuente (Friderichs, 2003)

Ácidos arilpropiónicos.

Los derivados del ácido arilpropiónico constituyen un grupo de AINEs útiles y eficaces, pueden tener ventajas notables con respecto a la aspirina e indometacina debido a que suelen ser mejor tolerados. Dentro de sus propiedades es que todos son inhibidores de la ciclooxigenasa aunque se advierte notable potencia. Recientemente se han introducido analgésicos que se venden sin prescripción médica como el ácido aril propiónico. El ibuprofeno es un inhibidor de la ciclooxigenasa y demuestra una buena actividad antiinflamatoria. También ofrece ventajas significativas sobre la aspirina, al ser más potente y tener menor incidencia en la irritación gastrointestinal, aunque en altas dosis o exposición



crónica se ha observado irritación gástrica así como alguna toxicidad renal. El ibuprofeno es solo uno de los AINEs no prescritos surgidos recientemente. Todos estos fármacos actúan inhibiendo a la ciclooxigenasa y esto es poco para distinguir en términos de eficacia en la analgesia. (Hardman, 2003)

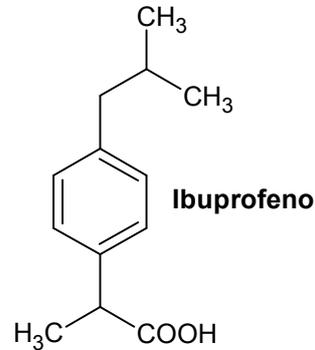


Figura 5.12 Ejemplo de ácidos arilpropiónicos.

Fuente: (Friderichs, 2003)

Ácidos enólicos (oxicam y pirozalidindionas).

Un derivado del oxicam es el piroxicam una clase de ácido enólico con propiedades antiinflamatorias, analgésicas y antipiréticas. Es mejor tolerado que la aspirina e indometacina, inhibe la ciclooxigenasa. Ha sido aprobado para el alivio en la artritis reumatoide, osteoartritis, espondilitis anquilosante y artritis gotosa aguda. Los derivados de la pirazolona han sido utilizados en seres humanos por muchos años, pero debido a su gran toxicidad su uso se ha visto limitado. Los fármacos más utilizados de este grupo son el metamizol, la antipirina y la aminopirina. (Hardman, 2003)

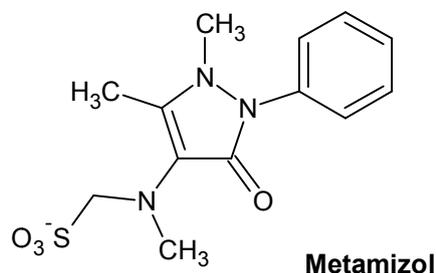


Figura 5.13 Ejemplo de ácidos enólicos. Fuente: (Friderichs, 2003)



5.1.2.3 Efectos terapéuticos y adversos compartidos.

Todos los AINEs son además antipiréticos y analgésicos, aunque existen diferencias importantes en sus actividades, no se sabe bien las causas de tales diferencias. Es importante señalar que este tipo de analgésicos suelen ser eficaces sólo contra el dolor de intensidad pequeña o moderada. Sus efectos máximos son mucho menores, pero a diferencia de los opiodes no generan las manifestaciones indeseables en el SNC, que incluyen depresión respiratoria y dependencia física. Los AINEs no cambian la percepción de las modalidades sensitivas, excepto la del dolor. No alivian el dolor que surge de vísceras huecas.

Como ya se mencionó los AINEs disminuyen la temperatura corporal en estados febriles, en términos generales, los AINEs brindan alivio sintomático del dolor y de la inflamación que acompaña a las enfermedades y no detiene la evolución de la lesión patológica de tejidos durante episodios graves.

La utilidad clínica de los AINEs está restringida por varios efectos adversos. El más frecuente de todos estos fármacos es afectar el estómago y causar úlcera gástrica. El daño que generan en el estómago los AINEs puede surgir de dos mecanismos; uno de ellos es la irritación local de las sustancias ingeridas permite la difusión de ácido al interior de la mucosa gástrica y la inducción de daño tisular, en relación con la inhibición de la biosíntesis de las prostaglandinas en estómago y, en particular, PGI₂ y PGE₂ que actúan como agentes citoprotectores de la mucosa estomacal (Hardman, 2003). Además, los AINEs pueden causar retención de líquidos y disminución de la excreción de sodio, seguida de hiperpotasemia, oliguria y anuria. Otros efectos adversos atribuidos a estas drogas son dermatitis y reacciones alérgicas, así como efectos sobre el SNC, como la sedación, agitación, cefaleas y tinnitus.

5.2 OBTENCIÓN

En esta sección se describen sólo los cuatro analgésicos que son estudiados en el presente trabajo.

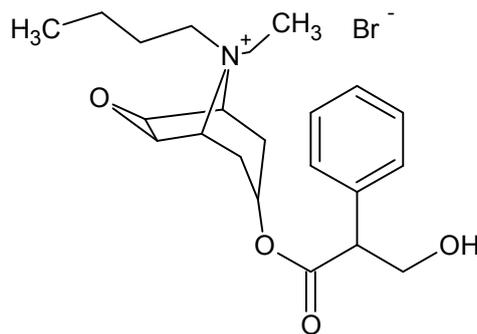


5.2.1 Butilhioscina

Nombre químico: Bromuro de [7(S)-1(α),2(β),4β,5α,7β]-9-butil-7-(3-hidroxi-1-oxo-2-fenilpropoxi)-9-metil-3-oxa-9-azoniatriciclo[3.3.1.0.^{2,4}]nonano. Bromuro de *N*-butilescopolamina.

Nombre genérico: Butilbromuro de escopolamina, butilescopolamina, butilbromuro de hioscina, butilhioscina, buscapina, buscopan

Estructura



Butilbromuro de hioscina

Formula condensada: C₂₁H₃₀NO₄Br

PM: 440,38

CAS: [1479-64-4]

Obtención:

La escopolamina es un alcaloide natural extraído de *Duboisia myoporoides* y otras especies de plantas solanáceas y comúnmente se obtiene del agua madre que queda después de separar la hiosciamina. (Hidalgo, 1969). Es el principal componente de los alcaloides del *Datura metel*, *Datura stramonium*, *Hyosciamus niger*, *Atropa belladonna* y *Scopolia carniolica*. (Rothlin, 2003) Para obtener la butilhioscina se crea un derivado sintético a partir de la escopolamina (amina terciaria) para dar la molécula de amonio cuaternario. (Rothlin, 2003)

Descripción macroscópica: Es un polvo granuloso blanco o cristales incoloros o blancos, es ligeramente eflorescente al aire seco. (FEUM, 1974)

Punto de fusión: Funde entre 195 y 199°C (Hidalgo, 1969), según la FEUM (2004), entre 139°C y 141°C; butilbromuro de hioscina es de 143-144°C. (Clarke, 1974)



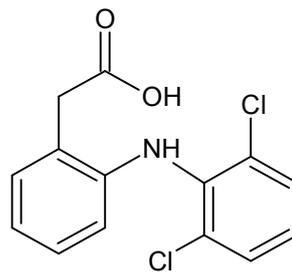
Solubilidad: un gramo se disuelve en 1,5 ml de agua, en 20 ml de alcohol, es ligeramente soluble en cloroformo e insoluble en éter. (Ergün, 2004). Fácilmente soluble en agua y cloruro de metileno; poco soluble en etanol. (FEUM, 2004).

5.2.2 Diclofenaco sódico

Nombre químico: Sal monosódica del ácido 2-[(2,6-diclorofenil) amino]-bencenoacético

Nombre genérico: Voltarén (Alemania y EUA), Voltarène (Francia), Voltarol (Inglaterra).

Estructura



Diclofenaco

Formula condensada: $C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$ (sal de sodio); $C_{14}H_{11}Cl_2NO_2$ (ácido libre)

PM: 318.13 (sal de sodio), 296.15 (ácido libre)

CAS: sal [15307-79-6]; ácido libre [15307-86-5]

Obtención:



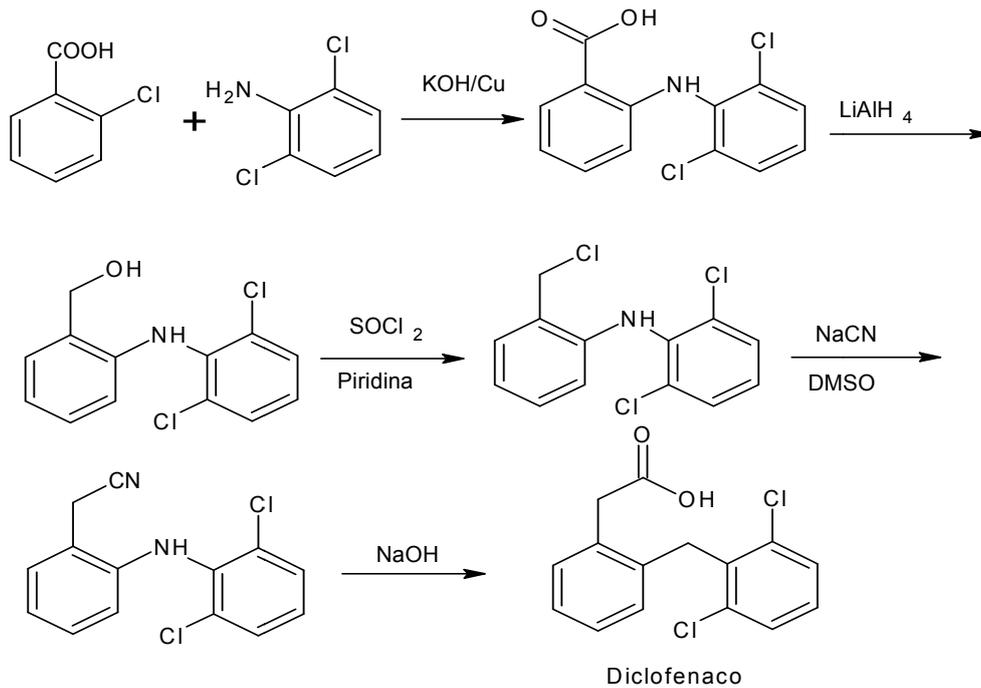


Figura 5.14 Síntesis del diclofenaco.

Fuente: (Friderichs, 2003)

Descripción macroscópica: Cristales blancos o parecido a blanco, sin olor, ligeramente higroscópico.

Punto de fusión: base libre 156-158°C, sal de sodio 283-285°C. (Friderichs, 2003)

pKa: 4.0

Solubilidad: Soluble en agua, insoluble en solventes orgánicos

Comentarios: Su actividad farmacológica es muy similar a la de otros AINEs. Como sucede con otros principios activos de este grupo, se piensa que el diclofenaco ejerce sus acciones como resultado de su capacidad para inhibir la síntesis de prostaglandinas.

La relación entre estructura y actividad ha sido muy estudiada. Si realmente parece que la función de los dos grupos *o*-cloro es el que fuerza el anillo fenil-anilino, fuera del plano de la porción del ácido fenilacético, este efecto de torsión es el más importante en la unión de los AINEs en el sitio activo de la COX. (Lemke, 2008)

Se utiliza como antiinflamatorio, analgésico y ocasionalmente, antipirético, también alivia el dolor sintomático de la artritis reumatoide aguda y crónica, la artrosis y la espondilitis anquilosante. Es utilizado para aliviar el dolor posoperatorio de leve a moderado asociado a



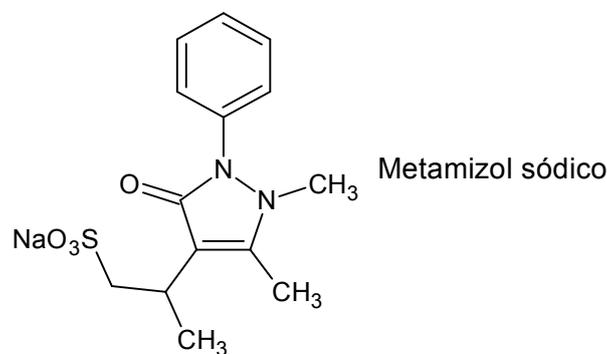
procedimientos dentales, ortopédicos o posparto. Así mismo, se eficaz para aliviar algunos dolores viscerales relacionados cancerosos. (Friederichs, 2003)

5.2.4 Metamizol sódico

Nombre químico: N-(1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-4-pirazolinil)-N-metilamino metanosulfonato sódico monohidrato; [(1,5-dimetil-2-fenil-2,3-dihidro-3-oxo-1H-pirazol-4-il)(metil)amino] metanosulfonato de sodio.

Nombre genérico: Dimetona, Naron, Pyral, Dipirona, noramidopirina, sulpirina, matamizol, analgina, metapirona, metampirona, Noramidozofen, Barona, Novaldin, Novalgin, pidirona,

Estructura



Formula condensada: C₁₃H₁₆N₃NaO₄S, H₂O (sal de sodio), C₁₃H₁₇N₃O₄S (base libre).

PM: 311.36 (ácido libre), 333.34 (sal de sodio), 351.36 (sal de sodio monohidratada).

CAS: [50567-35-6] (ácido libre), [68-89-3] (sal de sodio), [50567-35-6] (sal de sodio monohidratada). [5907-38-0] monohidrato, [68-89-3] anhidro.

Obtención:



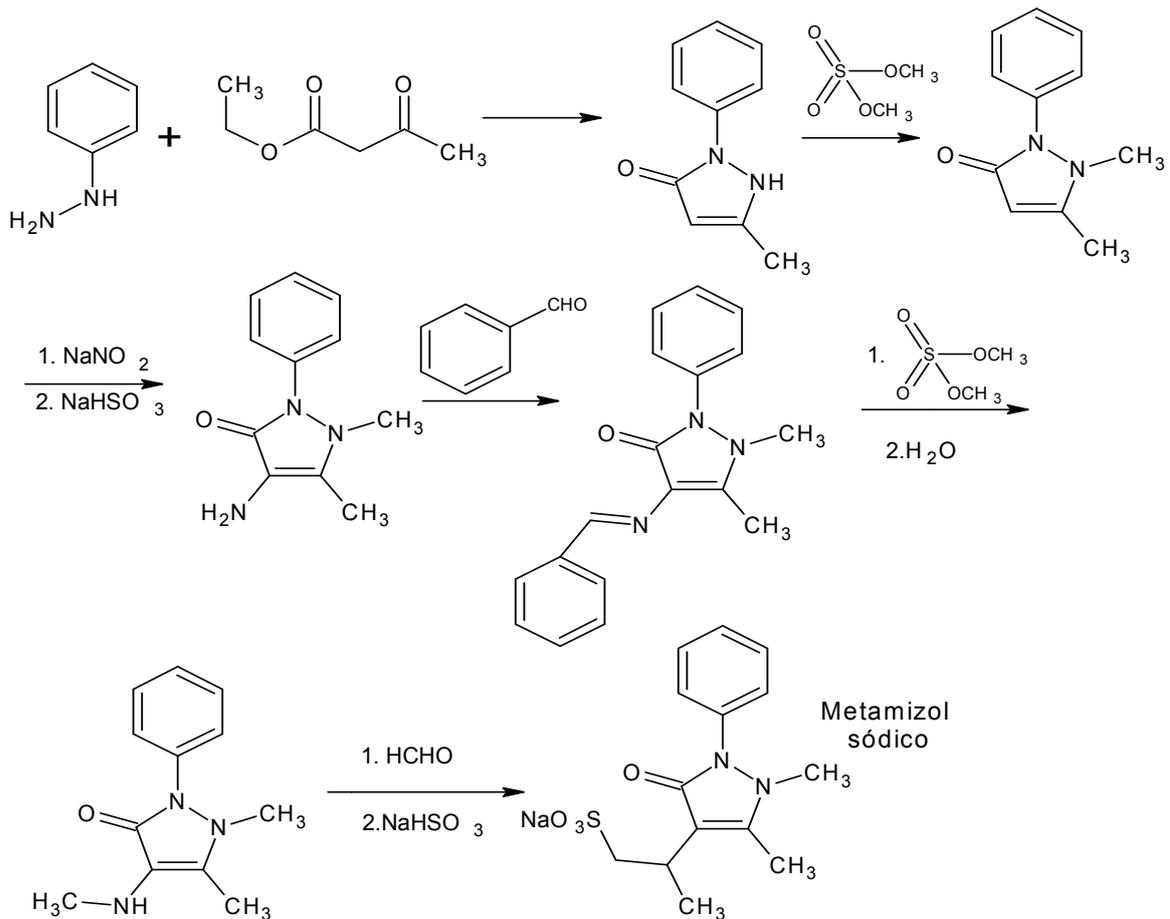


Figura 5.15 Síntesis del Metamizol sódico

Fuente: (Friderichs, 2003)

Descripción macroscópica: Polvo cristalino blanco o casi blanco o amarillento, inodoro, ligero sabor amargo.

