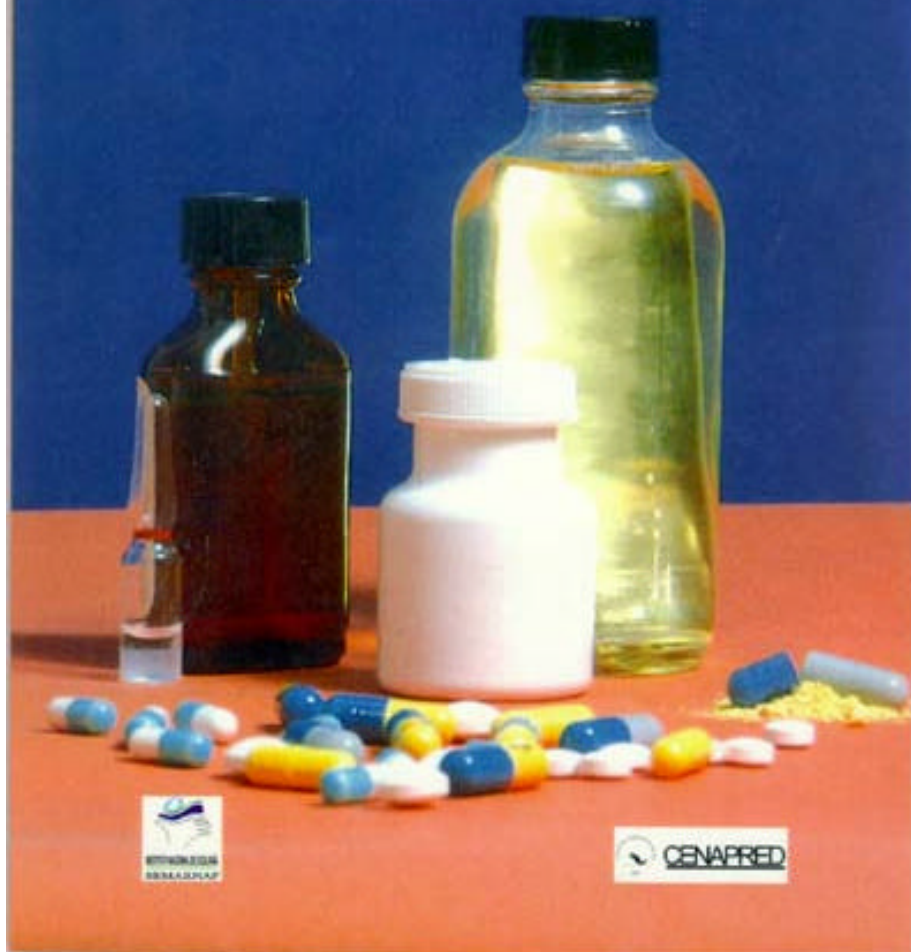


Manejo de medicamentos y fármacos caducos



MANUAL PARA EL TRATAMIENTO Y DISPOSICIÓN FINAL DE MEDICAMENTOS Y FÁRMACOS CADUCOS

Claudia Patricia Hernández Barrios

Georgina Fernández Villagómez

**Centro Nacional de Prevención de Desastres
(CENAPRED)**

Jorge Sánchez Gómez

**Instituto Nacional de Ecología
(INE)**



CENAPRED

M. en C. Julia Carabias Lillo

Secretaría de Medio Ambiente, Recursos Naturales y Pesca

Ing. Gabriel Quadri de la Torre

Presidente del Instituto Nacional de Ecología

Primera edición: diciembre de 1995

© Instituto Nacional de Ecología

Centro Nacional de Prevención de Desastres (CENAPRED)

El cuidado de esta edición estuvo a cargo
de la Coordinación de Participación Social
y Publicaciones del Instituto Nacional de Ecología
Río Elba No. 20 Col. Cuauhtémoc
C.P. 06500 México, D.F.

ISBN

Impreso y hecho en México

MANUAL PARA EL TRATAMIENTO Y DISPOSICIÓN FINAL DE MEDICAMENTOS Y FÁRMACOS CADUCOS

**Agradecimiento especial por su contribución y participación
en la integración de la información**

**Dirección General de Residuos, Materiales y Riesgo
Instituto Nacional de Ecología
Secretaría de Medio Ambiente, Recursos Naturales y Pesca**

**Subdirección de Monitoreo Ambiental y Residuos Especiales de la Dirección Técnica
de Desechos Sólidos de la Dirección General de Servicios Urbanos,
S.G.O. / D.D.F.**

**Dirección Farmacéutica de la Cámara Nacional
de la Industria Farmacéutica
(CANIFARMA)**

**Dirección de Control de Medicamentos, de la Dirección
General de Control de Insumos para la Salud
Secretaría de Salud**

ÍNDICE

PRÓLOGO.....	7
I. SITUACIÓN DE LOS RESIDUOS PELIGROSOS PROVENIENTES DE LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA.....	8
1.1 Marco legal en México.....	8
1.2 Manejo y disposición de los residuos de la industria farmacéutica y medicamentos caducos en México	13
II. PRINCIPIOS DE ESTABILIDAD DE LOS MEDICAMENTOS.....	17
2.1 Principales grupos de medicamentos	20
2.2 Cinética química y estabilidad de los medicamentos	18
2.2.1 <i>Tipos de degradación química de los principios activos de los medicamentos.....</i>	21
2.2.1.1 Solvólisis	21
2.2.1.2 Oxidación	23
2.2.1.3 Fotólisis	24
2.2.1.4 Deshidratación	25
2.2.1.5 Racemización.....	25
2.2.1.6 Incompatibilidades.....	25
2.2.2 <i>Rutas de degradación física.....</i>	26
2.2.2.1 Polimorfismo	26
2.2.2.2 Vaporización	27
2.2.2.3 Envejecimiento	27
2.2.2.4 Adsorción	27
2.2.3 <i>Degradación biológica</i>	27
2.3 Reprocesamiento de productos farmacéuticos	28
2.4 Acción farmacológica	28
2.4.1 <i>Estructura y actividad</i>	28
III. TRATAMIENTO DE FÁRMACOS Y MEDICAMENTOS CADUCOS.....	30
3.1 Principales grupos de medicamentos	30
3.2 Características químicas y propuestas de tratamiento de los principales grupos de medicamentos caducos reportados	34
3.2.1 <i>Vitamínicos.....</i>	35
3.2.1.1 Vitaminas liposolubles	35

3.2.1.2 Vitaminas hidrosolubles	36
3.2.1.3 Tratamiento propuesto	38
3.2.2 <i>Biológicos</i>	39
3.2.2.1 Sueros inmunitarios	40
3.2.2.2 Vacunas y toxoides	40
3.2.2.3 Antitoxinas y antivenenos.....	41
3.2.2.4 Enzimas	42
3.2.2.5 Tratamiento propuesto	42
3.2.3 <i>Analgésicos</i>	43
3.2.3.1 Analgésicos fuertes	44
3.2.3.2 Analgésicos débiles	46
3.2.3.3 Tratamientos propuestos	47
3.2.4 <i>Antibióticos</i>	49
3.2.4.1 Penicilinas y cefalosporinas	49
3.2.4.2 Cloranfenicol y derivados	51
3.2.4.3 Tetraciclinas	51
3.2.4.4 Antibióticos polipeptídicos	53
3.2.4.5 Antibióticos poliénicos.....	53
3.2.4.6 Antibióticos macrólidos.....	54
3.2.4.7 Antibióticos aminoglicosídicos.....	54
3.2.4.8 Ansamicinas	55
3.2.4.9 Antraciclinas	55
3.2.4.10 Grupo de la lincomicina	55
3.2.4.11 Antibióticos de la glutarimida.....	56
3.2.4.12 Tratamiento propuesto	56
3.2.5 <i>Amebicidas</i>	57
3.2.5.1 Metronidazol.....	58
3.2.5.2 Diyodohidroxiquina	58
3.2.5.3 Emetina.....	59
3.2.5.4 Propuestas de tratamiento	59
3.3 Principales tecnologías de tratamiento para los residuos peligrosos.....	60
3.3.1 <i>Tratamientos físicos</i>	60
3.3.2 <i>Tratamientos químicos</i>	61
3.3.3 <i>Tratamientos biológicos</i>	61
3.3.4 <i>Tratamientos térmicos</i>	62
3.3.5 <i>Tecnologías de estabilización/solidificación</i>	62
3.3.6 <i>Comparación de las metodologías de tratamiento para fármacos y medicamentos caducos</i>	62
IV. DISPOSICIÓN FINAL DE MEDICAMENTOS CADUCOS	65
4.1 Métodos de disposición para residuos especiales y peligrosos.....	66
4.1.1 <i>Rellenos sanitarios</i>	66
4.1.2 <i>Codisposición controlada</i>	67
4.1.3 <i>Confinamiento controlado</i>	68
4.2 Características de los métodos de disposición para residuos farmacéuticos y medicamentos caducos.....	69

V. RUTAS DE TRATAMIENTO Y DISPOSICIÓN DE FÁRMACOS Y MEDICAMENTOS CADUCOS	71
5.1 Minimización de residuos en fuente.....	71
5.2 Interrelaciones de opciones en el manejo de residuos	72
5.3 Rutas específicas de tratamiento y disposición de medicamentos y fármacos caducos.....	73
VI. BIBLIOGRAFÍA.....	77

PRÓLOGO

México enfrenta actualmente uno de los retos más importantes en materia ambiental, el tratamiento y disposición adecuada de los residuos peligrosos, puesto que un manejo inadecuado de los mismos puede provocar la proliferación de enfermedades y alterar las características del ambiente.

El sector industrial es quien tiene mayor necesidad para disponer adecuadamente sus residuos sólidos, siendo las fuentes más importantes las compañías manufactureras, mineras y petroleras ubicadas en las regiones fronteriza, norte y centro del país. Asimismo se estima que se generan alrededor de 14,500 ton/día de residuos peligrosos en México, de los cuales el 38% proviene de la Ciudad de México. Del total nacional, el 85% no se dispone adecuadamente, tirándose al aire libre o almacenándose en los patios de las plantas industriales; sólo el 15% restante recibe un manejo adecuado (Cortinas,1993).

Dentro de las compañías manufactureras, la industria farmacéutica representa un pequeño sector que tiene un papel importante en la investigación y procuración de la salud humana. Siendo una de las pocas industrias que posee un balance de materia casi equilibrado, por los costos que ello implica, la generación de residuos es baja. Sin embargo, algunos de estos residuos presentan características de toxicidad, requiriendo un tratamiento y disposición acorde a su composición química particular. Como una parte importante de estos residuos están los medicamentos caducos que provienen tanto de la industria como de los distribuidores de medicamentos, de hospitales y de casas habitación.

La presente monografía tiene el objetivo de como informar el estado del arte en que se encuentra el manejo de los residuos constituidos por fármacos y medicamentos caducos, basada en la problemática particular que presenta la Zona Metropolitana de la Ciudad de México, estableciendo las posibles metodologías de tratamiento y disposición final que se puede aplicar a los mismos. Estas propuestas se pueden adecuar a cualquier ciudad de América Latina que tenga que enfrentarse a necesidades similares con este tipo de residuos sólidos.

I

SITUACIÓN DE LOS RESIDUOS PELIGROSOS PROVENIENTES DE LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA

1.1 Marco legal en México

El crecimiento industrial experimentado a nivel mundial en los últimos años, acompañado de sistemas de producción cada vez más complejos y tecnificados, ha dado origen a una gran variedad de residuos industriales. En México el proceso de industrialización se concentró preponderantemente en unas cuantas ciudades y en algunos polos de desarrollo, caracterizándose por la conformación de un bajo porcentaje de grandes empresas con tecnologías avanzadas de producción y un gran número de micro, pequeñas y medianas empresas, muchas con procesos obsoletos de producción que generan una gran cantidad de residuos.

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

Así mismo, un residuo es considerado como **peligroso** cuando se encuentra en los listados de la Norma Oficial Mexicana NOM-052-ECOL-1993 que para tal efecto expidió la Secretaría de Desarrollo Social, SEDESOL, o bien cuando presente características específicas ya sea de **Corrosividad**, **Reactividad**, **Explosividad**, **Toxicidad**, **Inflamabilidad** y/o carácter **Biológico-Infeccioso**, las cuales establecen un código general de clasificación denominado **CRETIB**, formado por las iniciales de las propiedades anteriores.

De esta forma, casi todas las sustancias químicas usadas o gastadas resultantes de un proceso productivo se consideran como residuos peligrosos.

Entendiendo que la mayoría de los residuos peligrosos están constituidos por carbono, hidrógeno, oxígeno, halógenos, azufre, nitrógeno y metales pesados, y que la estructura de la molécula determina generalmente que tan peligrosa es una sustancia para la salud humana y para el ambiente, la toxicidad disminuye si el compuesto puede ser reducido a formas más sencillas. Sin embargo, muchas de ellas no se degradan y pueden persistir en la naturaleza indefinidamente.

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

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

Por otra parte, el Diario Oficial de la Federación publicó el 22 de octubre de 1993, dentro de la NOM-052-ECOL-1993 un listado de los residuos que se consideran peligrosos de acuerdo al giro industrial y proceso del que provengan. El Cuadro 1 presenta un extracto de dicho listado para la industria farmacéutica.

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

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

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

En la actualidad se tiene contemplada la expedición de un anteproyecto de Norma Oficial Mexicana para este rubro, la cual está siendo elaborada por el Instituto Nacional de Ecología, INE, la Procuraduría Federal de Protección al Ambiente, PROFEPA, y la Secretaría de Salud, SS.

CUADRO 1
CLASIFICACIÓN DE LOS RESIDUOS PELIGROSOS
POR GIRO INDUSTRIAL Y PROCESO

No. DE GIRO	INDUSTRIA O PROCESO	CLAVE CRETIB	RESIDUO PELIGROSO	No.
15	QUÍMICO FARMA- CÉUTICA			
15.1	PRODUCCIÓN DE FARMOQUÍMICOS	(T)	Residuos de la producción que contengan sustancias tóxicas al ambiente.	RP15.1/01
		(T)	Carbón activado gastado que haya tenido contacto con productos que contengan sustancias tóxicas al ambiente.	RP15.1/02
		(T)	Materiales fuera de especifica- ción que contengan sustancias tóxicas al ambiente.	RP15.1/03
15.2	ELABORACIÓN DE MEDICAMENTOS	(T)	Residuos de la producción y materiales caducos o fuera de especificación que contengan sustancias tóxicas al ambiente.	RP15.2/01
		(T)	Carbón activado gastado que haya tenido contacto con productos que contengan sustancias tóxicas al ambiente.	RP15.2/02
15.3	PRODUCCIÓN DE BIOLÓGICOS	(B)	Residuos de la producción, materiales caducos y fuera de especificación.	RP15.3/01

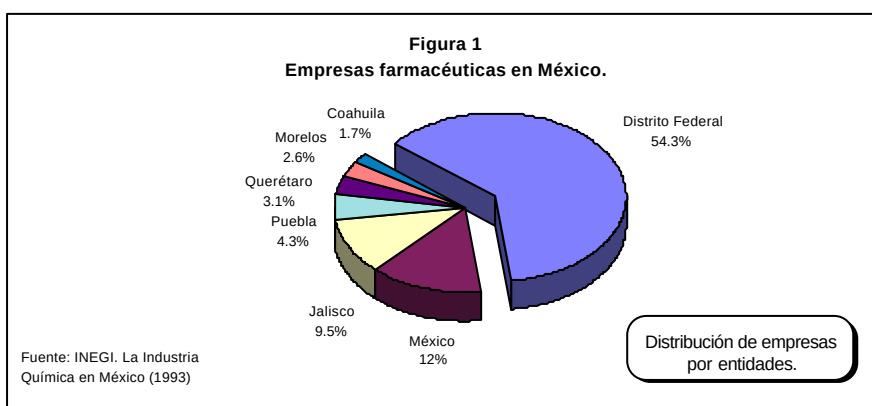
		(T)	Residuos de procesos que contengan sustancias tóxicas al ambiente.	RP15.3/02
15.4	PRODUCCIÓN DE HEMODERIVADOS	(B)	Materiales fuera de especificaciones.	RP15.4/01
15.5	PRODUCCIÓN DE PRODUCTOS VETERINARIOS DE COMPUESTOS DE AS U ORGANOARSENICALES	(T)	Lodos de tratamiento de aguas residuales.	RP15.5/01
		(T)	Residuos de destilación de compuestos a base de anilina.	RP15.5/02

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

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

La industria farmacéutica está formada por cientos de compañías encargadas de descubrir, desarrollar, producir y vender medicamentos. Estos productos los utilizan los profesionales de la salud para prevenir y curar algunas enfermedades y disminuir los síntomas de otras.

