

**UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR
FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA**



**PROPUESTA DE TRATAMIENTO QUIMICO DE INERTIZACION A NIVEL DE
LABORATORIO EN ANALGESICOS NO NARCOTICOS VENCIDOS PREVIO
A SU DISPOSICION FINAL**

TRABAJO DE GRADUACION PRESENTADO POR:

**SILVIA MARGARITA FUNES HERNANDEZ
MARTICORENA JHOSIVETH QUINTANILLA FLORES**

**PARA OPTAR AL GRADO DE
LICENCIATURA EN QUIMICA Y FARMACIA**

JUNIO DE 2010

SAN SALVADOR, EL SALVADOR, CENTRO AMERICA

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR

RECTOR

MSC. RUFINO ANTONIO QUEZADA SANCHEZ

SECRETARIO GENERAL

LIC. DOUGLAS VLADIMIR ALFARO CHAVEZ

FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA

DECANO

LIC. SALVADOR CASTILLO AREVALO

SECRETARIA

MSC. MORENA LIZETTE MARTINEZ DE DIAZ

COMITE DE TRABAJO DE GRADUACION

COORDINADORA GENERAL

Licda. María Concepción Odette Rauda Acevedo

**ASESORA DE AREA DE CONTROL DE CALIDAD DE PRODUCTOS
FARMACEUTICOS, COSMETICOS Y VETERINARIOS**

Licda. Zenia Ivonne Arévalo de Márquez

**ASESORA DE AREA DE GESTION AMBIENTAL: TOXICOLOGIA Y QUIMICA
LEGAL**

Licda. María Luisa Ortiz de López

DOCENTE DIRECTORA

MSc. Sonia Maricela Lemus Martínez

AGRADECIMIENTOS

A Dios Todopoderoso por haberme permitido culminar la carrera, por llenarme de sabiduría y ayudarme a permanecer en su camino.

A mi familia que siempre fue mí pilar durante toda mi carrera, gracias por su ejemplo, por brindarme sus consejos y tenerme siempre en sus oraciones.

Al comité de Trabajo de Graduación Lic. Maria Odette Rauda, Lic. Zenia Ivonne de Márquez, Lic. Maria Luisa de López y a mi docente directora MSc. Maricela Lemus por ayudarme y guiarme en este proceso de investigación, por sus observaciones y recomendaciones para el desarrollo de este trabajo.

Al Ing. Paz, Lic. Guillermo Quiñonez y al personal de laboratorio de la Facultad de Química y Farmacia por su colaboración para la realización de la parte experimental de esta investigación.

A mi compañera de tesis Marty por su paciencia y la dedicación que brindó al desarrollo del trabajo de tesis. Gracias por tu sincera amistad.

A Ernesto Alveño por su apoyo incondicional desde principio a fin en la realización de mi trabajo de tesis.

A mis amigos que siempre estuvieron pendientes de mí para apoyarme y darme ánimos, gracias por su sincera amistad.

MARGARITA FUNES

AGRADECIMIENTOS

A Dios principalmente por brindarme sabiduría y guiarme hacia la culminación de mi carrera.

A MSc. Sonia Maricela Lemus, Docente Directora por dedicar su tiempo, paciencia y apoyo, por compartir sus conocimientos científicos, por ese compromiso que adquirió con este proyecto y por brindar siempre la correcta orientación.

Al comité de Trabajo de Graduación Lic. Odette Rauda, Lic. Ivonne de Márquez y Lic. María Luisa Ortiz por sus observaciones y sugerencias que sirvieron para la mejor comprensión del trabajo realizado.

Al Ing. Paz, Lic. Guillermo Quiñónez, Lic. Salvador Castillo, Lic. Esperanza Cuellar, Lic. Marina Cucufate, Brenda Lopez y Personal del Laboratorio de la Facultad de Química y Farmacia por su valiosa colaboración.

Ernesto Alveño y Wilber Posada por su ayuda y apoyo incondicional en la realización de este trabajo de graduación.

A mi compañera de Tesis y amiga Margarita Funes por todo ese esfuerzo, dedicación y entrega con este proyecto y por brindarme siempre su amistad.

Y a todas las personas que de una u otra forma han colaborado para que este trabajo llegara a su término. MUCHAS GRACIAS

MARTICORENA JHOSIVETH QUINTANILLA FLORES

DEDICATORIA

A Dios Todopoderoso por haberme iluminado y llenado de sabiduría para culminar con éxito mi carrera, por poner en mí camino a las personas que me ayudaron desde el inicio de mi carrera, gracias Señor por no dejar que me apartase de tu lado.

A mis padres Silvia Hernández y Carlos Funes por ayudarme a salir adelante con sus esfuerzos y sacrificios.

A mi hermano Carlos y a mi tía Polly que fueron los que estuvieron más pendientes de mi, gracias por siempre darme la fuerza y buenos consejos para seguir adelante.

Al resto de mi familia por estar presente en sus oraciones, por darme su apoyo incondicional y sus consejos en todo momento.

A todos los que de alguna manera han estado a mi lado y me ayudaron a culminar mi carrera y que no he mencionado pero que están en mi corazón, por su cariño y amistad muchas gracias.

MARGARITA FUNES

DEDICATORIA

A DIOS: Por ser el dador de la vida, mi amigo fiel, por regalarme una familia tan maravillosa, por tu protección, misericordia y amor inmerecido Por Tu gracia soy lo que soy. Gracias Señor.

A MIS PADRES Ignacio Quintanilla y Argelia de Quintanilla por creer en mí, por ese apoyo incondicional, por su acertados consejos, por darme ese amor tan lindo, por que esa dupla Dios la creo perfecta para mi y es lo que me impulsa a seguir adelante. Los admiro y los amo mucho.

A MIS HERMANOS: Yesica y Geurys por estar siempre apoyándome y ayudándome, por ese interés tan grande involucrarse siempre en mis cosas. Pero sobre todo por ser mis mejores amigos.

A TODA MI FAMILIA: Especialmente a Tia Marny, Katherine y Betsaida, por todo ese cariño y apoyo que recibo.

A MI NOVIO: Wilber Posada por estar conmigo desde el inicio de mi carrera, por creer en mí, gracias por todo lo que me has dado y has hecho por mi, tu apoyo y tu amistad es muy vital para mi, gracias por impulsarme siempre a seguir adelante.

A MIS AMIGOS: Por brindarme su amistad y apoyo por que se que siempre cuento con ustedes, y aunque no escriba sus nombres ni apellidos yo se que se dan por aludidos.

MARTICORENA JHOSIVETH QUINTANILLA FLORES

ÍNDICE

RESUMEN

CAPITULO I

1.0 INTRODUCCIÓN

xix

CAPITULO II

2.0 OBJETIVOS

2.1 Objetivo General

2.2 Objetivos específicos

CAPITULO III

3.0 MARCO TEÓRICO

24

3.1 Aspectos generales sobre fármacos

24

3.1.1 Definiciones de Fármacos

24

3.1.2 Forma Farmacéuticas

24

3.2 Analgésicos

25

3.2.1 Analgésicos Narcóticos

25

3.2.2 Analgésicos No Narcóticos

26

3.3 Estabilidad de Medicamentos

26

3.3.1 Factores que influyen en la Estabilidad

27

3.3.2 Fecha de Vencimiento

30

3.3.3 Cómo se reconocen los medicamentos en mal estado

31

3.4 Generación de Residuos

32

3.4.1 Causas de Generación

33

3.4.2 Lugares de Generación

36

3.5	Clasificación de los Residuos	37
3.5.1	Residuos No Peligrosos	37
3.5.2	Residuos Peligrosos	38
3.6	Gestión de Medicamentos Vencidos	40
3.7	Tratamiento de Medicamentos Vencidos	42
3.7.1	Tratamiento Físicos	45
3.7.2	Tratamiento Biológicos	46
3.7.3	Tecnología de Estabilización/ Solidificación	47
3.7.4	Tratamientos Térmicos (Incineración)	47
3.7.5	Tratamiento Químico	52
3.7.6	Tratamiento Propuesto	53
CAPITULO IV		
4.0	DISEÑO METODOLÓGICO	59
4.1	Tipo de Estudio	59
4.2	Investigación Bibliográfica	59
4.3	Investigación Experimental	60
4.4	Investigación de Campo	60
4.4.1	Universo	60
4.4.2	Muestra	60
4.5	Parte Experimental	61
4.5.1	Inertización de tabletas vencidas de Diclofenaco Sódico por el Método de Desalquilación con solución de Permanganato de Potasio (KMnO ₄)	61

4.5.2 Inertización de tabletas vencidas de Acetaminofén por el Método de Hidrólisis Básica con solución Hidróxido de Sodio (NaOH).	70
CAPITULO V	
5.0 RESULTADOS E INTERPRETACIÓN	80
5.1 Investigación bibliográfica del método inertización de analgésicos vencidos derivados del Ácido Acético y derivados del Paraaminofenol	80
5.2 Inertización por el Método de Desalquilación a analgésicos vencidos derivados del Ácido Acético en tabletas de Diclofenaco Sódico 50 mg	84
5.3 Inertización por el Método del Hidrólisis Básica a analgésicos vencidos derivados del Paraaminofenol en tabletas de Acetaminofén 500 mg	89
CAPITULO VI	
6.0 CONCLUSIONES	96
CAPITULO VII	
7.0 RECOMENDACIONES	100
BIBLIOGRAFÍA	
GLOSARIO	
ANEXOS	

ÍNDICE DE ANEXOS

ANEXO No.

1. ¿Por qué la incineración es incorrecta?
2. Contaminantes de los incineradores
3. ¿Qué son las Dioxinas?
4. Tratamientos propuestos por el CENAPRED para analgésicos vencidos
5. Monografía Diclofenaco Sódico
6. Monografía Acetaminofén
7. Monografía Acetaminofén materia prima
8. Precauciones en la preparación de reactivos
9. Preparación de reactivos
10. Lista de material y equipo
11. Cálculos para la preparación de muestra
12. Técnica de reflujo
13. Equipo de reflujo
14. Ensayos de Inertización por el método de desalquilación a analgésicos vencidos derivados del Acido Acético en Tabletas de Diclofenaco Sódico 50 mg
15. Ensayos de inertización por el método de hidrólisis básica a analgésicos vencidos derivados del Paraaminofenol en Tabletas de Acetaminofén 500 mg

ÍNDICE DE CUADROS

Cuadro No.		Página
1	Clasificación de analgésicos no narcóticos	26
2.	Propiedades afectadas después de la fecha de vencimiento	31
3.	Clasificación de residuos químicos	39
4.	Generalidades de Diclofenaco Sódico	54
5.	Generalidades de Acetaminofén	55
6.	Muestra de tabletas vencidas de Diclofenaco Sódico	61
7.	Muestra de tabletas vencidas de Acetaminofén	61
8.	Condiciones para la inertización de Diclofenaco Sódico	61
9.	Condiciones del para el ensayo de inertización de Acetaminofén	71

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura No.		Página
1.	Preparación de Estándar USP de Diclofenaco Sódico Lote H1F335	67
2.	Preparación de muestra (tabletas vencidas de Diclofenaco Sódico 50 mg)	67
3.	Esquema de Inertización de Estándar de Diclofenaco Sódico	68
4.	Esquema de Inertización de Tabletas vencidas de Diclofenaco Sódico.	69
5.	Preparación de Estándar USP de Acetaminofén Lote J2C423	76
6.	Preparación de muestra (tabletas vencidas de Acetaminofén 500 mg)	76
7.	Esquema de Inertización de Estándar de Acetaminofén	77
8.	Esquema de Inertización de Tabletas vencidas de Acetaminofén 500 mg	78
9.	Reacción de Desalquilación de la molécula de Diclofenaco	81
10.	Reacción de Hidrólisis Básica de la molécula de Acetaminofén	82
11.	Reacción de Acidez del 4-Aminofenol: Formación de Sales	82
12.	Reacción de Basicidad del 4-Aminofenolato de Sodio	83
13.	Espectro UV/VIS Identificación de Diclofenaco Sódico en tabletas vencidas 50 mg	84
14.	Espectro UV/VIS Inertización de Estándar de Diclofenaco Sódico con KMnO_4 5 % a pH 12 y 80 °C	85

15.	Espectro UV/VIS inertización tabletas vencidas de Diclofenaco 50 mg Sódico con KMnO_4 5 % a pH 12 y 80 °C	86
16.	Espectro UV/VIS inertización de tabletas vencidas de Diclofenaco Sódico con solución de Permanganato de Potasio 10% a pH 12 y 75°C	87
17.	Espectro UV/VIS Inertización de tabletas vencidas de Diclofenaco Sódico 50 mg con solución de Permanganato de Potasio 15% a pH 12 y 60°C	88
18.	Espectro UV/VIS Identificación de Acetaminofén en tabletas vencidas 500 mg	89
19.	Espectro UV/VIS Inertización de Estándar de Acetaminofen con Hidróxido de Sodio 20% a pH 14	90
20.	Espectro UV/VIS Inertización de Acetaminofén en Tabletás Vencidas con Hidróxido de Sodio 20% a pH 8	91
21.	Espectro UV/VIS Inertización de Acetaminofén en tabletas vencidas con Hidróxido de Sodio 20% a pH 12	92
22.	Espectro UV/VIS Inertización de Acetaminofén en Tabletás Vencidas con Hidróxido de Sodio 20% a pH 14	93

ABREVIATURAS

°C:	Grados Celsius
CENAPRED:	Centro Nacional de Prevención de Desastres
CRETIB:	C orrosividad, R eactividad, E xplosividad, T oxicidad, I nflamabilidad y B iológico-Infecioso,
EPA:	Environmental Protection Agency,
Estándar USP:	Estándar de Referencia (United States Pharmacopeia siglas en inglés)
INE:	Instituto Nacional de Ecología
µg:	Microgramos
mg:	Miligramos
mL:	Mililitros
nm:	Nanómetros
OMS:	Organización Mundial para la Salud
OPS:	Organización Panamericana para la Salud
pH:	Potencial de Hidrógeno
TS:	Solución de Prueba (Test Solution siglas en inglés)
UV:	Ultravioleta
UV/VIS:	Ultravioleta Visible

RESUMEN

La presente investigación tiene como objeto a nivel de laboratorio degradar por tratamiento químico de inertización a analgésicos no narcóticos vencidos como tabletas de Diclofenaco Sódico y tabletas de Acetaminofén previo a su disposición final en un relleno sanitario.

Las muestras se seleccionaron de manera dirigida puntual de todos los analgésicos no narcóticos que ingresan a un relleno sanitario. Para la inertización las tabletas vencidas de Diclofenaco Sódico (50 mg) se utilizó el método de Desalquilación con permanganato de potasio, una reacción de óxido reducción sobre la cadena lateral de la molécula de Diclofenaco Sódico, y para las tabletas vencidas de Acetaminofén (500 mg) se aplicó el tratamiento de Hidrólisis Básica, realizando 3 (tres) repeticiones de cada ensayo.

Para verificar si la inertización es efectiva se utilizó espectrofotometría Ultravioleta-Visible tanto en tabletas vencidas como en sus respectivos estándares.

Se determinó que el método de desalquilación empleado para inertizar el estándar y tabletas vencidas de Diclofenaco Sódico, es eficaz con solución de Permanganato de Potasio en las concentraciones de 5%, 10% y 15% por periodos de reflujo de ½ hora, 1 ½ hora y 3 horas, a 60 °C, por que se logra un desplazamiento hipocrómico de la banda de absorción ultravioleta a 275 nm característico de la molécula de Diclofenaco Sódico tanto del estándar como de la muestra. Para la molécula de Acetaminofén se inertizaron mediante hidrólisis

básica a pH 8, 12 y 14 variando los periodos de reflujo de 0 horas, ½ hora y 1 hora. Comprobándose que el tratamiento químico de inertización aplicados a tabletas vencidas de Acetaminofén es más eficaz con el método de hidrólisis básica a pH 14 y sin reflujo, debido a que a este pH se logró el desplazamiento hipocrómico total de la banda de absorción a 244 nm tanto de las muestras como del estándar.

A la vez se demostró que estas metodologías de inertización propuestas pueden emplearse en sustitución de los procedimientos de incineración como alternativa para el tratamiento de Diclofenaco Sódico y Acetaminofen como tabletas, previo a su disposición final. Sin embargo, es necesario realizar una investigación a fondo para conocer la toxicidad de los metabolitos de degradación. Esta propuesta de inertización se puede emplear en un futuro como base para establecer normas nacionales para el tratamiento y disposición segura de los medicamentos vencidos, en las que se conlleven a proteger la salud y el medio ambiente.

CAPITULO I
INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

En la actualidad al igual que en otros países del mundo, El Salvador enfrenta actualmente uno de los retos más importantes en materia ambiental, el tratamiento y disposición adecuada de los residuos peligrosos, porque el manejo inadecuado de estos puede provocar la proliferación de enfermedades y alterar las características del medio ambiente. Todo esto debido a que no existen métodos ni normas que regulen los procesos de desechos peligrosos, que garanticen la seguridad y eficacia del método, sin poner en riesgo la salud humana y el medio ambiente.

La industria farmacéutica, droguerías, hospitales y farmacias están encargados de la producción y distribución de medicamentos para la preservación de la salud humana; sin embargo, algunos de sus residuos presentan características de toxicidad, requiriendo un tratamiento y disposición acorde a su composición química particular. Como una parte importante de estos residuos están los medicamentos vencidos, considerados por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como residuos peligrosos.

Para el tratamiento de los medicamentos vencidos el único método aprobado para su destrucción en El Salvador es la incineración, método que no garantiza su aplicabilidad a todo tipo de medicamentos, debido a que se desconoce el tipo de emisiones o tipo de cenizas que se producen y su toxicidad.

Como una alternativa a la incineración, el objetivo de este trabajo es proponer otras metodologías de inertización por tratamiento químico previo a la

disposición final de analgésicos no narcóticos vencidos. Para lo que se ensayaron a nivel de laboratorio tratamientos de Desalquilación a tabletas vencidas de Diclofenaco Sódico y de Hidrólisis Básica a tabletas vencidas de Acetaminofen.

La inertización se comprobó comparando los espectros Ultravioleta Visible de los Estándares USP de Diclofenaco Sódico Lote H1F335 y Acetaminofen Lote J2C423 con los espectros producidos por las muestras vencidas, utilizando un espectrofotómetro Ultravioleta Visible. Los análisis se realizaron en los meses de septiembre y octubre de 2009 en los Laboratorios de la Facultad de Química y Farmacia y en el Centro de Investigación y Desarrollo en Salud (CENSALUD) de la Universidad de El Salvador.

CAPITULO II

OBJETIVOS

2.0 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GENERAL

Proponer tratamiento químico de inertización a nivel de laboratorio en analgésicos no narcóticos vencidos previo a su disposición final.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 2.2.1 Investigar bibliográficamente el tratamiento químico de inertización de analgésicos vencidos derivados del Acido Acético y derivados del Paraaminofenol.
- 2.2.2 Inertizar por el método de Desalquilación, analgésicos vencidos derivados del Acido Acético en tabletas de Diclofenaco Sódico 50mg.
- 2.2.3 Inertizar por el método de Hidrólisis Básica, analgésicos vencidos derivados del Paraaminofenol en tabletas de Acetaminofén 500 mg.
- 2.2.4 Verificar la inertización de las formas farmacéuticas de Diclofenaco Sódico 50 mg y Acetaminofén 500 mg por el método de Espectrofotometría Ultravioleta-Visible utilizando un estándar de cada principio activo.

CAPITULO III
MARCO TEÓRICO

3.0 MARCO TEÓRICO

3.1 ASPECTOS GENERALES SOBRE FÁRMACOS ⁽²⁷⁾

3.1.1 Definición de Fármaco

La palabra fármaco procede del griego *phármakon*, y se considera como un preparado farmacéutico obtenido a partir de principios activos, con o sin sustancias auxiliares, presentado bajo forma farmacéutica que se utiliza para la prevención, alivio, diagnóstico, tratamiento, curación o rehabilitación de la enfermedad. Los envases, rótulos, etiquetas y empaques hacen parte integral del medicamento, por cuanto éstos garantizan su calidad, estabilidad y uso adecuado.

3.1.2 Forma Farmacéutica

Se entiende por forma farmacéutica al estado final bajo el cual se presenta un medicamento para su uso práctico, para la consideración del máximo beneficio terapéutico para el individuo y minimizando los efectos secundarios indeseables.

- Líquidas: Solución, jarabe, tintura, infusiones, aerosoles, colirio, inyectables- e infusión parenteral, extracto, emulsión, enema y gargarismos
- Sólidas: Polvos, granulados, tabletas, grageas, cápsula, píldoras o glóbulo homeopático.
- Semisólidas: Suspensión, emulsión, pasta, crema o pomada, ungüento, geles, lociones, supositorios, óvulos, jaleas y linimentos.

- Otras: Nanosuspensión, emplasto, dispositivos transdérmicos, aspersores, inhaladores e implantes.

3.2 ANALGÉSICOS ⁽²⁶⁾

Son por definición, drogas para calmar el dolor. Estos medicamentos no son todos iguales, cada uno tiene sus propias ventajas y riesgos. Los tipos específicos de dolor y sus causas pueden responder mejor a un tipo de analgésico que a otro. Además, cada persona puede responder de forma ligeramente distinta a los analgésicos.

En general, los analgésicos se dividen en dos grupos: los narcóticos y los no narcóticos.

3.2.1 Analgésicos Narcóticos

Los analgésicos narcóticos son de exclusiva prescripción médica. Su uso es mas frecuente en el paciente hospitalizado. Un ejemplo es la morfina. El único de estos que puede hacer parte del botiquín es la codeína, una sustancia muy efectiva en dolores agudos de los huesos y las articulaciones, sobre todo después de una cirugía.

3.2.2 Analgésicos No Narcóticos

Los analgésicos no narcóticos comprenden una amplia lista de sustancias. Son los calmantes adecuados para el botiquín por su utilidad en diversos tipos de dolor y la seguridad con que pueden ser usados a las dosis recomendadas. El prototipo de éstos es la aspirina.

Cuadro No. 1 Clasificación de Analgésicos No Narcóticos ⁽²⁶⁾

PRECURSOR	EJEMPLO
Derivados del ácido salicílico	Ácido acetilsalicílico o Aspirina
Derivados del para-aminofenol	Acetaminofén
Derivados del ácido acético	Indometacina, Ketorolaco, Diclofenaco, Sulindac
Derivados del ácido propiónico	buprofeno, Naproxén, Ketoprofeno, Fenoprofeno,
Fenamato	Acido Mefenámico, Acido Meclofenámico
Acidos enólicos	Piroxicam, Tenoxicam, Fenilbutazona
Alcanona	Nabumetona

3.3 ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS ⁽²⁷⁾

Estabilidad de un medicamento, se refiere al grado en que un producto permanece dentro de sus especificaciones físicas, químicas, microbiológicas, terapéuticas y toxicológicas y retiene las mismas propiedades y características que poseía al momento de su fabricación, dentro de condiciones estándares especificados, y a lo largo de su período de almacenamiento y uso.

Puede definirse también como el tiempo que transcurre desde la fecha de fabricación y envasado durante el cual la actividad química o biológica no desciende de un nivel predeterminado de potencia fijada y sus características

físicas no se modifican apreciablemente o degeneran, este nivel debe ser como mínimo del 90% de la potencia inicial.

Las condiciones estándares especificadas, son aquellas bajo las cuales debe almacenarse el medicamento y que permiten mantenerle estable hasta su fecha de vencimiento.

Internacionalmente es aceptable que un medicamento cumple con los requerimientos farmacéuticos, cuando la concentración del principio activo en la formulación está entre los márgenes establecidos según las monografías individuales de cada grupo.

El principio activo deberá estar disponible durante toda la vida de almacenamiento esperada de la preparación. Una ruptura en el sistema físico puede llevar a la no disponibilidad del medicamento para el paciente.

3.3.1 Factores que influyen en la Estabilidad

Hay que controlar e identificar las situaciones que pueden hacer que se pierda estabilidad en el medicamento. La degradación que puede sufrir un medicamento está relacionado directamente con su naturaleza.

Los factores que afectan son: tiempo, luz, oxígeno, humedad, condiciones del medio de la disolución como el pH, agitación, fuerza iónica. También pueden influir las propias sustancias que acompañan al principio activo como el excipiente o los aditivos dando como resultado una interacción potencial entre ellos, el proceso de elaboración, la forma de dosificación, el sistema de

envases, revestimiento y cierre, las condiciones ambientales durante el transporte, almacenamiento y manipulación, y el tiempo transcurrido desde la elaboración hasta el uso del producto.

Múltiples son los factores que podrían incidir sobre la estabilidad de un producto farmacéutico; es por ello que se profundiza sobre algunos de estos factores.

3.3.1.1 La Temperatura

Actúa como un potente catalizador de reacciones químicas, la frecuencia de reacciones es proporcional al número de colisiones por unidad de tiempo. El número de colisiones incrementa a medida que aumenta la temperatura.

La frecuencia de reacciones químicas aumenta con el aumento de temperatura. Los medicamentos son compuestos químicos altamente susceptibles y vulnerables a los factores ambientales o cambios en las condiciones de almacenamiento, los cuales provocan la ruptura de las uniones químicas modificando o alterando la estructura produciendo la degradación y descomposición de un medicamento.

3.3.1.2 La Luz

Es un factor influyente en la degradación de un medicamento al promover reacciones químicas. La mayoría son reacciones de hidrólisis y de oxidación. Esto como consecuencia de la naturaleza de los grupos funcionales en la

estructura de un medicamento y también como resultado de la acción del agua y el oxígeno.

La oxidación de los medicamentos ocurre de manera secuencial (iniciación, propagación y terminación). Las moléculas son susceptibles de oxidación espontánea o auto oxidación, también son capaces de readaptarse a la absorción de la radiación de la luz del sol, la luz artificial, particularmente visible y la luz ultravioleta, fenómeno denominado fotólisis.

3.3.1.3 Las Impurezas

Pueden ser catalizadores natos de la degradación del principio activo, en este sentido indicar que toda sustancia medicamentosa debe tener una pureza del 100%, es importante por tanto conocer la pureza en base a la dosis de principio activo a utilizar. Los productos de degradación además de tóxicos pueden actuar como catalizadores de posteriores degradaciones. El proceso tecnológico también puede ser responsable de la inestabilidad. Los factores bacteriológicos que afectan por contaminación y por último el propio envase.

3.3.1.4 El Tiempo de Conservación y Condiciones de Almacenamiento

El tiempo de conservación se determina siempre en relación con la temperatura de almacenamiento. Si los lotes de un producto tienen diferentes características de estabilidad, el tiempo de conservación propuesto deberá basarse en la

estabilidad del menos estable, a menos que haya razones de peso para hacerlo de otra manera.

Los resultados de los estudios de estabilidad, incluidas las características físicas, químicas, microbiológicas y biofarmacéuticas del medicamento, según sea necesario se evalúan con vistas a establecer un tiempo de conservación preliminar. Tras haber evaluado la estabilidad del producto, en la etiqueta se puede inscribir, las recomendaciones relativas a las condiciones de almacenamiento.

Otros factores cotidianos y contextuales que técnicamente podrían asociarse para aumentar o reducir este proceso no se pueden considerar por su carácter azaroso. El único aspecto más o menos predictor son las temperaturas en las zonas geográficas y las condiciones de almacenamiento; ambas, desafortunadamente en muchas ocasiones, fuera del control humano, una por su carácter caótico y las otras por las difíciles condiciones tecnológicas y financieras que prevalecen en muchos de los mal llamados "países en vías de desarrollo".

3.3.2 Fecha de Vencimiento

Es la fecha que precisa el momento límite supuesto en que el producto aún se ajusta a sus especificaciones, siempre y cuando se haya almacenado correctamente. Esta definición implica la idea de que más allá de esta fecha el

medicamento podría perder sus propiedades. Se establece para cada lote agregando el tiempo de conservación a la fecha de fabricación. Generalmente se coloca en la etiqueta del recipiente individual de los productos medicamentosos. La fecha de vencimiento es una aplicación e interpretación directa de los conocimientos obtenidos a partir de estudios de estabilidad.

Cuadro No. 2 Propiedades afectadas después de la Fecha de Vencimiento. (27)

PROPIEDAD	CONSECUENCIAS
Química	Cada ingrediente activo puede variar su integridad química y la potencia declarada
Física	Pueden alterarse algunas propiedades físicas originales: apariencia, uniformidad, disolución, color, etc.
Microbiológica	Puede afectarse la esterilidad o la resistencia al crecimiento bacteriano.
Terapéutica	Pueden modificarse los efectos terapéuticos.
Toxicológica	Pueden ocurrir cambios en la toxicidad por formación de productos tóxicos.

3.3.3 Cómo se reconocen los medicamentos en mal estado

En el ámbito doméstico y en gran parte de la ruta del medicamento, el mal estado de estos productos sólo se detecta organolépticamente. Degradación que no genere un cambio perceptible, únicamente puede ser determinada por métodos analíticos, lo que no se realiza rutinariamente debido a sus altos costos.

3.3.3.1 Por cambios en el olor

Algunos medicamentos cambian de olor cuando se descomponen. Para darse

cuenta es necesario identificar el olor de los productos de degradación. Por ejemplo: el ácido acetil salicílico (aspirina) tiene olor a vinagre debido a la presencia del ácido acético libre al hidrolizarse el éster original.

3.3.3.2 Cambios de color o aparición de manchas

Hay que desechar cualquier medicamento que cambie de color o se encuentre manchado. Por ejemplo: la tetraciclina y el sulfato ferroso presentan manchas marrones cuando se descomponen.

3.3.3.3 Fraccionamiento o Resecamiento

Cuando una tableta se pulveriza ya no es útil, como en el caso de algunas vitaminas.

3.3.3.4 Humedecimiento

Cuando una sustancia capta humedad, por ejemplo, las sales de rehidratación oral que se han convertido en masa, ya no sirven, esto también puede ocurrir en las cápsulas cuando se pegan unas con otras, supositorios, óvulos, cremas, etcétera.

3.4 GENERACIÓN DE RESIDUOS ⁽²²⁾

Los medicamentos vencidos o productos farmacéuticos vencidos corresponden a un grupo de residuos que se generan luego de pasada su fecha de

vencimiento o debido a que pierden sus propiedades por situaciones particulares, como por ejemplo condiciones de almacenamiento inapropiadas. Si los medicamentos vencidos contienen una o más sustancias tóxicas o de especial cuidado deberán ser considerados residuos peligrosos y gestionados como tales.

3.4.1 Causas de Generación

Los medicamentos, una vez pasada su fecha de vencimiento, se convierten en residuos. La fecha de vencimiento, malas condiciones de almacenamiento, envases en mal estado, restos o sobras de preparaciones, donaciones y compras de medicamentos con fechas cercanas al vencimiento son situaciones que causan la generación de estos residuos.

3.4.1.1 Fecha de Vencimiento

Un medicamento se vuelve residuo una vez que ha pasado el límite que establece la fecha de vencimiento impresa en el envase que el fabricante proporciona. En primera instancia dado que los medicamentos contienen sustancias químicas, la fecha de vencimiento es una aplicación e interpretación directa de los estudios de estabilidad de la sustancia química o principio activo contenido en el medicamento y su interacción con los excipientes que la acompañan.

3.4.1.2 Condiciones de almacenamiento inapropiadas

La fecha de vencimiento, reflejo de la estabilidad de un medicamento, no es un dato que puede tomarse en forma aislada, dado que está directamente relacionado a las condiciones de almacenamiento, exposición a la luz, cambios importantes de temperatura y humedad.

Las malas condiciones de almacenamiento traen además como consecuencia relativamente frecuente la modificación en la biodisponibilidad del medicamento, alterando propiedades de disgregación y disolución de los comprimidos por ejemplo.

3.4.1.3 Envases en mal estado

Aún durante el período en el que la fecha de vencimiento indicaría que un medicamento está apto para el uso que fue fabricado, si al momento de su compra el envase está abierto, roto o en mal estado se convierte en un residuo y no debe ser usado.

3.4.1.4 Restos o residuos de preparaciones

Se refiere a situaciones donde se inicia un tratamiento y no se termina de usar el medicamento. En este caso los sobrantes se convierten en residuos. Las situaciones de "sobra de preparaciones" se dan especialmente en centros de atención de salud donde se administran medicamentos y pueden sobrar soluciones preparadas que no fueron totalmente administradas. También se

consideran sobras a los restos que quedan en viales y ampollas luego de la administración.

3.4.1.5 Donaciones y compras de medicamentos con fecha de vencimiento

Existen muchos casos en donde la generación de residuos de medicamentos se da luego de una emergencia ambiental o sanitaria provocada por un desastre natural o por situaciones de conflictos. En estos casos, dada la situación de urgencia es muy difícil controlar las condiciones de los medicamentos al momento de su ingreso, pudiendo generar en el país receptor, durante o luego de la atención de la situación puntual, un problema por el volumen de residuos que se generan y la falta de infraestructura para asumir la eliminación ambientalmente adecuada de los mismos. Esta situación es objeto de alerta y preocupación en muchos países y se ha vinculado en más de una ocasión con posibles casos de tráfico ilícito de residuos peligrosos. Como forma de orientar a los países que intervienen en el proceso de donaciones, la Organización Mundial de la Salud (OMS) en cooperación con otras instituciones internacionales elaboró directrices sobre donativos de medicamentos. Estas directrices constan de doce artículos que proporcionan criterios que pueden ser adaptados y aplicados por quienes participan en donaciones de medicamentos.

3.4.1.6 Otros

La falta de venta, incidentes durante la manipulación y el transporte, rupturas durante el almacenamiento, salida del mercado o entrada de nuevos principios activos, son otros motivos de generación.