Punto de fusión: 172°C

Solubilidad: Soluble una parte de metamizol en una parte a cinco de agua y de 1 a 30 de etanol, poco soluble en cloroformo, acetona y benceno; insoluble en éter.

Comentarios:

Entre las pirazolonas, debe destacarse el metamizol o dipirona, que al parecer actúa como profármaco. Se utiliza como analgésico y antitérmico. Por su ligera acción relajante de la musculatura lisa, es útil en dolores de tipo cólico, solo asociado a espasmolíticos o anticolinérgicos. (Avendaño, 2001). Es un fuerte analgésico, espasmolítico y antipirético, pero no con propiedades antiinflamatorias. El mecanismo exacto es desconocido, pero puede incluir la inhibición de la COX. (Friderichs, 2003)



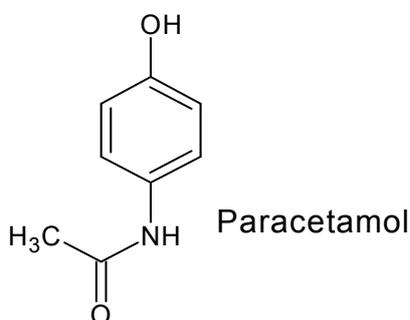
Actúa en el sistema nervioso periférico y central, es usado en pacientes pediátricos y adultos. Fue introducido en la práctica clínica en 1922 y es todavía usado en muchas ciudades. (Avendaño, 2001)

5.2.4 Paracetamol

Nombre químico: N-(4-hidroxifenil)-acetamida, 4'-hidroxiacetanilida, N-acetil-*p*-aminofenol; *p*-acetamidofenol.

Nombre genérico: Acetaminofén, Datril®, Tempra®, Tylenol®.

Estructura



Formula condensada: C₈H₉NO₂

PM: 151.16

CAS: [103-90-2]

Obtención:

Se reduce el *p*-nitrofenol y el *p*-aminofenol resultante se acetila calentándolo con una mezcla de anhídrido acético glacial. El producto en bruto puede purificarse por recristalización a partir de una mezcla de etanol-agua



1) Ruta clásica

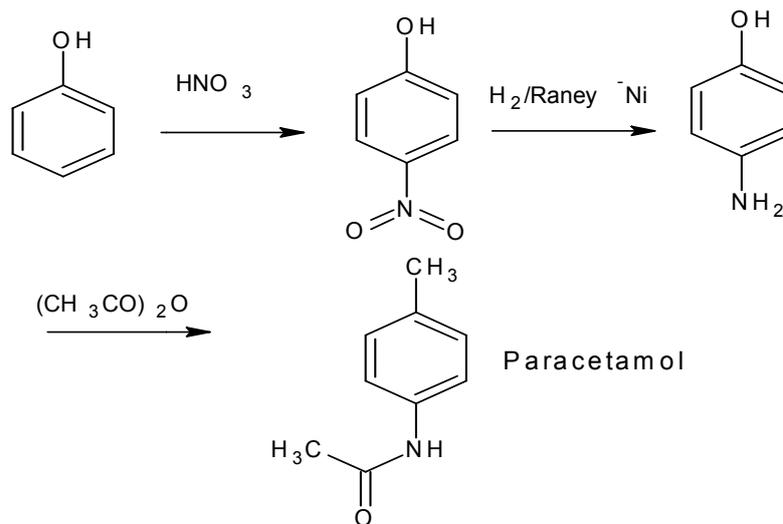


Figura 5.16 Ruta Clásica de obtención de paracetamol.

Fuente: (Friderichs, 2003)

Apariencia, color, olor y sabor: Cristales blancos o polvo blanco cristalino, inodoro; sabor ligeramente amargo.

Punto de fusión: 170°C, 168-169°C (Friderichs, 2003), 169 a 172°C (Connors, 1986), Se ha determinado que si el acetaminofén esta relativamente puro es de 165-168°C y en un rango de 168-169°C si el acetaminofén esta puro. (Connors, 1979); entre 168-172°C (FEUM, 2004).

pKa: 9.51, ácido débil.

Solubilidad: Fácilmente soluble en alcohol y metanol; soluble en acetona, agua caliente y en solución de hidróxido de sodio 1N; poco soluble en cloroformo. (FEUM, 2004)

Comentarios:

Es un antipirético y analgésico eficaz que ejerce su acción clínica por un mecanismo similar al de los salicilatos. Es uno de los principales metabolitos de la fenacetina. Reduce la fiebre por acción en el centro termorregulador de la temperatura del hipotálamo y produce analgesia por elevación del umbral de dolor. Es eficaz en el tratamiento de una variedad de cuadros reumáticos y artríticos que cursan con dolor musculoesquelético, así como también para el dolor de las cefaleas, la dismenorrea, las mialgias y neuralgias. También es útil en enfermedades acompañadas de dolor, malestar y fiebre, como el resfrío común y otras infecciones virales. Es particularmente útil como analgésico-antipirético en pacientes que



experimentan reacciones adversas a la aspirina. Rara vez produce efectos indeseables en dosis terapéuticas y generalmente, es bien tolerado por los pacientes sensibles a la aspirina. (Hardman, 2003)

El acetaminofén, que es un antiinflamatorio debilísimo, es un inhibidor débil de la ciclooxigenasa. Aún más, dicho fármaco al parecer inhibe a la enzima sólo en un entorno con poco peróxido, lo cual en parte explica su poca actividad antiinflamatoria, dado que los sitios de acción de inflamación casi siempre contienen mayores concentraciones de peróxidos generados por los leucocitos (Hardman, 2003)

5.3 ESTABILIDAD DE PRINCIPIOS ACTIVOS

Butilhioscina

La Butilhioscina al llevarla a ebullición en una solución ligeramente alcalina, se hidroliza a ácido trópico y una base llamada escopolina u oscina. Tanto el ácido trópico como la oscina tienen átomos de carbono asimétricos y son, por consiguiente, ópticamente activos (Hidalgo, 1969). Su constitución es semejante a la de la atropina; por hidrólisis da ácido trópico y oscina.

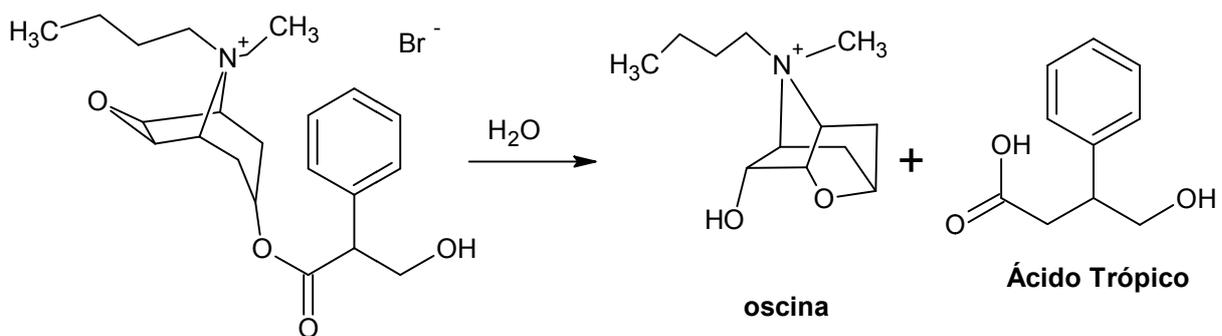


Figura 5.17 Hidrólisis del butilhioscina. Fuente (Bruneton, 2001)

La hidrólisis del enlace éster y la inversión alrededor del carbón quiral son dos de las mayores rutas de descomposición de la butilhioscina, puede también descomponerse por deshidratación y oxidación. La butilhioscina es un anticolinérgico y el perfil de la velocidad del pH indica que la estabilidad de la butilhioscina es pobre en pHs alcalinos y también es



afectada por calor, luz y pH. El rango óptimo de pH para la conservación de una solución acuosa es de 3.1-4.1. (Florey, 1990)

Diclofenaco sódico.

La USP (2007), menciona que es necesario conservar el diclofenaco en envases impermeables y resistentes a la luz, indicando con esto que no es muy estable bajo condiciones de humedad y exposición de luz. Las tabletas de diclofenaco con film coating a base de polímeros de acrilato de hidroxipropil celulosa han reportado, ser estables después de almacenarse por una semana a 30°C en 80% de humedad relativa. Los productos de degradación del diclofenaco formados por una reacción de ciclación producen un derivado de indolinona, así como productos hidroxilados principalmente como una estructura de alcohol primario o un aldehído en lugar del grupo acetato que normalmente tiene el diclofenaco.

Metamizol sódico.

El metamizol sufre una reacción oxidación, que se puede visualizar como una reacción en la cual el oxígeno molecular entra en la estructura cristalina del metamizol para promover la verdadera degradación del principio activo. El metamizol al tener una solubilidad considerable como sal de sodio de un ácido débil, aumenta la capacidad de disolverse y reaccionar con la capa de humedad puede ser significativa. La sal del metamizol tiene una solubilidad acuosa más baja, por lo probablemente mostraría características de estabilidad mejoradas, si solo la fracción del fármaco en solución es capaz de degradarse. Desde luego la estabilidad esta mejorada si puede ser vista como una sal pobremente soluble en agua, que puede ser el contrapeso para disminuir la biodisponibilidad en la forma de dosificación debido a las propiedades fisicoquímicas que se modificaron en el fármaco.



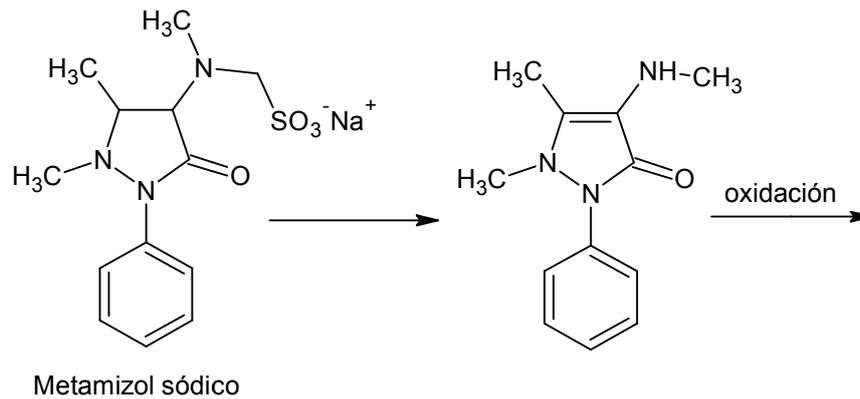


Figura 5.18 Oxidación del Metamizol sódico. Fuente: (Florey, 1990)

Ergün y Frattarelli (2004) mencionan que la concentración del fármaco es el factor de mayor peso en la hidrólisis del metamizol y si se incrementa la concentración de éste disminuye la velocidad de hidrólisis, de acuerdo a sus resultados, la estabilidad es prolongada en las formulaciones comerciales del metamizol (5 años en una concentración de 1.42 M) y puede ser explicada por alta concentración.

El metamizol sódico produce cuatro productos de degradación descritos en la literatura la 4-metilaminoantipirina es la más probable, debido a que su estructura se obtienen luego de la hidrólisis del metamizol sódico y 4-formilaminoantipirina debido a la oxidación de 4-metilaminoantipirina. (Basáez, 2007). Estudios preliminares sugieren que el metamizol podría mostrar una óptima estabilidad al ser almacenado en condiciones totalmente anhidras y a bajas presiones atmosféricas. (Mutavdžić, 2007)

Paracetamol

El paracetamol es muy estable en soluciones acuosas. Su perfil de velocidad de pH revela una catálisis ácida y básica específica con una máxima estabilidad en el rango de pH de 5 a 7. La máxima estabilidad ocurre a pH alrededor de 6 y 25°C, la constante de velocidad es $1.005 \times 10^{-9} \text{ s}^{-1}$ correspondiente a la vida media de 21.8 años. (Connors, 1986). Otros ensayos de estabilidad en solución, en el intervalo de pH que va de 2 a 9, mostraron que el pH entre 5 y 6 es el óptimo para la estabilidad y arrojaba valores entre 19,78 y 21,80 años, mientras que a pH 2 la vida media es 0,73 años y a pH 9 de 2,3 años.



La mayor ruta de degradación contribuyendo en la inestabilidad del paracetamol es la hidrólisis para dar p-aminofenol y ácido acético (Figura 5.19)

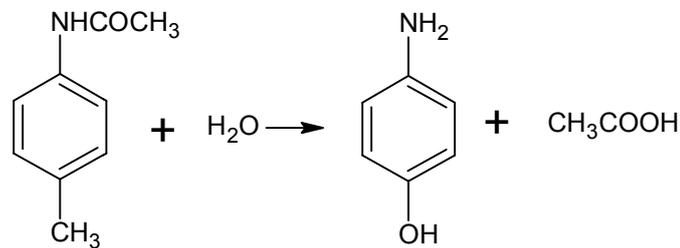


Figura 5.19 Hidrólisis del paracetamol en p-aminofenol y ácido acético.

Fuente: (Connors, 1986)

En la estabilidad del paracetamol, la hidrólisis es catalizada por ácidos y bases. La hidrólisis espontánea fue encontrada insignificante. (Connors, 1986)

El paracetamol es ligeramente sensible a la luz en solución y puede degradarse por un mecanismo que involucra la predisociación de la unión N-C. El paracetamol puro y seco es muy estable a temperatura hasta al menos de 45°C. Sin embargo podría ser contaminado con trazas de p-aminofenol al ser expuesto a condiciones de humedad, la degradación oxidativa del p-aminofenol ocurre posteriormente caracterizada por un cambio de color gradual de rosa a café y eventualmente a negro. Esto involucra la degradación del p-aminofenol a quinonimina y compuestos relacionados. (Brittain, 1992)

El paracetamol es relativamente estable a la oxidación aérea a diferencia de su producto de hidrólisis el p-aminofenol. (Brittain, 1992). El p-aminofenol es poco soluble en agua, es estable a menos que se encuentre en condiciones de exposición de luz y puede decolorarse con el aire. Los productos peligrosos de su descomposición son el monóxido de carbono, dióxido de carbono y óxidos de nitrógeno. (SIGMA-ALDRICH)

En general las formas farmacéuticas convencionales comercializadas son adecuadas y se muestran estables. Para conservación del paracetamol se recomienda utilizar envases impermeables, resistentes a la luz, almacenar a temperatura ambiente y proteger de la humedad y calor. (USP, 2007)



CAPÍTULO VI. MÉTODOS DE SEPARACIÓN E IDENTIFICACIÓN

6.1 MÉTODOS FISICOQUÍMICOS

Los métodos utilizados para la separación de los componentes de mezclas o disoluciones y que utilizan como base las propiedades físicas y químicas de los componentes de las mezclas, son los métodos físicos que diferencian de los métodos químicos no destruyen las sustancias. A continuación se describen estos métodos.

6.1.1 Filtración

La filtración es una operación unitaria que consiste en la separación total de sólidos suspendidos en un fluido que es forzado a pasar a través de un medio filtrante (filtro) el cual es una especie de tela formada por el aglomerado de fibras naturales, sintéticas o metálicas, no tejidas. La filtración es uno de los métodos más simples de separación física, que no altera las propiedades de las sustancias que intervienen, además de ser sencillo y barato; sin embargo sólo es útil en algunas situaciones. (Correa, 2004)

Los poros del filtro deben ser lo suficientemente pequeños para retener los sólidos suspendidos o contenidos en la mezcla, en los que quedan retenidas las partículas de mayor tamaño que los poros. El material sólido retenido recibe el nombre de torta.

