

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



Universidad de El Salvador
Hacia la libertad por la cultura

**INERTIZACION POR MEDIO DEL METODO DE HIDROLISIS
A LOS ANTIBIOTICOS VENCIDOS DE LOS SUB-GRUPOS:
BETALACTAMICOS, QUINOLONAS, MACROLIDOS Y TETRACICLINAS.**

**TRABAJO DE GRADUACION PRESENTADO POR:
SILVIA NOEMY GARCIA ECHEVERRIA
FATIMA SCARLETT PAREDES CASTILLO**

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

AGOSTO 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 GESTION AMBIENTAL

MSc. Cecilia Haydeé Gallardo de Velásquez

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

MSc. Rocio Ruano de Sandoval

DOCENTE DIRECTORA

MSc. Sonia Maricela Lemus Martínez

AGRADECIMIENTOS

A Dios Todopoderoso primordialmente, por darnos vida y juventud para llegar hasta esta etapa de nuestras vidas, por darnos sabiduría y entendimiento para culminar nuestra carrera.

A nuestro docente director: MSc. Sonia Maricela Lemus, por saber guiarnos para culminar este trabajo de graduación, por impulsarnos a continuar y seguir adelante y por sobre todo por su apoyo incondicional en todo momento.

Al Lic. Guillermo Quiñones y al personal del Manejo Integral de Desechos Sólidos (MIDES), por la ayuda brindada a este proyecto.

A las siguientes instituciones y sus representantes: Laboratorios BAYER, Sr. Gabriel Civina, Consejo Superior de Salud Pública, Lic. Elías Daniel Quinteros y a Laboratorios BONIMA, por haber confiado en nosotras y en este proyecto, y habernos brindado de su apoyo en el momento que lo necesitábamos.

Al Dr. Néstor Orellana y a la Escuela de Química de la Facultad de Ciencias Naturales de la Universidad de El Salvador, por su tiempo y la ayuda brindada durante el desarrollo de este trabajo de graduación. Al comité de trabajo de graduación Licda. Odette Rauda Acevedo, MSc. Rocío Ruano de Sandoval y Licda. Cecilia Gallardo de Velázquez, por el aporte, la paciencia, el esmero y la buena voluntad para ayudarnos a culminar.

SILVIA NOEMY GARCIA ECHEVERRIA

FATIMA SCARLETT PAREDES CASTILLO

DEDICATORIA

A Dios Todopoderoso especialmente por darme la oportunidad de vivir y guiar mis pasos, por confortarme al decir que “Todo lo puedo en Cristo que me fortalece” (Filipense 4,13), a **Mi madre La Virgen María Santísima**, por interceder por mi en todo momento para que culminara esta carrera.

A mi Padre, José Luis Paredes Molina porque ha sido mi principal sostén en toda mi vida, por saberme guiar e instruir con ese amor, sabiduría y paciencia que solo proviene de Dios, porque siempre ha estado cuando más lo necesito.

A mi Madre, Fátima Castillo de Paredes, por su incomparable entrega y amor para conmigo en todo momento desde que nací, por llevarme a las manos de Dios y de la Virgen María, por sus oraciones y por sobre todo por su gran esfuerzo durante todos estos años para que yo fuese una mujer de bien.

A mis hermanos, José Luis Paredes Castillo y Elvia Berenice Paredes Castillo, que aunque siendo menores que yo siempre han estado conmigo apoyándome, animándome, y orando por mí para salir adelante y culminar con esta carrera.

A Cristian Armando Mejía Ramos, por su amor y su apoyo incondicional como amigo, por su entrega sin esperar nada a cambio, por siempre animarme a seguir adelante poniendo mi mirada solamente en Dios.

A mi compañera de Tesis, Silvia Noemy García Echevarría, por su amistad durante todos estos años.

FATIMA SCARLETT PAREDES CASTILLO

DEDICATORIA

A Dios Todopoderoso por ser el amigo que nunca falla, por haberme permitido culminar satisfactoriamente mi carrera y porque está conmigo en todo momento

Mi madre La Virgen María Santísima, por ser mi apoyo incondicional en las buenas y las malas, y por llevarme siempre hacia su único hijo, nuestro Señor Jesucristo.

A mi Madre, María Esperanza Echeverría, por amarme y velar por mí siempre, por ser un ejemplo de valentía y demostrarme que cuando se va de la mano con Dios y se tiene voluntad para luchar, todo es posible.

A mi abuelito, Manuel de Jesús Echeverría, por que ha sido y seguirá siendo un padre para mi, y me ha brindado todo su apoyo y confianza a lo largo de estos años.

A mi abuelita, Margarita Segovia de Echeverría, porque desde el cielo se que ruega a Dios por mí para que no desmaye en esta lucha constante.

A mi hermana, Nathaly Esperanza Echeverría, que a pesar de su corta edad ha sabido ser una buena hermana y amiga siempre.

A Luis Ismael Pérez y mis queridos hermanos en Cristo, por llevarme en sus oraciones, apoyarme en las adversidades, brindarme su cariño, comprensión, amor y amistad.

A mi compañera de Tesis, Fátima Scarlett Paredes, por su amistad durante todos estos años.

SILVIA NOEMY GARCIA ECHEVERRIA

INDICE

	Página
Resumen	
Capítulo I	
1.0 Introducción	xxvi
Capítulo II	
2.0 Objetivos	
Capítulo III	
3.0 Marco Teórico	31
3.1 Definición de medicamento	31
3.2 Medicamentos vencidos	31
3.3 Definición de la fecha de expiración	32
3.4 Daños que causan al ecosistema los medicamentos vencidos	32
3.5 Definición de antibiótico	35
3.6 Riesgos que conllevan los antibióticos vencidos para la salud y y para el medio ambiente	35
3.7 Clasificación de los antibióticos según el cuadro básico de Medicamentos El Salvador del M.S.A.S.	37
3.7.1 Por su origen	37
3.7.2 Por el espectro de acción	37
3.7.3 Por su estructura química	37
3.8 Antibióticos a experimentar según su estructura química	39
3.9 Antibióticos del subgrupo de los Beta-lactámicos	39
3.9.1 Ampicilina	41

3.10 Antibióticos del subgrupo de los Macrólidos	42
3.10.1 Estearato de Eritromicina	43
3.11 Antibióticos del subgrupo de las Quinolonas	45
3.11.1 Ciprofloxacina	46
3.12 Antibióticos del sub grupos de las Tetraciclinas	47
3.12.1 Clorhidrato de Tetraciclina	48
3.13 Clasificación de los residuos según la Organización Mundial de la Salud (OMS)	50
3.14 Métodos de tratamiento de medicamentos vencidos	51
3.15 Definición de hidrólisis	52
3.15.1 Hidrólisis ácida y básica de ésteres	54
3.15.2 Hidrólisis de amidas	55
3.15.3 Hidrólisis de acetales	55
3.15.4 Hidrólisis de halogenuro de ácidos	56
3.15.5 Reacción de oxidación	56
3.16 Fundamento de la espectrofotometría UV-VIS	57
3.16.1 Metodología del sistema UV-VIS	57
3.16.2 Aplicación de la Espectrofotometría UV-VIS	58
3.17 Fundamento de pruebas de color con indicadores químicos ácido – base	58
Capítulo IV	
4.0 Diseño metodológico	61

4.1 Tipo de estudio	61
4.2 Investigación bibliográfica	61
4.3 Investigación de campo	61
4.3.1 Universo	61
4.3.2 Muestra	62
4.4 Parte experimental	63
4.4.1 Tratamiento por hidrólisis básica de antibióticos Beta Lactámicos: Ampicilina 1000mg (polvo para solución inyectable).	65
4.4.1.1 Preparación de la muestra no vencida de Ampicilina inyectable 1000mg sin hidrolizar.	66
4.4.1.2 Tratamiento de la muestra no vencida de Ampicilina inyectable por hidrólisis básica.	66
4.4.1.3 Preparación de la muestra vencida de Ampicilina inyectable sin hidrolizar.	66
4.4.1.4 Tratamiento de la muestra vencida de Ampicilina inyectable por hidrólisis básica.	67
4.4.1.5 Preparación de la dilución de materia prima de Ampicilina	67
4.4.1.6 Procedimiento de comprobación colorimétrico para muestras no hidrolizadas de Ampicilina inyectable 1000mg (muestras vencidas y no vencidas).	68

4.4.1.7 Procedimiento de comprobación colorimétrico para muestras hidrolizadas de Ampicilina 1000mg (muestras vencidas y no vencidas).	68
4.4.2 Tratamiento por hidrólisis ácida de antibióticos	69
Macrólidos: tabletas de Estearato de Eritromicina de 500mg	
4.4.2.1 Preparación de la muestra no vencida de tabletas de Estearato de Eritromicina 500mg sin hidrolizar.	69
4.4.2.2 Tratamiento de la muestra no vencida de tabletas de Estearato de Eritromicina 500mg por hidrólisis ácida	70
4.4.2.3 Preparación de la muestra vencida de Estearato de Eritromicina sin hidrolizar.	70
4.4.2.4 Tratamiento de la muestra vencida de Estearato de Eritromicina 500mg por hidrólisis ácida.	70
4.4.2.5 Preparación de la dilución de materia prima de Estearato de Eritromicina.	71
4.4.2.6 Procedimiento colorimétrico para muestras no hidrolizadas de tabletas de Estearato de Eritromicina 500mg (Muestras vencidas y no vencidas).	71
4.4.2.7 Procedimiento colorimétrico para muestras hidrolizadas de tabletas Estearato de Eritromicina de 500mg. (Muestras vencidas y no vencidas)	72
4.4.3 Tratamiento por hidrólisis ácida de antibióticos Quinolonas:	72

tabletas de Ciprofloxacina 500mg.	
4.4.3.1 Preparación de la muestra no vencida de Tabletas de Ciprofloxacina 500mg sin hidrolizar.	73
4.4.3.2 Tratamiento de la muestra no vencida de Ciprofloxacina 500mg por hidrólisis ácida.	73
4.4.3.3 Preparación de la muestra vencida de tabletas de Ciprofloxacina 500mg sin hidrolizar	74
4.4.3.4 Tratamiento de la muestra vencida de tabletas de Ciprofloxacina 500mg por hidrólisis ácida	74
4.4.3.5 Preparación de la dilución de materia prima de Ciprofloxacina.	74
4.4.3.6 Procedimiento colorimétrico para muestras no hidrolizadas de Ciprofloxacina 500mg (Muestras vencidas y no vencidas).	75
4.4.3.7 Procedimiento colorimétrico para muestras hidrolizadas de Ciprofloxacina 500mg.	75
4.4.4 Tratamiento por hidrolisis básica-oxidativa de antibióticos	76
Tetraciclinas: cápsulas de Clorhidrato de Tetraciclina 500mg	
4.4.4.1 Preparación de la muestra no vencida de cápsulas de Clorhidrato de Tetraciclina 500mg sin hidrolizar	76
4.4.4.2 Tratamiento de la muestra no vencida de Clorhidrato de Tetraciclina 500mg por hidrólisis básica – oxidación	77

4.4.4.3 Preparación de la muestra vencida de cápsulas Clorhidrato de Tetraciclina 500mg sin hidrolizar.	77
4.4.4.4 Tratamiento de la muestra vencida de cápsulas de Tetraciclina 500mg por oxidación.	78
4.4.4.5 Preparación de la dilución de materia prima de Clorhidrato de Tetraciclina	78
4.4.4.6 Procedimiento colorimétrico para muestras no de Tetraciclina 500mg (vencidas y no vencidas).	78
4.4.4.7 Procedimiento colorimétrico para muestras hidrolizadas de cápsulas de Clorhidrato de Tetraciclina 500mg	78

Capitulo V

5.0 Resultados y discusión de resultados	80
5.1 Antibióticos Beta-lactámicos: Ampicilina inyectable 1000mg	81
5.1.1 Comparación de resultados de los espectros ultravioleta de Ampicilina teórico con el espectro UV de materia prima.	81
5.1.2 Comparación de resultados de los espectros ultravioleta de materia prima de Ampicilina y Ampicilina no vencida sin hidrolizar	82
5.1.3 Comparación de los espectros UV de Ampicilina no vencidas sin hidrolizar y la hidrolizada a pH 14	82
5.1.4 Comparación de los espectros UV de materia prima de Ampicilina y Ampicilina vencida sin hidrolizar.	83

5.1.5 Comparación de resultados de los espectros UV	84
Ampicilina vencida sin hidrolizar e hidrolizada a pH 14	
5.2 Antibióticos Macrólidos: tabletas de Estearato de Eritromicina de 500mg	85
5.2.1 Comparación de resultados de espectro UV de materia prima de Estearato de Eritromicina con espectro UV de Estearato de Eritromicina no vencida sin hidrolizar.	86
5.2.2 Comparación de los espectros UV de Estearato de Eritromicina no vencida sin hidrolizar con Estearato de Eritromicina hidrolizada a pH 4.	87
5.2.3 Comparación de los espectros UV de materia prima de Estearato de Eritromicina con la muestra vencida sin hidrolizar	88
5.2.4 Comparación de los espectros UV de materia prima de Estearato de Eritromicina con Estearato de Eritromicina vencida hidrolizada a pH 4	88
5.3 Quinolonas: Tabletas de Ciprofloxacina 500mg	89
5.3.1 Comparación de los espectros UV de Ciprofloxacina teórico, materia prima, no vencida y vencida sin hidrolizar.	90
5.3.2 Comparación de los espectros UV de Ciprofloxacina no vencida sin hidrolizar y Ciprofloxacina no vencida hidrolizada a pH 1	91
5.3.3 Comparación de los espectros UV de materia prima de	92

Ciprofloxacina y Ciprofloxacina vencida hidrolizada a pH 1	
5.4 Tetraciclinas: Cápsulas de Clorhidrato de Tetraciclina 500mg.	93
5.4.1 Comparación del espectro UV de Clorhidrato de Tetraciclina teórico con el espectro UV de materia prima de Clorhidrato de Tetraciclina.	93
5.4.2 Comparación de los espectros UV de materia prima de Clorhidrato de Tetraciclina y Clorhidrato de Tetraciclina no vencida sin oxidar.	94
5.4.3 Comparación de los espectros UV de Clorhidrato de Tetraciclina no vencida sin oxidar con espectros UV de Clorhidrato de Tetraciclina no vencida oxidada a pH 14	95
5.4.4 Comparación de los espectros UV de materia prima de Clorhidrato de Tetraciclina con espectros UV de Clorhidrato de Tetraciclina vencida no hidrolizada.	96
5.4.5 Comparación de los espectros UV de materia prima de Clorhidrato de Tetraciclina con espectros UV de Tetraciclina vencida hidrolizada a pH 14	97
5.5 Resultados y discusión de los procedimientos colorimétricos	98
5.5.1 Resultado de procedimiento colorimétrico de hidrólisis básica con NaOH 2.0N.de inyectable de Ampicilina	98
5.5.2 Resultado de procedimiento colorimétrico de hidrólisis ácida con HCl 2.0N. de Tabletas de Estearato de Eritromicina	99

5.5.3 Resultado de procedimiento colorimétrico de hidrólisis ácida con H_2SO_4 0.5N de Tabletas de Ciprofloxacina	100
5.5.4 Resultado de procedimiento colorimétrico de oxidación con KMNO_4 20% de Cápsulas de Tetraciclina	102
Capitulo VI	
6.0 Conclusiones	104
Capitulo VII	
7.0 Recomendaciones	108
Bibliografía	
Glosario	
Anexos	

INDICE DE TABLAS

Tabla N°		Página
1	Antibióticos a experimentar según su estructura química	39
2	Total de unidades por experimento	62
3	Total de experimentos realizados.	63
4	Resumen general de experimentos para antibióticos vencidos	64
5	Resultado de procedimiento colorimétrico de hidrólisis de Ampicilina	98
6	Resultado de procedimiento colorimétrico de hidrólisis de Eritromicina	99
7	Resultado de procedimiento colorimétrico de hidrólisis de Ciprofloxacina	100
8	Resultado de procedimiento colorimétrico de oxidación de Tetraciclina	102

INDICE DE FIGURAS

Figura N°		Página
1	Estructura base de Betalactamicos	40
2	Reacción de hidrólisis ácida de Penicilinas	41
3	Estructura química de la Ampicilina	41
4	Espectro UV teórico de Ampicilina	42
5	Estructura general para macrólidos	42
6	Estructura química de Estearato de Eritromicina	43
7	Estructura base de las Quinolonas	45
8	Espectro UV teórico de la Ciprofloxacina	47
9	Estructura básica de las Tetraciclinas	47
10	Estructura química del Clorhidrato de Tetraciclina	49
11	Espectro UV teórico del Clorhidrato de Tetraciclina	50
12	Reacción general de hidrólisis ácida y básica de ésteres	54
13	Reacción general de hidrólisis ácida de las amidas	55
14	Reacción general de hidrólisis básica de las amidas	55
15	Región UV-VIS	57
16	Esquema de absorción de muestra en el espectrofotómetro UV- VIS	58
17	Reacción de hidrólisis básica de la Ampicilina	60
18	Reacción de hidrólisis ácida de Estearato de Eritromicina	69
19	Reacción de hidrólisis ácida de Ciprofloxacina	73

Figura N°		Página
20	Reacción de oxidación de Clorhidrato de Tetraciclina	76
21	a) espectro UV teórico de Ampicilina	81
	b) espectro UV de materia prima de Ampicilina sin degradar	
22	a) espectro UV de materia prima de Ampicilina sin degradar	82
	b) espectro UV de Ampicilina no vencida sin hidrolizar	
23	a) espectro UV de Ampicilina no vencida sin hidrolizar	83
	b) espectro UV de Ampicilina no vencida hidrolizada a pH 14	
24	a) espectro UV de materia prima de Ampicilina	84
	b) espectro UV de Ampicilina vencida sin hidrolizar	
25	a) espectro UV de Ampicilina vencida sin hidrolizar	85
	b) espectro UV de Ampicilina vencida hidrolizada a pH 14	
26	a) espectro UV de Materia prima de Eritromicina	86
	b) espectro UV de Eritromicina no vencida sin hidrolizar	
27	a) espectro UV de Estearato de Eritromicina no vencida	87
	sin hidrolizar, b) espectro UV de Estearato de Eritromicina	
	no vencida hidrolizada a pH 4	
28	a) espectro UV de Materia prima de Eritromicina	88
	b) espectro UV de Estearato de Eritromicina vencida sin hidrolizar	
29	a) espectro UV de Materia prima de Eritromicina	89
	b) espectro UV de Estearato de Eritromicina	
	vencida hidrolizada a pH 4	

Figura N°		Página
30	a) espectro UV teórico de Ciprofloxacina en medio ácido	90
	b) espectro UV de materia prima de Ciprofloxacina sin hidrolizar	
	c) espectro UV de Ciprofloxacina no vencida sin hidrolizar	
	d) espectro UV de Ciprofloxacina vencida sin hidrolizar	
31	a) espectro UV de Ciprofloxacina no vencida sin hidrolizar	91
	b) espectro UV de Ciprofloxacina no vencida hidrolizada a pH 1	
32	a) espectro UV de materia prima de Ciprofloxacina sin hidrolizar	92
	b) espectro UV de Ciprofloxacina vencida hidrolizada a pH 1	
33	a) espectro UV teórico de Tetraciclina en medio básico	93
	b) espectro UV de materia prima de Tetraciclina sin inertizar	
34	a) espectro UV de materia prima de Tetraciclina sin inertizar	94
	b) espectro UV de Tetraciclina no vencida sin oxidar	
35	a) espectro UV de Tetraciclina no vencida sin oxidar	95
	b) espectro UV de Tetraciclina no vencida oxidada a pH 14	
36	a) espectro UV de materia prima de Tetraciclina sin inertizar	96
	b) espectro UV de Tetraciclina vencida sin inertizar	
37	a) espectro UV de Tetraciclina vencida sin inertizar	97
	b) espectro UV de Tetraciclina vencida oxidada a pH 14	
38	Estructura química de las dioxinas	

INDICE DE ANEXOS

Anexo N°

- 1 Cálculos
- 2 Condiciones experimentales óptimas de tratamiento
Condiciones experimentales del procedimiento de hidrólisis para Ampicilina inyectable.
Condiciones experimentales del procedimiento de hidrólisis para tabletas de Eritromicina.
Condiciones experimentales del procedimiento de hidrólisis para tabletas de Ciprofloxacina.
Condiciones experimentales del procedimiento de hidrólisis para capsulas de Tetraciclina.
- 3 Información general de las muestras experimentadas
Información de las muestras vencidas experimentales.
Información general de las materias primas experimentadas
Información de las muestras no vencidas experimentadas
- 4 Listado de materiales, equipo y reactivos.
- 5 Preparación de reactivos
- 6 Nombres comerciales con los que se conocen en El Salvador las muestras experimentadas

Anexo N°

- 6 Nombres comerciales de la Ampicilina en El Salvador
- Nombres comerciales de la Eritromicina en El Salvador
- Nombres comerciales de la Ciprofloxacina en El Salvador
- Nombres comerciales de la Tetraciclina en El Salvador
- 7 Guía para la selección de muestras

ABREVIATURAS (5, 8,13, 21)

°C:	Grados Celsius
CONACYT:	Centro Nacional de Ciencia y Tecnología
CSSP:	Consejo Superior de Salud Pública
COPs :	Compuestos orgánicos persistentes
DSH:	Desechos Sólidos Hospitalarios
HCl:	Ácido clorhídrico
H₂SO₄:	Ácido sulfúrico
KMNO₄:	Permanganato de potasio
MIDES:	Manejo Integral de Desechos Sólidos
NaOH:	Hidróxido de sodio
N :	Normalidad
nm:	Nanómetros
OMS:	Organización Mundial de la Salud
OPS:	Organización Panamericana de la Salud
PCBs :	Bifenilos policlorados
pH:	Potencial de iones de hidrógeno
P/V:	Peso / volumen
UV-VIS:	Ultravioleta – Visible

RESUMEN

En El Salvador el único método de tratamiento aprobado para el descarte de medicamentos vencidos es la incineración, método que genera graves problemas de contaminación y daños a la salud humana.

Como una alternativa a la incineración el presente trabajo tiene como propósito inertizar por métodos químicos de hidrólisis ácida, básica y oxidación según corresponda, a los antibióticos vencidos de los siguiente sub-grupos: beta-lactámicos (Ampicilina en polvo para solución inyectable); macrólidos (Estearato de Eritromicina, tabletas); Quinolonas (Ciprofloxacina, tabletas) y Tetraciclinas (Clorhidrato de Tetraciclina en cápsulas). La inertización química se verificó comparando los espectros ultravioleta y reacciones de color de cada muestra de antibiótico vencido tratado, con su respectiva materia prima y muestra de antibiótico sin vencer.

Se concluye que los métodos más efectivos para inertizar, la Ampicilina es por hidrólisis básica a pH 14, con NaOH 2.0 N y calentamiento a 100°C; el Estearato de Eritromicina se degradó por hidrólisis ácida con HCl 2.0 N a pH 4 , y calentamiento a 100°C por 35 minutos; la Ciprofloxacina por hidrólisis ácida a pH 1 con H₂SO₄ 0.05 N y calentamiento por una hora a 90° C, y la Tetraciclina se inertizó por oxidación con KMNO₄ 20% en medio básico a pH 14 a 100° C por dos horas de reflujo. La inertización se visualiza mejor por espectroscopia UV y en menor proporción con los métodos de reacciones de color. Por lo que se recomienda aplicar los procedimientos de inertización, planteados en este

trabajo de graduación para los siguientes antibióticos vencidos: Ampicilina en inyectable, tabletas de Estearato de Eritromicina y tabletas de Ciprofloxacina; e inertización por oxidación para cápsulas de Tetraciclina, en sustitución de la incineración después de una previa investigación de los productos de degradación generados por la inertización.

CAPITULO I
INTRODUCCION

1. INTRODUCCION

En El Salvador antes de 1991, la basura hospitalaria, entre ellos los medicamentos vencidos, se disponía sin mínimas prácticas sanitarias y sin ningún tratamiento, junto con la basura municipal común del gran San Salvador, siendo el ex botadero de Mariona el único sitio final para su confinamiento ⁽¹⁹⁾.

Los medicamentos vencidos específicamente los antibióticos son considerados por la OMS como desechos peligrosos para la salud y el medio ambiente ⁽⁶⁾. En El Salvador, a la fecha, no existen normas para el tratamiento de medicamentos vencidos y el único tratamiento permitido y legal es la incineración; considerada por el Convenio de Estocolmo como el menos apropiado por la cantidad de sustancias tóxicas y cancerígenas que genera ⁽⁶⁰⁾.

Existe mucha información teórica sobre los métodos de tratamiento de antibióticos vencidos, muchas instituciones hablan y escriben (a nivel nacional e internacional) que han visto importante darle un tratamiento a los medicamentos vencidos, pero estas investigaciones se quedan a nivel de teoría; y no se ha encontrado con certeza un tratamiento comprobado experimentalmente.

Como una alternativa a esta problemática se propuso la inertización, tanto a materia prima como a medicamentos vencidos y no vencidos, por medio químico, utilizando como método la hidrólisis ácida, básica y oxidación según corresponda a los antibióticos de los siguientes grupos: beta-lactámicos

(Ampicilina, polvo para solución inyectable); quinolonas (Ciprofloxacina, tabletas), macrólidos (Estearato de Eritromicina, tabletas) y tetraciclinas (Clorhidrato de Tetraciclina, cápsulas).

Los métodos de inertización se aplicaron tanto a materia prima como antibióticos vencidos y no vencidos; con el fin de verificar si los métodos de tratamiento propuestos eran o no efectivos; finalmente se verificó la inertización comparando todos estos resultados con ayuda de dos métodos: espectrofotometría UV y por reacciones de virajes de color con indicadores acido-base.

Y de esta manera convertirlos en compuestos menos peligrosos y menos tóxicos; con el fin de integrarlos a un relleno sanitario sin ningún tipo de riesgo.

El estudio experimental se realizó en el laboratorio de Química Orgánica, de las instalaciones de la Facultad de Química y Farmacia de la Universidad de El Salvador, y en la Escuela de Química de la Facultad de Ciencias Naturales, durante los meses de mayo hasta octubre del 2009.

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GENERAL

Inertizar por medio del método de hidrólisis a los antibióticos vencidos de los sub-grupos: beta-lactámicos, quinolonas, macrólidos y tetraciclinas.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

2.2.1 Seleccionar de forma puntual, las muestras de antibióticos vencidos a ensayar de los sub-grupos: beta-lactámicos (Ampicilina, polvo para solución inyectable); quinolonas (Ciprofloxacina, tabletas); macrólidos (Estearato de Eritromicina, tabletas) y tetraciclinas (Clorhidrato de Tetraciclina, cápsulas).