3.4.2 Lugares de Generación

Los residuos de medicamentos se generan en la industria farmacéutica, centros de atención de salud, lugares de venta y en menor proporción en los hogares.

Es de especial interés mencionar a las zonas francas como un sitio de generación por vencimiento de medicamentos o de sus principios activos. Las zonas francas ofrecen un lugar de almacenamiento transitorio, exento de impuestos, muy buscado por los beneficios que brindan a sus usuarios. Por lo general los depósitos en zonas francas no son laboratorios de fabricación de medicamentos, simplemente ofrecen un lugar de depósito para distinto tipo de productos, incluidos los medicamentos. Además, como no todos los países tienen zonas francas, los medicamentos o sus principios activos suelen estar almacenados en países diferentes al de fabricación o al de consumo. Esto tiene varias implicancias al momento de gestionar los residuos que se generan en las mismas y en especial en la asignación de responsabilidades, dado que las legislaciones de los países con zonas francas no son completas en relación a este tema. Esta situación se hace más crítica aún en países donde no existe

infraestructura apropiada para eliminar adecuadamente residuos de medicamentos.

3.5 CLASIFICACIÓN DE LOS RESIDUOS ⁽²³⁾

La clasificación de los medicamentos vencidos se realiza en base a la gestión de los mismos como residuos hospitalarios

3.5.1 Residuos No Peligrosos

Son aquellos producidos por el generador en cualquier lugar y en desarrollo de su actividad, que no presentan ningún riesgo para la salud humana y/o el medio ambiente. Los residuos no peligrosos se clasifican en: Biodegradables, Reciclables, Inertes y Ordinarios o comunes.

3.5.1.1 Biodegradables

Son aquellos restos químicos o naturales que se descomponen fácilmente en el ambiente. En estos restos se encuentran los vegetales, residuos alimenticios, papeles no aptos para reciclaje, jabones y detergentes biodegradables, madera y otros residuos que puedan ser transformados fácilmente en materia orgánica.

3.5.1.2 Reciclables

Son aquellos que no se descomponen fácilmente y pueden volver a ser utilizados en procesos productivos como materia prima. Entre éstos se

encuentran: papel, plástico, chatarra, telas y radiografías.

3.5.1.3 Inertes

Son aquellos que no permiten su descomposición, ni su transformación en materia prima y su degradación natural requiere grandes períodos de tiempo. Entre éstos se encuentran: el papel carbón y los plásticos.

3.5.1.4 Ordinarios o comunes

Son aquellos generados en el desempeño normal de las actividades. Estos restos se producen en oficinas, pasillos, áreas comunes, cafeterías y en general en todos los sitios del establecimiento del generador

3.5.2 Residuos Peligrosos

Son aquellos residuos producidos por el generador con alguna de las siguientes características: infecciosas, combustibles, inflamables, explosivos, reactivas, radiactivas, volátiles, corrosivas y/o tóxicas, que pueden causar daño a la salud humana y/o al medio ambiente. Así mismo se consideran peligrosos los envases, empaques y embalajes que hayan estado en contacto con ellos.

Se clasifican en: Residuos Infecciosos o de Riesgo Biológico, Residuo Químico y Residuos Radiactivos.

3.5.2.1 Residuos Infecciosos o de Riesgo Biológico

Son aquellos que contienen microorganismos tales como bacterias, parásitos, virus, hongos, virus oncogénicos y recombinantes como sus toxinas, con el suficiente grado de virulencia y concentración que pueden producir una enfermedad infecciosa en huéspedes susceptibles. Cualquier residuo hospitalario y similar que haya estado en contacto con residuos infecciosos o genere dudas en su clasificación, por posible exposición con residuos infecciosos, debe ser tratado como tal.

3.5.2.2 Residuo Químico

Son los restos de sustancias químicas y sus empaques o cualquier otro residuo contaminado con éstos, los cuales, dependiendo de su concentración y tiempo de exposición pueden causar la muerte, lesiones graves o efectos adversos a la salud y al medio ambiente.

Cuadro No. 3 Clasificación de Residuos Químicos ⁽²³⁾

RESIDUOS QUÍMICOS	DESCRIPCIÓN
Fármacos parcialmente consumidos, vencidos y/o deteriorados	Son aquellos medicamentos vencidos, deteriorados y/o excedentes de las sustancias que han sido empleadas en cualquier tipo de procedimiento.
Citotóxicos	Son los excedentes de fármacos provenientes de tratamientos oncológicos y elementos utilizados en su aplicación tales como: jeringas, guantes, frascos, batas, bolsas de papel absorbente y demás material usado en la aplicación del fármaco.

Continuación cuadro No. 3 ⁽²³⁾

Metales pesados	Son cualquier objeto, elemento o restos de éstos en desuso, contaminados o que contengan metales pesados como: Plomo, cromo, cadmio, antimonio, bario, níquel, estaño, vanadio, zinc, mercurio.
Reactivos	Son aquellos que por sí solos y en condiciones normales, al mezclarse o al entrar en contacto con otros elementos, compuestos, sustancias o residuos, generan gases, vapores, humos tóxicos, explosión o reaccionan térmicamente, colocando en riesgo la salud humana o el medio ambiente.
Contenedores Presurizados	Son los empaques presurizados de gases anestésicos, óxidos de etileno y otros que tengan esta presentación.

3.5.2.3 Residuos Radiactivos

Son las sustancias emisoras de energía predecible y continua en forma alfa, beta o de fotones, cuya interacción con la materia, puede dar lugar a la emisión de Rayos X y Neutrones.

3.6 GESTIÓN DE MEDICAMENTOS VENCIDOS ⁽¹⁶⁾

La Ley General del Equilibrio Ecológico y la Protección al Ambiente, LGEEPA, define residuo como cualquier material utilizado en los procesos de extracción, beneficio, transformación, producción, consumo, utilización, control o tratamiento cuya calidad no permite usarlo nuevamente en el proceso que lo generó. Así mismo, un residuo es considerado como peligroso cuando se encuentra en los listados de la Norma Oficial Mexicana NOM-052-ECOL-1993 que para tal efecto expidió la Secretaría de Desarrollo Social, SEDESOL, o bien cuando presente características específicas ya sea de **Corrosividad**, **Reactividad**, **Explosividad**, **Toxicidad**, **Inflamabilidad** y/o carácter **Biológico-**

Infeccioso, las cuales establecen un código general de clasificación denominado **CRETIB**, formado por las iniciales de las propiedades anteriores.

De esta forma, casi todas las sustancias químicas usadas o gastadas resultantes de un proceso productivo se consideran como residuos peligrosos. Entendiendo que la mayoría de los residuos peligrosos están constituidos por carbono, hidrógeno, oxígeno, halógenos, azufre, nitrógeno y metales pesados, y que la estructura de la molécula determina generalmente que tan peligrosa es una sustancia para la salud humana y para el ambiente, la toxicidad disminuye si el compuesto puede ser reducido a formas más sencillas. Sin embargo, muchas de ellas no se degradan y pueden persistir en la naturaleza indefinidamente.

Para los residuos generados por la industria farmacéutica y los medicamentos caducos, la legislación mexicana prevé su manejo reglamentado en el Capítulo III, Artículo 41 del Reglamento de la Ley General del Equilibrio Ecológico y Protección al Ambiente en Materia de Residuos Peligrosos (25 de noviembre de 1988), que dice:

"Cuando los productos de origen industrial o de uso farmacéutico en cuyos envases se precise fecha de caducidad, no sean sometidos a procesos de rehabilitación o generación una vez que hubieren caducado serán considerados residuos peligrosos, en cuyo caso los fabricantes y distribuidores serán responsables de que su manejo se efectúe de conformidad con lo dispuesto en el reglamento y las Normas Técnicas Ecológicas correspondientes".

La Ley General de Salud también contempla la destrucción de medicamentos caducos bajo los Artículos 233, 404 fracción X y el 414, de los cuales se tiene que:

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

Sin embargo, hasta la fecha no existe una reglamentación o normatividad específica acerca del manejo, tratamiento y disposición de los medicamentos vencidos.

3.7 TRATAMIENTO DE MEDICAMENTOS VENCIDOS ⁽¹⁷⁾

Para poder determinar el tratamiento que puedan tener estos residuos, es necesario efectuar primeramente una caracterización CRETIB, estudios de

generación, composición físico-química, para poder ver cual es su vocación: reutilización, reciclamiento, aprovechamiento, recuperación de energía o confinamiento.

Dentro de las empresas farmacéuticas los productos rechazados por control de calidad y los medicamentos vencidos se manejan en forma diferente según las operaciones propias de cada industria.

Los productos rechazados por control de calidad que no pueden ser reciclados en el tren de producción normal, son triturados y moldeados en una especie de torta de filtración que se envía a relleno sanitario para su disposición final.

Los procesos de tratamiento para los residuos provenientes de la industria farmacéutica y medicamentos vencidos van encaminados a reducir el volumen, separar componentes, disminuir la toxicidad y recuperar tanto material como sea posible.

Los métodos de tratamiento y disposición recomendados por la Environmental Protection Agency, EPA, de los Estados Unidos de Norte América y la Environmental Protection Authority for Victoria Australia, para los residuos farmacéuticos, considerando sus propiedades tóxicas son:

- Tratamientos físicos y químicos
- Solidificación
- Disposición en relleno sanitario normal
- Confinamiento

El objetivo de buscar un tratamiento para los medicamentos vencidos es el de acelerar las reacciones de degradación que se dan en forma natural dentro del sitio de disposición. Las características que cualquier tratamiento debe tener para considerarse adecuado son:

1. Bajo costo
2. Requerimientos mínimos de equipo reactivos y personal
3. Debe realizarse en tiempos cortos
4. Ser un proceso sencillo, de preferencia dentro de las instalaciones de la empresa generadora.

Para tener un control eficiente en el tratamiento de medicamentos vencidos dentro de la empresa que los generó, es necesario disponer de un área de almacén de productos obsoletos y vencidos. Una vez que se da parte a las autoridades correspondientes para el manejo, tratamiento y disposición final, es necesario observar las siguientes recomendaciones generales:

- a. Tanto las mermas que provienen del área de producción, como los productos rechazados y los medicamentos vencidos que se encuentren en almacén deben ser agrupados según el tipo de compuesto, evitando el mezclado y con un adecuado señalamiento o etiquetado que indique su naturaleza.
- b. Los medicamentos vencidos deben ser separados de su empaque primario y secundario, para todas las formas farmacéuticas de presentación.

- c. Los empaques primarios y secundarios, como vidrio, plástico y cartón, deberán ser turnados a manejo de residuos sólidos no peligrosos dentro de la misma empresa.
- d. Es necesario el uso de contenedores adecuados para depositar a granel cada uno de los medicamentos o fármacos, teniendo cuidado de etiquetarlos para su posterior identificación.
- e. Cada tipo de medicamento o fármaco debe ser tratado en forma separada, aún cuando tengan tratamientos en común, ya que en mezclas el (los) producto(s) formado(s) pueden ser peligrosos.
- f. Se procurará reducir el tamaño de partículas de las formas medicadas sólidas mediante molienda, antes de darles algún tratamiento de inactivación.

3.7.1 Tratamiento Físicos

Se aplican a residuos líquidos, sólidos y gaseosos. Los residuos líquidos son los más factibles de ser tratados por estos métodos, ya que su función primordial es la de separación y reducción de volumen. Sin embargo hay métodos que disminuyen la toxicidad, agilizan el tratamiento o se consideran adecuados para disponer las sustancias de una manera definitiva y segura.

Estos procesos se clasifican en cuatro grupos de acuerdo a sus bases físicas: separación por gravedad, cambio de fase, disolución y características de tamaño/adsorción/fuerza iónica. De acuerdo a las características que presentan

las formas medicadas, las tecnologías que más se aplican a ellas son el encapsulamiento, filtración, floculación/sedimentación, coagulación, separación aceite/agua y el ajuste de temperatura. Su aplicación está en función del volumen del residuo (medicamento o fármaco) que se tenga para disposición.

3.7.2 Tratamiento Biológicos

Pueden ser una forma eficiente de tratamiento de sustancias peligrosas de aguas residuales provenientes de la industria farmacéutica a bajo costo. Los procesos biológicos se utilizan para tratar los residuos que contienen una carga orgánica alta, pudiendo ser materiales orgánicos con o sin metales pesados y materiales de origen biológico, siempre y cuando no sean tóxicos para los microorganismos responsables de la degradación. También pueden emplearse una vez que los residuos farmacéuticos han sido inactivados mediante procesos físicos y/o químicos y han sido acondicionados para sujetarse a una transformación biológica.

Dentro de estas tecnologías se tienen: lodos activados, lagunas de aireación, digestión anaerobia, filtros anaerobios, filtros de escurrimiento, lagunas de estabilización, biodiscos rotatorios, siembra biológica, composta y métodos enzimáticos.

3.7.3 Tecnología de Estabilización/ Solidificación

Son tecnologías que emplean aditivos para reducir la movilidad de los contaminantes, haciendo al residuo aceptable a los requerimientos de disposición en el suelo. Los residuos que se estabilizan mediante este método son líquidos y sólidos.

Las principales tecnologías con que se cuenta son: encapsulamiento, solidificación en cemento, solidificación en cal, microencapsulamiento termoplástico, uso de polímeros orgánicos, autoaglutinación, vitrificación, sorbentes e inyección profunda.

3.7.4 Tratamientos Térmicos (Incineración) ⁽¹⁸⁾

En todo el mundo, la industria de incineración de residuos promociona su tecnología como la solución para lidiar con la creciente cantidad de residuos que se genera, y como el método más moderno para tratarlos sin contaminar. Sin embargo, no existen máquinas mágicas que hagan desaparecer la basura, y la incineración de residuos, lejos de ser una solución, es una fuente de nuevos problemas.

“La materia no se destruye; solo se transforma. Del mismo modo, los residuos que ingresan en un incinerador no desaparecen: se transforman en gases, líquidos y cenizas tóxicas”. Los incineradores de residuos hospitalarios, como los de residuos industriales, liberan al medio ambiente un cóctel de miles de sustancias químicas dañinas: metales pesados como mercurio, cromo, cadmio,

arsénico, plomo y berilio; hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAPs); bencenos clorados; naftalenos policlorados; compuestos orgánicos volátiles (COVs); gases ácidos como óxidos de azufre; dióxidos de nitrógeno y ácido clorhídrico; gases de efecto invernadero como dióxido de carbono, entre muchas otras.

Además de las emisiones de la chimenea, los incineradores de residuos producen cenizas y efluentes líquidos. En general, estos últimos no suelen ser tenidos en cuenta por quienes toman la decisión de permitir la instalación de un incinerador. Sin embargo, tanto las cenizas como los efluentes líquidos contienen compuestos tóxicos. De hecho, cuanto más eficientes son los filtros y dispositivos de control de la contaminación aérea, mayor es la concentración de tóxicos en los efluentes y cenizas. Este hecho suele ser olvidado; se cree que aún si fuera posible, bastaría sólo con controlar las emisiones aéreas, y no se presta debida atención a los nuevos residuos -cenizas y efluentes- creados por las plantas incineradoras.

En el mismo proceso de incineración de residuos se forman compuestos nuevos: n-dibenzodioxinas y dibenzofuranos policlorados (más conocidos como dioxinas y furanos), bifenilos policlorados (PCBs) y hexaclorobenceno. Todos ellos forman parte de un grupo de sustancias llamado Compuestos Orgánicos Persistentes (COPs), que comparten las siguientes características: son tóxicas, persistentes (tardan mucho en degradarse), se trasladan largas distancias,

pudiendo encontrárselas muy lejos de su fuente de emisión, se acumulan en las grasas de los organismos y se van concentrando a medida que asciende la cadena alimentaria (a medida que van pasando de la presa al predador). Los humanos estamos en el último eslabón de la cadena alimentaria, y en consecuencia ingerimos estos compuestos en gran medida a través de los alimentos. Los COPs además se transmiten de la madre al bebé a través de la placenta y la leche materna. Los incineradores de residuos han sido clasificados como la principal fuente de emisión de dioxinas.

3.7.4.1 Dioxinas y Furanos ⁽¹³⁾

Las dioxinas, cuyo nombre genérico es policloro dibenzo-p-dioxinas (PCDD) son el nombre con el que se conoce a un grupo de 75 compuestos formados por un núcleo básico de dos anillos de benceno unidos por dos átomos de oxígeno en el cual puede haber como sustitutos de uno a ocho átomos de cloro. La dioxina más estudiada y más tóxica es la 2, 3, 7, 8 -tetracloro-dibenzo-pdioxina, conocida comúnmente como TCDD.

Los furanos cuyo nombre genérico es policloro-dibenzofuranos (PCDF) son un grupo de 135 compuestos de estructura y efectos similares a las dioxinas y cuyas fuentes de generación son las mismas.

- Fuentes de generación

Las dioxinas y furanos no son producidos comercialmente, ni se les conoce ninguna utilidad o aplicación, aunque se forman de manera espontánea en un gran número de procesos industriales, principalmente de dos modos:

a. Como un subproducto de procesos industriales en los que interviene el cloro, por ejemplo en la producción del plástico PVC, de plaguicidas y disolventes organoclorados.

b. Durante procesos de combustión de compuestos organoclorados, esto es que tienen carbono y cloro en su molécula, como ocurre en los incineradores de residuos peligrosos o durante incendios accidentales de materiales o productos clorados.

La principal fuente de emisión atmosférica de dioxinas son los incineradores de residuos peligrosos, de residuos domésticos, de residuos hospitalarios o el uso de residuos peligrosos como combustible alternativo en los hornos de cemento. Esto se debe a la presencia de cloro en residuos, tales como PVC, o pirorretardantes clorados que se usan en otros plásticos, plaguicidas o disolventes clorados.

- Características fisicoquímicas

Las dioxinas y furanos tienen varias características comunes: son muy **tóxicos**, activos fisiológicamente en dosis extremadamente pequeñas; son **persistentes**, es decir no se degradan fácilmente y pueden durar años en el medio ambiente;

son **bioacumulables** en los tejidos grasos de los organismos y se biomagnifican, esto significa que aumentan su concentración progresivamente a lo largo de las cadenas alimenticias. Por su persistencia pueden viajar grandes distancias siendo arrastrados por las corrientes atmosféricas, marinas o de agua dulce, y mediante la migración a larga distancia de los organismos que los han bioacumulado. Tal es el caso de ballenas y aves.

3.7.4.2 Impactos en la salud ⁽¹⁸⁾

Los contaminantes que emiten los incineradores tienen impactos nocivos sobre nuestra salud. Por ejemplo, el mercurio afecta al sistema nervioso central, al cardiovascular y al respiratorio; las dioxinas están asociadas con problemas como malformaciones congénitas, retraso en el desarrollo, alteraciones en el sistema inmunológico y el hormonal; el arsénico y el cadmio son cancerígenos, el plomo provoca daños en el cerebro y en los riñones y es un potencial teratogénico. Otros problemas de salud asociados con las emisiones de los incineradores son: abortos espontáneos, trastornos hepáticos, diabetes, problemas en las vías respiratorias, desarrollo anormal del feto, desórdenes en el comportamiento, entre otros.

Si bien algunos de estos problemas se pueden detectar en el corto plazo, otros recién se hacen evidentes con el correr de los años y pueden incluso afectar a generaciones futuras. Numerosos estudios científicos han encontrado que las poblaciones que viven cerca de plantas de incineración y los operarios de las

mismas tienen mayores índices de distintas afecciones que poblaciones alejadas de estas fuentes de contaminación. Entre los problemas detectados se incluyen distintos tipos de cáncer, malformaciones congénitas; y alteraciones en los órganos reproductivos. Si bien se han realizado muchas investigaciones sobre los problemas que ocasiona cada sustancia individual, hay poca información sobre los efectos que pueda tener la combinación de distintos químicos en nuestro organismo

3.7.5 Tratamiento Químico ⁽¹⁷⁾

Involucran el uso de reacciones químicas para transformar las corrientes de residuos peligrosos en sustancias menos peligrosas o inertes, así como tratamientos físicos para facilitar su separación.

Estos tratamientos tienen mejor eficiencia de estabilización de los residuos peligrosos con bajo contenido de materia orgánica. Con ellos se puede presentar la reducción de volumen, la reducción de toxicidad y la separación de contaminantes.

Dentro de estas tecnologías las que tienen mayor aplicación a los residuos farmacéuticos y medicamentos vencidos son: inertización, calcinación, neutralización, oxidación, precipitación, reducción, quelación, hidrólisis y ozonización.

3.7.5.1 Inertización ⁽¹⁾

Reacción aplicada a una molécula que causa que ésta se vuelva estable e incapaz de reaccionar ante la estimulación de un agente químico o físico.

3.7.6 Tratamiento Propuesto

Como parte del manejo de los analgésicos vencidos está el proporcionar un tratamiento químico que logre su inactivación.

Actualmente no existe una metodología para estabilizar completamente todo tipo de residuo peligroso. Es por ello que se debe considerar la naturaleza física y química de la sustancia a procesar, así como los productos de degradación que se pueden generar como resultado del tratamiento.

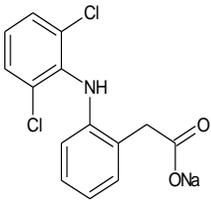
La selección de algún tratamiento involucra los cuatros criterios establecidos por el CENAPRED ⁽¹⁷⁾ (avalados por la OPS) además de los criterios que deben evaluarse en forma global y particular como:

- Naturaleza del residuo (propiedades físicas y químicas).
- Características que se desean de los productos de tratamiento.
- Adecuación de las alternativas.
- Consideraciones económicas, financieras y ambientales.
- Requerimientos de energía, operación y mantenimiento.

Con estos métodos se pretende lograr la modificación de las propiedades físicas y químicas del residuo, disminuir el volumen, inmovilizar los componentes tóxicos o disminuir su toxicidad.

3.7.6.1 INERTIZACIÓN DE DICLOFENACO SODICO POR EL METODO DE DESALQUILACION CON PERMANGANATO DE POTASIO

Cuadro No. 4 Generalidades de Diclofenaco Sódico ⁽⁶⁾

Nomenclatura IUPAC	2-(2,6 diclorofenil) amino)
Propiedades Químicas	 <p>CAS: 15307-79-6 Formula Química: C₁₄H₁₀Cl₂NNaO₂ Peso Molecular: 318.1 g/mol</p>
Propiedades Físicas	<p>Punto de Fusión de M.P con agua: 283 °C a 285.0 °C</p> <p>Solubilidad: Ligeramente Soluble en agua desionizada y acetona, Soluble en Metanol, insoluble en acetonitrilo y cliclohexano</p>

FUNDAMENTO

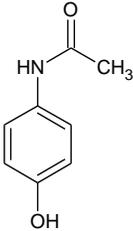
Aunque el benceno y los alcanos son inertes a los agentes oxidantes usuales, el anillo bencénico sensibiliza las cadenas laterales alifáticas para la desalquilación. Quedando solo un grupo carboxílico para indicar la posición de la cadena lateral original. Sin embargo la Desalquilación de una cadena lateral es difícil y requiere un tratamiento prolongado con Permanganato de Potasio caliente ya que las condiciones vigorosas promueven una completa desalquilación ⁽⁹⁾. Razón por la cual se debe de calentar a reflujo por 30 minutos a 3 horas hasta que desaparezca el color púrpura del permanganato ⁽¹⁰⁾.

La reacción se basa en el hecho que un compuesto con una cadena alifática puede reducir el ión permanganato, causando la desaparición del color púrpura y la aparición de un color café debido al dióxido de manganeso ⁽⁹⁾

Siempre que sea posible se selecciona una reacción que pueda realizarse rápida y convenientemente y que de al cambio fácilmente observable ⁽¹⁰⁾

3.7.6.2 INERTIZACIÓN DE ACETAMINOFÉN POR EL MÉTODO DE HIDRÓLISIS BÁSICA CON HIDRÓXIDO DE SODIO

Cuadro No. 5 Generalidades de Acetaminofén ⁽⁶⁾

Nomenclatura IUPAC	N-Acetyl-p-aminofenol
Propiedades Químicas	 <p data-bbox="894 1035 1230 1125">CAS: 103-90-2 Formula Química C₈H₉NO₂: Peso Molecular: 151.2 g/mol</p>
Propiedades Físicas	Punto de Fusión de M.P con agua: 169 °C a 175.0 °C
	Densidad: 1.293 g/mL
	Solubilidad: Muy ligeramente soluble en agua fría y cloroformo, ligeramente soluble en éter, considerablemente soluble en agua caliente, soluble en etanol, metanol, dimetilformamida, acetona y etilacetato, insoluble en pentano, benceno

FUNDAMENTO

La molécula de Acetaminofén es una amida sustituida la cual puede sufrir reacciones de hidrólisis acida o básica al calentarse, produciendo una amina primaria en lugar de amoniaco.

Los productos de degradación de la hidrólisis contiene el p-aminofenol el cual por sus propiedades químicas (acidez) puede reaccionar con el hidróxido de sodio formando la respectiva sal ⁽¹⁰⁾.

La propiedad más importante que distingue a las aminas de otros tipos de compuestos orgánicos es la basicidad del nitrógeno ⁽⁸⁾.

Las aminas aromáticas son menos básicas que las aminas alifáticas y el amoníaco, por ello los ácidos acuosos las convierten en sus sales con facilidad, volviendo a la molécula formada un compuesto soluble en agua.

Las sales de las aminas son compuestos iónicos típicos: sólidos no volátiles que al ser calentados se descomponen antes de alcanzar las temperaturas elevadas requeridas para su fusión.

De esta forma, el producto final obtenido es soluble en agua, lo cual permitirá la fácil disposición del residuo ⁽⁷⁾.

3.7.6.3 FUNDAMENTO DE ESPECTROFOTOMETRÍA DE ABSORCIÓN ULTRAVIOLETA Y VISIBLE ⁽⁸⁾

Las bandas de absorción UV y Visible se deben a transiciones electrónicas en la región de 200 nm a 780 nm. Cuando un haz de energía radiante atraviesa una sustancia, la molécula pasa del estado basal al estado excitado, o sea, de mayor energía. Si la longitud de onda comprende la región del espectro ultravioleta-visible, los electrones de los orbitales externos pasan a un nivel de energía superior. En el caso de las moléculas orgánicas, las transiciones electrónicas podrían atribuirse a la transición de los electrones δ , π o n del

estado basal a un estado excitado (δ^* , π^* o n^*). Dado que el electrón δ está firmemente implicado en la construcción de un solo enlace, su transición requiere mucho más (en general en UV lejano) que el electrón n (electrones no formados de uniones) o los electrones π menos estrechamente unidos.

CAPITULO IV
DISEÑO METODOLÓGICO

4.0 DISEÑO METODOLÓGICO

4.1 TIPO DE ESTUDIO

Este estudio de carácter experimental, comparativo, transversal, exploratorio y prospectivo.

EXPERIMENTAL: Por que se realizaron pruebas de laboratorio en donde se determinó si el analgésico vencido se inertiza con el tratamiento químico aplicado.

COMPARATIVO: Se compararon cualitativamente los resultados del tratamiento químico aplicado a analgésicos vencidos con estándares USP respectivamente.

TRANSVERSAL: La investigación se realizó analizando los resultados del tratamiento químico de analgésicos vencidos en un periodo determinado.

EXPLORATORIO: Se diseñó un método de inertización de medicamentos no aplicado a nivel nacional.

PROSPECTIVO: Por que la información se registro a medida que se desarrolló el estudio y es de aplicación para futuras investigaciones.

4.2 INVESTIGACIÓN BIBLIOGRÁFICA

Se realizó a través de visitas y consultas a bibliotecas de las siguientes

Instituciones:

- Dr. Benjamín Orozco, Facultad de Química y Farmacia, Universidad de El Salvador, (UES)
- Biblioteca Central, Universidad de El Salvador, (UES)

- Facultad de Ingeniería y Arquitectura, Universidad de El Salvador (UES)
- Dr. Servelio Navarrete, Facultad de Ciencias Sociales, Universidad de El Salvador (UES)
- Universidad Centro Americana José Simeón Cañas (UCA)
- Internet

4.3 INVESTIGACIÓN EXPERIMENTAL

La investigación se efectuó en las instalaciones de Laboratorios de la Facultad de Química y Farmacia y Laboratorios de Centro de Investigación y Desarrollo en Salud (CENSALUD), Universidad de El Salvador.

4.4 INVESTIGACIÓN DE CAMPO

4.4.1 UNIVERSO

Está constituido por todos los analgésicos vencidos y/o mal dispensados generados por droguerías, hospitales, farmacias, laboratorios farmacéuticos a nivel nacional recolectados en el área de descarga de un relleno sanitario.

4.4.2 MUESTRA

Para la conformación y determinación del tamaño de la muestra, se realizó un muestreo no probabilístico, se seleccionó un tipo de muestra dirigida puntual ⁽²⁾ de todos los analgésicos no narcóticos que ingresan al relleno sanitario; para el cual se tomaron tabletas vencidas de Diclofenaco Sódico (50 mg) y tabletas

vencidas de Acetaminofén (500 mg), para la realización de dos estudios simultáneos, realizando tres repeticiones de cada ensayo propuesto para ambos estudios.

Cuadro No.6 Muestra de Tabletas Vencidas de Diclofenaco Sódico

Número de Repeticiones Concentración de Reactivo	Número de Repeticiones			TOTAL DE TABLETAS
	1º	2º	3º	
Solución de Permanganato de Potasio 5%	20	20	20	60
Solución de Permanganato de Potasio 10%	20	20	20	60
Solución de Permanganato de Potasio 15%	20	20	20	60
				180

Cuadro No.7 Muestra de Tabletas Vencidas de Acetaminofén

Número de Repeticiones Concentración de Reactivo y pH de solución	Número de Repeticiones			TOTAL DE TABLETAS
	1º	2º	3º	
Solución de Hidróxido de Sodio 20% hasta pH 8	20	20	20	60
Solución de Hidróxido de Sodio 20% hasta pH 12	20	20	20	60
Solución de Hidróxido de Sodio 20% hasta pH 14	20	20	20	60
				180

4.5 PARTE EXPERIMENTAL

4.5.1 INERTIZACIÓN DE TABLETAS VENCIDAS DE DICLOFENACO SÓDICO POR EL MÉTODO DE DESALQUILACIÓN ^(9,10) CON SOLUCIÓN DE PERMANGANATO DE POTASIO (KMnO₄)

Para la inertización de la molécula de Diclofenaco Sódico se realizaron ensayos alternando diferentes concentraciones de Permanganato de Potasio y tiempos de reflujo.

Cuadro No.8 Condiciones para la Inertización de Diclofenaco Sódico

Concentración de Reactivo	Tiempo de Reflujo
Solución de Permanganato de Potasio al 5%	½ Hora
	1 ½ Hora
	3 Horas
Solución de Permanganato de Potasio al 10%	½ Hora
	1 ½ Hora
	3 Horas
Solución de Permanganato de Potasio al 15%	½ Hora
	1 ½ Hora
	3 Horas

4.5.1.1 Preparación del Estándar USP de Diclofenaco Sódico Lote H1F335 ^(6,11)

Procedimiento

1. Pesar exactamente 17.0 mg de estándar USP de Diclofenaco Sódico Lote H1F335, el cual ha sido secado previamente a 105 °C por 3 horas ⁽¹¹⁾.
2. Transferir a un balón volumétrico de 50.0 mL
3. Disolver con 25 mL de solución de Hidróxido de Sodio 0.1N TS, con agitación mecánica hasta completa disolución.
4. Aforar con solución de Hidróxido de Sodio 0.1N TS y homogenizar.
5. Tomar una alícuota de 10.0 mL, usando una pipeta volumétrica y transferir a un balón volumétrico de 250.0 mL, aforar con solución de Hidróxido de Sodio 0.1N TS y homogenizar.
6. Al final se obtendrá una solución a una concentración de 13.6 µg/mL ⁽¹¹⁾ de Diclofenaco Sódico y pH 12.

7. Leer en el espectrofotómetro Ultravioleta Visible a 275 nm ⁽⁶⁾ usando solución de Hidróxido de Sodio 0.1N TS como blanco.

NOTA: Seguir el procedimiento 4.5.1.1 y preparar 2 muestras más, las cuales servirán para la Desalquilación de Diclofenaco Sódico con solución de Permanganato de Potasio al 10% y 15 % respectivamente

4.5.1.2 Preparación de la Muestra de Tabletas Vencidas de Diclofenaco Sódico 50 mg. ^(6,11)

Procedimiento

1. Retirar del empaque primario 20 tabletas vencidas de Diclofenaco Sódico, y determinar el Peso promedio de 20 tabletas juntas. Ver anexo No. 11
2. Triturar las 20 tabletas hasta obtener un polvo homogéneo.
3. Pesar 521.59 mg de polvo de tabletas de Diclofenaco Sódico. Ver anexo No. 11
4. Transferir a un balón volumétrico de 100.0 mL la cantidad de muestra pesada y agregar 50 mL de solución de Hidróxido de Sodio 0.1N TS y agitar hasta completa disolución.
5. Aforar con solución de Hidróxido de Sodio 0.1N TS y homogenizar.
6. Filtrar por gravedad la solución obtenida con papel filtro de poro grueso.
7. Del filtrado tomar con pipeta volumétrica una alícuota de 5.0 mL y transferir a un balón volumétrico de 500.0 mL
8. Aforar con solución de Hidróxido de Sodio 0.1N TS y homogenizar.

9. Leer en el espectrofotómetro Ultravioleta Visible a 275 nm ⁽⁶⁾ usando una solución de Hidróxido de Sodio 0.1N TS como blanco.

NOTA: Seguir el procedimiento 4.5.1.2 y preparar 8 muestras más.

4.5.1.3 Inertización de Estándar USP de Diclofenaco Sódico Lote H1F335 por el Método de Desalquilación con Permanganato de Potasio al 5 % ^(6, 7, 9,10).

