

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO



FACULTAD DE QUÍMICA

**DETERMINACIÓN DE LA CINÉTICA DE DEGRADACIÓN FOTOLÍTICA Y
TIEMPO DE VIDA MEDIA DE LA RANITIDINA EN MEDIO ACUOSO POR
CROMATOGRAFÍA DE LÍQUIDOS DE ALTA RESOLUCIÓN (CLAR)**

T E S I S

PARA OBTENER EL GRADO DE
INGENIERO QUÍMICO

PRESENTA

BERTHA OSORIO OSORIO

DIRIGIDA POR:

DR. JORGE JAVIER RAMÍREZ GARCÍA

TOLUCA, ESTADO DE MÉXICO

MARZO, 2018.



AGRADECIMIENTOS

Le agradezco a **DIOS** por su infinita misericordia que tuvo hacia su servidora, al concederme sabiduría y perseverancia para la culminación de este proyecto.

De igual forma le agradezco, por haberme dado unos **Padres** ejemplares, los cuales me enorgullecen porque siempre me impulsaron a luchar por mis sueños.

Les agradezco a mis **Padres** por su buena voluntad que tuvieron hacia mi persona, que desde el cielo interceden por mí, para que cada día me levante y luche por mis ideales. Gracias a mi papito **Apolinar**, porque de él aprendí que la vida es dura, pero con **DIOS** todo se puede, y gracias también a mi mamita **Maura**, porque aprendí que con paciencia, perseverancia y dedicación se puede alcanzar todo lo que uno se proponga.

Gracias a ellos, aprendí que la vida es hermosa y que nunca debo darme por vencida.

Le agradezco a **DIOS** nuevamente, por permitirme caminar junto a mis hermanos que son como unos segundos padres, ya que siempre están velando por mí en cada momento de mi vida.

Ellos son mi guía, mi motor, la gasolina que me impulsa a salir a adelante, cada vez que se bajan los ánimos, gracias a **Susana, Minerva, Isidro, Alberto, María Félix, Martha, Angie y Jesús**, que han sabido darme lo mejor de su ser, en cada momento que lo he necesitado.

De igual forma le agradezco a **DIOS** por permitirme conocer a lo largo de mi caminar personas valiosas que me impulsan a salir a adelante. Como es el caso del **Dr. Jorge J. Ramírez García**, que con entusiasmo y paciencia me dirigió en este proyecto.

También agradezco a mis colegas, próximos Maestros y Doctores: **América, Sonia, Esmeralda, Michelle, Hugo y Alan**, que me compartieron sus conocimientos y experiencias para la realización del mismo.

Como olvidarme de mis amigas colegas de Licenciatura, **Nadia, Ruth, Karina, Flor y Lety** que me motivan e impulsan cada día para lograr mis metas.

Y agradezco a la Facultad de Química, así mismo a mis profesores que me ayudaron a adquirir las competencias para desarrollarme en este mundo globalizado, en especial le agradezco a mi tutora

Ma. Esther A. Contreras Lara Vega, por haberme guiado, en los buenos y malos momentos que tuve durante mi estancia por la Facultad de Química.

Y finalmente, sigo agradecida con **DIOS** por su infinita gracia derramada, al protegerme y cuidarme por medio de su Madre Santísima, mi Virgencita de Guadalupe y a través de todos los angelitos que ha decidido llevarse: **Apolinar, Maura y Dieguito Ángel**.