La retención de las partículas sólidas por el filtro se puede realizar por diferentes mecanismos. (Helman, 1980)

- Si el tamaño de partícula es mayor que el tamaño del poro del filtro es lógico que la partícula no podrá atravesarlo, quedando retenida.
- Si el tamaño de partícula es menor que el tamaño del poro se adsorberá sobre las paredes interiores de los poros o canalículos de la masa filtrante.
- Un mecanismo intermedio se da cuando las partículas de tamaño un poco inferior al diámetro del poro lo bloquean, aglomerándose parcialmente, al mismo, permitiendo así, por disminución aparente del poro, la retención de partículas de un tamaño inferior.



Los medios filtrantes a utilizar deben cumplir una serie de condiciones que se resumen a continuación:

- Misma resistencia al flujo de fluido.
- Resistencia mecánica suficiente para la presión de trabajo.
- Resistencia química al ataque de los materiales a filtrar.
- Facilidad de despegue de la torta.

Los materiales que se utilizan como medios filtrantes son numerosos, yendo desde tejidos hasta materiales sueltos, fibras sintéticas, cerámicas o vidrio fritado.

El papel filtro es probablemente el más utilizado en filtraciones de laboratorio. Se utiliza para la retención de sólidos muy finos y en el caso de que la cantidad de sólidos a separar sea considerable y cuando la recuperación de las tortas sea lo principal.

Las fuerzas que se utilizan para obligar a pasar el líquido en el medio filtrante, son las generadas por la gravedad o por la aplicación de una presión positiva, vacío o fuerza centrífuga.

Los equipos empleados para filtrar en el laboratorio son los *filtros por gravedad* y los *filtros al vacío para líquidos*, los primeros filtros están constituidos por un embudo cónico y papel filtro. Son fabricados en dos tipos, el común y el de filtración rápida. Los filtros al vacío utilizan un dispositivo especial por la baja resistencia mecánica del papel filtro, como el embudo Büchner y un colector del filtrado llamado Kitasato, tanto el embudo como el colector deben de ser de vidrio grueso para resistir el vacío. La aplicación de succión durante el proceso de filtrado acelera la operación, debido a que la presión que actúa aumenta hasta una atmósfera. (Helman, 1980)

6.1.2 Precipitación

La precipitación se basa en la diferencia de solubilidad de los compuestos, eliminando selectivamente de la solución el analito o un interferente en forma de una especie insoluble. Es uno de los métodos más antiguos para el tratamiento de las interferencias de los procesos analíticos. (Skoog, *et. al*, 2001)



6.1.3 Cristalización

La cristalización es la formación de cristales a partir de una disolución de un producto. Durante el proceso de formación de cristal las moléculas tienden a fijarse sobre un cristal preexistente compuesto por el mismo tipo de moléculas. Por esta razón el proceso de recristalización es uno de los métodos más importantes para la purificación de sólidos. (Pasto, 2003)

La recristalización depende de la diferencia de solubilidad de la sustancia entre el disolvente frío y caliente, es conveniente, que dicha solubilidad, sea alta en el disolvente caliente y baja en el disolvente frío, para facilitar la recuperación del material inicial. Los disolventes usados en las recristalizaciones deben tener un punto de ebullición relativamente bajo para poder eliminar fácilmente por evaporación los restos de los disolventes adheridos al cristal. (Pasto, 2003)

Para obtener los cristales se parte de una solución caliente y saturada del material a recristalizar con el disolvente elegido. La solución se filtra a través de un filtro caliente saturado del disolvente el cual se mantiene caliente con el objeto de prevenir la formación prematura de cristales. Posteriormente se lava el papel filtro con disolvente caliente y nuevamente se reduce el volumen por ebullición. Los cristales pueden recogerse por filtración ayudada con succión y lavarlas con pequeñas porciones del disolvente frío con el fin de eliminar los restos de aguas madres adheridas. (Pasto, 2003)

6.1.4 Evaporación

La evaporación es el proceso físico por el cual una sustancia en estado líquido pasa al estado gaseoso, tras haber adquirido energía suficiente para vencer la tensión superficial. A diferencia de la ebullición, este proceso se produce a cualquier temperatura, siendo más rápido cuando más rápido cuando esta se eleva.

Vista como una operación unitaria, la evaporación es utilizada para eliminar el vapor formado por ebullición de una solución líquida, por este motivo, un líquido se evapora con la máxima rapidez cuando se crea una corriente de aire sobre la superficie o cuando se extrae el vapor con un abomba de vacío.



La evaporación al vacío consiste en reducir la presión del interior de la caldera por debajo de la presión atmosférica. Esto permite reducir la temperatura de ebullición del líquido a evaporar lo que reduce la cantidad de calor a aportar/eliminar en el proceso de ebullición y de condensación, además de otras ventajas técnicas como la de poder destilar líquidos con alto punto de ebullición, evitar la descomposición de sustancias sensibles a la temperatura, etc.

6.2 MÉTODOS DE IDENTIFICACIÓN

Las propiedades físicas y químicas de las sustancias, por ejemplo, los puntos de ebullición, puntos de fusión, densidad, índice de refracción, solubilidad, propiedades espectrales y reacciones específicas de coloración proporcionan información muy útil en la elucidación de estructuras para su identificación.

6.2.1 Reacciones colorimétricas

Los métodos químicos clásicos de identificación consisten en el desarrollo de reacciones que producen color, un precipitado o desprendimiento de gas. Estos métodos son muy utilizados en las farmacopeas. Las reacciones colorimétricas desarrollan color ya sea por la formación de complejos, reacciones de óxido-reducción, o en todo caso la formación de otra molécula. (Avendaño, 2003)

Para poder interpretar las pruebas colorimétricas se aprobó un sistema que utiliza diez colores básicos, los colores son el rojo, naranja, amarillo, verde, azul, violeta, rosa, marrón, gris y negro. (E.G.C, 1974)

Muchas sustancias toman diferentes colores cuando entran en contacto con varios reactivos químicos. En muchos casos, el color producido con un reactivo en particular, puede ser específico para los compuestos bajo investigación, sin embargo en la mayoría de los casos no se limita a un solo compuesto, es decir un número de compuestos de una clase dada puede reaccionar con el mismo reactivo y en raros casos con compuestos de otra clase.

El color obtenido en este tipo de pruebas de identificación, están relacionados con aspectos particulares de las estructuras de fármacos, gracias a esto es posible tener pruebas específicas para diferentes grupos funcionales. (E.G.C, 1974)



6.2.2 Punto de fusión

El punto de fusión de un sólido y recíprocamente el punto de congelación de un líquido, se puede definir, como la temperatura a la cual, para una presión dada, las fases sólidas y líquidas están en equilibrio. La forma más correcta de definir el punto de fusión es como la temperatura a la cual las presiones de vapor de la fase sólida y líquida son iguales. (Pasto, 2003)

En la literatura se encuentran los puntos de fusión como una temperatura única, no obstante cuando se determina experimentalmente se observa un intervalo que va desde la temperatura a la cual empieza a fundir hasta la temperatura a la cual funde el último cristal. Estos son datos importantes ya que reflejan la pureza de la muestra, es decir durante el proceso de purificación de un producto sólido, el intervalo del punto de fusión debe disminuir y el punto de fusión debe aumentar, en tanto se van eliminando impurezas. (Pasto, 2003)

Algunas mezclas pueden presentar una elevación en el punto de fusión, esto puede ocurrir cuando se forma un nuevo compuesto o cuando se trata de una mezcla racémica. (Pasto, 2003)

La muestra debe observarse cuidadosamente mientras dura el proceso de fusión para detectar la presencia de cambios en la forma del cristal, descomposición con formación de productos gaseosos o carbonización, tales observaciones permiten obtener información sobre su estructura.

Pueden utilizarse varios métodos para determinar puntos de fusión, uno de estos es utilizando un aparato Fisher-Johns, esta compuesto por platinas calefactoras, donde una pequeña porción de la muestra se coloca entre dos cubreobjetos de 18 x 18 mm, las cuales se colocan en una depresión de un bloque de aluminio calentado eléctricamente. La velocidad de aumento de la temperatura se regula con ayuda de un reóstato y la muestra se observa con una lupa. Este aparato es adecuado para sólidos con puntos de fusión comprendidos entre 30 y 300°C. (Pasto, 2003)

6.2.3 Espectroscopia de Infrarrojo

La espectroscopia de infrarrojo pertenece a la espectroscopia de absorción. Como es bien sabido todos los átomos y moléculas son capaces de absorber energía, con ciertas limitaciones que dependen de la estructura de la sustancia. La energía se puede proporcionar en forma de radiación electromagnética. El tipo y cantidad de radiación absorbida por una molécula guarda relación con la estructura de ésta. (Connors, 1981)

El intervalo de radiación electromagnética que corresponde al infrarrojo es de 100 cm^{-1} a 4000 cm^{-1} . En este intervalo es donde aparecen numerosas bandas, que son observadas en un espectro de absorción (gráfico de la extensión de la absorción de luz, %T, en función de la longitud de onda, cm^{-1}). (Connors, 1981)

La espectroscopia infrarroja es una de las técnicas analíticas de mayor eficacia en análisis cualitativo de sólidos, líquidos y gases.

Cuando una molécula está constituida por más de dos átomos, las vibraciones provienen de movimientos simultáneos de más de dos átomos y se denominan modos normales. Por ejemplo, para la molécula de CO_2 , el movimiento de un modo normal consiste en dos oxígenos moviéndose juntos hacia dentro y hacia afuera, mientras que el carbono permanece fijo en su posición, esto es denominado **tensión simétrica**. El modo normal en el cual los átomos de oxígeno se mueven juntos en la misma dirección, mientras que el carbono se mueve en dirección opuesta, se denomina **tensión asimétrica**. La flexión molecular es otro modo normal. Aquí los oxígenos se mueven hacia arriba mientras que el carbono hacia abajo, el resultado es un ángulo de enlace: **vibración por flexión**. (Rubinson, 2001)

Las vibraciones de tensión corresponden a variaciones de las longitudes de enlace y las de flexión a los ángulos de enlace.

La longitud de onda a la cual la energía se absorbe depende de:

- La identidad de los átomos en la molécula.
- La estructura molecular.
- El enlace de los átomos.



Entre los espectros las similitudes y diferencias son importantes, ya que, permiten identificar algunas bandas características para algunos grupos químicos específicos en las moléculas, mientras que otros se utilizan para reconocer las estructuras de las moléculas de una muestra desconocida con una colección de espectros de muestras conocidas. (Rubinson, 2001)

Además de la identificación y comparación de componentes, como segundo uso cualitativo se puede obtener información estructural. Los grupos funcionales se pueden identificar debido a que sus bandas de absorción se encuentran en zonas relativamente estrechas. Los espectros infrarrojos de los compuestos orgánicos se pueden dividir en las siguientes regiones generales. (Rubinson, 2001)

- La región de los grupos funcionales: $4000-1300\text{ cm}^{-1}$
- La región de la huellas características: $1300-910\text{ cm}^{-1}$
- La región de los aromáticos: $910-650\text{ cm}^{-1}$

Para medir los espectros se utilizan un instrumento denominado espectrofotómetro.



CAPÍTULO VII: MATERIALES Y MÉTODOS

7.1 MATERIALES E INSTRUMENTOS

- Embudo de filtración rápida de vidrio de cola corta
- Espátula
- Embudo Büchner
- Mortero con pistilo
- Matraz erlenmeyer de 100 ml
- Matraz erlenmeyer de 250 ml
- Matraz de bola de 100 ml
- Probeta de vidrio de 100 ml
- Probeta de vidrio de 50 ml
- Papel Whatman® No 41
- Papel Whatman® No 40
- Pipetas pasteur
- Pipeta graduada de 1 ml
- Pipeta graduada de 5 ml
- Pipeta graduada de 10 ml
- Vasos de precipitados de 50 ml
- Vasos de precipitados de 250 ml
- Vidrio de reloj
- Tubos de ensayo de 16x150
- Matraz Kitasato
- Termómetro
- Gradilla
- Pinzas para tubo de ensayo
- Equipo Fisher-Johns
- Balanza analítica
- Rotavapor
- Espectrofotómetro de infrarrojo
- Parrilla de calentamiento
- Parrilla de agitación
- Agitador magnético
- Bomba de vacío
- Grageas de diclofenaco sódico
Lote: 212436, caducidad: 26 Dic 04
- Tabletas de metamizol sódico
Lote: 3C146, caducidad 01 Mar 05
- Grageas de Butilioscina Lote: 3446
caducidad 15 Jul 05
- Tabletas de paracetamol Lote:
310090 caducidad 14 Oct 05



7.2 MÉTODOS DE RECUPERACIÓN DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS DE ANALGÉSICOS CADUCOS.

7.2.1 Butilhioscina

Marbete: Cada gragea contiene:

Bromuro de butilhioscina..... 10 mg

Excipiente cbp.....una gragea

◆ **Recuperación del Butilbromuro de hioscina**

1. Eliminar la cubierta de no menos de 20 grageas con ayuda de una espátula.
2. Pesar los núcleos y determinar su peso promedio.
3. Triturar en un mortero los núcleos hasta polvo fino.
4. Pesar una cantidad equivalente a 70 mg de butilbromuro de hioscina, colocarlos en un matraz erlenmeyer y adicionar 20 ml de cloroformo, agitar y filtrar en papel Whatman N° 41, recibir el filtrado en un matraz de bola con fondo plano, eliminar el cloroformo en un rotavapor.

◆ **Pruebas de identificación del Butilbromuro de hioscina.**

❖ **Procedimiento**

De acuerdo a la FEUM (2004)

- A) MGA 0351. El espectro de IR de una dispersión de la muestra corresponde con los picos de butilbromuro de hioscina, reportados en la literatura.
- B) **Fundamento:** La prueba B es la reacción de Vitali-Morin, método más importante de identificación de ésteres trópicos, que consiste en el tratamiento del producto calentado a sequedad con ácido nítrico concentrado para nitrar el anillo aromático, siendo el residuo tratado con acetona (estabiliza la reacción) e hidróxido potásico en metanol para dar un anión coloreado característico para los alcaloides tropánicos. Además de un grupo metileno o metino activados (Avendaño, 2001).



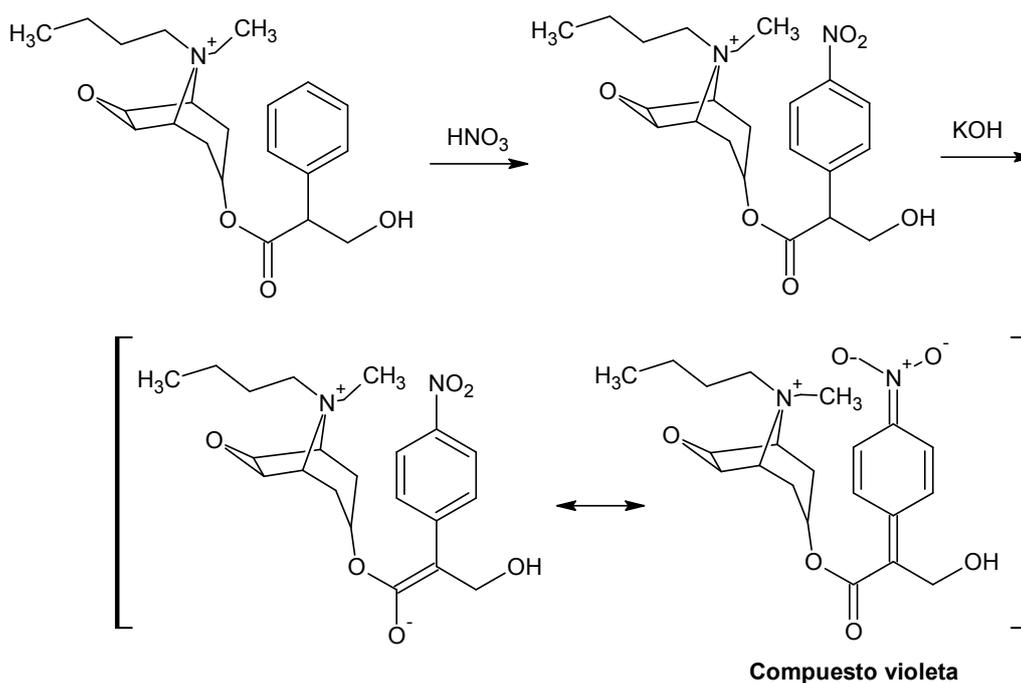


Figura 7.1 Reacción de Vitali- Morin con Butilioscina. Fuente (Avendaño, 2001).