En México, este sector industrial se concentra en un 66.4% en la ZMCM, mientras que el 33.6% restante se distribuye en otras entidades como Jalisco, Puebla, Querétaro, Morelos y Coahuila, según se ilustra en la FIGURA 1.



Esta industria de transformación regula sus procesos productivos por lo que se conoce como *Buenas Prácticas de Manufactura*, ya que sus productos requieren un elevado nivel de calidad para ser utilizados en beneficio de la salud humana. A pesar de ello, existe la generación de un bajo porcentaje de residuos clasificados como peligrosos por las características de toxicidad que presentan los principios activos que contienen. Estos residuos se forman principalmente por los lotes de medicamentos rechazados por control de calidad y los lotes de medicamentos que caducan dentro de los almacenes de la propia industria. Los residuos son incinerados, dispuestos en sitios de confinamiento industrial o bien en rellenos sanitarios.

En el caso de los medicamentos caducos que la empresa generadora debe tratar y disponer, como son aquellos que se quedaron en sus bodegas o bien fueron devueltos por el proveedor comercial, deberán contar con las pruebas de toxicidad especificadas en las NOM-052-ECOL-1993 y NOM-053-ECOL-1993; además de que las pruebas deben efectuarse para mezclas de medicamentos a una proporción más o menos constante para aquellos que han de ser dispuestos de manera conjunta.

Para el tratamiento y disposición de estos residuos intervienen tanto la Secretaría de Salud (SS) como el área de Residuos Peligrosos del Instituto Nacional de Ecología (INE), con el siguiente protocolo de acción (ver FIGURA 2):

1. La empresa tiene que dar aviso a las autoridades correspondientes de que cuenta con uno o varios lotes de medicamentos caducos dentro de sus instalaciones, para que se le asigne un verificador oficial que participará durante el manejo de los residuos declarados.
2. Ya con el personal verificador, se procede a clasificar los medicamentos o principios activos (materia prima) de acuerdo al grupo de acción terapéutica al que pertenecen. El manejo que se proceda a dar al lote de medicamentos estará de acuerdo al Manual de Procedimientos de Destrucción e Inactivación con que cuenta cada empresa y que ha sido previamente autorizado por la Secretaría de Salud.
3. Primero se separa la forma medicinal de su(s) material(es) de empaque, manejándose ambos en forma independiente.
4. Para poder indicar la ruta de disposición a seguir, la empresa tiene que caracterizar sus residuos mediante el código **CRETIB**, que le indicará al personal verificador, si se considera peligroso o no.

5. En caso de tratarse de residuos peligrosos, se deberá colocar en un contenedor especial, pasar a molienda (en el caso de formas sólidas como las tabletas), darle un tratamiento químico o bien encapsularlos con polímeros, para poder ser trasladados al sitio de disposición final indicado por la autoridad. Actualmente sólo se inactivan y/o destruyen por parte de la Secretaría de Salud aquellos medicamentos que pertenecen a los siguientes grupos:

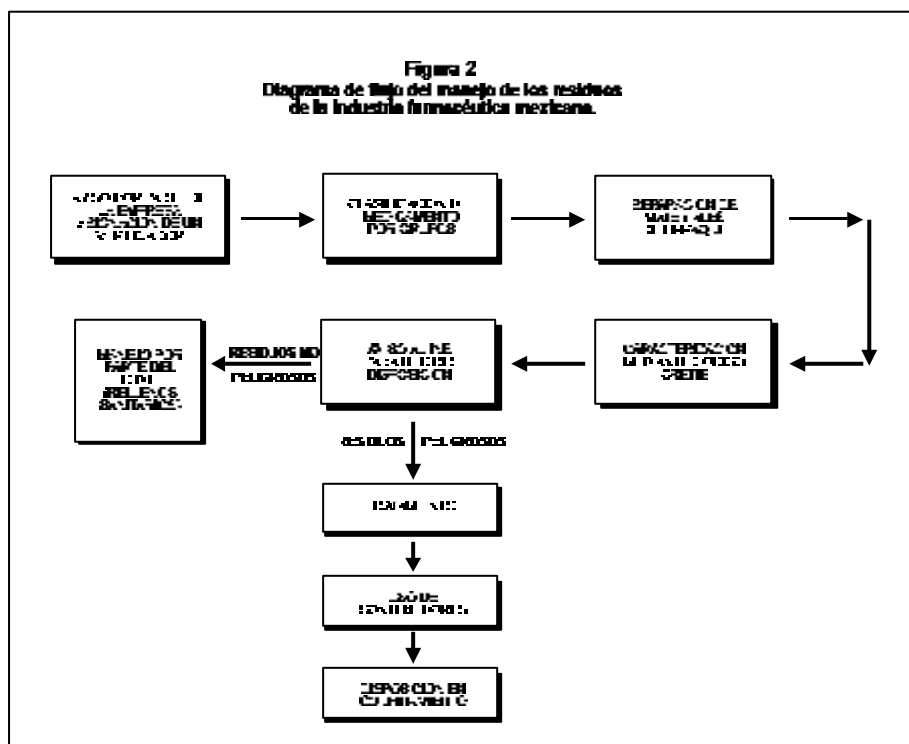
- Antibióticos
- Psicotrópicos
- Oncológicos y
- Hormonales.

6. En el caso de que los residuos no sean considerados peligrosos sino como especiales¹, se turna su tratamiento y disposición a la Dirección General de Servicios Urbanos del Departamento del Distrito Federal (DDF) en el caso de la Ciudad de México.

El DDF tiene un procedimiento para el tratamiento y disposición de los residuos provenientes de la industria farmacéutica y fármacos en general. Para ello, la industria tiene que hacer una carta de petición a la Dirección General de Servicios Urbanos del DDF, solicitando que dé tratamiento y se dispongan sus residuos en alguno de los rellenos ubicados en el área metropolitana. De la Dirección General se turna la orden a la Subdirección Técnica de Tratamiento y Disposición Final para establecer los requisitos de recepción de los residuos. Estos incluyen:

- 6.1 La separación de los envases primarios de los medicamentos, como son cartón, plásticos y vidrio. Muchos de estos se pueden reciclar, además de que con la separación se reduce hasta en un 60% el volumen de los residuos por tratar.
- 6.2 Un análisis de los medicamentos por lote y en mezclas, estableciendo su composición y cuales son las posibles combinaciones que para su disposición se permiten.

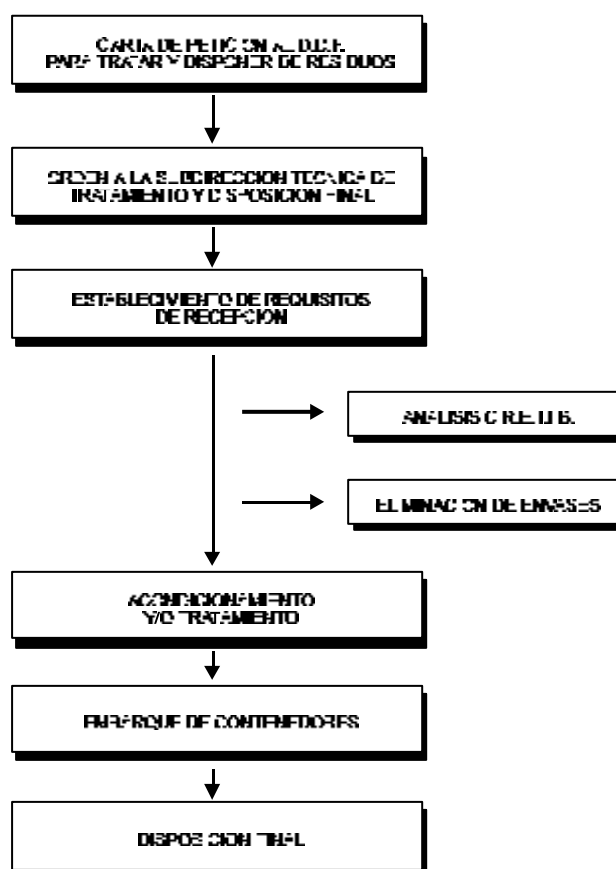
¹ Un **residuo** se considera **especial** cuando demanda un manejo, disposición o control particular, diferente al de los residuos municipales, sin que se le considere peligroso.



Si de estos requisitos el residuo resulta ser no peligroso o especial, se procede a firmar un acuerdo para el acondicionamiento o tratamiento. En la actualidad sólo se tratan los antibióticos β -láctamicos mediante una hidrólisis ácida y los productos biológicos que se inactivan mediante procesos térmicos.

Para la disposición final del residuo tratado, se realiza un embarque en el cual los sólidos van empacados en bolsas de plástico calibre 800, mientras que a los líquidos se les disminuye el contenido de agua libre por adición de algún absorbente, envasándose en tambos metálicos perfectamente sellados. La disposición final se efectúa en algún relleno sanitario. El procedimiento anteriormente descrito se esquematiza en la FIGURA 3.

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



II

PRINCIPIOS DE ESTABILIDAD DE LOS MEDICAMENTOS

A partir del conocimiento de las bases químicas y tecnológicas empleadas para la elaboración de las formas medicadas se pueden obtener los fundamentos para los tratamientos de inactivación para cada grupo de fármacos y medicamentos caducos antes de su disposición final.

2.1 Principales grupos de medicamentos

Se entiende por **fármaco** o droga toda sustancia química que interactúa con los organismos vivos. Los **medicamentos** son aquellas sustancias químicas que se utilizan para prevenir o modificar estados patológicos o explorar estados fisiológicos para beneficio de quien los recibe. Son sustancias útiles en el diagnóstico, prevención y tratamiento de las enfermedades del hombre.

Existen varias clasificaciones para los medicamentos, de las cuales la más comúnmente aceptada es aquella que se basa en las principales acciones farmacológicas y/o usos terapéuticos de los mismos, de acuerdo al CUADRO 2.

No todos los medicamentos que se encuentran disponibles en el mercado se elaboran con principios activos sintetizados químicamente. Existen diversos productos que provienen de la biotecnología, como los anticoagulantes, dismutasas, eritroproteínas, interferones, interleucinas, anticuerpos monoclonales, péptidos, vacunas y otros.

2.2 Cinética química y estabilidad de los medicamentos

La estabilidad de los principios activos es el principal criterio para determinar la aceptación o rechazo de cualquier medicamento. Existen varias formas de inestabilidad para dar pie al rechazo de algún producto:

1. Degradación química del principio activo.
2. La formación de un producto tóxico resultante del proceso de descomposición.
3. Inestabilidad que puede disminuir la biodisponibilidad² del fármaco.

CUADRO 2
CLASIFICACIÓN DE LOS MEDICAMENTOS DE ACUERDO A LAS
PRINCIPALES ACCIONES FARMACOLÓGICAS
Y/O USOS TERAPEÚTICOS

GRUPO No.	DESCRIPCIÓN	MEDICAMENTOS
1	Drogas que actúan en la sinápsis y uniones neuroefectoras	⊙ Agonistas colinérgicos ⊙ Agentes colinesterasa ⊙ Atropina ⊙ Escopolamina ⊙ Drogas simpaticomiméticas
2	Drogas que actúan sobre el sistema nervioso central	⊙ Anestésicos ⊙ Gases terapéuticos ⊙ Hipnóticos ⊙ Sedantes ⊙ Antiepilépticos ⊙ Opioides ⊙ Analgésicos

² La **biodisponibilidad** de un fármaco es la efectividad con la cual la forma dosificada libera el fármaco en el organismo. Este es un aspecto importante de la evaluación de la calidad de un medicamento.

3	Antinflamatorios	⊙ Histaminas ⊙ Derivados lipídicos ⊙ Tratamiento antiasma ⊙ Analgésicos antipiréticos
4	Iones y sales	⊙ Sales de sodio ⊙ Sales de potasio
5	Drogas que afectan el sistema renal y el metabolismo de electrolitos	⊙ Xantinas ⊙ Diuréticos osmóticos ⊙ Compuestos mercuriales ⊙ Tiacidas y sulfonamidas ⊙ Inhibidores de la anhidrasa carbónica
6	Agentes cardiovasculares	⊙ Nitratos orgánicos ⊙ Antihipertensivos ⊙ Glucósidos cardiacos ⊙ Antiarrítmicos
7	Fármacos que afectan funciones intestinales	⊙ Control de la acidez ⊙ Control de úlceras ⊙ Motilidad gastrointestinal ⊙ Producción de ácidos biliares y jugos digestivos
8	Fármacos que afectan la motilidad uterina	⊙ Oxitocina ⊙ Prostaglandinas ⊙ Alcaloides ⊙ Agentes tocolíticos

»

GRUPO No.	DESCRIPCIÓN	MEDICAMENTOS
9	Quimioterapia para infecciones parasitarias	⊙ Antihelmínticos ⊙ Antiprotozoarios ⊙ Antimálaricos ⊙ Amebicidas
10	Quimioterapia para infecciones microbianas	⊙ Sulfonamidas ⊙ Penicilinas ⊙ Trimetropina ⊙ Cefalosporinas ⊙ Sulfametoxazol ⊙ Antimicóticos ⊙ Quinolonas ⊙ Antivirales ⊙ Antibióticos ⊙ Aminoglucósidos ⊙ Tetraciclinas ⊙ Cloranfenicol ⊙ Eritromicina

11	Quimioterapia con agentes antineoplásicos	⊙ Agentes alquilantes ⊙ Hormonas ⊙ Antimetabolitos ⊙ Antibióticos ⊙ Isótopos radioactivos
12	Inmunosupresores	⊙ Azatioprina ⊙ Clorambucil ⊙ Ciclofosfamida ⊙ Metotrexato
13	Agentes que actúan sobre los componentes de la sangre	⊙ Anticoagulantes ⊙ Trombolíticos ⊙ Antiplaquetarios
14	Hormonas	⊙ Adenohipofisarias ⊙ Tiroidea y antitiroidea ⊙ Estrógenos y progesterona ⊙ Andrógenos ⊙ Adrenocorticotrófica ⊙ Insulina ⊙ Paratiroidea ⊙ Derivado esteroide de vitamina D
15	Vitaminas	⊙ Hidrosolubles (complejo B y ác. ascórbico) ⊙ Liposolubles (A, D, K, E)
16	Medicamentos del sistema respiratorio	⊙ Antihiestamínicos ⊙ Expectorantes ⊙ Antitusígenos

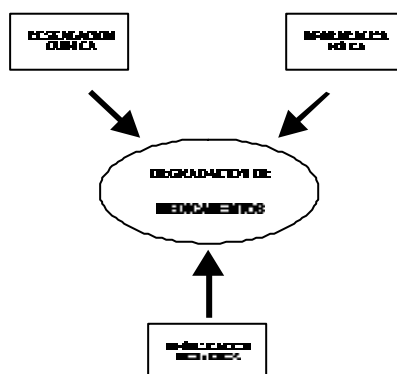
Fuente: Goodman & Gilman, 1990.

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

Un producto medicinal tiene que satisfacer criterios de estabilidad química, toxicológica, terapéutica y física, como los presentados por la SS en el proyecto de norma NOM-073-SSA1-1993 referida a la estabilidad de medicamentos.

Haciendo uso de los grupos químicos funcionales de los compuestos orgánicos de los fármacos es posible anticipar el tipo de degradación que sufrirán las moléculas. A continuación se describen las rutas de degradación, que son del tipo **químico** cuando se forman nuevas entidades químicas como resultado de la degradación y son **físicas** cuando no se producen (FIGURA 4).

Figura 4
Vías de degradación de medicamentos



2.2.1 Tipos de degradación química de los principios activos de los medicamentos

Los medicamentos están constituidos de moléculas orgánicas por lo que los mecanismos de degradación son similares a los de todos los compuestos orgánicos, pero con la diferencia de que las reacciones se presentan a concentraciones muy diluidas.