2.2.2 Hidrolizar los siguientes antibióticos vencidos: beta-lactámicos (Ampicilina, polvo para solución inyectable); quinolonas (Ciprofloxacina, tabletas); macrólidos (Estearato de Eritromicina, tabletas) y tetraciclinas (Clorhidrato de Tetraciclina, cápsulas).

2.2.3 Determinar el método de análisis más efectivo para la inertización de muestras de antibióticos vencidos.

2.2.4 Comparar por espectroscopia ultravioleta, las muestras de antibióticos vencidos y no vencidos, tanto hidrolizados y no hidrolizados, con

materia prima valorada como estándar de trabajo.

2.2.5 Verificar la inertización de las muestras de antibióticos a ensayar, por medio del método colorimétrico y espectroscopia de Ultravioleta Visible.

CAPITULO III
MARCO TEORICO

3. MARCO TEORICO

3.1 Definición de medicamento. (4, 5, 39)

Un **medicamento** es un fármaco, principio activo o conjunto de ellos, integrado en una forma farmacéutica y destinado para su utilización en las personas o en los animales, dotado de propiedades para prevenir, diagnosticar, tratar, aliviar o curar enfermedades, síntomas o estados patológicos.

3.2 Medicamentos vencidos.

Los medicamentos vencidos o productos farmacéuticos caducados 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)

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 (4). Es importante identificar que se ha señalado que los residuos de medicamentos son generados con mayor frecuencia en la industria farmacéutica, centros de atención de salud, lugares de venta y en mucha menor proporción en los hogares. (4)

De ahí que el objetivo de buscar tratamiento para los medicamentos vencidos, es el de acelerar las reacciones de degradación que se dan de forma natural dentro del sitio de disposición. (17)

3.3 Definición de fecha de expiración o fecha de vencimiento. (3, 5)

Es la fecha que señala el final del período de eficacia del o los principios activos del medicamento y a partir del cual no deben administrarse.

3.4 Daños que causan al ecosistema los medicamentos vencidos

los medicamentos vencidos no representan una grave amenaza para la salud y el medio ambiente si se manipulan correctamente, se almacenan en lugares apropiados y si se eliminan usando métodos ambientalmente adecuados (60). En caso contrario pueden provocar diferentes efectos, entre los que se puede resumir se encuentran:

- i. Causar contaminación del agua potable
- ii. Perjudicar la vida acuática
- iii. Matar microorganismos claves para el ecosistema.
- iv. Bio-acumularse en tejidos de los seres vivos y luego expresar sus propiedades tóxicas.
- v. Provocar cambios en los seres vivos.
- vi. Generar resistencias a microorganismos patógenos.
- vii. Liberar contaminantes cuando son quemados en forma inapropiada.

viii. Pasar a la cadena de distribución informal e ingresar nuevamente al mercado. (10)

Los establecimientos de salud generan miles de toneladas anuales de desechos. Estos poseen una gran complejidad debido a que comprenden, además de desechos comunes, materiales tóxicos, radiactivos e infecciosos. Sumado a esto, las cantidades que se generan son cada vez mayores a medida que los países continúan desarrollándose, y la inquietud pública que los impactos por la disposición inadecuada de los mismos tienen en la salud humana está en aumento. Por este motivo, el manejo seguro de los mismos constituye un tema ambiental importante (60).

En América Latina, los métodos de tratamiento y disposición más comunes para estos desechos son la incineración en pequeños hornos o su simple vertido en los basurales; ambas prácticas son sumamente riesgosas y deben cesar. La incineración de estos desechos es una fuente importante de generación y emisión de distintos contaminantes tóxicos, entre los cuales se encuentran dioxinas y furanos. Estas sustancias se encuentran entre los 12 Compuestos Orgánicos Persistentes (COPs) que el Convenio de Estocolmo apunta a eliminar prioritariamente, pues provocan una serie de impactos nocivos para la salud, incluyendo malformaciones congénitas, alteraciones en el sistema inmunológico y hormonal, retraso en el desarrollo y cáncer, entre otros. La

incineración también es una fuente especialmente importante de emisión de mercurio ambiental (59, 60).

La liberación de estas sustancias al ambiente se da a través de emisiones gaseosas, líquidas y sólidas en todas las plantas de incineración, incluso en aquellas que utilizan tecnología de punta. La colocación de filtros en la chimenea de los incineradores no evita la emisión de dioxinas y furanos. Por su parte, organismos internacionales como la organización Mundial de la Salud (OMS) comienzan a manifestar mayor apoyo a las investigaciones sobre tecnologías alternativas (59)

Existen alternativas más limpias y seguras que combinadas con procedimientos de segregación reducción en la generación, reciclaje, compostaje, sustitución de materiales tóxico, permiten tratar los desechos bio-infecciosos sin necesidad de incinerarlos; es así que la eliminación de la incineración de los desechos de establecimientos de salud es posible y necesaria.

En la mayoría de los países de América Latina existe muy poca información sobre el impacto en la salud por la exposición a los desechos procedentes de establecimientos de salud (60).

Con la entrada en vigencia del Convenio de Estocolmo sobre Compuestos Orgánicos persistentes, los gobiernos que lo ratificaron deben elaborar planes nacionales para avanzar hacia las metas del mismo, que para los COPs de

producción no intencional (dioxinas, furanos, bifenilos policlorados o PCBs y hexaclorobenceno o HCB) son la reducción continua y progresiva y, en los casos que sea viable, la eliminación definitiva (59).

3.5 Definición de antibiótico. (26, 27,33)

Un antibiótico es una sustancia química producida por un ser vivo o derivado sintético de ello que a bajas concentraciones mata , por su acción bactericida, o impide el crecimiento, por su acción bacteriostática; de ciertas clases de microorganismos sensibles, y que por su efecto, se utiliza en medicina humana, animal u horticultura para tratar una infección provocada por dichos gérmenes. Normalmente un antibiótico es un agente inofensivo para el huésped, aunque ocasionalmente puede producirse una reacción adversa al medicamento o puede afectar a la flora bacteriana normal del organismo. Se espera que la toxicidad de los antibióticos sea superior para los organismos invasores que para los animales o los seres humanos que los hospedan.

3.6 Riesgo que conllevan los antibióticos vencidos para la salud y para el medio ambiente

Los antibióticos como grupo terapéutico de estudio clave en esta investigación se afirma que además de los efectos deseados pueden causar alergias, disbacteriosis (eliminación de bacterias de presencia deseable en el organismo), sobre-crecimientos (eliminar alguna bacteria pero permitir el

crecimiento de otras o de hongos), resistencias (las bacterias pueden hacerse resistentes a los antibióticos). (12)

La industria farmacéutica de Estados Unidos y gran cantidad de países europeos emplean como tratamiento convencional la incineración de sus residuos y medicamentos caducos utilizan la incineración para deshacerse de sus medicamentos caducos no siendo esta opción la más aceptable; debido a que se ha comprobado que existen diversas desventajas asociadas a la incineración de residuos como: Emisiones contaminantes, tanto al aire como a otros medios; altos costos económicos y laborales; pérdida de energía; insustentabilidad e incompatibilidad con otros sistemas de manejo de residuos. (60)

Las dioxinas son el contaminante más conocido asociado a los incineradores. Causan una gran variedad de problemas en la salud, incluyendo cáncer, daños al sistema inmunológico, y problemas reproductivos y en el desarrollo. Las dioxinas se biomagnifican, lo que significa que pasan a través de la cadena alimentaria desde la presa al predador, concentrándose en los productos a base de carne y lácteos y, finalmente, en los humanos. Las dioxinas son de particular interés porque están por todas partes presentes en el medio ambiente (y en los humanos) a niveles que han demostrado causar problemas en la salud, lo que implica que la población entera está sufriendo sus efectos ahora. En todo el mundo, los incineradores son la fuente primaria de dioxinas. (60)

Otros contaminantes de interés emitidos por los incineradores incluyen a otros hidrocarburos halogenados (que no son las dioxinas); gases ácidos, precursores de la lluvia ácida; efluentes particulados, que deterioran las funciones pulmonares; y gases del efecto invernadero. Sin embargo, la caracterización de las emisiones contaminantes de los incineradores se halla aún incompleta, y muchos compuestos aún no identificados están presentes en las emisiones al aire y en las cenizas. (9, 59, 60)

3.7 Clasificación de los antibióticos según el cuadro básico de El Salvador del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social (15, 18)

Estos se clasifican por:

3.7.1 Por su origen:

Biológicos, semi-sintéticos y sintéticos. (15)

3.7.2 Por el espectro de acción:

Bacteriostático y Bactericida. (15)

3.7.3 Por su estructura química: (18)

Aminoglucósidos

Amikacina (Sulfato)

Gentamicina (Sulfato)

Beta-lactámicos

Amoxicilina

Ampicilina (Sódica)*

Cefazolina (Sódica)

Cefadroxilo

Ceftazidima (Pentahidratado)

Ceftriaxona (Sódica)

Dicloxacilina (Sódica)

Oxacilina (Sódica)

Penicilina G (Benzatínica)

Penicilina G (Procaínica + Sódica)

Penicilina G (Sódica)

Beta--lactámicos con inhibidores de beta-lactamasas

Amoxicilina + Acido Clavulanico (Clavulariato de potasio)

Ampicilina (Sodica) + Sulbactam (Sodico)

Beta-lactámicos carbapenémicos

Imipenem (Anhidro) + Cilastatina (Sodica)

Fenicoles

Cloranfenicol (Succinato sodico).

Lincosamidas

Clindamicina (Clorhidrato de palmitato)

Clindamicina (Clorhidrato)

Clindamicina (Fosfato)

Macrolidos

Eritromicina (Etil Succinato o Estearato)*

Claritromicina

Quinolonas

Ciprofloxacina (Clorhidrato)*

Norfloxacina

Sulfonamidas

Trimetoprin + Sulfametoxazol *

Tetraciclinas

Doxiciclina (Monohidrato o Hiclato)

Tetraciclina clorhidrato.*

Glucopéptidos

Vancomicina (Clorhidrato).

3.8 Antibióticos a experimentar según su estructura química.

Tabla No. 1: Antibióticos a experimentar según su estructura química.

Grupo terapéutico	Antibióticos
Betalactámicos	Ampicilina
Macrolidos	Eritromicina
Quinolonas	Ciprofloxacina
Tetraciclinas	Clorhidrato de Tetraciclina

3.9 Antibióticos del subgrupo de los Beta-lactámicos

Los antibióticos betalactámicos que se obtienen del ácido 6-amino-penicilánico, que se halla constituido por un anillo tiazólico unido a un anillo betalactámico y a una cadena lateral como se presenta en la figura No. 1. (12)

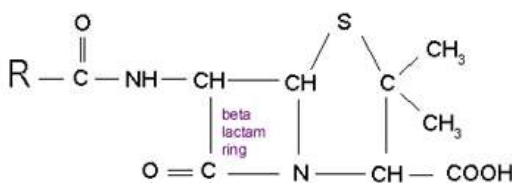


Figura No. 1: Estructura base de beta-lactámicos (42)

Siendo las sustituciones de la cadena lateral (R), las que confieren los diversos tipos de penicilinas semisintéticas y las particularidades de las distintas penicilinas como son: incremento en el espectro antibacteriano, susceptibilidad a las beta-lactamasas y variación en sus propiedades farmacocinéticas. (13)

Las transformaciones del punto de vista clínico se basan en que la acidez gástrica rompe la cadena lateral acídica y abre el anillo lactámico, y por tanto pierde su actividad. La acción de la penicilasa rompe el anillo lactámico y pierde su actividad. También se dice que la hidrólisis de la cadena lateral separa el grupo acilo del ácido 6 aminopenicilánico, en donde la actividad bacteriana se ve disminuida y por tanto es susceptible la apertura del anillo beta lactámicos. (15)

Las investigaciones se han orientado al desarrollo de las penicilinas con las siguientes características:

1. Penicilinas resistentes a hidrólisis ácida
2. Penicilinas resistentes a la penicilasa.
3. Penicilina con espectro más amplio que la penicilina G.

En donde la Ampicilina (aminobencilpenicilina, por su sustitución R) es una penicilina resistente a los ácidos gástricos.

Una de las causas de descomposición de las penicilinas es por hidrólisis ácida, dando una d-metilcisteina, llamada penicilamina y un ácido penaldínico que sufre una descomposición inmediata con descarboxilación, transformándose en un peniloaldehído. (10)

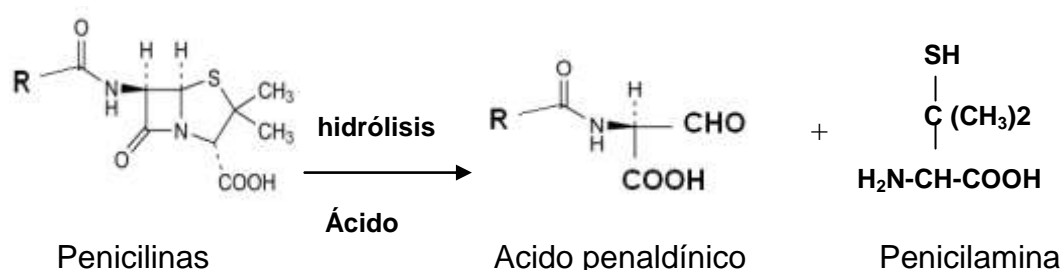


Figura No.2: Reacción de hidrólisis ácida de penicilinas (12)

3.9.1 Ampicilina

La ampicilina es el epímero D(-) de la amino penicilina, beta-lactámico con un grupo fenil. Es un antibiótico de la familia de las penicilinas de amplio espectro. Se usa ampliamente en medicina. Su fórmula molecular es $C_{16}H_{18}N_3O_4S$ y tiene un peso molecular de 349.406 g/mol. (34)

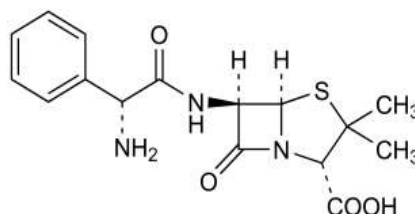


Figura No. 3: Estructura química de la Ampicilina (34)

Es un polvo blanco, cristalino, higroscópico y amorfo. En soluciones acuosas se deteriora el 10% o más en almacenamiento. Su punto de fusión es de 250°C , con descomposición. Soluble 1 en 2 de agua y soluble 1 en 50 de acetona, ligeramente soluble en cloroformo y prácticamente insoluble en éter (25). Con

etanol, la ampicilina sódica forma una dispersión coloidal como gel. Con la prueba de Liebermann se produce una coloración naranja. (25) La figura No. 4 presenta el espectro UV teórico de la Ampicilina cuyas bandas características se encuentran a 257nm, 262nm, 268nm. (7)

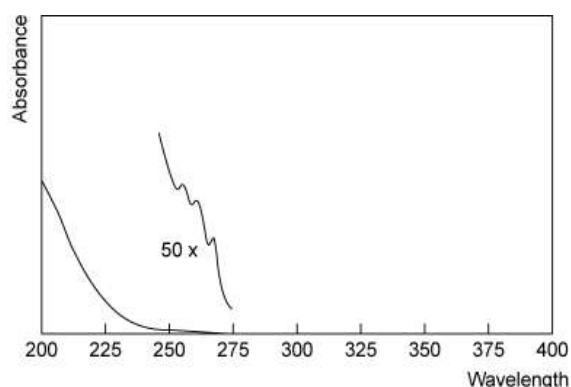


Figura No.4: Espectro Ultravioleta teórico de Ampicilina (7)

3.10 Antibióticos del subgrupo de los Macrólidos (1)

La estructura química de todos los macrólidos consiste en un anillo lactónico macrocíclico unido por uno o más enlaces glucosídicos o desoxiazúcares aminados. El número de átomos de carbono del anillo lactónico permite clasificar los macrólidos en tres grupos: anillo con 14 átomos de carbono, anillo con 15 átomos de carbono y anillo con 16 átomos de carbono. (1)

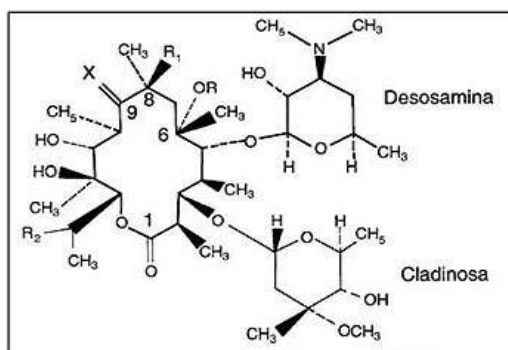


Figura No. 5: Estructura básica para Macrólidos (23)

La Eritromicina es el primer representante de los antibióticos del grupo de los macrólidos. Cuando se extrae con reactivos adecuados del filtrado, el antibiótico se obtiene en forma cristalina como un compuesto básico de color blanco amarillo suave, soluble en agua hasta 2 mg por ml, aunque es muy soluble en alcohol y otros solventes orgánicos como acetona, cloroformo, acetonitrilo y acetato de etilo. (21)

3.10.1 Estearato de Eritromicina

La Eritromicina es una polihidroxiketolactona cuya fórmula molecular es $C_{37}H_{67}NO_{13}$ y su peso molecular es 733, donde cuya estructura química se presenta en la figura No.6. En su molécula hay un aminoazúcar, desosamina y un azúcar sin nitrógeno, que es la cladinosa, unidos ambos a un anillo lactónico macrocíclico. En solución saturada acuosa posee un pH de 9. La absorción máxima de la eritromicina al UV es a 278 nm. (21)

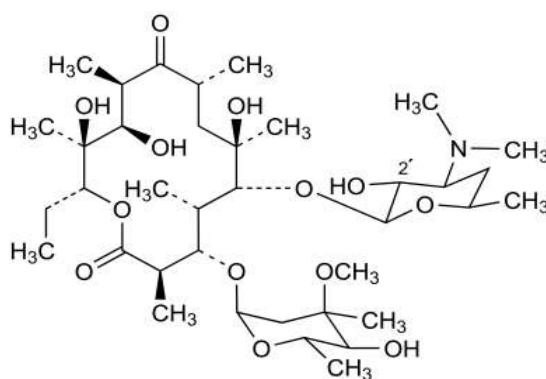


Figura No. 6: Estructura química de Estearato de Eritromicina (36)

Según Haight y Maxwell ⁽¹⁾, la Eritromicina es más activa en un medio moderadamente alcalino pues la sensibilidad de una cepa se aumenta progresivamente cuando se incrementa el nivel de pH de 5,5 a 8,5.

La Eritromicina forma sales con los ácidos, pero ensayos preliminares indican que se inactiva en gran medida a pH bajos.²

En la Farmacopea de Estados Unidos identifica al antibiótico por una reacción en la cual mediante la adición de ácido sulfúrico (H_2SO_4) se desarrolla un color pardo rojizo producto de la hidrólisis con dicho ácido.

Fischbach y Levine ⁽¹⁾ disuelven la Eritromicina en acetona y adicionan ácido clorhídrico (HCl), desarrollándose rápidamente un color que comienza por naranja, cambiando a rojo y finalmente se obtiene un púrpura subido. Si se agita con cloroformo, éste toma color púrpura también.

Kuzel y Woodside plantean un método de absorbancia a 236 nm mediante una hidrólisis suave previa, ácida o básica, las cuales muestran fuerte absorción en ciertas regiones del espectro. Si las soluciones de eritromicina se exponen a condiciones ácidas suaves y luego se someten a hidrólisis alcalina, no tienen el característico aumento de la absorbancia a 236 nm. Las curvas obtenidas cumplen con la Ley de Lambert-Beer en una concentración de 10 a 75 μg . ⁽¹⁾

Los macrólidos contienen en su estructura general un anillo lactónico conformado por 14 a 16 carbonos, unido a un azúcar aminado. Ocasionalmente, algún otro azúcar se anexa a la cadena. La cantidad de carbonos (C) presentes en el anillo lactónico, permite identificar tres subgrupos

de macrólidos. (1) El grupo de 14 átomos de carbono es representado clásicamente por Eritromicina. Las propiedades físico-químicas de Eritromicina son típicas de la familia macrólidos que son: base débil, carácter lipofílico y elevado peso molecular. (1)

3.11 Antibióticos del subgrupo de las Quinolonas

Las quinolonas poseen una estructura común: la 4-oxo-1,4-dihidroquinoleína de la cual derivan las quinolonas fluoradas y no fluoradas. Su núcleo central es el 7-piperazino-4-quinolona, al que incorporándole uno, dos o tres átomos de flúor en su molécula, da lugar a las llamadas 4-fluoroquinolonas (35).

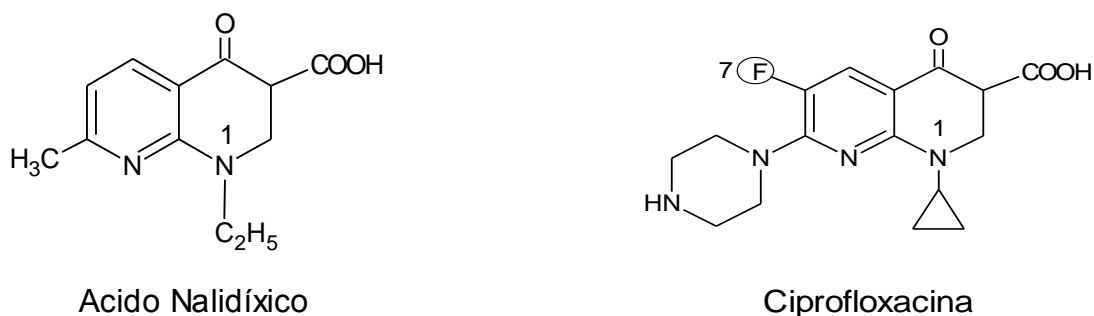


Figura No.7: Estructura base de las quinolonas.

Las quinolonas presentan una estructura básica bicíclica compuesta de un anillo tipo piridona, con un ácido carboxílico libre en posición 3 y un átomo de nitrógeno en posición 1, y un segundo anillo, que puede ser bencénico. (15)

Las quinolonas son fármacos antibacterianos utilizados ampliamente para el tratamiento de infecciones. La primera quinolona usada en clínica, el ácido nalidíxico fue desarrollada en 1962 por Lesher. La actividad antimicrobiana de las quinolonas se debe a la presencia de la porción γ -piridona- β -carboxílica, la

cual es fundamental para su unión a la enzima DNA girasa, enzima responsable del super-enrollamiento negativo del DNA bacteriano y por ende de su sobrevivencia. Las quinolonas de segunda generación (fluoroquinolonas) mejoran su espectro de acción y farmacocinética por medio de modificaciones estructurales, como la introducción de un anillo piperazínico en posición 7, lo que permite una mayor concentración en el sitio de acción. Las fluoroquinolonas pueden experimentar reacciones fotoquímicas que conducen a la pérdida de flúor y a descarboxilaciones, procesos que involucran la formación de especies radicalarias. (52)

La actividad antimicrobiana de las quinolonas depende de los sustituyentes en posición 3 y 4 (γ -piridona- β -carboxílica), por lo tanto, cualquier modificación de estos conduciría a una pérdida de la actividad antimicrobiana. (52)

3.11.1 Ciprofloxacina

Es un medicamento de naturaleza ácida que tiene la siguiente fórmula química $C_{17}H_{18}F_3N_3O_3$ y cuyo peso molecular es de 331,346 g/mol. Son cristales ligeramente amarillentos. Escasamente solubles en agua, poco solubles en ácido acético y metanol, muy poco soluble en alcohol deshidratado y prácticamente insoluble en acetona, en acetonitrilo, en etil acetato, en hexano y en cloruro de metileno. El pH de este medicamento esta entre 3.5 – 4.6 en solución (1:40) y por tanto es estable a este pH. En donde cuya acidez indica que es necesaria la hidrólisis con una base (25). La figura No. 8 muestra el

espectro UV de la Ciprofloxacina donde cuyas bandas características absorben en el UV a 277nm y 315 nm. (23)

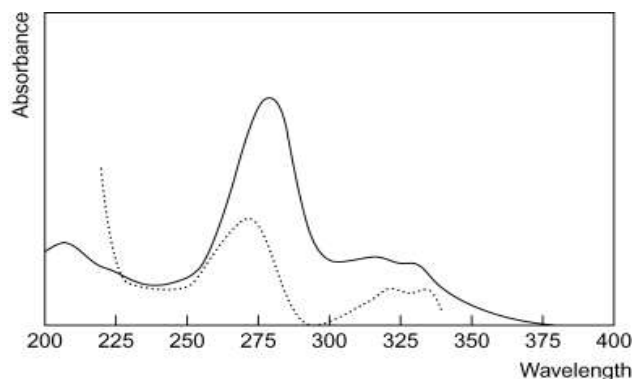


Figura No.8: Espectro ultravioleta teórico de Ciprofloxacina (7)

3.12 Antibióticos del sub grupos de las Tetraciclinas.

Las tetraciclinas constituyen un grupo de antibióticos, unos naturales y otros obtenidos por semisíntesis, que abarcan un amplio espectro en su actividad antimicrobiana. Químicamente son derivados de la naftacenocarboxamida policíclica, núcleo tetracíclico, de donde deriva el nombre del grupo. El desarrollo de las tetraciclinas fue el resultado de una selección sistemática de suelos recogidos en muchas partes del mundo en busca de microorganismos productores de antibióticos, son sustancias derivadas del *St. aerofaciens*. (2, 15)

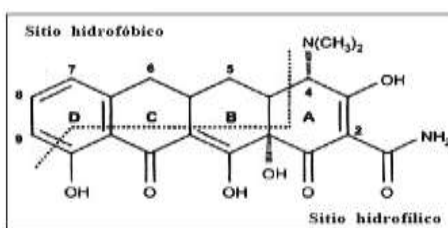


Figura No. 9: Estructura básica de las tetraciclinas (42)

Las tetraciclinas presentan las siguientes propiedades comunes: su carácter anfotérico, que le permite formar sales tanto con ácidos como con bases, en soluciones acuosas neutras se encuentran en forma de zwitterion, el grupo dimetilamino les permite formar sales con los ácidos en exceso, con metales polivalentes forman sales insolubles, forman quelatos estables con metales como calcio, magnesio, hierro; propiedad útil para ser transportadas a su sitio de acción. (2) Presentan fluorescencia a la luz ultravioleta y tienen la capacidad de quelar metales di o trivalentes, como el calcio, manganeso o magnesio. Las tetraciclinas tienden a precipitar en medio alcalino, si se administran con leche, antiácidos o sales de calcio precipitan en forma de quelatos, y la absorción resulta muy reducida. (25)

3.12.1. Clorhidrato de Tetraciclina

La fórmula molecular de la tetraciclina es $C_{22}H_{24}N_2O_8$, donde cuya estructura química se presenta en la figura No.10, con un peso molecular de 444.4 g/mol. Físicamente son cristales amarillos e higroscópicos, además puede cambiar fácilmente su estabilidad con la exposición a la luz, temperaturas altas y variación de humedad, en donde cabe mencionar que según estudios, este principio activo ya establecido en sus formas farmacéuticas puede presentar las siguientes impurezas y productos de degradación:

- 4 - epitetraciclina

- clor-tetraciclina
- anhydrotetraciclina
- 4 - epianhidrotetraciclina

Es de especial importancia el contenido de esta última (4 - epianhidrotetraciclina) por la toxicidad que ejerce a nivel renal. Y ha sido teniendo en cuenta el mencionado efecto tóxico y las limitaciones legales que las autoridades sanitarias de diferentes países han fijado. (22)

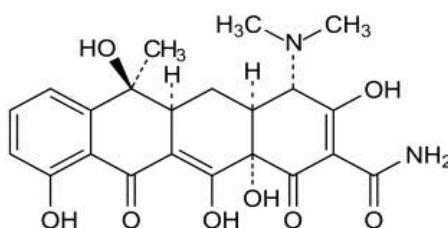


Figura No. 10: Estructura química del Clorhidrato de Tetraciclina (40)

Si el grupo dimetilamino se elimina, el compuesto pierde el 75% de su actividad, este es pues el grupo clave de la actividad de las tetraciclinas. El grupo amídico no tiene requisitos estéricos estrictos, uno de los hidrógenos puede ser sustituido por un radical voluminoso sin modificar la actividad, por ejemplo la Rolitetraciclina, tiene sustituido uno de los hidrógenos del grupo amido por un radical pirrolodonmetilo para obtener un compuesto 250 veces más soluble en agua pero con misma actividad. (24) Según la Farmacopea, la tetraciclina como principio activo se puede identificar fácilmente adicionándole a 0.5mg de tetraciclina, 2 mL de ácido sulfúrico; y se producirá coloración rojo-púrpura, que al adicionarle 1mL de agua la coloración llega a ser amarilla. (23)

El pH oscila entre 3 y 7 en suspensiones acuosas que contengan 10mg/mL La Figura No. 12 presenta el espectro UV de Tetraciclina que se absorbe en el UV a la longitud de onda de 356nm, (23)

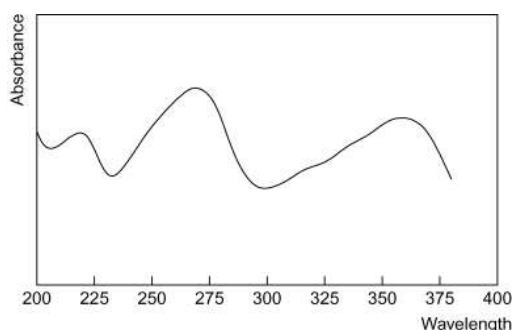


Figura No. 11: Espectro ultravioleta teórico del Clorhidrato de Tetraciclina (7)

3.13 Clasificación de los residuos según la Organización Mundial de la Salud (OMS): (6)

Existen diferentes sistemas de clasificación para la caracterización de los residuos hospitalarios, entre los que cabe mencionar: los de la Organización Mundial de la Salud, la EPA y la clasificación Alemana.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) clasifica los residuos de la siguiente forma:

3.13.1 Residuos generales.

Todos los residuos no peligrosos, similares por su naturaleza a los residuos domésticos.