A 1,0 mg de la muestra agregar 0,2 ml de ácido nítrico y evaporar a sequedad en un baño de agua. Disolver el residuo en 2,0 ml de acetona y agregar 0,1 ml de una solución de hidróxido de potasio en metanol al 3,0 %. Se produce un color violeta.

C) El **fundamento** es igual al anterior, el primer paso es el de nitrar el anillo aromático, por lo que también se identifican los ésteres trópicos. La adición de NaOH es para que obtener un anión coloreado, pero a diferencia de la prueba C el medio es acuoso por lo que la coloración será de anaranjado-rojizo.

A la muestra de 20 mg de butilioscina, añadirle 3 gotas de ácido nítrico, calentar en baño de agua durante 1 minuto, aparece un color amarillo claro. Dejar enfriar la solución con 3,0 ml de hidróxido de sodio al 40%, aparece un color anaranjado-rojizo.

D) **Fundamento:** El reactivo de Liebermann, que en realidad el producto obtenido de la reacción del nitrito de sodio y el ácido sulfúrico es el ácido nitroso. Permite identificar a el



anillo de benceno monosustituido no unido a $>C=O$, $>N-C(=O)-$, a tomar coloración naranja con la butilhioscina. (Figura 7.2)

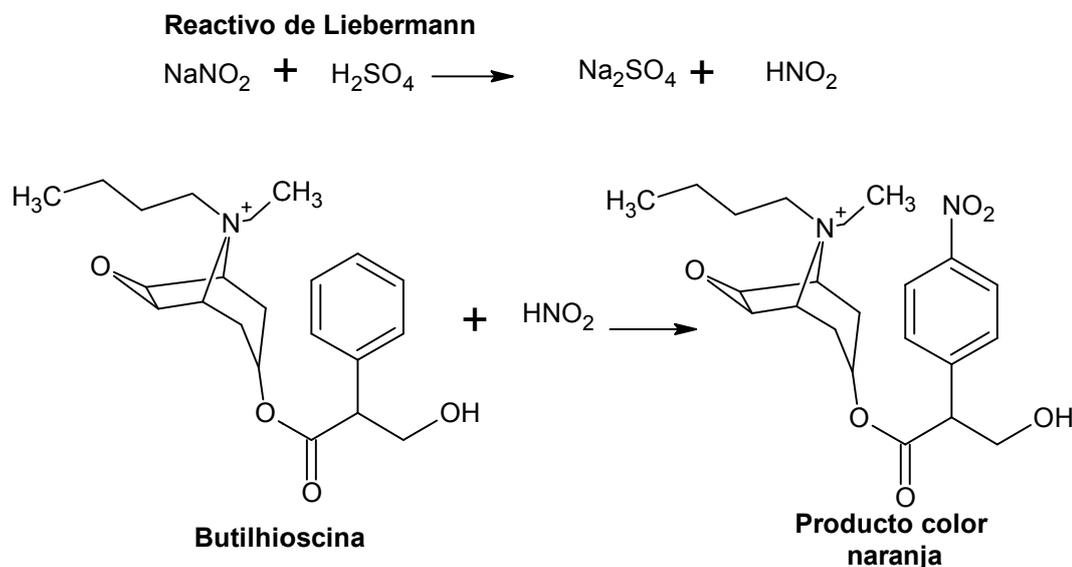


Figura 7.2 Reacción de la Butilhioscina con el reactivo de Lieberman

Reactivo de Liebermann: Disolver un gramo de nitrito de potasio en 10 ml de ácido sulfúrico.

A una punta de espátula de Butilhioscina, añadir 2 ó 3 gotas de reactivo de Liebermann. Se desarrolla un color naranja.

◆ **Determinación del punto de fusión.**

El punto de fusión es determinado en el equipo Fisher-Johns, debe encontrarse entre 139-141°C.

◆ **Cálculo del porcentaje de butilbromuro de hioscina obtenido de grageas caducas.**

El porcentaje de butilbromuro de hioscina es obtenido de las grageas caducas de 10 mg cada una (de un total de 20 grageas).



7.2.2 Diclofenaco sódico

Marbete: cada gragea contiene:

Diclofenaco sódico.....10 mg

Excipiente cbp.....una gragea

◆ Recuperación del diclofenaco.

1. Eliminar la cubierta de no menos de 20 grageas de diclofenaco sódico con ayuda de una espátula, pesar los núcleos y determinar su peso promedio. Triturar en un mortero hasta polvo fino.
2. Tomar una cantidad equivalente a 300 mg de diclofenaco sódico, colocarlos en un matraz erlenmeyer, agregar 40 ml de metanol y 2,0 ml de NaOH 1.0 N. calentar a 40°C durante 15 min con agitación constante, inmediatamente agregar agua en porciones, agitar en cada adición enfriar, hasta completar 100 ml de agua.
3. La solución es filtrada en papel Whatman N°41, el filtrado es recibido en un matraz de bola de 250 ml, eliminar el metanol en un rotavapor.
4. La solución acuosa es acidificada con ácido clorhídrico al 10% (aproximadamente 1,0 ml), comienza a formarse un precipitado blanco, seguir adicionando el ácido clorhídrico hasta ya no forme más precipitado.
5. El precipitado es filtrado en vacío hasta sequedad.

◆ Pruebas de identificación del diclofenaco.

❖ Procedimiento

- A. El espectro de IR de una muestra previamente seca de diclofenaco en pastilla de bromuro de potasio, corresponde con los picos reportados para el diclofenaco en la literatura.
- B. **Fundamento:** es un método descrito por Florey (1990) para determinar diclofenaco sódico en donde se hace reaccionar el diclofenaco con ferricianuro de potasio en presencia de hidróxido de sodio para formar un complejo amarillo. (Figura 7.3)



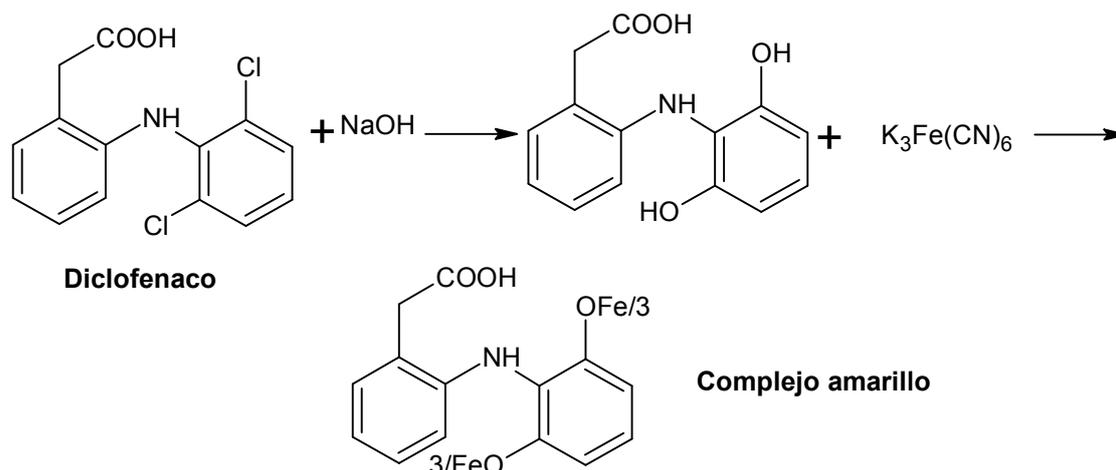


Figura 7.3 Formación del complejo entre el ferricianuro y el diclofenaco

Pesar una cantidad de diclofenaco de 10 mg, adicionar 2,0 ml de agua, agitar y basificar con 2 ó 3 gotas de NaOH 1.0 N hasta la disolución. Añadir a la disolución 2 gotas de ferricianuro de potasio al 2%. Se desarrolla un color amarillo intenso lentamente (casi naranja).

- C. **Fundamento:** Esta prueba se realiza con el reactivo de Liebermann (ácido nitroso) para nitrar el anillo en las posiciones en donde se encuentra el cloro, con esto se forma un derivado nitroso que identifica a dos anillos de benceno disustituídos que se unen, dando como resultado un color café rojizo, como lo muestra la figura 7.4 (Moffat, *et al.*, 2004)

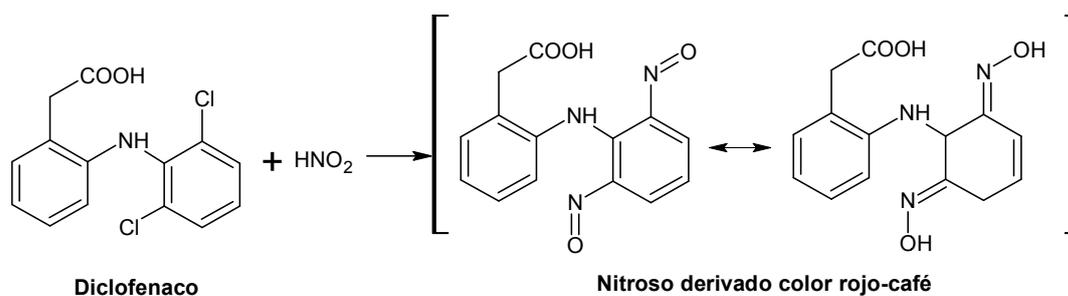


Figura 7.4 Reacción del diclofenaco con el reactivo de Liebermann.

Colocar un poco de diclofenaco en un crisol, añadir 2 ó 3 gotas del reactivo de Liebermann. Se observa una coloración entre café rojizo.



◆ **Determinación del punto de fusión del diclofenaco**

El punto de fusión es determinado en un aparato de Fisher-Johns. Para el diclofenaco se encuentra entre 156-158°C.

◆ **Cálculo del porcentaje del diclofenaco obtenido de las grageas caducas.**

El porcentaje de diclofenaco es obtenido de las grageas caducas de 100 mg de diclofenaco sódico cada una (de un total de 20 grageas).

7.2.3 Metamizol sódico

Marbete: Cada tableta contiene:

Metamizol sódico.....500 mg

Excipiente cbp.....una tableta

◆ **Recuperación del metamizol sódico**

1. Pesar no menos de 20 tabletas de metamizol sódico y determinar su peso promedio.
2. Triturar hasta polvo fino las tabletas en un mortero.
3. Pesar el equivalente a 1,0 g de metamizol sódico, pasarlo a un matraz erlenmeyer, adicionar 15 ml de metanol, agitar durante 10 min y completar a 50 ml con metanol, mezclar y filtrar en papel Whatman N° 40.
4. El filtrado recibirlo en un matraz de bola y eliminar el disolvente en un rotavapor.
5. Lavar el residuo con 10 ml de cloroformo, agitar y filtrar en papel Whatman N°41, lavar con dos porciones de 5 ml cada una de cloroformo. Eliminar el cloroformo filtrando en vacío. El residuo obtenido es el metamizol sódico.

◆ **Pruebas de identificación del metamizol sódico.**

❖ **Procedimiento.**

Según la FEUM 8 edición.



- A) El espectro IR de una muestra de metamizol sódico previamente seca en bromuro de potasio, corresponde a los picos reportados en la literatura para el metamizol sódico.
- B) **Fundamento:** es una reacción de identificación de aldehídos. El reactivo de Schiff es un reactivo para detectar aldehídos alifáticos, la especie que realmente actúa es el ácido leucosulfónico que es un ácido inestable producto de la reacción de la fucsina básica con bisulfito de sodio. Al reaccionar el ácido leucosulfónico con el aldehído pierde el ácido sulfuroso produciendo un colorante quinoideo de color violeta (Figura 7.5). Así que el color violeta indica la presencia de un aldehído alifático. (Shriner, 1995)

El metamizol al hidrolizarse por medio de un ácido, permite obtener el aldehído el cual reaccionara con el ácido leucosulfónico, que a su vez produce un catión de resonancia estabilizada de color violeta.

Reactivo de Schiff. Disolver 200 mg de fucsina básica en 120 ml de agua caliente, enfriar y adicionar 20 ml de solución de bisulfito de sodio al 10,0 por ciento (m/v) y adicionar 2 ml de ácido clorhídrico, diluir a 200 ml. Proteger de la luz y conservar en refrigeración.

Preparación de la muestra. En un tubo de ensayo disolver 200 mg de la muestra en 5 ml de agua, calentar hasta ebullición y agregar 5 ml de solución de ácido clorhídrico al 10,0 por ciento (v/v).

Procedimiento. Al agregar 0,5 ml de la preparación de la muestra caliente a 1 ml de reactivo de Schiff, se produce un color violeta.



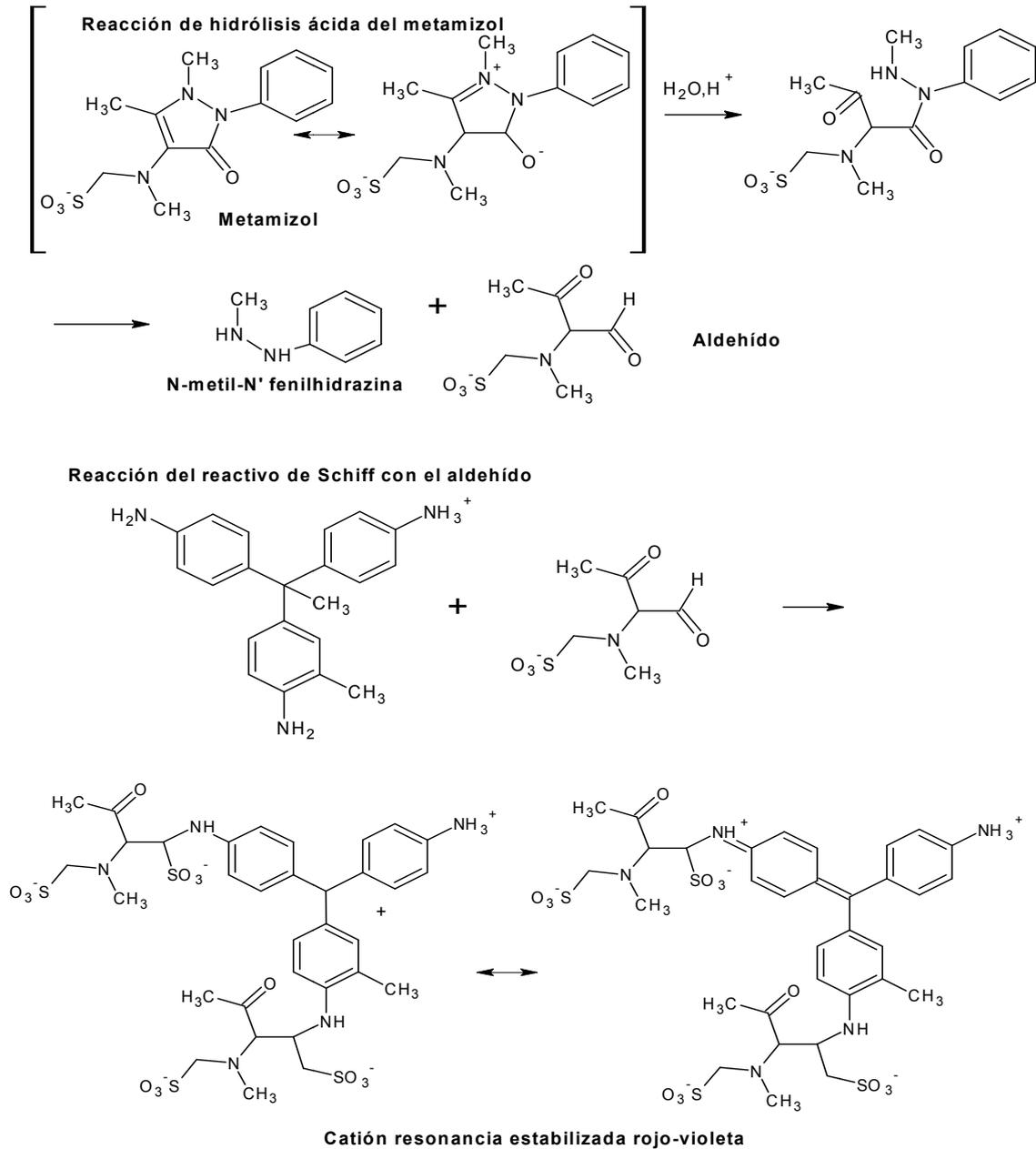


Figura 7.5 Reacción del metamizol con el reactivo de Schiff. (Shriner, 1995)

- C) **Fundamento:** es una reacción de identificación, para determinar si el metamizol no ha sido degradado a piramidón, por lo que si este es el caso debe dar una coloración violeta al reaccionar con el nitrato de plata. (FEUM, 2004)



En un tubo de ensayo, disolver 100 mg de la muestra en 10 ml de agua y agregar 2 ml de solución de nitrato de plata 0,1 N. Si se produce un color violeta se debe a la presencia del piramidón (no debe producirse color).