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 con otros agentes activos. Por lo regular las condiciones de reacción son las ambientales, además de que la duración de éstas se da en el término de meses o años.

Los tipos de degradación más importantes de los productos farmacéuticos son la hidrólisis, la oxidación y la fotólisis.

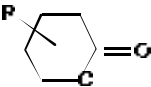
2.2.1.1 Solvólisis

Tipo de degradación que involucra la descomposición del principio activo por una reacción con el solvente presente. En muchos casos el solvente es agua, pero pueden estar presentes cosolventes como el alcohol etílico o el propilén glicol. Estos solventes actúan como agentes nucleofílicos atacando centros electropositivos en la molécula del fármaco.

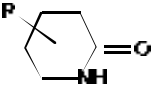
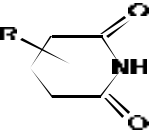
Las reacciones comunes de solvólisis incluyen compuestos carbonílicos inestables como los ésteres, lactonas y lactamas. Las velocidades de reacción son muy variadas dependiendo del grupo funcional y complejidad de la molécula, en donde los grupos sustituyentes pueden causar efectos estéricos, resonancia inductiva y formación de puentes de hidrógeno.

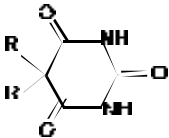
La reacción de inestabilidad más frecuente se da con los ésteres, sobre todo cuando están presentes grupos con propiedades ácido-base, como -NH_2 , -OH , -COOH . El CUADRO 3 presenta los principales grupos funcionales sujetos a hidrólisis.

CUADRO 3
ALGUNOS GRUPOS FUNCIONALES SUJETOS A HIDRÓLISIS

GRUPO FUNCIONAL	FORMULA CONDENSADA	EJEMPLOS
Ésteres	RCOOR' ROPO_3M_x ROS_3M_x RONO_2	Aspirina, alcaloides Fosfato sódico de dexametasona Sulfato de estrona Nitroglicerina
Lactonas		Pilocarpina Espironolactona

»

GRUPO FUNCIONAL	FORMULA CONDENSADA	EJEMPLOS
Amidas	RCONR'_2	Tiacinamida Cloramfenicol
Lactamas		Penicilinas Cefalosporinas
Oximas	$\text{R}_2\text{C=NOR}$	Oximas esteroideas
Imidas		Glutemida Etosuccimida

Malonil ureas		Barbitúricos
---------------	---	--------------

Fuente: Modern Pharmaceutics. Banker y Rhodes, 1990.

2.2.1.2 Oxidación

Las reacciones de oxidación son algunas de las vías importantes para producir inestabilidad en los fármacos. Generalmente el oxígeno atmosférico es el responsable de estas reacciones conocidas como autoxidación. Los mecanismos de reacción son por lo general complejos, como se muestran en el CUADRO 4, involucrando reacciones de iniciación, propagación, descomposición y terminación de los radicales libres.

Los productos de oxidación están electrónicamente más conjugados, por lo que los cambios en las apariencias, como el color y forma de la dosificación, son un indicio de la degradación de medicamentos.

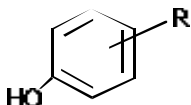
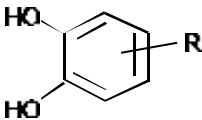
El CUADRO 5 presenta algunos de los grupos funcionales que presentan los fármacos y que pueden estar sujetos a autoxidación.

CUADRO 4
MECANISMO DE LAS REACCIONES DE OXIDACIÓN

ETAPA	REACCIÓN
Iniciación	$RH \rightarrow R\bullet + H\bullet$
Propagación	$R\bullet + O_2 \rightarrow ROO\bullet$ $ROO\bullet + RH \rightarrow R\bullet + ROOH$
Descomposición	$ROOH \rightarrow RO\bullet + OH\bullet$ (también $R\bullet$, $ROO\bullet$, etcétera)
Terminación	$ROO\bullet + X \rightarrow$ Compuestos estables

CUADRO 5

ALGUNOS GRUPOS FUNCIONALES SUJETOS A AUTOXIDACIÓN

GRUPO FUNCIONAL	FORMULA CONDENSADA	EJEMPLOS
Fenoles		Fenoles en esteroides (estradiol)
Catecoles		Catecolaminas (dopaminas, isoprote-renol)
Éteres	$R - O - R'$	Éter dietílico
Tioles	RCH_2SH	Dimecaprol
Tioéteres	$R - S - R'$	Fenotiazinas (cloropromazina)
Ácidos carboxílicos	$RCOOH$	Ácidos grasos
Nitritos	RNO_2	Amilo nitritos
Aldehídos	$RCHO$	Paraldehído

Fuente: Modern Pharmaceutics. Banker y Rhodes, 1990.

2.2.1.3 Fotólisis

La luz normal del sol o la de iluminación de interiores puede ser responsable de la degradación de algunas moléculas de fármacos. Estas son reacciones que se asocian comúnmente a las de oxidación, ya que la luz se considera el iniciador, aunque las reacciones de fotólisis no se restringen sólo a las de oxidación. Los esteroides son los compuestos que presentan reacciones de fotoinducción en forma más común.

Uno de los ejemplos más conocidos es la fotodegradación del nitroprusiato de sodio (utilizado para el control de la hipertensión) en solución acuosa, que al exponerse a la luz normal tiene una vida media de sólo 4 horas, pero si esta

misma solución se protege de la luz, es estable por un período mayor de un año.

2.2.1.4 *Deshidratación*

La eliminación de una molécula de agua de la estructura molecular, incluye agua de cristalización que puede afectar las velocidades de absorción de las formas dosificadas.

Un ejemplo de esto se encuentra en la degradación de prostaglandinas E2 y la tetraciclina, formando un doble enlace con resonancia electrónica que se deslocaliza en los diferentes grupos funcionales.

2.2.1.5 *Racemización*

Los cambios en la actividad óptica de una droga pueden resultar en un decremento de su actividad biológica. Los mecanismos de reacción involucran, aparentemente, un ion carbonilo intermediario que se estabiliza electrónicamente por el grupo sustituyente adjunto.

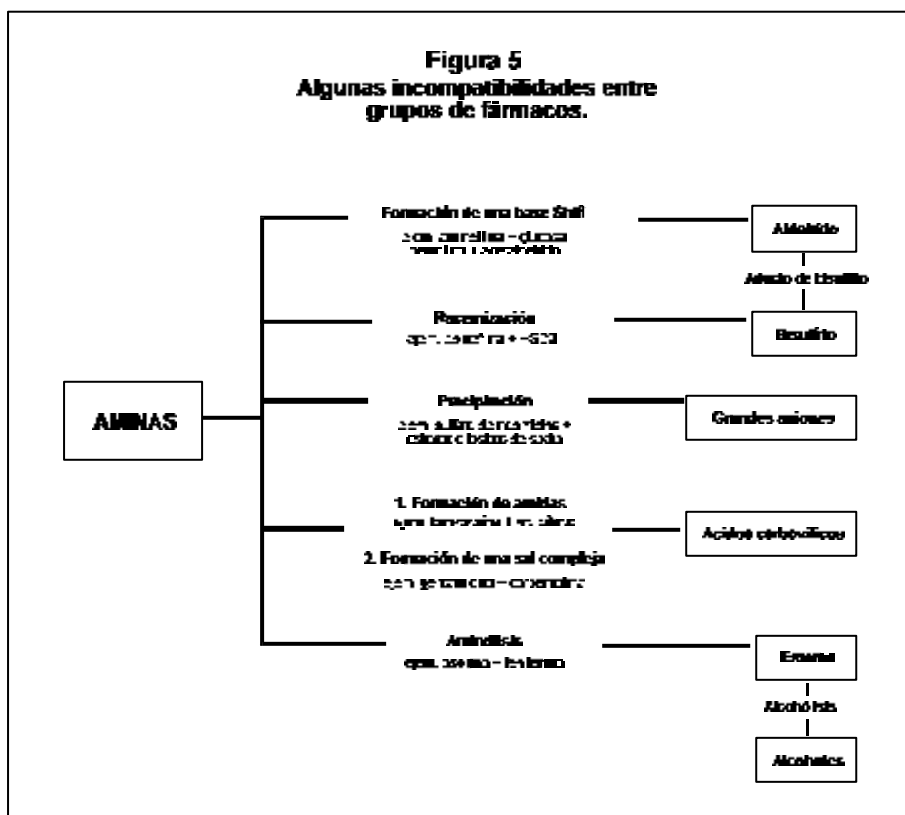
Un ejemplo de esto se tiene en la racemización de la policarpina donde el carbanión producido se estabiliza por la deslocalización del grupo enolato. Aunado a este fenómeno, la policarpina también se degrada por la hidrólisis del anillo de lactona.

2.2.1.6 *Incompatibilidades*

Las interacciones químicas se dan frecuentemente entre dos o más componentes de los medicamentos en la misma forma dosificada o entre los ingredientes activos y un coadyuvante farmacéutico. Muchas de estas incompatibilidades entre compuestos tienen relación con el grupo funcional amino.

Un ejemplo notable de la incompatibilidad droga-droga se da entre los antibióticos aminoglucósidos, como la canamicina y la gentamicina por penicilina en mezcla, reduciéndose la vida útil a 24 hrs. La FIGURA 5 muestra algunas de las interacciones potenciales entre varios grupos funcionales.

Figura 5
Algunas incompatibilidades entre
grupos de fármacos.



2.2.2 Rutas de degradación física

2.2.2.1 Polimorfismo

A las diferentes formas cristalizadas de un mismo compuesto se les llama polimorfos. Se preparan por cristalización del fármaco a partir del uso de solventes y condiciones diferentes. Los esteroides, sulfonamidas y barbitúricos se distinguen por esta propiedad.

Cada polimorfo puede tener diferencias importantes en cuanto a sus parámetros fisicoquímicos, como la solubilidad y el punto de fusión. La conversión de un polimorfo en otro, en una forma dosificada, puede ocasionar cambios drásticos en el medicamento.

2.2.2.2 Vaporización

Algunos fármacos y sus coadyuvantes farmacéuticos poseen suficiente presión de vapor a temperatura ambiente como para su volatilización a través de los constituyentes de su envase. Esta es una de las razones para la pérdida del principio activo. La adición de macromoléculas como el polietilén glicol y celulosa micro cristalina puede ayudar a la estabilización de alguno de los compuestos.

El ejemplo más importante de esta pérdida en algún medicamento se halla en las dosificaciones de nitroglicerina. Para las tabletas sublinguales de nitroglicerina guardadas en contenedores herméticos al gas se observó que la alta volatilidad de la droga provoca la redistribución de las cantidades de nitroglicerina en forma desigual sobre las tabletas almacenadas. Este fenómeno de migración dio por resultado un daño en el contenido uniforme del principio activo en las tabletas.

2.2.2.3 Envejecimiento

Este es un proceso en que los cambios por desintegración o disolución de las formas dosificadas alteran las propiedades fisicoquímicas de los ingredientes inertes o el principio activo. Estos cambios son función de la edad del medicamento, trayendo consigo cambios en la biodisponibilidad.

2.2.2.4 Adsorción

Las interacciones fármaco-plástico pueden representar serios problemas cuando las soluciones intravenosas se guardan en bolsas o viales de cloruro de polivinilo (PVC). Muchos medicamentos como el diazepam, la insulina, entre otros, han presentado gran adsorción al PVC.

2.2.3 Degradación biológica

Muchos medicamentos, especialmente los jarabes y los sueros glucosados, pueden sufrir degradaciones por fermentación. En el caso de los jarabes, el ataque lo causan principalmente hongos, y en el caso de los sueros las levaduras.

Por ejemplo, en las tabletas de levadura de cerveza, puede haber contaminación con *Salmonella* y otras bacterias, por lo que tornan peligrosas por la posible generación de toxinas.

2.3 Reprocesamiento de productos farmacéuticos

Una vez que se ha cumplido con la fecha de caducidad de los productos farmacéuticos, deben ser devueltos al fabricante, el cual debe analizar los lotes para determinar el curso a seguir. En el caso de que se determine que un lote todavía es útil, se podrá redistribuir después de verificar el empaque, anotar los nuevos datos del lote y análisis, así como la nueva fecha de caducidad.

Si los productos no cumplen con las especificaciones podrán ser reprocesados, de acuerdo a los métodos establecidos por la empresa y autorizados por las instituciones correspondientes, de manera que existan análisis que determinen la eliminación de subproductos tóxicos o indeseables, así como los posibles límites de éstos. Los lotes reprocesados deberán ser reenvasados, empacados y distribuidos con nuevos números de control por lotes. Los envases y etiquetas deberán ser nuevos.

Si no es posible realizar el reproceso de manera que se cumplan los requisitos de efectividad farmacéutica, confiabilidad y seguridad, los medicamentos se deberán destruir.

2.4 Acción farmacológica

Aunque químicamente equivalentes, los fármacos con idéntico nombre común pero con marcas diferentes debido a que los fabrican laboratorios distintos, pueden diferir mucho en su acción farmacológica, en la que influyen gran cantidad de factores.

2.4.1 Estructura y actividad

En función del modo de acción farmacológica, los fármacos se dividen en dos clases principales. Los fármacos inespecíficos estructuralmente son aquellos cuya acción farmacológica no está directamente subordinada a la estructura

química, excepto en la medida en que tal estructura afecte las propiedades fisicoquímicas. Los fármacos específicos estructuralmente tienen una acción biológica que resulta esencialmente de su estructura química, que deberá adaptarse a la estructura tridimensional de los receptores del organismo para formar con ellos un complejo. La actividad de estos fármacos depende directamente de su tamaño, forma y distribución electrónica.

Las propiedades y características que presenta cada grupo funcional que conforman la molécula de un fármaco son:

1. *Grupos ácidos y básicos*. Determinan las propiedades fisicoquímicas de los fármacos y afectan decisivamente sus actividades biológicas. Los ácidos sulfónicos pueden ser fuertes y estar ionizados, no pudiendo atravesar membranas celulares y no presentan acción biológica. Muchas amidas presentan actividad biológica no específica y corta. Las bases fuertes por tener grupos básicos protonados son esenciales para la acción farmacológica.
2. Los *grupos acilantes*, como los ésteres, amidas y anhídridos tienen acción biológica que proviene de la reacción de acilación en que toman parte.
3. Los *grupos hidroxilos* pueden afectar las respuestas farmacológicas alterando las propiedades físicas o la reactividad química.
4. *Grupos tiol y disulfuro*. Los grupos tiol tienen la capacidad de interconvertirse en disulfuros mediante reacciones de oxidación-reducción, pueden adicionarse a los dobles enlaces, formar mercáptidos insolubles con los metales pesados o formar complejos de adición con el anillo de la piridina de algunas enzimas.
5. Las moléculas de *éter* son polares por el átomo de oxígeno que es hidrófilo y los grupos hidrocarbonados que son lipófilos.
6. Los *sulfuros* son susceptibles de oxidación a sulfóxidos y sulfonas.
7. *Grupo nitro*. Aunque es rara su presencia en productos naturales, está presente en los de origen sintético. Tiene efectos fisicoquímicos, acción tóxica y terapéutica persistente, metabolismo especial y efectos farmoquímicos con formación de quelatos, modificación de quelaciones preexistentes, efectos isoelectrónicos y polarización de las moléculas.

-
8. *Metales y grupos quelantes*. Los metales pesados tienen la propiedad de unirse a los grupos esenciales de los constituyentes celulares, cambiando su función fisiológica. Otros metales son importantes para la función biológica de enzimas.

III

TRATAMIENTO DE FÁRMACOS Y MEDICAMENTOS CADUCOS

3.1 Principales grupos de medicamentos

De acuerdo a la clasificación de residuos en peligrosos y no peligrosos, según las características **CRETIB** que presenten, los medicamentos y fármacos caducos entran como residuos peligrosos o en una clasificación intermedia que es la de los **residuos especiales**, los cuales se pueden disponer en los rellenos sanitarios previo tratamiento³ de inactivación o destrucción.

Para poder determinar el tratamiento que puedan tener estos residuos, es necesario efectuar primeramente una caracterización **CRETIB**, estudios de generación, composición físico-química, para poder ver cual es su vocación: reutilización, reciclamiento, aprovechamiento, recuperación de energía o confinamiento.