Número de Ensayos: 1

Tiempo de reflujo total: 3 Horas

Recolección de Muestra: ½ Hora, 1 ½ Hora y 3 Horas.

Reactivos: Solución de Hidróxido de Sodio 0.1N TS, Solución de Permanganato de Potasio al 5 %. Ver preparación de reactivos en anexo No. 9

Material y Equipo: ver anexo No.10

Procedimiento

1. Colocar 250.0 mL de la solución preparada en 4.5.1.1 en un vaso de precipitados de 400 mL
2. Transferir la solución a un balón fondo redondo de tres bocas de 500 mL y adicionar 10 mL Solución de Permanganato de Potasio al 5 %.
3. Armar el Equipo de Reflujo como se muestra en el anexo No.13
4. Calentar a reflujo a 80°C, por un periodo de 3 horas ⁽¹⁰⁾, en el cual se recolectará tres alícuotas con pipeta Mohr de 25 mL a la ½ hora de calentamiento, 1½ hora y 3 horas, respectivamente.

5. Depositar cada alícuota en un vaso de precipitado de 50mL, rotular cada vaso de precipitado según el tiempo de calentamiento.
6. Dejar enfriar cada alícuota tomada.
7. Filtrar por gravedad cada solución con papel filtro poro grueso.
8. Leer en el espectrofotómetro Ultravioleta Visible a 275 nm ⁽⁶⁾ usando una solución de Hidróxido de Sodio 0.1N TS como blanco.

NOTA: Repetir el procedimiento 4.5.1.3 con solución de Permanganato de Potasio al 10 % a 75 °C y solución de Permanganato de Potasio al 15 % a 60 °C.

4.5.1.4 Inertización de Tabletas Vencidas de Diclofenaco Sódico por el Método de Desalquilación con Permanganato de Potasio al 5 % ^(6, 7, 9, 10).

Número de Ensayos: 3

Tiempo de reflujo total: 3 Horas

Recolección de Muestra: ½ Hora, 1 ½ Hora y 3 Horas.

Reactivos: Solución de Hidróxido de Sodio 0.1N TS, Solución de Permanganato de Potasio al 5 %. Ver preparación de reactivos en anexo No. 9

Material y Equipo: ver anexo No.10

Procedimiento

1. Colocar 500.0 mL de la solución preparada en 4.5.1.2 y depositar en un vaso de precipitado de 600 mL

2. Transferir la solución a un balón fondo redondo de tres bocas de 500 mL y adicionar 20 mL de solución de Permanganato de Potasio al 5 %.
3. Armar el Equipo de reflujo como se muestra en el anexo No.13
4. Calentar a reflujo a 80 °C, por un periodo de 3 horas ⁽¹⁰⁾, en el cual se extraen tres alícuotas con pipeta Mohr de 25 mL a la ½ hora de calentamiento, 1½ hora y 3 horas, respectivamente.
5. Depositar cada alícuota en un vaso de precipitado de 50 mL, rotular cada vaso de precipitado según el tiempo de calentamiento.
6. Dejar enfriar cada alícuota tomada.
7. Filtrar por gravedad cada solución con papel filtro poro grueso.
8. Leer en el espectrofotómetro Ultravioleta Visible a 275 nm ⁽⁶⁾ usando una solución de Hidróxido de Sodio 0.1N TS como blanco.

NOTA: Repetir el procedimiento 4.5.1.4 con solución de Permanganato de Potasio al 10% a 75 °C y solución de Permanganato de Potasio al 15 % a 60 °C realizando 3 repeticiones de cada ensayo.

PREPARACIÓN DE ESTÁNDAR USP DE DICLOFENACO SÓDICO LOTE H1F335

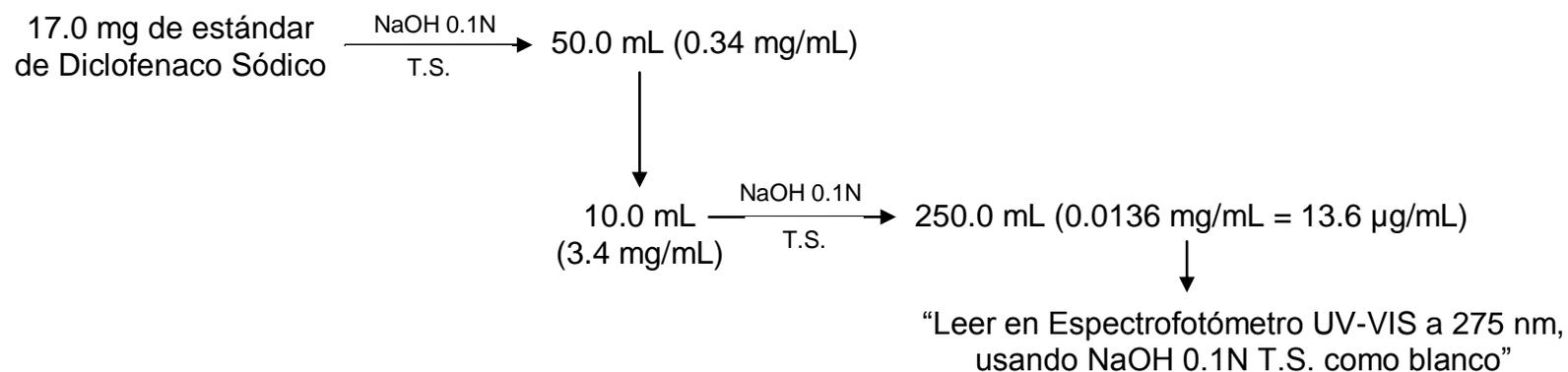


Figura No 1. Preparación de Estándar USP de Diclofenaco Sódico Lote H1F335

PREPARACIÓN DE MUESTRA (TABLETAS VENCIDAS DE DICLOFENACO SÓDICO 50 mg)

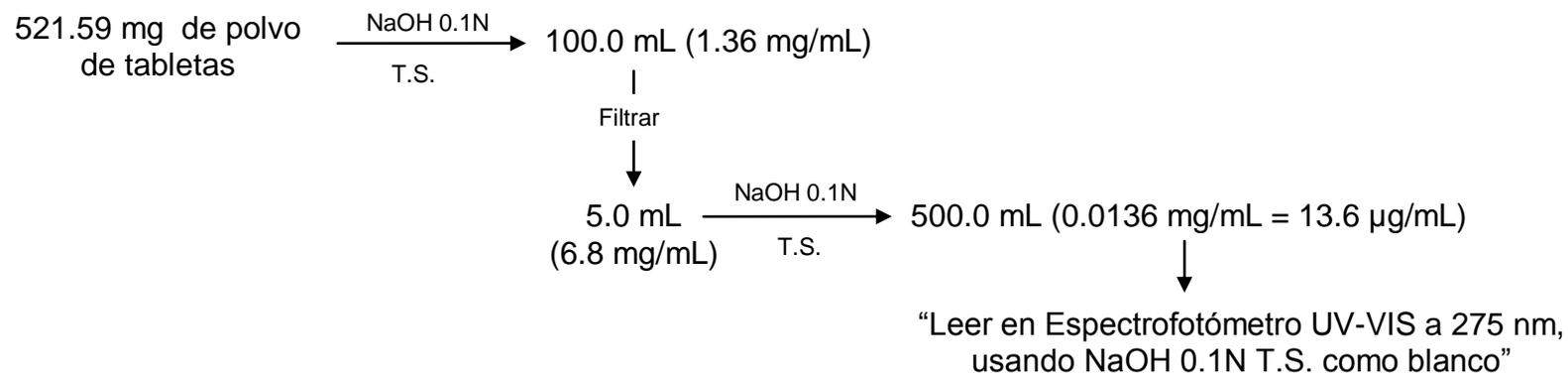
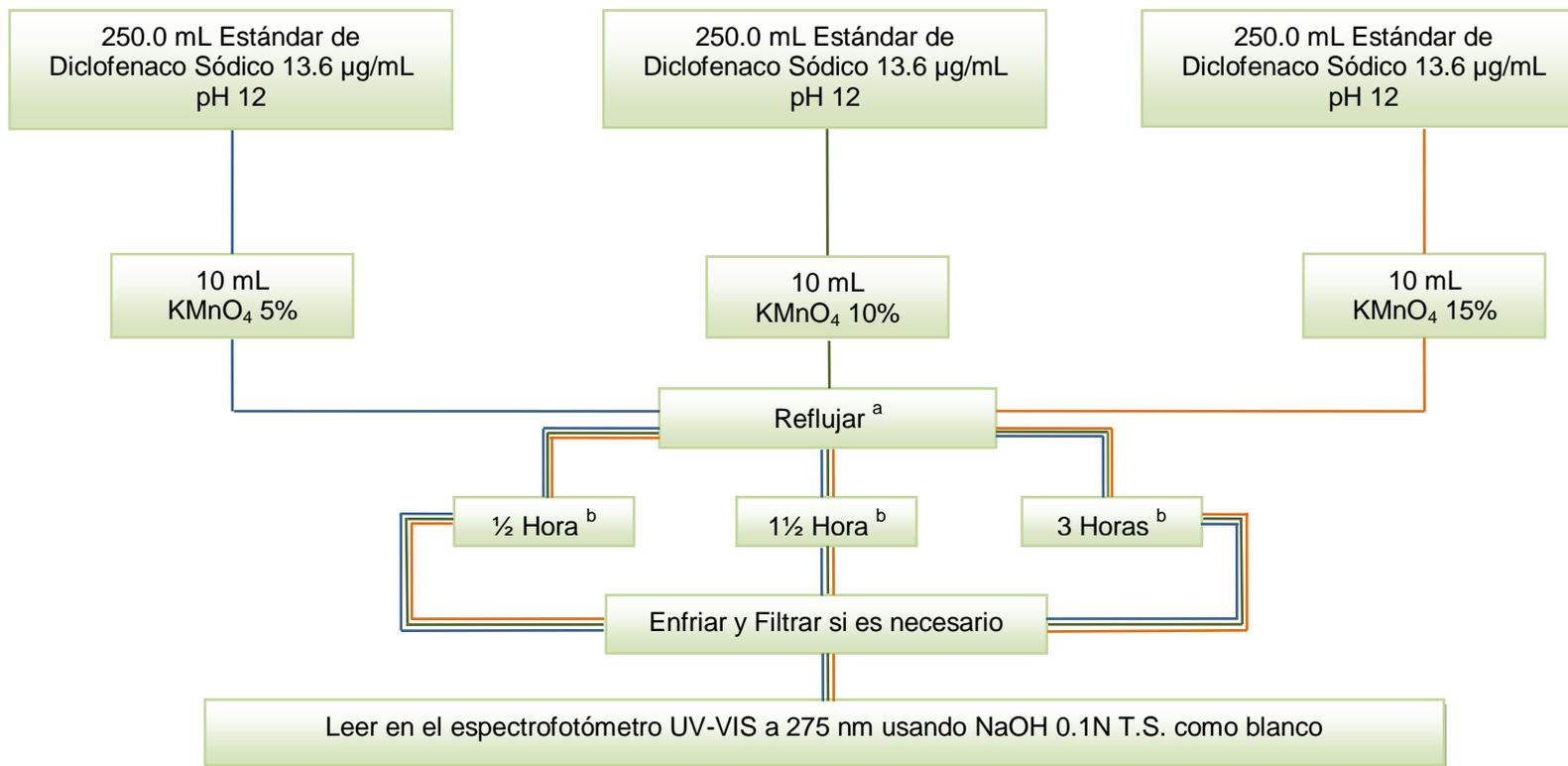


Figura No 2. Preparación de muestra (tabletas vencidas de Diclofenaco Sódico 50 mg)

INERTIZACIÓN DE ESTÁNDAR DE DICLOFENACO SÓDICO LOTE H1F335



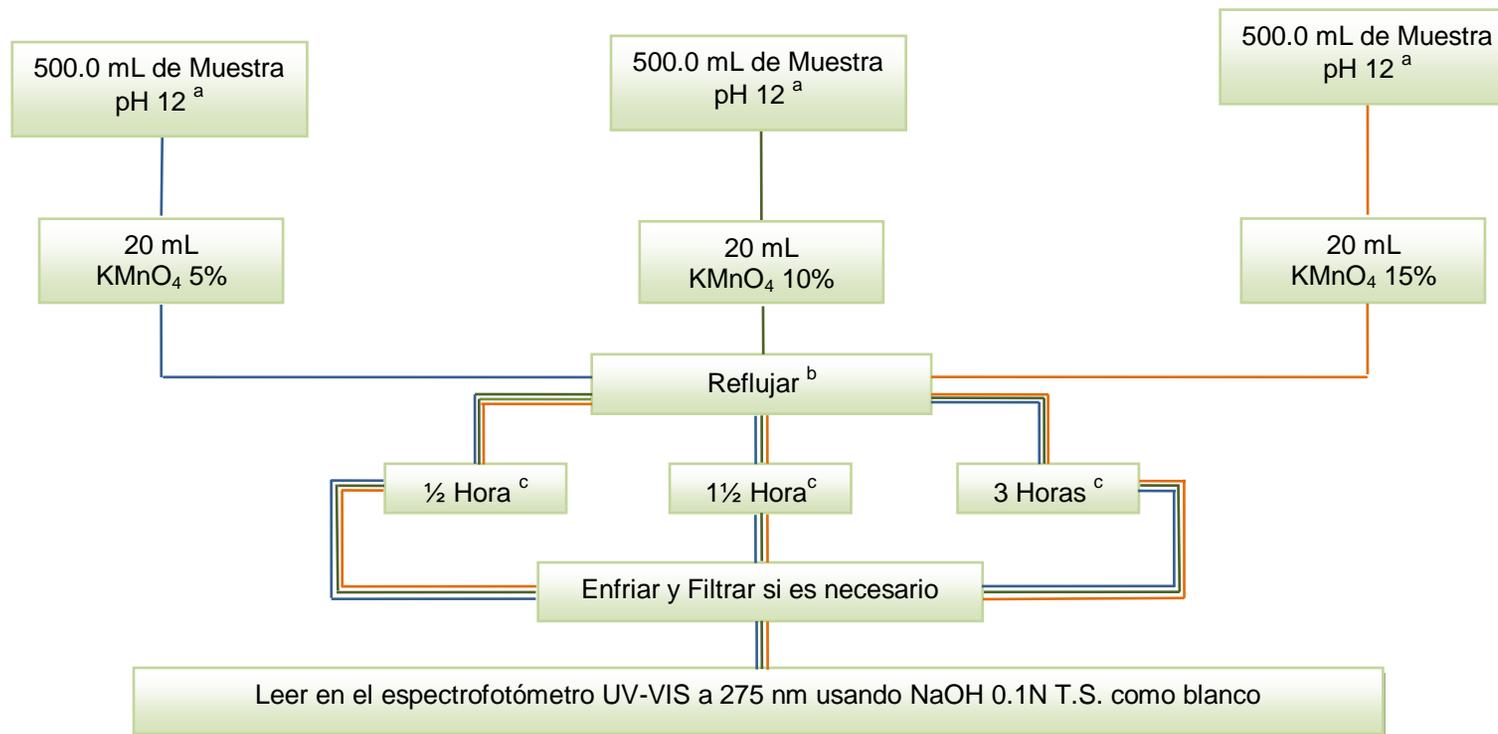
KMnO₄: Permanganato de Potasio

a: Calentar a reflujo por un periodo de 3 Horas

b: Recolectar 25 mL de muestra

Figura No 3. Esquema de Inertización de Estándar de Diclofenaco Sódico

INERTIZACIÓN DE TABLETAS VENCIDAS DE DICLOFENACO SÓDICO 50 mg



KMnO₄: Permanganato de Potasio

a: Seguir el mismo procedimiento con 2 muestras más

b: Calentar a reflujo por un periodo de 1 Hora

c: Recolectar 25 mL de muestra

Figura No 4. Esquema de Inertización de Tabletas vencidas de Diclofenaco Sódico 50 mg

4.5.2 INERTIZACIÓN DE TABLETAS VENCIDAS DE ACETAMINOFÉN POR EL MÉTODO DE HIDRÓLISIS BÁSICA ⁽¹⁷⁾ CON SOLUCIÓN HIDRÓXIDO DE SODIO (NaOH).

Para la inertización de la molécula de Acetaminofén el CENAPRED recomienda una simple hidrólisis, ver anexo No. 4. Razón por la cual se buscó inactivar por medio de una hidrólisis básica modificando el pH y el tiempo de reflujo.

Cuadro No. 9. Condiciones del para el Ensayo de Inertización de Acetaminofén

Reactivo	Tiempo de Reflujo
Solución de Hidróxido de Sodio 20% hasta pH 8	Sin reflujar
	30 minutos
	1 hora
Solución de Hidróxido de Sodio 20% hasta pH 12	Sin reflujar
	30 minutos
	1 hora
Solución de Hidróxido de Sodio 20% hasta pH 14	Sin reflujar
	30 minutos
	1 hora

4.5.2.1 Preparación del Estándar USP de Acetaminofén Lote J2C423 ⁽¹¹⁾

Procedimiento

1. Pesar exactamente 60.0mg de estándar USP de Acetaminofén Lote J2C423, el cual ha sido secado sobre sílica gel por 18 horas antes de usar ⁽¹¹⁾.
2. Transferir a un balón volumétrico de 100.0 mL
3. Disolver con 10 mL de Metanol ⁽¹¹⁾, proporcionando agitación mecánica hasta completa disolución, aforar con agua destilada y homogenizar.

4. Tomar con pipeta volumétrica una alícuota de 5.0 mL, y transferir a un balón volumétrico de 250.0 mL, aforar con agua destilada y homogenizar.
5. Al final se obtiene una solución a una concentración de 12.0 $\mu\text{g/mL}$ ⁽¹¹⁾ de Acetaminofén.
6. Leer en el espectrofotómetro Ultravioleta Visible a 244 nm ⁽¹¹⁾ usando agua destilada como blanco.

NOTA: Seguir el procedimiento 4.5.2.1 y preparar 2 muestras más, las cuales servirán para la Hidrólisis de Acetaminofén con solución de Hidróxido de Sodio al 20% a pH 12 y 14.

4.5.2.2 Preparación de la Muestra de Tabletas Vencidas de Acetaminofén 500 mg ⁽¹¹⁾

1. Retirar del empaque primario 20 tabletas vencidas de Acetaminofén, y determinar el Peso promedio de 20 tabletas juntas. Ver anexo No. 11.
2. Triturar las 20 tabletas hasta obtener un polvo homogéneo.
3. Pesar 152.52 mg de polvo de tabletas de Acetaminofén. Ver anexo 11
4. Transferir a un balón volumétrico de 100.0mL la cantidad de muestra pesada y agregar 10mL de Metanol ⁽¹¹⁾ proporcionando agitación mecánica hasta completa disolución.
5. Aforar con agua destilada y homogenizar.
6. Filtrar por gravedad la solución obtenida con papel filtro de poro grueso.
7. Tomar del filtrado con pipeta volumétrica una alícuota de 5.0 mL y transferir a un balón volumétrico de 500.0 mL

8. Aforar con agua destilada y homogenizar.
9. Leer en el espectrofotómetro Ultravioleta Visible a 244 nm ⁽¹¹⁾ usando agua destilada como blanco.

NOTA: Seguir el procedimiento 4.5.2.2 y preparar 8 muestras.

4.5.2.3 Inertización de Estándar USP de Acetaminofén Lote J2C423 por el Método de Hidrólisis Básica con solución de Hidróxido de Sodio 20% a pH 8 ^(7, 9, 10, 11)

Número de Ensayos: 1

Tiempo de reflujo total: 1 Hora

Recolección de Muestra: ½ Hora y 1 Hora.

Reactivos: Agua Destilada, Solución de Hidróxido de Sodio 20%, Solución de Acido Clorhídrico 1%. Ver preparación de reactivo en anexo No.9

Material y Equipo: ver anexo No.10

Procedimiento

1. Colocar 250.0 mL de la solución preparada en 4.5.2.1 y depositar en un vaso de precipitado de 400 mL
2. Medir el pH y llevar hasta pH 8 con solución de Hidróxido de Sodio al 20% ⁽¹⁰⁾.
3. Colocar 50 mL de la solución preparada en paso 2 y agitar con agitador magnético por ½ hora ⁽¹⁷⁾. Tomar con pipeta Mohr una alícuota de 25 mL y continuar en paso 8.

4. Colocar en un balón fondo redondo de tres bocas de 500 mL el volumen restante de la solución preparada en paso 2.
5. Armar el Equipo de Reflujo como se muestra en el anexo No.13
6. Calentar a reflujo a 98 °C, por un periodo de 1 hora, recolectar con pipeta Mohr una alícuota de 25 mL a la ½ hora de calentamiento y 1 hora, respectivamente.
7. Depositar cada alícuota en un vaso de precipitado de 50 mL, rotular cada vaso de precipitado según el tiempo de calentamiento y dejar enfriar.
8. Adicionar a las muestras recolectadas Solución de Acido Clorhídrico 1%. (7) hasta pH 7.
9. Filtrar por gravedad cada solución con papel filtro poro grueso.
10. Leer en el espectrofotómetro Ultravioleta Visible a 244 nm ⁽¹¹⁾ usando agua destilada como blanco.

NOTA: Repetir el procedimiento 4.5.2.3 con solución de Hidróxido de Sodio al 20% hasta pH 12 y 14.

4.5.2.4 Inertización de Tabletas Vencidas de Acetaminofén por el Método de Hidrólisis Básica con solución de Hidróxido de Sodio 20% a pH 8 ^(7, 9, 10, 11)

Número de Repeticiones: 3

Tiempo de reflujo total: 1 Hora

Recolección de Muestra: ½ Hora y 1 Hora.

Reactivos: Agua Destilada, Solución de Hidróxido de Sodio 20%, Solución de Acido Clorhídrico 1%. Ver preparación de reactivo en anexo No.9

Material y Equipo: ver anexo No.10

Procedimiento

1. Colocar 500.0 mL de la solución preparada en 4.5.2.2 en un vaso de precipitado de 600 mL
2. Medir el pH y llevar a pH 8 con solución de Hidróxido de Sodio al 20% ⁽¹⁰⁾.
3. Colocar 100 mL de la solución preparada en paso 2 y agitar con agitador magnético por ½ hora ⁽¹⁷⁾. Tomar con pipeta Mohr una alícuota de 25 mL y continuar en paso 8.
4. Colocar en un balón fondo plano de tres bocas de 500 mL el volumen restante de la solución preparada en paso 2.
5. Armar el Equipo de Reflujo como se muestra en el anexo No.13
6. Calentar a reflujo a 98 °C, por un periodo de 1 hora, en el cual se recolectaran con pipeta Mohr dos alícuotas de 25 mL a la ½ hora de calentamiento y 1 hora, respectivamente.
7. Depositar cada alícuota en un vaso de precipitado de 50 mL y rotular cada vaso de precipitado según el tiempo de calentamiento y dejar enfriar.
8. Adicionar a las muestras recolectadas de Solución de Acido Clorhídrico 1% ⁽⁷⁾ hasta pH 7.
9. Filtrar por gravedad cada solución con papel filtro poro grueso.

10. Leer en el espectrofotómetro Ultravioleta Visible a 244 nm ⁽¹¹⁾ usando agua destilada como blanco.

NOTA: Utilizar las otras muestras preparadas y seguir el procedimiento 4.5.2.4 hasta pH 12 y 14 utilizando Solución de Hidróxido de Sodio al 20%.

PREPARACIÓN DE ESTÁNDAR USP DE ACETAMINOFÉN LOTE J2C423

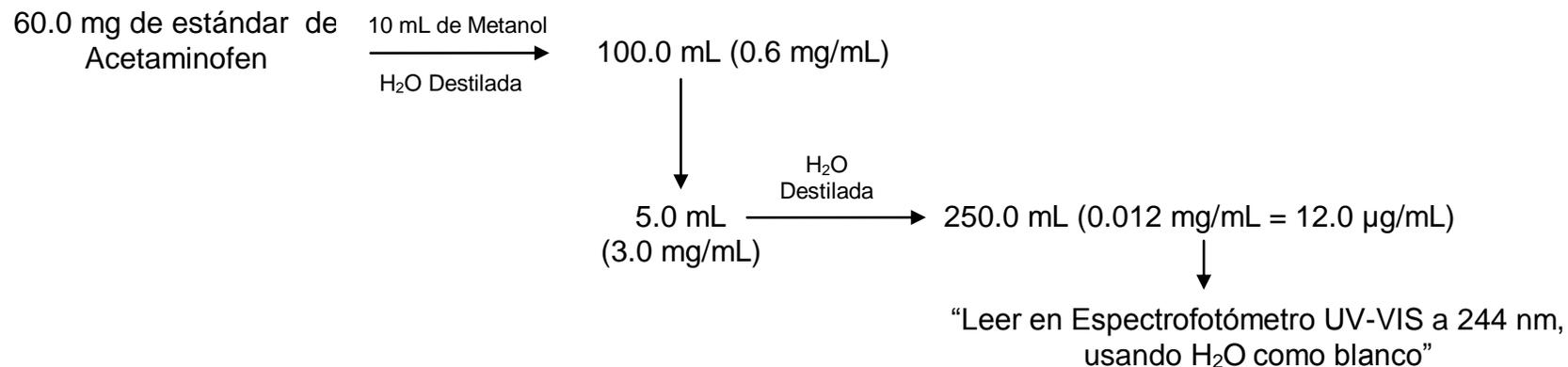


Figura No 5. Preparación de Estándar USP de Acetaminofén Lote J2C423

PREPARACIÓN DE MUESTRA (TABLETAS VENCIDAS DE ACETAMINOFÈN 500 mg)

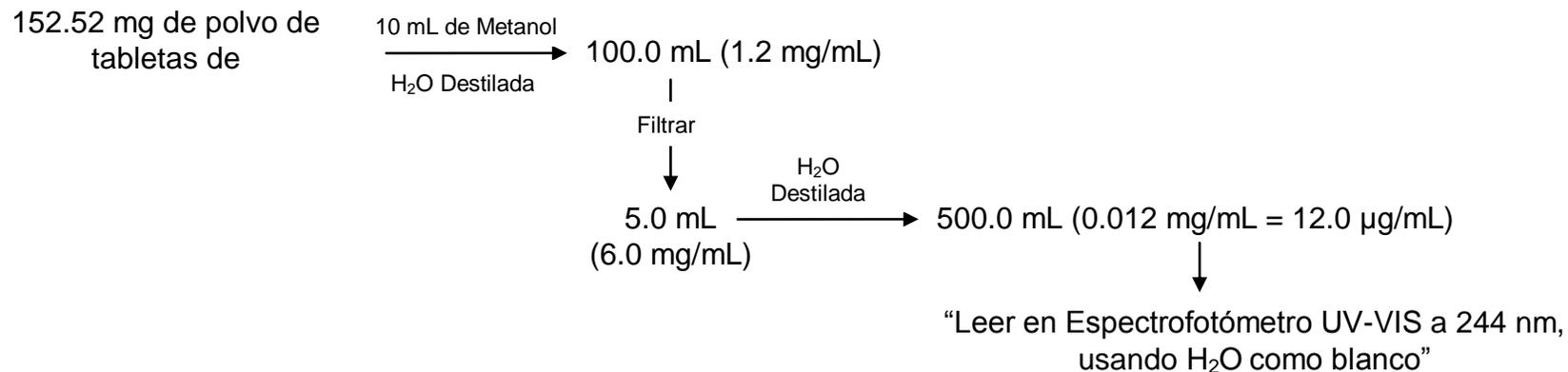
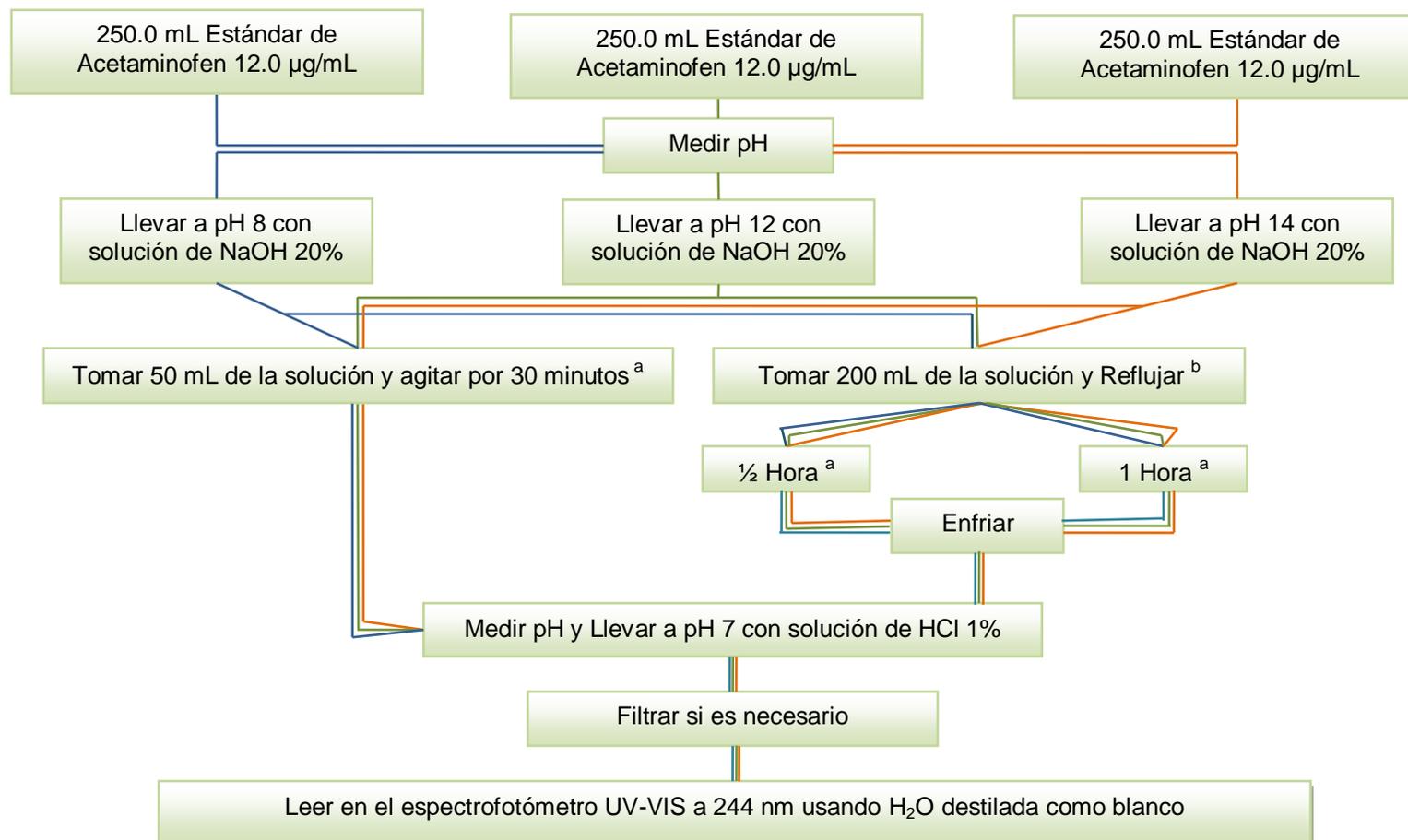


Figura No 6. Preparación de muestra (tabletas vencidas de Acetaminofén 500 mg)

INERTIZACIÓN DE ESTÁNDAR DE ACETAMINOFÉN LOTE J2C423



a: Recolectar 25 mL de muestra

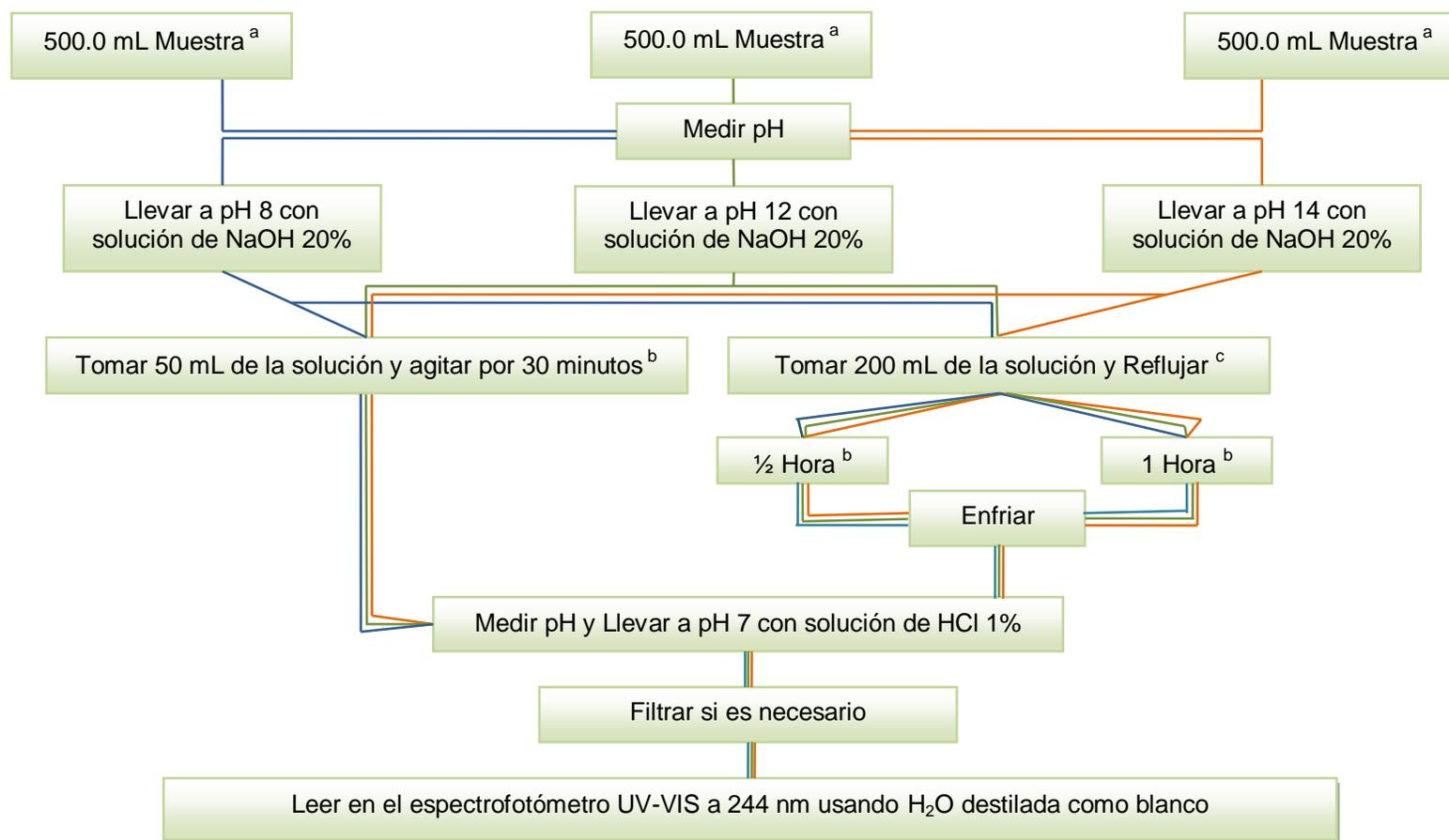
b: Calentar a reflujo por un periodo de 1 Hora

NaOH: Hidróxido de Sodio

HCl: Ácido Clorhídrico

Figura No.7 Esquema de Inertización de Estándar de Acetaminofén

INERTIZACIÓN DE TABLETAS VENCIDAS DE ACETAMINOFÉN 500 mg



- a: Seguir el mismo procedimiento con 2 muestras más
 b: Recolectar 25 mL de muestra
 c: Calentar a reflujo por un periodo de 1 Hora

NaOH: Hidróxido de Sodio
 HCl: Ácido Clorhídrico

Figura No.8 Esquema de Inertización de Tabletás vencidas de Acetaminofen 500 mg

CAPITULO V
RESULTADOS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

5.0. RESULTADOS E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS

5.1 Investigación bibliográfica del método de inertización de analgésicos vencidos derivados del Acido Acético y derivados del Paraaminofenol

En El salvador no existen investigaciones previas de inertización de analgésicos. Esta investigación se basó en una recopilación de metodologías propuesta por el Centro Nacional de Prevención de Desastres (CENAPRED) e Instituto Nacional de Ecología (INE) de México, ver anexo No. 4, la cual establece las posibles metodologías de tratamiento y disposición final que se puede aplicar a los medicamentos vencidos .Donde enlistan los tratamientos para los residuos peligrosos según la molécula o derivado de una molécula; propone tratamientos químicos de inertización los cuales se basan en reacciones que atacan la molécula específica, pero en ella no se describen los procedimientos ni reactivos necesarios para llevar a cabo dicho tratamiento.