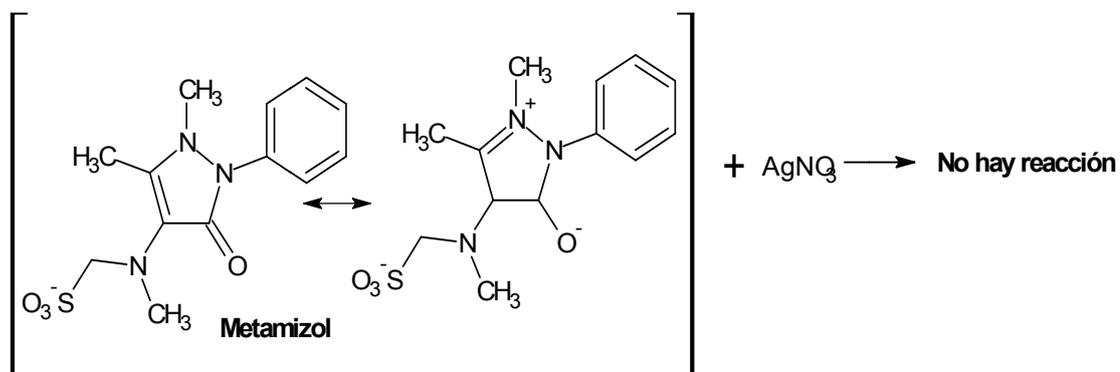


Figura 7.6 Reacción del Metamizol con el nitrato de plata

D) La prueba se **fundamenta** en hacer reaccionar el ácido nitroso que se obtiene del reactivo de Liebermann, para producir el nitroso antipirina que es de color azul, esta prueba es realizada previamente calentado el metamizol. (Quiral, 1956)

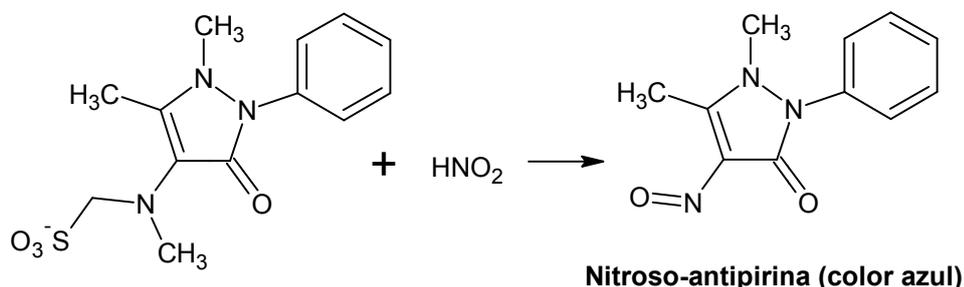


Figura 7.7 Reacción del metamizol con el reactivo de Liebermann

Colocar una punta de espátula de metamizol en un crisol, añadir unas gotas de agua, calentar a ebullición (10°C), posteriormente adicionar 2 ó 3 gotas de reactivo de Liebermann. Adquiere un color azul.

E) **Fundamento:** se basa en la formación de complejos con cloruro férrico que debe dar un color violeta, esta reacción es parecida a la formación de complejos de los fenoles. (Avendaño, 2001)



Colocar un poco de muestra del metamizol en un crisol, adicionar unas gotas de cloruro férrico se torna de color violeta.

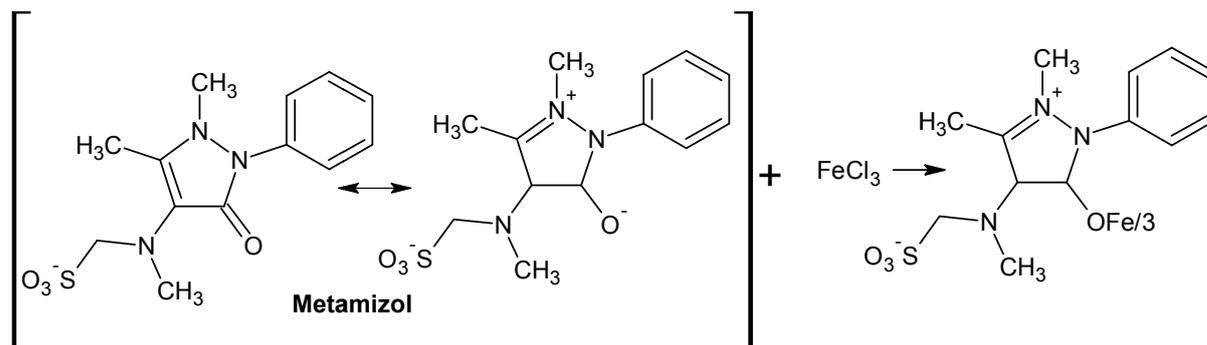


Figura 7.8 Reacción del metamizol con cloruro férrico (Avendaño, 2001)

◆ **Determinación del punto de fusión del metamizol sódico.**

El punto de fusión es determinado en un aparato Fisher-Johns. El punto de fusión se encuentra en 172°C.

◆ **Cálculo del porcentaje de metamizol sódico obtenido de tabletas caducas.**

El porcentaje de metamizol sódico es obtenido de tabletas caducas de 500 mg cada una (de un total de 20 tabletas).

7.2.4 Paracetamol

Marbete: Cada tableta contiene:

Paracetamol.....500 mg

Excipiente cbp.....una tableta

◆ **Recuperación del paracetamol**

1. Pesar no menos de 20 tabletas de paracetamol caducas.
2. Determinar su peso promedio.
3. Las tabletas se colocan en un mortero y se trituran hasta formar un polvo fino. Una vez trituradas se toma el equivalente a 2,0 gramos de paracetamol, añadir 25 ml de metanol, agitar y filtrar con papel Whatman N° 41.



4. Recibir el filtrado en un matraz de bola de 250 ml con fondo plano, eliminar el metanol en un rotavapor hasta sequedad total, quedando un residuo cristalino que corresponde al paracetamol.

◆ **Pruebas de identificación del paracetamol.**

❖ **Procedimiento**

Ensayos de identidad, de acuerdo a la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM) 8va edición.

A) MGA 0351. El espectro IR de una dispersión de la muestra previamente seca en bromuro de potasio, corresponde con los picos reportados en la literatura para el paracetamol.

B) **Fundamento:** es un método de identificación de fenoles. Los fenoles dan coloraciones, generalmente con las soluciones que contiene iones férricos, se hace uso de esta propiedad para detectar los compuestos fenólicos, obteniendo un complejo, en donde el Fe^{+3} se une al oxígeno del OH del fenol, dando una coloración violeta. (Avendaño, 2001)

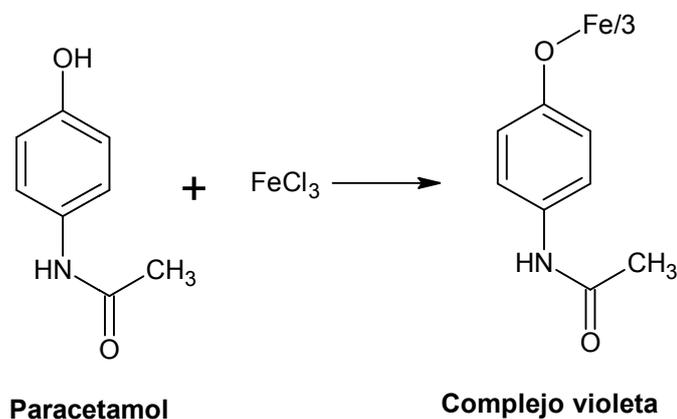


Figura 7.9 Reacción del paracetamol con cloruro férrico

A 10 ml de una solución de muestra (1:100) agregar 1 gota de SR de cloruro férrico, se desarrolla un color violáceo.



- c) **Fundamento:** esta prueba se da en dos reacciones la primera es una reacción de hidrólisis del paracetamol para dar el para-aminofenol y ácido acético; y la segunda reacción es una oxidación del para-aminofenol con dicromato en medio ácido para dar la quinona que da una coloración violeta. (Quiral, 1956).

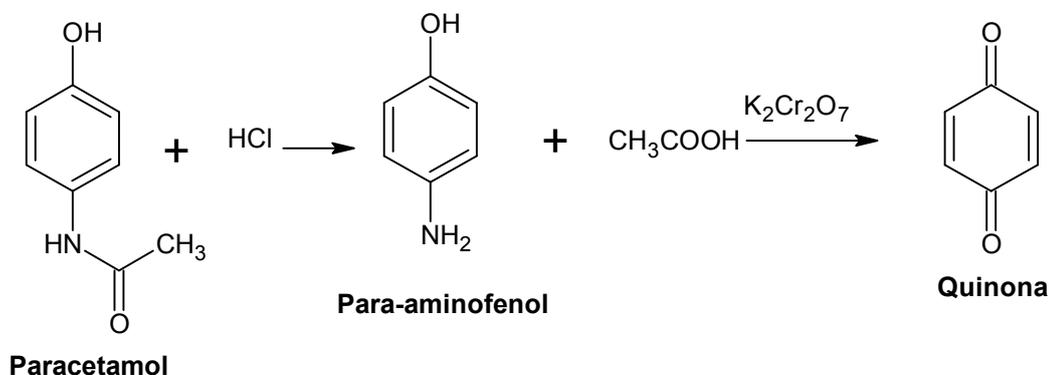


Figura 7.10 Reacción del paracetamol con dicromato de potasio.

Calentar 100 mg de la muestra con 1 ml de ácido clorhídrico durante 3 min, agregar 10 ml de agua y enfriar; no debe producirse precipitado. Agregar 0,05 ml de una solución de dicromato de potasio 0,0167 M. Se desarrolla un color violeta que no cambia a rojo.

- D) **Fundamento:** es una reacción en la cual el paracetamol al estar en contacto con el ácido nitroso proveniente del reactivo de Liebermann, permite identificar al fenol que reacciona con el ácido nitroso para formar un derivado nitroso (Avendaño, 2001)

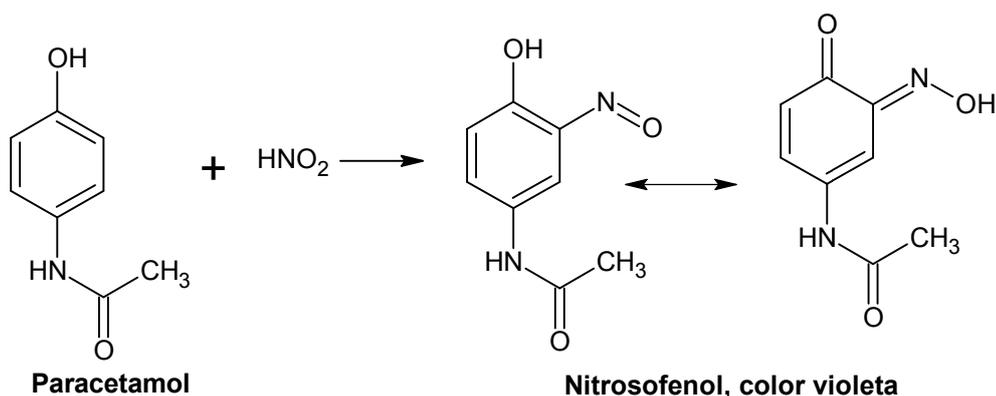


Figura 7.11 Reacción del paracetamol con el ácido nitroso (Avendaño, 2001)



Adicionar 2 ó 3 gotas del reactivo de Liebermann en la muestra cristalina de paracetamol, previamente colocada en un crisol. El paracetamol toma un color violeta.

◆ **Determinación del punto de fusión del paracetamol**

El punto de fusión del paracetamol se encuentra entre 168-172°C, este es determinado en un aparato Fisher-Johns.

◆ **Cálculo del porcentaje de paracetamol obtenido de las tabletas caducas.**

El porcentaje de paracetamol obtenido de las tabletas caducas de 500 mg cada una. (De un total de 20 tabletas).

7.2.4.1 Metodología para la obtención del para-aminofenol por hidrólisis de tabletas caducas de paracetamol.

Tomar 200 mg de paracetamol obtenido a partir de las tabletas caducas, colocarlas en un matraz erlenmeyer de 250 ml, añadir 2,0 ml de ácido clorhídrico concentrado, calentar durante 3 minutos. Agregar 20 ml de agua y dejar enfriar. Filtrar esta solución en papel Whatman nº 41, el filtrado se concentra a la cuarta parte de su volumen inicial. A continuación se deja cristalizar la mezcla en el refrigerador.

Los cristales formados se filtran con papel Whatman N°41 en vacío, lavar con un poco de agua helada.

◆ **Pruebas de identificación del p-aminofenol**

❖ **Procedimiento**

A) **Fundamento:** Los fenoles dan coloraciones, generalmente, con las soluciones que contiene iones férricos como cloruro férrico, se hace uso de esta propiedad para detectar los compuestos fenólicos, como el para-aminofenol obteniéndose un complejo, en donde el Fe⁺³ se une al oxígeno del OH del fenol. Observándose en la figura siguiente.

Adicionar unas gotas de cloruro férrico a una solución acuosa de para-aminofenol, se produce un color café.



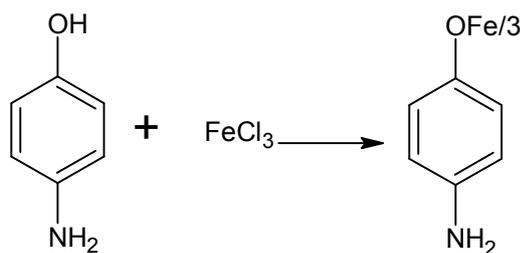


Figura 7.12 Reacción del para-aminofenol con cloruro férrico (Ávila, 2001)

B) **Fundamento:** el dicromato es un agente oxidante muy fuerte, pero en condiciones ácidas se acelera el proceso de oxidación. Así que el dicromato oxida al para-aminofenol a quinona, dando una coloración violeta. (Quiral, 1956)

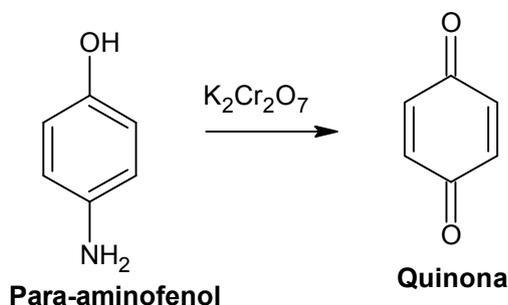
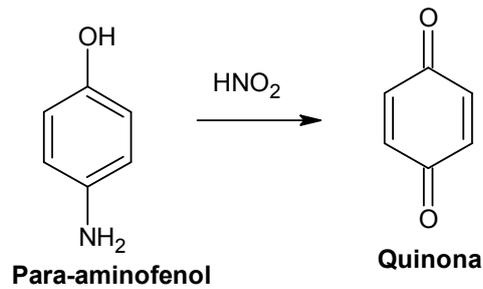


Figura 7.13 Reacción del para-aminofenol con dicromato de potasio.
(Quiral, 1956)

A una pequeña cantidad de cristales se añade unas gotas de agua para disolverse, posteriormente añadir unas gotas de dicromato de potasio 0,0167 M. Se desarrolla un color violeta.

C) **Fundamento:** se refiere a las aminas primarias aromáticas, que a diferencia de las alifáticas, dan con el ácido nitroso un compuesto diazoico estable. En ciertos casos, la diazoación se dificulta por otros motivos, hasta el grado de hacerse imposible. Es por ello que los aminofenoles en posiciones para, en lugar de diazoarse son oxidados fácilmente por el ácido nitroso produciendo quinonas de color negro. (Quiral, 1956)





**Figura 7.14 Reacción del p-aminofenol con reactivo de Liebermann.
(Quiral, 1956)**

Disolver una punta de espátula del cristal obtenido en un poco de agua y añadir 2 ó 3 gotas del reactivo de Liebermann. Se produce un color negro después de unos segundos.