³ Un **tratamiento** es el conjunto de técnicas y métodos de procesamiento físico, químico y biológico que se aplican a los residuos con la finalidad de modificar sus características y con el objetivo de mejorar su eficiencia en el manejo, recuperación del material utilizable, conversión de productos y energía y el control de la contaminación ambiental.

En la Ciudad de México y Área Metropolitana, el sistema más utilizado para los residuos especiales en general es el relleno sanitario. De acuerdo con la relación de medicamentos identificados en las solicitudes para disposición final de residuos durante 1990 que realizó la Subdirección Técnica de Tratamiento y Disposición Final del DDF, los grupos de medicamentos que en mayor cantidad se presentan están en el CUADRO 6 y en la FIGURA 6.

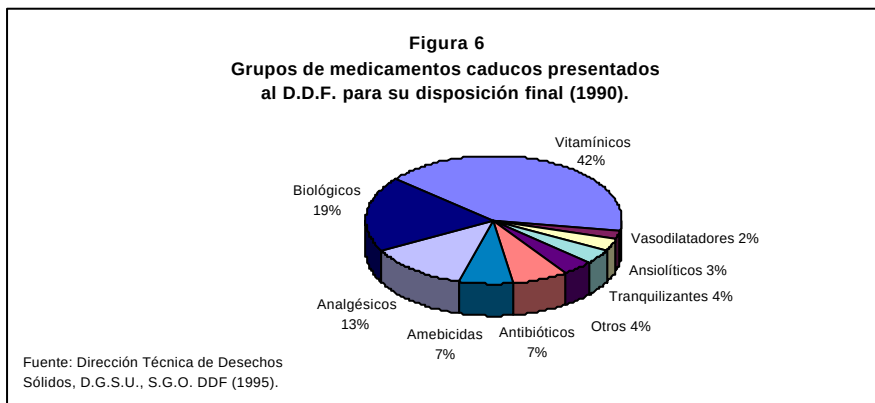
Dentro de las empresas farmacéuticas los productos rechazados por control de calidad y los medicamentos caducos se manejan en forma diferente según las operaciones propias de cada industria.

Los productos rechazados por control de calidad que no pueden ser reciclados en el tren de producción normal, son triturados y moldeados en una especie de torta de filtración que se envía a relleno sanitario para su disposición final. Puede ser que sean incinerados *in situ*, o si se muelen y se disuelven en agua pueden ser tratados junto con las aguas residuales de la planta industrial a través de procesos biológicos.

CUADRO 6
GRUPOS DE MEDICAMENTOS IDENTIFICADOS EN LAS
SOLICITUDES DE DISPOSICIÓN FINAL, 1990

GRUPO DE MEDICAMENTOS	CANTIDAD (Kg)	%
Vitamínicos	53,716.149	41.695
Biológicos	24,000.000	18.629
Analgésicos	16,419.373	12.745
Antibióticos	8,747.978	6.790
Amebicidas	8,725.245	6.772
Tranquilizantes	5,552.420	4.309
Ansiolíticos	3,988.970	3.096
Vasodilatadores	2,098.890	1.629
Otros ⁴	5,579.27	4.335
TOTAL	128,828.3	100

Fuente: Dirección Técnica de Desechos Sólidos, D.G.S.U., S.G.O., D.D.F., 1995.



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

Los métodos de tratamiento y disposición recomendados por la Environmental Protection Agency, EPA, de los E.U.A. y la Environmental Protection Authority for Victoria Australia, para los residuos farmacéuticos, considerando sus propiedades tóxicas son (Batstone, 1989):

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

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

1. Bajo costo
2. Requerimientos mínimos de equipo reactivos y personal
3. Debe realizarse en tiempos cortos

-
4. Ser un proceso sencillo, de preferencia dentro de las instalaciones de la empresa generadora.

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

- a) Tanto las mermas que provienen del área de producción, como los productos rechazados y los medicamentos caducos que se encuentren en almacén deben ser agrupados según el tipo de compuesto, evitando el mezclado y con un adecuado señalamiento o etiquetado que indique su naturaleza.
- b) Los medicamentos caducos deben ser separados de su empaque primario y secundario, para todas las formas farmacéuticas de presentación.
- c) Los empaques primarios y secundarios, como vidrio, plástico y cartón, deberán ser turnados a manejo de residuos sólidos no peligrosos dentro de la misma empresa.
- d) Es necesario el uso de contenedores adecuados para depositar a granel cada uno de los medicamentos o fármacos, teniendo cuidado de etiquetarlos para su posterior identificación.
- e) Cada tipo de medicamento o fármaco debe ser tratado en forma separada, aún cuando tengan tratamientos en común, ya que en mezclas el (los) producto(s) formado pueden ser peligrosos.
- f) Se procurará reducir el tamaño de partículas de las formas medicadas sólidas mediante molienda, antes de darles algún tratamiento de inactivación.
- g) Para las formas farmacéuticas líquidas o los sólidos tratados (en solución), se adiciona algún material adsorbente, se filtra o se decanta para reducir el contenido de humedad y así poder transportarlo y disponerlo en relleno sanitario o confinamiento controlado.

La FIGURA 7 muestra el diagrama de flujo para el acondicionamiento, tratamiento y disposición final para los residuos de la industria farmacéutica y medicamentos caducos.

Figura 7
Diagrama de flujo para el acondicionamiento, tratamiento y disposición para los medicamentos y fármacos caducos.

```
graph TD
    A[SE RECIBEN A INDICIA-GRATIFICADA] --> B[MATERIA PRIMA ASESINADA]
    A --> C[MEDICAMENTOS Y FÁRMACOS CADUCOS]
    B --> D[ALMACÉN]
    C --> D
    D --> E[SEPARACIÓN DE MATERIAL PARA EL ANÁLISIS]
    E --> F[LIMPIEZA Y PULIDO]
    E --> G[CONSERVACIÓN]
    F --> G
    G --> H[FORMACIÓN DE PASTILLAS]
    H --> I[VOLÚMENES DE DROGAS]
    I --> J[TRATAMIENTO DE DROGAS]
    J --> K[DESINFECCIÓN DE CONTENEDORES]
    K --> L[PAQUETEO]
    L --> M[TRANSPORTE]
    M --> N[DEPOSITO FINAL]
```

34

De los ocho grupos principales, se presenta a continuación una descripción de los cinco más abundantes, de acuerdo a sus principales características químico-farmacológicas. Cabe hacer la observación de que de estos cinco grupos, los tres primeros son empleados como refuerzos o inhibidores de reacciones y sustancias propias de la fisiología humana, mientras que los antibióticos y amebicidas tienen acción directa sobre las células de microorganismos y el hombre. Es por ello que las formas de tratamiento que se requieren varían.

3.2.1 Vitamínicos

Las vitaminas son sustancias que en cantidades muy pequeñas son esenciales para el metabolismo normal de los seres vivos. Muchas vitaminas forman parte de coenzimas, lo que explica su importante papel en los procesos vitales. Exceptuando a la vitamina D, todas las vitaminas son necesarias al hombre y deben administrarse al organismo por fuentes externas.

3.2.1.1 Vitaminas liposolubles

Son aquellas vitaminas que son solubles en los lípidos y no en el agua: A, D, E y K. Normalmente se almacenan en el hígado. La administración excesiva puede producir manifestaciones tóxicas. Su deficiencia produce enfermedades.

La **vitamina A** ya formada se presenta en las grasas animales, aceites de pescado, hígado, leche, quesos, mantequilla y otras fuentes dietéticas. Diversos vegetales amarillos y verdes y las zanahorias contienen carotenoides, algunos de los cuales poseen actividad provitamínica A, como los α -caroteno, β -caroteno, γ -caroteno, epóxido de α -caroteno, afanina, citroxantina, criptoxantina, equinenona, mixoxantina y torularródina.

La vitamina A pura, cristalina, se presenta en placas o cristales amarillentos, insolubles en agua pero solubles en etanol y otros solventes orgánicos y aceites. Es inestable en presencia de aire o luz, así como de las grasas o aceites oxidados. Su principal alteración proviene de la oxidación, que puede evitarse asociándola con un (+,-)- α -tocoferol, vitamina C y ácido nordihidroguayarático. Se ha comercializado en forma libre o bien en forma de ésteres, en especial, acetato, palmitato y propionato.

En la naturaleza se encuentran varias **vitaminas D**, aunque sólo el calciferol (vitamina D₂) y el ergocalciferol (vitamina D₃) poseen actividad antitirráquica en el hombre. Ambas son derivados esteroídicos que se obtienen por irradiación ultravioleta del ergosterol y del 7-dihidrocolesterol, respectivamente.

La **vitamina E** abarca a un grupo de α , β , γ y δ - tocoferoles naturales. La vitamina que se utiliza clínicamente, es predominantemente el α -tocoferol, en especial el isómero (+) y la mezcla racémica. Se obtiene por extracción de aceites vegetales o por síntesis química a partir de trimetilhidroquinona o 2,5-dimetil-4-nitrofenol como productos de partida.

Se presenta en forma de aceites viscosos, inodoros, ligeramente amarillentos, insolubles en agua pero solubles en disolventes orgánicos y en grasas. Estos aceites son una mezcla de α -tocoferol y sus acetatos o succinatos. Los tocoferoles se oxidan rápidamente al aire, pero sus acetatos y benzoatos, que presentan la misma actividad, son más resistentes a la oxidación.

La **vitamina K** y análogos son naftoquinonas liposolubles modificadas estructuralmente. La configuración absoluta de la vitamina K₁ o fitomenadiona tiene dos centros asimétricos, los carbonos 7' y 11'. Este es un grupo de hemostáticos que se emplea en el tratamiento de la hipoprotrombinemia. Aunque los recientes análogos sintéticos de la vitamina K son más económicos, la fitonadiona es todavía el que más se emplea, debido a que produce una acción fisiológica más rápida y prolongada.

3.2.1.2 Vitaminas hidrosolubles

Las vitaminas hidrosolubles son aquellas que son solubles en agua y no en lípidos, aunque algunas son ligeramente solubles en ciertos disolventes orgánicos. Estas vitaminas comprenden el ácido ascórbico, la niacina, la riboflavina, la tiamina, la piridoxina, el ácido pantoténico, el ácido fólico y la vitamina B₁₂. Su toxicidad es baja debido a una rápida excreción de la cantidad sobrante en el organismo humano.

El **ácido ascórbico**, denominado también vitamina C, se halla extensamente distribuido en plantas superiores. Prácticamente no posee toxicidad; una vez saturados los tejidos, se elimina rápidamente por la orina.

Existen cuatro formas oficiales de vitamina C: ácido ascórbico, ascorbato sódico, inyección de ácido ascórbico y palmitato de ascorbilo. Se presenta en polvos o cristales blancos o ligeramente amarillentos e inodoros. A temperatura ambiente los cristales secos son estables al aire, pero en presencia de humedad oscurecen gradualmente.

La **tiamina**, denominada también vitamina B₁, existe en cantidades moderadas en la yema de huevo, los guisantes, en el salvado, el arroz y otros vegetales. La tiamina pura que se utiliza en las preparaciones farmacéuticas se obtiene por síntesis, comercializándose en forma de clorhidrato, mononitrato, bromuro, hidrobromuro y napadisilato.

El clorhidrato de tiamina se presenta en cristales o polvo cristalino blanco, con ligero olor a levadura. Cuando se halla seco es estable al calor, pero cuando se expone al aire absorbe un 4% de agua y se oxida. Por este motivo debe guardarse en recipientes bien cerrados y protegido de la luz. Su disolución acuosa es estable en medio ácido, aunque a pH 5 ó 6 la tiamina se desactiva por descomposición.

La **riboflavina** existe en numerosos alimentos animales y vegetales. En la mucosa intestinal se transforma en riboflavin mononucleótido (FMN), que en el hígado se convierte en adenín dinucleótido (FAD). En presencia de oxígeno, la riboflavina se transforma irreversiblemente por acción de la luz en lumiflavina, lumicromo y otros compuestos minoritarios. Se conocen tres formas cristalinas, que se dividen en dos grupos: los derivados hidrosolubles (riboflavina fosfato sódica y metilolriboflavina) y los derivados insolubles en agua (riboflavina O-tetrabutirato).

La **piridoxina**, denominada también vitamina B₆, se halla muy extendida en la naturaleza. Es una mezcla de piridoxina, piridoxal y piridoxamina, compuestos que en el organismo se interconvierten. El análogo más estable y más usual en las preparaciones farmacéuticas es la piridoxina, en forma de sales como el clorhidrato, el ascorbato, el aspartato y la piridofilina.

El clorhidrato de piridoxina se presenta como un compuesto cristalino blanco, inodoro, relativamente estable al aire y a la luz. Sus disoluciones acuosas son estables a pH inferior a 5, pero inestables cuando se irradian a pH 6.8 o superior.

La **niacina** y la **niacinamida** existen en la carne de diversas especies, en la levadura, en algunos frutos y en los vegetales. Se han preparado y comercializado las siguientes sales de niacina: magnesio, aluminio, betaína, papaverina y xantinol.

La niacina se presenta como cristales o polvos blancos, inodoros, con un sabor ligeramente ácido. En condiciones normales es estable, pero debe conservarse en recipientes bien cerrados, protegida de la luz. La niacinamida es un polvo cristalino blanco, inodoro de sabor amargo.

El **ácido pantoténico** se halla ampliamente distribuido en la naturaleza. Se presenta en forma de aceite viscoso inestable, extremadamente higroscópico. Por ello en las preparaciones farmacéuticas, se emplea su sal cálcica, que es moderadamente higroscópica y estable al aire y a la luz. Junto al pantotenato cálcico y al pantotenato cálcico racémico, se han comercializado otros derivados: pantenol, dexpantenol y pantotenato de metilo.

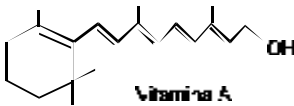
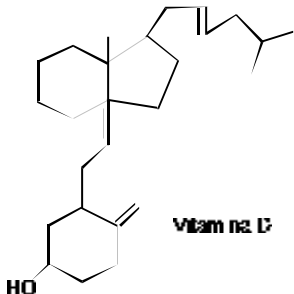
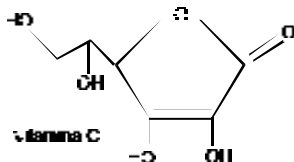
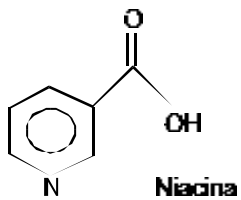
3.2.1.3 *Tratamiento propuesto*

En el grupo de los compuestos vitamínicos no se incluye alguno con características tóxicas al ambiente, pudiendo ser tóxicos al hombre cuando se ingieren en dosis más altas que las recomendadas para la dieta diaria y por tiempos prolongados.

Desde el punto de vista bioquímico, las vitaminas hidrosolubles constituyen coenzimas y grupos prostéticos para las enzimas de los diversos ciclos metabólicos de los microorganismos y el hombre. Las vitaminas liposolubles no tienen función específica como coenzimas, siendo compuestos isoprenados con importantes funciones en el organismo celular.

Con estas características, se observa que muchos compuestos son esenciales para el metabolismo celular y además sirven como sustrato para la acción microbiana, liberando al ambiente productos más simples. Por lo tanto, no se requiere darles un tratamiento especial antes de su disposición final. Ver CUADRO 7.

CUADRO 7 TRATAMIENTOS PROPUESTOS PARA FÁRMACOS Y MEDICAMENTOS CADUCOS DEL GRUPO DE LAS VITAMINAS.

COMPUESTO PRINCIPAL	EJEMPLO ESTRUCTURA QUIMICA	TRATAMIENTO PROPUESTO	PRODUCTO ESPERADO
Vitaminas insolubles Vitamina A Vitamina D Vitamina E Vitamina K	 Vitamina A  Vitamina D	Ninguno Son sustratos de degradación microbiana (vía metabolismo).	Productos de degradación más simples.
Vitaminas hidrosolubles Ac. ascórbico Tiamina (B1) Riboflavina Piridoxina (B6) Niacina Ac. pantoténico	 Vitamina C  Niacina		

Fuente: Hernández-Barrios, 1995.

En la mayoría de los casos no es conveniente someter estos medicamentos a reprocesamiento por la rápida degradación que sufren bajo condiciones ambientales normales.