CONTENIDO

AGRADECIMIENTOS	ii
ÍNDICE DE TABLAS	vi
ÍNDICE DE FIGURAS	vii
RESUMEN	ix
1 INTRODUCCIÓN	10
2 ANTECEDENTES	12
2.1 Contaminación del Agua	13
2.2 Contaminantes emergentes en el Agua	15
2.3 Fármacos	16
2.4 Clasificación de los fármacos	18
2.5 Métodos de eliminación de los fármacos	20
2.5.1 Subproductos de la desinfección del agua potable utilizando cloro y sus derivados	21
2.6 Ranitidina	24
2.6.1 Propiedades físicas y químicas de ranitidina	25
2.7 Degradación fotolítica de la ranitidina	27
2.8 Toxicología de la ranitidina	30
3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	33
3.1 Hipótesis	34
3.2 Objetivo general	34
3.3 Objetivos específicos	34
4. METODOLOGIA	35
4.1 Metodología general	36
4.2 Caracterización	37
4.2.1. Estándar	37
4.3 Preparación de la muestra	37
4.4. Degradación con lámpara UV	38
4.5 Cromatografía de líquidos de alta resolución (CLAR)	38
4.6 Preparación de soluciones	39

4.6.1 Para la cuantificación de la degradación de la ranitidina en un medio acuoso	39
5 RESULTADOS Y DISCUSIÓN	40
5.1. Caracterización	41
5.1.1. Apariencia e identidad por espectrofotometría UV-VIS de ranitidina	41
5.1.2 Identidad por infrarrojo del estándar de clorhidrato de ranitidina	42
5.2 Cinética de degradación de ranitidina por CLAR	44
5.3 Cálculo de la cinética de degradación de ranitidina	47
5.4 Determinación del tiempo de vida media de la degradación de ranitidina	52
5.5 Evidencia de la formación de fotoproductos por la degradación fotolítica de ranitidina	54
5.6 Determinación del tiempo de reacción dada una conversión	67
6. CONCLUSIONES	69
7 ANEXOS	72
8 REFERENCIAS	75

ÍNDICE DE TABLAS

TABLA	TITULO	PÁGINA
1	Tipos de tratamientos para las EDARs (Espejo, 2016).	21
2	Información toxicológica de los SPD (Rodríguez, 2007).	23
3	Propiedades físico-químicas de la ranitidina (Shah, 2006;* Mondal, 2015).	26
4	Resultados mutagénicos y genotóxicos realizados para la ranitidina y sus productos de degradación reportados por Isidori.	32
5	Condiciones cromatográficas de líquidos de alta resolución para la ranitidina.	39
6	Grupos funcionales característicos de la ranitidina.	43
7	Condiciones cromatográficas para la degradación de ranitidina.	44
8	Obtención de los datos experimentales tras una hora de exposición por radiación de luz UV de la ranitidina.	47
9	Comparación del análisis de los datos de velocidad para los métodos aplicados.	48
10	Datos obtenidos de la formación de los productos de degradación tras una hora de exposición por radiación de luz UV de la ranitidina, presentados en forma normalizada.	54
11	Estequiometría de las especies químicas involucradas: ranitidina y productos de degradación.	57
12	Concentración de la formación de los productos de degradación tras una hora de exposición por radiación de luz UV de la ranitidina.	59
13	Conversión de la degradación de la ranitidina a diferentes tiempos de reacción	67

ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA	TITULO	PÁGINA
1	Mecanismo de acción de la histamina.	25
2	Estructura de la ranitidina.	25
3	Espectro de radiación electromagnética de acuerdo a (Phillips, 1983) citado por (Simón, 2004)	28
4	Productos de degradación de la ranitidina, de acuerdo a Isidori.	31
5	Espectro del estándar de 10 mgL ⁻¹ de ranitidina por espectrofotometría UV-VIS.	41
6	Espectro de IR del estándar de ranitidina.	42
7	Grupos funcionales de la ranitidina.	43
8	Comportamiento de la degradación por luz UV de la ranitidina (10 mg L ⁻¹) tras una hora de exposición.	45
9	Cromatograma de la solución de ranitidina (10 mg L ⁻¹) tras una hora de exposición por radiación de luz UV	46
10	Ajuste de datos experimentales por el método de polinomio.	48
11	Datos experimentales ajustados por el método numérico	49
12	Ajuste de los datos experimentales por el método integral.	49
13	Cinética de degradación de la ranitidina tras una hora de exposición por radiación de luz UV, tras haber aplicado el método integral.	51
14	Perfil de vida media para la ranitidina	53
15	Productos de degradación de la ranitidina presentados en un gráfico 3D	55
16	Comparación de los fotoproductos y degradación de la ranitidina.	56
17	Concentración de la ranitidina y de los productos de degradación, tras una hora de exposición por radiación UV.	60
18	Perfil de formación del producto de degradación D1.	61