Es por ello que para la inertización propuesta para la molécula de Diclofenaco Sódico se hace una adaptación de diferentes reacciones que atacan directamente a la molécula, dicha reacción se basa en el hecho que un compuesto con una cadena alifática puede reducir el ión permanganato, a causa de una reacción de oxido reducción, comprobado por la desaparición del color púrpura y la aparición de un color café debido al dióxido de manganeso (9,

10)

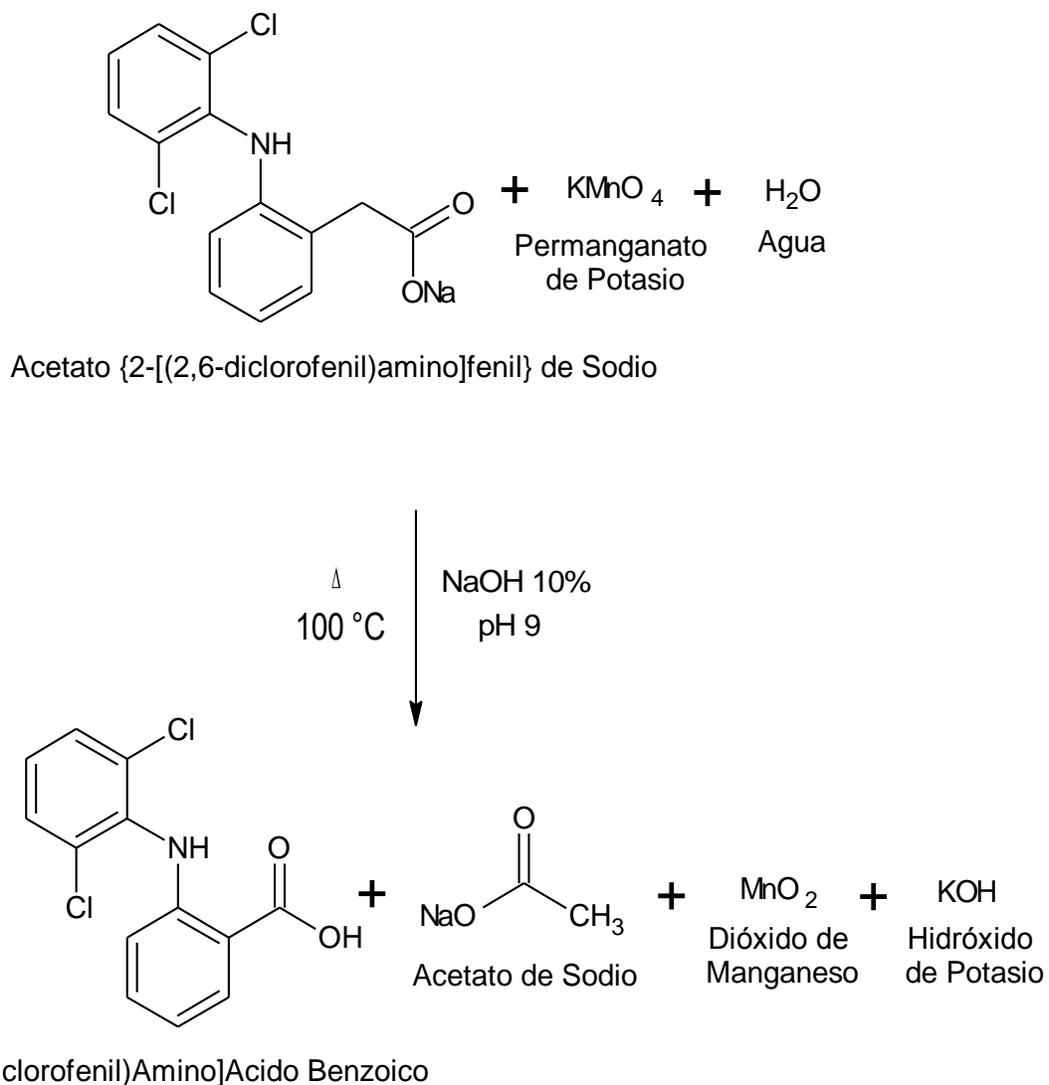


Figura No. 9 Reacción de Desalquilación de la molécula de Diclofenaco Sódico (9, 10)

Para la inertización de la molécula de Acetaminofén fue diseñada una técnica aplicando el tratamiento de Hidrólisis Básica propuesto por el CENAPRED (17), llevándose a cabo la siguiente reacción:

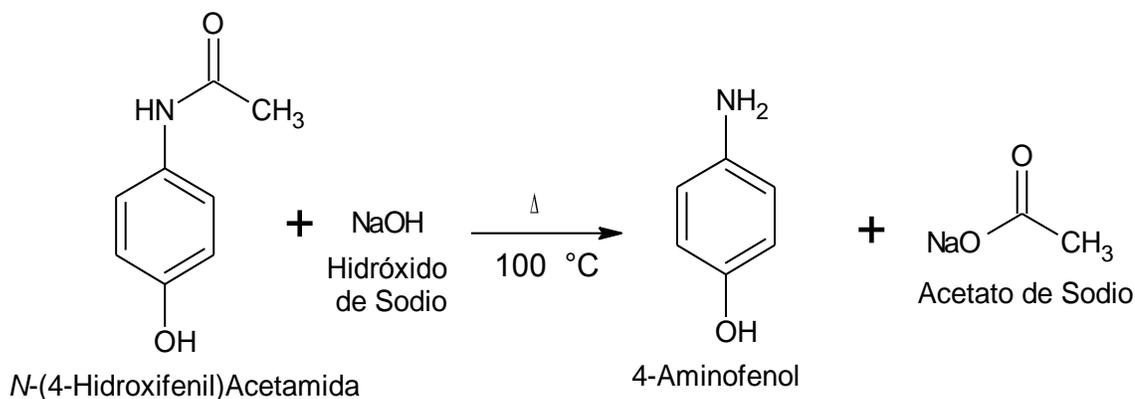


Figura No. 10 Reacción de Hidrólisis Básica de la molécula de Acetaminofén (10)

Los productos de degradación de la hidrólisis contiene el p-aminofenol el cual por sus propiedades químicas (acidez) puede reaccionar con el hidróxido de sodio formando la respectiva sal (9) como se muestra en la siguiente reacción

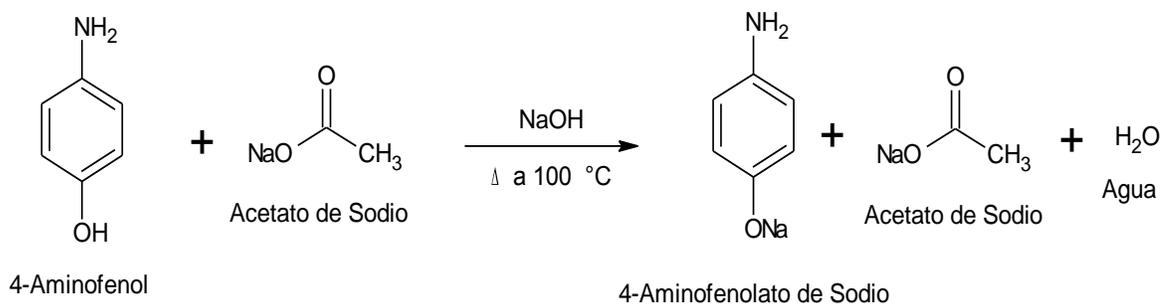


Figura No.11 Reacción de Neutralización del 4-Aminofenol (9)

El compuesto obtenido es una amina aromática la cual puede transformarse en su respectiva sal con la adición de una solución de Acido Clorhídrico 1%. De

esta forma, el producto final obtenido es soluble en agua, lo cual permitirá la fácil disposición del residuo

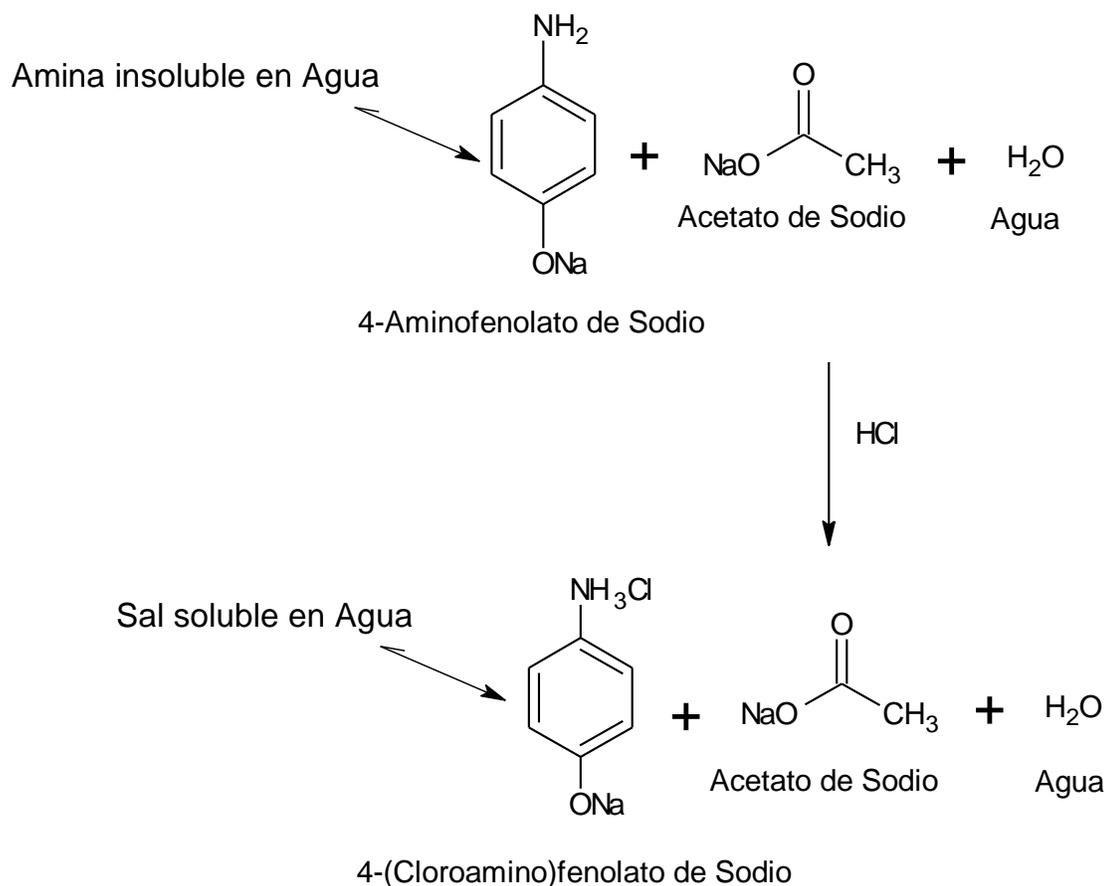


Figura No.12 Reacción de Basicidad del 4-Aminofenolato de Sodio (7)

5.2 Inertización por el Método de Desalquilación a analgésicos vencidos derivados del Acido Acético en Tabletas de Diclofenaco Sódico 50 mg

5.2.1 Identificación de Diclofenaco Sódico en Tabletas vencidas de 50 mg

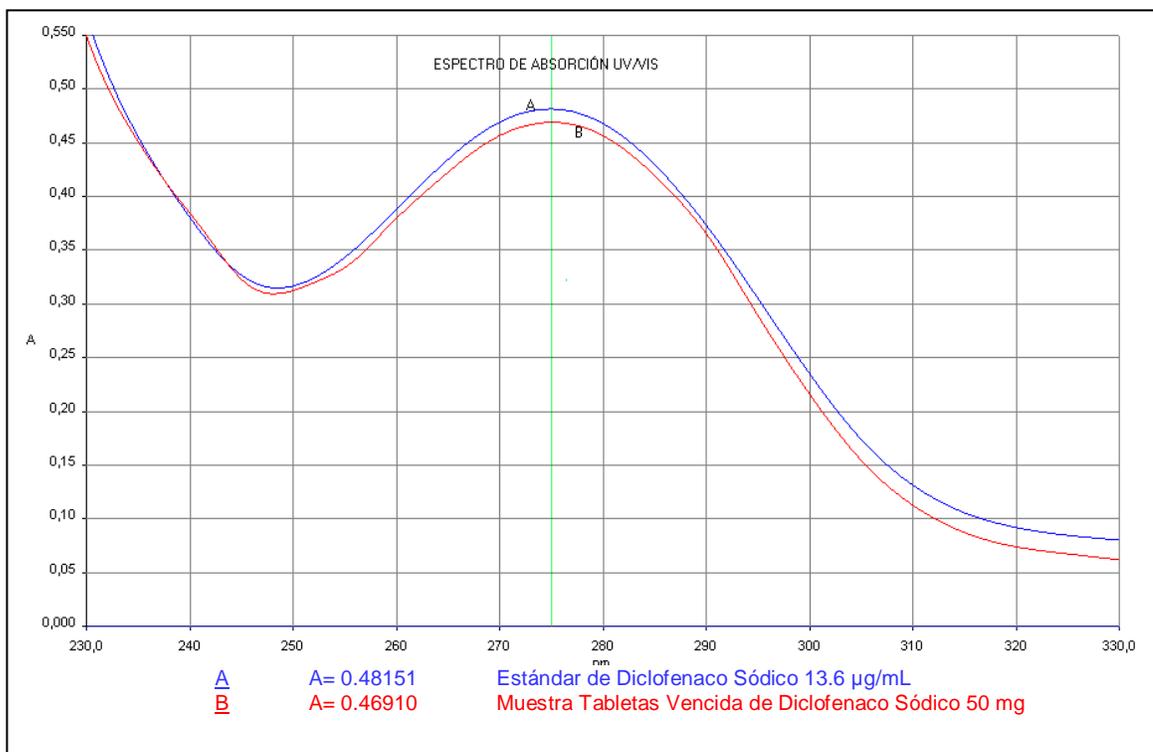


Figura No. 13 Espectro UV/VIS Identificación de Diclofenaco Sódico en tabletas vencidas 50 mg

La figura No. 13 muestra los espectros Ultravioleta-Visible producido por el análisis químico realizado al Estándar USP lote H1F335 de Diclofenaco Sódico a una concentración de 13.6 µg/mL, espectro A, y a la muestra que corresponde a tabletas vencidas de Diclofenaco Sódico 50 mg (DICLORAN), espectro B, utilizando para ambos casos solución de Hidróxido de Sodio 0.1N TS como medio; en el cual se observa que tanto la muestra como el estándar

poseen su máxima absorción a 275 nm característico de la molécula de Diclofenaco Sódico. Ver espectro teórico en anexo No. 5

5.2.2 Inertización de Estándar USP de Diclofenaco Sódico lote H1F335 con solución de Permanganato de Potasio 5% a pH 12 y 80°C

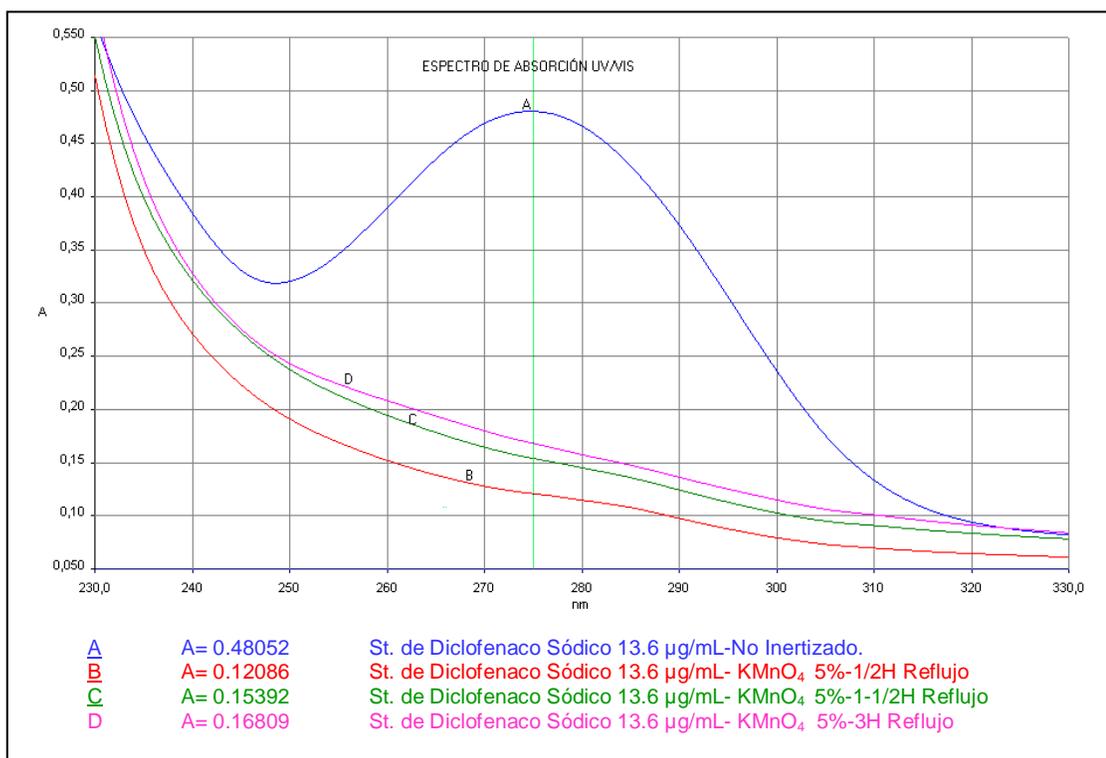


Figura No. 14 Espectro UV/VIS Inertización de Estándar de Diclofenaco Sódico lote H1F335 con KMnO₄ 5 % a pH 12 y 80 °C

La figura No. 14 muestra los espectros de absorción Ultravioleta Visible producidos por el análisis de Estándar USP de Diclofenaco Sódico lote H1F335, antes (espectro A) y después de aplicar la desalquilación de la molécula con solución de Permanganato de Potasio 5%, a pH 12 calentando a 80°C por periodos de ½ hora, 1-½ hora y 3 horas de reflujo. Se observa en los espectros

B, C y D un desplazamiento hipocrómico de la banda de absorción a 275 nm característico del Diclofenaco Sódico lo que evidencia que la molécula de Diclofenaco Sódico se degradó desde la primera ½ hora de calentamiento. Ver ensayos inertización con solución de permanganato de potasio 10% y 15% en anexo No.14

5.2.3 Inertización de tabletas vencidas de Diclofenaco Sódico con solución de Permanganato de Potasio 5% a pH 12 y 80°C

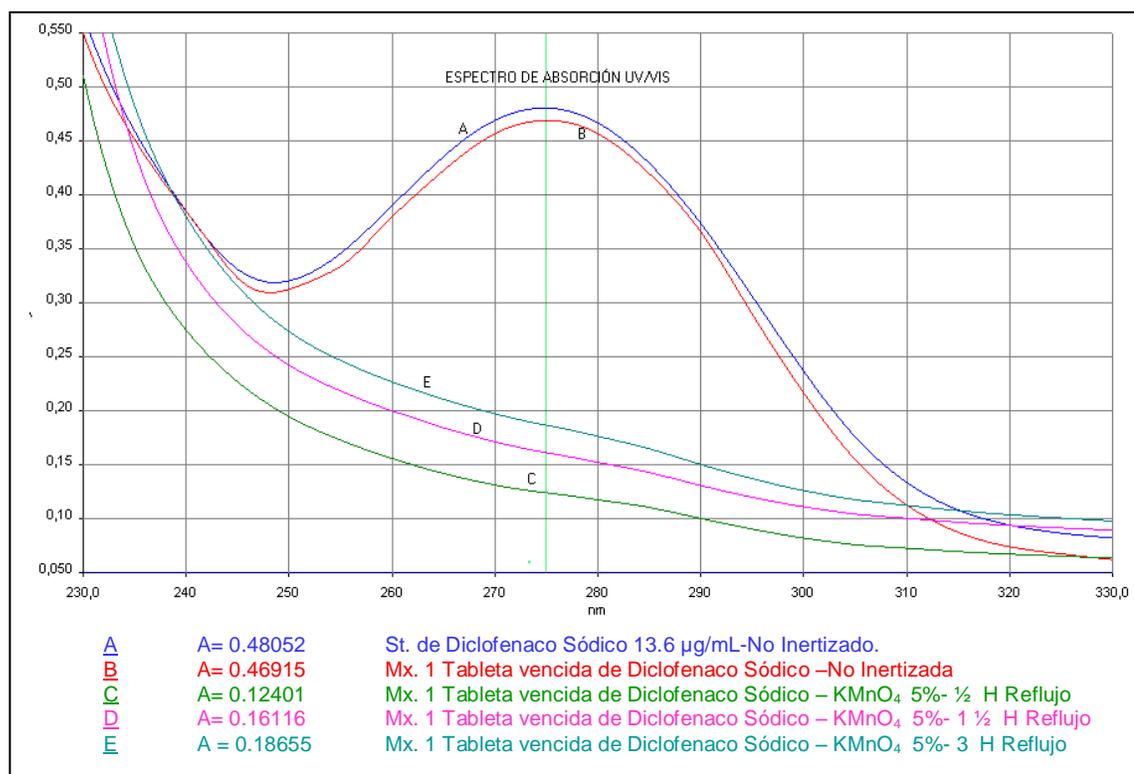


Figura No.15 Espectro UV/VIS inertización tabletas vencidas de Diclofenaco 50 mg Sódico con KMnO₄ 5 % a pH 12 y 80 °C

En la figura No. 15 se comparan los espectros Ultravioleta Visible producidos por los análisis de muestra de Diclofenaco Sódico antes y después de aplicar el

tratamiento químico de desalquilación con solución de Permanganato de Potasio 5%, a pH 12 y calentamiento a 80°C, por periodos de ½ hora, 1-½ hora y 3 horas de reflujo. Se puede observar que todas las muestras inertizadas espectros C, D y E no presentan absorción máxima a 275nm y a medida que aumenta el tiempo de reflujo incrementa el valor de absorbancia de la muestra inertizada, sin exceder al máximo de absorción del estándar esto es debido a la degradación de los productos que sufre la muestra de tabletas vencidas con el calentamiento. Ver repeticiones en anexo No. 14

5.2.4 Inertización de Tabletás Vencidas de Diclofenaco Sódico con solución de Permanganato de Potasio 10% a pH 12 y 75°C

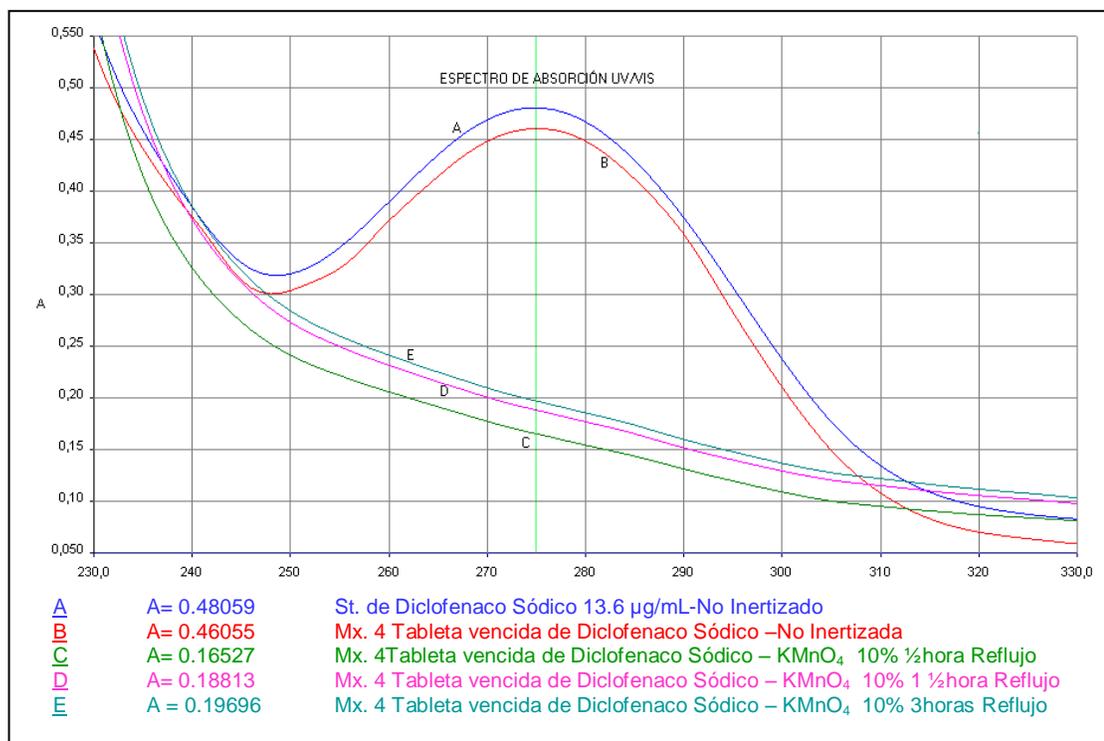


Figura No. 16 Espectro UV/VIS inertización de tabletas vencidas de Diclofenaco Sódico con solución de Permanganato de Potasio 10% a pH 12 y 75°C

En la figura No.16 se comparan los espectros producidos por los análisis de muestra de Diclofenaco Sódico antes y después de aplicar un tratamiento químico de desalquilación con solución de Permanganato de Potasio 10%, a pH 12 y calentamiento a 75°C por periodos de ½ hora, 1-½ hora y 3 horas de reflujo. Se observa en los espectro C, D y E que la inertización es efectiva a partir de la ½ hora de reflujo, comprobándose con la disminución de la banda máxima de absorción a 275 nm característica del Estándar de Diclofenaco Sódico. Ver repeticiones en anexo No. 14

5.2.5 Inertización de Tabletas Vencidas de Diclofenaco Sódico con solución de Permanganato de Potasio 15% a pH 12 y 60°C

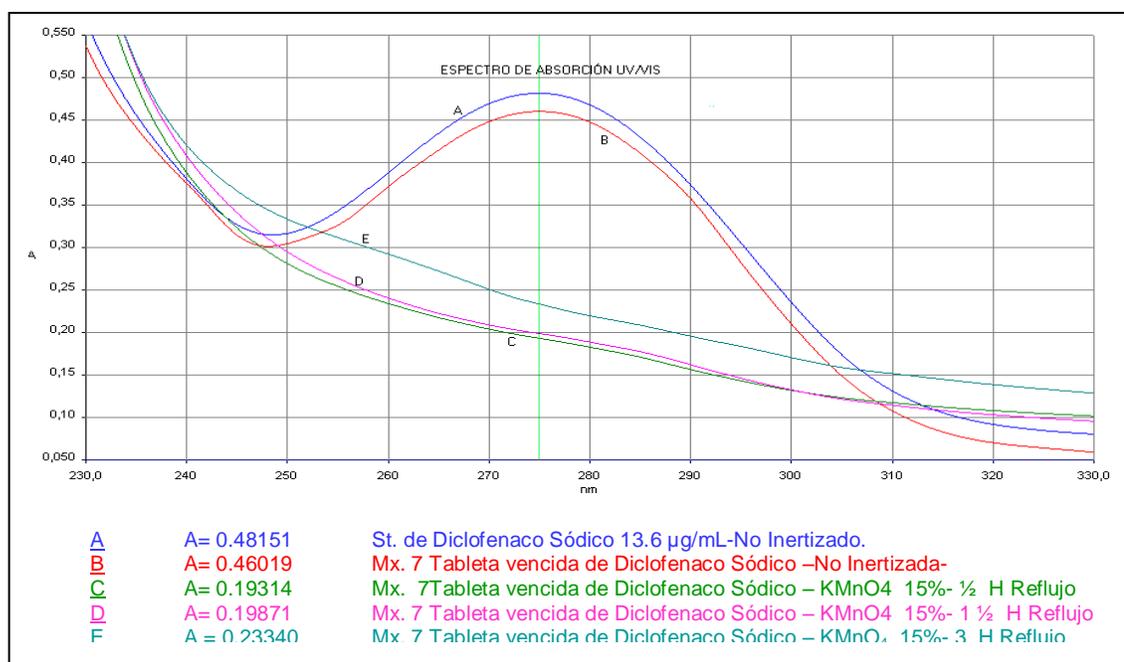


Figura No. 17 Espectro UV/VIS Inertización de tabletas vencidas de Diclofenaco Sódico 50 mg con solución de Permanganato de Potasio 15% a pH 12 y 60°C

En la figura No.17 se comparan los espectros producidos por los análisis de muestra y estándar USP de Diclofenaco Sódico antes y después de aplicar un tratamiento de desalquilación con solución de Permanganato de Potasio 15%, y calentamiento a reflujo a 60°C por periodos de ½ hora, 1-½ hora y 3 horas de reflujo. Se observa que la disminución de la banda de absorción a 275 nm confirma que todas las muestras vencidas de Diclofenaco Sódico son inertizadas completamente a pH 12 con solución de Permanganato de Potasio 15%. Ver repeticiones en anexo No. 14

5.3 Inertización por el Método de Hidrólisis Básica a analgésicos vencidos derivados del Paraaminofenol en Tabletas de Acetaminofén 500 mg

5.3.1 Identificación de Acetaminofén en Tabletas vencidas de 500 mg

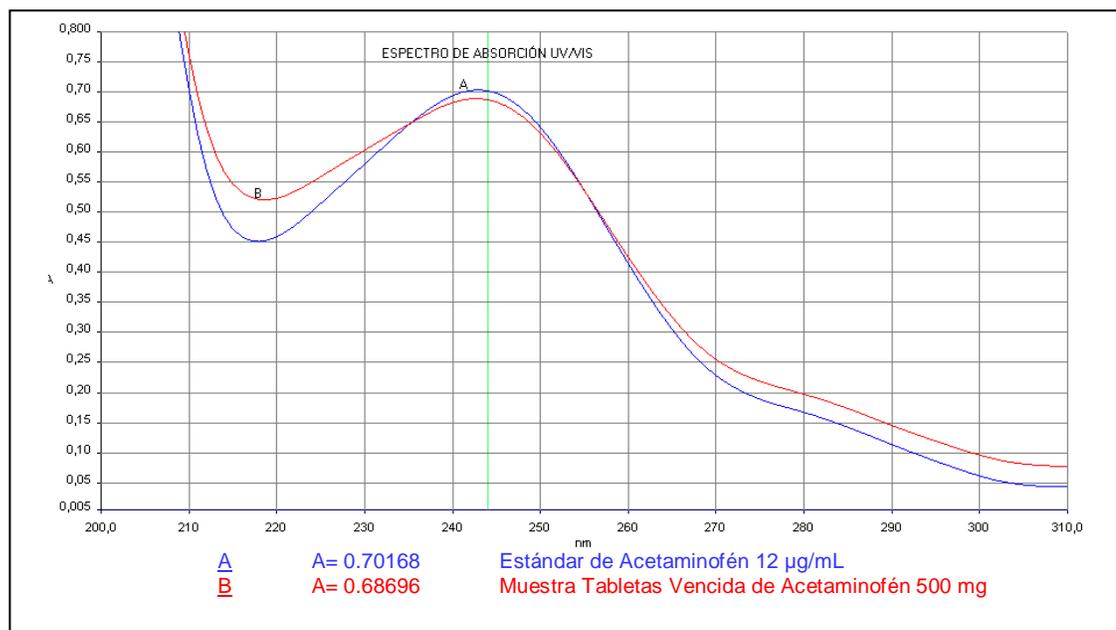


Figura No. 18 Espectro UV/VIS para la Identificación de Acetaminofén en tabletas vencidas 500 mg

En la figura No. 18 se comparan los espectros de absorción producidos por la el estándar USP de Acetaminofén lote J2C423 y la muestra de Acetaminofén en tabletas vencidas y, con el cual se identifica en las tabletas vencidas la presencia de Acetaminofén. Ver espectro teórico en anexo No. 6.