3.2.2 Biológicos

Dentro de los principales productos de origen biológico que se encuentran en esta clasificación están las enzimas, los sueros y las vacunas, compuestos de naturaleza predominantemente proteínica.

3.2.2.1 *Sueros inmunitarios*

Son aquellos sueros que contienen uno o más anticuerpos, especialmente aquel en el cual el contenido de anticuerpos ha sido estimulado por la existencia de una enfermedad específica o por la inoculación del mismo antígeno. Dentro de ellos se incluyen:

- Inmunoglobulina
- Inmunoglobulina antihepatitis B humana
- Inmunoglobulina anti-Rh o (D) humana
- Inmunoglobulina antirrábica humana
- Inmunoglobulina antitetánica humana
- Inmunoglobulina antivariola-zoster humana (VZIG)
- Suero antirrábico de equino.

3.2.2.2 *Vacunas y toxoides*

Las vacunas son preparados antigénicos, de atenuada o nula capacidad patógena, capaces de producir estados de inmunidad específica al ser inoculados. Los toxoides son toxinas bacterianas que, por acción de determinados agentes químicos o físicos han perdido su toxicidad pero conservan las propiedades antigénicas e inmunizantes. Dentro de este grupo de productos biológicos se tiene a:

- Vacuna BCG
- Vacuna cólera
- Difteria toxoide adsorbido
- Difteria y tétanos toxoide adsorbido
- Difteria y tétanos toxoides y tosferina vacuna (DPT)
- Vacuna fiebre amarilla
- Vacuna conjugada *Haemophilus b*

-
- Vacuna de polisacáridos *Haemophilus b* (Hib)
 - Vacuna hepatitis B
 - Vacuna recombinante hepatitis B
 - Vacuna trivalente de tipos A y B de influenza
 - Vacunas meningitis
 - Vacuna polivalente neumococos
 - Vacunas de virus vivos de paperas
 - Vacuna peste
 - Vacuna bucal trivalente de virus vivos de poliomielitis
 - Vacuna de células diploides humanas rabia (HDCV)
 - Vacuna de virus vivos atenuados de rubeola
 - Vacuna virus vivos atenuados sarampión
 - Vacuna virus vivos sarampión-paperas-rubeola
 - Toxoide adsorbido de tétanos
 - Toxoide líquido tétanos
 - Vacuna tifoidea.

3.2.2.3 Antitoxinas y antivenenos

Una antitoxina es un anticuerpo para la toxina de un microorganismo que se combina específicamente con la toxina *in vivo* e *in vitro*, neutralizando su toxicidad. Los antivenenos son aquellas sustancias que contrarrestan los efectos de un veneno. Dentro de los mas usados están:

- Antiveneno araña viuda negra
- Antitoxina bivalente de equino botulismo
- Antiveneno polivalente crotalina
- Antotixina de equino difteria
- Antiveneno *Micruros fulvius*
- Antitoxina de equino tétanos.

3.2.2.4 Enzimas

Desde el punto de vista bioquímico, las enzimas son cada una de las proteínas específicas que actúan como catalizadores en las reacciones que tienen lugar en el organismo. Se caracterizan porque no se destruyen cuando actúan, por tener un alto grado de especificidad y desnaturalizarse por calor. Son producidas por las células de los organismos y a veces ejercen su acción en presencia de otros factores llamados coenzimas.

Aquellas enzimas presentes en la práctica médica nacional son:

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

3.2.2.5 Tratamiento propuesto

Cada una de las moléculas biológicas tiene una relación directa con los procesos metabólicos de microorganismos y el ser humano, por lo cual se hace una división en cuanto a peligrosidad para su tratamiento (CUADRO 8).

De los cuatro grupos presentados, sólo el de las enzimas se cataloga como no peligroso, además de poseer un corto tiempo de vida útil en condiciones fisiológicas normales, fuera de las cuales su actividad decae. Aunado a la alta especificidad que presentan por el sustrato, no se prevé la formación de productos de degradación tóxicos al ambiente o al hombre. Si bien puede recomendarse una desnaturalización proteínica por la adición de ácidos o álcalis hasta alcanzar pHs extremos, con posterior neutralización. Las temperaturas elevadas (ebullición) también provocan la desnaturalización enzimática.

Tanto los sueros, vacunas, toxoides, antitoxinas y antivenenos tienen características peligrosas que los colocan dentro de los residuos biológico-infecciosos, para los cuales se debe proceder con métodos de tratamiento

físicos o químicos autorizados por la Secretaría de Medio Ambiente, Recursos Naturales y Pesca a través del INE para los laboratorios de producción de biológicos (Nivel III), antes de su disposición final.

Entre los tratamientos que se pueden utilizar están: la incineración, la esterilización, la desinfección química, microondas, radio ondas, irradiación y la trituration. Estos deberán garantizar la eliminación de organismos patógenos y deberán volver irreconocibles a los residuos. Los tratamientos se podrán realizar dentro del establecimiento generador o en instalaciones específicas fuera del mismo, siempre con autorización oficial por parte del INE.

Lo anterior se encuentra descrito dentro de la NOM-087-ECOL-1994 .

Estos materiales no se reprocesan por el sector que les dio origen.

CUADRO 8
TRATAMIENTOS PROPUESTOS PARA FÁRMACOS Y MEDICAMENTOS
CADUCOS DEL GRUPO DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS.

COMPUESTO PRINCIPAL	EJEMPLO ESTRUCTURA QUIMICA	TRATAMIENTO PROPUESTO	PRODUCTO ESPERADO
Enzimas	Proteínas	No se requiere tratamiento. Son sensibles a las variaciones de los factores ambientales y al ataque microbiano.	Productos de degradación más simples.
Sueros inmunitarios Vacunas y toxoides Antitoxinas y venenos	Estructuras complejas	Tratamientos físicos, químicos o térmicos que garanticen la eliminación de patógenos (NOM-087-ECOL-1994)	Material inerte, irreconocible y libre de patógenos.

Fuente: Hernández-Barrios, 1995.

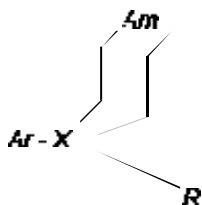
3.2.3 Analgésicos

Los analgésicos son depresores selectivos del sistema nervioso central que se utilizan para suprimir el dolor sin alterar la conciencia. Actúan elevando el umbral del dolor.

La American Medical Association divide los analgésicos en dos clases: fuertes y débiles.

3.2.3.1 Analgésicos fuertes

Aunque con estructuras químicas distintas, los analgésicos que actúan sobre el sistema nervioso central presentan las siguientes características comunes: un átomo de carbono cuaternario, un grupo fenilo (o isómero) unido a este átomo de carbono, un grupo amino terciario separado de aquél por dos átomos de carbono saturados y en el caso de que el nitrógeno terciario forme parte de un anillo de seis miembros, un grupo hidróxilo fenólico en posición meta respecto a la unión con el átomo de carbono cuaternario. Los analgésicos que se utilizan comúnmente en medicina poseen la siguiente estructura común, en la que **Ar** es un anillo aromático, **Am** es un grupo amino y **X** es un C o N:



Esto significa que la mayoría de los analgésicos se caracterizan por la presencia de la agrupación γ -fenil-N-metilpiperidina. Pueden dividirse en los siguientes tipos: morfina y derivados, morfinaos, benzomorfinos, fenilpiperidinas, difenilpro-pilaminas y fenotiacinas.

En cuanto al metabolismo, la vía principal de prácticamente todos es la N-desalquilación.

La **morfina** es uno de los 23 alcaloides aislados de las cápsulas inmaduras de la adormidera *Papaver somniferum*. Se encuentra en el opio en concentraciones que varían del 5 al 20%. Para su extracción existen diversos procesos, aunque la etapa final consiste en la precipitación de la morfina a partir de una

dilución ácida mediante un exceso de amoníaco, seguida de recristalización en etanol hirviendo.

Los **morfinanos** (Levorfanol) se utilizan en forma de tartrato, que se presenta en como cristales incoloros poco solubles en agua. Su antípoda óptico dextro-rotatorio se denomina dextrorfan y posee propiedades antitusivas. La mezcla racémica conocida como racemorfan se ha comercializado con el nombre de Citarin.

La pentazocina o cis-2-dimetil-5, 9-dimetil-2'-hidroxi-6, 7-benzomorfan, conocida también como el grupo de los **benzomorfanos**, se utiliza en forma de lactato de la mezcla racémica. Su actividad analgésica y su acción depresora respiratoria se debe al isómero (-).

Los derivados de la **4-fenilpiperidina** fueron los primeros analgésicos sintéticos potentes. Aunque en apariencia no se encuentran relacionados estructuralmente con la morfina, presentan un gran parecido a esta molécula, con un átomo de carbono central cuaternario, una cadena acetilénica, un grupo amino y un anillo aromático. Algunos de ellos se han comercializado en forma de clorhidratos o de otras sales, que por lo general dan polvos blancos cristalinos solubles en agua.

Las difenilpropilaminas son analgésicos ópticamente activos. Son polvos blancos cristalinos o incoloros solubles en agua. Dentro de este grupo se encuentran la metadona, el propoxifeno y la dextromoramida.

Las **fenotiacinas** o metotrimepracinas, (-)-10-[3-(dimetilamino)-2-metilpropil]-2-metoxifenotiacina, es un analgésico utilizado médicamente cuya potencia es aproximadamente la mitad que la de la morfina, pero no produce dependencia física.

La acción farmacológica de los analgésicos tiene lugar en el cerebro y en la médula del sistema nervioso central. Sus principales objetivos son el músculo liso y las secreciones glandulares de los tractos respiratorio y gastrointestinal, cuyos receptores pueden ser estáticos o dinámicos.

En función de lo anterior, existe un grupo de analgésicos antagonistas que evitan o suprimen la excesiva depresión respiratoria ocasionada por la adminis-

tración de morfina o de otros compuestos relacionados. Actúan por competencia sobre el mismo receptor que los analgésicos, con los cuales están estructuralmente relacionados, diferenciándose solo en el grupo unido al átomo de nitrógeno amínico, que en los antagonistas es por lo general un grupo alilo.

3.2.3.2 *Analgésicos débiles*

Los agentes antipiréticos y antirreumáticos son fármacos que se utilizan para el tratamiento de enfermedades del tejido conectivo, poseyendo una gran variedad de estructuras químicas.

Los **salicilatos** se encuentran entre los fármacos más antiguos de este tipo y todavía son utilizados con frecuencia. Actúan sobre los centros termorreguladores del hipotálamo ejerciendo un efecto antipirético en pacientes febriles. El **ácido salicílico** posee actividad antipirética y antirreumática, pero es demasiado tóxico para ser usado como tal o en forma de sales. Se han preparado derivados menos irritantes y más aceptables por cualquiera de los siguientes caminos: alteración del grupo carboxilo por formación de sales, ésteres o amidas, sustitución sobre el grupo hidróxilo, modificación de ambos grupos funcionales o la introducción de otro grupo hidróxilo u otros grupos sobre el anillo bencénico.

El segundo tipo de derivados del ácido salicílico esta representado por el **ácido acetil salicílico** o aspirina. Ejerce acción analgésica, antipirética y antirreumática, siendo el medicamento que se produce en mayor cantidad. Se presenta en forma de cristales blancos o en forma de polvo cristalino blanco, ligeramente soluble en agua. Debe guardarse en seco, ya que en presencia de humedad se hidroliza a ácido salicílico y ácido acético; la descomposición se detecta por la aparición de un color violeta al tratar el producto con una disolución de cloruro férrico. Se absorbe en forma prácticamente inalterada, pero *in vivo* sufre en gran parte de hidrólisis y conjugación.

Entre los derivados del **p-aminofenol** se encuentran la fenacetina y el acetaminofeno. Aunque poseen propiedades analgésicas y antipiréticas, producen metahemoglobina, por lo que no se recomienda su empleo. El **paracetamol**, conocido comercialmente como Temptra, corresponde a la 4-hidroxiacetanilida, que es un polvo cristalino blanco, inodoro, poco soluble en agua, con actividad parecida a la de la acetilida y fenacetina. No posee actividad antiinflamatoria,

pero es recomendado en pacientes alérgicos al ácido acetilsalicílico o que sufren de úlcera péptica. Se obtiene por acetilación del p-aminofenol con ácido acético glacial y anhídrido acético.

El grupo de los derivados de la **pirazolona** comprende a los 5-pirazolona y 3,5-pirazolidindiona. Dentro de los derivados de la 5-pirazolona están la dipirona, la antipirina y la aminopirina. Tienen tendencia a causar agranulocitosis y otras discrasias sanguíneas, por lo que solo se recomiendan cuando ya no hay otro recurso para reducir la fiebre cuando han fracasado otras medidas más seguras. Se presentan en forma de polvos incoloros, inodoros y solubles en agua.

Entre los derivados del **ácido arilacético** se incluyen el cetoprofeno, fencloraco, flurbiprofeno, namoxirato, bufexamaco, naftipramida, ácido fenclórico, ácido metiacínico, bendazaco, diclofenaco, alclofenaco y cinmetacina.

Otro grupo de fármacos que se utilizan como analgésicos son los **esteroides adrenocorticales**, empleados para suprimir el dolor y para controlar la inflamación en la artritis reumatoide. Considerando que tienen numerosas reacciones adversas son fármacos alternativos que deben ser reservados en su uso. La mayoría de ellos se presentan en forma de polvos cristalinos blancos, inodoros, insolubles en agua y solubles en solventes orgánicos, sin embargo algunos derivados son totalmente solubles en agua. Algunos esteroides se utilizan en forma libre, otros se emplean en forma de derivados. Por ejemplo, la prednisolona se utiliza como tal o en forma de acetato, fosfato sódico, succinato o butil acetato. La hidrocortisona existe como tal y en forma de acetato, fosfato sódico, cipionato o 21-demtilaminoacetato.

Los **ácidos antranílicos** como el ácido mefenámico, el ácido flufenámico y el ácido niflúmico están dentro de los analgésicos suaves. Recientemente se han obtenido nuevos análogos: aclantato, clonixeril, clonixín, diclofenac, floctafenina, entre otros.

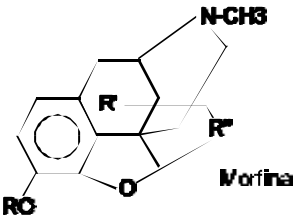
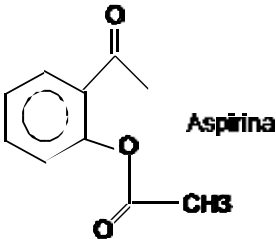
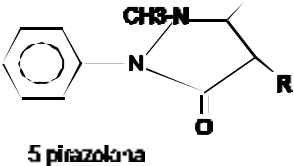
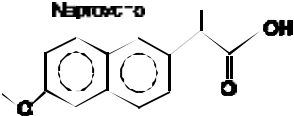
3.2.3.3 *Tratamientos propuestos*

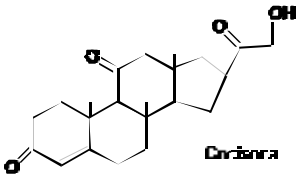
Como parte del manejo de los analgésicos caducos está el proporcionarles un tratamiento químico que logre su inactivación. Tanto el almacenamiento, sepa-

ración de materiales de empaque, acondicionamiento y tratamiento se deberán realizar dentro del establecimiento generador.

El CUADRO 9 presenta las alternativas de tratamiento seleccionadas.

CUADRO 9
TRATAMIENTOS PROPUESTOS PARA FÁRMACOS Y MEDICAMENTOS
CADUCOS DEL GRUPO DE LOS ANALGÉSICOS.

COMPUESTO PRINCIPAL	EJEMPLO ESTRUCTURA QUIMICA	TRATAMIENTO PROPUESTO	PRODUCTO ESPERADO
Derivados de la gama fenil-N-metilpiperidina Morfina Benzomorfanos Fenilpiperidinas Fenotiacinas, etcétera	 Morfina	Reacción de N-desalquilación.	Anillo de piperidina abierto e insaturado.
Salicilatos, p-aminofeno y derivados Ac. acetilsalicílico Paracetamol	 Aspirina	Ninguno, ya que se transforman fácilmente por hidrólisis y conjugación de glucósidos en el metabolismo celular.	R-O glucosidurónido
Pirazolona y derivados Dipirona Aminopiridina	 5 pirazolona	Ninguno. Degradación por vía de compuestos nitrogenados.	Productos de degradación más simples.
Derivados del ac. arilacético Cetroprofeno Naproxeno Indometacina, etcétera	 Naproxeno	Ninguno. De fácil degradación microbiana.	Productos de degradación más simples.