3.13.2. Residuos patológicos.

Tejido, órganos, partes del cuerpo, fetos humanos y cadáveres de animales, así como sangre y fluidos corporales.

3.13.3. Residuos radiactivos.

Sólidos, líquidos y gases de procedimientos de análisis radiológicos, tales como las pruebas para la ubicación de tumores.

3.13.4 Residuos químicos.

Incluye los peligrosos-tóxicos, corrosivos, inflamables, reactivos o genotóxicos (capaces de alterar materiales genéticos) o no peligrosos.

3.13.5. Residuos infecciosos.

Aquellos que contienen patógenos en cantidad suficiente para representar una amenaza seria, tales como cultivos de laboratorio, residuos de cirugía y autopsias de pacientes con enfermedades infecciosas, desechos de pacientes de salas de aislamiento o de la unidad de diálisis de residuos asociados con animales infectados.

3.13.6 Objetos punzo cortantes: Cualquier artículo que pueda causar corte o punción (especialmente agujas o navajas).

3.13.7 Residuos farmacéuticos.

Aquellos medicamentos vencidos, derramados o contaminados.

3.14 Métodos de tratamiento de medicamentos vencidos. ⁽⁴⁾

La descomposición de un medicamento se da más por reacciones con agentes inertes del ambiente, como el agua, el oxígeno o la luz; que por la acción de otros agentes activos, siendo la duración de estas en el término de meses o años.

Entre los diversos métodos de descomposición son los siguientes:

- a) Solvólisis: (hidrólisis ácida e Hidrólisis básica)
- b) Oxidación (desalquilación).
- c) Fotólisis
- d) Deshidratación
- e) Racemización

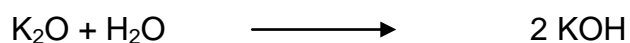
En el presente trabajo las muestras a experimentar se realizaran con el método de hidrólisis tanto ácida como básica.

3.15 Definición de hidrólisis ⁽¹⁴⁾.

El término hidrólisis se refiere generalmente a reacciones en que interviene el agua y en las que se producen dos o más compuestos, ninguno de los cuales contiene todos los componentes de las sustancias reaccionantes:



La hidratación es una reacción en que interviene el agua con formación de un solo producto:



La hidrólisis es un caso de solvólisis. Las reacciones de hidrólisis se dividen en los tipos siguientes:

- i. Hidrólisis pura, solamente con agua.
- ii..Hidrólisis con ácido acuoso diluido o concentrado.
- iii. Hidrólisis con álcali acuoso diluido o concentrado.

iv. Fusión con un álcali con poca o sin agua.

v. Hidrólisis con enzimas como catalizadores.

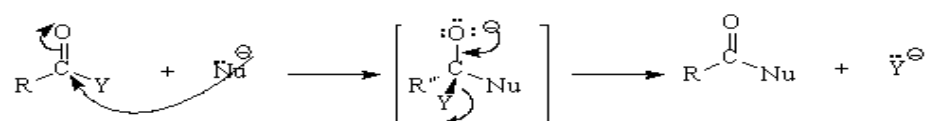
Aunque la hidrólisis puede efectuarse con agua sola, suele necesitarse un iniciador, un promotor o un catalizador para obtener con mayor rapidez la reacción.

Los ácidos, los álcalis y las enzimas son las sustancias más usadas con este fin en escala industrial. ⁽¹⁴⁾

La hidrólisis es una reacción química del agua con una sustancia. Entre las sustancias que pueden sufrir esta reacción se encuentran numerosas sales, que al ser disueltas en agua, sus iones constituyentes se combinan con los iones hidronio u oxonio, H_3O^+ o bien con los iones hidroxilo, OH^- , o ambos. Dichos iones proceden de la disociación o auto protólisis del agua. Esto produce un desplazamiento del equilibrio de disociación del agua y como consecuencia se modifica el valor del pH. ⁽¹⁴⁾ Las sales de los ácidos débiles o bases débiles se hidrolizan por acción del agua, dependiendo, el grado de la reacción, de la debilidad del ácido o la base. Es decir, cuanto más débil sea el ácido o la base, mayor es la hidrólisis. ⁽³²⁾

Los ácidos carboxílicos y los derivados de ácidos carboxílicos son una clase de compuestos que se denominan en general derivados de acilo, $R-CO-Y$, donde el grupo acilo está unido a un sustituyente electronegativo $-Y$, que puede actuar como grupo saliente en diversas reacciones de sustitución.

Las reacciones químicas de los distintos derivados de ácidos carboxílicos están representadas por un tipo de reacción general: la reacción de sustitución nucleofílica en el acilo. Mecánicamente, estas reacciones se realizan por medio de la adición de un nucleófilo al grupo carbonilo polar del derivado de ácido, seguida de la expulsión de un grupo saliente del intermediario tetraédrico:



donde Y = Cl, Br, I (halogenuro de ácido); OR' (éster); OCOR' (anhídrido) o NHR' (amida). (38)

3.15.1 Hidrólisis ácida y básica de ésteres (32, 48, 56)

La hidrólisis de ésteres por ejemplo es realizada en medio ácido o básico para producir un ácido carboxílico más alcohol. La hidrólisis de ésteres en solución básica se llama saponificación (del latín *sapo*, *saponis*, jabón).

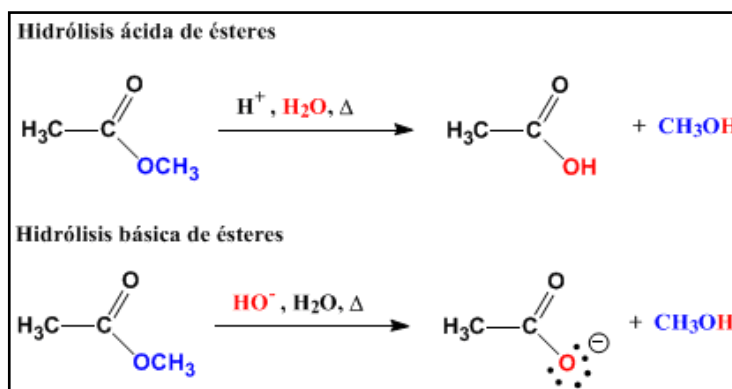


Figura No.12: Reacción general de hidrólisis ácida y básica de ésteres

3.15.2 Hidrólisis de amidas (32, 48, 56)

Las amidas sufren hidrólisis para formar ácidos carboxílicos más aminas cuando se calientan con ácidos o bases en solución acuosa. La reacción se puede realizar tanto en medios ácidos como básicos fuertemente concentrados y requiere calentar durante varias horas. Estas condiciones tan drásticas son necesarias dada escasa reactividad de las amidas frente a los ataques nucleófilos, debida principalmente a la cesión el par solitario del nitrógeno.

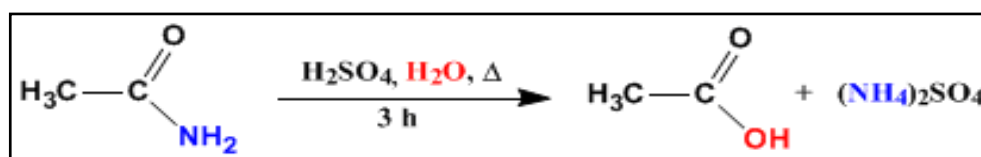


Figura No.13: Reacción general de hidrólisis ácida de las amidas

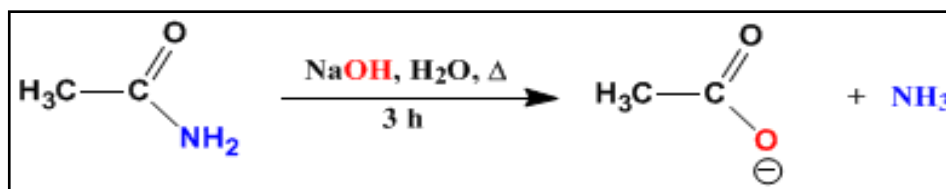
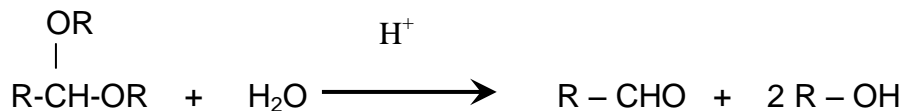


Figura No.14: Reacción general de hidrólisis básica de las amidas

3.15.3 Hidrólisis de acetales (47)

Los acetales tienen estructuras de éteres pueden ser degradados por ácidos fuertes, pero son estables a bases.

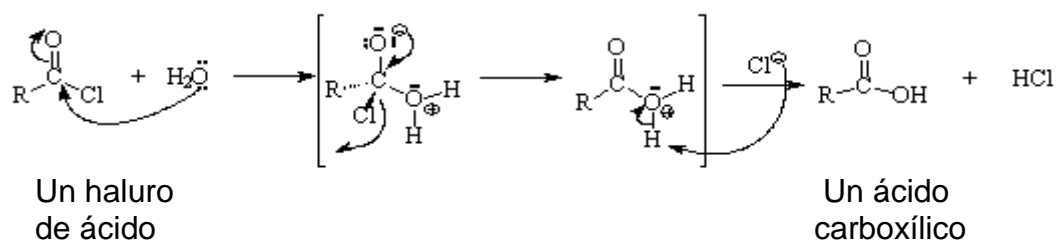
Se hidrolizan frente a un exceso de agua y una pequeña cantidad de ácidos, produciendo alcohol y aldehído o cetona respectiva.



En medio ácido-acuoso el acetal cíclico se descompone dejando libres el carbonilo y el alcohol que lo formaron.

3.15.4 Hidrólisis de halogenuro de ácidos ⁽³²⁾

Casi la mayoría de las reacciones de los halogenuros de ácido ocurren por sustitución nucleofílica en el carbonilo.



3.15.5 Reacción de oxidación ⁽⁵⁷⁾

La oxidación es una reacción química muy poderosa donde un compuesto cede electrones, y por lo tanto aumenta su estado de oxidación. Se debe tener en cuenta que en realidad una oxidación o una reducción es un proceso por el cual cambia el estado de oxidación de un compuesto, y este cambio no significa necesariamente un intercambio de electrones. Por ello hay sustancias que pueden donar electrones; son sustancias reducidas que en las condiciones adecuadas se pueden oxidar, y por lo tanto transformarse en formas oxidadas. Cuando una sustancia se oxida, siempre es por la acción de otra que se reduce. Una cede electrones y la otra los acepta. Por esta razón, se prefiere el término

general de reacciones REDOX. Entre las sustancias oxidantes se puede mencionar: el KMnO_4 , el Cr_2O_7 , el agua oxigenada (H_2O_2), el ácido nítrico (HNO_3), los hipohalitos y los halatos (por ejemplo el hipoclorito sódico (NaClO) muy oxidante en medio alcalino y el bromato potásico (KBrO_3)). El ozono (O_3) es un oxidante muy enérgico.

3.16 Fundamento de la espectrofotetría UV-VIS ⁽³⁷⁾

La espectroscopia Ultravioleta – Visible comprende las regiones de: 100 – 400 nm para la región Ultravioleta; y de 400 – 800 nm para la región Visible.

Se fundamenta en que los electrones de la capa de valencia, por absorción de la radiación UV se promuevan de un orbital de baja energía a uno de mayor energía.

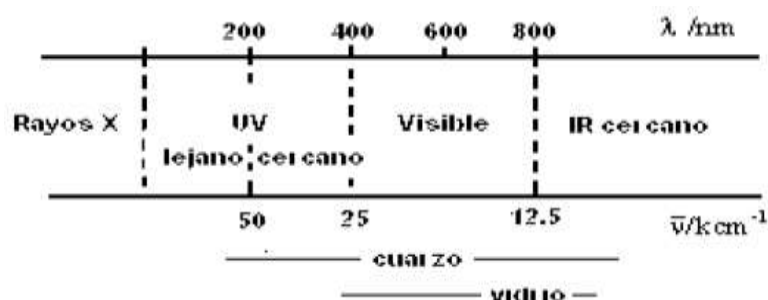


Figura No.15: Región UV-VIS

3.16.1 Metodología del sistema UV-VIS ⁽³⁷⁾

Las muestras en solución, se ponen en una pequeña celda de vidrio o de cuarzo y se utiliza también una celda de referencia que contiene sólo solvente.

El equipo consta de lámparas: una de Hidrógeno o deuterio para la región Ultravioleta y una de Wolframio o halógeno para la región visible.

Posteriormente la luz pasa simultáneamente por la celda de muestra y la celda de referencia, y luego el espectrofotómetro compara; la luz que pasa por la muestra con la que pasa por la celda de referencia. La radiación transmitida es detectada y el espectrofotómetro obtiene el espectro de absorción al barrer la longitud de onda de la luz que pasa por las celdas.



Figura No.16: Esquema de absorción de muestra en el espectrofotómetro UV- VIS

3.16.2 Aplicación de la Espectrofotetría UV-VIS ⁽³⁷⁾

La espectroscopia UV-visible se utiliza para identificar algunos grupos funcionales de moléculas, y además, para determinar el contenido y fuerza de una sustancia. Se utiliza de manera general en la determinación cuantitativa de los componentes de soluciones de iones de metales de transición y compuestos orgánicos altamente conjugados. La espectroscopia ultravioleta-visible es la más limitada para la información de compuestos. Los compuestos que tengan un cromóforo o instauraciones son visibles en esta región

3.17 Fundamento de pruebas de color con indicadores químicos acido – base ⁽⁵⁸⁾

Un indicador químico ácido – base o indicador de pH es una sustancia que permite medir el pH de un medio. Habitualmente, se utiliza como indicador de sustancias químicas que cambia su color al cambiar el pH de la disolución. El cambio de color se debe a un cambio estructural inducido por la protonación o desprotonación de la especie.

Los indicadores ácido-base tienen un intervalo de viraje de unas dos unidades de pH, en la que cambian la disolución en la que se encuentran de un color a otro, o de una disolución incolora, a una coloreada.

Su uso es amplio: se utilizan sobre todo para valoraciones ácido / base en química analítica, y para medir el pH de una disolución, aunque de forma cualitativa.

Los más conocidos son el naranja de metilo, que vira en el intervalo de pH 3,1 - 4,4, de color rojo a naranja, y la fenolftaleína, que vira desde un pH 8 hasta un pH 10, transformando disoluciones incoloras en disoluciones con colores rosados / violetas.

CAPITULO IV
METODOLOGIA

4. METODOLOGIA

4.1 Tipo de estudio:

Estudio experimental, porque se utilizó un método químico de inertización en muestras de antibióticos ya vencidos a una forma que sea menos tóxica para la salud y amigable al medio ambiente.

Estudio prospectivo, mediante este estudio se buscó una solución para mejorar las condiciones ambientales y de salud de la población futura.

4.2 Investigación bibliográfica:

- Biblioteca de la Facultad de Química y Farmacia de la Universidad de El Salvador, Doctor Benjamín Oroscó.
- Biblioteca Central de la Universidad de El Salvador.
- Consultoría y Biblioteca del Centro Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT).
- Biblioteca de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y Organización Panamericana de la Salud (OPS).
- Internet.

4.3 Investigación de campo

4.3.1 Universo, El universo son todos los antibióticos vencidos, que llegan de la red hospitalaria al relleno sanitario del MIDES.

4.3.2 Muestra.

Las muestras de antibióticos fueron seleccionados, de forma puntual, tomando en cuenta los siguientes aspectos:

1. Que sean mono fármacos.
2. Que sean parte de los desechos de la red hospitalaria que llegan al relleno sanitario del MIDES.
3. La cantidad de antibióticos vencidos sea considerablemente mayor en comparación con el resto de los antibióticos vencidos que llegan al relleno sanitario del MIDES.
4. También se experimentaron los antibióticos no vencidos correspondientes a las muestras seleccionadas.

Tabla No.2: Total de unidades por experimento

Muestras vencidas			Muestras no vencidas		
Nombre del antibiótico	Forma farmacéutica	Número de unidades por experimento	Nombre del antibiótico	Forma farmacéutica	Número de unidades por experimento
Ampicilina	Inyectable	1	Ampicilina	Inyectable	1
Ciprofloxacina	Tabletas	2	Ciprofloxacina	Tabletas	2
Estearato de eritromicina	Tabletas	2	Estearato de eritromicina	Tabletas	2
Clorhidrato de tetraciclina	Capsulas	2	Clorhidrato de tetraciclina	Capsulas	2
Total		7	Total		7

Nota: El número de unidades por experimento de muestras vencidas en total fue de 14, debido a que se realizó cada experimento por duplicado.

Tabla No. 3: Total de experimentos realizados.

Muestras vencidas			Muestras no vencidas		
Nombre del antibiótico	Forma farmacéutica	Número de experimento	Nombre del antibiótico	Forma farmacéutica	Número de experimento
Ampicilina	Inyectable	2	Ampicilina	Inyectable	1
Ciprofloxacina	Tabletas	1	Ciprofloxacina	Tabletas	1
Estearato de eritromicina	Tabletas	2	Estearato de eritromicina	Tabletas	1
Clorhidrato de tetraciclina	Capsulas	1	Clorhidrato de tetraciclina	Capsulas	1
Total		6	Total		4

4.4 Parte experimental

Introducción

Los procedimientos que a continuación se presentan se basan en la inertización de cada uno de los antibióticos seleccionados, realizando para ello reacciones de hidrólisis ácida, básica e hidrólisis básica oxidativa.

Es por eso que solo se mencionaran los experimentos que presentaron mayor eficacia al momento inertizar las muestras de antibióticos vencidos.

Cada experimento consistía en:

- La materia prima correspondiente de cada antibiótico en estudio.
- La muestra de antibiótico no vencida.
- La muestra de antibiótico vencida, la cual se experimento por duplicado.

Todos los experimentos de cada sub-grupo de antibióticos, fueron llevados a una misma concentración, posteriormente leer en el espectrofotómetro UV-VIS a una longitud de onda de 200nm a 400nm y finalmente se realizaron pruebas de color con indicadores acido-base excepto para la materia prima.

Para el caso de la Ampicilina se experimentó a pH 14, con NaOH 2.0 N, manteniendo la temperatura constante a 100 °C, por un tiempo de reflujo de 3 horas, teniendo como estándar de trabajo la materia prima de Ampicilina. Posteriormente se realizó una lectura en el espectrofotómetro UV-VIS de 200-400nm y una prueba de viraje de color con fenolftaleína 1% p/v.

Con respecto a las muestras de Estearato de Eritromicina, se experimento a pH 4 con HCl 2.0 N a temperatura constante de 100 °C, por un tiempo de reflujo de 35 minutos, teniendo como estándar de trabajo la materia prima de Eritromicina. Posteriormente se realizo una lectura en el espectrofotómetro UV-VIS de 200-400nm y una prueba de viraje de color con: azul de bromotimol 0.1% p/v.

Para las muestras de Ciprofloxacina, se experimento a pH 1 con H₂SO₄ 0.5N. a temperatura constante de 90 °C, por un tiempo de reflujo de 1 hora, teniendo como estándar de trabajo la materia prima de Ciprofloxacina. Posteriormente se realizo una lectura en el espectrofotómetro UV-VIS de 200-400nm y una prueba de viraje de color con: anaranjado de metilo 0.1% p/v.

Para el Clorhidrato de Tetraciclina, se experimento a pH 14 con NaOH 2.0N a pH 8 y 14 + KMNO₄ 20% por un tiempo de reflujo de 2 horas a 100°C.

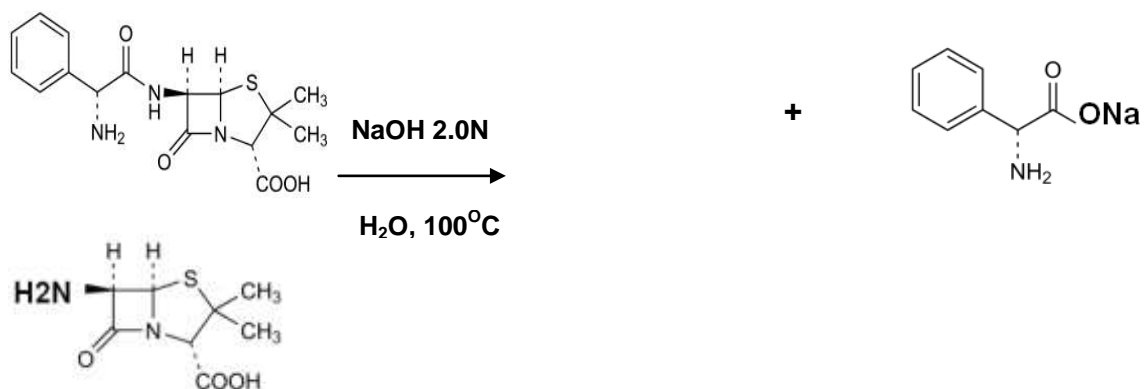
Teniendo como estándar de trabajo la materia prima de Clorhidrato de tetraciclina. Posteriormente se realizó una lectura en el espectrofotómetro UV-VIS de 200-400nm y una prueba de viraje de color con: Fenolftaleína 1.0% p/v.

Tabla No. 4: Resumen general de experimentos para antibióticos vencidos

Subgrupo de antibióticos	Antibiótico	Nombre y concentración del reactivo	pH	T(°C)	Tiempo de reflujo	Total de experimentos
Betalactámicos	Ampicilina (inyectable)	NaOH 2.0 N	14	100°C	3 horas	2
Macrolidos	Estearato de Eritromicina (tabletas)	HCl 2.0N	4	100°C	35 min.	2
Quinolonas	Ciprofloxacina (tabletas)	H ₂ SO ₄ 0.5 N	4	90°C	1 hora	1
Tetraciclinas	Clorhidrato de tetraciclina (cápsulas)	NaOH 2.0 N + KMNO ₄ 20%	14	100°C	2 horas	1
Total de experimentos realizados						6

Nota: Todas las muestras no vencidas se ensayaron una vez y para cada sub-grupo de antibióticos se utilizó la respectiva materia prima como estándar de trabajo.

4.4.1 Tratamiento por hidrólisis básica de antibióticos Beta-lactámicos: Ampicilina 1000mg (polvo para solución inyectable). (3, 4, 5, 6, 7)



Ampicilina

Figura No.17: Reacción de hidrólisis básica de la ampicilina. (12)

4.4.1.1 Preparación de la muestra no vencida de Ampicilina inyectable 1000mg sin hidrolizar.

1. Reconstituir el vial con 10.0 mL de agua destilada.
2. Transferir todo el contenido a un balón volumétrico de 100.0mL y aforar con agua destilada.
3. Homogenizar y tomar una alícuota de 1.0mL y transferirla a un balón volumétrico de 50.0mL
4. Leer en espectrofotómetro UV-VIS de 200 – 400nm, usando como blanco agua destilada.

4.4.1.2 Tratamiento de la muestra no vencida de Ampicilina inyectable por hidrólisis básica.

1. Reconstituir el vial con 10.0mL de agua destilada.
2. Transferir todo el contenido a un balón volumétrico de 100.0mL
3. Aforar con agua destilada y homogenizar
4. Transferir la dilución anterior a un balón de fondo plano de 250 mL.
5. Adicionar NaOH 2.0 N hasta lograr un pH 14. (Ver anexo No. 2)
6. Reflujar por 3 horas, a 100°C .
7. Tomar una alícuota de 1.0mL y transferirla a un balón volumétrico de 50.0mL
8. Leer en espectrofotómetro UV-VIS de 200 – 400nm usando como blanco agua destilada.

4.4.1.3 Preparación de la muestra vencida de Ampicilina inyectable sin hidrolizar.

1. Reconstituir el vial con 10.0 mL de agua destilada.
2. Transferir todo el contenido a un balón volumétrico de 100.0mL
3. Aforar con agua destilada y homogenizar
4. Tomar una alícuota de 1.0mL y transferirla a un balón volumétrico de 50.0mL
5. Leer en espectrofotómetro UV-VIS de 200 – 400nm, usando como blanco agua destilada.