5.3.2 Inertización de Estándar USP de Acetaminofén lote J2C423 con Hidróxido de Sodio 20% a pH 14 y 98°C

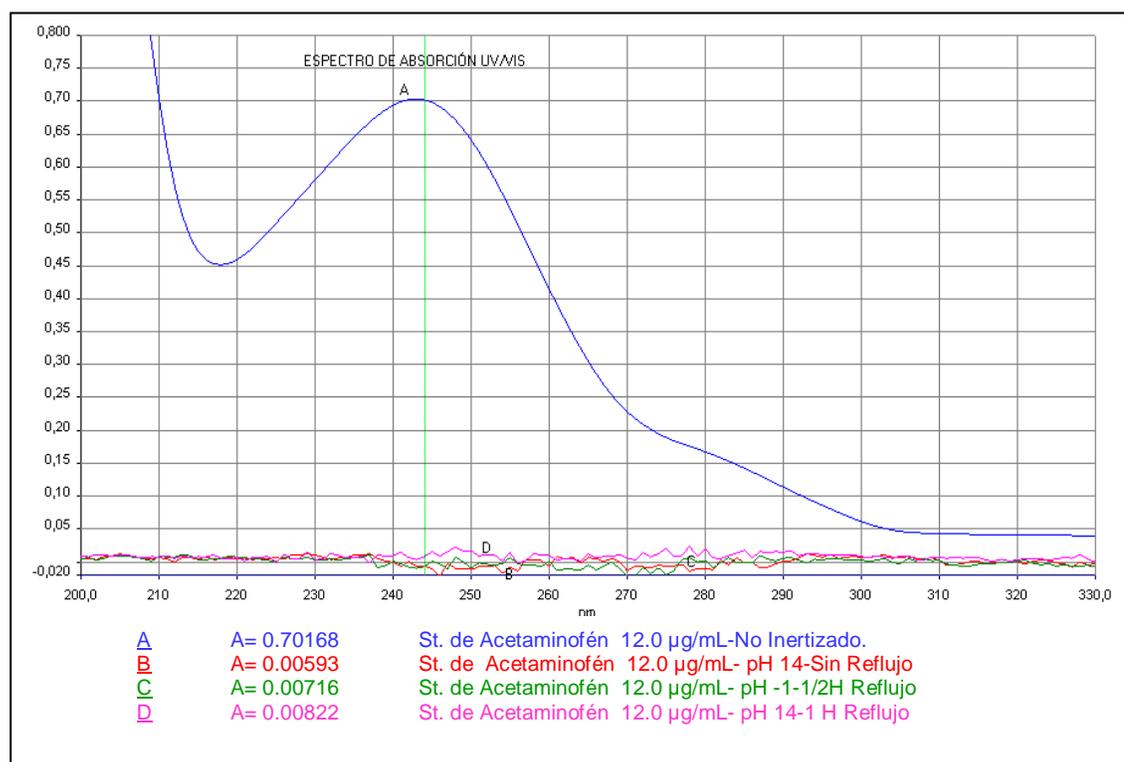


Figura No. 19 Espectro UV/VIS Inertización de Estándar USP de Acetaminofén lote J2C423 con Hidróxido de Sodio 20% a pH 14

En la figura No. 19 se presentan los espectros de absorción del estándar USP de Acetaminofén lote J2C423 luego de aplicarles el tratamiento químico de Hidrólisis con solución de Hidróxido de Sodio 20 % a pH 14, a diferentes

tiempos de reflujo. Se puede observar en los espectros B, C y D que la molécula sufre la degradación absoluta a 244 nm. La inertización se llevó a cabo con el propósito de comprobar que al aplicar el tratamiento químico a las tabletas vencidas de Acetaminofén, la molécula es inertizada, exitosamente. Ver ensayos inertización con solución de hidróxido de sodio a pH 8 y 12 en anexo No. 15.

5.3.3 Inertización de Acetaminofén en Tabletás Vencidas con Hidróxido de Sodio 20 % a pH 8 y 98°C

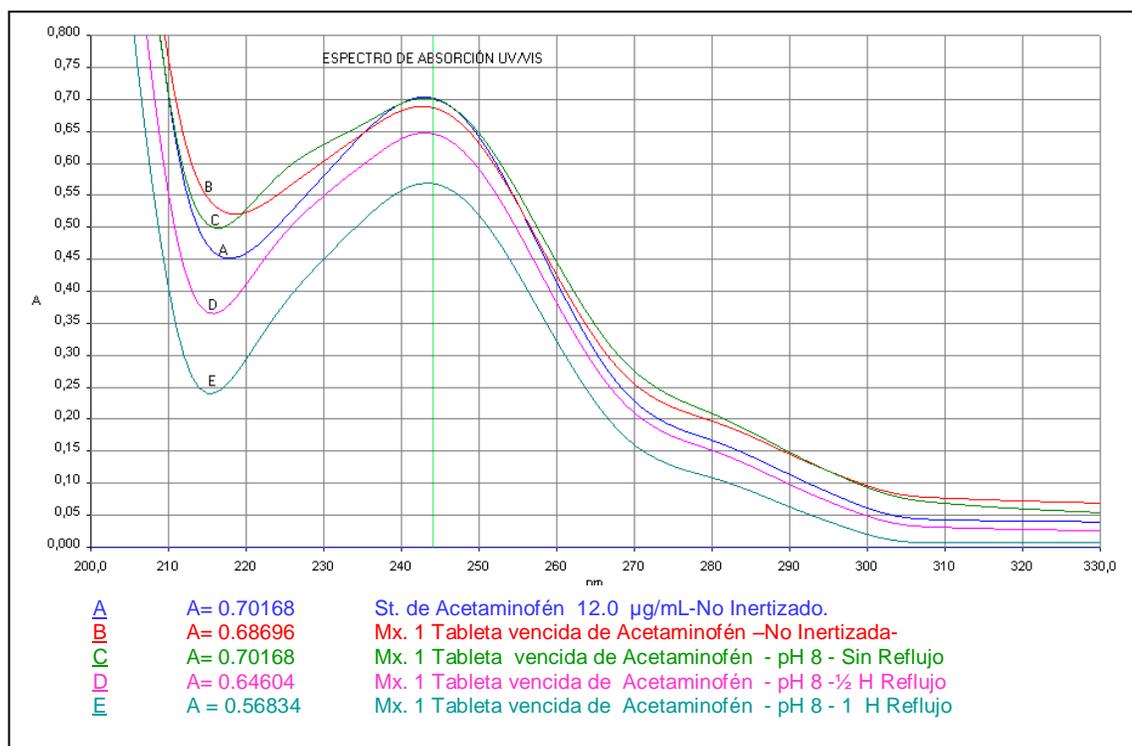


Figura No. 20 Espectro UV/VIS Inertización de Acetaminofen en Tabletás Vencidas con Hidróxido de Sodio 20% a pH 8

En la Figura No. 20 se presentan los espectros de ultravioleta de los análisis a muestras de Acetaminofen en tabletas vencidas después de aplicar el tratamiento químico de Hidrólisis de Básica con solución de Hidróxido de Sodio 20 % a pH 8, estas muestras fueron sometidas a periodos de reflujo de ½ hora y 1 hora a 98 °C y una se dejó sin calentar, no se observan cambios en la banda de absorción a 244 nm, lo que evidencia que la hidrólisis a pH 8 no produce la inertización esperada. Ver repeticiones anexo No.15.

5.3.4 Inertización de Acetaminofén en Tabletás Vencidas con Hidróxido de Sodio 20 % a pH 12 y 98°C

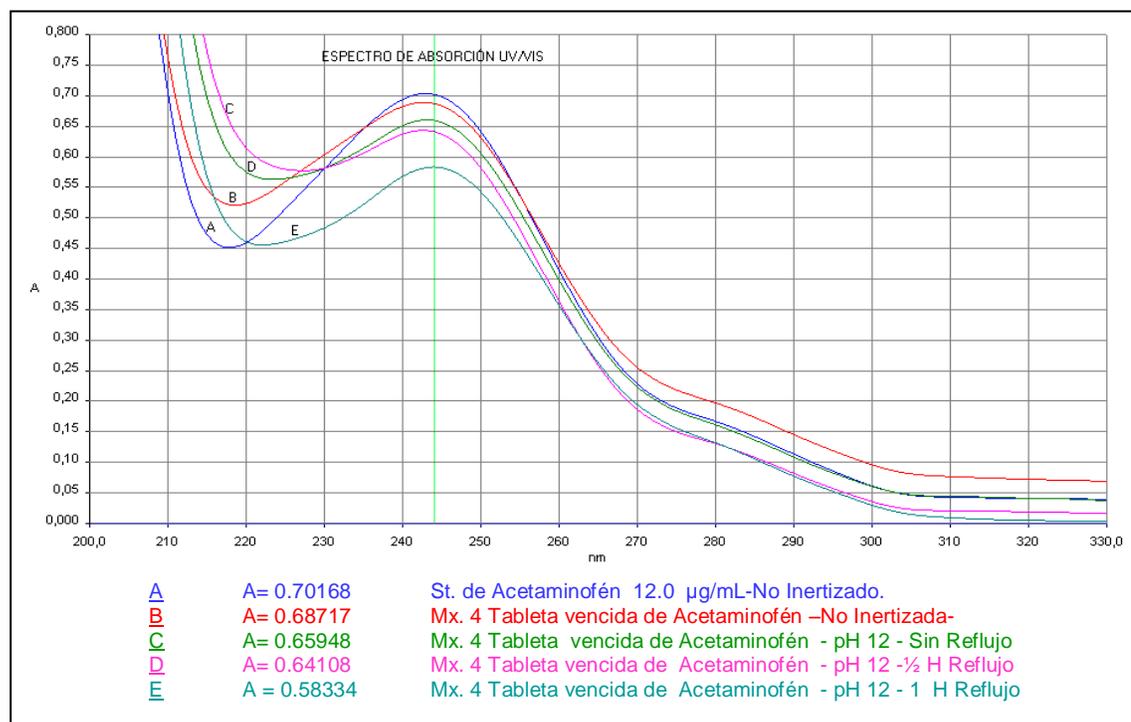


Figura No. 21 Espectro UV/VIS Inertización de Acetaminofen en tabletas vencidas con Hidróxido de Sodio 20% a pH 12

En la Figura No. 21 se presentan los espectros ultravioleta producidos en los análisis de las muestras de Acetaminofen vencidas después de aplicar el

tratamiento químico de Hidrólisis Básica con solución de Hidróxido de Sodio 20 % a pH 12 variando el tiempo de reflujo. En comparación con el espectro producido por el estándar USP de Acetaminofén lote J2C423, espectro A, se observa que a pH 12 la inertización no es efectiva en ningún tiempo de reflujo. Ver repeticiones anexo No.15.

5.3.5 Inertización de Acetaminofén en Tabletas Vencidas con Hidróxido de Sodio 20 % a pH 14 y 98°C

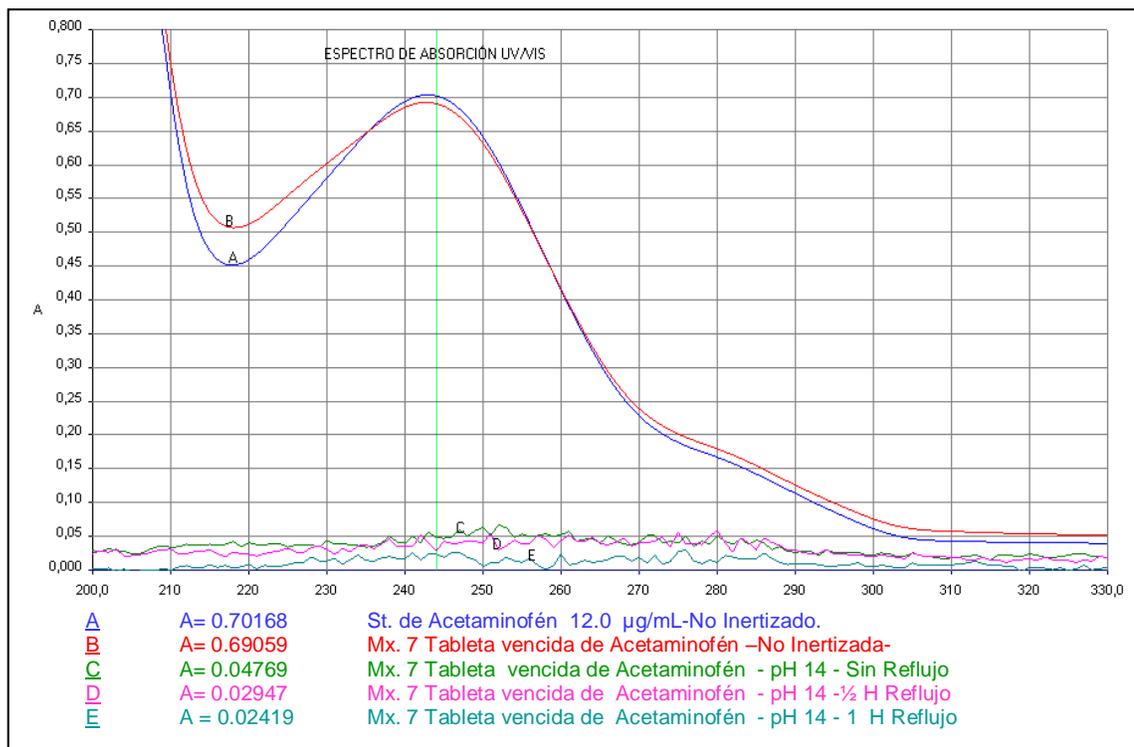


Figura No. 22 Espectro UV/VIS Inertización de Acetaminofén en Tabletas Vencidas con Hidróxido de Sodio 20% a pH 14

En la Figura No. 22 se presentan los espectros ultravioleta producidos en los análisis de muestras de Acetaminofén en tabletas vencidas, después de aplicar el tratamiento químico de Hidrólisis Básica con solución de Hidróxido de Sodio

20 % a pH 14 variando el tiempo de reflujo. En comparación con el espectro producido por el estándar de Acetaminofén lote J2C423, se observa que sin calentamiento la molécula de Acetaminofén es degradada completamente a pH 14. Ver repeticiones anexo No.15.

CAPITULO VI
CONCLUSIONES

6.0 CONCLUSIONES

1. Para inertizar las tabletas vencidas de Diclofenaco Sódico, el método utilizado es una adaptación de la reacción de desalquilación con permanganato de potasio en donde el permanganato se reduce oxidando la cadena lateral del Acetato {2-[(2,6-diclorofenil)amino]fenil} de Sodio, dicha reacción se comprobó por la desaparición del color púrpura y aparición de un precipitado café de dióxido de manganeso.
2. Para inertizar la molécula de Acetaminofén, *N*-(4-Hidroxifenil)Acetamida, la cual es una amida sustituida, el método utilizado es una hidrólisis básica que ataca el enlace amido produciéndose teóricamente el 4-Aminofenolato de Sodio, por lo que la degradación se pudo comprobar por medio de una análisis espectrofotométrico ultravioleta visible a través del desplazamiento hipocrómico de la banda característica a 244 nm de la molécula de Acetaminofén
3. En los espectros ultravioleta visible obtenidos previo a los tratamientos de inertización en tabletas vencidas de Diclofenaco Sódico 50 mg y tabletas vencidas de Acetaminofen 500 mg demuestran que químicamente el principio activo se encuentra presente, aunque se consideren vencidos.

4. De acuerdo a los resultados obtenidos en las inertizaciones de estándar y de tabletas vencidas de los analgésicos seleccionados demuestran que los excipientes en las tabletas de Diclofenaco Sódico 50mg (Dicloran) y en tabletas de Acetaminofen 500mg (Dolpirex), no interfieren en la inertización de ambas moléculas, debido a que se obtiene espectros similares al inertizar el estándar y las muestras utilizadas.
5. El método de desalquilación empleado para inertizar el estándar y tabletas vencidas de Diclofenaco Sódico, es eficaz con solución de Permanganato de Potasio en las concentraciones de 5%, 10% y 15% en periodos de reflujo de ½ hora 1 ½ hora y 3 horas, a 60 °C, por que se logra un desplazamiento hipocrómico en la banda de absorción ultravioleta visible tanto del estándar como en la muestra a 275 nm característico de la molécula de Diclofenaco Sódico.
6. El tratamiento químico de hidrólisis básica a pH 8 y 12 con solución de Hidróxido de Sodio al 20% a diferentes periodos de reflujos no es efectivo para inertizar la molécula de Acetaminofen debido a que en las muestras tratadas se obtiene señal característica a 244 nm pues a estos pH recomienda las bibliografías seleccionadas realizar el ensayo de identificación de la molécula. .

7. El tratamiento químico de inertización aplicados a tabletas vencidas de Acetaminofén más eficaz es con el método de hidrólisis básica a pH 14 en periodos de reflujo de, a $\frac{1}{2}$ hora, 1 hora y sin calentamiento. Dado que a este pH se logró el desplazamiento hipocrómico total de la banda de absorción de las muestras y estándar a 244 nm.

CAPITULO VII
RECOMENDACIONES

7.0 RECOMENDACIONES

1. Identificar los metabolitos de degradación obtenidos con el fin conocer la toxicidad que estos producen a la salud y medio ambiente, para sustituir los procedimientos de incineración por los métodos de inertización propuestos como alternativa para el tratamiento de analgésicos no narcóticos vencidos previo a su disposición final.
2. Realizar a nivel piloto y posteriormente a nivel industrial, los tratamientos de inertización propuestos para determinar las condiciones en que las moléculas son inertizadas en procesos industriales, debido a que esta investigación se realizó a nivel de laboratorio.
3. Que en los tratamientos por desalquilación empleando solución de Permanganato de Potasio al 5%, calentar a una temperatura de 60 °C, dado que a altas temperaturas y a concentraciones de 10% y 15% de Permanganato de Potasio, la reacción se torna violenta, explosiva y difícil de controlar.
4. Utilizar esta investigación como base para la búsqueda de procesos químicos o físicos de inertización de otros analgésicos y demás medicamentos en diferentes formas farmacéuticas.

5. Que se establezcan normas nacionales por parte de instituciones competentes a cerca de tratamientos, clasificación y disposición segura de medicamentos vencidos que conlleven a proteger la salud y el medio ambiente y que vele por el cumplimiento de ellas.

6. Disponer de los medicamentos inservibles de la forma más segura posible y bajo la supervisión de un grupo multidisciplinario dirigido por farmacéuticos, procurando el mínimo peligro para la salud pública y el medio ambiente; al mismo tiempo iniciar investigaciones que dirijan la búsqueda hacia soluciones sencillas para resolver la problemática ambiental.

7. Realizar evaluaciones de calidad ambiental periódicamente en las regiones donde se encuentran ubicadas las plantas de tratamientos de desechos por incineración, así como en los laboratorios que generan dichos desechos para prevenir daños a la salud y el medio ambiente.

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

1. Angenault J, 2000, Diccionario Enciclopédico de Química, 1 ed. en español, México, Compañía Editorial Continental.
2. Bonilla G., 1997, Estadística II Métodos Prácticos de Inferencia Estadística, 4 Ed., San Salvador, El Salvador, UCA Editores.
3. Calderón G, 2006 Propuesta de Normativa Técnica de Desechos Hospitalarios de Origen Químico, Programa de Descontaminación de Áreas Críticas, El Salvador.
4. Campos M. y Otro, 2001, Clasificación de productos farmacéuticos según el grado de peligrosidad para el medio ambiente y su disposición final, Trabajo de Graduación Licenciatura en Química y Farmacia, San Salvador, El Salvador, Universidad de El Salvador.
5. Canales F. y otros, 1986, Metodología de la investigación, Manual para el Desarrollo de la Salud, 1 ed., México, Editorial Limusa.
6. Clarke E, 1986, Clarke's Isolation and Identification of drug in the pharmaceuticals body fluids and postmortem materials, 2 ed., London, The Pharm. Soc. of Great Britain.

7. Durst D. y Otro, 1985, Química Orgánica Experimental, España, Editorial Reverté, S.A.
8. Gennaro A, 2003, Farmacia Práctica de Remington, 20 ed., Tomo I, Argentina, Editorial Médica Panamericana S.A.
9. Morrison R. y otro, 1986, Química Orgánica, 2 ed. en español, México, Sistemas Técnicos de Edición S.A de C.V.
10. Shriner R. y otros, 1990, Identificación Sistemática de Compuestos Orgánicos, México, Editorial Limusa,
11. The United States Pharmacopeial Convention Inc., 2005, The United States Pharmacopeia, Twenty-eighth Revision, United States of America,
12. Universidad de El Salvador, Facultad de Química y Farmacia, Control de Calidad, 2008, Introducción a cálculos de laboratorio, Manual de clases de la cátedra de Control de Calidad de Productos Farmacéuticos Humanos y Veterinarios I, ciudad universitaria, Universidad de El Salvador.
13. ARCA (Asociación para la Defensa de los Recursos Naturales de Cantabria), 2004, Dioxinas y Furanos (en línea), Santander, Consultado el 4 de marzo 2009. Disponible en: <http://www.iarca.net/pdf/dioxinasyfuranos.pdf>

14. Convenio de Estocolmo de los países de América Latina sobre Contaminantes Orgánicos, (en línea), Consultado el 4 de marzo 2009. Disponible en: http://www.pops.int/documents/convtext/convtext_sp.pdf
15. Fernández G. y Otros, 2001, Guía para la disposición segura de medicamentos caducos acumulados en situaciones de emergencia (en línea). México, CENAPRED, Consultado el 28 de febrero 2009. Disponible en: <http://www.proteccioncivil.gob.mx/upLoad/Publicaciones/gdsmcase.pdf>
16. Fernández G. y Otro. 1999, III-144 - Propuesta para la disposición segura de medicamentos caducos acumulados por situaciones de emergencia (en línea). México, CENAPRED. Consultado el 28 de febrero 2009. Disponible en: <http://www.cepis.org.pe/bvsaidis/resisoli/iii-144.pdf>
17. Fernández G. y Otros, 1995, Manual para el tratamiento y disposición final de medicamentos y fármacos caducos (en línea). México, CENAPRED. Consultado el 28 de febrero 2009. Disponible en: <http://www.ops.org.bo/textocompleto/ime21376.pdf>
18. GAIA (siglas en inglés: Alianza Global Anti –Incineracion - Alianza Global para Alternativas a la Incineración), 2008, Incinerando el Futuro: La incineración de residuos destruye nuestra salud y el medio ambiente (en línea), Buenos Aires, Argentina, Consultado el 25 de marzo 2009. Disponible en: <http://www.no-burn.org/downloads/GAIA.incinerandoelfuturo.pdf>

19. Health Care Without Harm – Salud Sin Daño, 2001, Dioxinas, PVC y DEHP (ftalatos): ¿Porqué la incineración es incorrecta? y ¿Qué son las Dioxinas? (en línea), Going Green-Conjunto Púrpura, Consultado el 17 de marzo 2009. Disponible en: <http://www.noharm.org/details.cfm?type=document&id=1218>
20. Instituto Boliviano de Normalización y Calidad, 2000, Norma Boliviana NB 69007-01: Residuos sólidos generados en servicios de salud-manejo de residuos clase b (subclase b-2), (en línea), Consultado el 11 de marzo 2009. Disponible en: <http://www.sns.gov.bo/legsilacion/NB60007.pdf>
21. Laboratorio de Calidad Integral de FUSADES (Fundación Salvadoreña para el Desarrollo Económico y Social), 2009, Gestión de residuos en Laboratorios Ambientales, Antiguo Cuscatlán, El Salvador, Consultado el 4 de marzo. 2009. Disponible en:

<http://www.rree.gob.sv/sitio/img.nsf/vista/participanforo/file/fusades.pdf>
22. Martínez J. y Otros, 2005, Guía para la Gestión Integral y Residuos Peligrosos, Fichas Temáticas, Tomo II, Capítulo 8 (en línea), Monte Video, Uruguay, Centro Coordinador del Convenio de Basilea para América Latina y El Caribe. Consultado el 11 de marzo 2009. Disponible en: http://www.idrc.ca/uploads/user/11437536323gestion_r02fichas_tematicas.pdf cap 8

23. Ministerio de Salud y Ministerio de Medio Ambiente de la República de Colombia, 2000, Manual de procedimientos para la gestión integral de los residuos hospitalarios y similares en Colombia (en línea), Consultado el 1 de marzo 2009. Disponible en: <http://www.secretariadeambiente.gov.co>
24. OMS (Organización Mundial de la Salud), 1999, Directrices de seguridad para la eliminación de productos farmacéuticos no deseados durante y después de una emergencia (en línea). Consultado el 3 de marzo 2009. Disponible en: <http://www.who.int/medicinedocs/fr/d/Jwhozip55s/3.8.html>
25. Pastors B. 1999, Como eliminar medicamentos, resumen de las normativas de la Organización Mundial para la Salud (OMS) sobre la eliminación de medicamentos, (en línea). Deutsches Medikamenten-Hilfswerk, Consultado el 28 de febrero 2009. Disponible en:
<http://www.enfermeraspabellonyesterilizacion.cl>
26. <http://brambillacarlo.tripod.com>. Consultado el 11 de marzo, 2009.
27. http://bvs.sld.cu/revistas/far/vol38_3_04/far10304.htm. Consultado el 1 de marzo, 2009.
28. <http://www.insht.es/InshtWeb/Contenidos/Documentacion/FichasTecnicas/FI/SQ/Ficheros/101a200/nspn0163.pdf> Consultado el 17 de marzo, 2009.

GLOSARIO

GLOSARIO

Contaminantes Orgánicos Persistentes (COP), son compuestos químicos muy tóxicos, que no se degradan fácilmente porque su estructura química es muy estable ⁽¹⁸⁾.

Desalquilación: eliminación de la cadena lateral alifática en una molécula ⁽⁹⁾.

Dioxinas: grupo de 75 compuestos formados por un núcleo básico de dos anillos de benceno unidos por dos átomos de oxígeno en el cual puede haber como sustitutos de uno a ocho átomos de cloro, cuyo nombre genérico es policloro dibenzo-p-dioxinas (PCDD) ⁽¹³⁾.

Efecto hipocrómico: Disminución en la intensidad de la absorción es decir disminución en la magnitud del coeficiente de absortividad molar para una longitud de onda dada, por efecto del solvente o de sustituyentes ⁽⁸⁾.

Espectrofotometría: estudio de las intensidades de las distintas radiaciones separadas por el espectrofotómetro. Estudia la distribución espectral de una sustancia en solución que absorbe en la longitud 200 nm a 780 nm ⁽¹⁾.

Estabilidad: Aptitud de un principio activo o de un medicamento, de mantener en el tiempo sus propiedades originales dentro de las especificaciones

establecidas, en relación a su identidad, concentración o potencia, calidad, pureza y apariencia física (27).

Fármacos parcialmente consumidos, vencidos y/o deteriorados: Son aquellos medicamentos vencidos, deteriorados y/o excedentes de las sustancias que han sido empleadas en cualquier tipo de procedimiento (23).

Fecha de Vencimiento, Expiración o Caducidad: la que se indica como tiempo máximo hasta el cual se garantiza la potencia, la pureza, las características físico químicas y las otras que corresponden a la naturaleza e indicación de una droga, un medicamento, un cosmético o productos similares. Después de ocurrida dicha fecha queda prohibido la venta y utilización del producto de que se trate (27).

Forma Farmacéutica: es la disposición individualizada a que se adaptan las sustancias medicinales (principios activos) y excipientes (materia farmacológicamente inactiva) para constituir un medicamento, con el objeto de facilitar su fraccionamiento dosificación y administración (27).

Furanos: son un grupo de 135 compuestos de estructura y efectos similares a las dioxinas, cuyo nombre genérico es policloro-dibenzofuranos (PCDF) (13).

Hidrólisis: adición de una o varias moléculas de agua, separándose la molécula del compuesto hidrolizado en dos o mas moléculas, una de las cuales lleva el radical hidrógeno y la otra el radical oxhidrilo del agua (1).

Incineración: Es el proceso de oxidación térmica mediante el cual los residuos son convertidos, en presencia de oxígeno, en gases y restos sólidos incombustibles bajo condiciones de oxígeno estequiométricas y la conjugación de tres variables: temperatura, tiempo y turbulencia. La incineración contempla los procesos de pirólisis y termólisis a las condiciones de oxígeno apropiadas (18).

Inertización: Reacción aplicada a una molécula que causa que ésta se vuelva estable e incapaz de reaccionar ante la estimulación de un agente químico o físico (1).

pH: expresa la acidez o basicidad de una solución, es el equivalente al logaritmo decimal negativo de la concentración de ion Hidrógeno (1).

Principio Activo: Compuesto o mezcla de compuestos que tiene una acción farmacológica (27).

Reflujo: técnica experimental de laboratorio que permite realizar procesos a temperaturas superiores al ambiente, evitando la pérdida de disolvente y que éste salga a la atmósfera y de esta forma mantener un volumen de reacción constante (7).

Residuos peligrosos: Son aquellos residuos producidos por el generador con alguna de las siguientes características: infecciosas, combustibles, inflamables, explosivas, reactivas, radiactivas, volátiles, corrosivas y/o tóxicas, que pueden causar daño a la salud humana y/o al medio ambiente. Así mismo se consideran peligrosos los envases, empaques y embalajes que hayan estado en contacto con ellos (23).

ANEXOS

ANEXO No. 1

¿POR QUÉ LA INCINERACIÓN ES INCORRECTA? (19)

GOING GREEN - Conjunto Púrpura: Dioxinas, PVC y DEHP (ftalatos)

Esta publicación es parte de "Going Green": una Carpeta con Información para Actuar en Prevención de la Contaminación en el Cuidado de la Salud.

Para copias adicionales de esta u otras publicaciones o para obtener el juego completo en inglés visite la página de HCWH www.noharm.org o si lo desea en español visite AAMMA www.aamma.org

Versión: 15 octubre 2001

3.2

¿Porqué la incineración es incorrecta?

Cuidado de la Salud sin Daño tiene serias reservas respecto a la quema de los desechos generados por las instituciones de salud (de ambos: de desechos sólidos y de los desechos médicos peligrosos). La incineración produce emisiones tóxicas al aire y residuo tóxico en las cenizas. Las emisiones al aire afectan el ambiente local y en muchos casos, pueden afectar a comunidades distantes cientos o miles de kilómetros. El residuo en las cenizas es enviado a los rellenos o enterramientos para su disposición final donde los contaminantes tienen el potencial de filtrarse hacia el agua subterránea. (Debe destacarse que el desecho tratado por otros métodos y dispuesto en enterramientos también producirá filtrados a las napas de agua subterránea si no hay un aislamiento efectivo o de seguridad). Además de la emisión de los contaminantes contenidos en la

corriente de residuo al aire y a las cenizas, la quema de los desechos médicos crea otros nuevos compuestos tóxicos como son las dioxinas. La incineración de los desechos médicos ha sido identificada por la Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos de América (EPA USA) como la tercera fuente conocida más importante de emisión de dioxinas al aire y contribuye con cerca del 10 % a la emisión de mercurio al ambiente procedente de actividad humana. Muchos, si no la mayoría, de los incineradores de desechos médicos queman no solamente desechos infecciosos sino también artículos fácilmente reciclables, como, por ejemplo papel de oficina y cartón. Esto destruye los recursos y evita ahorrar costos que podrían ser recuperados a través del reciclaje. La identificación de la incineración de los desechos médicos como fuente primaria de contaminantes muy tóxicos es una contradicción directa con juramento médicos de "no dañar".

ANEXO No. 2

CUADRO No. 10 CONTAMINANTES DE LOS INCINERADORES ⁽¹⁸⁾

Contaminante	Efectos sobre la Salud y el Medio Ambiente
Gases ácidos	
Dióxido de azufre	Agrava los síntomas de las enfermedades cardíacas y pulmonares, incluyendo la tos y los resfriados, el asma, la bronquitis y los enfisemas. Tóxico para las plantas. Puede corroer estatuas y metales. Precursor de la lluvia ácida
Óxidos de nitrógeno	A altas concentraciones puede ser fatal; a bajos niveles puede aumentar la susceptibilidad a infecciones virales tales como la influenza, irritar los pulmones y causar bronquitis y neumonía. Tóxico para las plantas. Precursor de la lluvia ácida.
Orgánicos	
Dioxinas y furanos	Un carcinógeno humano comprobado, según la Agencia Internacional para Investigaciones sobre el Cáncer, de la Organización Mundial de la Salud. Una “hormona ambiental”, interfiere con el sistema endocrino del cuerpo humano. Relacionado con el endometriosis. Los niveles de exposición altos por accidentes industriales han resultado en cloracné, alteraciones de la función hepática y desórdenes de la piel. En las aves produce edemas en los pichones; está relacionada a la interrupción de la reproducción de las gaviotas del arenque.
PCBs (bifenilos policlorados)	A altas exposiciones pueden causar cloracné, desórdenes del hígado e ictericia. Pueden causar defectos de nacimiento.
Metales pesados	
Plomo	A exposiciones agudas o crónicas, los niños pueden sufrir desordenes neurológicos y las mujeres pueden experimentar problemas reproductivos. Probable carcinógeno humano según la Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos (USEPA)
Mercurio inorgánico	Puede causar serios desordenes neurológicos y problemas degenerativos de los riñones. Relacionado a defecto de nacimiento
Metil mercurio	Toxina reproductiva. Se ha demostrado que en dosis altas causa tumores en ratones. También es un químico bloqueador endocrino que afecta las funciones normales de la tiroides.
Cadmio	Probable carcinógeno humano según la Agencia de Protección Ambiental de los E.U.A. (USEPA). Puede causar cáncer de pulmón. También está relacionado a desórdenes renales.
Cromo	Puede causar daños en el hígado y los riñones y ocasionar desordenes respiratorios.
Arsénico	Probable carcinógeno humano según la Agencia de Protección Ambiental de los EU (USEPA). Puede causar daños al hígado y los riñones.