Esteroides adrenocorticales Cortisona Prednisona Dexametasona, etcétera	 Cortisona	Ninguno., sólo acción microbia- na (hidroxilación y deshidroge- nación).	Productos de degradación más simples.
--	--	--	---

Fuente: Hernández-Barrios, 1995.

Es posible que muchos de estos principios activos contenidos en medicamentos caducos sean sometidos a diversos procesos de extracción para su recuperación y posterior respocesamiento, lo cual le corresponde a la industria que lo generó.

3.2.4 Antibióticos

Los antibióticos son sustancias químicas específicas derivadas o producidas por los organismos vivos, que incluso en pequeñas concentraciones son capaces de inhibir los procesos vitales de otros organismos. Hasta el momento se han descrito en bibliografía más de 3,100 antibióticos, de los que 2,400 proceden de microorganismos. Sin embargo, la mayoría carece de toxicidad selectiva y son tóxicos casi en igual medida al parásito y al huésped.

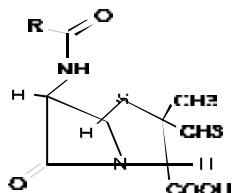
Los antibióticos constituyen el grupo de fármacos que se prescribe con mayor frecuencia, empleándose para el tratamiento de infecciones sistémicas, circulatorias, respiratorias, urogenitales, gastrointestinales, oftálmicas, tejidos blandos, esqueléticas y tópicas, profilaxis de infecciones en sujetos sanos o enfermos y diagnóstico de malignidad.

Existen diversos criterios para clasificar a los antibióticos, siendo uno de los más aceptados aquel que emplea la agrupación por estructura química, siendo ésta la que a continuación se presenta.

3.2.4.1 Penicilinas y cefalosporinas

Las penicilinas y las cefalosporinas, denominadas globalmente antibióticos β -lactámicos, se caracterizan por tener una estructura de β -lactama condensada, un grupo carboxilo libre y uno o más grupos amino sobre la cadena lateral, adecuadamente sustituidos.

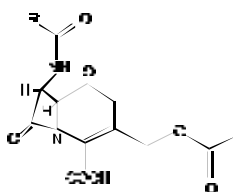
Todas las **penicilinas** poseen la misma estructura general β -lactam-tiazolidina que contiene tres centros asimétricos. Por tanto, esta estructura puede presentar teóricamente ocho formas ópticamente activas. Sin embargo, el isómero natural, presumiblemente el único con actividad biológica, posee la siguiente estereoquímica:



Los ciclos condensados no son coplanares, sino que están doblados a lo largo del eje C-5, N-4. Esta no planaridad impide la normal resonancia de la amida. El átomo de carbono C-6 que soporta la amida posee la configuración L, mientras que el unido al C-3 posee la configuración D. Las penicilinas naturales derivan de un precursor de cisteinilvalina

Las penicilinas son polvos blancos cristalinos o blanco amarillentos fuertemente dextrorrotatorios. Debido al grupo carboxilo unido al anillo condensado, todas las penicilinas son ácidos relativamente fuertes, con valores de pKa alrededor de 2.65. Sin embargo, las que contienen un grupo básico en la cadena lateral existen en forma de ion dipolar, por lo que las penicilinas pueden clasificarse en monobásicas y zwitteriónicas. La mayoría se usa en forma de sales sódicas, potásicas o de otro tipo, solubles en agua. Debido a la tensión existente en el enlace β -lactama condensada, las penicilinas son muy reactivas. Son extremadamente susceptibles, tanto a los ataques nucleófilos como a los electrófilos. Se inactivan por hidrólisis, en especial en presencia de sales de metales pesados, de ácidos y principalmente de bases, así como por la acción catalítica de enzimas (acilasas y β -lactamasas).

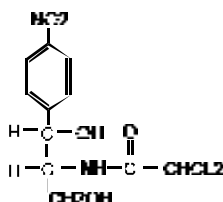
Las **cefalosporinas** son antibióticos β -lactámicos con los mismos requisitos estructurales fundamentales que las penicilinas. Poseen una estructura de β -lactama-dihidrotiacina que contiene dos centros asimétricos; así pues son posibles cuatro formas ópticamente activas. El isómero natural tiene la siguiente estereoquímica:



Las propiedades fisicoquímicas de las cefalosporinas son muy similares a las de las penicilinas, existiendo en forma de sales o de iones dipolares y son estereoespecíficas.

3.2.4.2 Cloranfenicol y derivados

El cloranfenicol es un antibiótico de espectro amplio. Estructuralmente es la D (-)- treo-2,2-dicloroacetamido-1-nitrofenil-1,3-propanodiol.



La estereoquímica juega un papel importante en su acción. Al poseer dos carbonos asimétricos son posibles cuatro isómeros: (+)-treo, (-)-treo, (+)-eritro y (-)-eritro. Sin embargo sólo el isómero natural posee una marcada actividad antibacteriana. El grupo nitro puede sustituirse sin pérdida significativa de la actividad por otros grupos fuertemente atrayentes de electrones, como el acetilo (cetofenicol) y el metilsulfonilo (tianfenicol).

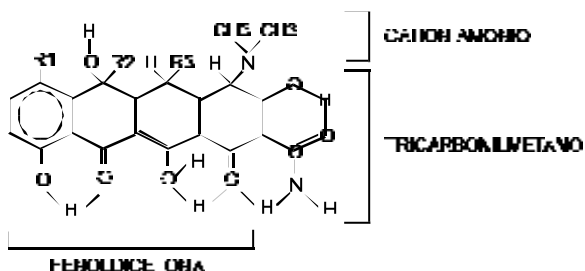
Se han preparado y comercializado varios ésteres de cloranfenicol con objeto de evitar su sabor amargo y de mejorar sus propiedades fisicoquímicas. Estos ésteres por si mismos son inactivos, pero *in vivo* liberan el compuesto base.

Es un polvo cristalino blanco muy estable, inodoro pero de un sabor muy amargo, ligeramente soluble en agua. Se administra preferentemente por vía oral.

3.2.4.3 Tetraciclinas

Las tetraciclinas se caracterizan por tener un esqueleto común de octahidronaftaceno formado por cuatro anillos condensados y por su amplio espectro de

actividad. Su estructura general y configuración absoluta posee varios centros asimétricos.



Las tetraciclinas son compuestos anfóteros y muchas de ellas forman sales solubles en agua, tanto con ácidos como con bases fuertes. Las sales ácidas que se forman por la protonación del grupo dimetilamino unido al átomo de carbono 4, son estables. Las sales básicas que se forman con hidróxido sódico y potásico, son inestables. El sistema cromóforo común les confiere color amarillo. En cada tetraciclina existen tres grupos ionizables distinguibles, con los siguientes valores de pKa: 3.5, 7.7 y 9.5.

Debido a la presencia de grupos que pueden formar varios puentes de hidrógeno intramoleculares, las tetraciclinas tienen propiedades quelantes y forman complejos insolubles con sales de hierro, calcio, magnesio o aluminio. Por tanto, para una mejor absorción no deben administrarse con leche o con otros productos lácteos, aminoácidos u otros productos que contengan estas sales.

En disoluciones de pH intermedio (2 a 6) las tetraciclinas experimentan epimerización en el átomo de carbono 4, alcanzándose el equilibrio cuando aproximadamente se han formado cantidades iguales de ambos isómeros. Los ácidos y bases fuertes inactivan a las tetraciclinas que poseen un grupo hidróxilo en la posición 6, formando anhidrotetraciclinas e isotetraciclinas. Los esfuerzos efectuados para superar esta inactivación han conducido al desarrollo de las 6-desoxitetraciclinas que son más estables y poseen una acción más prolongada. Son ejemplos la metaciclina, doxiciclina y sanciclina.

Las tetraciclinas pueden agruparse en tres tipos:

1. Tetraciclinas naturales: clortetraciclina, oxitetraciclina, tetraciclina, demeclociclina.

- #### 3.2.4.4 Antibióticos polipeptídicos

[illegible]

Este tipo de antibióticos pueden ser ácidos, básicos o neutros. Los ácidos poseen grupos carboxilos libres, indicando con ello una estructura parcialmente no cíclica. Los antibióticos básicos poseen grupos amino libres y también una estructura parcialmente no cíclica. Los antibióticos neutros poseen una estructura cíclica o grupos reactivos neutralizados por formilación.

3.2.4.5 Antibióticos poliénicos

Los antibióticos poliénicos son producidos por varias cepas de *Streptomyces*. Se caracterizan por un anillo grande que contiene una función lactona y una secuencia de dobles enlaces conjugados, que es su parte cromófora. Son muy poco solubles en agua y sufren autooxidación en presencia de luz. Se presentan en forma de polvos cristalinos amarillentos. En cuanto a su reactividad química pueden ser ácidos, básicos, anfóteros y no iónicos. Según el número de dobles enlaces presentes en el sistema conjugado, los polienos pueden clasificarse en tri-, tetra-, penta-, hexa- y heptaenos.

Son activos frente a hongos y levaduras. Como agentes antifúngicos se tiene la anfotericina B, la candidicina y nistatina. Otros que se han empleado: natamicina, hachimicina, aliomicina, ascocina, etcétera.

3.2.4.6 Antibióticos macrólidos

Los antibióticos macrólidos son producidos por especies de *Streptomyces*, distinguiéndose por cinco características: una lactona macrocíclica de 12 a 17 átomos, una cetona, uno o dos aminoazúcares unidos mediante enlaces glicosídicos al núcleo, un azúcar neutro unido a un aminoazúcar o al núcleo y la presencia de la agrupación dimetilamino en el residuo del azúcar, que explica la basicidad de estos antibióticos y les concede capacidad para formar sales.

Son puros e incoloros y por lo general cristalinos. Son estables en disoluciones neutras, pero en medio ácido se hidrolizan por los enlaces glicosídicos y en medio básico se saponifican los enlaces de lactona.

Dentro de este grupo se encuentra la eritromicina, que es un polvo cristalino blanco o ligeramente amarillento, muy amargo y poco soluble en agua. Se usa en forma de base libre como de sales o de esteres. Es un fármaco alternativo de la penicilina cuando se requieren elevados niveles en sangre. La oleandomicina es otro de los fármacos de este grupo, usándose en forma de fosfatos.

3.2.4.7 Antibióticos aminoglicosídicos

Los antibióticos aminoglicosídicos constituyen un grupo de carbohidratos de carácter básico, soluble en agua y capaces de formar sales cristalinas. Se administran en forma de sales, principalmente el sulfato.

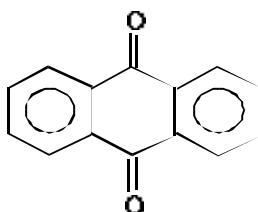
Varios se han comercializado o están en estudio: amiketina, apramicina, micina, fortimicinas A y B, higromicina, netilmicinas, olivomicinas, oxamiketina, ribostamicina, ristocetina, etcétera.

3.2.4.8 Ansamicinas

Las ansamicinas son antibióticos macrólidos que poseen un puente ansa alifático que une dos posiciones no adyacentes de un núcleo aromático. Este grupo consta de las actamicinas, las geldamicinas, las protostreptovaricinas, las rifamicinas, las estreptovaricinas, las tolipomicinas y la miatancina. Estos antibióticos son producidos por cepas de *Streptomyces*.

3.2.4.9 Antraciclinas

Estos antibióticos se caracterizan por un cromóforo de tetrahidrotetracequino-na, que contiene tres anillos coplanares de seis miembros:



Las siguientes antraciclinas son de especial interés en la química farmacéutica: acetil adriamicina, N-acetildaunomicina, adriamicina, cinerrubina, daunorubicina, doxorubicina, nogalamicina, piperacina, rabelomicina, rodomicinas, rubomicinas. La mayoría de estos antibióticos poseen actividad antineoplásica.

3.2.4.10 Grupo de la lincomicina

La lincomicina es producida por *Streptomyces lincolnensis* var. *lincolnensis*. Este grupo se caracteriza por un ácido hídrico 4-alquilsustituido unido por un enlace amida a un alquil 6- amino- α -tiooctapiranósido.

La lincomicina se utiliza en forma de clorhidrato monohidratado, sólido cristalino blanco, insoluble en agua y estable en estado seco. La clindamicina se presenta en forma de fosfato, clorhidrato y palmitato. La clindamicina es un

derivado de la lincomicina y se obtiene susustituyendo el grupo hidroxilo de la posición 7 por cloro.

3.2.4.11 Antibióticos de la glutarimida

Los antibióticos de la glutarimida se caracterizan por una agrupación común de β -(2-hidroxietil)- glutarimida unida a una cetona cíclica o acíclica. Son producidos por especies de *Streptomyces*. Todos poseen actividad antifúngica y la mayoría, acción antineoplásica. Otros miembros importantes de este grupo son: acetoxicloheximida, actifenol, fermicidina, inactona, ácido micofenólico, neocicloheximida, niromicina, protomicina, estreptomidonas, estreptovitacinas.

3.2.4.12 Tratamiento propuesto

Para un manejo adecuado de los antibióticos caducos por parte de la empresa generadora, se propone un acondicionamiento previo al tratamiento químico, de acuerdo a sus principales características.

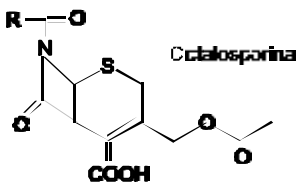
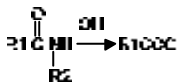
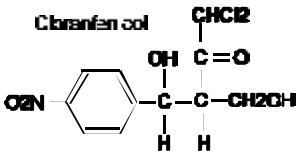
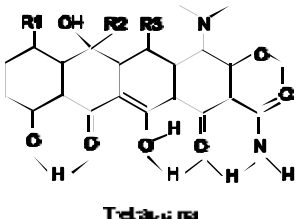
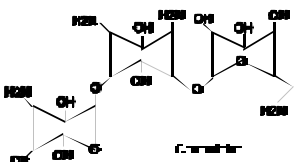
El grupo de medicamentos formado por los antibióticos tiene su acción directa principalmente sobre las estructuras y funciones vitales de las células bacterianas, por lo que los tratamientos de inactivación de estos fármacos deben considerar la reducción de la toxicidad sobre los microorganismos que realizan la degradación de compuestos en forma natural dentro del sitio de disposición final.

El CUADRO 10 presenta los principales tratamientos propuestos por tipo de antibiótico.

El reprocesamiento de los antibióticos se considera sujeto al desarrollo de la biotecnología, puesto que en su mayoría son productos de síntesis microbiana con características perecederas y que demandan un control de calidad sumamente estricto.

CUADRO 10

TRATAMIENTOS PROPUESTOS PARA FÁRMACOS Y MEDICAMENTOS CADUCOS DEL GRUPO DE LOS ANTIBIÓTICOS.

COMPUESTO PRINCIPAL	EJEMPLO ESTRUCTURA QUIMICA	TRATAMIENTO PROPUESTO	PRODUCTO ESPERADO
β-Láctámicos Penicilina Cefalosporina	 Cefalosporina	Hidrólisis en presencia de metales pesados, ácidos, bases o acción enzimática. Se prefiere la hidrólisis básica.	Aminas y carboxilatos. 
Cloranfenicol	 Cloranfenicol	Hidrólisis básica con NaOH	Aminas y sal carboxilato
Tetraciclinas: Clorotetraciclina Lineciclina	 Tetraciclina	Con ácidos y bases fuertes.	Anhidrotetraciclinas e isotetraciclinas.
Antibióticos polipeptídicos	Polipéptidos complejos	Acción térmica o hidrólisis ácida.	Separación de aminoácidos constituyentes.
Antibióticos poliénicos, macrólidos, aminoglucósidos y ansaminas.	 Eritromicina	Hidrólisis ácida o alcalina.	Acidos carboxílicos y alcoholes.
Lincomicina	Estructuras complejas	Hidrólisis ácida irreversible.	Aminas y sal carboxilato.