4.4.1.4 Tratamiento de la muestra vencida de Ampicilina inyectable por hidrólisis básica.

1. Reconstituir el vial con 10.0 mL de agua destilada.
2. Transferir todo el contenido a un balón volumétrico de 100.0 mL
3. Aforar con agua destilada y homogenizar
4. Colocar la dilución anterior a un balón de fondo plano de 250 mL
5. Adicionar NaOH 2.0 N hasta lograr un pH 14. (Ver anexo N^o. 2)
6. Reflujar por 3 horas, a 100°C.
7. Tomar una alícuota de 1.0mL y transferirla a un balón volumétrico de 50.0mL
8. Leer en espectrofotómetro UV-VIS de 200 – 400nm, usando como blanco agua destilada.

Nota: Este procedimiento se realizó por duplicado.

4.4.1.5 Preparación de la dilución de materia prima de Ampicilina ⁽¹³⁾

1. Pesar en una balanza analítica 50.14 mg de materia prima de Ampicilina.

2. Transferir a un balón volumétrico de 50.0mL y aforar con agua destilada.
3. Homogenizar y tomar una alícuota de 1.0mL y transferirla a un balón volumétrico de 5.0mL (Ver anexo N°. 1)
4. Leer en espectrofotómetro UV-VIS de 200 – 400nm, usando como blanco agua destilada.

4.4.1.6 Procedimiento de comprobación colorimétrico para muestras no hidrolizadas de Ampicilina inyectable 1000mg (muestras vencidas y no vencidas).

1. Reconstituir el vial inyectable con 10.0 mL de agua destilada.
2. Transferir 5.0 mL de esta solución a un tubo de ensayo.
3. Adicionar 4 gotas del indicador fenolftaleína, y observar que no presenta coloración alguna. Lo que indica que la muestra de Ampicilina esta activa.

4.4.1.7 Procedimiento de comprobación colorimétrico para muestras hidrolizadas de Ampicilina 1000mg (muestras vencidas y no vencidas).

1. Reconstituir el vial con 10.0mL de agua destilada.
2. Transferir todo el contenido a un balón volumétrico de 100.0 mL
3. Aforar con agua destilada y homogenizar.
4. Colocar la dilución anterior a un balón de fondo plano de 250 mL.
5. Adicionar NaOH 2.0 N hasta lograr un pH 14 .
6. Reflujar por 3 horas, a 100°C .
7. Tomar 5mL de esta solución y transferirla a un tubo de ensayo
8. Adicionar 4 gotas de fenolftaleína, y observar la presencia de coloración

rosada. Lo que indica que la muestra de Ampicilina es inactiva

4.4.2 Tratamiento por hidrólisis ácida de antibióticos Macrólidos: tabletas de Estearato de Eritromicina de 500mg. (1, 2 3, 4, 5, 6)

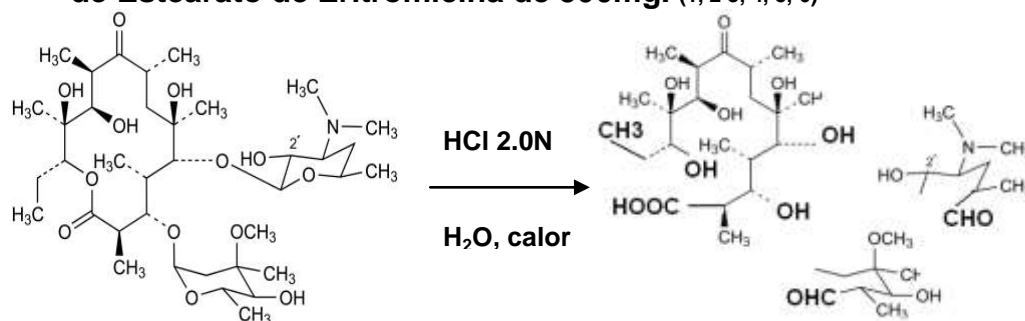


Figura No.18: Reacción de hidrólisis ácida de Estearato de Eritromicina (16,58)

4.4.2.1 Preparación de la muestra no vencida de tabletas de Estearato de Eritromicina 500mg sin hidrolizar.

1. Pesar dos tabletas de Estearato de eritromicina de 500 mg por separado en una balanza analítica y obtener el peso promedio.
2. Triturar las 2 tabletas con ayuda de un mortero y pistilo.
3. Pesar en una balanza analítica el equivalente a 100mg de principio activo.
4. Transferir el polvo de Estearato de eritromicina a un balón volumétrico de 100.0mL y adicionar 25mL de agua destilada.
5. Agitar para disolver el polvo y aforar con agua destilada.
6. Homogenizar y filtrar con papel filtro poro grueso.
7. Tomar una alícuota de 1.0mL
8. Incorporar dicha alícuota a un balón volumétrico de 50.0mL
9. Aforar con agua destilada y homogenizar

10. Leer en espectrofotómetro UV-VIS de 200 – 400nm usando como blanco, agua destilada.

4.4.2.2 Tratamiento de la muestra no vencida de tabletas de Estearato de Eritromicina 500mg por hidrólisis ácida.

1. Pesar dos tabletas de Estearato de Eritromicina de 500 mg por separado en una balanza analítica y obtener el peso promedio.
2. Triturar las 2 tabletas con ayuda de un mortero y pistilo.
3. Pesar en una balanza analítica el equivalente a 100mg de principio activo.
4. Transferir el polvo de Estearato de Eritromicina a un balón volumétrico de 100.0mL y adicionar 25mL de agua destilada.
5. Agitar para disolver el polvo y aforar con agua destilada.
6. Homogenizar y filtrar con papel filtro poro grueso.
7. Incorporar la solución anterior a un balón de fondo plano de 250mL
8. Adicionar HCl 2.0N y llevar a un pH 4 y refluja por 35min, a 100°C (Ver Anexo N°. 2)
9. Tomar una alícuota de 1.0mL.
10. Incorporar dicha alícuota a un balón volumétrico de 50.0mL
11. Aforar con agua destilada y homogenizar
12. Leer en espectrofotómetro UV-VIS de 200 – 400nm usando como blanco agua destilada.

4.4.2.3 Preparación de la muestra vencida de Estearato de Eritromicina sin hidrolizar.

Seguir el procedimiento del apartado 4.4.2.1

4.4.2.4 Tratamiento de la muestra vencida de Estearato de eritromicina 500mg por hidrólisis ácida.

Seguir el procedimiento del apartado 4.4.2.2

4.4.2.5 Preparación de la dilución de materia prima de Estearato de Eritromicina.

1. Pesar en una balanza analítica 17.0mg del estándar de Estearato de Eritromicina. (Ver anexo N°. 1)
2. Transferir a un balón volumétrico de 100.0mL y aforar con agua destilada.
3. Homogenizar y tomar una alícuota de 1.0mL y transferirla a un balón volumétrico de 10.0mL
4. Leer en espectrofotómetro UV-VIS de 200 – 400nm usando como blanco agua destilada.

4.4.2.6 Procedimiento colorimétrico para muestras no hidrolizadas de tabletas de Estearato de Eritromicina 500mg (Muestras vencidas y no vencidas).

1. Encontrar el peso promedio de 2 tabletas de Estearato de Eritromicina 500mg.
2. Triturar las 2 tabletas con ayuda de un mortero y pistilo
3. Pesar en una balanza analítica el equivalente a 100mg
4. Transferir el polvo de Estearato de Eritromicina a un balón volumétrico de 100.0mL y adicionar 25mL de agua destilada

5. Agitar para disolver el polvo y aforar con agua destilada
6. Homogenizar y filtrar con papel filtro poro grueso
7. Tomar 5.0 mL de esta solución y transferir a un tubo de ensayo
8. Adicionar 4 gotas del indicador fenolftaleína TS, y observar que no presenta coloración alguna. Lo que indica que la muestra de Eritromicina esta activa.

4.4.2.7 Procedimiento colorimétrico para muestras hidrolizadas de tabletas Estearato de Eritromicina de 500mg. (Muestras vencidas y no vencidas).

1. Encontrar el peso promedio de 2 tabletas de Estearato de eritromicina 500mg.
2. Triturar las 2 tabletas con ayuda de un mortero y pistilo.
3. Pesar en una balanza analítica el equivalente a 100mg
4. Transferir el polvo de Estearato de Eritromicina a un balón volumétrico de 100.0mL y adicionar 25mL de agua destilada.
5. Agitar para disolver el polvo y aforar con agua destilada.
6. Homogenizar y filtrar con papel filtro por grueso
7. Incorporar la solución anterior a un balón de fondo plano de 250mL
8. Adicionar HCl 2.0N hasta llevar a un pH 4; y reflujar por 35min, a 100°C.
9. Tomar 5.0 mL de esta solución y transferir a un tubo de ensayo
10. Adicionar 4 gotas del indicador fenolftaleína TS, y observar la presencia de coloración rosada. Lo que indica que la muestra de Eritromicina es inactiva.

4.4.3 Tratamiento por hidrólisis ácida de antibióticos Quinolonas: tabletas de Ciprofloxacina 500mg. (3, 4, 5, 6, 7)

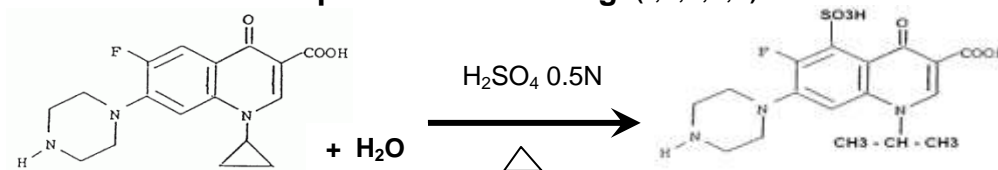


Figura No.19: Reacción de hidrólisis ácida de la Ciprofloxacina (34).

4.4.3.1 Preparación de la muestra no vencida de Tabletas de Ciprofloxacina 500mg sin hidrolizar.

1. Encontrar el peso promedio de 2 tabletas de Ciprofloxacina 500mg.
2. Triturar las 2 tabletas con ayuda de un mortero y pistilo.
3. Pesar en una balanza analítica el equivalente a 100mg, realizando dos pesadas. (Ver anexo N°. 1)
4. Transferir el polvo de Ciprofloxacina a un balón volumétrico de 100.0mL y adicionar 25mL de agua destilada.
5. Agitar para disolver el polvo y aforar con agua destilada
6. Homogenizar y filtrar con papel filtro por grueso
7. Tomar una alícuota de 1.0mL
8. Incorporar dicha alícuota a un balón volumétrico de 100.0mL
9. Aforar con agua destilada y homogenizar.
10. Leer en espectrofotómetro UV-VIS de 200 – 400nm usando como blanco agua destilada.

4.4.3.2 Tratamiento de la muestra no vencida de Ciprofloxacina 500mg por hidrólisis ácida.

1. Encontrar el peso promedio de 2 tabletas de Ciprofloxacina 500mg.

2. Triturar las 2 tabletas con ayuda de un mortero y pistilo.
3. Pesar en una balanza analítica el equivalente a 100mg, realizando dos pesadas.
4. Transferir el polvo de Ciprofloxacina a un balón volumétrico de 100.0mL y adicionar 25mL de agua destilada.
5. Agitar para disolver el polvo y aforar con agua destilada
6. Homogenizar y filtrar con papel filtro por grueso
7. Incorporar la solución anterior a un balón de fondo plano de 250mL
8. Adicionar H_2SO_4 2.0N y llevar a un pH 1; y reflujar por 1 hora, a 90°C (Ver anexo N°. 2)
9. Tomar una alícuota de 1.0mL
10. Incorporar dicha alícuota a un balón volumétrico de 100.0mL
11. Aforar con agua destilada y homogenizar.
12. Leer en espectrofotómetro UV-VIS de 200 – 400nm usando como blanco agua destilada.

4.4.3.3 Preparación de la muestra vencida de tabletas de Ciprofloxacina 500mg sin hidrolizar.

Seguir el procedimiento del apartado 4.4.3.1

4.4.3.4 Tratamiento de la muestra vencida de tabletas de Ciprofloxacina 500mg por hidrólisis ácida

Seguir el procedimiento del apartado 4.4.3.2

4.4.3.5 Preparación de la dilución de materia prima de Ciprofloxacina.

1. Pesar en una balanza analítica 10.0mg del estándar de Ciprofloxacina. (Ver anexo N°. 1)
2. Transferir a un balón volumétrico de 100.0mL y aforar con agua destilada.
3. Homogenizar y tomar una alícuota de 1.0mL y transferirla a un balón volumétrico de 10.0mL.
4. Leer en espectrofotómetro UV-VIS de 200 – 400nm usando como blanco agua destilada.

4.4.3.6 Procedimiento colorimétrico para muestras no hidrolizadas de Ciprofloxacina 500mg (Muestras vencidas y no vencidas).

Seguir procedimiento de numeral 4.4.2.6, teniendo en cuenta las respectivas diluciones.

4.4.3.7 Procedimiento colorimétrico para muestras hidrolizadas de Ciprofloxacina 500mg.

1. Encontrar el peso promedio de 2 tabletas de Ciprofloxacina 500mg
2. Triturar las 2 tabletas con ayuda de un mortero y pistilo
3. Pesar en una balanza analítica el equivalente a 100mg.
4. Transferir el polvo de Ciprofloxacina a un balón volumétrico de 100.0mL y adicionar 25mL de agua destilada.
5. Agitar para disolver el polvo y aforar con agua destilada.
6. Homogenizar y filtrar con papel filtro por grueso
7. Incorporar la solución anterior a un balón de fondo plano de 250mL
8. Adicionar H_2SO_4 2.0N y llevar a un pH 1 y refluja por 1 hora, a 100°C

9. 10. Tomar 5.0 mL de esta solución y transferir a un tubo de ensayo
10. Adicionar 4 gotas del indicador fenolftaleína TS, y observar la presencia de coloración rosada. Lo que indica que la muestra de Ciprofloxacina es inactiva.

4.4.4 Tratamiento por oxidación de antibióticos Tetraciclinas: cápsulas de Clorhidrato de Tetraciclina 500mg. (3, 4, 5, 6, 7)).

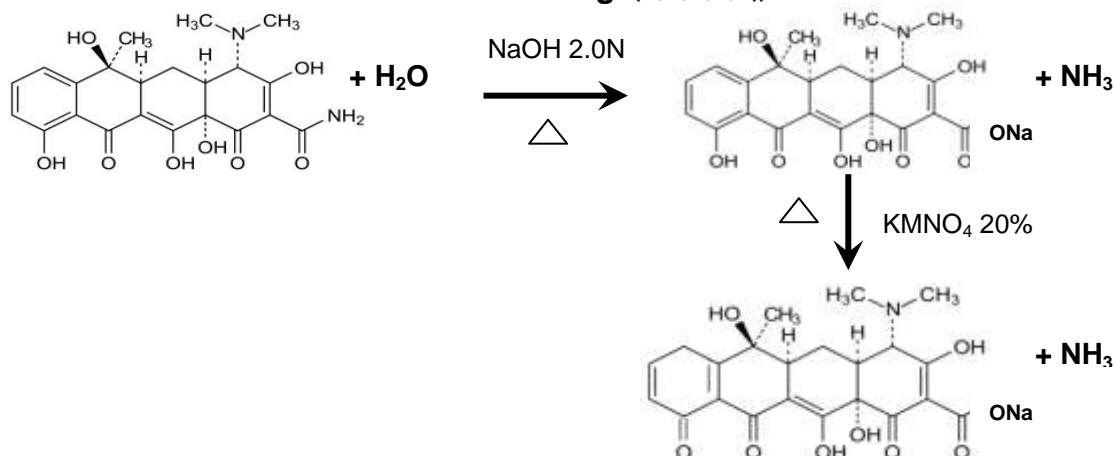


Figura No.20: Reacción de oxidación de Clorhidrato de Tetraciclina (16,59)

4.4.4.1 Preparación de la muestra no vencida de cápsulas de Clorhidrato de Tetraciclina 500mg sin oxidar.

1. Encontrar el contenido neto promedio de 2 cápsulas de Tetraciclina 500mg.
(Ver anexo N°. 1)
2. Pesar en una balanza analítica el equivalente a 100mg de principio activo.
3. Transferir el polvo de Clorhidrato de tetraciclina a un balón volumétrico de 100.0mL y adicionar 25mL de agua destilada.
4. Agitar para disolver el polvo y aforar con agua destilada.
5. Homogenizar y filtrar con papel filtro por grueso.

6. Tomar una alícuota de 1.0mL
7. Incorporar dicha alícuota a un balón volumétrico de 50.0mL.
8. Aforar con agua destilada y homogenizar.
9. Leer en espectrofotómetro UV-VIS de 200 – 400nm usando
Como blanco agua destilada.

4.4.4.2 Tratamiento de la muestra no vencida de Clorhidrato de Tetraciclina 500mg por oxidación

1. Encontrar el contenido neto promedio de 2 cápsulas de Tetraciclina 500mg
2. Pesar en una balanza analítica el equivalente a 100mg
3. Transferir el polvo de Tetraciclina a un balón volumétrico de 100.0mL y
adicionar 25mL de agua destilada.
4. Agitar para disolver el polvo y aforar con agua destilada
5. Homogenizar y filtrar con papel filtro por grueso
6. Incorporar la solución anterior a un balón de fondo plano de 250mL
7. Adicionar NaOH 2.0N hasta llevar a un pH 14. (Ver anexo N°. 2)
8. Adicionar 10mL de KMNO₄ 20%; y refluja por 2 horas, a 100°C.
9. Tomar una alícuota de 1.0mL.
10. Incorporar dicha alícuota a un balón volumétrico de 50.0mL.
11. Aforar con agua destilada y homogenizar.
12. Leer en espectrofotómetro UV-VIS de 200 – 400nm usando como blanco
agua destilada.

4.4.4.3 Preparación de la muestra vencida de cápsulas Clorhidrato de Tetraciclina 500mg sin oxidar.

Seguir el procedimiento del apartado 4.4.4.1

4.4.4.4 Tratamiento de la muestra vencida de cápsulas de Clorhidrato de Tetraciclina 500mg por oxidación.

Seguir el procedimiento del apartado 4.4.4.2

4.4.4.5 Preparación de la dilución de materia prima de Clorhidrato de Tetraciclina.

1. Pesar en una balanza analítica 22.36 mg del materia prima de Tetraciclina.
2. Transferir a un balón volumétrico de 100.0mL y aforar con agua destilada.
3. Homogenizar y tomar una alícuota de 1.0mL y transferirla a un balón volumétrico de 10.0mL
4. Leer en espectrofotómetro UV-VIS de 200 – 400nm usando como blanco agua destilada.

4.4.4.6 Procedimiento colorimétrico para muestras no oxidadas de Tetraciclina 500mg (Muestras vencidas y no vencidas).

1. Encontrar el contenido neto promedio de 2 cápsulas de Tetraciclina 500mg
3. Pesar en una balanza analítica el equivalente a 100mg
4. Transferir el polvo a un balón volumétrico de 100.0mL y adicionar 25mL de agua destilada
5. Agitar para disolver el polvo y aforar con agua destilada
6. Homogenizar y filtrar con papel filtro por grueso
7. Tomar 5.0 mL de esta solución y transferir a un tubo de ensayo
8. Adicionar 4 gotas del indicador fenolftaleína TS, y observar que no presenta coloración alguna. Lo que indica que la muestra de Tetraciclina esta activa.

4.4.4.7 Procedimiento colorimétrico para muestras oxidadas de cápsulas de Clorhidrato de Tetraciclina 500mg

1. Encontrar el contenido neto promedio de 2 cápsulas de tetraciclina 500mg
2. Pesar en una balanza analítica el equivalente a 100mg
3. Transferir el polvo de Tetraciclina a un balón volumétrico de 100.0mL y adicionar 25mL de agua destilada.
4. Agitar para disolver el polvo y aforar con agua destilada.
5. Homogenizar y filtrar con papel filtro por grueso
6. Incorporar la solución anterior a un balón de fondo plano de 250mL
7. Adicionar NaOH 2.0N y llevar a un pH 14 y reflujar por 2 horas, a 100°C .
8. Tomar 5.0 mL de esta solución y transferir a un tubo de ensayo
9. Adicionar 4 gotas del indicador fenolftaleína TS, y observar la presencia de coloración rosada. Lo que indica que la muestra de Tetraciclina es inactiva.

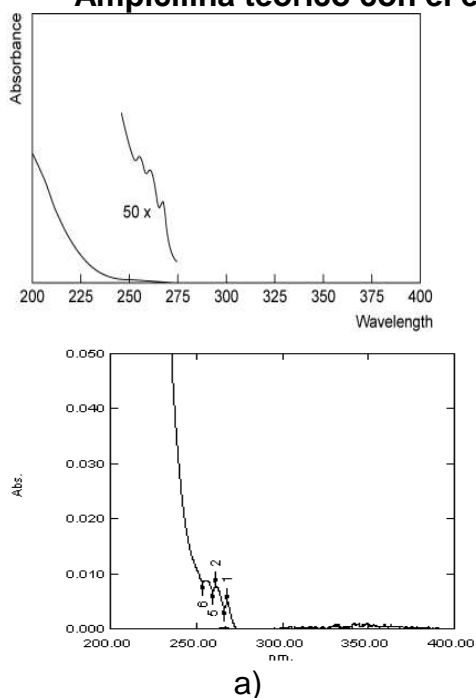
CAPITULO V
RESULTADOS Y DISCUSION DE RESULTADOS

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS.

5.1 Antibióticos Beta-lactámicos: Ampicilina inyectable 1000mg.

A continuación se presentan los espectros UV obtenidos luego de aplicar el tratamiento de hidrólisis básica con NaOH 2.0N a pH 14, con calentamiento de 100°C durante 3 horas de reflujo, comparando dichos resultados con los espectros UV de materia prima y teórico de Ampicilina.

5.1.1 Comparación de resultados de los espectros ultravioleta de Ampicilina teórico con el espectro UV de materia prima.



Medio ácido – 257nm, 262nm, 268nm

No.	P/V(nm).	Abs.
1	267.80	0.005
2	261.40	0.001
6	256.80	0.009

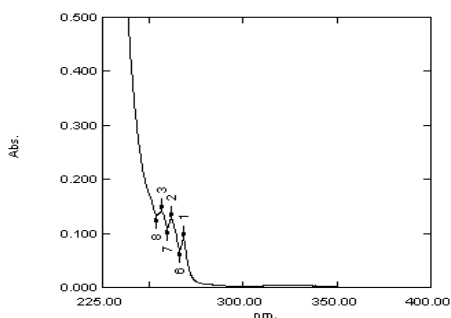
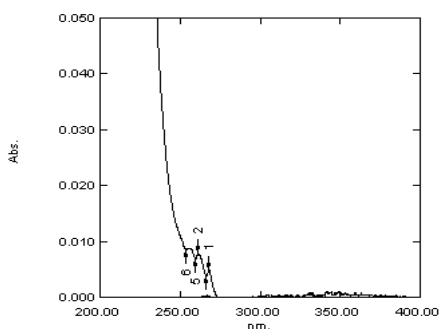
Figura No.21: a) Espectro UV teórico de Ampicilina (τ), b) Espectro UV de materia prima de Ampicilina sin degradar. (Todo en medio ácido)

La figura No.21 presenta el espectro UV (a) de Ampicilina teórico y el espectro UV (b) de materia prima de Ampicilina sin degradar.

Al comparar los espectros UV se comprueba que la materia prima analizada es ampicilina por poseer en las mismas bandas de absorción características a 256.20nm, 261.60nm y 268.00nm, que el teórico.

5.1.2 Comparación de resultados de los espectros ultravioleta de materia prima de Ampicilina y Ampicilina no vencida sin hidrolizar.

Nº.	a		b	
	P/V (nm)	Abs.	P/V (nm)	Abs.
1	267.80	0.005	268.00	0.089
2	261.60	0.001	261.60	0.140
3	256.80	0.009	256.20	0.126

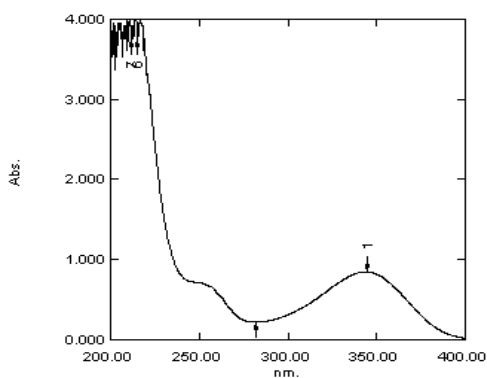
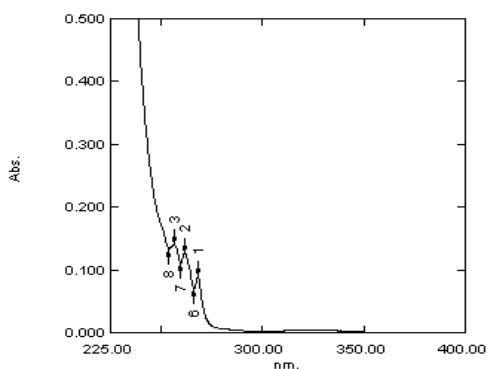


a) Espectro UV de materia prima de Ampicilina, b) Espectro UV de Ampicilina no vencida sin hidrolizar.

En la figura No. 22 se comparan los espectros UV (a) de Ampicilina de materia prima, con el espectro UV (b) de Ampicilina no vencida sin hidrolizar; con el propósito de conocer si en la muestra de Ampicilina no vencida presentaba el mismo principio activo esperado, lo que se confirma por presentar las mismas bandas de absorción características de la molécula de ampicilina a 268.00nm, 261.60 nm, y 256.00 nm.

5.1.3 Comparación de los espectros UV de Ampicilina no vencidas sin hidrolizar y la hidrolizada a pH 14.

Nº.	a		b	
	P/V (nm)	Abs.	P/V (nm)	Abs.
1	268.00	0.089	344.40	0.848
2	261.60	0.126	216.60	4.000
3	256.20	0.140	213.20	4.000



a)

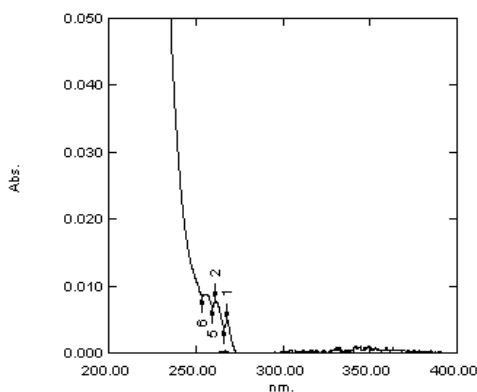
b)

Figura No 23: a) Espectro UV de Ampicilina no vencida sin hidrolizar, b) Espectro UV de Ampicilina no vencida hidrolizada a pH 14.