◆ **Determinación del punto de fusión.**

El punto de fusión es determinado en un equipo Fisher-Johns. El punto de fusión es de 186°C.

◆ **Cálculo del porcentaje de p-aminofenol obtenido por hidrólisis de tabletas caducas de paracetamol.**

El porcentaje de para-aminofenol se obtiene de la hidrólisis de las tabletas caducas que contienen paracetamol con 500 mg cada una.



CAPÍTULO VIII: RESULTADOS Y SU EVALUACIÓN

Resultados y su evaluación

8.1 Butilhioscina

A) Espectro de IR

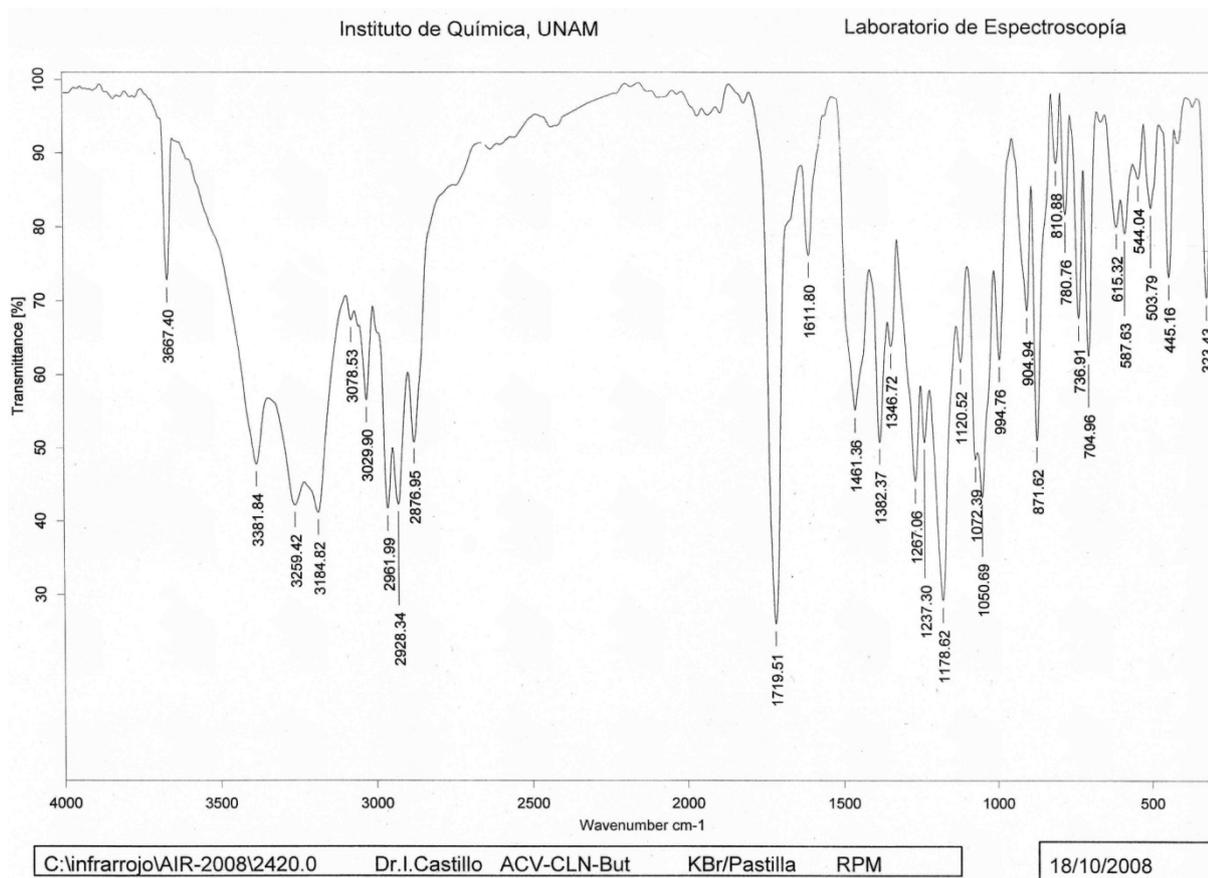


Figura. 8.1. Espectro IR de la Butilhioscina recuperada.

Según Moffat (2004), los picos principales de la butilhioscina se encuentran en las longitudes de onda de 1721, 1175, 1072, 1052, 874 y 709 cm^{-1} .

Las bandas observadas en la figura 8.1 a las diferentes longitudes de onda son las siguientes así como los grupos de funcionales que representan.

Por lo que se observa en el espectro de infrarrojo las bandas corresponden con las bandas reportadas en la literatura.



Tabla 8.1 Relación de las bandas de infrarrojo de la Butilhioscina recuperada con el grupo funcional.

Longitud de onda (cm^{-1})	Grupo funcional
1719.51	Enlace C=O (estiramiento)
1178.62	C-O de éster
1050.69	-OH primario
1611.80 1461.36	Enlace C=C aromáticas
1072.39	Enlace C-N de amina
871.62	Sustitución para en anillo aromático
704.96	-CH ₂ (+ de 4)

Tabla 8.2 Resultados de pruebas de identificación de Butilhioscina

Prueba		Resultado
B)	Butilhioscina + HNO ₃ + acetona + KOH (3%) → color violeta	+
C)	Butilhioscina + HNO ₃ + NaOH (40%) → color anaranjado-rojizo	+
D)	Butilhioscina + reactivo de Liebermann → color naranja	+
P. fusión	Entre 139 y 141 °C	139-141°C

La butilhioscina al dar positiva a la B prueba indica que en su estructura molecular contiene un éster trópico, ya que al estar en contacto con los reactivos se forma el anión de color violeta característico para los alcaloides tropánicos. En la prueba C se confirma que existe un éster tropánico. En la prueba D, el reactivo de Liebermann identifica a el anillo de benceno monosustituido no unido a >C=O, >N-C(=O)- al tomar una coloración naranja con la butilhioscina. El punto de fusión reportado para la butilhioscina, se encuentra entre 139 y 141°C, así que como se aprecia en la tabla 8.2, el punto de fusión experimental se mantuvo en este intervalo, por lo que se dice que el sólido obtenido es la butilhioscina.



Cálculo del porcentaje de Butilhioscina obtenido de grageas caducas

Este porcentaje se obtiene partiendo de considerar que el peso promedio de 20 grageas es de 180.10 mg, considerando que cada gragea contiene 10 mg de butilhioscina, se realiza la operación correspondiente para tomar el equivalente a 70 mg de butilhioscina y esta cantidad es el 100%. Después del procedimiento de extracción de butilhioscina se obtiene la cantidad de 63.8 mg de butilhioscina lo que corresponde a 91.14 % de rendimiento.

8.2 Diclofenaco sódico

A) Espectro IR

Los principales picos reportados en la literatura (Moffat, 2004) para el diclofenaco son 1572, 1504, 1308, 1286, 775 y 756 cm^{-1} , en una pastilla de bromuro de potasio

El espectro IR obtenido del diclofenaco recuperado en pastilla de bromuro de potasio muestra que los picos obtenidos corresponden con los reportados en la literatura.

Tabla 8.3 Relación de las bandas de infrarrojo del diclofenaco obtenido con el grupo funcional.

Longitud de onda (cm^{-1})	Grupo Funcional
1575.65	Enlace N-H de amina (torsión)
1692.99	Vibración asimétrica COO^- aromático
1301.39	Vibración simétrica COO^-
1281.76	COO^- (carboxilato)
3500-2500	Banda escalonada perteneciente al ácido carboxílico.
1502.50	Vibraciones aromáticas del enlace de
1450.62	C=C
770.30	Enlace C-Cl
742.23	
3069.89	Enlace N-H (tensión) amina secundaria
1155.84	Enlace C-N



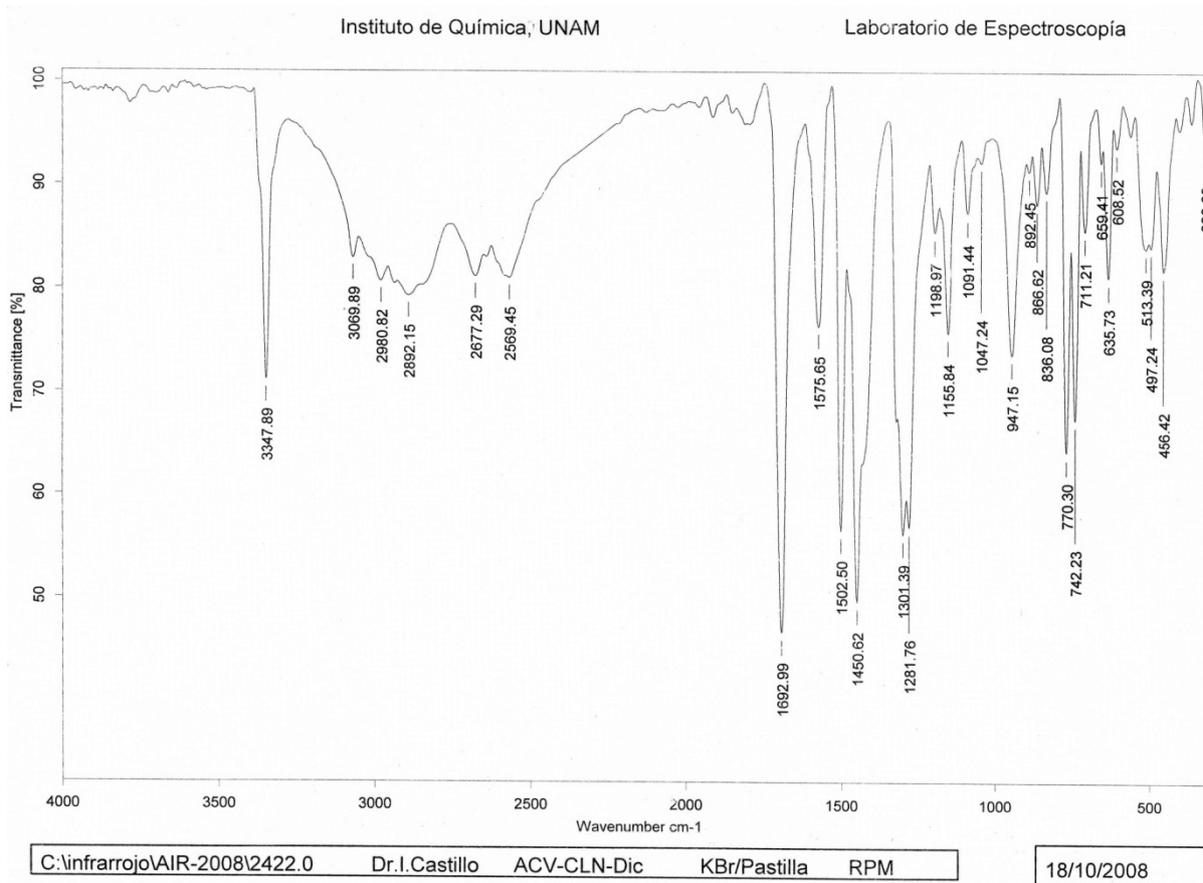


Figura 8.2 Espectro IR del diclofenaco recuperado.

Tabla 8.4 Resultados de las pruebas de identificación del diclofenaco.

Prueba		Resultado
B	Diclofenaco + NaOH + Ferricianuro de potasio (2%) → color amarillo-naranja	+
C	Diclofenaco + Reactivo de Liebermann → color rojo-café	+
Punto de fusión	Entre 156-158°C (base) Entre 283-285°C (sal de sodio)	170-171°C

La prueba B indica la formación del complejo entre el hierro y los oxígenos después de la adición del NaOH, mostrando que estos grupos se encuentran en el diclofenaco. En el caso de la prueba C se identifican a dos bencenos disustituídos que se unen.



El punto de fusión, como ya se mencionó es una prueba válida para la identificación de un sólido, es por esto que en este caso el punto de fusión obtenido es de 170-171°C, lo que indica que es superior al reportado para el diclofenaco, por lo que pudieron haber quedado trazas excipientes.

Cálculo del porcentaje de Diclofenaco sódico obtenido de grageas caducas

Este porcentaje se obtiene partiendo de considerar que el peso promedio de 20 grageas es de 283.40 mg, considerando que cada gragea contiene 100 mg de diclofenaco sódico, se realiza la operación correspondiente para tomar el equivalente a 300 mg de diclofenaco sódico, este es el 100%. Después del procedimiento de extracción de diclofenaco se obtiene la cantidad de 213.49 mg de diclofenaco esta cantidad es transformada para obtener el equivalente en mg de diclofenaco sódico el valor de esta operación es de 229.33 mg y lo que corresponde al 76.44 % de rendimiento.

8.3 Metamizol sódico

A) Espectro IR

Tabla 8.5 Relación de las bandas obtenidas del metamizol recuperado con el grupo funcional.

Longitud de onda (cm ⁻¹)	Grupo funcional
1340.15	Enlace S=O (tensión)
1180.89	
985.78	Bandas de enlace S-O (tensión) (SO ₃) ⁻²
908.73	
1594.90	Vibraciones aromáticas C=C (estiramiento)
1496.23	
1460.15	
1460.15	Torsión de -CH ₃ , -CH ₂
3065.65	Enlace C-H (tensión)
1255.83	Enlace C-N (aril)
1661.54	Enlace C=O (estiramiento)
1627.91	



1054.81	Enlace C-O
---------	------------

A)

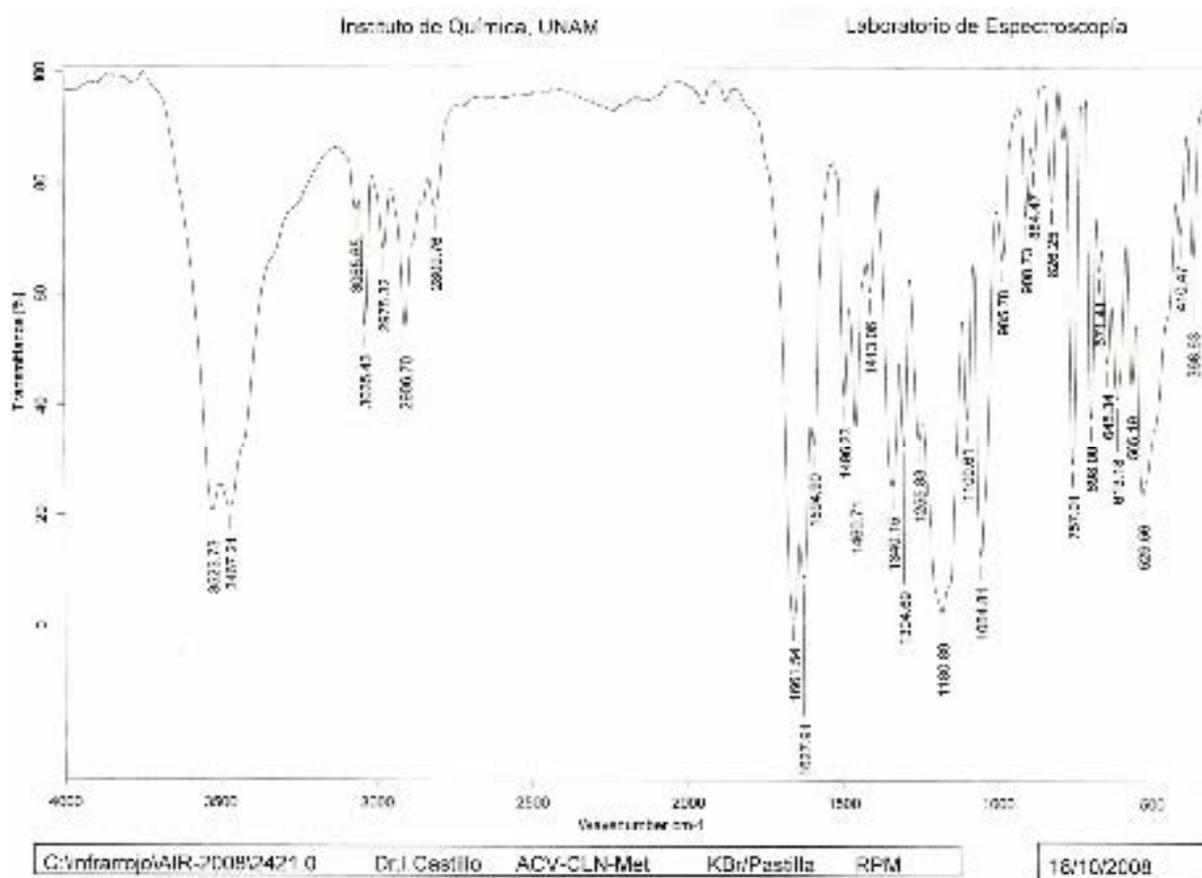


Figura 8.3 Espectro IR del Metamizol sódico recuperado

Moffat (2004), menciona que los picos principales que identifican al metamizol en una pastilla de bromuro de potasio son: 1672, 1639, 1208, 1179, 1163 y 1064 cm^{-1} .