Fuente: Hernández-Barrios, 1995.

3.2.5 Amebicidas

Los antiprotozoarios son fármacos que se utilizan en el tratamiento de enfermedades parasitarias causadas por protozoos, dentro de los cuales se encuentra la *Entamoeba histolytica*. Se han descrito dos tipos principales de amebiasis: la intestinal y la hepática. Para el tratamiento de la amebiasis intestinal se emplean los denominados amebicidas luminales o de contacto,

mientras que para la amebiasis hepática se emplean los amebicidas tisulares. El metronidazol es en la actualidad el fármaco adecuado para ambas.

Los fármacos utilizados como amebicidas pertenecen a los siguientes tipos químicos:

1. Principios activos de plantas: emetina, deshidroemetina, conesina y berberina.
2. Antibióticos: tetraciclina, clorotetraciclina, oxitetraciclina, paramomicina, eritromicina y fumagilina.
3. Arsenicales: carbarsona, glicobiarsol, acetarsol y arstinol.
4. Derivados de 8-hidroxiquinoleína: diyodohidroxiquina, yodoclorhidroxiquina, quiniofón y clamoxiquina.
5. Derivados de quinoleína: cloroquina, hidroxiclороquina, quinacrina.
6. α Amino-o-cresoles: biolamicol
7. Haloacetamidas: clorbetamida, clefamida, diloxanida, furoato de diloxanida, teclozan y etofamida.
8. Quinonas: fancuona (entobex)
9. Compuestos nitroheterocíclicos: metronidazol, niridazol, tinidazol, panidazol, nifuratel y nimorazol.

Su mecanismo de acción puede ser sobre la síntesis de proteínas de la *E. histolytica*, modificando la flora intestinal que las amebas requieren para su supervivencia o inhibiendo la replicación de DNA.

3.2.5.1 Metronidazol

Es el fármaco indicado para el tratamiento de los dos tipos de amebiasis y se utiliza solo. Se sintetiza a partir del 2- metilimidazol que, por nitración, da una mezcla de los isómeros 4- y 5- nitro- 2- metilimidazol. La alquilación del 5-nitro-2- metilimidazol con clorhidrina da el metronidazol.

3.2.5.2 Diyodohidroxiquina

Es de utilidad principalmente en la amebiasis intestinal. Se prepara haciendo reaccionar una disolución alcalina de yodo (NaIO) con otra, también alcalina, de 8-hidroxiquinoleína.

3.2.5.3 Emetina

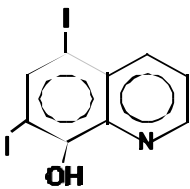
Este alcaloide es levorrotatorio y contiene dos nitrógenos básicos, por lo que forma sales con mucha facilidad, por ejemplo clorhidratos. Posee acción emética, aunque su principal aplicación reside en el tratamiento de ambos tipos de amebiasis.

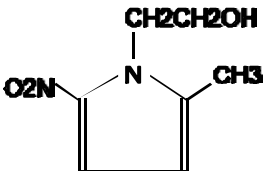
3.2.5.4 Propuestas de tratamiento

Un resumen de los tratamientos químicos que se proponen para la inactivación de los amebicidas caducos antes de su disposición final se presenta en el CUADRO 11. El tratamiento se debe efectuar dentro de las instalaciones de la industria generadora.

Es posible que la empresa que elabora este tipo de medicamentos pueda llevar a cabo tratamientos para la recuperación de principios activos y el reprocesamiento de los mismos.

CUADRO 11
TRATAMIENTOS PROPUESTOS PARA FÁRMACOS Y MEDICAMENTOS
CADUCOS DEL GRUPO DE LOS AMEBICIDAS.

COMPUESTO PRINCIPAL	EJEMPLO ESTRUCTURA QUIMICA	TRATAMIENTO PROPUESTO	PRODUCTO ESPERADO
Derivados de la 8- hidroxiquino- leína	 Diiodohidroiquina	Halogenación en medio ácido	Cloraminas
Antibióticos: Tetraciclina Eritromicina Oxitetraciclina	Ya presentados en cuadros anteriores.	Hidrólisis ácida o alcalina	Aminas, sal carbixilato, anhi- drotetraciclinas e isotetraciclinas.

Metronidazol		Quelación	Quelatos derivados de las quinonas.
--------------	---	-----------	-------------------------------------

Fuente: Hernández-Barrios, 1995.

3.3 Principales tecnologías de tratamiento para los residuos peligrosos

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

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

La selección de algún tratamiento involucra la naturaleza del residuo, las características que se desean de los productos de tratamiento, la adecuación de las alternativas, consideraciones económicas, financieras y ambientales, requerimientos de energía, operación y mantenimiento, los cuales deben evaluarse en forma global y particular.

3.3.1 Tratamientos físicos

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

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

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

3.3.2 Tratamientos químicos

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

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

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

3.3.3 Tratamientos biológicos

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

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

3.3.4 Tratamientos térmicos

Es uno de los medios más efectivos para reducir el peligro potencial de muchos residuos, pudiendo convertirlos a una forma útil de energía. Consiste básicamente en una oxidación controlada a alta temperatura de los compuestos orgánicos para producir CO₂ y agua. También se producen sustancias inorgánicas como ácidos, sales y compuestos metálicos que se derivan del mismo residuo.

La función principal de estas tecnologías de tratamiento es la disminución del volumen y la reducción de la toxicidad, aumentando las eficiencias de combustión cuando se emplean para sustancias peligrosas de bajo contenido de humedad.

La industria farmacéutica de Estados Unidos y gran cantidad de países europeos emplean como tratamiento convencional la incineración de sus residuos y medicamentos caducos. Las tecnologías que más se utilizan son la incineración con inyección de líquidos, la incineración con horno rotatorio y el de hogar múltiple.

En México este tipo de tratamientos tiene poca aplicación, aún cuando los únicos incineradores de residuos sólidos industriales que tienen autorización para operar corresponden a empresas farmacéuticas.

3.3.5 Tecnologías de estabilización/solidificación

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

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

3.3.6 Comparación de las metodologías de tratamiento para fármacos y medicamentos caducos

Como se vio anteriormente, los tratamientos y metodologías del manejo de residuos peligrosos, en especial de los fármacos y medicamentos caducos, son muy variados tanto en costo, facilidad de operación, equipo y personal requerido, entre otros aspectos.

En el CUADRO 12 se presenta un resumen de las características, ventajas y desventajas que cada uno de los métodos y tecnologías de tratamiento presenta para aplicarse a los residuos de la industria farmacéutica, resaltando el hecho de que los más adecuados a las condiciones actuales del medio empresarial mexicano son los tratamientos fisicoquímicos, que conllevan a una inactivación de residuos, disminuyendo su peligrosidad y dejándolos en buenas condiciones para disponerlos en un relleno sanitario, bajo las especificaciones que marque la autoridad.

CUADRO 12
COMPARACIÓN DE LOS PRINCIPALES GRUPOS DE TECNOLOGÍAS
DE TRATAMIENTO PARA RESIDUOS FARMACEÚTICOS

TIPO TRATAMIENTO	DESCRIPCION	VENTAJAS	DESVENTAJAS
FÍSICO	Separación y reducción de volumen, reducción de toxicidad. Procesos que van desde lo sencillo y barato hasta lo complejo y caro.	Se aplica a residuos sólidos, líquidos y gaseosos. Agiliza el tratamiento. Adecuado para disponer sustancias de manera definitiva y segura.	Aplicación en función del volumen de residuo. Más aplicable a líquidos que a sólidos.

QUÍMICO	Uso de reacciones químicas para transformar las corrientes de residuos peligrosos en sustancias menos peligrosas o inertes. Procesos que van desde lo sencillo y barato hasta lo complejo y caro.	Reducción del volumen y toxicidad. Separación de contaminantes. Estabiliza residuos con bajo contenido de materia orgánica. Buena aplicación a residuos farmacéuticos. En muchos casos se puede esperar la inactivación del residuo.	Se tiene que conocer la naturaleza química del residuo para elegir el mejor tratamiento. Puede generar productos no deseados (más peligrosos que los residuos originales). De mayor aplicación a líquidos.
BIOLÓGICO	Degradación microbiológica de las aguas residuales que contienen carga orgánica alta.	Rentable para tratar grandes volúmenes. Puede no requerir de reactivos adicionales.	Aplicable a aguas residuales que no sean tóxicas para los microorganismos que intervienen. Se emplea para otras corrientes cuando estas han sido previamente tratadas y acondicionadas. Requiere equipo especial y personal calificado.

»

TIPO TRATAMIENTO	DESCRIPCION	VENTAJAS	DESVENTAJAS
------------------	-------------	----------	-------------

TÉRMICOS	Oxidación controlada de los componentes orgánicos a alta temperatura para producir CO ₂ y agua.	Disminuye el volumen y toxicidad. Se aplica a residuos sólidos, líquidos y gaseosos. Aplicable a una gran variedad de residuos peligrosos. Se puede hablar de una destrucción del residuo.	Aplicable a residuos con bajo contenido de humedad y alta capacidad calorífica. Tecnologías que requieren de una gran inversión, equipo especial y personal calificado.
ESTABILIZACIÓN /SOLIDIFICACIÓN	Tecnologías que emplean aditivos para reducir la movilidad de contaminantes.	Puede estabilizar residuos muy tóxicos.	Aplicable a líquidos y sólidos. Son tecnologías sofisticadas de alto costo. Requiere equipo y personal especializado. No inactiva, sólo estabiliza el residuo.

IV

DISPOSICIÓN FINAL DE MEDICAMENTOS CADUCOS

Como parte final del manejo de los residuos municipales y peligrosos se tiene la disposición final de los mismos en forma segura y controlada en algún sitio seleccionado adecuadamente para ello, de manera que los riesgos a la salud y al ambiente sean mínimos. Para ello existen diversos métodos de disposición que deben cumplir con los lineamientos marcados por la autoridad referentes a la selección del sitio, construcción, operación, clausura y monitoreo.

4.1 Métodos de disposición para residuos especiales y peligrosos

El manejo de los residuos peligrosos incluye en general la prevención, tratamiento y disposición. La prevención consiste en la reducción de residuos y su volumen. Las técnicas de tratamiento y disposición se traducen en la disminución de la peligrosidad y la disposición de residuos de manera que no haya problemas para el ambiente y la salud humana. La disposición en sitios especiales puede ser una opción económica, pero requiere de un diseño de ingeniería para el adecuado control de contaminantes. Antes de efectuar la disposición de cualquier residuo peligroso se debe:

- a) disminuir la toxicidad del residuo;
- b) separar y concentrar los constituyentes peligrosos en un volumen reducido, y
- c) estabilizar y solidificar el residuo para evitar lixiviados.

La disposición en sitio de los residuos en México comprende los siguientes procesos.

4.1.1 Rellenos sanitarios

Un relleno sanitario se define como la obra de ingeniería que reúne características específicas para la disposición final segura de residuos sólidos municipales.

La práctica general en gran cantidad de países que tienen un incipiente o nulo control de residuos peligrosos es la de disponer éstos en rellenos sanitarios junto con los residuos sólidos municipales.

Como resultado de los serios problemas que presentan los sitios que fueron tiraderos de basura y han sido abandonados, se creó el concepto de ingeniería de rellenos sanitarios, donde los residuos peligrosos se separan en un sitio seleccionado para esto, además de que se aíslan de otro tipo de residuos. Cualquier lixiviado que se genere se trata, además de llevar un monitoreo sobre las aguas subterráneas y superficiales de la vecindad.

Muchos países ya han desarrollado normas técnicas para la construcción de este tipo de rellenos. En México, la normatividad existente es reciente, teniendo dos Normas Oficiales Mexicanas:

- *NOM-083-ECOL-1994* Que establece las condiciones que deben reunir los sitios destinados a la disposición final de los residuos sólidos municipales.
- *Proyecto de NOM-084-ECOL-1994* Que establece los requisitos para el diseño de un relleno sanitario y la construcción de sus obras complementarias.

4.1.2 Codisposición controlada

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

Está en discusión el hecho de que un control apropiado para la codisposición de residuos peligrosos seleccionados con residuos municipales resulte en la degradación de ciertos contaminantes orgánicos o la atenuación de contami-

nantes inorgánicos a niveles mínimos. En ambos casos el resultado que se busca es que el residuo no siga siendo peligroso.

Aquellos que proponen la codisposición hacen énfasis que para prevenir el problema de sitios contaminados puede aplicarse como política alternativa de los residuos peligrosos, la segregación y entierro en celdas especiales.

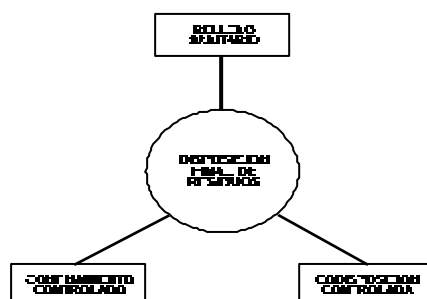
4.1.3 Confinamiento controlado

El confinamiento controlado es una obra de ingeniería para la disposición final de residuos peligrosos, construida y operada de manera tal que garantice su aislamiento definitivo.

La localización y selección de sitios para confinamientos deberá buscar formas geológicas estables, considerando el diseño y construcción de celdas de confinamiento, obras complementarias y celdas de tratamiento. Una vez depositados los residuos, el generador y la empresa de servicios de manejo contratada para la disposición final deberá presentar a la autoridad reportes de cantidad, volumen, naturaleza de los residuos, fecha de disposición, ubicación dentro del confinamiento y sistema de disposición final. Los lixiviados y gases deberán colectarse y tratarse para evitar la contaminación al ambiente y deterioro de los ecosistemas.

En México la disposición final de residuos peligrosos se realiza en confinamientos controlados, teniéndose una selección del sitio, diseño y construcción normadas por las NOM-055-ECOL-1993, NOM-056-ECOL-1993, NOM-057-ECOL-1993 y NOM-058-ECOL-1993.

Figura 8
Principales escenarios de disposición final de residuos sólidos.



4.2 Características de los métodos de disposición para residuos farmacéuticos y medicamentos caducos

Una vez que los residuos procedentes de la industria farmacéutica y los medicamentos caducos han sido tratados por el generador para disminuir su toxicidad, se ha reducido su volumen y se han estabilizado, se procede a disponerlos en forma permanente según sus características, ya sea en celdas especiales dentro de un relleno sanitario o en un confinamiento controlado para residuos peligrosos de origen industrial.

Cabe recordar que este tipo de residuos farmacéuticos pueden caer dentro de las siguientes clasificaciones:

1. Residuos especiales: Son aquellos que no presentan características de peligrosidad, pero pueden llegar a serlo bajo ciertas condiciones de manejo o de mezcla. La mayor parte de los fármacos cae dentro de ella, por lo que su manejo, tratamiento y disposición se regula por la normatividad aplicable a los residuos sólidos municipales (NOM-083-ECOL-1994 y NOM-084-ECOL-1994). La disposición final se realiza en rellenos sanitarios bajo las siguientes modalidades:

- codisposición controlada
- en celdas especiales
- en el frente de trabajo de las celdas diarias de disposición.

Estas celdas especiales son similares a las que se utilizan para la disposición de residuos peligrosos biológico-infecciosos. La celda puede estar impermeabilizada artificialmente en la base y los taludes para evitar el flujo de lixiviados. Se utilizarán membranas de polietileno de alta densidad, con un espesor mínimo de 1.5 mm. La construcción de la celda deberá contar con sistemas de captación y monitoreo de lixiviados y biogas.

Para su operación:

a) En la zona de descarga:

- Los residuos farmacéuticos deberán estar contenidos en bolsas de polietileno calibre 800, perfectamente cerradas.

-
- La descarga de los residuos deberá realizarse mediante sistemas mecanizados.
 - En la misma celda se depositarán tanto residuos especiales como municipales, para completar el frente de trabajo de una jornada diaria.
- b) Los residuos deberán compactarse, con objeto de reducir el volumen y prolongar la vida útil de la celda.
- c) Al final de la jornada, los residuos deberán ser cubiertos en su totalidad con una capa de arcilla compactada, con espesor mínimo de 30 cm.
- d) Los vehículos deberán lavarse antes de abandonar el sitio de disposición. Las aguas de lavado se deberán conducir a tratamiento antes de vertirse a drenaje o a algún cuerpo de agua superficial.
- e) Se llevará un registro diario de la cantidad, procedencia y ubicación de los residuos depositados.