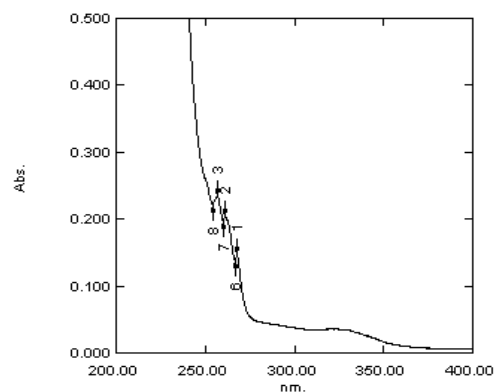
La figura No. 23 se presentan los resultados del espectro UV (a) de Ampicilina no vencida sin hidrolizar, comparadas con el espectro UV (b) Ampicilina no vencida hidrolizada a pH 14. Se puede observar en el espectro UV (b) un desplazamiento hipocrómico de las bandas características de la Ampicilina a 344.40 nm y es aquí que emerge una nueva banda que probablemente es un producto de degradación.

5.1.4 Comparación de los espectros UV de materia prima de Ampicilina y Ampicilina vencida sin hidrolizar.

N°.	a		b	
	P/V (nm)	Abs.	P/V (nm)	Abs.
1	267.80	0.005	267.80	0.147
2	261.40	0.001	261.40	0.203
3	256.80	0.009	256.60	0.233



a)



b)

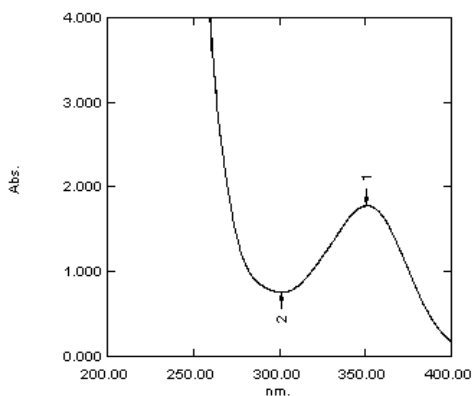
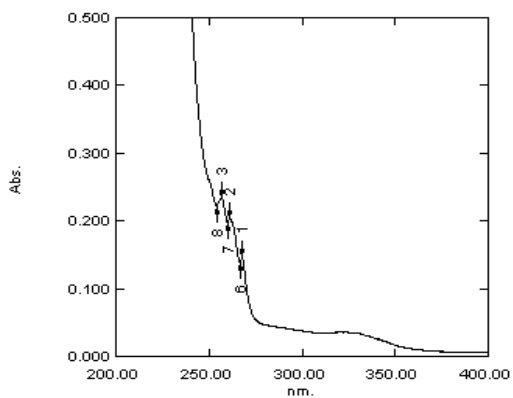
Figura No.24: a) Espectro UV de materia prima de Ampicilina, b) Espectro UV de Ampicilina vencida sin hidrolizar

La figura No. 24 presenta el espectro UV (a) de Ampicilina de materia prima y el espectro (b) de Ampicilina vencida sin hidrolizar, los cuales se compararon

con el propósito de conocer si luego de caducada su vida útil en la muestra aun se encontraba presente el principio activo esperado, y se observó que efectivamente luego de vencida la muestra presentaba las mismas bandas características de la molécula de ampicilina a 256.6nm, 261.4nm y 267.8nm, aunque también se presentaba una banda muy pequeña entre 300nm y 350nm, que posiblemente fue producida por efecto de la degradación de la muestra.

5.1.5 Comparación de resultados de los espectros ultravioleta Ampicilina Vencida sin hidrolizar e hidrolizada a pH 14

N°.	a		b	
	P/V (nm)	Abs.	P/V (nm)	Abs.
1	268.00	0.089	350.80	1.782
2	261.60	0.126	301.60	0.755
3	256.20	0.140	--	--



a) b)
 Figura No.25: a) Espectro UV de Ampicilina vencida sin hidrolizar, b) Espectro UV de Ampicilina vencida hidrolizada a pH 14.

La figura No.25 presenta los espectros UV (a) de Ampicilina vencida sin hidrolizar; y espectro UV (b) de la muestra vencida hidrolizada a pH 14, se observa que en el espectro UV (b) hay una deformación de las bandas características de la Ampicilina y además se observa que emerge una nueva banda a 350.80 nm; que podría ser provocado por la ruptura de la molécula o por algún nuevo producto de degradación.

5.2 Antibióticos Macrólidos: tabletas de Estearato de Eritromicina de 500mg.^(1, 2)

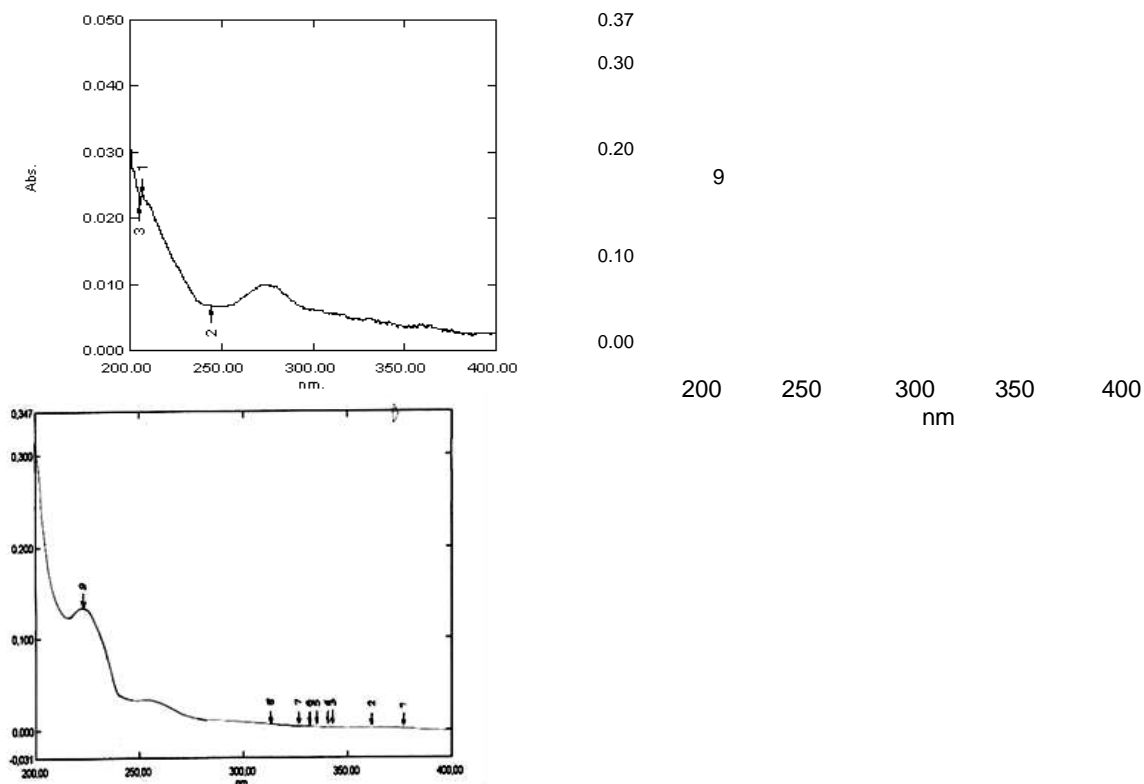
A continuación se presentan los espectros UV obtenidos luego de aplicar el tratamiento de hidrólisis ácida con HCl 2.0N a pH 4, con calentamiento de 100°C durante 35 minutos de reflujo, comparando dichos resultados con los espectros UV de materia prima y teórico de Eritromicina.

Por no encontrarse el espectro UV teórico de Eritromicina, se utilizó como base a Kuzel y Woodside ⁽¹⁾ que plantearon un método de absorbancia a 236 nm mediante una hidrólisis suave previa, ácida o básica, de un análisis ultravioleta de Estearato de Eritromicina presentado en la revista OFFARM⁽¹⁾.

5.2.1 Comparación de resultados de espectro ultravioleta de materia prima de Estearato de Eritromicina con espectro ultravioleta de Estearato de Eritromicina no vencida sin hidrolizar.

Nº.	a		No.	b	
	P/V (nm)	Abs.		P/V (nm)	Abs.
1	207.00	0.023	9	222.60	0.134

2	244.60	0.007			
3	220.40	0.022			



a)

b)

Figura No.26: a) Espectro UV de materia prima de Estearato de Eritromicina sin hidrolizar, b) Espectro UV de Estearato de Eritromicina no vencida sin hidrolizar.

La figura No. 26 presenta los espectros UV (a) de materia prima de Estearato de Eritromicina y el espectro UV (b) de Estearato de Eritromicina no vencida sin tratamiento; las cuales se compararon con el propósito de conocer si en la muestra de Estearato de Eritromicina no vencida presentaba el principio activo esperado, y con estos resultados se demuestra que la muestra no vencida ensayada presenta las mismas bandas características de la molécula de Estearato de Eritromicina a 222nm.

5.2.2 Comparación de los espectros UV de Estearato de Eritromicina no vencida sin hidrolizar con Estearato de Eritromicina hidrolizada a pH 4.

N°.	a		b	
	P/V (nm)	Abs.	P/V (nm)	Abs
9	222.60	0.134		

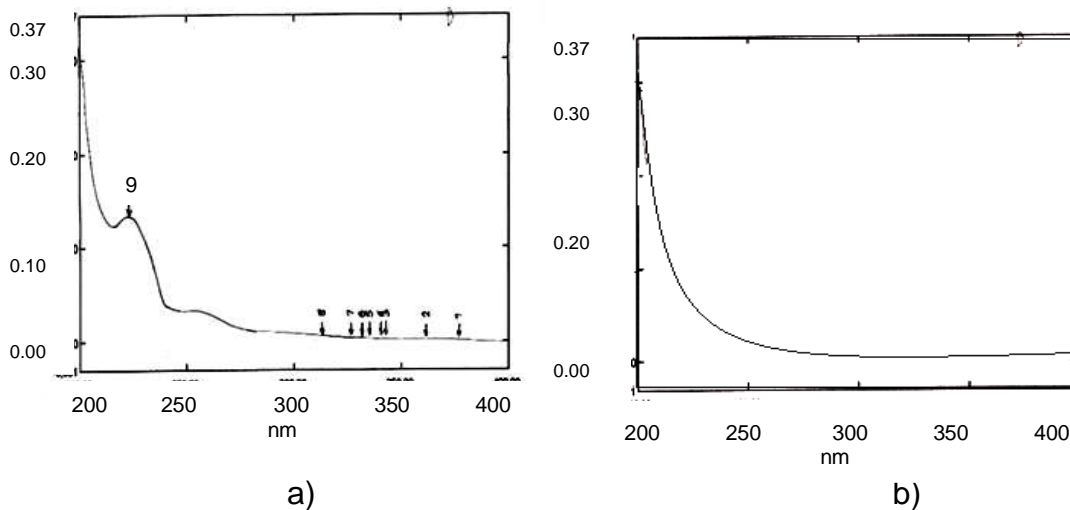
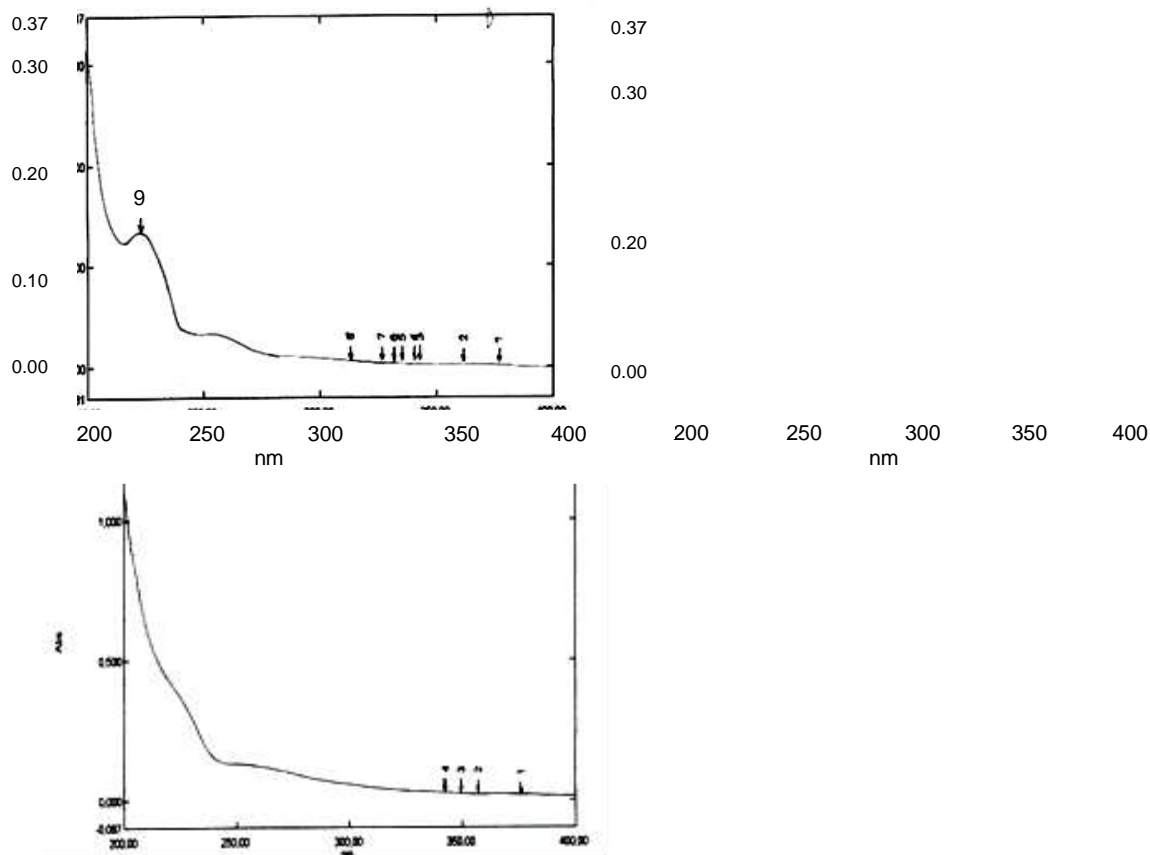


Figura No.27: a) Espectro UV de Estearato de Eritromicina no vencida sin hidrolizar, b) Espectro UV de Eritromicina no vencida a pH 4.

La figura No. 27 muestra los espectros UV (a) de Estearato de eritromicina no vencida sin hidrolizar y el espectro UV (b) de Eritromicina no vencida hidrolizada a pH 4, ambas calentadas por reflujo a 100°C por 35 minutos. Al comparar los espectros, se observa que en el espectro (b) hay un desaparecimiento total de las bandas características de la molécula de Eritromicina, después de aplicar el tratamiento, lo que indica una degradación completa.

5.2.3 Comparación de los espectros UV de materia prima de Estearato de Eritromicina con la muestra vencida sin hidrolizar.

N°.	a		b	
	P/V (nm)	Abs.	P/V (nm)	Abs.
9	222.60	0.134		



a)

b)

Figura No.28: a) Espectro UV de materia prima de Estearato de Eritromicina, b) Espectro UV de Eritromicina vencida sin hidrolizar.

En la figura No. 28, se compararon los espectros ultravioleta (a) de materia prima de Estearato de eritromicina y el espectro UV (b) de Estearato de eritromicina vencida sin hidrolizar, se observa que en la muestra Eritromicina

vencida no se encuentran presentes la banda características a 222.60nm, signo de que ha sufrido una notable degradación luego de caducado el medicamento.

5.2.4 Comparación de los espectros UV de materia prima de Estearato de Eritromicina con Estearato de Eritromicina vencida hidrolizada a pH 4

N°.	a		b	
	P/V (nm)	Abs.	P/V (nm)	Abs.
9	222.60	0.134	-----	-----

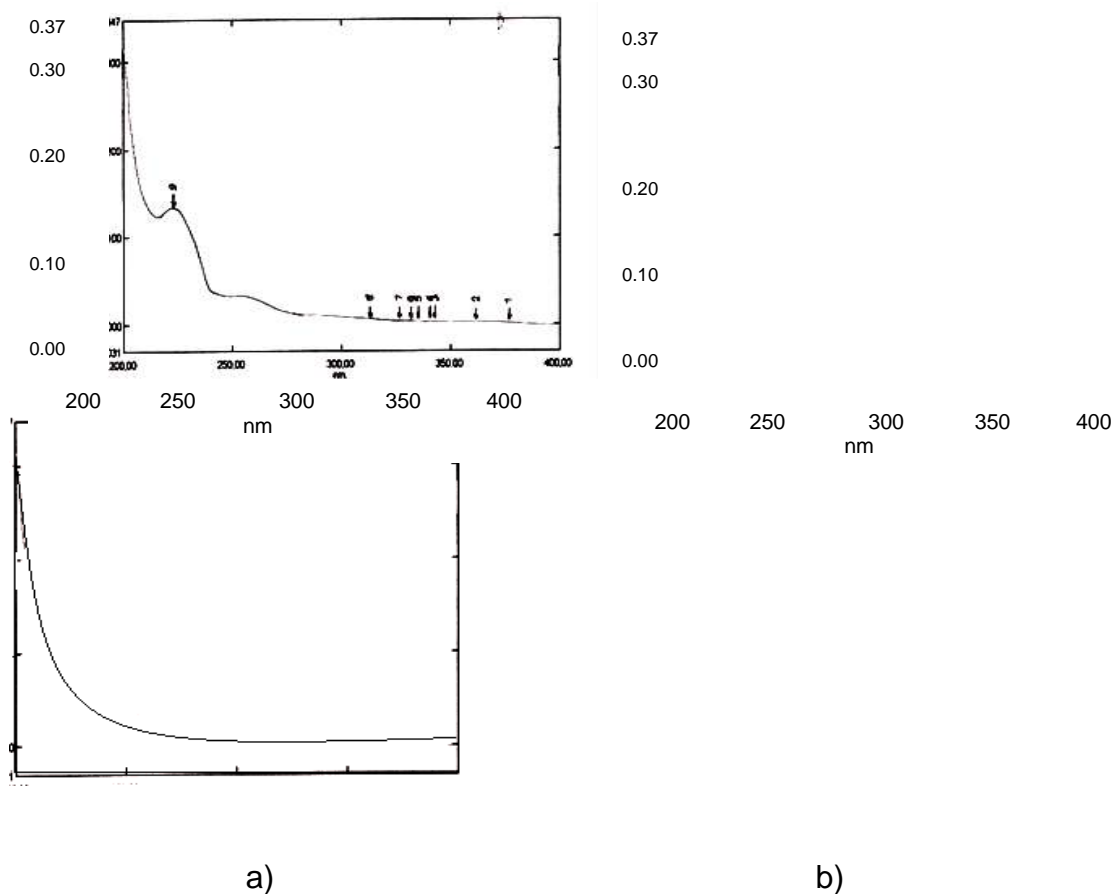


Figura No.29: a) Espectro UV de materia prima de Estearato de Eritromicina, b) Espectro UV de Estearato de Eritromicina vencida hidrolizada a pH 4.

La figura No. 29 muestra los espectros UV (a) de materia prima de Estearato de eritromicina, y el espectro UV (b) de Estearato de Eritromicina vencida hidrolizada a pH 4, sometida a calentamiento de 100°C por 35 minutos de reflujo; estos espectros se compararon con el propósito de conocer si se llevó a cabo la hidrólisis en la muestra vencida, y se observa que en el espectro UV (b) un desplazamiento hipocrómico total lo que evidencia una degradación completa de la molécula de Eritromicina

5.3 Quinolonas: Tabletas de Ciprofloxacina 500mg.

A continuación se presentan los espectros UV obtenidos luego de aplicar el tratamiento de hidrólisis acida con ácido sulfúrico 0.5N a pH 4 y 1, reflujiendo a 90°C por una hora, comparando dichos resultados con los espectros UV de materia prima y teórico de Ciprofloxacina.

5.3.1 Comparación de los espectros UV de Ciprofloxacina teórico, materia prima, no vencida y vencida sin hidrolizar. (7)

N°.	a	b		c		d	
	P/V (nm)	P/V (nm)	Abs.	P/V (nm)	Abs.	P/V (nm)	Abs.
1		327.60	0.099	320.00	0.270	328.40	0.122
2	315	315.20	0.107	273.80	0.841	316.40	0.132
3	277	276.40	0.345	222.80	0.319	276.20	0.424

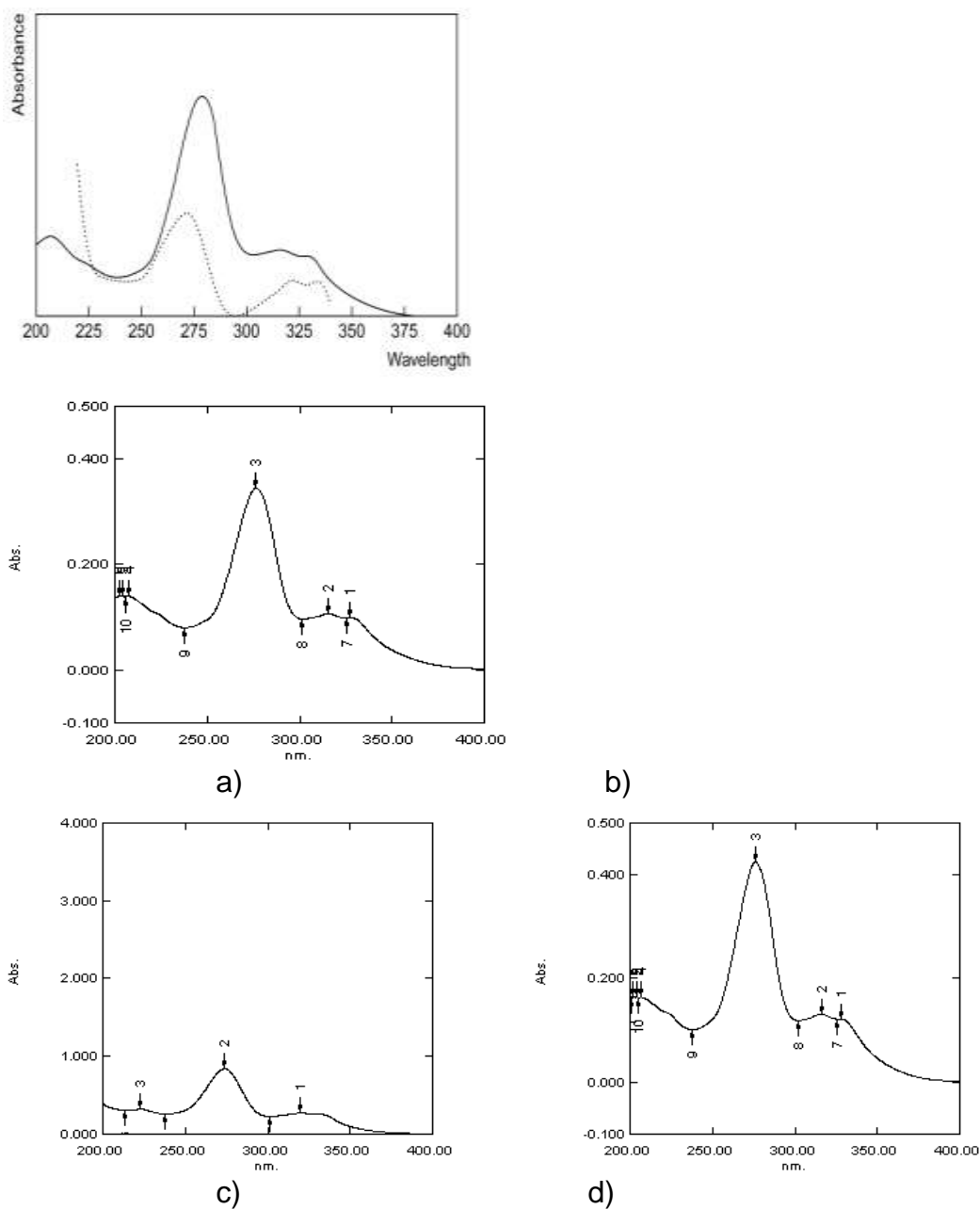


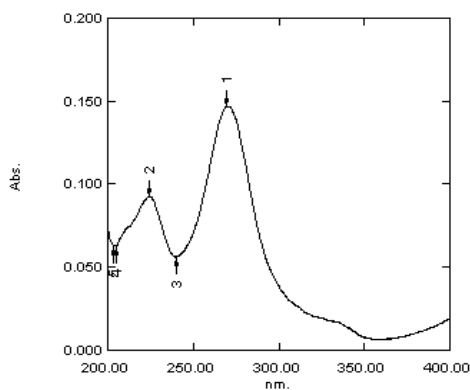
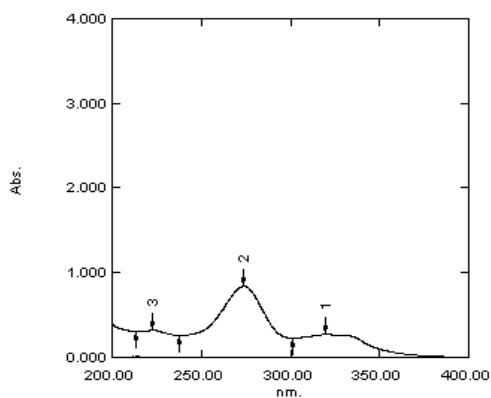
Figura No. 30: a) Espectro UV teórico de Ciprofloxacina (7), b) Espectro UV de materia prima de Ciprofloxacina sin hidrolizar, c) Espectro UV de Ciprofloxacina no vencida sin hidrolizar, d) Espectro UV de Ciprofloxacina vencida sin hidrolizar.(todo en medio ácido)

La figura No. 30 presenta el espectro UV (a) teórico de Ciprofloxacina en medio ácido, el espectro UV (b) de materia prima de Ciprofloxacina, el espectro UV (c)

de Ciprofloxacina no vencida sin hidrolizar (c) y el espectro ultravioleta (d) de Ciprofloxacina vencida sin hidrolizar. Al comparar los espectros ultravioleta b, c, d se observó que en las tres muestras está presente la Ciprofloxacina por presentar las mismas bandas de absorción características 277nm y 315nm que son las mismas que presenta el espectro UV (a) teórico de Ciprofloxacina.