19	Perfil de formación del producto de degradación D2.	62
20	Perfil de formación del producto de degradación D3.	63
21	Perfil de formación del producto de degradación D4.	64
22	Perfil de formación del producto de degradación D5.	65
23	Perfil de formación del producto de degradación D6.	66

RESUMEN

Diferentes procesos y técnicas de tratamiento se han utilizado para eliminar los contaminantes emergentes del agua, como tratamientos fisicoquímicos, de oxidación avanzada y biológica demostrando eficiencias de remoción altas. Sin embargo, no se ha determinado si este tipo de técnicas están removiendo al fármaco o a sus productos de degradación. Por lo que el análisis del comportamiento cinético, determinación de la vida media y estabilidad de productos de degradación de los fármacos evaluados representan factores importantes para complementar el estudio de remoción de estos.

En este Proyecto de Investigación se determinó la cinética de degradación de la Ranitidina cuyos resultados se ajustaron a un modelo de primer orden. Además, se determinó la vida media la cual fue de 7.2 min y el valor de la velocidad de reacción específica de 0.0967 min^{-1} .

Se evidenció la formación de seis productos de degradación y se estimó su concentración de cada uno a través de la normalización por áreas y por algoritmo.

INTRODUCCIÓN

1 INTRODUCCIÓN

Muchos compuestos farmacológicamente activos son arrojados al agua durante los procesos de fabricación, así como también por una mala disposición de los medicamentos caducos y de efluentes hospitalarios (Rakic, 2013). Los compuestos farmacéuticos no pueden ser eliminados por completo de las aguas residuales, por lo tanto, pueden ser encontrados en una amplia gama de muestras ambientales incluidos los efluentes de las plantas de tratamiento de aguas residuales, superficiales, subterráneas e incluso en el agua potable, en todo el mundo.

La ranitidina es un fármaco antiulceroso, antagonista de los receptores H₂ de histamina, que se utiliza para bloquear la acción de esta amina biogénica sobre las células parietales del estómago, disminuyendo la producción del ácido (Isidori, 2009). Es uno de los fármacos más prescritos en todo el mundo; tan sólo en 2003 en España se vendieron 5648 miles de unidades (Cortacans, 2005); está presente en el cuadro básico de medicamentos del sector salud en México, por lo que se supone que su presencia en agua residual sea alta. De aquí surge el interés de determinar la vida media en agua y el tiempo en el que inicia la degradación.

En la actualidad los residuos de los fármacos que ya son considerados medicamentos caducos o que provienen del metabolismo posterior a la administración del mismo, en su mayoría terminan en aguas residuales de carácter municipal, en lugar de tener un proceso llamado disposición final o de una correcta eliminación que sea eficiente; por tal motivo, se han encontrado trazas de fármacos en aguas potables y mares. Las trazas de algunos fármacos y los productos de degradación de los mismos, pueden tener características tóxicas para los humanos o para la flora y fauna del ecosistema, afectan su equilibrio y provocan daños irreversibles. Es por lo que se desea investigar acerca de la eliminación por radiación ultravioleta.

ANTECEDENTES

2. ANTECEDENTES

2.1 Contaminación del Agua

Los productos farmacéuticos son ampliamente utilizados en todo el mundo para prevenir o combatir enfermedades. Una vez que el medicamento ha cumplido su función terapéutica, pueden ser excretados sin cambios aparentes o metabolizados por los enzimas a través de las heces fecales o por medio de la orina en mayor cantidad; después estos efluentes ingresan a los cursos de agua sin tener un tratamiento previo. El incremento de estos contaminantes en cuerpos de agua ha aumentado los últimos años y es un riesgo medioambiental grave, debido a que estos son solubles en agua por lo que pueden estar presentes en cualquier etapa del ciclo del agua (Quesada, 2009).