Observándose que las bandas en la longitud de onda de 1180 cm^{-1} y 1054 cm^{-1} , corresponden con las reportadas en la literatura



Tabla 8.6 Resultados de las pruebas de identificación del Metamizol

Prueba		Resultado
B	Metamizol + HCl (10%) + Reactivo de Schiff → Color violeta	+
C	Metamizol + AgNO ₃ → no da color	+
D	Metamizol + Reactivo de Liebermann → color azul	+
E	Metamizol + FeCl ₃ → color violeta	+
Punto de fusión	Entre 172 °C	240-242°C

La prueba B es una reacción de identificación de aldehídos. El metamizol al hidrolizarse por medio de un ácido, permite obtener el aldehído el cual reaccionara con el ácido leucosulfónico, que a su vez produce un catión de resonancia estabilizada de color violeta. Por lo tanto el metamizol, si contiene este grupo en su estructura.

La prueba C no dio coloración violeta al reaccionar con el nitrato de plata. Por lo que se puede determinar con el resultado que no se ha degradado a piramidón el metamizol.

En la prueba D se produjo nitroso antipirina que es de color azul, por lo que se identifica el grupo amino del metamizol.

El color violeta en la prueba E, indica que si se formó un complejo entre el metamizol y el hierro, mostrando que tiene un grupo C=O.

El punto de fusión del metamizol reportado en Moffat (2004), es de 172°C y el obtenido es de 170°C, por lo que se confirma en esta prueba que el sólido obtenido es el metamizol.

Cálculo del porcentaje de Metamizol obtenido de tabletas caducas

Este porcentaje se obtiene partiendo de considerar que el peso promedio de 20 grageas es de 650.20 mg, considerando que cada gragea contiene 500 mg de Metamizol sódico, se realiza la operación correspondiente para tomar el equivalente a 1000 mg de Metamizol



sódico, este es el 100%. Después del procedimiento de extracción del Metamizol se obtiene la cantidad de 919.90 mg de Metamizol esta cantidad es transformada para obtener el equivalente en mg de Metamizol sódico el valor de esta operación es de 984.83 mg y lo que corresponde al 98.48 % de rendimiento.

6.4 Paracetamol

A) Espectro IR

De acuerdo con Moffat (2004) los picos principales se encuentran a las longitudes de onda de 1657, 1612, 1565, 1506, 1263, 1227. El espectro IR obtenido del paracetamol recuperado en una pastilla de bromuro de potasio muestra que las bandas corresponden con lo reportado en la literatura.

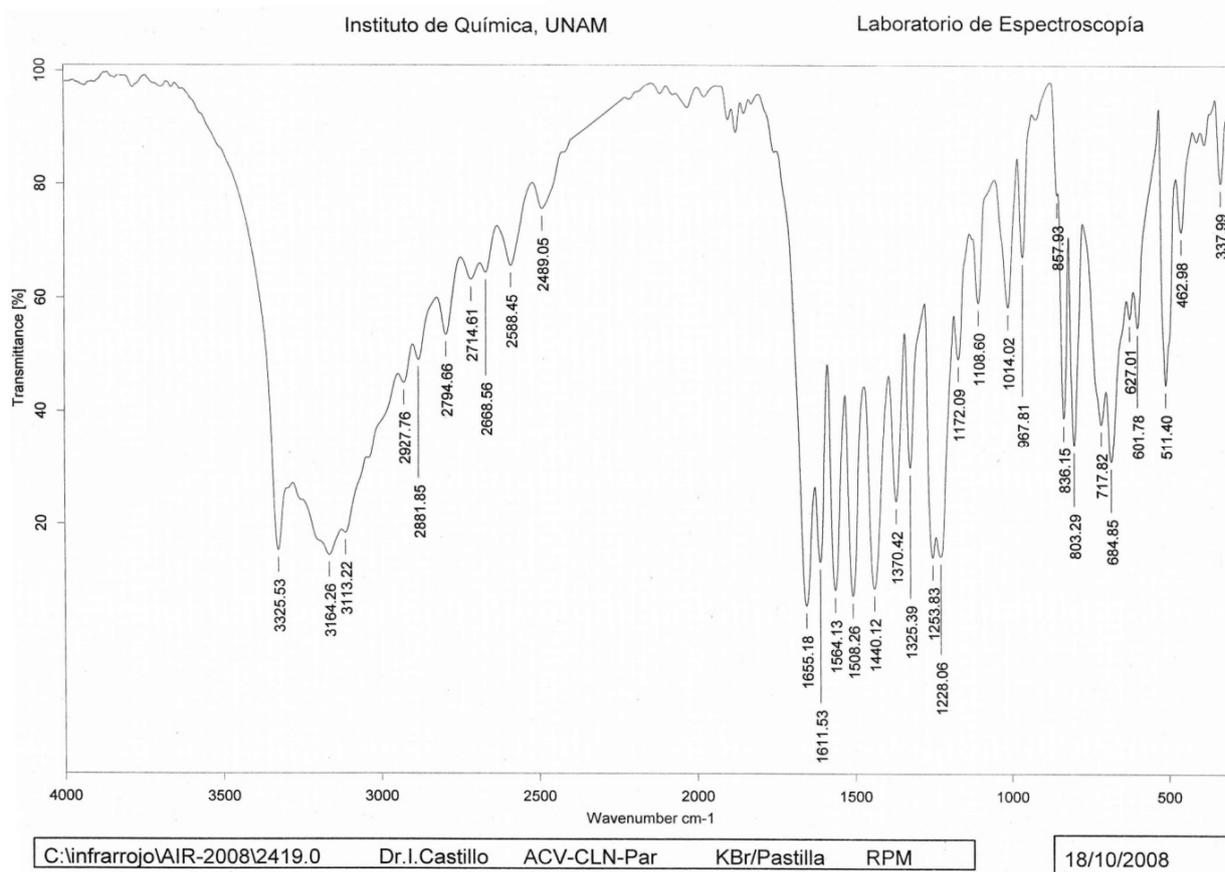


Figura 8.4 Espectro IR del paracetamol recuperado



Tabla 8.7 Relación de las bandas de infrarrojo del paracetamol obtenido con el grupo funcional.

Longitud de onda (cm ⁻¹)	Grupo funcional
800-860	Anillo bencénico sustituido en para
1611.53 1564.13 1508.26 1440.12	Vibraciones aromáticas C=C de estiramiento, si se presentan cuatro bandas pertenecen a un anillo aromático.
1655.18	Enlace C=O
3164.26	Vibración de estiramiento del enlace O-H
1228.06	Vibración de estiramiento del enlace C-OH en fenoles
3325.53	Vibración de estiramiento del enlace N-H
2000-1600	Sobretonos de sustitución para del grupo aromático

Tabla 8.8 Resultados de las pruebas para identificar paracetamol.

Prueba		Resultado
B	Paracetamol + FeCl ₃ → violáceo	+
C	Paracetamol + HCl + KCr ₂ O ₇ → violeta	+
D	Paracetamol + Reactivo de Liebermann → violeta	+
Punto de fusión	Entre 168-172°C	166°C

La prueba B es un método de identificación de fenoles. Al dar positiva esta prueba indica que el paracetamol tiene un OH fenólico. La prueba C es positiva, de esta se deduce que esta presente el grupo fenol, en el paracetamol.

La prueba D identifica al grupo fenol al observarse el color violeta.



El punto de fusión es una prueba para identificar el paracetamol y por lo que se aprecia el resultado obtenido esta dentro del intervalo mencionado, por lo que se deduce que el producto obtenido es el paracetamol.

Cálculo del porcentaje de paracetamol obtenido de tabletas caducas

Este porcentaje se obtiene partiendo de considerar que el peso promedio de 20 tabletas es de 566.50 mg, considerando que cada tableta contiene 500 mg de paracetamol, se realiza la operación correspondiente para tomar el equivalente a 2000 mg de paracetamol y esta cantidad es mi 100%. Después del procedimiento de extracción del paracetamol se obtiene la cantidad de 1797.40 mg de paracetamol lo que corresponde a 89.87 % de rendimiento.

Obtención del para-aminofenol

Tabla 8.9 Resultados de las pruebas de identificación del para-aminofenol

Prueba		Resultado
A	Para-aminofenol + Reactivo de Liebermann → color negro	+
B	Para-aminofenol + KCr_2O_7 → violeta	+
C	Para-aminofenol + FeCl_3 → café	+

El para-aminofenol en la prueba A al dar positiva indica la presencia de compuestos fenólicos. En la prueba B al dar un coloración indica que esta presente la quinona resultado de la oxidación del para-aminofenol por el dicromato. La prueba C identifica a toda la molécula y la posición del grupo hidroxilo y amino que se encuentran en esta estructura.

Cálculo del porcentaje de p-aminofenol obtenido de la hidrólisis del paracetamol

Este porcentaje se obtiene partiendo de considerar que se toman 200 mg de paracetamol recuperado de tabletas caducas, esta cantidad es transformada para obtener el equivalente en mg de para-aminofenol el valor de esta operación es de 144.37 mg y este es el 100%. Después del procedimiento de hidrólisis se obtiene la cantidad de 117.20 mg de para-aminofenol lo que corresponde al 81.18 % de rendimiento.



CAPÍTULO IX. CONCLUSIONES

Se seleccionaron los analgésicos caducos, considerando su uso en el hogar encontrándose que los principales que se utilizan son: el diclofenaco sódico, la butilioscina, el metamizol sódico y el paracetamol. Esto es debido a que tienen bajo costo y se venden sin receta médica para dolores comunes como son: dolores de cabeza, musculares, cólicos o de artritis reumatoide.

Se investigaron las propiedades fisicoquímicas de los analgésicos seleccionados estos son: el diclofenaco sódico, la butilioscina, el metamizol sódico y el paracetamol, en medios electrónicos e impresos. Las principales propiedades son: espectro de infrarrojo, punto de fusión, pKa, solubilidad. Adicionalmente se encontraron las reacciones colorimétricas y su estructura química.

Se seleccionaron los procedimientos más sencillos, por vía húmeda, para los análisis y caracterización del principio activo de los analgésicos caducos eligiéndose los menos peligrosos en cuanto a la manipulación de reactivos así como las más simples. Se tuvo cuidado en seleccionar el reactivo que fuera común a más de una reacción.

Se llevó a cabo en el laboratorio la recuperación del principio activo mediante procesos físicos y fisicoquímicos como son: la extracción del principio activo por medio de disolvente, la separación por medio de filtración, la evaporación del disolvente a condiciones ambientales normales y a presión reducida, la hidrólisis y precipitación ácida.

Se obtuvo a partir del principio activo (paracetamol), una molécula de carácter industrial (p-aminofenol) por medio de una hidrólisis ácida, siendo un proceso rápido de eficiencia relativamente alta.

De tal forma que se puede concluir finalmente, que mediante esta tesis se realizó la recuperación del principio activo de cuatro analgésicos caducos mediante procesos fisicoquímicos a nivel laboratorio y la molécula de p-aminofenol, mediante una hidrólisis ácida.

Para finalizar, el método propuesto en este trabajo serviría para volver a reutilizar los principios activos que todavía no sufren cambio alguno en su estructura química que le



confiere el efecto terapéutico, con esto evitar la gran acumulación de medicamentos caducos que contaminan el medio ambiente y dar un solución a esta problemática ecológica obteniendo un beneficio social.



GLOSARIO

Analgésico: Son medicamentos o fármacos que alivian el dolor elevando el umbral del dolor, sin alterar la conciencia ni otras modalidades sensitivas.

Antiinflamatorios: Medicamentos o fármacos que disminuyen la inflamación.

Antipirético: Medicamento o fármaco que reduce la temperatura elevada del organismo.

Dolor: Este término ha sido muy difícil de definir, pero de acuerdo con la definición de la Internacional Asociación para el estudio del Dolor, se define como una sensación desagradable y experiencia emocional asociada con el actual o potencial tejido dañado, o descrito en términos de tal daño.

Envase Primario: Elementos del sistema contenedor- cierre que están en contacto con el fármaco o el medicamento.

Envase secundario: A los elementos que forman parte del empaque en el cual se comercializa el fármaco o el medicamento y no están en contacto con él.

Excipientes: Alguna otra sustancia distinta al principio activo en la forma farmacéutica.

Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM): Documento expedido por la Secretaría que consigna los métodos generales de análisis y los requisitos sobre identidad, pureza y calidad de los fármacos, aditivos, medicamentos y productos biológicos, en México.

Fecha de caducidad: Fecha que indica el fin del periodo de vida útil del medicamento.

Fecha de expiración: La fecha que se encuentra en los contenedores o etiquetas del fármaco que designa el tiempo durante el cual un lote del producto se espera que permanezca dentro de las especificaciones, al ser almacenado en condiciones definidas y después de esta fecha no debe ser usado. Generalmente es expresada en términos de mes y año.

Fiebre: Es el aumento de temperatura corporal del punto termorregulador. La regulación de esta temperatura necesita un equilibrio finísimo entre la producción y pérdida de calor, el hipotálamo regula el punto “prefijado” en que se conserva la temperatura del cuerpo. La fiebre puede ser consecuencia de infección o secuela de lesión tisular, inflamación u otros cuadros patológicos.

Forma farmacéutica: Es la mezcla de uno o más fármacos con o sin aditivos, que permita su administración.



Grageas: Variedad de comprimido o tableta que contiene los principios activos y aditivos, generalmente de superficie convexa, recubierta de una o más capas de mezclas de diversas sustancias tales como: azúcares, resinas naturales o sintéticas, gomas, agentes plastificantes, etc. La capa o cubierta modifica la liberación del principio activo y también puede contener principios activos. En las grageas con capa entérica el recubrimiento es resistente al fluido gástrico y permite la desintegración en el fluido intestinal.

HETE: producto de la transformación de los HPETE en ácido graso hidroxilado mediante una peroxidasa o por mecanismos no enzimáticos.

HPETE: Abreviatura de Ácidos Hidroperoxieicosatetraenoicos, que son metabolitos del ácido araquidónico.

Inflamación: Es el proceso que incluye una serie de fenómenos que pueden ser desencadenados por diversos estímulos (agentes infecciosos, isquemia, interacciones antígeno-anticuerpo y lesiones térmicas o físicas de otra índole). A nivel macroscópico, la respuesta por lo común se acompaña de los conocidos signos clínicos como eritema, edema y dolor a la palpación y espontáneo. Las etapas de la inflamación pueden resumirse en los siguientes puntos: 1) Una herida o daño inicial causando la liberación de mediadores inflamatorios (por ej. Histamina, serotonina, enzimas lisosomales y prostaglandinas); 2) vasodilatación; 3) Incremento de la permeabilidad vascular y exudación; 4) migración leucocitaria, quimiotaxis y fagocitosis; y 5) proliferación de células de tejido conectivo.

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

Medicamento ético: medicamento que sólo puede obtenerse por prescripción médica.

Medicamento libre: medicamento que el consumidor mediante una decisión consiente puede comprar sin receta médica, para aliviar padecimientos frecuentes y síntomas que son fáciles de reconocer por el paciente. También conocido como OTC (Over The Counter).

Opioide: Se refiere ampliamente a todos los compuestos relacionados con el opio.

Opiáceo: Fármacos derivados del opio y comprenden productos naturales como la morfina y muchos congéneres semisintéticos derivados de ellos.

Péptidos opioides endógenos: Son ligandos naturales para receptores de opioides.



PGG: Endoperóxidos cíclicos de prostaglandinas G.

PGH: Endoperóxidos cíclicos de prostaglandinas H.