5.3.2 Comparación de los espectros UV de Ciprofloxacina no vencida sin hidrolizar y Ciprofloxacina no vencida hidrolizada a pH 1

Nº.	a		b	
	P/V (nm)	Abs.	P/V (nm)	Abs.
1	320.00	0.270	269.80	0.147
2	273.80	0.841	224.20	0.093
3	222.80	0.319	239.80	0.056



a)

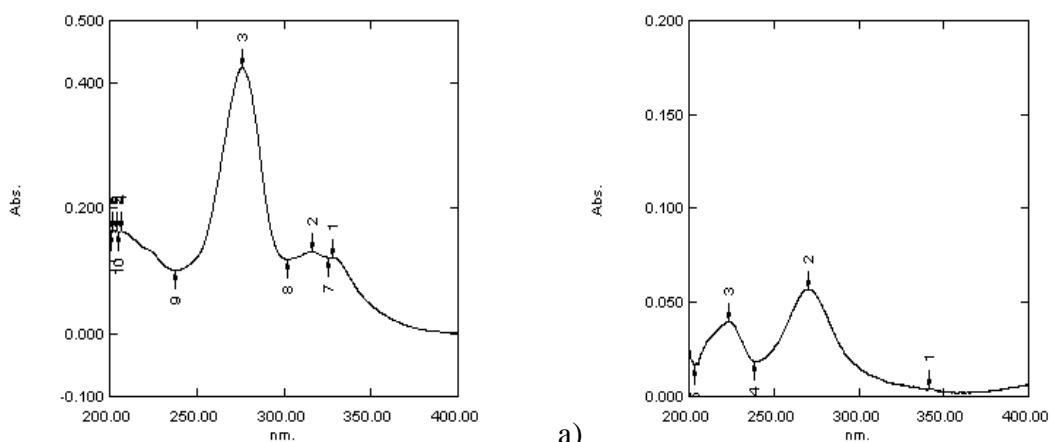
b)

Figura No.31: a) Espectro UV de Ciprofloxacina no vencida sin hidrolizar, b) Espectro UV de Ciprofloxacina no vencida hidrolizada a pH 1

En la figura No. 31 se compararon los espectros UV (a) de Ciprofloxacina no vencida sin hidrolizar, y el espectro UV (b) de Ciprofloxacina no vencida hidrolizada con ácido sulfúrico 0.5N a pH 1. Se puede observar que en el espectro UV (b) se da un desplazamiento hiperocrómico en las bandas a 269.80 nm y 224.20nm, con esto se evidencia que ha sido afectada la molécula de Ciprofloxacina. Además se aprecia que en el espectro UV (a) se encuentran las 3 bandas características de la Ciprofloxacina, mientras que en el espectro UV (b) solamente se presentan dos bandas resaltadas, indicando que este nuevo espectro generado después del tratamiento de hidrólisis podría ser un producto de degradación de la Ciprofloxacina.

5.3.3 Comparación de los espectros UV de materia prima de Ciprofloxacina y Ciprofloxacina vencida hidrolizada a pH 1.

Nº.	a		b	
	P/V (nm)	Abs.	P/V (nm)	Abs.
1	327.60	0.099	341.20	0.005
2	315.20	0.107	270.60	0.060
3	276.40	0.345	223.40	0.046



b
 Figura No. 32: a) Espectro UV de materia prima de Ciprofloxacina, b) Espectro UV de Ciprofloxacina vencida hidrolizada a pH 1

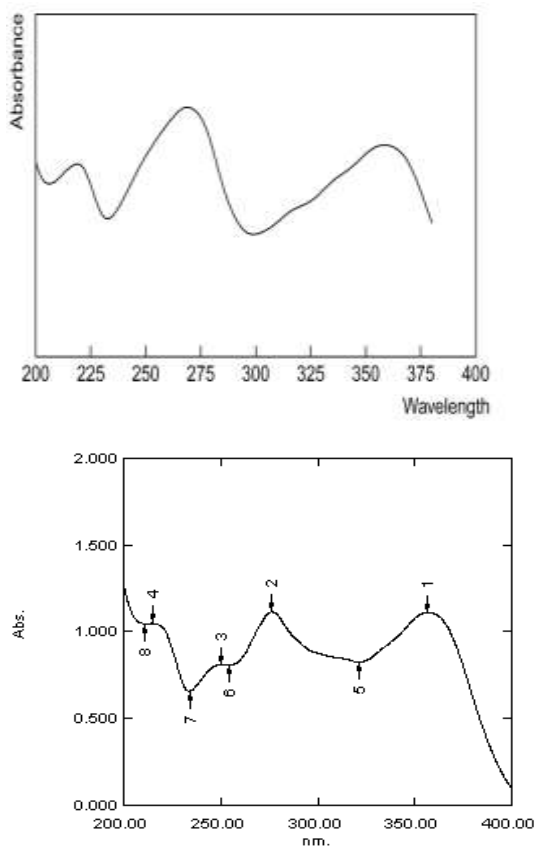
En la figura No.32 se compararon los espectros UV (a) de materia prima de Ciprofloxacina con el espectro UV (b) de Ciprofloxacina vencida hidrolizada a pH 1; y se observa que en el espectro UV (b) se da un desplazamiento hipocrómico de las señales características de Ciprofloxacina a 341.2 nm, además después de tratada la muestra de Ciprofloxacina el espectro (b) cambia generando solamente dos bandas características a 270.60nm y 223.40 nm, indicando que estas nuevas bandas podrían ser un producto de degradación.

5.4 Tetraciclinas: Cápsulas de Clorhidrato de tetraciclina 500mg.

Las muestras de Tetraciclina vencidas y no vencidas se hidrolizaron a pH 8 y pH 10 con NaOH 2.0N; con HCl 2.0N a pH 1 y 4; con H₂SO₄ 0.5N a pH 1 y 4; con calentamiento por reflujo a 100°C por un periodo de 15 y 35 minutos.

Estos procedimientos no fueron efectivos por lo que se procedieron a tratarlos por oxidación con KMNO₄ 20% en medio básico y calentamiento por 100°C por una hora.

5.4.1 Comparación de los espectro UV de Clorhidrato de tetraciclina teórico con el espectro UV de materia prima de Clorhidrato de tetraciclina. (7)



Acuoso – básico: 270nm, 356nm (7)

No.	Wavelength nm.	Abs.
1	* 356.60	1.112
2	* 276.40	1.115
3	250.20	0.812
4	214.80	1.049
5	321.20	0.824

a)

b)

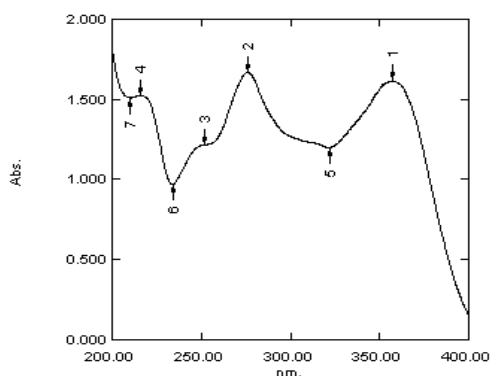
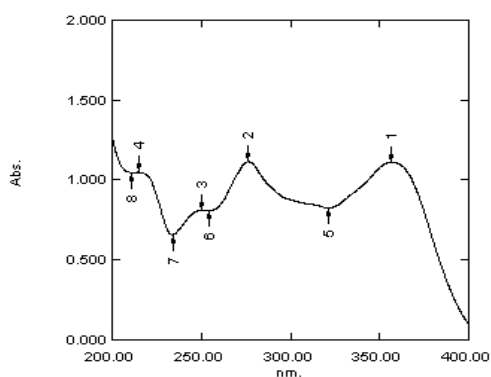
Figura No.33: a) Espectro UV teórico de Tetraciclina, b) Espectro UV de materia prima de Tetraciclina sin hidrolizar. (7) (Todo en medio básico)

La figura No. 33 presenta el espectro ultravioleta teórico de Clorhidrato de Tetraciclina (a) y el espectro ultravioleta de materia prima de Tetraciclina sin degradar (b). Al comparar los espectros se comprueba que la materia prima

analizada es Clorhidrato de Tetraciclina por poseer en la misma bandas que absorben a 276.4 nm, y 356.6 nm.

5.4.2 Comparación de los espectros UV de materia prima de Clorhidrato de Tetraciclina y Clorhidrato de Tetraciclina no vencida sin oxidar.

N°	a		b	
	P/V (nm)	Abs.	P/V (nm)	Abs.
1	356.60	1.112	357.00	1.616
2	276.40	1.115	276.40	1.672
3	250.00	0.812	252.20	1.217
4	214.80	1.049	215.80	1.525
5	321.20	0.824	321.80	1.199
6	254.40	0.809	234.00	0.972
7	234.00	0.659	210.20	1.510



a)

b)

Figura No.34: a) Espectro UV de materia prima de Tetraciclina sin oxidar, b) Espectro UV de Tetraciclina no vencida sin oxidar.

La figura No. 34 presenta los espectros UV (a) de materia prima de clorhidrato de Tetraciclina y el espectro UV (b) de clorhidrato de Tetraciclina no vencida sin

tratamiento; las cuales se compararon con el propósito de conocer si en la muestra de clorhidrato de Tetraciclina no vencida continuaba el mismo principio activo esperado, y luego de obtener el espectro se demostró que la muestra no vencida ensayada es clorhidrato de tetraciclina pues reflejó las bandas de absorción características de la molécula a 276 nm y 356 nm que son la mismas que la materia prima.

5.4.3 Comparación de los espectros UV de Clorhidrato de tetraciclina no vencida sin oxidar con espectros UV de Clorhidrato de Tetraciclina no vencida oxidada a pH 14

N°.	a		b	
	P/V (nm)	Abs.	P/V (nm)	Abs.
1	357.00	1.616	274.60	0.883
2	276.40	1.672	259.40	0.852
3	252.20	1.217		
4	215.80	1.525		
5	321.80	1.119		
6	234.00	0.972		
7	210.20	1.510		

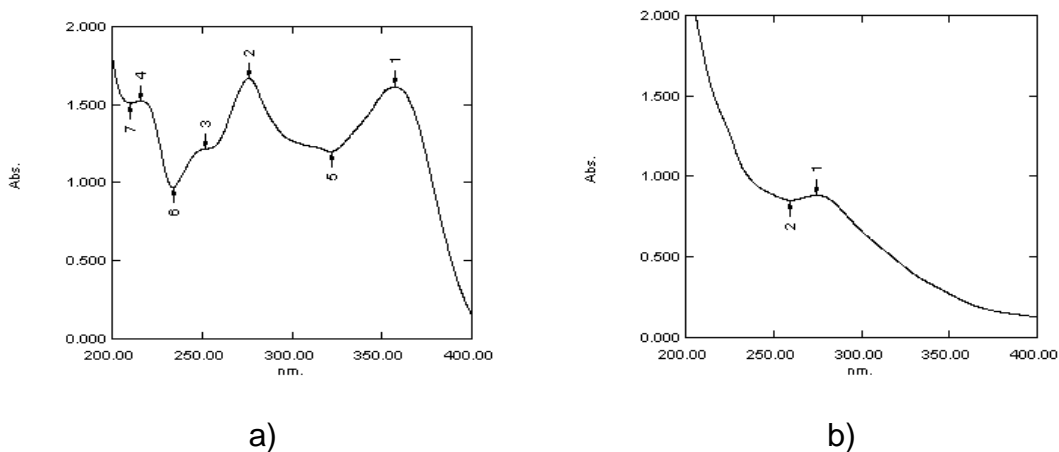


Figura No. 35: a) Espectro UV de Tetraciclina no vencida sin oxidar, b) Espectro UV de Tetraciclina no vencida oxidada a pH 14.

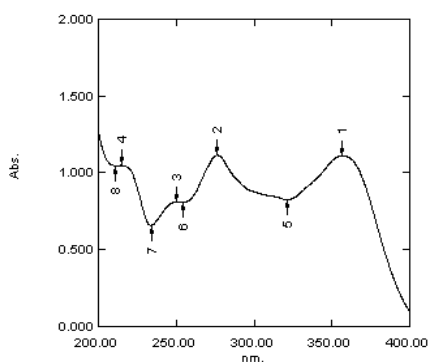
La figura No.35 representa los espectros de Clorhidrato de tetraciclina no vencida oxidada con KMNO_4 20% a pH 14, ambas sometidas a un tiempo de

calentamiento por reflujo por 1 hora, y el espectro UV de clorhidrato de tetraciclina no vencida sin oxidar; comparadas con el propósito de conocer si el método de oxidación es efectivo.

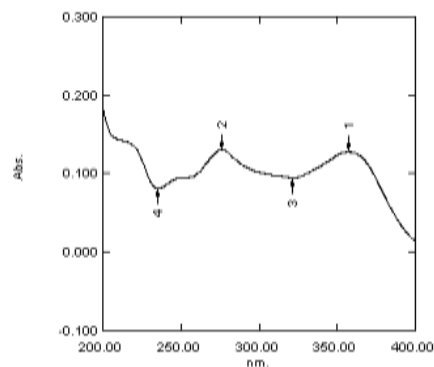
Se observa que en el espectro ultravioleta (b) hubo deformación completa por desaparición de las bandas de absorción características, realizándose así una degradación absoluta del clorhidrato de tetraciclina a un pH 14.

5.4.4 Comparación de los espectros UV de materia prima de Clorhidrato de tetraciclina con espectros UV de Clorhidrato de Tetraciclina vencida no hidrolizada.

N°.	a		b	
	P/V (nm)	Abs.	P/V (nm)	Abs.
1	356.60	1.112	357.00	0.128
2	276.40	1.115	276.40	0.131
3	250.00	0.812	321.00	0.094
4	214.80	1.049	235.00	0.081



a)



b)

Figura No. 36: a) Espectro UV de materia prima de Tetraciclina sin inertizar, b) Espectro UV de Tetraciclina vencida sin inertizar.

En la figura No. 36, se compararon los espectros ultravioleta (a) de materia prima de clorhidrato de tetraciclina y el espectro ultravioleta (b) de clorhidrato de tetraciclina vencida sin hidrolizar, en donde se observa que en la muestra

Clorhidrato de tetraciclina vencida aun se encuentran presentes las bandas de absorción características de la molécula a 276 nm y 356 nm.

5.4.5 Comparación de los espectros UV de materia prima de Clorhidrato de Tetraciclina con espectros UV de Tetraciclina vencida hidrolizada a pH 14

N°.	a		b	
	P/V (nm)	Abs.	P/V (nm)	Abs.
1	356.00	1.112	274.60	0.883
2	276.40	1.115	259.40	0.852
3	250.20	0.812		
4	214.80	1.049		

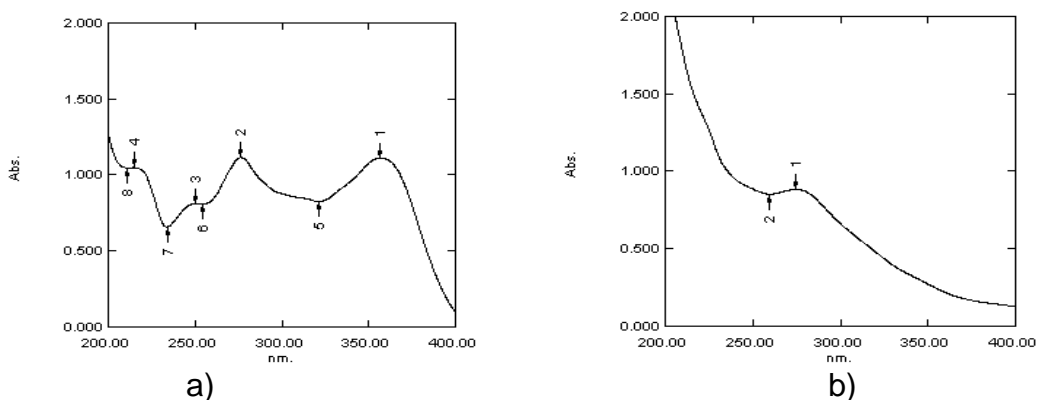


Figura No.37: a) Espectro UV de Tetraciclina vencida sin hidrolizar, b) Espectro UV de Tetraciclina vencida oxidada a pH 14.

La figura No.37 presenta los espectros UV (a) de Tetraciclina vencida sin hidrolizar y el espectro UV (b) de Tetraciclina vencida hidrolizada a pH 14, se observa que el espectro (b) cambia completamente, porque no presenta las bandas características de la Tetraciclina a 270 nm y 356 nm; observándose además un desplazamiento hipocrómico del espectro de la muestra oxidada presentado solamente una pequeña banda a 274.6 nm, y se observa una degradación casi completa.

5.5 Resultados y discusión de los procedimientos de reacciones de color

5.5.1 Resultado de procedimiento colorimétrico de hidrólisis básica con NaOH 2.0N.de inyectable de Ampicilina

Tabla No.5: Resultado de procedimiento colorimétrico de hidrólisis de Ampicilina

Muestra	Color original de la muestra	Color obtenido luego de agregar el indicador.
Ampicilina no vencida sin tratamiento	Ligeramente amarillo	Ligeramente amarillo
Ampicilina no vencida hidrolizada a pH 8	Ligeramente amarillo	Ligeramente rosa
Ampicilina no vencida hidrolizada a pH 14	Ligeramente amarillo	Rosa intenso
Ampicilina vencida sin tratamiento	Ligeramente amarillo	Ligeramente amarillo
Ampicilina vencida hidrolizada a pH 8	Ligeramente amarillo	Ligeramente rosa
Ampicilina vencida hidrolizada a pH 14	Ligeramente amarillo	Rosa intenso

Según el procedimiento planteado en la metodología, se esperaba que luego de la inertización de cada muestra, al ponerlas en contacto con el indicador de fenolftaleína, todas cambiaran de su color levemente amarillento a color rosado tenue o intenso, debido a que luego de ser hidrolizadas las muestras, se encontraban en un pH neutro o levemente básico.

5.5.2 Resultado de procedimiento colorimétrico de hidrólisis acida con HCl 2.0N. de Tabletas de Estearato de eritromicina

Tabla No.6: Resultado de procedimiento colorimétrico de hidrólisis de Eritromicina

Muestra	Color original de la muestra	Color obtenido luego de agregar el indicador.		
		Fenolftaleína	Azul de bromotimol	Anaranjado de metilo
Eritromicina no vencida sin tratamiento	Incoloro	Incoloro	Azul	Naranja
Eritromicina no vencida hidrolizada a pH 2	Incoloro	Incoloro	Amarillo pálido	Naranja pálido
Eritromicina no vencida hidrolizada a pH 4	Incoloro	Incoloro	Amarillo pálido	Naranja pálido
Eritromicina vencida hidrolizada a pH 2	Incoloro	Incoloro	Amarillo pálido	Naranja pálido
Eritromicina vencida hidrolizada a pH 4	Incoloro	Incoloro	Amarillo pálido	Naranja pálido
Eritromicina vencida sin tratamiento	Incoloro	Incoloro	Azul	Naranja

Según el procedimiento planteado en la metodología los resultados que se esperaban eran: para muestras sin tratamiento, no debían presentar coloración alguna con la fenolftaleína, puesto ya que se encontraban activas.

Y para muestras hidrolizadas, debían presentar coloración rosada con la fenolftaleína, luego de inertizar la muestra.

Según se observa en la tabla No.9, los resultados con fenolftaleína no eran los esperados, de ahí que se decidió probar con otros indicadores, y se observa que la coloración que muestra la diferencia más marcada es usando el azul de

bromotimol; puesto que los rangos en que oscilaba el indicador de fenolftaleína no eran los adecuados. Por tanto el procedimiento colorimétrico para muestras no hidrolizadas e hidrolizadas de tabletas de Estearato de eritromicina fue necesario cambiarlo usando el indicador; azul de bromotimol, el cual demostró con el viraje de coloración que la muestra ya esta inertizada después del tratamiento de hidrólisis.

5.5.3 Resultado de procedimiento colorimétrico de hidrólisis acida con H_2SO_4 0.5N de Tablet de Ciprofloxacina

Tabla No.7: Resultado de procedimiento colorimétrico de hidrólisis de Ciprofloxacina

Muestra	Color original de la muestra	Color obtenido luego de agregar el indicador.		
		Fenolftaleína	Azul de bromotimol	Anaranjado de metilo
Muestra vencida hidrolizada a pH 1	Blanco lechoso	Blanco lechoso	Amarillo pálido	Rojo
Muestra vencida hidrolizada a pH 4	Blanco lechoso	Blanco lechoso	Amarillo pálido	Rojo
Muestra no vencida hidrolizada a pH 1	Blanco lechoso	Blanco lechoso	Amarillo pálido	Rojo
Muestra no vencida hidrolizada a pH 4	Blanco lechoso	Blanco lechoso	Amarillo pálido	Rojo
Muestra no vencida sin tratamiento	Blanco lechoso	Blanco lechoso	Amarillo pálido	Naranja
Muestra vencida sin tratamiento	Blanco lechoso	Blanco lechoso	Amarillo pálido	Naranja

Según el procedimiento planteado en la metodología los resultados que se esperaban eran: para muestras sin tratamiento, no debían presentar coloración

alguna con la fenolftaleína. Y para muestras hidrolizadas, debían presentar coloración rosada con la fenolftaleína.

Pero al finalizar el proceso de hidrólisis los resultados fueron diferentes debido a las siguientes razones:

1. El tratamiento con mejores resultados de hidrólisis fue con ácido sulfúrico 0.5N que cambiaban las condiciones de pH
2. Las muestras hidrolizadas a pH 1, luego del tratamiento aumentaron a un pH 3, y las hidrolizadas a pH 4 no cambiaron de pH; rango en el cual no vira de coloración la fenolftaleína, por lo que se ensayo con otros indicadores, como el azul de bromotimol, y el anaranjado de metilo; siendo más apto el último debido a que su rango de viraje de color oscila entre pH 3.2 y 4.4

5.5.4 Resultado de procedimiento colorimétrico de oxidación con KMNO_4 20% de Cápsulas de Tetraciclina

Tabla No.8: Resultado de procedimientos colorimétricos de hidrólisis de Tetraciclina

Muestra	Color original de la muestra	Color obtenido luego de agregar el indicador.		
		Fenolftaleína	Azul de bromotimol	Anaranjado de metilo
Muestra vencida hidrolizada a pH 8	Amarillo	Rosa	Amarillo pálido	Naranja
Muestra vencida hidrolizada a pH 14	Amarillo	Rosa	Amarillo pálido	Naranja
Muestra no vencida hidrolizada a pH 8	Amarillo	Rosa	Amarillo pálido	Naranja
Muestra no vencida hidrolizada a pH 14	Amarillo	Rosa	Amarillo pálido	Naranja
Muestra no vencida sin tratamiento	Amarillo	Amarillo	Amarillo pálido	Naranja
Muestra vencida sin tratamiento	Amarillo	Amarillo	Amarillo pálido	Naranja

Según el procedimiento planteado en la metodología se esperaban los siguientes resultados: Para las muestras de Tetraciclina sin darles tratamiento debían presentar coloración rosa, mientras que las muestras de Tetraciclina hidrolizadas no deberían presentar coloración. Y los resultados de la tabla No.8 concuerdan con lo propuesto en la teoría, tomando en cuenta que para realizar estas pruebas de color fue necesario filtrar la muestra después de pasar tratamiento de hidrólisis.

CAPITULO VI
CONCLUSIONES

6. CONCLUSIONES

1. La mayor cantidad de sub-grupos de antibióticos desechados en el relleno sanitario del MIDES son los siguientes: quinolonas (Ciprofloxacina), macrolidos (eritromicina), beta-lactámicos (ampicilina) y tetraciclinas (tetraciclinas), razón por la dichos antibióticos fueron utilizados como muestras a experimentar en este trabajo de investigación, aparte de ser monofarmacos.
2. El método más efectivo para inertizar las muestras de Ampicilina es por hidrólisis básica a pH 14, a 100°C, por un tiempo de reflujo de 3 horas, debido a que los resultados de los espectros UV utilizando estas condiciones experimentales, se observa un desaparecimiento de las bandas características de la Ampicilina a 257nm, 262nm, 268nm; en cambio surge una nueva banda a 351 nm que muy probablemente es un producto de degradación.
3. El método más efectivo para inertizar las muestras de Estearato de Eritromicina es por hidrólisis ácida a pH 4 y calentamiento por reflujo a 100°C durante 35 minutos, ya que de acuerdo a los resultados de los espectros UV tratando la muestra bajo estas condiciones experimentales, se observó un desaparecimiento total de las bandas características en el espectro de

Estearato de Eritromicina a 207nm, 244.60nm y 220.40nm; indicando una degradación total de la molécula de dicho macrolido en estudio.

4. Para la muestra de Ciprofloxacina, el método más efectivo para inertizar esta molécula fue por hidrólisis ácida a pH 1 con ácido sulfúrico por 1 hora de reflujo a 90°C, ya que según los resultados mostrados en los espectros UV se observó un desplazamiento hipocrómico de dos de sus bandas características a 341.2nm y 270.6nm y al mismo tiempo un disminución apreciable en la banda a 223.40nm. Cambiando por completo el espectro, con esto se evidencia que si se ha degradado la molécula de Ciprofloxacina., y que este nuevo espectro podría ser un producto de degradación.

5. Para la muestra de Clorhidrato de Tetraciclina, el método más efectivo para inertizar esta molécula fue por oxidación con Permanganato de Potasio al 20%, en medio basico a pH 14 por un tiempo de reflujo de 2 horas a 100°C, ya que, según los resultados de los espectros ultravioleta UV de las muestras tratadas bajo estas condiciones reflejaron un desaparecimiento total de las bandas características de la tetraciclina a 276nm y 356nm, apreciándose solamente en el espectro un desplazamiento hipocrómico a 274.60nm, posiblemente por ruptura de la molécula o por formación de algún producto de degradación.

6. Al comparar los métodos de verificación (espectrofotometría UV y reacciones de viraje de color) de inertización química de los antibióticos en estudio, el método que evidencio la degradación es por espectrofotometría UV-VIS; debido a que este método permite visualizar el apareamiento o deformación de las bandas características de cada principio activo, en cambio, el método colorimétrico es inexacto debido a que solamente identifica virajes de pH.

CAPITULO VII
RECOMENDACIONES

7. RECOMENDACIONES

1. Aplicar los procedimientos de inertización, planteados en este trabajo de graduación para los siguientes antibióticos vencidos: Ampicilina en inyectable, tabletas de Estearato de Eritromicina y tabletas de Ciprofloxacina; e inertización por oxidación para cápsulas de Tetraciclina, en sustitución de la incineración después de una previa investigación de los productos de degradación generados por la inertización.
2. Que las empresas generadoras así como las instituciones encargadas de eliminar desechos químicos, deben contratar a un profesional farmacéutico para encargarse que realice una clasificación de los antibióticos vencidos, de acuerdo al subgrupo al cual pertenecen, previamente antes de enviarlos a un centro de tratamiento, con el fin de facilitar el manejo de estos al momento de darles un tratamiento para depositarlos en un relleno sanitario como material inactivo y menos peligroso para la salud humana y el ambiente.
3. Que las instituciones encargadas de velar por la salud pública, deben realizar monitoreos constantes acerca de las enfermedades prevalentes de las personas que habitan en las zonas aledañas a los centros de incineración de medicamentos vencidos.