ANEXOS No.3

¿QUÉ SON LAS DIOXINAS?

QUE SON LAS DIOXINAS ⁽¹⁹⁾

HOJA INFORMATIVA SOBRE LAS DIOXINAS – SALUD SIN DAÑO

Dioxina es el nombre dado a un grupo de químicos orgánicos persistentes.

La forma de dioxina más tóxica es la 2,3,7,8-tetraclorodibenzo-p-dioxina, ó TCDD.

Las dioxinas no se producen deliberadamente. Por el contrario, son el sub-producto no intencionado de los procesos industriales que utilizan o queman cloro. Los incineradores de basura y de residuos médicos son dos de las mayores fuentes de dioxinas identificadas por la Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos (US EPA).

La dioxina es un potente agente carcinogenético y causa daños en la reproducción. Ha sido denominada "la sustancia más tóxica conocida por la ciencia", por la amplitud de los efectos adversos que causan sobre la salud y por su capacidad de causar daño a grados muy bajos de exposición.

Un número de químicos tienen una toxicidad similar a la TCDD, pero son menos potentes, y son llamados "dioxina similar". De las 75 dioxinas, 7 tienen una toxicidad similar a la TCDD. Un porcentaje de los 209 bifenilos policlorados (PCBs) y los 135 dibenzofuranos son similares a las dioxinas.

La toxicidad de las sustancias similares a las dioxinas se mide generalmente en comparación con la TCDD, usando "factores de equivalencia de toxicidad". Con este

sistema, se asigna a los compuestos una potencia fraccional relativa a la TCDD. En la mayoría de los casos, la TCDD contribuye con una pequeña fracción a la suma total de equivalentes tóxicos encontrados en el ambiente.

LOS EFECTOS SOBRE LA SALUD

Los científicos han identificado una serie de pasos donde las dioxinas y compuestos relacionados se vinculan con todos o con la mayoría de los efectos observados. Una vez en el organismo, las moléculas de dioxinas se "conectan" con específicas moléculas receptoras en las células, tal como una llave entra en una cerradura. Esto conduce a cambios en la regulación de los genes y altera el funcionamiento celular. Los científicos están tratando de resolver cómo este mecanismo conduce a efectos tóxicos. Tanto los animales como los seres humanos poseen el receptor.

Las dioxinas son un potente agente carcinogénico. En junio del año 2000, US EPA presentó un borrador acerca de los efectos sobre la salud causados por las dioxinas; en el que estimaba que los niveles de los compuestos similares a las dioxinas encontrados en la población en general podrían ser factor causal de riesgo de cáncer durante el tiempo de vida de entre 1 en 1.000 hasta 1 en 100. Esto es 1.000 a 10.000 veces superior al nivel de riesgo generalmente "aceptable", que es de

1 en 1 millón. En 1997, la Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer llegó a la conclusión de que hay suficiente evidencia, por los estudios realizados en las personas, para clasificar a las dioxinas como un carcinógeno humano conocido, y en la ratificación de dicho borrador del año 2000, la US EPA describió a las dioxinas como "carcinógenas para los humanos".

Las dioxinas causan efectos sobre la reproducción y el desarrollo en los animales a bajas dosis. La exposición a dioxinas causa daño sobre el sistema inmunológico, conduciendo a un aumento de la susceptibilidad a desarrollar enfermedades infecciosas. Pueden irrumpir en el buen funcionamiento de las hormonas -mensajeros químicos que el organismo utiliza para el crecimiento y la regulación.

El informe de la US EPA encontró que los efectos de las dioxinas, más allá del cáncer, podrían desarrollar otros efectos sobre la salud pública. Daños sutiles como la alteración de la capacidad aprendizaje, en las funciones de la tiroides y el hígado, y el aumento de la susceptibilidad a las infecciones, han sido encontrados en niños expuestos con anterioridad a niveles elevados de dioxinas. Por lo tanto, el ser humano ya ha alcanzado niveles elevados de dioxinas capaces de producir efectos adversos sobre la salud. Una política prudente reduciría la exposición a dioxinas y a aquellos compuestos similares a ellas.

EXPOSICIÓN

Todas las personas poseen cierta cantidad de dioxinas presente en su organismo, debido a que las dioxinas no se degradan fácilmente en el ambiente. Las dioxinas son moléculas lipofílicas que se depositan en la grasa animal y de los seres humanos. Debido a que son persistentes, una continua exposición a bajas dosis conduce a una acumulación de dioxinas en los tejidos.

De acuerdo con la US EPA, más del 96% de la exposición humana a dioxinas ocurre a través de la dieta, principalmente por alimentos derivados de animales. Las dioxinas presentes en el aire se depositan en el suelo, agua y sobre la vegetación. Luego se bioacumulan en los animales que comen esas pasturas. Posteriormente, la gente ingiere las dioxinas contenidas en carnes, productos lácteos y huevos.

Cierta exposición también se produce al comer pescado contaminado con dioxinas.

Los compuestos similares a las dioxinas pueden viajar largas distancias en la atmósfera. Como resultado, muchas fuentes individuales pueden contribuir a los niveles de dioxinas depositados en las cosechas en algún lugar particular.

Las emisiones de dioxinas provenientes de diversas fuentes se acumulan en la población en general.

FUENTES

Las dioxinas y los furanos son subproductos indeseados de síntesis que provienen de la mayoría de los

procesos químicos, industriales y de combustión.

Las dioxinas se forman durante los procesos industriales que utilizan cloro, o cuando este se quema junto con otros compuestos orgánicos (contienen carbono). Las dioxinas son producidas por la combustión y por los procesos industriales que involucran al cloro.

Los incineradores de basura y de residuos médicos se encuentran entre las principales fuentes de emisión de dioxinas identificadas por la US EPA. El plástico de PVC (policloruro de vinilo) es una fuente importante de cloro en estos incineradores. Además de ser emitidas al aire, las dioxinas terminan en las cenizas de fondo y en las cenizas volantes capturadas por los equipos de control de la contaminación de los incineradores. Otras fuentes de combustión de dioxinas son los hornos de cemento, los incineradores de residuos peligrosos, la fundición de metal, la quema de madera y los vehículos que funcionan a gasolina con plomo. Las fuentes de procesos de dioxinas incluyen procesos químicos que utilizan cloro en la producción de pesticidas, plásticos, solventes y tinturas. Las dioxinas también se forman en la industria del papel y de la pulpa cuando se agrega cloro y, en menor medida, dióxido de cloro para blanquear la pulpa y el papel.

LOS EFECTOS SOBRE LA SALUD RELACIONADOS A LAS DIOXINAS

Cáncer:

- Cáncer de pulmón.

- Cáncer de estómago e hígado.
- Linfoma no Hodgkin.
- Cáncer de tejido conectivo.

Efectos sobre el aparato reproductor masculino:

- Reducción de esperma.
- Testículos anormales.
- Reducción del tamaño de los órganos genitales.
- Disminución de los niveles de testosterona.

Efectos sobre el aparato reproductor femenino:

- Disminución de la fertilidad.
- Disfunción ovárica.
- Endometriosis.
- Cambios hormonales.

Efectos sobre el desarrollo:

- Malformaciones congénitas.
- Alteraciones en los sistemas reproductivos.
- Efectos sobre la capacidad de aprendizaje y/o atención.
- Cambios en el porcentaje de sexo (menos nacimientos masculinos).

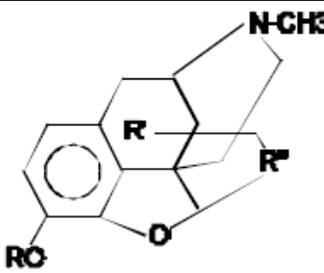
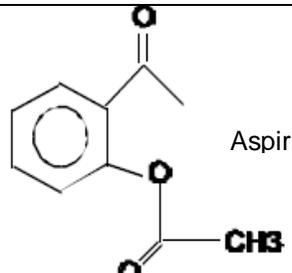
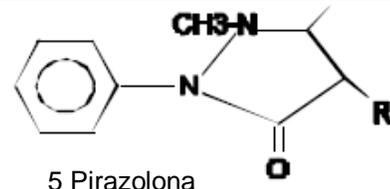
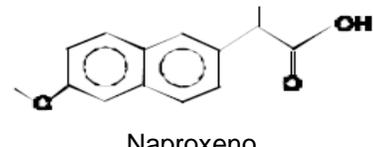
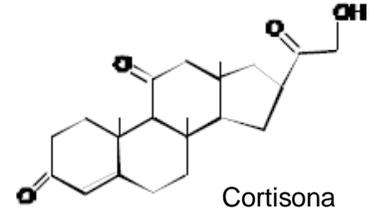
Otros efectos:

- Cloracné.
- Hirsutismo.
- Hiperpigmentación.
- Supresión de la inmunidad.
- Alteración en el metabolismo graso.
- Diabetes.
- Daños en el sistema nervioso.
- Daños en el hígado, bazo, timo y médula ósea.



ANEXO No. 4

CUADRO No. 11. TRATAMIENTOS PROPUESTOS POR EL CENAPRED PARA ANALGÉSICOS VENCIDOS (17).

COMPUESTO PRINCIPAL	EJEMPLO ESTRUCTURA QUIMICA	TRATAMIENTO PROPUESTO	PRODUCTO ESPERADO
Derivados de la gama fenil-Nmetilpiperidina Morfina Benzomorfanos Fenilpiperidinas Fenotiacinas, etcétera	 <p>Morfina</p>	Reacción de N-desalquilación	Anillo de piperidina abierto e insaturado.
Salicilatos, paminofeno y derivados Ac. acetilsalicílico Paracetamol	 <p>Aspirina</p>	Ninguno, ya que se transforman fácilmente por hidrólisis y conjugación de glucósidos en el metabolismo celular.	R-O glucosidurónico
Pirazolona y derivados Dipirona Aminopiridina	 <p>5 Pirazolona</p>	Ninguno. Degradación por vía de compuestos nitrogenados.	Productos de degradación más simples.
Derivados del ac. arilacético Cetroprofeno Naproxeno Indometacina, etcétera	 <p>Naproxeno</p>	Ninguno. De fácil degradación Microbiana.	Productos de degradación más simples.
Esteroides adrenocorticales Cortisona Prednisona Dexametasona, etcétera	 <p>Cortisona</p>	Ninguno., sólo acción microbiana (hidroxilación y deshidrogenación).	Productos de degradación más simples.

ANEXO No.5

MONOGRAFÍA DE DICLOFENACO SÓDICO

MONOGRAFÍA DICLOFENACO SÓDICO (6)

Diclofenac Sodium

Synonyms. Diclofenacum Natricum; GP-45840.

Proprietary names. Acoflam; Arthrotec; Cataflam; Dicloflex; Diclomag; Diclotard; Diclovol; Diclozip; Econac; Flamatak; Flamrase; Flexotard; Isclofen; Lofensaid; Motifene; Pennsaid; Rheumatac; Rhumalgan; Slofenac; Solaraze; Volraman; Volsaid; Voltaren(e); Voltarol.

$C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2=318.1$

CAS—15307-79-6

Crystals. M.p. 283° to 285°.

Solubility at 25° (mg/mL): deionised water (pH 5.2) >9; methanol >24; acetone 6; acetonitrile <1; cyclohexane <1.

Dissociation Constant. pK_a 4.2.

Partition Coefficient. Log P (octanol/water), 4.5.

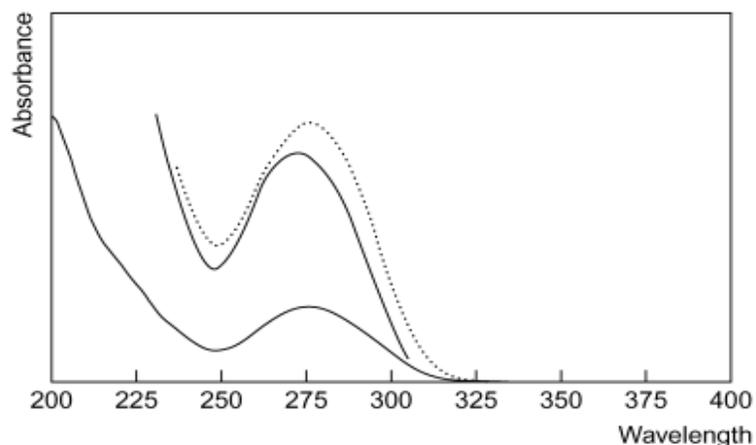
Colour Tests. Liebermann's Test—red-brown; Mandelin's Test—red-brown; Marquis Test—brown (slow).

Thin-layer Chromatography. System TA—Rf 90; system TD—Rf 25; system TE—Rf 12; system TF—Rf 27; system TG—Rf 29; system TAD—Rf 47; system TAE—Rf 90; system TAJ—Rf 40; system TAK—Rf 64; system TAL—Rf 84. (Chromic acid solution, red.)

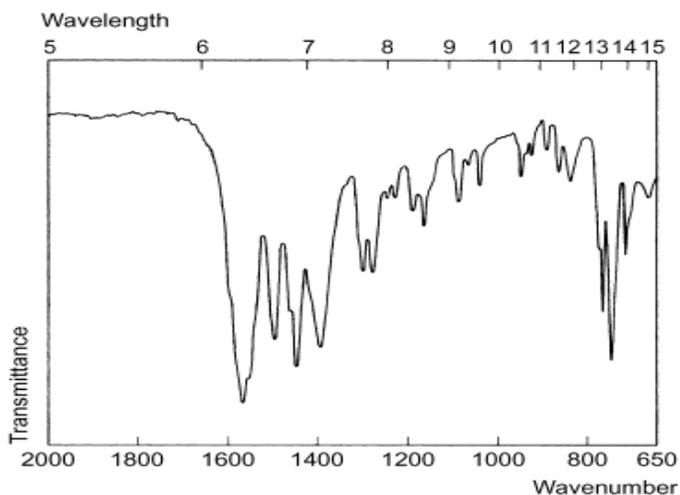
Gas Chromatography. System GA—diclofenac RI 2271, diclofenac-Me RI 2195, diclofenac-Me₂ RI 2220, M (OH-)-Me₂ RI 2460; system GB—RI 2231; system GD—diclofenac-Me RRT 1.42 (relative to n-C₁₆H₃₄); system GL—diclofenac-Me RI 2200, M (OH-)-Me₂ RI 2460.

High Performance Liquid Chromatography. System HD—k 11.5; system HV—RRT 0.85 (relative to meclofenamic acid); system HX—RI 616; system HY—RI 592; system HZ—retention time 14.8 min; system HAA—retention time 22.1 min; system HAX—retention time 8.7 min; system HAY—retention time 10.0 min.

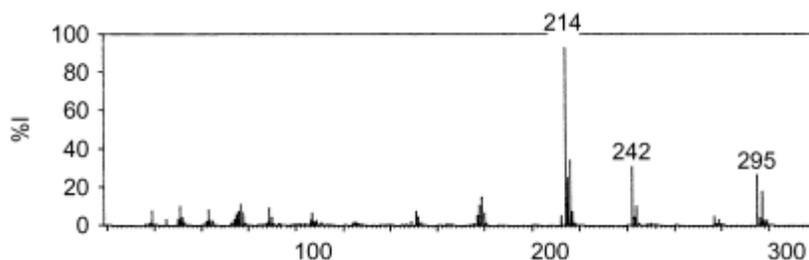
Ultraviolet Spectrum. Aqueous acid—273 nm ($A_1^1=309b$); aqueous alkali—275 nm ($A_1^1=351b$).



Infra-red Spectrum. Principal peaks at wavenumbers 1572, 756, 1504, 775, 1286, 1308 cm^{-1} (diclofenac sodium, KBr disk).



Mass Spectrum. Principal ions at m/z 214, 216, 242, 295, 215, 297, 179, 178.



ANEXO No.6
MONOGRAFÍA DE ACETAMINOFÉN

MONOGRAFÍA ACETAMINOFÉN (6)

Paracetamol

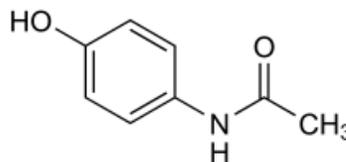
Synonyms. Acetaminophen; N-Acetyl-p-aminophenol.

Proprietary names. Paracetamol is an ingredient of many proprietary preparations—see Martindale, The complete drug reference, 33rd Edn., Pharmaceutical Press, London, 2002.

N-(4-Hydroxyphenyl)acetamide

C₈H₉NO₂=151.2

CAS—103–90–2



White crystals or crystalline powder. M.p. 169.0° to 170.5° (from water).

Very slightly soluble in cold water, considerably more soluble in hot water; soluble in ethanol, methanol, dimethylformamide, ethylene dichloride, acetone, and ethyl acetate; very slightly soluble in chloroform; slightly soluble in ether; practically insoluble in petroleum ether, pentane, and benzene.

Dissociation Constant. pK_a 9.5 (25°).

Partition Coefficient. Log P(octanol/water), 0.5.

Colour Tests. Ferric Chloride—blue; Folin–Ciocalteu Reagent—blue; Liebermann's Test—violet; Nessler's Reagent—brown (slow).

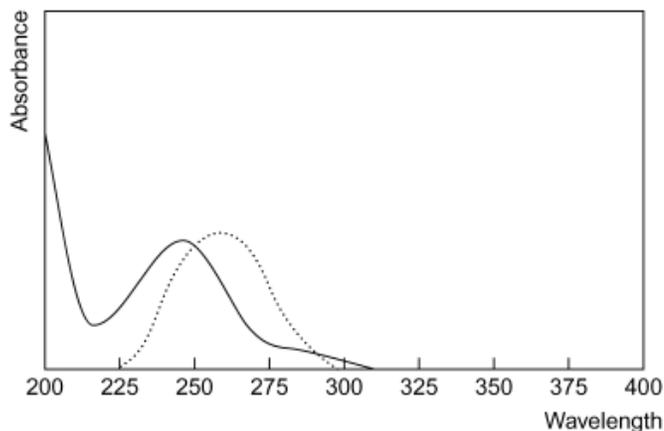
Boil 0.1 g with 1 mL of hydrochloric acid for 3 min, add 10 mL of water, cool, and add 0.05 mL of 0.02 M potassium dichromate—violet, developing slowly (which in contrast to phenacetin does not become red).

Thin-layer Chromatography. System TA—R_f 95; system TB—R_f 00; system TD—R_f 15; system TE—R_f 45; system TF—R_f 32; system TAD—R_f 26; system TAE—R_f 77; system TAJ—R_f 30; system TAK—R_f 05; system TAL—R_f 73. (Ferric chloride solution, faint blue; acidified potassium permanganate solution, positive.)

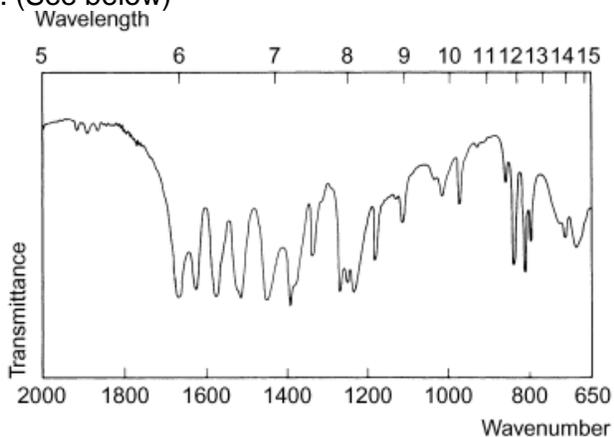
Gas Chromatography. System GA—paracetamol RI 1665, art (p-aminophenol) RI 1253, paracetamol-Me RI 1512, art (p-aminophenol)-Me₂ RI 1220; system GB—paracetamol RI 1722, art (p-aminophenol) RI 1280; system GL—paracetamol-Me RI 1630.

High Performance Liquid Chromatography. System HD—k 0.1; system HW—k 0.32; system HX—RI 264; system HY—RI 241; system HZ—retention time 1.9 min; system HAA—retention time 5.6 min; system HAM—retention time 2.0 min; system HAX—retention time 4.8 min; system HAY—retention time 3.7 min.

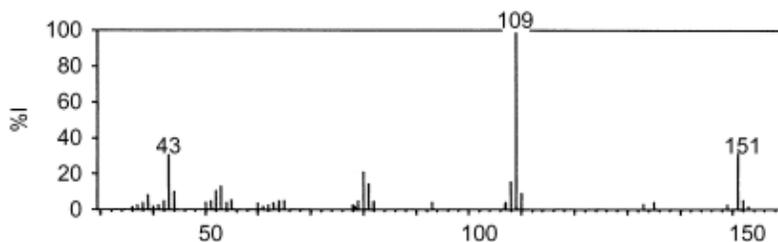
Ultraviolet Spectrum. Aqueous acid—245 (A11=668a); aqueous alkali—257 nm (A11=715a).



Infra-red Spectrum. Principal peaks at wavenumbers 1506, 1657, 1565, 1263, 1227, 1612 cm^{-1} (KBr disk). (See below)



Mass Spectrum. Principal ions at m/z 109, 151, 43, 80, 108, 81, 53, 52; cysteine conjugate 141, 43, 183, 44, 140, 80, 108, 52; mercapturic acid conjugate 43, 141, 183, 42, 87, 41, 140, 165.



ANEXO No. 7
MONOGRAFÍA ACETAMINOFÉN MATERIA PRIMA ⁽¹¹⁾

ENSAYO

Disolver 120.0 mg de Acetaminofén exactamente pesado en 10 mL de metanol y transferir a un balón volumétrico de 500.0 mL, llevar a volumen con agua y homogenizar.

Transferir 5.0 mL de esta solución a un balón volumétrico de 100.0 mL, llevar a volumen con agua y homogenizar. Concomitantemente determinar la absorbancias de esta solución y la de una solución de Estándar USP de Acetaminofén en el mismo medio a la misma concentración de 12 µg/mL en una celda de 1 cm, a una longitud de onda de 244 nm con un espectrofotómetro usando agua como blanco.

Calcular la cantidad en mg de Acetaminofén mediante la formula:

$$10 C (A_u / A_s)$$

en el cual C es la concentración en µg/mL de la solución de Estándar USP de Acetaminofén y A_u y A_s son de la solución de Acetaminofén y la solución de Estándar de Acetaminofén respectivamente.

ANEXO No.8

PRECAUCIONES EN LA PREPARACION DE REACTIVOS ⁽²⁸⁾

- HIDROXIDO DE SODIO

Precauciones: Utilizar gafas, guantes, gabacha y mascara de gases durante su manipulación, utilizar cámara extractora de gases para su preparación, Absorbe rápidamente dióxido de carbono y agua del aire.

Riesgo: base fuerte, reacciona violentamente con ácidos. Genera una reacción exotérmica en contacto con la humedad o el agua.

- PERMANGANATO DE POTASIO

Precauciones: Utilizar gafas, guantes, gabacha y mascara de gases durante su manipulación.

Riesgo: Es un compuesto no inflamable. Sin embargo los recipientes que lo contienen pueden explotar al calentarse y genera fuego y explosión al entrar en contacto con materiales combustibles. La sustancia es corrosiva para los ojos, la piel y el tracto respiratorio.

- ÁCIDO CLORHÍDRICO

Precauciones: Utilizar gafas, guantes, gabacha y mascara de gases durante su manipulación, utilizar cámara extractora de gases para su preparación, Reacciona exotérmicamente con el agua y su disolución es un ácido fuerte, reacciona violentamente con bases y es corrosiva.

Riesgos: Corrosivo, Provoca quemaduras, irrita las vías respiratorias.

ANEXO No.9

PREPARACIÓN DE REACTIVOS

PREPARACIÓN DE REACTIVOS (11,12)

PREPARACIÓN DE HIDRÓXIDO DE SODIO 0.1 N

Cálculos

1.0 N ----- 40.0 g de NaOH ----- 1 Litro de Solución

0.1 N ----- X ----- 1 Litro de Solución

$$X = \frac{0.1 \text{ N} \times 40.0 \text{ g de NaOH}}{1.0 \text{ N}} = 4.0 \text{ g de NaOH en un litro de solución}$$

- Para preparar 2000 mL de Solución de NaOH 0.1 N

4.0 g de NaOH ----- 1000 mL de solución

x ----- 2000 mL de solución

$$X = \frac{4.0 \text{ g de NaOH} \times 2000 \text{ mL de solución}}{1000 \text{ mL de solución}} = 8.0 \text{ g de NaOH}$$

Procedimiento:

- Pesar exactamente 8.0 g de NaOH en hojuelas.
- Colocar en un balón volumétrico de 2000.0 mL, 500 mL de agua desmineralizada libre de CO₂, tapar y enfriar en un baño de hielo.
- Agregar cuidadosamente los 8.0 g de NaOH.
- Agitar la solución hasta completa disolución.
- Aforar con agua desmineralizada libre de CO₂, homogenizar.

- Envasar la solución en un frasco plástico y etiquetar.

PREPARCIÓN DE HIDRÓXIDO DE SODIO 20%

Cálculos

- Para preparar 250 mL de Solución de NaOH 20%

$$\begin{array}{rcl} 20 \text{ g de NaOH} & \text{-----} & 100 \text{ mL de solución} \\ X & \text{-----} & 250 \text{ mL de solución} \end{array}$$

$$X = \frac{20 \text{ g de NaOH} \times 250 \text{ mL de solución}}{100 \text{ mL de solución}} = 50 \text{ g de NaOH en 250 mL de solución}$$

Procedimiento:

- Pesar exactamente 50 g de NaOH en hojuelas.
- Colocar en un vaso de precipitado de 250 mL, 150 mL de agua desmineralizada libre de CO₂, tapar y enfriar en un baño de hielo.
- Agregar cuidadosamente los 50.0 g de NaOH.
- Agitar la solución hasta completa disolución.
- Transferir la solución a una probeta de 250 mL (realizar lavados con agua desmineralizada libre de CO₂).
- Completar a volumen con agua desmineralizada libre de CO₂.
- Envasar la solución en un frasco plástico y etiquetar.

PREPARACIÓN DE PERMANGANATO DE POTASIO 15%

Cálculos

$$\begin{array}{rcl} 15 \text{ g KMnO}_4 & \text{_____} & 100\text{mL de Solución} \\ X & \text{_____} & 200\text{mL de Solución} \end{array}$$

$$X = \frac{15 \text{ g de KMnO}_4 \times 200 \text{ mL de solución}}{100 \text{ mL de solución}} = 30 \text{ g de KMnO}_4 \text{ en } 250 \text{ mL de solución}$$

Procedimiento:

- Pesar en Balanza Granataria 30 g de Cristales de Permanganato de Potasio.
- Colocar 30 g de cristales de permanganato de potasio en un vaso de precipitado de 250mL y disolver con 150 mL de agua desmineralizada.
- Calentar en baño maría y agitar la solución hasta completa disolución.
- Transferir la solución a una probeta de 250 mL (realizar lavados con agua desmineralizada).
- Completar a volumen con agua desmineralizada.
- Envasar y rotular como solución madre Permanganato de Potasio al 15%.

PREPARACIÓN DE PERMANGANATO DE POTASIO 10%

Cálculo

Preparación de Solución de Permanganato de Potasio 10% a partir de una solución madre de Permanganato de Potasio 15%, usando la formula:

$$C_1V_1 = C_2V_2$$

Donde:

C_1 : Concentración de la solución madre de Permanganato de Potasio 15%

V_1 : Volumen necesario que hay que tomar de la solución madre de Permanganato de Potasio 15%

C_2 : Concentración deseada de la solución de Permanganato de Potasio 10%

V_2 : Volumen deseado de la solución de Permanganato de Potasio 10%

$$V_1 = \frac{C_2 V_2}{C_1} \Rightarrow V_1 = \frac{(10\%)(150 \text{ mL})}{15\%} \Rightarrow V_1 = 100 \text{ mL}$$

Procedimiento:

- Medir en una probeta de 250 mL, 100 mL de solución de permanganato de potasio 15%.
- Llevar a 150 mL con agua desmineralizada y agitar.
- Envasar y rotular.

PREPARACIÓN DE PERMANGANATO DE POTASIO 5%

Cálculo

Preparación de Solución de Permanganato de Potasio 5% a partir de una Solución de Permanganato de Potasio 10%, usando la formula

$$C_2 V_2 = C_3 V_3$$

Donde

C_2 : Concentración de la Solución de Permanganato de Potasio 10%.

V_2 : Volumen necesario que hay que tomar de la Solución de Permanganato de Potasio 10%.

C₃: Concentración deseada de la Solución de Permanganato de Potasio 5%.

V₃: Volumen deseado de la Solución de Permanganato de Potasio 5%.

$$V_2 = \frac{C_3 V_3}{C_2} \Rightarrow V_2 = \frac{(5\%)(100 \text{ mL})}{10\%} \Rightarrow V_2 = 50 \text{ mL}$$

Procedimiento:

- Medir en una probeta de 100 mL, 50 mL de solución de permanganato de potasio 10%.
- Completar a volumen con agua desmineralizada y agitar.
- Envasar y rotular.

ÁCIDO CLORHÍDRICO 1%

Cálculos

Datos: % Pureza: 33% (p/p) y Densidad: 1.16 g/mL

- Para preparar 500 mL de Solución de HCl 1%

1 g de HCl	-----	100 mL de solución
X	-----	500 mL de solución

$$X = \frac{1 \text{ g de HCl} \times 500 \text{ mL de solución}}{100 \text{ mL de solución}} = 5.0 \text{ g de HCl en 500 mL de solución}$$

- Peso Real de HCl al 33 % (p/p)

33.0 g de HCl	-----	100 g de solución
5.0 g	-----	X g de solución

$$X = \frac{5 \text{ g de HCl} \times 100 \text{ g de solución}}{33.0 \text{ g de HCl}} = 15.15 \text{ g de solución}$$

- Conversión de gramos a volumen

$$\rho = \frac{\text{Masa}}{\text{Volumen}} \quad \xrightarrow{\text{despegando volumen}} \quad \text{Volumen} = \frac{\text{Masa}}{\rho}$$

$$\text{Volumen} = \frac{15.15 \text{ g de HCl}}{1.16 \text{ g/mL}} = 13.06 \text{ mL de HCl 33\%}$$

Procedimiento:

- Medir en una probeta de 25 mL, 13.06 mL de HCl 33%.
- Colocar en un vaso de precipitado de 600 mL, 400 mL de agua desmineralizada y enfriar en un baño de hielo.
- Adicionar cuidadosamente los 13.06 mL de HCl 33%.
- Agitar y transferir la solución a una probeta de 500 mL (realizar lavados con agua desmineralizada).
- Completar a volumen con agua desmineralizada.
- Envasar la solución en un frasco de vidrio y etiquetar.

ANEXO No.10

LISTA DE MATERIAL Y EQUIPO

LISTA DE MATERIAL Y EQUIPO

PREPARACIÓN DE REACTIVOS

- Vasos de precipitado de 100 mL , 250 mL, 600 mL y 1000 mL
- Balón volumétrico de 2000.0 mL
- Probeta de 100 mL, 250 mL y 500 mL
- Agitador de vidrio
- Vidrio de reloj
- Embudo
- Espátula
- Cubeta metálica
- Baño María
- Cocina
- Cámara extractora de gases
- Balanza Analítica

DESALQUILACIÓN CON PERMANGANATO DE POTASIO DE TABLETAS VENCIDAS DE DICLOFENACO SODICO

- Vasos de precipitado de 50mL, 100mL, 250mL, 400mL y 600mL
- Balón Volumétrico de 50.0mL, 100.0mL, 250.0mL y 500.0mL
- Pipeta Volumétrica de 5.0mL y 10.0 mL
- Pipeta Mohr de 25 mL
- Agitador de Vidrio
- Embudo Micro Espátula

- Frasco Lavador
- Mortero y Pistilo
- Equipo de Reflujo (ver anexo No.12 y 15)
 - a. Balón Fondo redondo de tres bocas de 500 mL
 - b. Condensador
 - c. Mangueras
 - d. Termómetro
 - e. Tapones de hule
 - f. Pinzas de Sostén y Extensión
 - g. Soporte
 - h. Hot Plate
- Papel Filtro poro grueso
- Papel pH
- Balanza Analítica
- Desecador
- Estufa
- Espectrofotómetro UV-VIS

HIDRÓLISIS BASICA CON HIDROXIDO DE SODIO DE TABLETAS VENCIDAS DE ACETAMINOFÉN

- Vasos de precipitado de 50mL, 100mL, 250mL, 400mL y 600mL
- Balón Volumétrico de 50.0 mL, 100.0mL 250.0 mL y 500.0mL
- Pipeta Volumétrica de 5.0mL
- Pipeta Mohr de 25 mL
- Agitador Magnético
- Agitador de Vidrio
- Embudo

- Micro Espátula
- Frasco Lavador
- Mortero y Pistilo
- Equipo de Reflujo (ver anexo No.12 y 15:
 - a. Balón Fondo redondo de tres bocas de 500 mL
 - b. Condensador
 - c. Mangueras
 - d. Termómetro
 - e. Tapones de hule
 - f. Pinzas de Sostén y Extensión
 - g. Soporte
 - h. Hot Plate
- Papel Filtro poro grueso
- Papel pH
- Balanza Analítica
- Desecador
- Estufa
- Espectrofotómetro UV-VIS

ANEXO No.11

CÁLCULOS PARA LA PREPARACIÓN DE MUESTRAS

CÁLCULOS PARA LA PREPARACIÓN DE MUESTRA ⁽¹¹⁾

1. PESO PROMEDIO DEL ENSAYO

El Peso Promedio del Ensayo se calcula mediante la siguiente fórmula:

$$\text{Peso Promedio del Ensayo} = \bar{P}_{20} = \frac{\text{Peso de 20 tabletas juntas}}{20}$$

1.1 Diclofenaco Sódico

$$\text{Peso Promedio del Ensayo} = \bar{P}_{20} = \frac{3.8352\text{g}}{20}$$

$$\bar{P}_{20} = 0.19176 \text{ g}$$

1.2 Acetaminofén

$$\text{Peso Promedio del Ensayo} = \bar{P}_{20} = \frac{12.7101\text{g}}{20}$$

$$\bar{P}_{20} = 0.6355 \text{ g}$$

2. CÁLCULO PARA CANTIDAD DE MUESTRA DE ACUERDO AL PRINCIPIO ACTIVO ROTULADO EN LA TABLETA

\bar{P}_{20} ----- Cantidad rotulada de tableta.