2. Residuos biológico-infecciosos: Dentro de los medicamentos caducos, aproximadamente el 18% del volumen registrado para disposición final corresponde a productos biológicos (vacunas, sueros, antígenos, antitoxinas, etcétera), los cuales deben tener un tratamiento físico y/o químico para inactivarlos o bien destruirlos, además de dejarlos irreconocibles. Su manejo, tratamiento y disposición están normados por la NOM-087-ECOL-1994. La disposición final del residuo una vez tratado será similar a la descrita para los residuos especiales.

3. Residuos peligrosos: A este grupo pertenece un pequeño porcentaje de fármacos que se distribuyen en el medio mexicano. Presentan una alta toxicidad principalmente para el hombre y también para el ambiente. Los tratamientos de inactivación o estabilización que se les practica siguen las tecnologías empleadas para otros tipos de residuos peligrosos. La normatividad para el manejo, tratamiento y disposición de este tipo de residuos va de la NOM-052 a la 058-ECOL-1993. La disposición final se hará en confinamientos controlados si los residuos de medicamentos y fármacos caducos no reciben ningún tratamiento de inactivación y presentan algunas características de peligrosidad.

V

RUTAS DE TRATAMIENTO Y DISPOSICIÓN DE FÁRMACOS Y MEDICAMENTOS CADUCOS

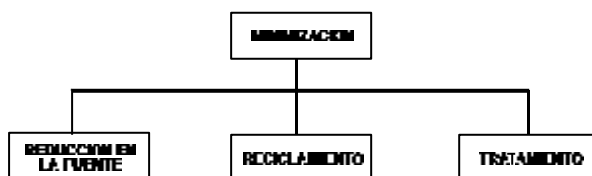
Dentro de los principales objetivos que se persiguen en materia de residuos sólidos y peligrosos está la de minimizar la generación desde la industria, aprovecharlos integralmente, desarrollar tecnologías y métodos de tratamiento y buscar formas adecuadas de disposición final con los menores riesgos para el hombre y el ambiente.

5.1 Minimización de residuos en fuente

La minimización de residuos es una estrategia muy importante dentro del manejo de los residuos peligrosos en los países desarrollados y en México es una necesidad actual.

Cualquier reducción de la fuente, reciclamiento o tratamiento que lleve a disminuir el volumen y/o la toxicidad del residuo peligroso se considera como una práctica de minimización.

Figura 9
Minimización de residuos



5.2 Interrelaciones de opciones en el manejo de residuos

Existen diversas opciones que los generadores industriales de medicamentos y fármacos caducos tienen a su disposición antes de disponer de estos residuos en forma final, como lo muestra la FIGURA 10.

Primeramente se puede tener un *pretratamiento físico* o acondicionamiento de los residuos, consistente en la eliminación de materiales de empaque, envases, molienda y preparación para algún tipo de tratamiento.

Los *tratamientos* que se pueden aplicar son variados, como ya se vio en el CAPÍTULO 3, agrupándose en tratamientos químicos, físicos, biológicos, térmicos y de estabilización/solidificación. De ellos se derivan subproductos que pueden ser aprovechados (*reuso y reciclado*) o bien disminuir su peligrosidad manejándose como residuos especiales o municipales.

La *disposición final* dependerá de la naturaleza del residuo, como ya se explicó en el CAPÍTULO 4.

-
- la naturaleza del residuo (peligrosa, de bajo peligro o no peligrosa);
 - la tecnología de tratamiento seleccionada (propia o adquirida);
 - y sobre todo, el costo que represente el tratamiento y posterior disposición final.

De esta manera un residuo tóxico puede ser inactivado o destruido mediante algún tratamiento, eliminando sus características de peligrosidad y teniendo la posibilidad de disponerlo en relleno sanitario. Para los cinco grupos de medicamentos revisados en este manual, se presenta un diagrama de flujo en la FIGURA 11.

Las rutas de tratamiento comienzan con la generación de los residuos de fármacos y medicamentos caducos y la decisión del generador de aprovechar de manera integral sus residuos o no. Este aprovechamiento involucra tanto la recuperación de materiales de empaque y envases, así como la posibilidad de recobrar las materias primas constituyentes de las formas medicadas para reprocesarlas con todas las medidas de seguridad que para ello indique control de calidad.

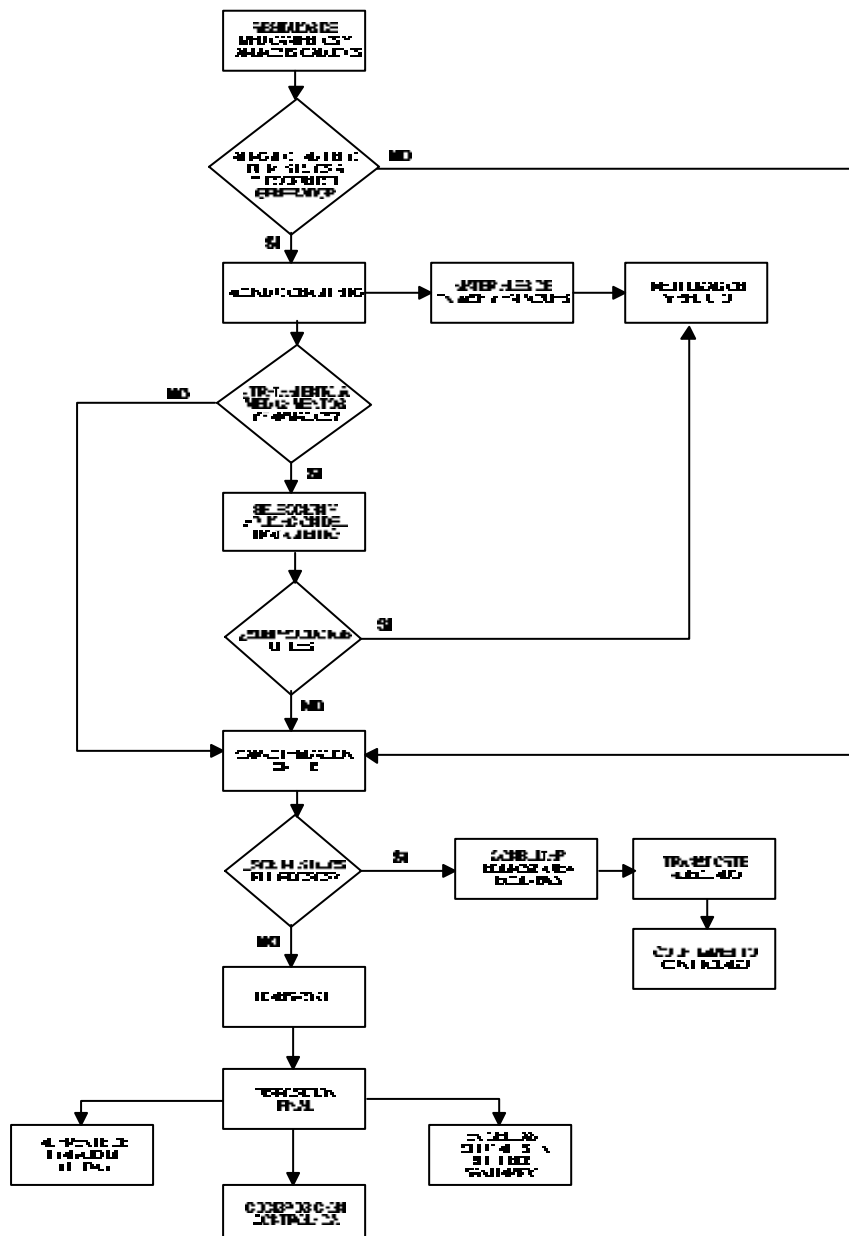
El tratamiento que se aplique a los fármacos y medicamentos caducos puede ser tanto de recuperación de principios activos o tener el objetivo de inactivarlo para su posterior disposición final.

Los subproductos que se obtengan del tratamiento pueden ser útiles para la industria pero si constituyen un residuo deberán ser caracterizados mediante el código **CRETIB** para que la autoridad correspondiente decida la forma de disponerlo adecuadamente. Si se trata de residuos no peligrosos, la disposición final es en rellenos sanitarios bajo las tres modalidades mencionadas en el CAPÍTULO 4; si se trata de residuos peligrosos la disposición final tendrá que efectuarse en confinamientos controlados.

Si para algún residuo peligroso no existe o no se tiene la posibilidad de tratarlo de alguna forma, tendrá que ser dispuesto en confinamiento controlado, conforme a lo dispuesto por el Reglamento de la LGEEPA en materia de Residuos Peligrosos y por las Normas Oficiales correspondientes.

A manera de conclusión se puede decir que el buscar soluciones propias y adecuadas a la realidad del sector industrial mexicano es uno de los requerimientos actuales para el manejo de los residuos peligrosos y especiales. Esto viene acompañado de la adecuación de la legislación, reglamentación y normatividad en materia de residuos, la investigación sobre nuevas tecnologías de tratamiento y disposición y la búsqueda de caminos más sencillos y funcionales para resolver esta problemática ambiental. Todo ello sin olvidarnos de los costos, ya que el tratamiento de los residuos con posterior disposición en relleno sanitario puede representar un ahorro significativo con respecto al confinar los residuos sin tratar, aunado a una nula recuperación de subproductos aprovechables y a la posibilidad de disminuir la contaminación ambiental de nuestro país.

Figura 11
Diagrama de flujo para las rutas de
tratamiento y disposición de
fármacos y medicamentos
caducos.



Fuente: Hernández-Barrios 1995.

VI

BIBLIOGRAFÍA

Almeída, Reyes y De Almeída. (1987). *Ecotoxicología y Seguridad Química*. UNICAMP- ECO- OPS- OMS. México.

Banker & Rhodes. (1990). *Drugs and the Pharmaceutical Sciences. Modern Pharmaceutics*. Vol. 40. Second Edition. Marcel Dekker Inc. USA.

Batstone, Smith & Wilson.(1989). *The Safe Disposal of Hazardous Wastes. The Special Needs and Problems of Developing Countries*. The World Bank. Washington, D.C.

Bevan,J. et al. (1982). *Fundamentos de Farmacología. Introducción a los Principios de Acción de los Fármacos*. 2a Edición. Harla. México.

Carstensen, J.T. (1990). *Drugs and The Pharmaceutical Sciences. Drug Stability, Principles and Practices*. Vol. 43. Marcel Dekker Inc. New York.

Castells de García, Y. (1993). *Propuesta para el tratamiento de medicamentos como residuos peligrosos*. Ponencia para el Congreso Nacional de Química. Octubre 23-26 de 1993. México.

Cortinas de Nava, C. y G.S. Vega (1993). *Residuos Peligrosos en el Mundo y México*. Serie Monografías No. 3. SEDESOL. México.

Dittert, Lewis L. (1974). *Sprowl's American Pharmacy: An Introduction to Pharmaceutical Techniques and Dosage Forms*. J.B. Lippincott Company. USA.

EPA. (1976). *Pharmaceutical Industry: Hazardous Waste Generation, Treatment and Disposal*. USA.

EPA/540/2-91/001. (September 1991). *Innovative Treatments Technologies: Semi- Annual Status Report*. United States.

EPA/540/9-91/002. (October 1991). *Innovative Treatment Technologies. Overview and Guide to Information Sources*. United States.

EPA/625/8-87/014. (September 1987). *A Compendium of Technologies Used in the Treatment of Hazardous Waste*. USA.

Facultad de Ingeniería-UNAM. (1993). Curso sobre Técnicas y Procedimientos Actualizados para el Manejo de Residuos Sólidos Municipales y Peligrosos. *Procesos de Estabilización para Residuos Peligrosos*. México.

Goodman & Gilman. (1990). *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 8th Edition. Pergamon Press. USA.

Hernández Barrios, Claudia Patricia. (1995). *Tratamiento y Disposición de Medicamentos Caducos y Residuos de la Industria Farmacéutica*. Tesis de Maestría en Ingeniería Ambiental. División de Estudios de Posgrado- Facultad de Ingeniería, UNAM.

INEGI. (1994). *La Industria Química en México, Edición 1993*. México.

Korolkovas A. y Burckhalter, J. (1983). *Compendio Esencial de Química Farmacéutica*. Ed. Reverté. España.

Korozka Leopold C. y Flood Jared W. (1989). *Environmental Management Handbook*. Marcel Decker. New York.

Lachman, L., De Luca & Ackers. (1986). *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*. Chapter 26: Kinetic Principles and Stability Testing. Lea & Febiger. Philadelphia, USA.

Ley General de Salud. (1989). México.

Naciones Unidas. (1987). *La Industria Farmacéutica y Farmoquímica: Desarrollo Histórico y Posibilidades Futuras. Argentina, México y Brasil.* Estudios e Informes del CEPAL No. 65. Santiago de Chile.

Nemerow, N.L. & Dasgupta, A. (1991). *Industrial and Hazardous Waste Treatment.* Van Nostrand Reinhold. USA.

NOM-052-ECOL-1993. (22 octubre de 1993). Que establece las características de los residuos peligrosos, el listado de los mismos y los límites que hacen a un residuo peligroso por su toxicidad al ambiente. México.

NOM-053-ECOL-1993. (22 octubre de 1993). Que establece el procedimiento para llevar a cabo la prueba de extracción para determinar los constituyentes que hacen a un residuo peligroso por su toxicidad al ambiente. México.

NOM-054-ECOL-1993. (22 octubre de 1993). Que establece el procedimiento para determinar la incompatibilidad entre dos o más residuos considerados como peligrosos por la NOM-052-ECOL-1993. México.

NOM-055-ECOL-1993. (22 octubre de 1993). Que establece los requisitos que deben reunir los sitios destinados al confinamiento controlado de residuos peligrosos, excepto los radioactivos. México.

NOM-056- ECOL-1993. (22 octubre de 1993). Que establece los requisitos para el diseño y construcción de las obras complementarias de un confinamiento controlado de residuos peligrosos. México.

NOM-057-ECOL-1993. (22 octubre de 1993). Que establece los requisitos que deben observarse en el diseño, construcción y operación de celdas de un confinamiento controlado para residuos peligrosos. México.

NOM-058-ECOL-1993. (22 octubre de 1993). Que establece los requisitos para la operación de un confinamiento controlado de residuos peligrosos. México.

NOM-083-ECOL-1994. (En prensa,1995). Que establece las condiciones que deben reunir los sitios destinados a la disposición final de los residuos sólidos municipales.

NOM-087-ECOL-1994. (En prensa,1995). Requisitos para la separación, envasado, almacenamiento, recolección, transporte, tratamiento y disposi-

ción final de los residuos peligrosos biológico-infecciosos que se generen en establecimientos que presten atención médica, tales como hospitales y consultorios médicos, así como laboratorios de producción de biológicos, de enseñanza e investigación, tanto humanos como veterinarios.

Osol & Pratt. (1973). *The United States Dispensatory*. 27th Edition. J.B. Lippincott Company. USA.

Pojasek, Robert B. (1981). *Toxic and Hazardous Waste Disposal*. Vol. 3. Ann Arbor Science. USA.

Proyecto de NOM-073-SSA1-1993. (4 noviembre de 1994). Estabilidad de Medicamentos.

Proyecto de NOM-084-1994. (22 de junio de 1994). Que establece los requisitos para el diseño de un relleno sanitario y la construcción de obras complementarias. México.

Reglamento de la Ley General del Equilibrio Ecológico y la Protección al Ambiente en Materia de Residuos Peligrosos. (1988). México.

Reihardt & Gordon. (1991). *Infectious and Medical Waste Management*. Lewis Publishers. United States.

Rich, Q (1987). *Waste Treatment Technologies: The Choice is Yours*. Ed. Pollut. England.

Sánchez Gómez, J. (1995). *Manejo y Control de Residuos Especiales*. Modulo II del Diplomado en Sistemas de Control de Residuos Sólidos y Peligrosos. División de Educación Continua-Facultad de Ingeniería. UNAM. México.

USDOC International Trade Administration. (1993). *Drugs*. US Industrial Outlook. United States