4. Ensayar otros métodos de inertización química de medicamentos vencidos, en especial, al resto de los subgrupos terapéuticos de antibióticos.
5. Que en futuras investigaciones de pregrado con ayuda de otros métodos espectroscópicos se identifiquen los productos de degradación que se generan luego de aplicar los procedimientos de inertización por hidrólisis propuestos en este trabajo de graduación.
6. Que la Facultad de Química y Farmacia de la Universidad de El Salvador realice convenios de investigación con las instituciones gubernamentales correspondientes, con el fin de que se establezcan normas nacionales de tratamiento que regulen el descarte de los medicamentos vencidos.
7. Que en futuras investigaciones, se estudie con ayuda de otras técnicas espectroscópicas unidas a pruebas biológicas, la toxicidad de los productos de degradación y establecer el mejor método de descarte.

BIBLIOGRAFIA

BIBLIOGRAFIA

1. Álvarez, M. y otros. 2002. Eritromicina. Descubrimiento, características y aplicaciones. OFFARM. 21 (2): 78 – 81.
2. Artega Rubio, D.E. y otros. 1987. Evaluación sobre el uso de agentes antimicrobianos: tetraciclina, cloranfenicol y aminoglucósidos (Amikacina, Kanamicina, Gentamicina) en el Hospital de Niños Benjamín Bloom, en el quinquenio comprendido de 1981 – 1985. Para optar al grado de Licenciatura en Química y Farmacia. San Salvador, El Salvador. Universidad de El Salvador. 130p.
3. Calderón, GR. 2006. Propuesta de normativa técnica de desechos hospitalarios de origen químico. San Salvador, ES. Ag. 22. 24p.
4. Campos Fuentes, M A. y otros 2001, Clasificación de Productos Farmacéuticos según el grado de Peligrosidad para el Medio Ambiente y su Disposición Final. Para optar al grado en Química y Farmacia. San Salvador, El Salvador. Universidad de El Salvador. Pág. 6-10
5. CENAPRED (Centro nacional de prevención de desastres, MEX). 1995. Manual para el tratamiento y disposición final de medicamentos y fármacos caducos. Primera edición. México, D.F. 93 p
6. Chávez. J.V. 1994. Guía para el manejo interno de residuos sólidos hospitalarios. División de Medio Ambiente Sanitaria OPS, oficina regional de la OMS. Lima, Perú. 1994. anexo I, 23p.

7. Clarke E.G.C. Clarke's Insolation and identification of drugs in the pharmaceuticals body fluids and postmortem materials, Third Edition., The Pharm. Soc. Of Great Britain, London, 2005.
8. CONACYT (Consejo nacional de ciencia y tecnología, ES). 2008. Norma técnica para el manejo de desechos bio-infecciosos. Diario Oficial. San Salvador, E.S. May 6:24
9. Della, M. y otros. 2005. Aportes para un futuro libre de contaminantes, Oportunidades para avanzar hacia el tratamiento de desechos de establecimientos de salud sin incineración en América Latina. (en línea). Buenos Aires, Argentina, 26p. Consultado 10 mar. 2009. Disponible en: http://www.noalaincineracion.org/uploadfiles/informes/Manejo_Res_Hospitalarios_HCWH-GAIA.pdf
10. Flages, F.1968. Tratado de Química Orgánica. Tomo III: Campos Especiales. España. Gruyter. Trad. J. Beltrán. Tomo 3. 830 p. Consultado 20 nov 09. Disponible en: <http://books.google.com/sv/books>
11. Franco Baires, G. 2003. Elaboración de una guía práctica para la preparación de reactivos químicos y estándares de uso frecuente en el análisis químico. Trabajo de graduación para optar al grado de Lic. en Química y Farmacia. San Salvador, El Salvador. Universidad de El Salvador. 80 Pág.
12. Freily, B. 2009 Uso racional de antibióticos (en línea). 1 ed. Guatemala. 422p. Consultado 16 feb. 2009. Disponible en:

http://downloadmedicinebooks.blogspot.com/2009_03_31_archive.html

13. Goodman A. y otros. 2001. Bases farmacológicas de la terapéutica. 10a edición. Monterrey, México. McGraw Hill interamericana. v.2, 1080p.
14. Kirk, E. Enciclopedia de Tecnología Química. Tomo IX, 1 Edición. Editorial Hispano-Americana, Unión Tipográfica. D.F., México.1962.
15. Lorenzo P. Y otros. 2004. Velásquez Farmacología Básica y Clínica. 17ª Edición, Buenos Aires, Argentina. Editorial Médica Panamericana. 1194p.
16. Martínez, J. 2005. Guía para la gestión integral de residuos peligrosos. Fichas temáticas tomo II. (en línea). Montevideo, Uruguay. Consultado: 16 feb. 2009. Disponible en:

http://www.basel.int/centers/proj_activ/stp_projects/08-03.pdf
17. Ministerio de Medio Ambiente, 2002. Manual de procedimientos para la gestión integral de los residuos hospitalarios y similares en Colombia. Diario Oficial Republica de Colombia. Bogotá, C. Nov 25:67.
18. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. Dirección de Regulación, Unidad Reguladora de Medicamentos e Insumos Médicos. Junio 2006. Listado Oficial de Medicamentos. 9ª Edición. San Salvador, El Salvador. 11p.
19. Ministerio de Salud Pública y Asistencia social. Febrero 2000. Norma para el manejo de los desechos sólidos hospitalarios, 1ª Edición. San Salvador, El Salvador.15p.

20. Navarro Rivas, P.E. y otros. 2008. Recopilación de trabajos de Investigación de Pregrado de la Universidad de El Salvador, en la temática socio-ambiental realizada en la década de 1995-2005. Para optar al grado de Licenciatura en Química y Farmacia. San Salvador, El Salvador. Universidad de El Salvador. 128p.
21. Prieto, G. y otros. 1999. Farmacología de los antibióticos macrólidos: Avances y perspectivas. Monografías de Medicina Veterinaria. (en línea) Rio Cuarto, Argentina. Consultado 10 mar. 2009. Disponible en: http://www.monografiasveterinaria.uchile.cl/CDA/mon_vet_seccion/0,1419,SCID%253D8549%2526ISID%253D435,00.html
22. Sanroma Bordallo, J.L.1994. Determinación por HPLC de 4-epianhidro – tetraciclina como producto de degradación en formas orales de tetraciclina condicionada por nuevos diseños galenitos. Para optar al grado de Doctor en Farmacia. Madrid, España. Universidad Complutense de Madrid. 275p. Consultado 10 mar. 2009. Disponible en: <http://eprints.ucm.es/tesis/19911996/D/1/AD1022601.pdf>.
23. The United State Pharmacopeial Convention, Inc. 2005. The United States Pharamacopeia. Twenty-eightieth revision. USP 28. United State of América. 1045p.
24. Unión Europea y Gobiernos de los países de Centro América. Programa Regional de Desechos Sólidos Hospitalarios Convenio ALA 91/33. 1998
25. http://bibmed.ucla.edu.ve/edocs_bmucla/ /tetraciclinas.pdf.

Consultada: 17 febrero 2009.

26. http://www.e-biometria.com/conceptos_basicos/. Consultada 17 feb 2009.
27. <http://www.elergonomista.com/quimica/q9.html>. Consultada 17 feb 2009.
28. <http://es.thefreedictionary.com/penicilinas>. Consultada 15 feb 2009.
29. <http://www.greenfacts.org/es/glosario/def/dioxina.htm>.

Consultada 10 mar. 2009.

30. http://www.itfuego.com/dioxinas_definicion.htm Consultada 10 mar. 2009.
31. <http://www.iqb.es/diccio/r/ra.htm>. Consultada 10 mar. 2009.
32. <http://dta.utralca.cl/quimica/profesor/astudillo/Capitulos/capitulo20.htm>.

Consultada 9 nov. 2009

33. <http://es.wikipedia.org/wiki/Antibiotico>. Consultada 13 ab. 2009.
34. <http://es.wikipedia.org/wiki/Ampicilina>. Consultada 13 ab. 2009.
35. <http://es.wikipedia.org/wiki/Ciprofloxacina>. Consultada 13 ab 2009.
36. <http://es.wikipedia.org/wiki/Eritromicina>. Consultada 13 ab. 2009.
37. http://es.wikipedia.org/wiki/Espectroscopia_ultravioleta-vis.com

Consultada 10 mar. 2009.

38. <http://es.wikipedia.org/wiki/Hidr%C3%B3lisis>. Consultada 10 mar. 2009.
39. <http://es.wikipedia.org/wiki/Medicamento>. Consultada 10 mar. 2009.
40. <http://es.wikipedia.org/wiki/Tetraciclina>. Consultada 10 mar. 2009.
41. http://pdf.rincondelvago.com/acidos-carboxilicos_1.html.

Consultada 9 nov. 2009.

42. <http://www.estrucplan.com.ar>. Consultada 10 mar. 2009.

43. <http://www.fq.uh.cu/dpto/qf/docencia/pregrado/> . Consultada 20 feb. 2009.
44. http://www.monografiasveterinaria.uchile.cl/CDA/mon_vet_completa.
Consultada 20 feb. 2009.
45. <http://www.monografias.com/trabajos61/dioxinas/dioxinas.shtml>.
Consultada 10 mar. 2009.
46. <http://www.quimicaorganica.org/benceno/sulfonacion-del-benceno.html>.
Consultada 9 nov. 2009.
47. <http://www.quimicaorganica.org/aldehidos-y-cetonas-problema-resueltos/aldehidos-y-cetonas-problema-2.html>. Consultada 9 nov. 2009.
48. http://www.quimicaorganica.net/q/hidrolisis/amidas_hidrolisis.htm.
Consultada 10 mar. 2009.
49. http://www.sustainlabour.org/pops/index.php?option=com_content&task=view&id=70&Itemid=207&lang=es. Consultada 10 mar. 2009.
50. www.thomsonplm.com. Consultada 16 feb. 2009.
51. http://www.uam.es/departamentos/ciencias/qorg/docencia_red/qo/l15/oxid.html Consultada 9 nov. 2009.
52. <http://www.ugr.es/~ars/abstract/vol45/111-119.pdf>. Consultada 9 nov. 2009.
53. <http://www.ugr.es/~eianez/Microbiologia/14agquimicos.htm>.
Consultada 16 feb. 2009.
54. http://www.usuarios.lycos.es/guillemat/t_student.htm.
Consultada 16 feb. 2009.

55. <http://www.wordreference.com/definicion/horticultura.%20Consultada%2016%20feb.%202009>. Consultada 16 febrero 2009.
56. http://www.quimicaorganica.net/q/hidrolisis/amidas_hidrolisis.htm.
Consultada 10 mar. 2009
57. <http://es.wikipedia.org/wiki/Reducci%C3%B3n-oxidaci%C3%B3n>
Consultada 23 de junio de 2010.
58. http://es.wikipedia.org/wiki/Indicador_de_pH
Consultada 23 de junio de 2010.
59. <http://www.marn.gob.sv/?fath=20&categoria=435> (c. Basilea)
Consultado 16 feb. 2009.
60. <http://www.estrucplan.com.ar/Producciones/entrega.asp?IdEntrega=1571>
Consultado 16 feb. 2009.

GLOSARIO

GLOSARIO

1. DIOXINAS (29, 30, 45): El término "dioxinas" se refiere a un grupo de compuestos químicos organoclorados que poseen estructuras químicas similares.

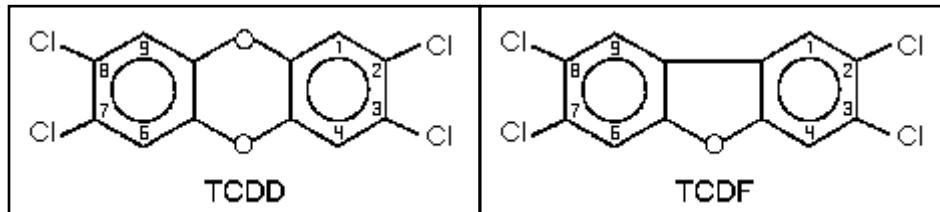


Figura No.38: Estructura química de las dioxinas

2. FURANOS (31): Los furanos, cuyo nombre genérico es policloro-dibenzofuranos (PCDF), son un grupo de 135 compuestos con de 1 a 8 átomos de cloro unidos a los átomos de carbono de la estructura básica (el dibenzofurano) que es parecida y tiene efectos similares a los de las dioxinas y cuyas fuentes de generación son las mismas.

3. HORTICULTURA (55): Cultivo de huertos.

4. INACTIVACION (3): Supresión del efecto tóxico de un germen o una toxina, conservando propiedades de utilidad para la terapéutica.

5. INERTE ⁽³⁾: Sustancia que carece de actividad para producir transformaciones químicas.

6. INERTIZACION ⁽³⁾: Proceso para volver inerte una sustancia con actividad.

7. NEUTRALIZACION ⁽³⁾: es una reacción entre un ácido y una base. Generalmente, en las reacciones acuosas ácido-base se forma agua y una sal. Así pues, se puede decir que la neutralización es la combinación de iones hidrógeno y de iones hidróxido para formar moléculas de agua; durante este proceso se forma una sal.

8. PENICILINASA ⁽²⁷⁾: Enzima elaborada por diversos microorganismos capaz de hidrolizar e inactivar las penicilinas.

8. RACEMIZACIÓN ⁽³¹⁾: Transformación de la mitad de la molécula de un compuesto ópticamente activo en moléculas que poseen la configuración opuesta con pérdida del poder rotatorio al igualarse el número de moléculas levóginas y dextróginas. Muta-rotación.

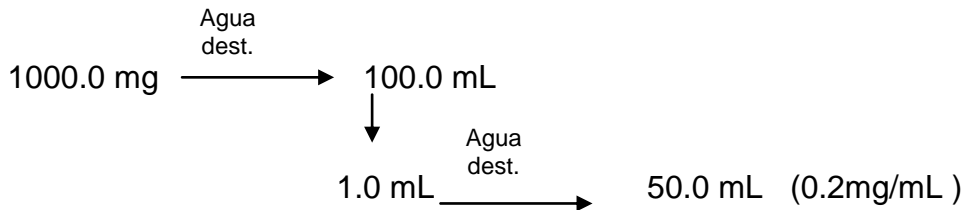
ANEXOS

ANEXO N° 1:

CÁLCULOS

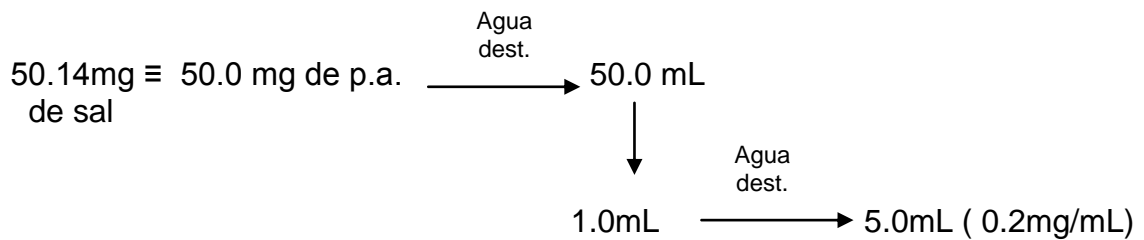
1. Cálculos de dilución de Ampicilina inyectable 1000mg (11)

1.1. Muestra de Ampicilina inyectable 1000mg equivalente a 1 gramo de Ampicilina sódica.



1.2. Estándar de Ampicilina (100 %) (11)

Pm sal	-----	Pm base
Y	-----	X
350.406 g/mol	-----	349.406 g/mol
Y	-----	50.0 mg
Y = 50.14 mg de sal		



2. Cálculos de dilución de Estearato de Eritromicina, tabletas 500mg (11)

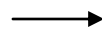
2.1. Muestra de Estearato Eritromicina equivalente a 500mg de de Eritromicina, tabletas 500mg

Peso de tableta 1 = 0.6005g

Peso de tableta 2 = 06059g

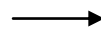
$$0.6005g + 0.6059g = 1.2054g / 2 \\ = 0.6032g: \text{Peso promedio de 2 tabletas}$$

Peso promedio: 0.6032g



500mg de p.a

X



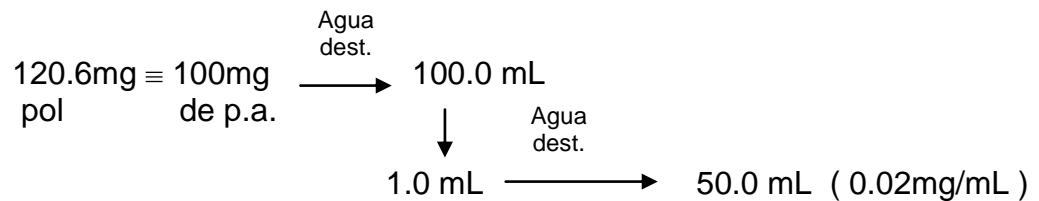
100mg de base

X = 0.1206g: Cantidad de polvo a pesar ≡ 100mg de principio activo.

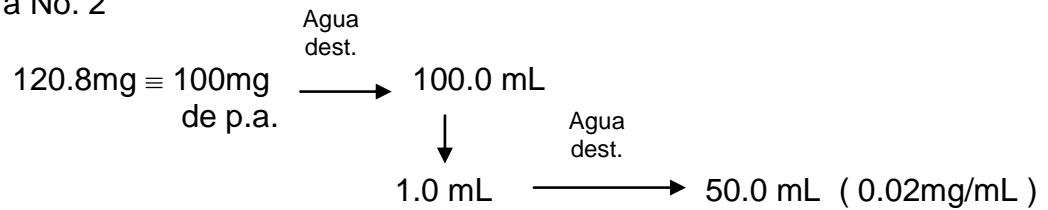
Peso muestra No. 1 = 0.1206 g

Peso muestra No. 2 = 0.1208 g

Muestra No. 1



Muestra No. 2



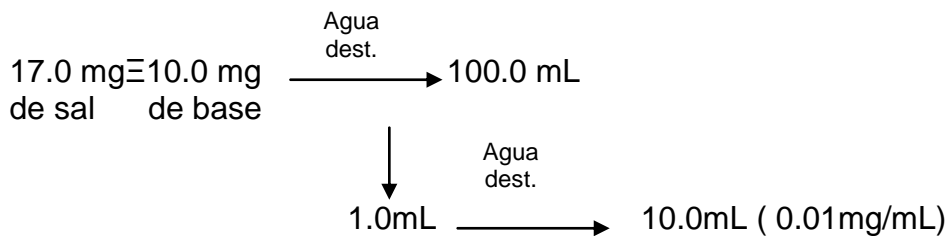
2.2. Estándar de Eritromicina (58.8 % en términos de Estearato de Eritromicina) ⁽¹¹⁾

Pureza

58.8 g base → 100 gramos sal

0.01g → X

X = 0.017 g de estándar a pesar para compensar en forma de sal



3. Cálculos de dilución de Ciprofloxacina, tabletas 500mg ⁽¹¹⁾

3.1. Muestra de Ciprofloxacina, tabletas 500mg

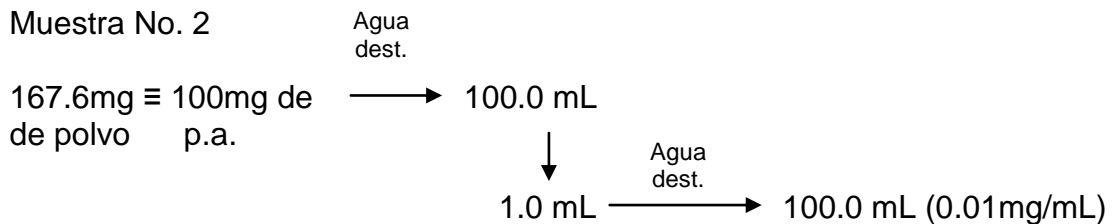
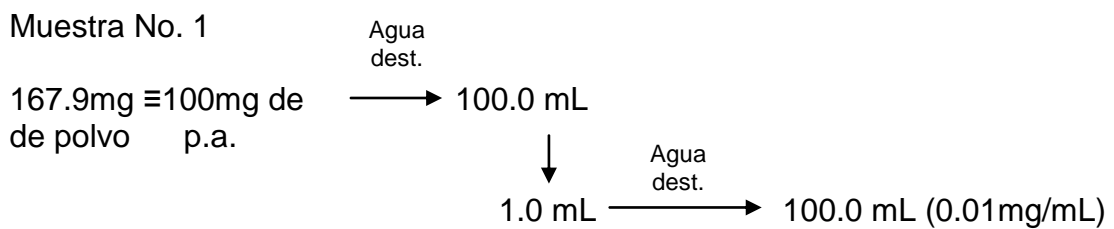
$$0.8261\text{g} + 0.8537\text{g} = 1.6798\text{g} / 2 \\ = 0.8399\text{g: Peso promedio de 2 tabletas}$$

$$\begin{array}{lcl} \text{Peso promedio } 0.8399\text{g} & \longrightarrow & 500\text{mg de principio activo} \\ X & \longrightarrow & 100\text{mg de p.a.} \end{array}$$

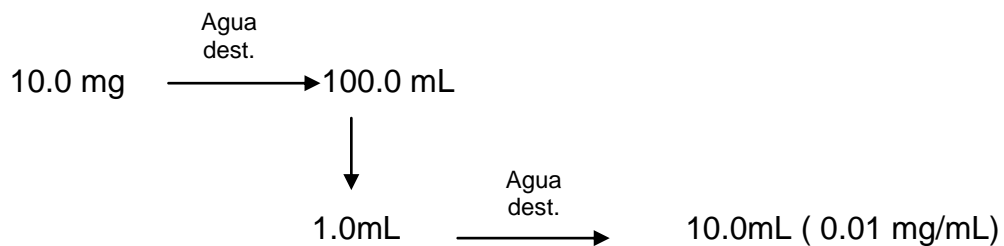
$$X = 0.1679\text{g: Cantidad de polvo a pesar } \equiv 100\text{mg de principio activo}$$

$$\text{Peso muestra No. 1} = 0.1679\text{ g}$$

$$\text{Peso muestra No. 2} = 0.1676\text{ g}$$



3.2 Estándar de Ciprofloxacina (100%)



4. Cálculos de dilución de Clorhidrato de Tetraciclina, cápsulas 500mg (11)

4.1 Muestra de Clorhidrato Tetraciclina equivalente a 500 mg de Tetraciclina, cápsulas 500mg

Peso de cap. No. 1 Llena – Peso de Cáp. No. 1 vacía = peso neto Cáp. No 1
0.6103g -- 0.1010g = 0.5093g

Peso de Cáp. No. 2 Llena – Peso de Cáp. No. 2 vacía = peso neto Cáp. No 2
0.6253g -- 0.1027g = 0.5226g

Sumatoria de contenidos netos / 2 = Contenido neto promedio de 2 cápsulas.
1.0319/ 2 = 0.5160g

Contenido neto promedio 0.5160g \longrightarrow 500mg de principio activo
X \longrightarrow 100mg

X = 0.1032g Cantidad de polvo a pesar \equiv 100mg de p.a.