X ----- Cantidad de principio activo requerida para el ensayo

Donde:

\bar{P}_{20} = Peso Promedio del Ensayo.

X = Peso real de polvo de tableta equivalente a la Cantidad de Principio Activo requerida para el ensayo.

2.1 Tabletas de Diclofenaco Sódico

191.76 mg	-----	50.0 mg
X	-----	136.0 mg

Donde:

X = 521.587 mg de polvo de tableta a pesar equivalente a 136.0 mg de Diclofenaco Sódico.

2.2 Tabletas de Acetaminofén

635.50 mg	-----	500.0 mg
X	-----	120.0 mg

Donde:

X = 152.52 mg de polvo de tableta a pesar equivalente a 120.0 mg de Acetaminofén.

ANEXO No. 12

TÉCNICA DE REFLUJO ⁽⁷⁾.

El reflujo es una técnica experimental de laboratorio que permite realizar procesos a temperaturas superiores al ambiente (reacciones, recristalizaciones, etc), evitando la pérdida de disolvente y que éste salga a la atmósfera y de esta forma mantener un volumen de reacción constante.

Se efectúa acoplado a la boca (o a una de las bocas) del matraz que contiene la reacción un refrigerante de reflujo. A medida que se procede a la calefacción del matraz, la temperatura aumenta evaporando parte del disolvente. Los vapores del mismo ascienden por el cuello del matraz hasta el refrigerante, donde se condensa (por acción del agua fría que circula por la camisa exterior) volviendo de nuevo al matraz. Esto establece un reflujo continuo de disolvente que mantiene el volumen de la reacción constante. A este proceso continuo de evaporación y condensación de disolvente en el refrigerante que se establece en el dispositivo experimental se le llama reflujo.

Para garantizar el enfriamiento óptimo del refrigerante, el agua debe entrar por la toma inferior y salir por la superior con un flujo moderado y continuo, manteniéndose en todo momento la camisa del refrigerante llena de agua.

Nunca debe calentarse una reacción en matraz cerrado, ya que las sobrepresiones pueden hacerlo estallar.

ANEXO No. 13
EQUIPO DE REFLUJO

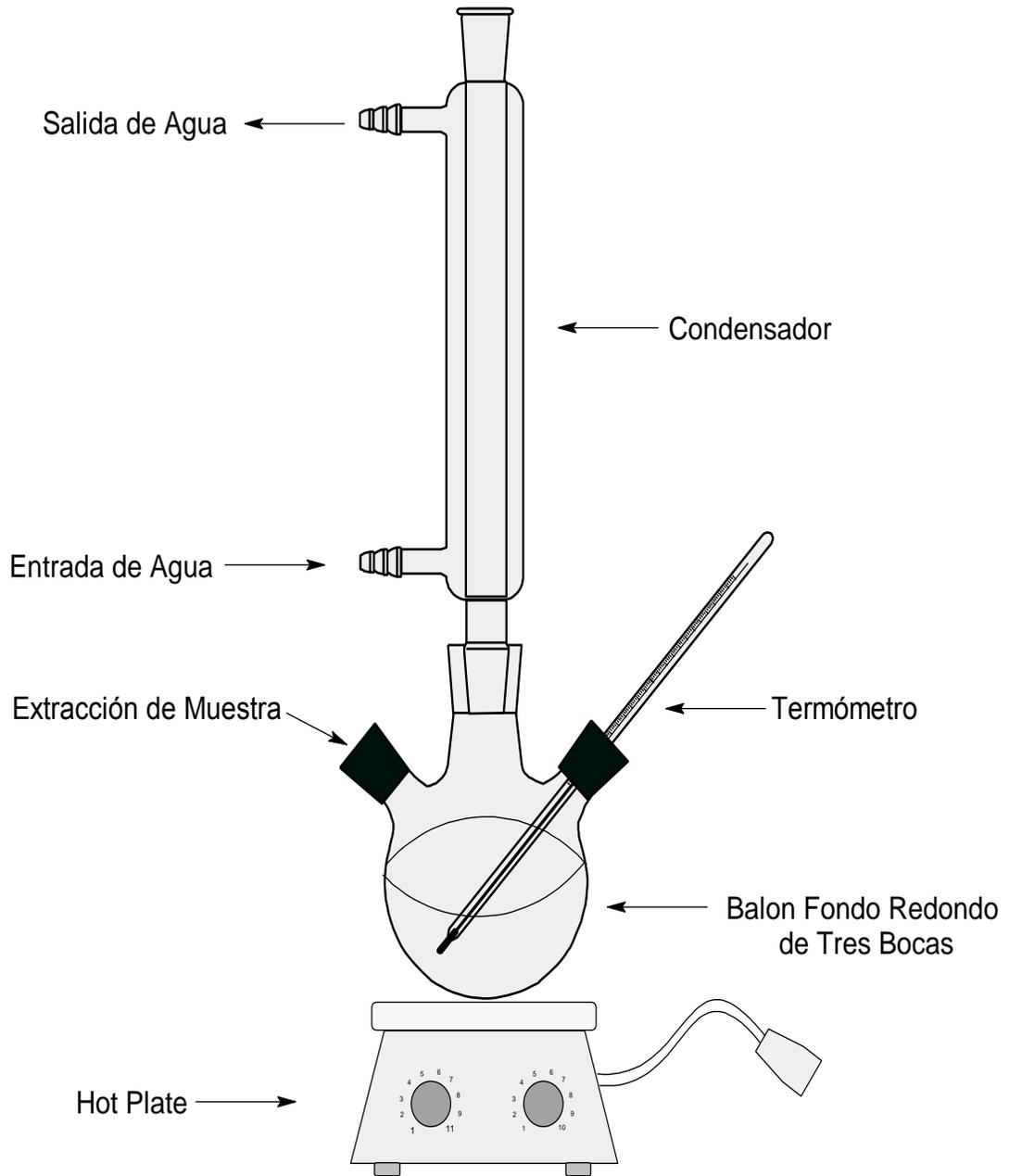


Figura No. 23 Equipo de Reflujo

ANEXO No.14

Ensayos de Inertización por el Método de Desalquilación a analgésicos vencidos derivados del Acido Acético en Tabletas de Diclofenaco Sódico 50 mg

Ensayos de Inertización por el Método de Desalquilación a analgésicos vencidos derivados del Acido Acético en Tabletas de Diclofenaco Sódico 50 mg

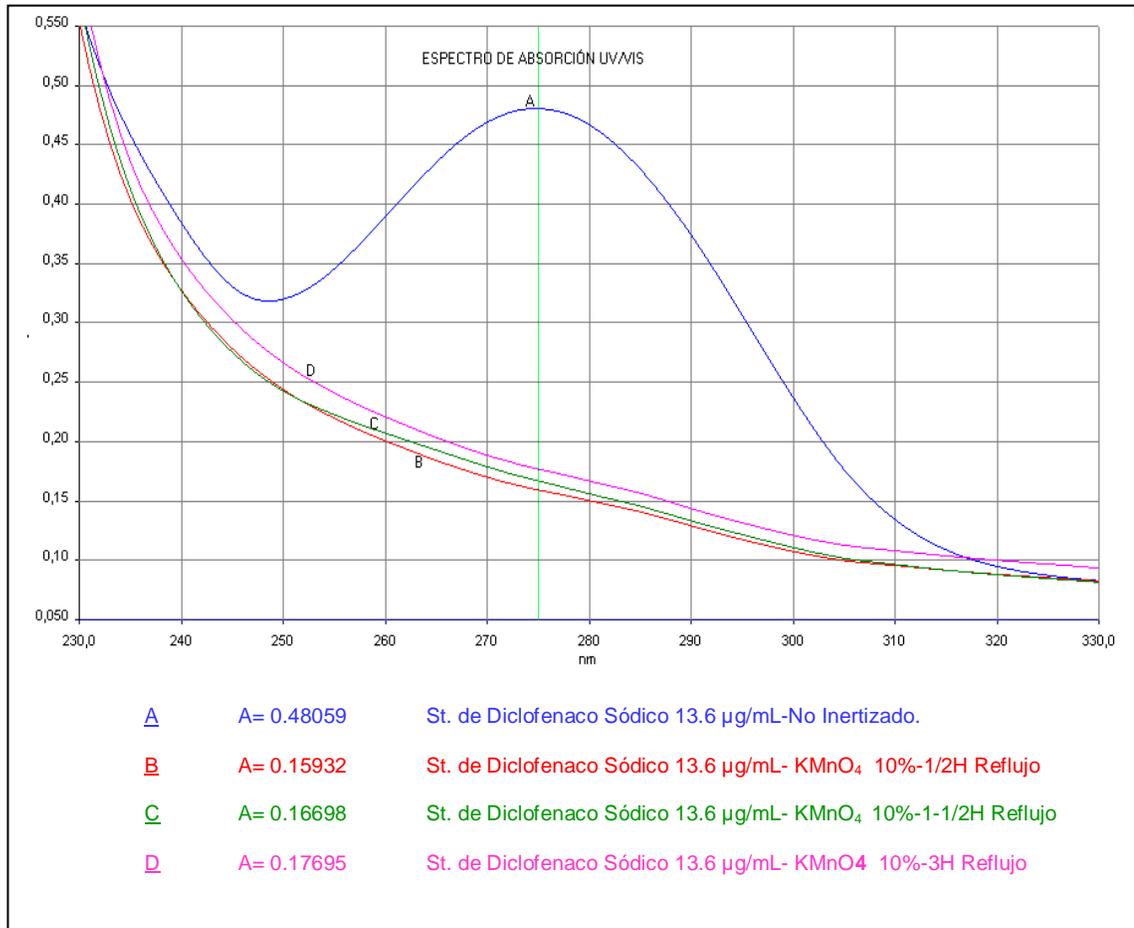


Figura No. 24 Espectro UV/VIS Inertización de Estándar de Diclofenaco Sódico con KMnO₄ 10% a pH 12 y 70°C

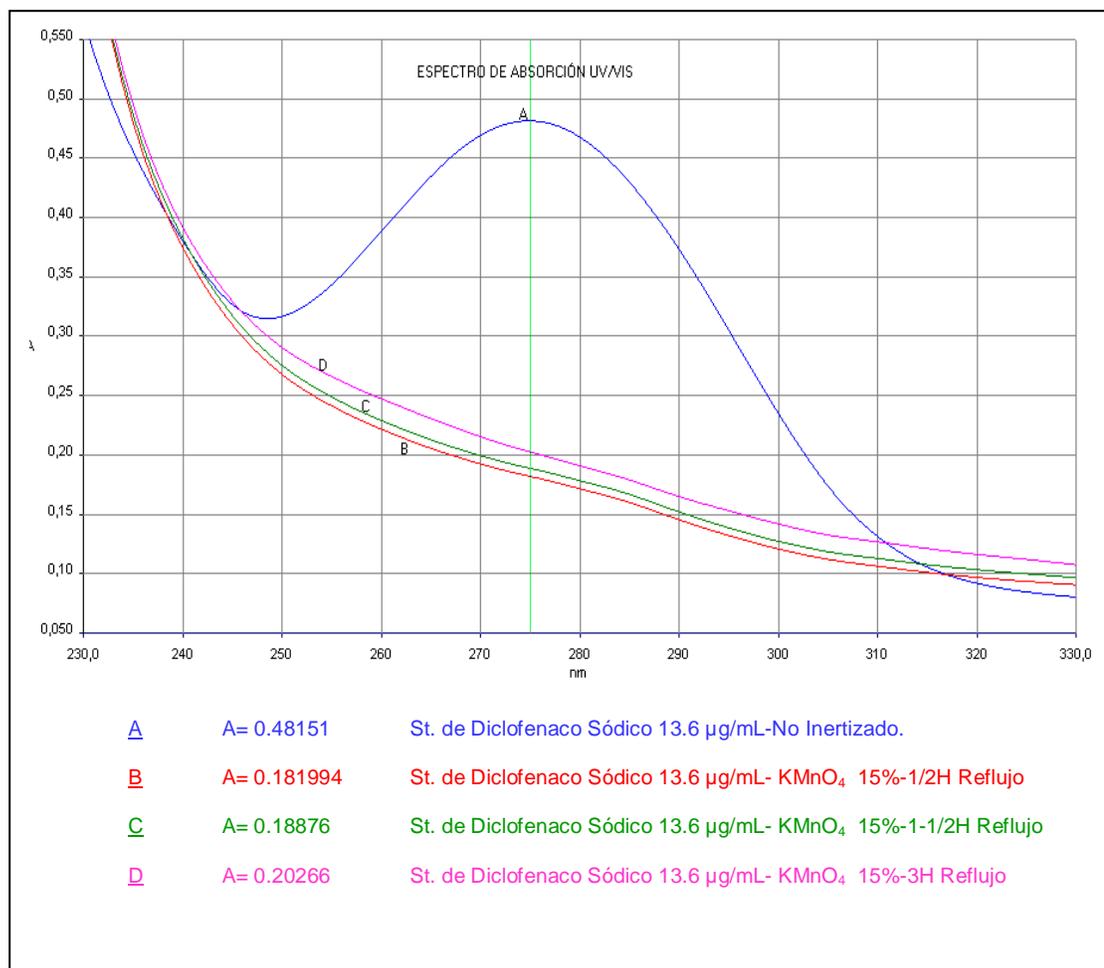


Figura No. 25 Espectro UV/VIS Inertización de Estándar de Diclofenaco Sódico con KMnO₄ 15% a pH 12 y 65°C

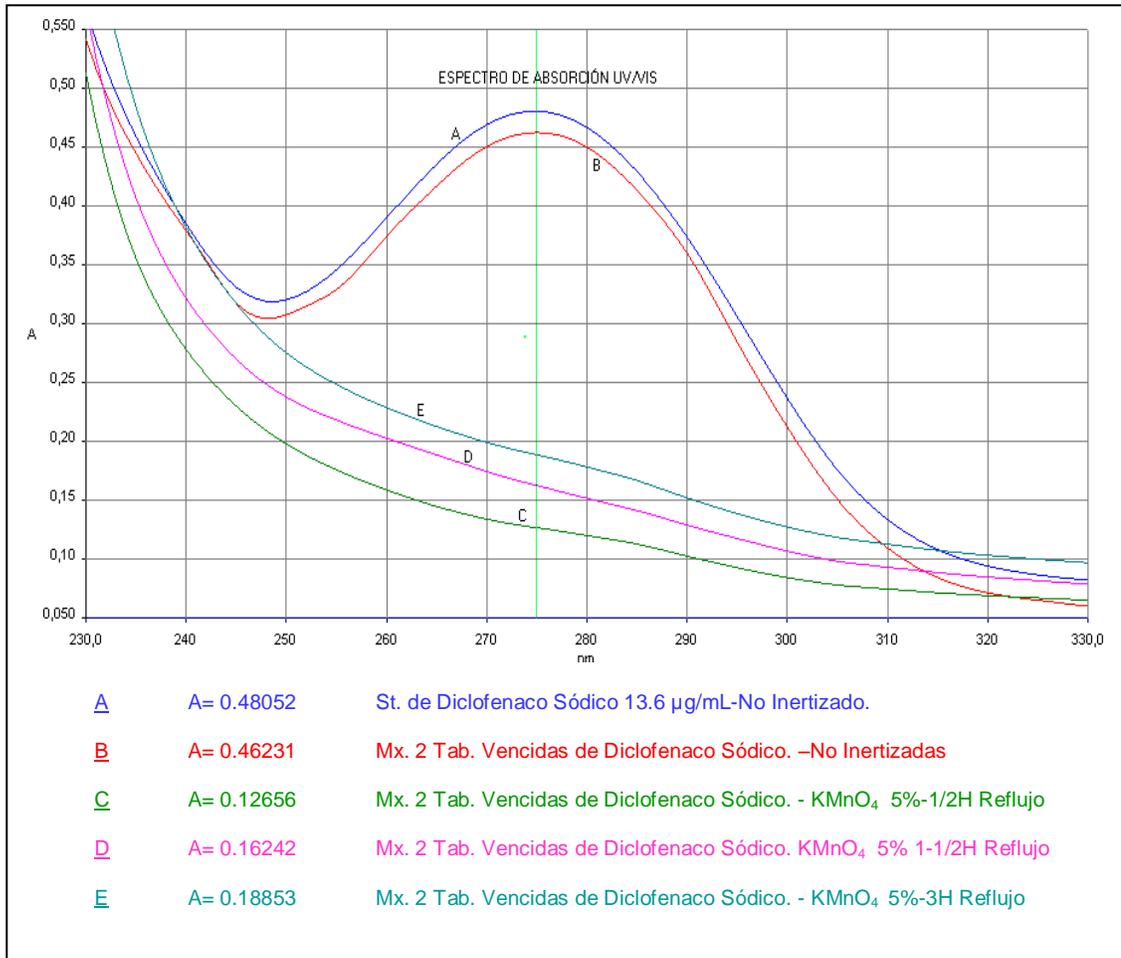


Figura No. 26 Espectro UV/VIS Inertización de Tabletas vencidas de Diclofenaco Sódico 50 mg con KMnO₄ 5% a pH 12 y 80°C

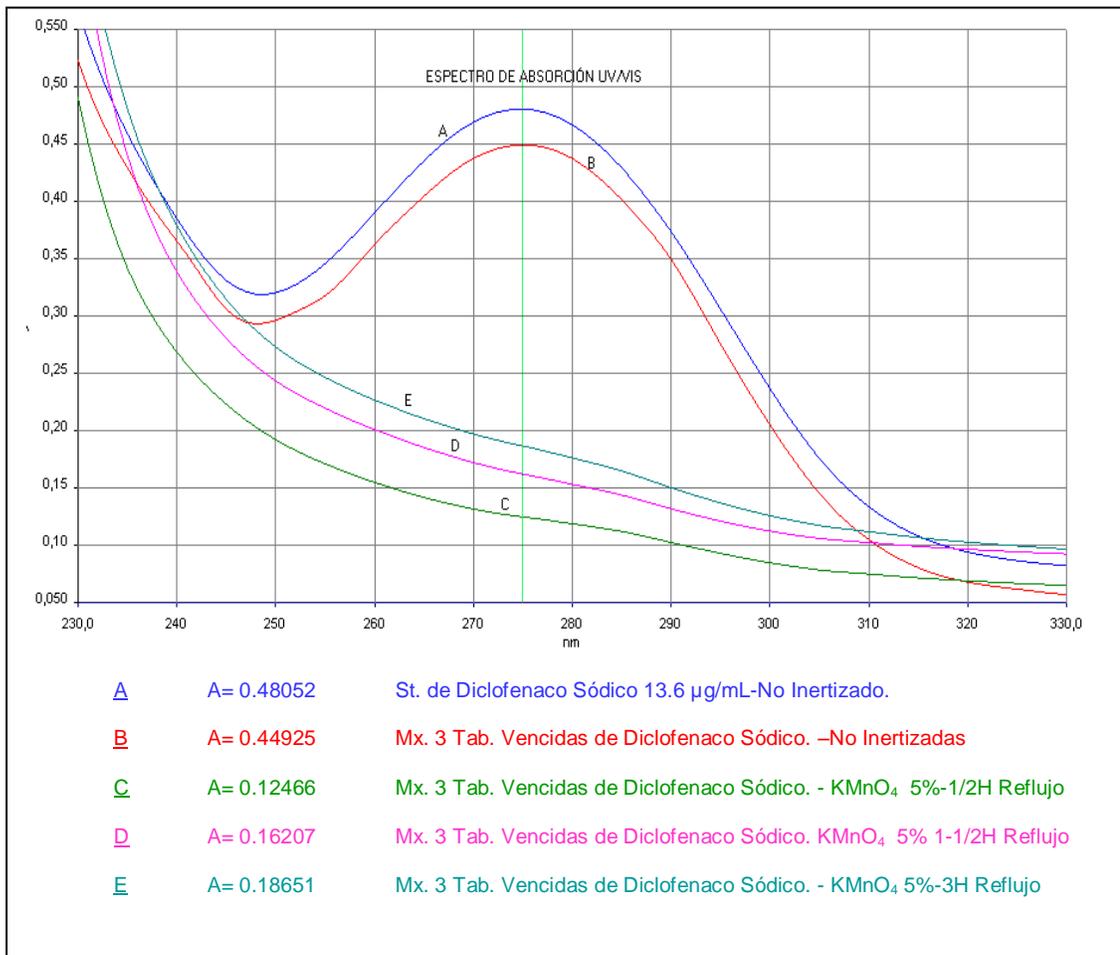


Figura No. 27 Espectro UV/VIS Inertización de Tabletas vencidas de Diclofenaco Sódico 50 mg con KMnO₄ 5% a pH 12 y 80°C

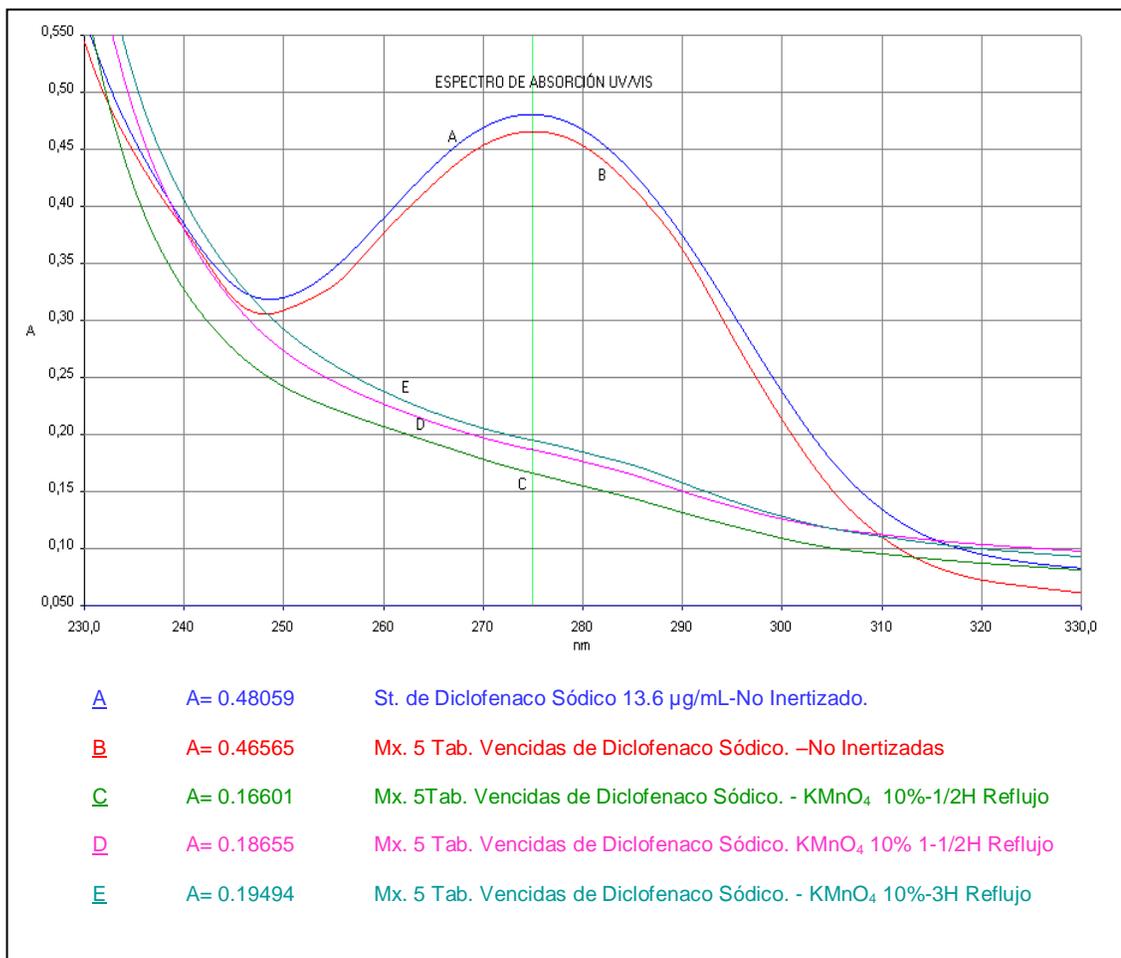


Figura No. 28 Espectro UV/VIS Inertización de Tabletas vencidas de Diclofenaco Sódico 50 mg con KMnO₄ 10% a pH 12 y 70°C

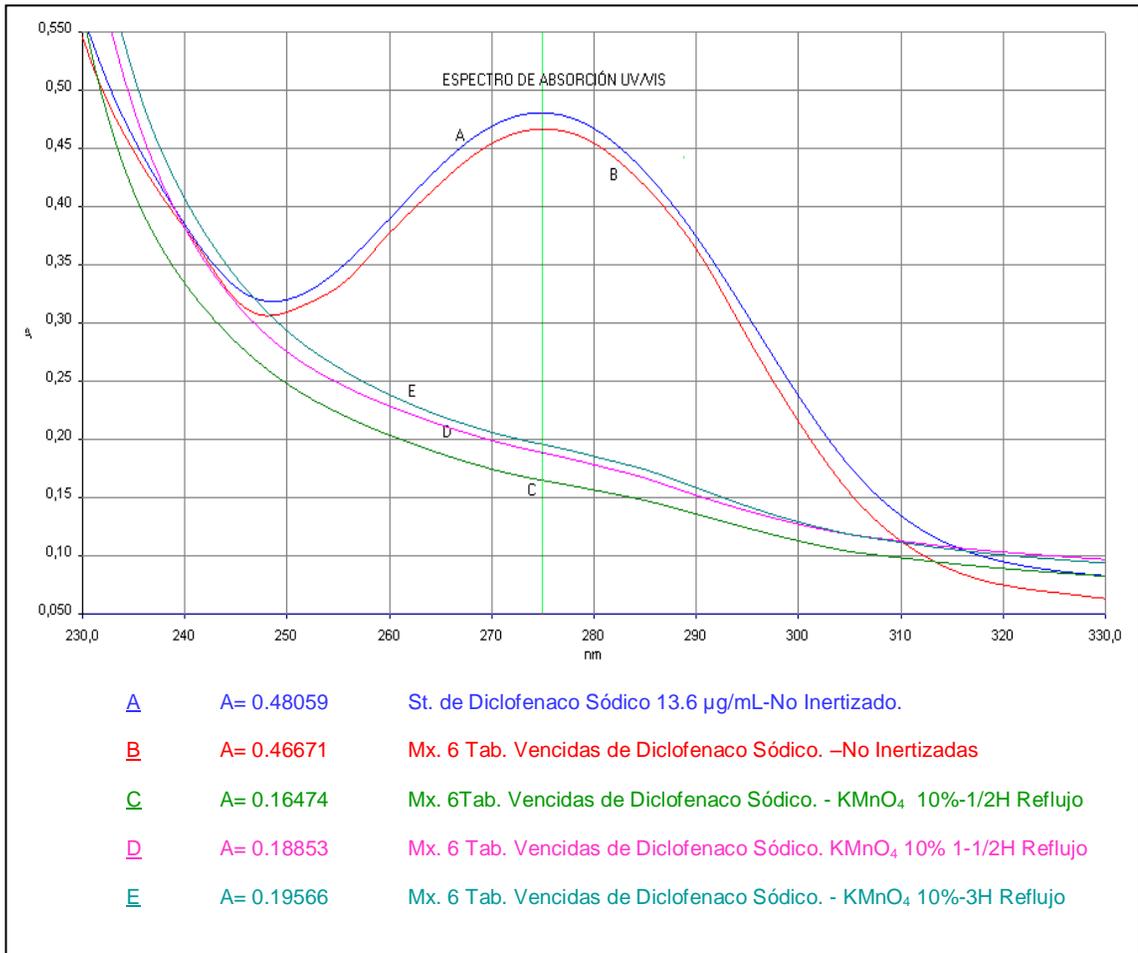


Figura No. 29 Espectro UV/VIS Inertización de Tabletas vencidas de Diclofenaco Sódico 50 mg con KMnO₄ 10% a pH 12 y 70°C

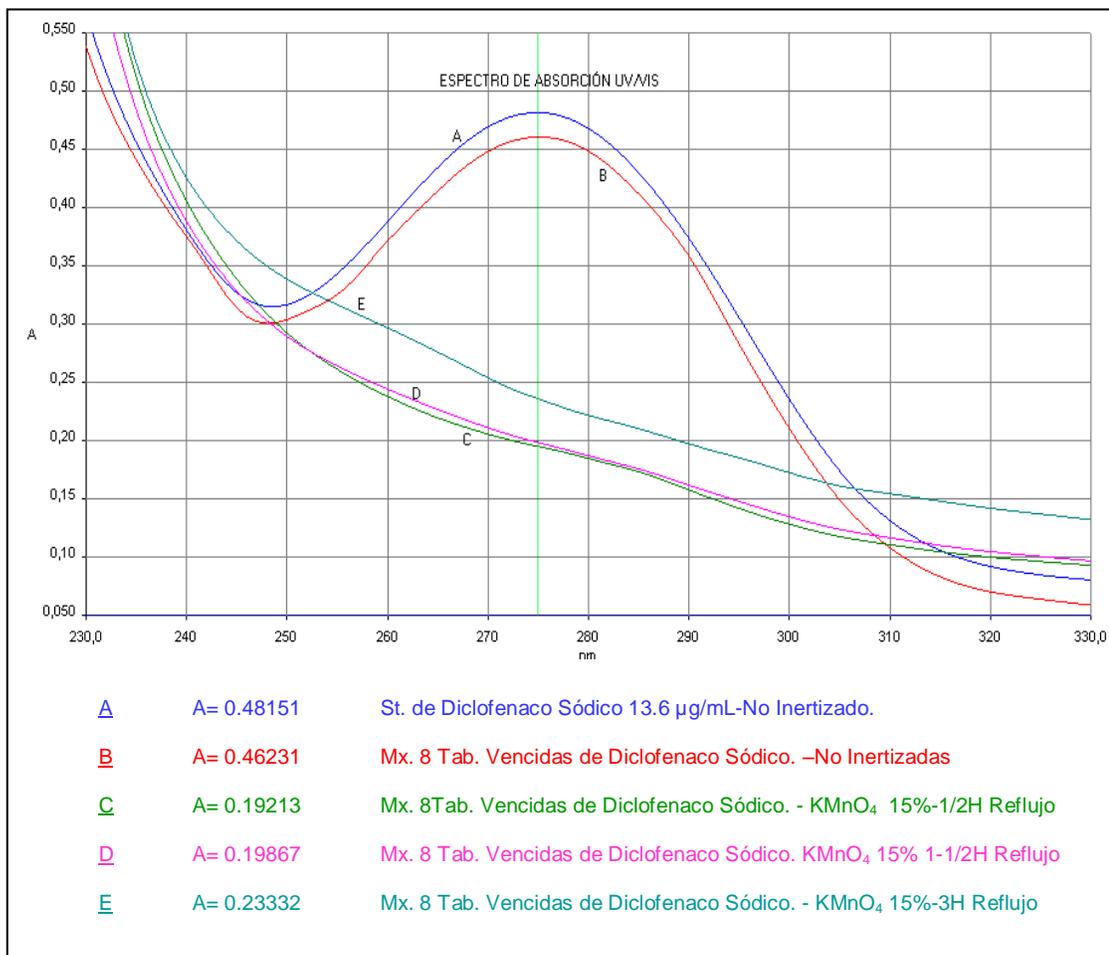


Figura No. 30 Espectro UV/VIS Inertización de Tabletas vencidas de Diclofenaco Sódico 50 mg con KMnO₄ 15% a pH 12 y 65°C