Principio Activo o fármaco: 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 de ser empleada como medicamento o ingrediente de un medicamento.

Profármaco: Compuesto que requiere ser transformado dentro del organismo, por un proceso químico o enzimático, para que manifieste su efecto.

Pruebas de estrés: Las pruebas de estrés sirven para elucidar la estabilidad intrínseca de los fármacos es parte de la estrategia de desarrollo y es normalmente realizada bajo las mas severas condiciones que son usadas para pruebas de estabilidad acelerada. Las pruebas típicas incluyen los efectos de la temperatura, humedad cuando son apropiadas, oxidación y fotolisis en los fármacos. Las pruebas de estrés de los fármacos son emprendidas para evaluar el efecto de las condiciones severas del producto farmacéutico. Cada estudio incluye la prueba de fotoestabilidad y una prueba especifica de ciertos productos.

Residuos peligrosos resultado del deshecho de productos fuera de especificación o caducos: Sustancias químicas que han perdido, carecen o presentan variación en las características necesarias para ser utilizados, transformados o comercializados respecto a los estándares de diseño o producción originales.

Tabletas: Preparado sólido que se obtiene por compresión o moldeo, que contienen principios activos y aditivos. Generalmente de forma discoide, plana, ranurado y de tamaño variado.

Tiempo de anaquel o de almacenamiento: Es el tiempo requerido para que el 10% del fármaco desaparezca, este es el tiempo en el cual el fármaco a decrecido a 90% de su concentración original. También es referido como la fecha de expiración, que es el tiempo durante el cual el medicamento se espera que permanezca dentro de la especificación aprobada para su empleo, además de ser almacenado bajo las condiciones definidas en la etiqueta del contenedor.

Tiempo de vida media: Definido como el intervalo de tiempo que el fármaco es esperado a permanecer dentro de las especificaciones de vida media aprobadas. También es definido



como el tiempo requerido para tener la mitad de la concentración inicial (o cantidad) de los reactivos (principio activo) para formar productos.

T₉₀: Tiempo requerido para que el principio activo llegue al 90% de su concentración inicial en la forma farmacéutica.

TX: Abreviatura de tromboxanos.



REFERENCIAS

- Alpizar R. M. S., Hernández B. E. (2004). *Formas Farmacéuticas Sólidas*. México. UNAM-UAEM, Primera edición. pp. Varias
- Álvarez López A, García Lorenzo Y, Mariño Fonseca J. *Tratamiento conservador de la osteoartritis de rodilla*. Rev. Cubana Ortop. Traumatol. (On line). 2004; 18(1) Citado el 09 noviembre 2008. pp. 47-52.
Disponibile en la World Wide Web:
http://www.bvs.sld.cu/revistas/ort/vol18_1_04/ort09104.htm
- Aridad C. R., De Orbe P. I. (2006). *Análisis Químico*. Universidad de granada. pp. 142-290.
- Avendaño L. C. (2001). *Introducción a la Química Farmacéutica*, Madrid España. Segunda edición. pp. 25-26, 176, 314-317, 624-625, 657. Capítulo 1, 27, 29
- Aulton M. E. (2004). *Farmacía: La ciencia del diseño de formas farmacéuticas*. 2da edición en español. pp. 1-12.
- Ávila Z. J. G., et. al. (2001). *Química Orgánica experimentos con un enfoque ecológico*, México. UNAM, Primera edición. pp. Varias
- Basáez L. R. (2007). *Estudio electroquímico Metamizol sódico (dipirona)*. Chile. (On line) Ciencia...Ahora, Nº 20, año 10, septiembre –octubre. pp. 86-88. Citado el 08 noviembre 2008. Disponible en World Wide Web:
<http://www.ciencia-ahora.cl/Revista20/11EstudioElectroquimico.pdf>
- Brittain H. G. (1992). *Analytical Profiles of Drugs Substances and Excipients*. Academic Press Inc. vol. 21. pp. 743-749.
- *British Pharmacopoeia*. (2004). vol. IV, Apéndice II, A138-A141, S36, S40, S66, S92.
- Bruneton J. (2001). *Farmacognosia Fitoquímica de las plantas medicinales*. Zaragoza, España. Editorial Acribia, S.A, Segunda edición. pp. 783-792,798-803,814.
- Carstensen J. T. (1995). *Drugs and the Pharmaceutical Sciences*. Drug Stability, revised and expanded. Segunda edición. Marcel Dekker, Inc. Vol. 68. pp. 6-10.
- Carstensen J. T. (2000). *Drug Stability, principles and Practices*. Collection Drugs and the pharmaceutical sciences. Marcel Dekker, Inc. Tercera edición. Vol. 107. pp. 2-17, 113,114, 580-582.



- Cervera F. E. (2003). *Colección de Espectros de Infrarrojo para ejercicios de Interpretación*. México. Facultad de Química, UNAM. pp. 7-20.
- Code of Federal Regulations. (1999). *Identification and listing of hazardous waste*. (on line) Vol. 40: Protection of environment, Chapter I. Environmental Protection Agency, subchapter I. Solid wastes, Part. 261. Estados Unidos de América. Citado 02 noviembre 2008. Disponible en la World Wide Web:
http://ecfr.gpoaccess.gov/cgi/t/text/text-idx?&c=ecfr&tpl=/ecfrbrowse/Title40/40cfrv25_02.tpl
- Connors K. A. (1979). *Chemical Stability of Pharmaceutical a handbook for pharmacists*. Jonh Wiley & sons, Primera edición. pp. 163-168.
- Connors K. A. (1986). *Chemical Stability of Pharmaceutical a handbook for pharmacist*. Jonh Wiley & sons. Segunda edición. pp.123-127.
- Connors K. A. (1981). *Curso de análisis farmacéutico (ensayo de un medicamento)*. Editorial Reverté, S.A., España. pp. 195-203, 373.
- Correa N. G. A. (2004). *Procesos de separación y operaciones unitarias*. Tomo I. IPN. Primera edición. México. pp. 25
- Departamento de Farmacia. (2008). *Manual de Practicas de Farmacognosia*. Facultad de Química, UNAM. pp. 24-28.
- Dominguez, Zury. (2006). *Los prostanoides, una revolución autacoide*. An Venez Nutr. (online). vol.19, no.2. Citado 09 Noviembre 2008. pp.74-82. Disponible en la World Wide Web:
<http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0798-07522006000200004&lng=es&nrm=iso>. ISSN 0798-0752.
- E.G.C. Clarke. (1974). *Isolation and Identification of drugs*. London. The pharmaceutical Press. pp. 16-30,123-134, 318-319, 377, 380, 465
- Esteva de S. J. (2006). *Historia de la farmacia*. Barcelona. Ars XXI de comunicación, S.L. pp. Varias
- Esteva de S. J. (2005). *Historia de la Farmacia: los medicamentos, la riqueza y el bienestar*. MASSON S.A. pp. Varias
- Ergün H., Frattarelli D. A.C., Aranda J. V. (2004). *Characterization of the role of physicochemical factor son the hydrolysis of dipyrone*. Elsevier. Journal of Pharmaceutical and Biomedical analysis 35. pp. 479-487



- *Farmacopea de los Estados Unidos de América*. USP 30/NF 25, (2007), Vol. 1, pp. 1143-1147, 1385,1388, 1389,2095-2097.
- *Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos*. 4ta edición. (1974). México. Secretaria de Salubridad y Asistencia. pp. 761-765.
- *Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos*. 8ta edición. (2004). México. Secretaria de Salud. pp. 440-443, 1200, 1201, 1956, 1957, 1143, 1859, 1860, 1098, 1099, 1772, 1773, 1331, 1332, 1604-1609.
- Fernández V. G., Torres R. P. (2001). *Guía para la disposición segura de medicamentos caducos acumulados en situaciones de emergencia*. México. CENAPRED.
- Florence A. T., Attwood D. (2006). *Physicochemical Principles of pharmacy*. London-chicago pharmaceutical press. Cuarta edición. pp. 93-127.
- Flores R. A. (2001). *Perspectiva ambiental de los residuos industriales peligrosos en México*. Tesis de Licenciatura. UNAM, FES Zaragoza, México.
- Florey K. (1990). *The Analytical Profiles of Drugs Substances*. New York and London. Academic Press. Vol. 10. pp. 124-141.
- Florey K. (1974). *Analytical Profiles of Drugs Substances*. Academic Press, New York Press and London. Vol. 3. pp. 5-75.
- Foye W. O. (1988). *Principios de Química Farmacéutica*. Editorial Reverté, S.A. 2ª edición. pp. 945-956.
- Friderichs E. et. al. (2003). *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*. Vol. 3. Capítulo Analgesics and Antipyretics. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. Federal Republic of Germany. 6ª edición, pp. 29-67, 517-531.
- Gennaro, A. R. (2003). *Remington Farmacia*. Buenos Aires, Argentina. Editorial médica Panamericana. 20ª edición. Capítulos 83 y 52.
- Ghosh T. K., Jasti B. R. (2005). *Theory and Practice of Contemporary Pharmaceutics*. CRC Press. pp. 217-253.
- Hardman, J. G., Limbird, L. E., Goodman G. A. (2003). *Goodman & Gilman: Las bases farmacológicas de la terapéutica*. México. Mc Graw Hill-Interamericana. 10ª edición. Español. Vol. 1. Capítulo 27. pp. 557, 578, 680-682.
- Helman J. (1980). *Farmacotecnia teórica y práctica*. Tomo III y IV. México. Primera edición. CIA, Editorial continental, S.A de C.V. Capítulo 20, 24, 30.



- Hernández B. C. P., Fernández V. G. (1995). *Manual para el tratamiento y disposición final de medicamentos y fármacos caducos*. México. INE y CENAPRED.
- Hidalgo y Mondragón Ma. del C. (1969) *Farmacia Química*. Editorial Alhambra S.A. Primera edición. pp. 285-286
- Jenkins G. L., Hartung W. H. (1949). *Química Médica Farmacéutica (Medicamentos orgánicos)*. Traducción de Juan M. García Marquina. Barcelona. Manuel Marín & Cía. Editores. Versión española de la tercera edición inglesa. pp. 279-281, 502
- Kirk-Othmer. (1992). *Encyclopedia of Chemical Technology*. A Wiley- Interscience publication. Fourth edition. Vol. 2. pp. 729-747.
- Korolkovas A. (1983). *Compendio Esencial de Química Farmacéutica*. Editorial Reverté. S.A. pp. 175-197.
- Lednicer D., Mitscher L. A., Georg G. I. (1990). *The organic Chemistry of Drugs Synthesis*. John Wiley & Sons Inc. Vol. 4. pp. 8-15.
- Lednicer D. (1980). *The Organic Chemistry of Drugs synthesis*. A Wiley Interscience Publication. Vol. 2. pp. 70, 262.
- Lemke L. T. (2008). *FOYE's Principles of Medicinal Chemistry*. Lippincott Williams & Wilrins. 6ª edición. pp. 954-988.
- Lieberman H. A. (1982). *Pharmaceutical Dosage Forms*. Tablets in three volumes. Marcel Dekker, Inc. pp. 339-366.
- Ley General de Salud (07 febrero 1984). México
- Ley General del Equilibrio Ecológico y Protección al Ambiente (28 de enero 1988). México
- Mitchell S. C., Waring R. H. (2003). *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. Advisory Board. Sexta edición. Vol. 2. pp. 517-531.
- Moffat C. A., Osselton M. D. (2004). *Clarke's analysis of drugs adn poisons in pharmaceuticals body fluids and posmortem material*. London Chicago. Pharmaceutical Press. 3ª edición. Vol. 2. pp. 904-906, 941-942, 1122-1123, 1391-1393.
- Mutavdžić P. D., et. al. (2007). *Sample preparation in analysis of pharmaceuticals*. Elsevier Ltd., Trends in Analytical Chemistry. Vol. 26. No. 11.
- Nogrady T. (1988). *Medicina Chemistry A Biochemical Approach*, Oxford University Press. 2ª edición. pp. 326-337.



- NOM-052-SEMARNAT-2005 (23 de junio 2006). Que establece las características, el procedimiento de identificación, clasificación y los listados de los residuos peligrosos. Secretaria de salud. México.
- NOM-073-SSA1-2005. (19 diciembre 2005). Estabilidad de fármacos y medicamentos. México. Secretaria de Salud.
- Organización Mundial de la Salud. (marzo 2007). *15ª Lista Modelo de Medicamentos esenciales de la OMS*. Citado el 03 septiembre 2008. Disponible en la World Wide Web: http://www.who.int/medicines/publications/08_SPANISH_FINAL_EML15.pdf
- Organización Mundial de la Salud. (1999). *Directrices de seguridad para el deshecho de preparaciones farmacéuticas no deseadas durante y después de una emergencia*. Primera edición. Ginebra, Suiza. OMS. Citado el 03 de noviembre 2008. Disponible en World Wide Web: http://www.paho.org/Spanish/DD/PED/te_guiafarm.htm
- Organización Panamericana de la Salud. (2003). *Gestión de residuos sólidos en situaciones de desastre*. Serie Salud Ambiental y desastres No I. Washington, D. C. Área de Preparativos para situaciones de emergencia y socorro en casos de desastre y del Centro Panamericano de Ingeniería Sanitaria y Ciencias del Ambiente, OPS/OMS. Citado 10 noviembre 2008. Disponible en la World Wide Web: <http://www.paho.org/Spanish/DD/PED/residuos-completo.pdf>
- Pasto D. J. (2003). *Determinación de estructuras orgánicas*. Editorial Reverté, S.A. Reinpresión. Capítulo 1, 2 y 4.
- *Primer suplemento de Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM)*. 7a edición. (2001). Secretaria de Salud, México.
- Reglamento de la Ley General del Equilibrio Ecológico y Protección al Ambiente (25 de noviembre 1988). México. Secretaria de Salud.
- Reglamento de Insumos para la salud (04 de febrero de 1998). México. Secretaría de Salud.
- Rodríguez C. R. (2005). VAM, Vademécum académico de medicamentos. México. Mc Graw Hill, UNAM. 4ta edición. pp. 5-7, 234-235, 253-254.
- Rothlin R. P. (2003), *Farmacología I. Colinérgicos y anticolinérgicos*. Citado el 09 noviembre 2008. Disponible en la World Wide Web: <http://ehuertasbares.googlepages.com/Colinergicosyanticolinergicos.pdf>.



- Rubinson K. A., Rubinson J.F. (2001). *Análisis Instrumental*. Editorial Pearson Educación. Madrid. pp. 446-459.
- Shriner, R., Fuson, R. y Cutin, D. (1995). *Identificación sistemática de compuestos orgánicos*. México. Limusa. pp. 145-146
- Sigma-Aldrich, (2004). *Hoja de seguridad del 4-aminofenol (A71328)*. Estados Unidos. Sigma Aldrich Co. Consultado el 10 octubre de 2008. Disponible en la World Wide Web: www.sigma-aldrich.com
- Sinko P.J. (2006). *Martin's physical pharmacy and pharmaceutical sciences physical chemical and biopharmaceutical principles in the pharmaceutical sciences*. Lippincott Williams & Wilkins. 5ª edición. pp. 397-403, 428-432.
- Vila J. J.L. (2001). *Tecnología Farmacéutica. Vol. II. Formas Farmacéuticas*. Editorial Síntesis S.A. Primera reimpression. pp. 55-156
- Wiley-VCH. (2003). *William's Encyclopedia of industrial Chemistry*. Federal Republic of Germany. Sexta Edición. Vol. 3. pp. 29-67.
- Williams L. L. (2004). *Kirk-Othmer Encyclopedia of chemical technology*. John Wiley & Sons, Inc. Vol. 2. pp. 652-671.
- Wilson C.O. (1977). *Textbook of Organic Medicinal and Pharmaceutical Chemistry*. J.B. Lippincott Company. 7ª edición. pp. 710-726.
- Wittcoff, H. A. (2004). *Industrial Organic Chemicals*. Wiley-Interscience. Segunda edición. pp. 21.
- Peter Keusch. (2003) *Schiff's Reagent Objective: Test for Aldehydes*. Citado el 04 noviembre 2008. Disponible en la World Wide Web: http://www.uni-regensburg.de/Fakultaeten/nat_Fak_IV/Organische_Chemie/Didaktik/Keusch/D-ald_add-e.htm
- <http://mcsb.bch.msu.edu/> fecha de 28 agosto 2008.