Peso muestra No. 1 = 0.1032 g

Peso muestra No. 2 = 0.1030 g

Muestra No. 1

103.2mg \equiv 100mg de p.a. $\xrightarrow{\text{Agua dest.}}$ 100.0 mL
 \downarrow
1.0 mL $\xrightarrow{\text{Agua dest.}}$ 50.0 mL (0.02mg/mL)

Muestra No. 2

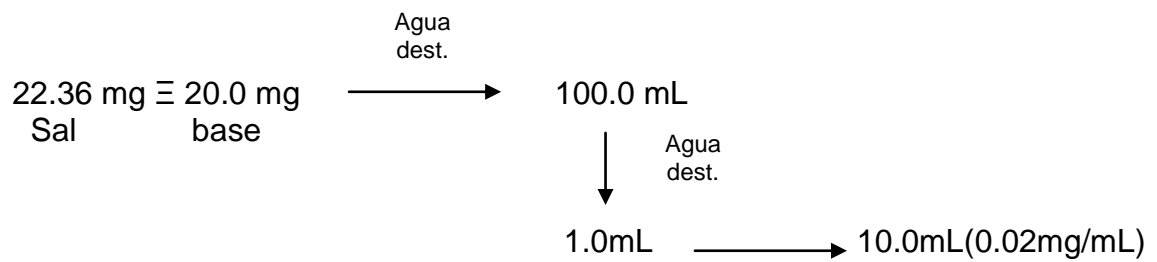
103.0mg \equiv 100mg de p.a. $\xrightarrow{\text{Agua dest.}}$ 100.0 mL
 \downarrow
1.0 mL $\xrightarrow{\text{Agua dest.}}$ 50.0 mL (0.02mg/mL)

4.2 Estándar de Clorhidrato de Tetraciclina 100% en términos de base

Peso molecular base ----- Peso molecular sal
Y ----- X

444.4 g/mol ----- 496.90 g/mol
20.0 mg ----- X

X = 22.36 mg de sal a pesar Ξ 20.0mg de base



ANEXO N° 2
CONDICIONES EXPERIMENTALES ÓPTIMAS DE TRATAMIENTO

Tabla No.9: Condiciones experimentales del procedimiento de hidrólisis para Ampicilina inyectable

Muestra no vencida		Muestra vencida		Temp. (°C)	Tiempo De Reflujo
pH inicial	ml gastados de NaOH 2.0N para llegar a pH 14	pH Inicial	ml gastados de NaOH 2.0N para llegar a pH 14		
7	8 mL	7	8 mL	100°C	3 horas

Tabla No.10: Condiciones experimentales del procedimiento de hidrólisis para tabletas de Eritromicina

Muestra no vencida		Muestra vencida		Temp. (°C)	Tiempo De Reflujo
pH inicial	mL gastados de HCl 2.0N para llegar a pH 4	pH Inicial	mL gastados de HCl 2.0N para llegar a pH 4		
6	1 mL	6	1 mL	100°C	2 horas

Tabla No.11: Condiciones experimentales del procedimiento de hidrólisis para tabletas de Ciprofloxacina

Muestra no vencida		Muestra vencida		Temp. (°C)	Tiempo De Reflujo
pH inicial	ml gastados de H ₂ SO ₄ 0.05N para llegar a pH 1	pH Inicial	ml gastados de H ₂ SO ₄ 0.05N para llegar a pH 1		
6	10 mL	6	10 mL	90°C	1 horas

Tabla No.12: Condiciones experimentales del procedimiento de hidrólisis para cápsulas de Tetraciclina

Muestra no vencida		Muestra vencida		Temp. (°C)	Tiempo De Reflujo
pH inicial	ml gastados de NaOH 2.0N para llegar a pH 14	pH Inicial	ml gastados de NaOH 2.0N para llegar a pH 14		
4	15 mL	4	15 mL	100°C	3 horas

ANEXO N° 3:

INFORMACION GENERAL DE LAS MUESTRAS EXPERIMENTADAS

ANEXO N° 3
INFORMACION GENERAL DE LAS MUESTRAS EXPERIMENTADAS

Tabla No.13: Información de las muestras vencidas experimentadas

Grupo terapéutico	Antibiótico	Forma farmacéutica	Nombre comercial	Laboratorio fabricante
Betalactámi Cos	Ampicilina 1000mg	Inyectable	Alphapen	UNIPHARM
Macrólidos	Eritromicina 250mg	Tabletas	Eritromicine	WOLFS
Quinolonas	Ciprofloxacina 500mg	Tabletas recubiertas	CIRIAX 500	ROEMMERS
Tetraciclinas	Tetraciclina 500mg	Cápsulas	Tetraciclina MK	BONIMA
Grupo terapéutico	Antibiótico	País	Lote	Vencimiento
Betalactámi Cos	Ampicilina 1000mg	Guatemala	HNU	06-2007
Macrólidos	Eritromicina 250mg	China	00116	09-2003
Quinolonas	Ciprofloxacina 500mg	Uruguay	00002	12-2008
Tetraciclinas	Tetraciclina 500mg	El Salvador	00100169	02-2006

Tabla No.14: Información general de las materias primas experimentadas

Grupo terapéutico	Antibiótico	Pureza	Código de la muestra	Lote de proveedor	Lote de la empresa
Betalactámicos	Ampicilina Trihidrato compactado	100% en terminos de base	08060017	64645CD00	0809000137
Macrólidos	Estearato de eritromicina	58.8 % en terminos de sal	08060073	LGL059	0705000043
Quinolonas	Ciprofloxacina	100% en terminos de base	08060046	BXF5HX1	0810000004
Tetraciclinas	Clorhidrato de Tetraciclina	100% en terminos de sal.	08060132	080518-12	0810000109

Tabla No.15: Información de las muestras no vencidas experimentadas

Grupo terapéutico	Antibiótico	Forma farmacéutica	Nombre comercial	Laboratorio fabricante	País	Lote	Fecha de vence
Betalactámicos	Ampicilina 1000mg	Inyectable	Ampicilin MK	Bonima	El Salvador	09020043	07-2011
Macrólidos	Eritromicina 250mg	Tabletas	Eritromycin MK	Bonima	El Salvador	09040048	03-2011
Quinolonas	Ciprofloxacina 500mg	Tabletas recubiertas	Ciprofloxacina MK	Bonima	El Salvador	08110277	10-2011
Tetraciclinas	Tetraciclina 500mg	Cápsulas	Tetraciclina MK	Bonima	El Salvador	09030005	5-2011

ANEXO N° 4:

LISTADO DE MATERIALES, EQUIPO Y REACTIVOS

1) Cristalería

- Agitadores de vidrio
- Balones volumétricos de 50.0mL, 100.0mL
- Beaker de 50mL, 100mL, 250mL, 600mL
- Embudos de vidrio
- Equipo de reflujo: Balones de fondo plano de 250mL con tapón de hule, varilla de vidrio hueca, termómetro
- Espátula
- Frasco de plástico opaco
- Frascos de vidrio: claro y ámbar
- Goteros
- Morteros y pistilos
- Perilla
- Pipetas Mohr 5.0 mL
- Pipetas volumétricas 1.0mL
- Probetas 10mL, 100mL
- Tubos de ensayo

2) Equipo

- Balanza analítica (SARTORIUS Cp323S)
- Balanza granataria
- Espectrofotómetro UV-VIS. Lambda 3 (Shimadzu modelo UV-1700)

- Hot-plate

3) Reactivos

- Ácido clorhídrico 2.0N

- Acido sulfúrico 0.5 N

- Agua destilada

- Agua libre de CO₂

- Alcohol Etílico 96% v/v

- Anaranjado de metilo TS (0.1% p/v)

- Azul de bromotimol TS (0.1% p/v)

- Fenolftaleina TS (1% p/v)

- Hidróxido de sódio 2.0N

- KMNO₄ 20% p/v

4) Materiales

- Papel pH

- Papel Glassine

- Papel filtro poro grueso

- Papel parafilm

- Viñetas

ANEXO N° 5:
PREPARACION DE REACTIVOS

1. PERMANGANATO DE POTASIO (KMNO₄) 20% P/V ⁽¹¹⁾

Cantidad a Preparar: 100mL

Procedimiento:

1. Pesar en una balanza semi-analítica 20g de permanganato de potasio
2. Disolver en un beaker la cantidad pesada 50mL de agua destilada en ebullición.
3. Transferir a un balón volumétrico de 100.0 mL
4. Lavar el beaker con 15mL de agua en ebullición, arrastrando los residuos.
5. Aforar hasta la marca con agua destilada a temperatura ambiente.
6. Introducir un agitador magnético y agitar en un hotplate por 30 minutos al mismo tiempo que este calentando a 80°C.
7. Envasar

Tipo de envase:

Frasco de vidrio color ámbar (resistente a la luz), con boca angosta. Y tapar bien, de forma que quede ajustado.

2. ACIDO SULFÚRICO 0.5N ⁽¹¹⁾

Cantidad a preparar: 50mL

Cálculos:

Pureza del H₂SO₄ 97.9% p/p

Peso equivalente = peso molecular / Numero de H⁺ del acido.

Peso Eq. = 98 g/mol / 2 H⁺ = 49 g

49 g ----- 1N ----- 1 L

X ----- 0.5 N ----- 1 L

X = 24.5 g de ácido puro

24.5 g de ácido ----- 0.5 N ----- 1 L

X ----- 0.5 N ----- 0.05 L

X = 1.225 g de ácido puro para hacer 50 mL del ácido 0.05N

97.9 g de ácido ----- 100 g de mezcla

1.225 g de ácido ----- X

1.251 g de ácido sulfúrico 97.9% para hacer 50mL del ácido 0.05N

Densidad de H₂SO₄ = 1.84g/mL

Densidad = masa / volumen

Volumen = masa / densidad = 1.251 g / 1.84 g/mL

Volumen = 0.679 mL ≈ 0.68 mL de H₂SO₄ al 97.9%

Procedimiento:

1. Medir cuidadosamente en una bureta 0.68 mL de H₂SO₄ 97.9%
2. Adicionar 10mL de agua destilada a temperatura ambiente, a un balón volumétrico de 50.0mL
3. Colocar el balón volumétrico en una bandeja con hielo.

4. Adicionar lentamente y por las paredes el ácido sulfúrico medido, al balón
5. Aforar hasta la marca con agua destilada a 20°C, lentamente y por las paredes.
6. Homogenizar la solución.
7. Envasar y etiquetar.

Tipo de envase: Frasco de vidrio con boca angosta.

3. ACIDO CLORHIDRICO 2.0 N ⁽¹¹⁾

Pureza 37 % p/p, Densidad 1.18 g/ mL

Peso equivalente = peso molecular / Numero de H⁺ del ácido.

$$\begin{aligned} \text{Peso Eq.} &= 36 \text{ g/mol} / 1 \text{ H}^+ \\ &= 36 \text{ g} \end{aligned}$$

$$36 \text{ g} \text{ ----- } 1.0\text{N} \text{ ----- } 1 \text{ L}$$

$$X \text{ ----- } 2.0 \text{ N} \text{ ----- } 1 \text{ L}$$

$$X = 72 \text{ g de ácido puro para un litro de solución.}$$

$$37.0 \text{ g de ácido} \text{ ----- } 100 \text{ g de solución}$$

$$72 \text{ g de ácido} \text{ ----- } X$$

$$194.59 \text{ g de HCl } 37\% \text{ para preparar } 1 \text{ litro de solución.}$$

$$D = m / v$$

$$V = m / d$$

$$V = 194.59 \text{ g} / 1.18 \text{ g/ mL}$$

V= 164.90 mL de ácido clorhídrico al 37 %

Procedimiento:

1. En un balón volumétrico de 1000.0 mL adicionar 100 mL de agua destilada.
2. Colocar el balón en un baño de hielo.
3. Medir con una probeta de 100mL, 164.90 mL de ácido clorhídrico 37%.
4. Dejar caer, lentamente por las paredes del balón el ácido clorhídrico medido anteriormente.
5. Aforar con agua destilada a temperatura ambiente.
6. Homogenizar la solución.
7. Envasar en frasco de vidrio y almacenar.

Tipo de envase: Frasco de vidrio con boca angosta.

4. HIDROXIDO DE SODIO 2.0 N ⁽¹¹⁾

Peso molecular: 40g / mol

Peso equivalente = peso molecular / Numero de OH⁻ de la base.

Peso Eq. = 40 g/mol / 1 OH⁻

= 40 g

40 g ----- 1.0N -----1 L

X -----2.0 N -----1 L

X = 80 g de base pura para un litro de solución.

Procedimiento:

1. Pesar en balanza granataria 80 gramos de hidróxido de sodio con ayuda de

un beaker de 600 mL .

2. Disolver el hidróxido de sodio con 500 mL de agua libre de CO₂ (Realizar este numeral en baño de hielo).
3. Dejar caer dicha solución lentamente y por las paredes en un balón de 1000.0 mL; trabajando siempre en baño de hielo.
4. Realizar lavados con agua libre de CO₂ al beacker de 600 mL, y adicionarlos al balón volumétrico.
5. Llevar a volumen con agua libre de CO₂ a temperatura ambiente, y homogenizar la solución.
6. Envasar en un frasco plástico opaco.
7. Etiquetar y almacenar.

Tipo de envase: Frasco de plástico

5. FENOLFTALEINA TS (1% P/V) ⁽²³⁾

1. Disolver 1.0 g de fenolftaleina en 100.0 mL de alcohol.
2. Envasar en frasco de vidrio
3. Etiquetar y almacenar

Nota: El intervalo de transición de pH es de 8 -10. Cambio de color: de incoloro a rosado.

6. ANARANJADO DE METILO TS (0.1% P/V) (23)

1. Disolver 100.0mg de anaranjado de metilo en 100.0 mL de agua. Filtrar si es necesario.

2. Envasar en frasco de vidrio

3. Etiquetar y almacenar

Nota: El intervalo de transición de pH es de 3.2 a 4.4. Cambio de color: de amarillo a verde.

7. AZUL DE BROMOTIMOL TS (0.1% P/V) (23)

1. Disolver 100.0mg de azul de bromotimol en 100.0 mL de alcohol diluido.

Filtrar si es necesario.

2. Envasar en frasco de vidrio

3. Etiquetar y almacenar

Nota: el intervalo de transición es de pH 6.0 a 7.6. Cambio de color: de amarillo a azul.

ANEXO N° 6:

**NOMBRES COMERCIALES CON LOS QUE SE CONOCEN EN EL
SALVADOR LAS MUESTRAS SE EXPERIMENTADAS**

Tabla No.16: Nombres comerciales de la Ampicilina en El Salvador

No.	NOMBRE DE ESPECIALIDAD FARMACEUTICA	FABRICANTE
1	AMPICILINA 500 RIGBY LINE CAPSULAS	BILLCA
2	AMPICILINA TABLETAS 500mg de COFASA de C.V.	COFASA
3	AMPICILINA MCKESSON 500mg TABLETAS	BONIMA S.A de C.V
4	AMPICILINA MK 1g TABLETA	BONIMA S.A de C.V
5	AMPICILINA MK 250/5mL Polvo para suspensión	BONIMA S.A de C.V
6	AMPICILINA MK 500mg CAPSULAS	BONIMA S.A de C.V
7	AMPICILINA MK CAPSULAS 250mg	BONIMA S.A de C.V
8	AMPICILINA TRIHIDRATADA 250mg	BONIMA S.A de C.V
9	AMPICILINA TRIHIDRATADO 500mg	BONIMA S.A de C.V
10	AMPICILINA BROMHEXINA MCKESSON 250mg,4mg/5ML POLVO PARA SUSPENSION	BONIMA S.A de C.V
11	AMPICILINA MCKESSON 1g INYECTABLE	BONIMA S.A de C.V
12	AMPICILINA BROMHEXINA MCKENSSON 250mg/8mg CAPSULAS	BONIMA S.A de C.V
13	AMPICILINA BROMHEXINA MCKENSSON 500mg/8mg CAPSULAS	BONIMA S.A de C.V
14	AMPICILINA INDUSTRIAL BIOQUÍMICA 250mg/5mL polvo para suspensión oral	BIOQUIMICAS S.A
15	AMPICILINA INDUSTRIAL BIOQUÍMICA 500mg	BIOQUIMICAS S.A
16	AMPICILINA ELE 250mg CAPSULAS	INDUSTRIAS FARMACEUTICAS
17	AMPICILINA IQSA CAPSULA 500mg	INDUSTRIAS QUIMICAS DE EL SALVADOR
18	AMPICILINA SUSPENSIÓN 250mg/5ML polvo para suspensión oral	INDUSTRIAS QUIMICAS DE EL SALVADOR
19	AMPICILINA TABLETAS 500mg	INDUSTRIAS QUIMICAS DE EL SALVADOR
20	AMPICILINA 500 MORAZAN, CAPSULAS	MORAZAN
21	AMPICILINA 125 MORAZAN, polvo para suspensión	MORAZAN
22.	AMPICILINA ELE 500mg, CAPSULAS	QUIMICA INDUSTRIAL
23	AMPICILINA Q, CAPSULAS 250mg	QUIMICA INDUSTRIAL
24	AMPICILINA Q ELE, 1.5g GRANULADO PARA SUSPENSIÓN	QUIMICA INDUSTRIAL
25	AMPICILINA Q 500mg, CAPSULAS	QUIMICA INDUSTRIAL
26	AMPICILINA F, 1.5gm GRANULADO PARA SUSPENSION	FARDEL
27	AMPICILINA F-3gm GRANULADO PARA SUSPENSION	FARDEL
28	AMPICILINA FD 500mg TABLETAS	FARDEL
29	AMPICILINA 500mg CAPSULAS	GENERICOS S.A.
30	AMPICILINA 250mg/5ML POLVO PARA SUSPENSION ORAL GENERIFAR	GENERICOS S.A.

Tabla No.16: Continuación

No.	NOMBRE DE ESPECIALIDAD FARMACEUTICA	FABRICANTE
31	AMPICILINA GEN-FAR 500mg CAPSULAS	GENERICOS S.A.
32	AMPICILINA GEN-FAR INYECTABLES 1.0g	GENERICOS S.A.
33	AMPICILINA 500mm GEN-FAR POLVO ESTERIL PARA INYECCION	GENFAR S.A
34	AMPICILINA GAL 25mg GRANULOS PRA JARABE	LOPEZ
35	AMPICILINA GAL 500 CAPSULAS	LOPEZ
36	AZO-PAMPICILINA COMPRIMIDOS	LOPEZ
37	GOTAS PAMPICILINA INFANTIL EN GRANULOS	LOPEZ
38	JARABE PAMPICILINA 500g SOLUBLES	LOPEZ
39	PAMPICILINA -1000 COMPRIMIDOS	LOPEZ
40	TABLETAS PAMPICILINA – 500	LOPEZ
41	AZO-PAMPÍCILINA COMPRIMIDOS	LOPEZ
42	AMPICILINA CAPSULAS 250mg	LOPEZ
43	AMPIPLUS SIMPLEX, AMPICILINA 1g INYECTABLE	MENARINI
44	AMPIPLUS SIMPLEX, AMPICILINA 500mg INYECTABLE	MENARINI
45	AMPICILINA 125mg/5MI RADON PEDIATRICO POLVO PAR SUSPENSION	RADON
46	AMPICILINA 150mg/5mL RADON POLVO PARA SUSPENSION	RADON
47	AMPICILINA RADON 500mg TABLETAS	RADON
48	AMPICILINA TM POLVO PRA SUSPENSION	TERAMED
49	AMPICILINA TM TABLECAPS 500mg	TERAMED
50	AMPICILINA NOVUM 250mg/5mL GRANULOS PARA SUSPENSION	UNIPHARM
51	AMPICILINA + SULBACTAM 1.5g VIJOSA POLVO PARA SOLUCION INYECTABLE	VIJOSA
52	AMPICILINA + SULBACTAM 3.0g VIJOSA POLVO PARA SOLUCION INYECTABLE	VIJOSA
53	AMPICILINA POLVO PARA SUSPENSION	DROGUERIA LAINEZ
54	AMPICILINA POLVO PARA SUSPENSION 250 LAINEZ	DROGUERIA LAINEZ
55	AMPICILINA CAPSULA 250mg	MARCOPHARMA
56	AMPICILINA CAPSULAS 500mg	MARCOPHARMA
57	AMPICILINA MEDICAL INYECTABLE	MEDICAL S.A.
58	AMPICILINA MEDIKEN CAPSULAS 250mg	MEDIKEM S.A. DE C.V
59	AMPICILINA MEDIKEN CAPSULAS 500mg	MEDIKEM S.A. DE C.V
60	AMPICILINA MEDIKEN SUSPENSION 3g	MEDIKEM S.A. DE C.V
61	LAMPICIL CAPSULAS PARA USO ORAL 250mg	PHARMASIL
62	LAMPICIL CAPSULAS PARA USO ORAL 500mg	PHARMASIL
63	LAMPICIL POLVO PARA SUSPENSION ACUOSA 250mg/5mL	PHARMASIL
64	LAMPICIL POLVO PARA SUSPENSION ACUOSA 125mg/5mL	PHARMASIL
65	LAMPICIN 125mg/5mL POLVO PRA SUSPENSION ORAL	PHARMASIL

Tabla No.17: Nombres comerciales de la Eritromicina en El Salvador

No.	NOMBRE DE ESPECIALIDAD FARMACEUTICA	FABRICANTE
1	ERITROMICINA ESTOLATO 500mg TABLETAS	BIOQUIMICAS S.A.
2	ERITROMICINA INDUSTRIAS BIOQUIMICAS 500mg TABLETAS	BIOQUIMICAS S.A.
3	ERITROMICINA TM TABLECAPS	TERAMED
4	ERITROMICINA TM POLVO PARA SUSPENSION	TERAMED
5	ERITROMICINA SUSPENSION	LOPEZ
6	ERITROMICINA Q 250mg GRANULO PARA SUSPENSION	QUIMICA INDUSTRIAL
7	ERITROMICINA MK GOTAS 100mg	BONIMA S.A DE C.V
8	ERITROMICINA MK 250mg CAPSULAS	BONIMA S.A DE C.V
9	ERITROMICINA MK 250mg/5mL POLVO PARA SUSPENSION	BONIMA S.A DE C.V
10	ERITROMICINA MK 125mg/5MI SUSPENSION	BONIMA S.A DE C.V
11	ERITROMICINA MCKESSON JARABE 125mg/5mL	BONIMA S.A DE C.V
12	ERITROMICINA MCKESSON 500mg TABLETAS	BONIMA S.A DE C.V
13	ERITROMICINA MCKESSON 250mg TABLETAS	BONIMA S.A DE C.V
14	ERITROMICINA INDUSTRIAS BIOQUIMICAS 250mg TABLETAS	BIOQUIMICAS S.A.
15	ERITROMICINA GOTAS	LOPEZ
16	ERITROMICINA GAL 125mg JARABE PEDIATRICO	LOPEZ
17	ERITROMICINA GENFAR 500mg TABLETAS	GENFAR S.A.
18	ERITROMICINA GENFAR SUSPENSION 250mg/5mL	GENFAR S.A
19	ERITROMICINA 125mg COFASA POLVO PARA SUSP.	COFASA

Tabla No.18: Nombres comerciales de la Ciprofloxacina en El Salvador

No.	NOMBRE DE ESPECIALIDAD FARMACEUTICA	FABRICANTE
1	CIPROXINA 500mg COMPRIMIDOS	BAYER S.A
2	CIPROXINA 750mg COMPRIMIDOS	BAYER S.A
3	CIPROXINA COMPRIMIDOS 100mg	BAYER S.A
4	CIPROFLOXACINO MCKESSON 250mg TABLETA RECUBIERTA	BONIMA S.A DE C.V.
5	CIPROFLOXACINO MCKESSON 500mg TABLETA RECUBIERTA	BONIMA S.A DE C.V.
6	CIPROFLOXACINA CLORHIDRATO INDUSTRIAS BIOQUIMICAS 100mg/50mL SOLUCION INYECTABLE	BIOQUIMICAS S.A
7	CIPROFLOXACINA INDUSTRIAS BIOQUIMICAS 250mg TABLETAS RECUBIERTAS SIMPLES	BIOQUIMICAS S.A
8	CIPROFLOXACINA INDUSTRIAS BIOQUIMICAS 500mg TABLETAS	BIOQUIMICAS S.A
9	CIPROFLOXCACINA S y M TABLECAPS	MORAZAN
10	SPAR. CIPRO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS	MORAZAN
11	CIPROFLOXACINA 250mg COMPRIMIDOS BIOGALENIC	BIOGALENIC S.A
12	CIPROFLOXACINA 500mg COMPRIMIDOS BIOGALENIC	BIOGALENIC S.A
13	FARCIPROX TABLETA	FARDEL
14	CIPROFLOXACINA CLORHIDRATO 500mg TABLECAPS	GENERICOS S.A.
15	CIPROFLOXACINO 500mg GENFAR TABLETAS	GENFAR S.A.
16	CIPROFLOXACINO 500mg MINTLAB COMPRIMIDOS RECUBIERTOS	GENFAR S.A.
17	CIPROFLOXACINO 750mg MINTLAB COMPRIMIDOS RECUBIERTOS	GENFAR S.A.
18	CIPROFLOXACINO GENFAR 250mg TABLETAS	GENFAR S.A.
19	GALCIPROQUIN 250 TABLETAS	LOPEZ
20	GALCIPROQUIN 500 TABLETAS	LOPEZ
21	GALCIPROQUIN OTICO GOTAS	LOPEZ
22	GALCIPROQUIN P COLIRIO	LOPEZ
23	GALCIPROQUIN P UNGUENTO OFTALMICO	LOPEZ
24	GALCIPROQUIN UNGUENTO OFTALMICO	LOPEZ
25	OTOGALCIPROQUIN GOTAS	LOPEZ
26	CIPROFLOXACINA TM 250mg TABLETAS	TERAMED
27	CIPROFLOXACINA GS 500mg TABLETAS	TERAMED
28	NOR-CIPROX 250mg TABLETAS	TERAMED
29	NOR-CIPROX 500mg TABLETAS	TERAMED
30	CIPROFLOXACINA VIJOSA SOLUCION INYECTABLE	VIJOSA

Tabla No.19: Nombres comerciales de la Tetraciclina en El Salvador

No.	NOMBRE DE ESPECIALIDAD FARMACEUTICA	FABRICANTE
1	TETRACICLINA 500mg COFASA CAPSULAS	COFASA
2	TETRACICLINA BK 500mg CAPSULAS	COFASA
3	TETRACICLINA DE 250mg CAPSULAS	COFASA
4	TETRACICLINA JARABE COFASA	COFASA
5	QUIMOTEPSINA CON TETRACICLINA 33.000 CAPSULAS	BONIMA S.A. DE C.V.
6	TETRACICLINA MK 250mg CAPSULA	BONIMA S.A. DE C.V
	TETRACICLINA MK 500mg CAPSULA	BONIMA S.A. DE C.V
8	TETRACICLINA INDUSTRIAS BIOQUIMICAS 500mg CAPSULAS	BIOQUIMICAS S.A.
9	TETRACILINA 250mg MORAZAN	MORAZAN
10	TETRACICLINA ELE CAPSULAS 250mg	QUIMICA INDUSTRIAL
11	TETRACICLINA Q, CAPSULAS DE 250mg	QUIMICA INDUSTRIAL
12	JARABE GALENO CON TETRACICLINA	ARSAL S.A. DE C.V.
13	TETRACICLINA 250mg CAPSULAS	ARSAL S.A. DE C.V.
14	TETRACICLINA ARSAL GOTAS	ARSAL S.A. DE C.V.
15	TETRACICLINA CAPSULAS DE 50mg	ARSAL S.A. DE C.V.
16	TETRACICLINA CLH UNGUENTO OFTALMICO	ARSAL S.A. DE C.V.
17	TETRACICLINA POLVO ESTERIL INYECTABLE 500mg	ARSAL S.A. DE C.V.
18	TETRACICLINA 250mg CR CAPSULAS	CAROSA
19	TETRACICLINA 500mg CR CAPSULAS	CAROSA
20	TETRACICLINA COSMO CAPSULAS	COSMO
21	TETRACICLINA GENFAR 500mg CAPSULAS	GENFAR S.A
22	TETRACICLINA CAPSULA 125mg CAPSULAS	LOPEZ
23	TETRACICLINA CAPSULA 500mg CAPSULAS	LOPEZ
24	TETRACICLINA CAPSULA 250mg MENARINI	MENARINI
25	TETRACICLINA CAPSULA 250mg MENARINI	MENARINI
26	TETRACICLINA EF TABLECAPS	UNION
27	TETRACICLINA SUSPENSION	DROGUERIA LAINEZ
28	TETRACICLINA CAPSULAS LAINEZ 500mg	DROGUERIA LAINEZ
29	TETRACICLINA JARABE	DROGUERIA LAINEZ
30	TETRACICLINA PHARMASIL CAPSULAS	PHARMASIL
31	TETRACICLINA SyM 500mg CAPSULAS	SyM S.A. DE C.V.

Ref. Lic. Elias Daniel Quinteros Valle.2009. Listado de nombres comerciales y laboratorios farmacéuticos que fabrican algunos medicamentos. Secretario del Consejo Superior de Salud Pública de El Salvador. (petición oral)

ANEXO N° 7 GUIA PARA LA SELECCIÓN DE MUESTRAS

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR
FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA

No existe ninguna guía que detalle clasificación de desechos que llegan a dicho centro, ya que todos los residuos son tratados de igual manera. Es por eso que se tomaron en cuenta aquellos que llegaban en mayor cantidad.

Objetivo: Seleccionar de forma puntual, las muestras de antibióticos vencidos a ensayar de los sub-grupos: beta-lactámicos (Ampicilina, polvo para solución inyectable); quinolonas (Ciprofloxacina, tabletas); macrólidos (Estearato de Eritromicina tabletas) y tetraciclinas (Clorhidrato de Tetraciclina, cápsulas).

Las muestras de antibióticos fueron seleccionados, de forma puntual, tomando en cuenta los siguientes aspectos:

1. Que sean mono fármacos.
2. Que sean parte de los desechos de la red hospitalaria que llegan al relleno sanitario del MIDES.
3. La cantidad de antibióticos vencidos es considerablemente mayor en comparación con el resto de los antibióticos vencidos que llegan al relleno sanitario del MIDES
4. También se experimentaron los antibióticos no vencidos correspondientes a las muestras seleccionadas.