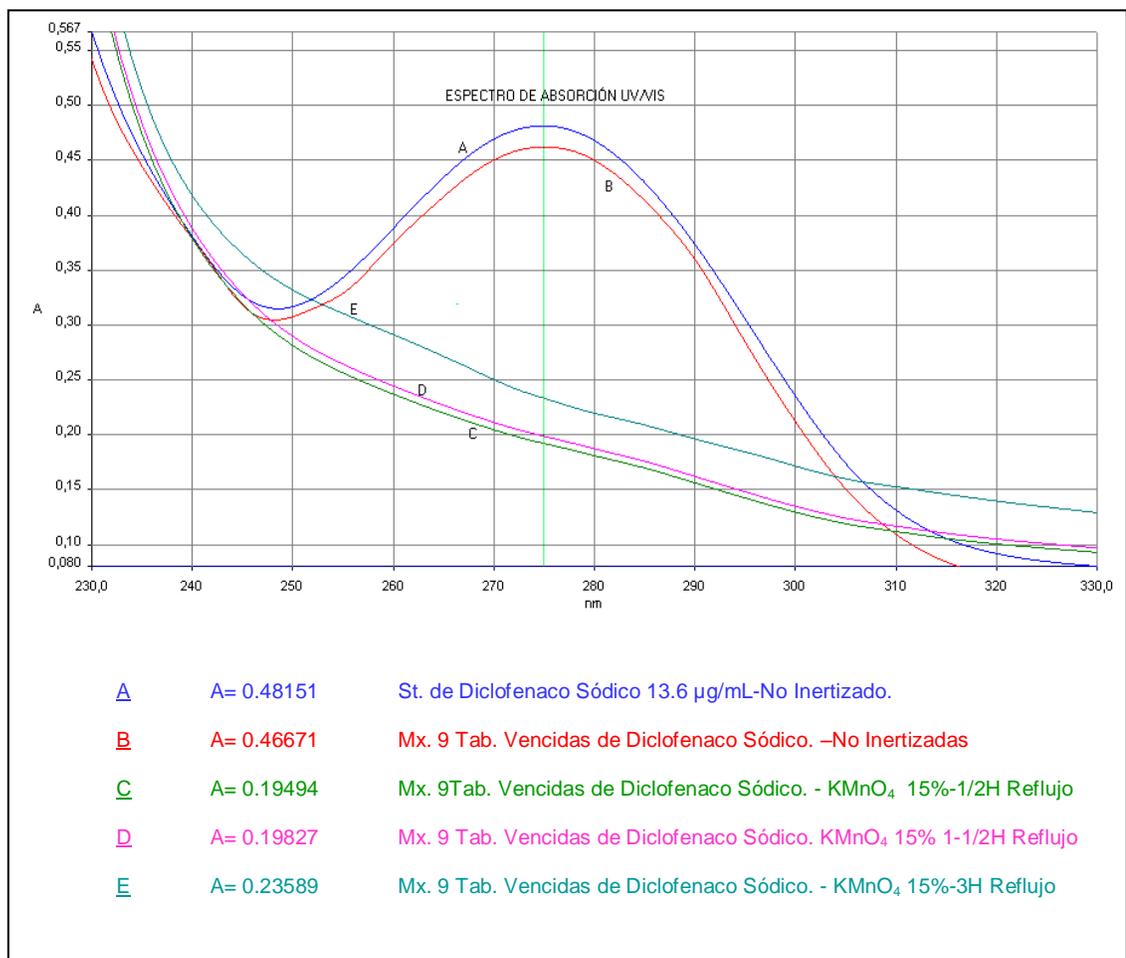


Figura No. 31 Espectro UV/VIS Inertización de Tabletas vencidas de Diclofenaco Sódico 50 mg con KMnO₄ 15% a pH 12 y 65°C

ANEXO No.15

Ensayos de Inertización por el Método de Hidrólisis Básica a analgésicos vencidos derivados del Paraaminofenol en Tabletas de Acetaminofén 500 mg

Ensayos de Inertización por el Método de Hidrólisis Básica a analgésicos vencidos derivados del Paraaminofenol en Tabletas de Acetaminofén 500 mg

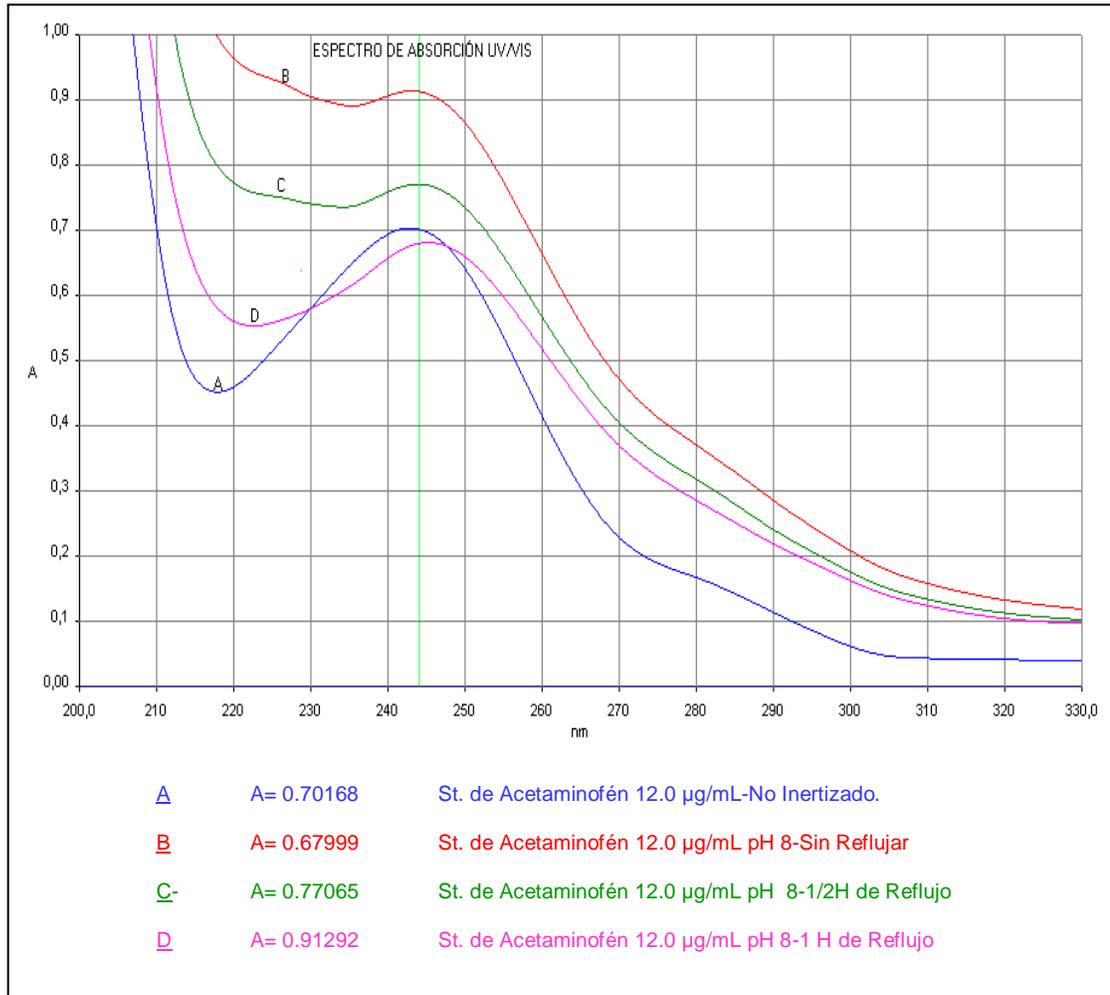


Figura No. 32 Espectro UV/VIS Inertización de Estándar de Acetaminofén con Hidróxido de Sodio 20% a pH 8

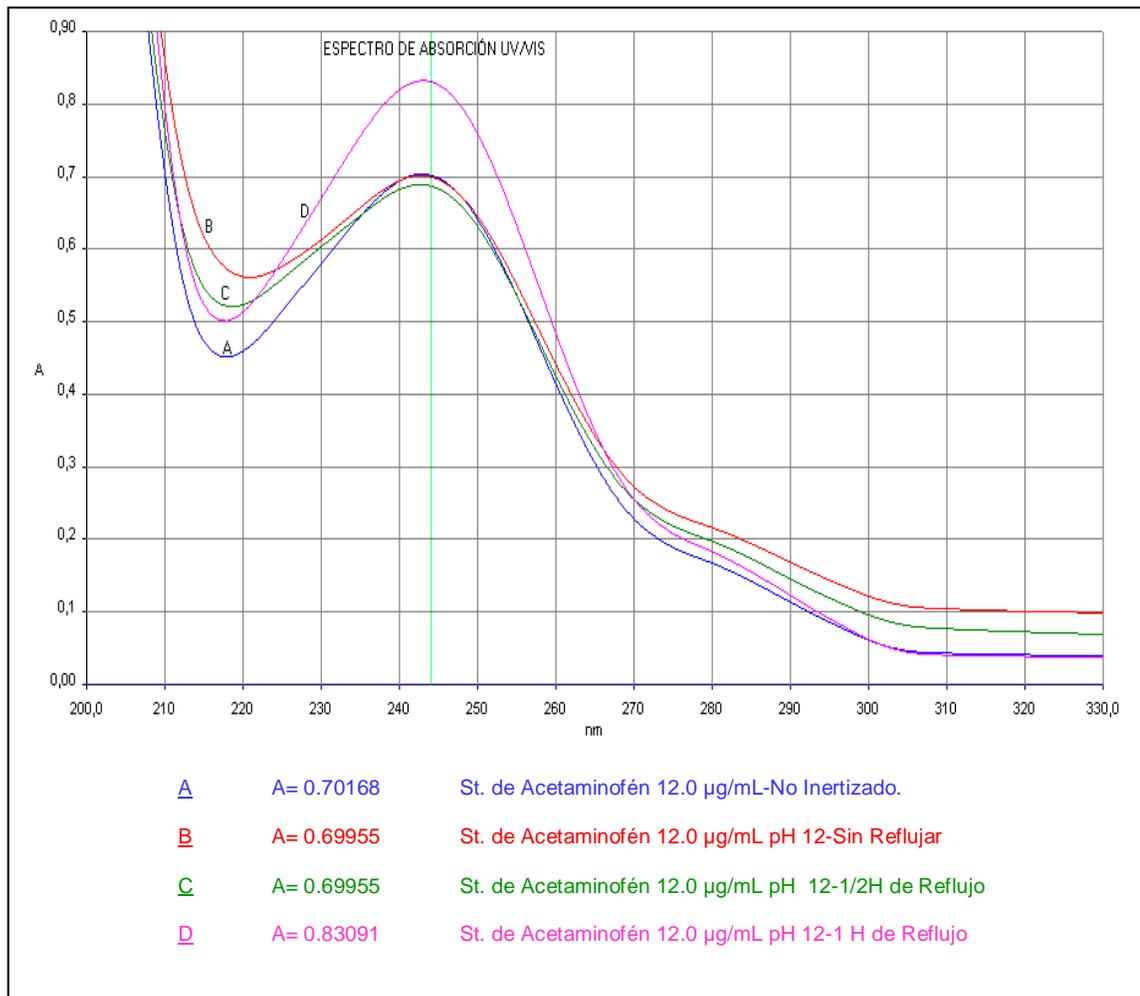


Figura No 33 Espectro de Estándar de Acetaminofén con Hidróxido de Sodio
20% a pH 12

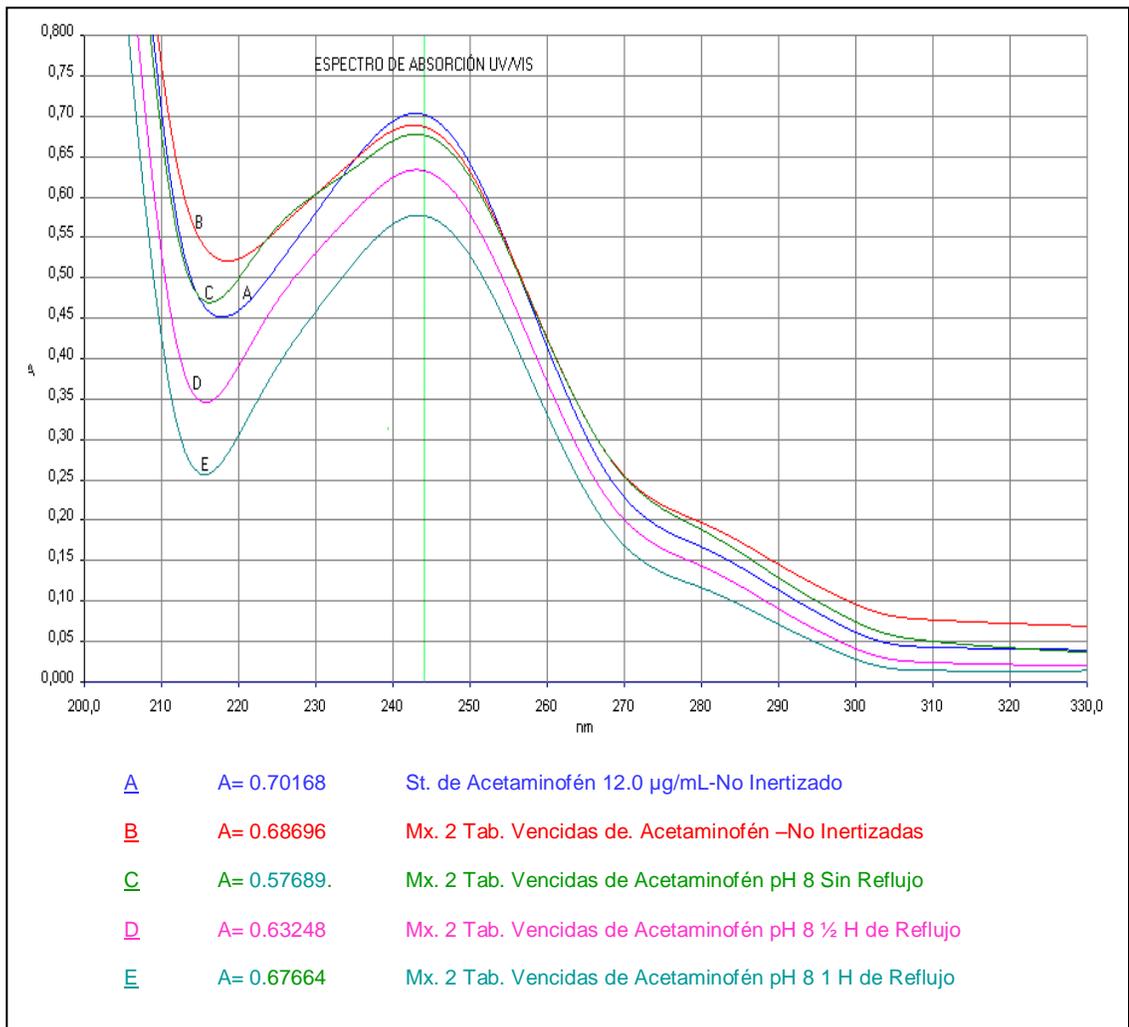


Figura No. 34 Espectro UV/VIS Inertización de Acetaminofén en Tabletas Vencidas con Hidróxido de Sodio 20% a pH 8

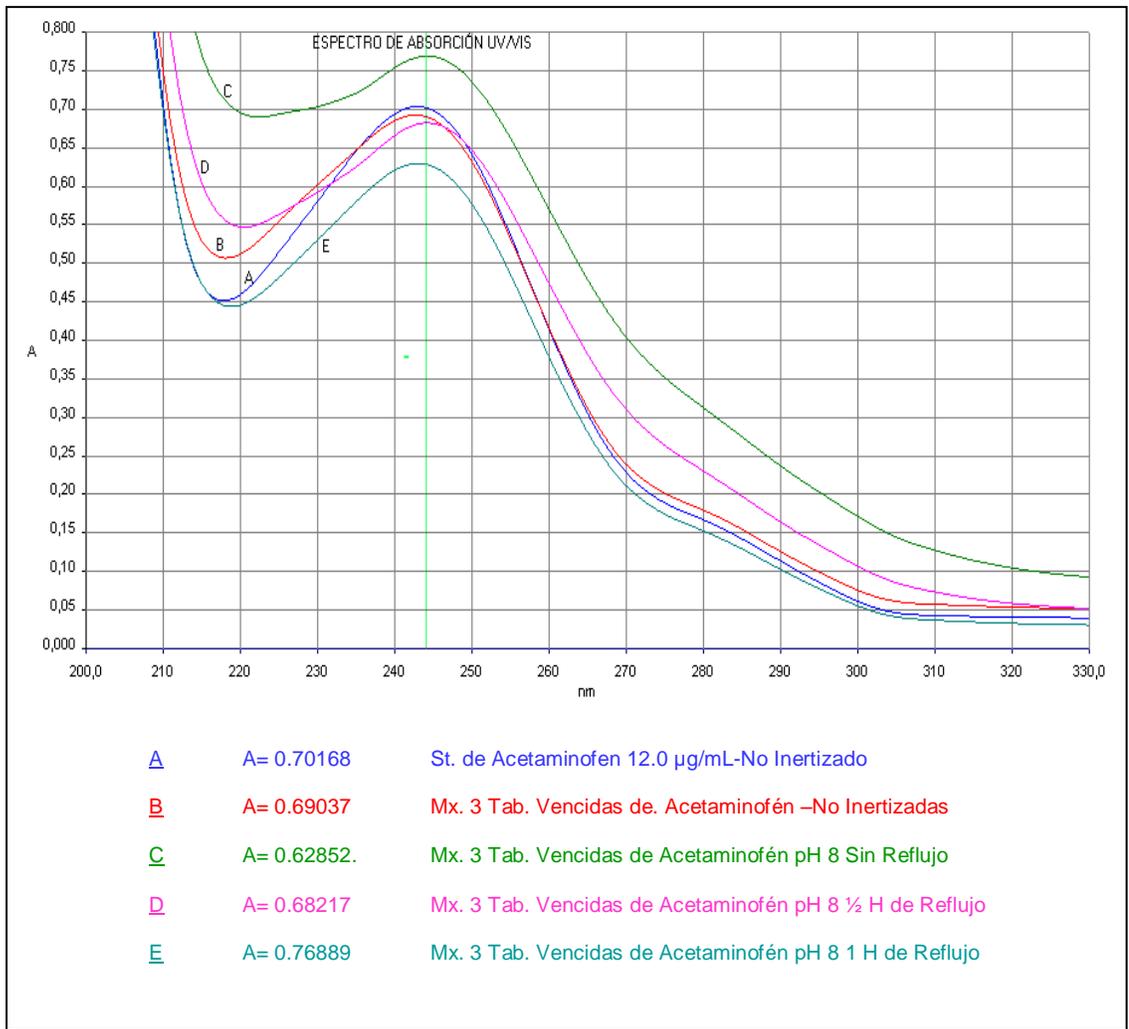


Figura No. 35 Espectro UV/VIS de Acetaminofén en Tabletas Vencidas con Hidróxido de Sodio 20 % a pH 8

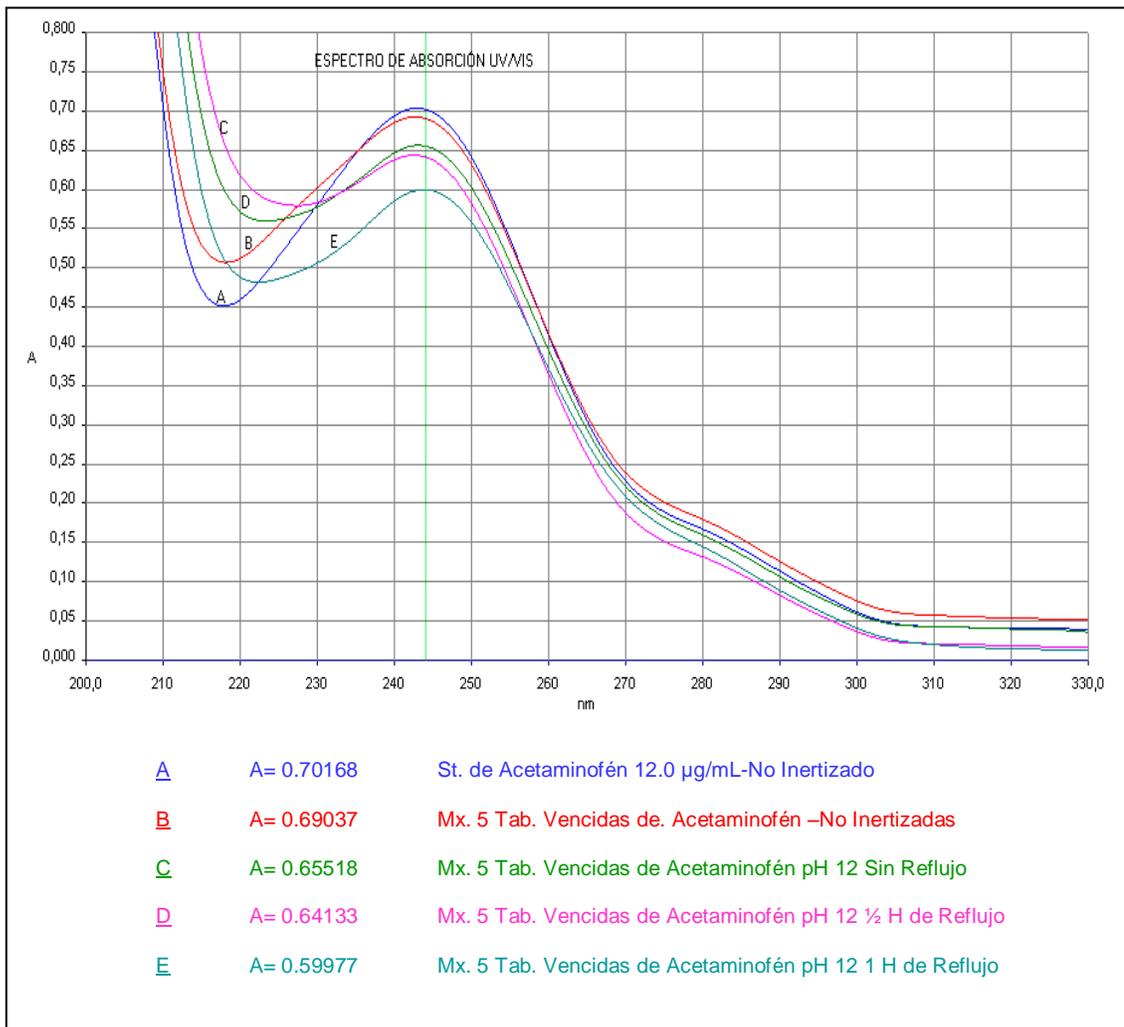


Figura No. 36 Espectro UV/VIS Inertización de Acetaminofén en Tabletas Vencidas con Hidróxido de Sodio 20 % a pH 12

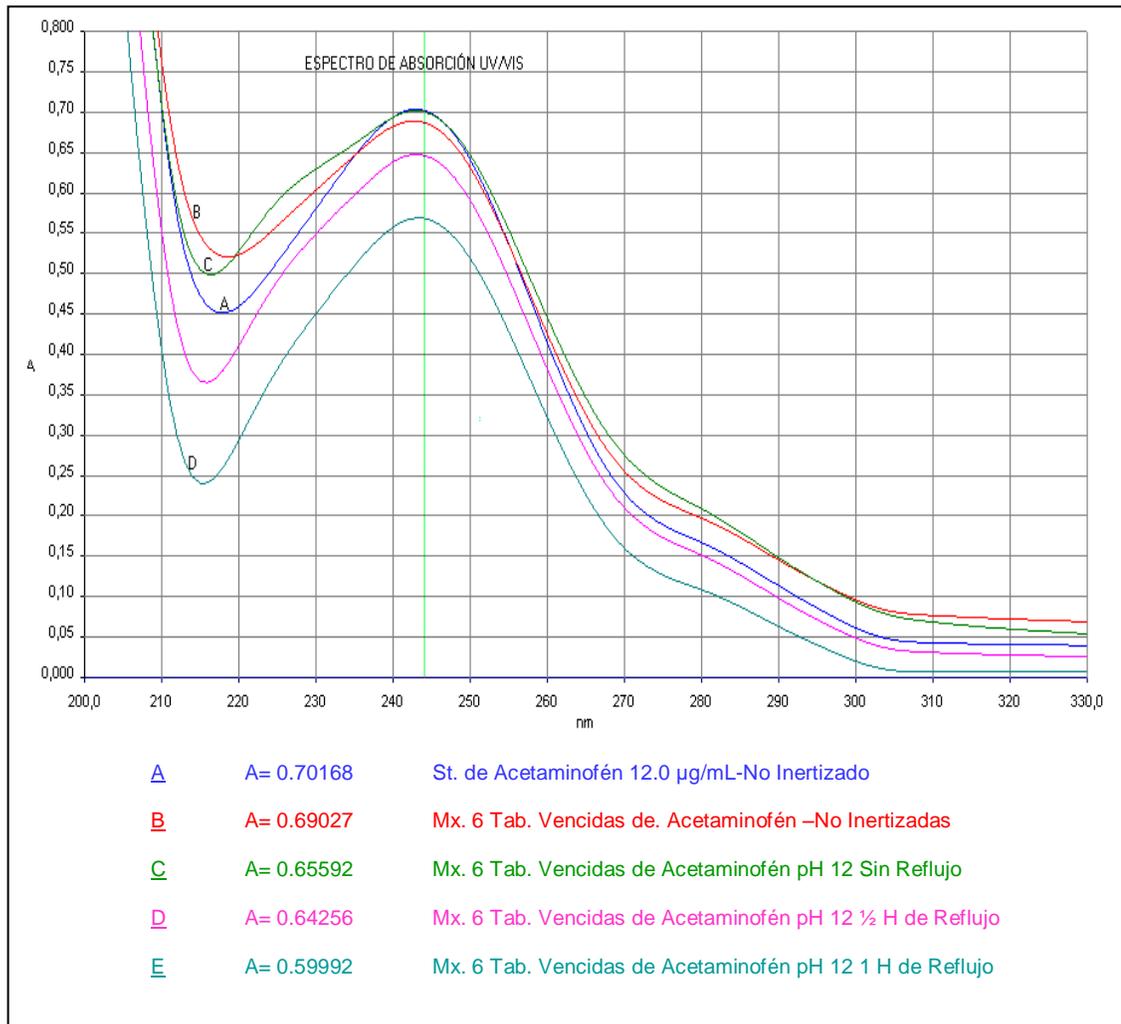


Figura No. 37 Espectro UV/VIS Inertización de Acetaminofén en Tabletas Vencidas con Hidróxido de Sodio 20 % a pH 12

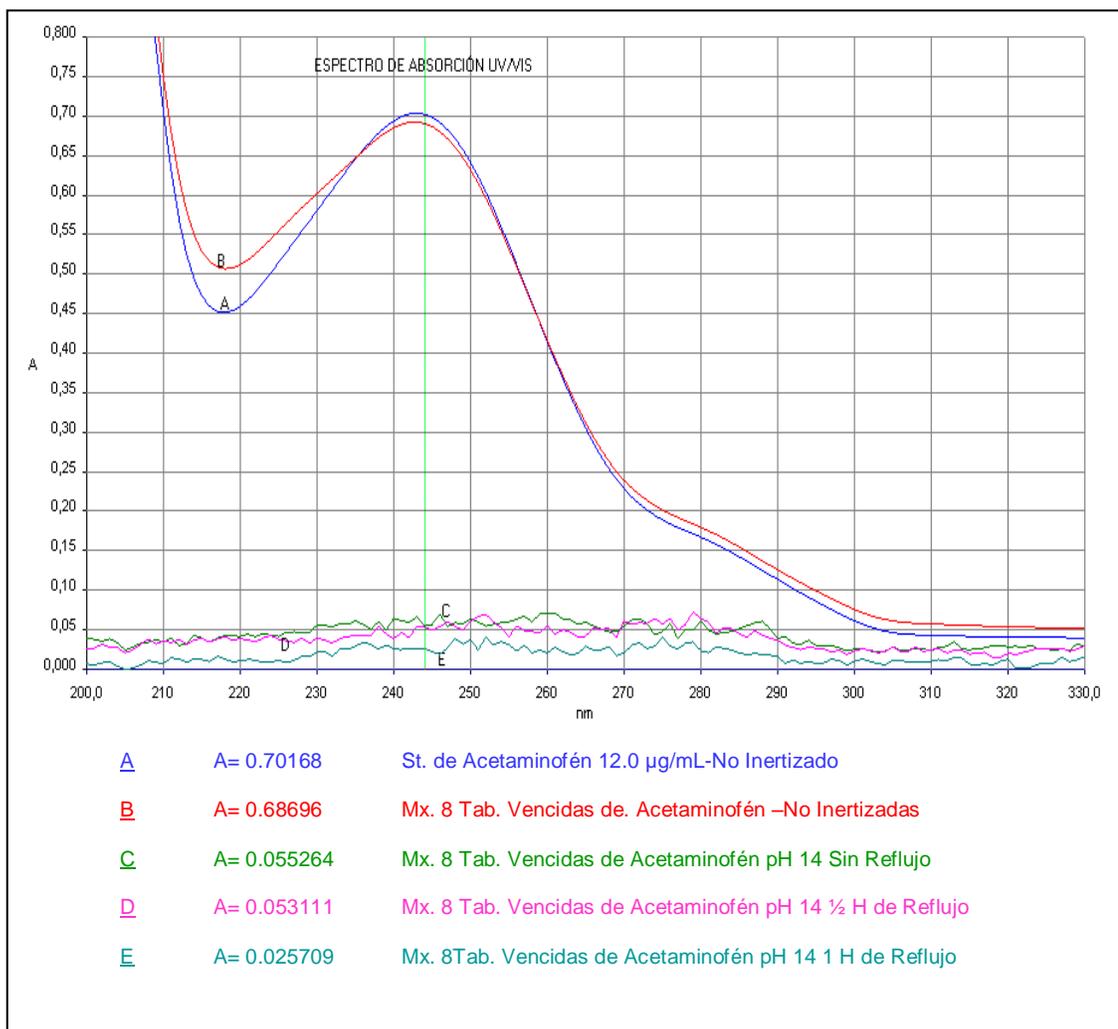


Figura No. 38 Espectro UV/VIS Inertización de Acetaminofén en Tabletas Vencidas con Hidróxido de Sodio 20 % a pH 14

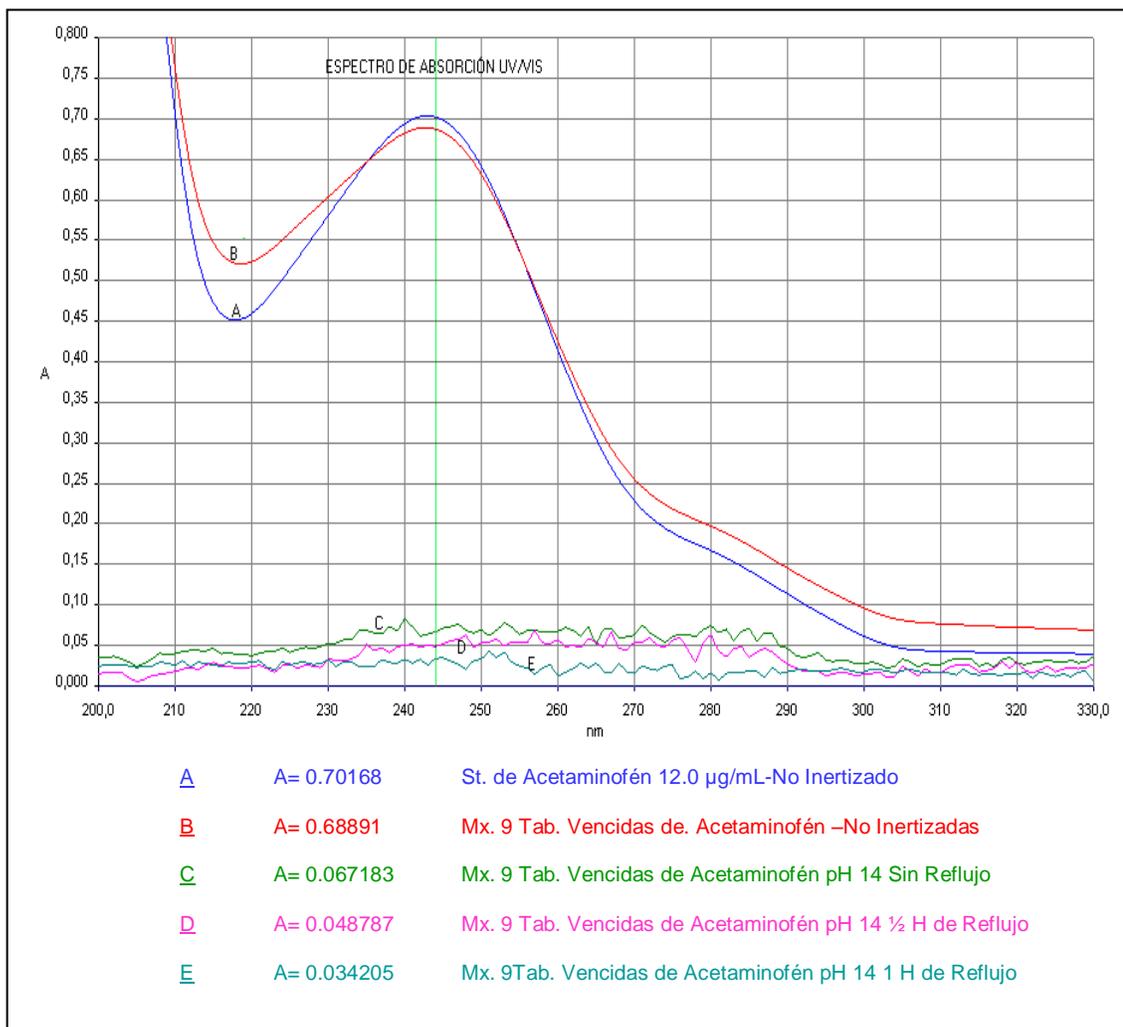


Figura No. 39 Espectro UV/VIS Inertización de Acetaminofén en Tabletas Vencidas con Hidróxido de Sodio 20 % a pH 14