Otra consecuencia de esta problemática es que estas sustancias pueden llegar a alcanzar las aguas subterráneas y contaminar los acuíferos o bien quedar retenidas en el suelo y acumularse en los lodos (Bergheim, 2009).

Por lo tanto, esta preocupación acerca de estos contaminantes es alarmante, debido a que su actividad biológica puede ocasionar efectos adversos sobre la salud humana y los sistemas acuáticos (Yan, 2014).

Por otra parte, las primeras evidencias de fármacos en el medio ambiente fue en 1970, los cuales fueron estudiados por Hignite y Azamoff (Bergheim, 2009). Después, en 1976 en una planta de tratamiento de residuos de Kansas City, se realizó un estudio sobre la contaminación por productos farmacéuticos, de tal forma que no tomo importancia en ese momento, y sucedió que hasta 15 años después cuando investigadores alemanes buscaban herbicidas en el agua, y encontraron al ácido clofíbrico. Más adelante, en 1992 estudios realizados por Alemania, Dinamarca y Suecia encontraron la presencia del ácido clofíbrico en ríos, lagos y en el Mar del Norte. A partir de estos resultados, investigadores norteamericanos comenzaron a prestar atención al tema de fármacos en el medio ambiente (Quesada, 2009).

De manera que las aguas residuales de la industria farmacéutica y de los hospitales representan un serio problema por su elevada carga, al constituirse como una mezcla compleja de productos farmacéuticos, con diferentes estructuras y propiedades fisicoquímicas.

Debido al mal manejo y disposición inadecuada de los desechos de los fármacos; se configura esta problemática como medioambiental grave. Un ejemplo claro de esto es que sólo en México se recolectan mensualmente 40 toneladas de medicamentos caducos, y de acuerdo con José Antonio

Aedo, Director General del SINGREM, menciona que *“ todos los actores de la industria farmacéutica deben tener un plan de manejo para poder recolectar y destruir los medicamentos que se caducan en los hogares mexicanos”*. Y dentro de los medicamentos que más se desechan son el paracetamol, el ácido acetilsalicílico y la ranitidina.

El Comisionado del Fomento Sanitario de Cofepris, Julio Sánchez y Tépoz, señala que “existe un procedimiento específico para la disposición final de medicamentos, donde se levanta una acta, se identifican los medicamentos, su estado y se notifica a la Cofepris o a la autoridad sanitaria de cada una de las entidades para efecto de localizar un proveedor que pueda disponer finalmente conforme a la normatividad ambiental y su destrucción que no genere efecto negativo al ambiente” (Chaparro, 2016).

Tal como en la Norma Oficial Mexicana, NOM-059-SSA1-2015, Buenas prácticas de fabricación de medicamentos, indica:

En el punto 15; destino final de los residuos, que:

- Se debe contar con un sistema documentado en un procedimiento que asegure el cumplimiento de las disposiciones jurídicas aplicables en materia ecológica y sanitaria para el destino final de residuos.
- Se debe dar aviso a las autoridades competentes del destino final de los mismos.

Por lo tanto, en México la única forma de manejar adecuadamente los medicamentos es incinerarlos en hornos a altas temperaturas como lo menciona el SINGREM, (Chaparro, 2016). Pero esta solución no es la más conveniente debido a que los gases que se generan en la combustión de los mismos, pueden ser nocivos para el ecosistema. Es por ello, que se debe conseguir una mejor alternativa, como utilizar tecnología limpia, que al ser aplicada no produzca efectos secundarios o transformaciones al medio ambiente.

Por otro lado, la contaminación del vital líquido es el responsable de la muerte de cerca de 25 millones de humanos en todo el mundo, entre ellos unos siete millones de niños (Toledo, 2002). Esta contaminación es producto de las descargas residuales sin tratamiento y de lo que recibe: derrames petroleros, productos de plástico, desechos minerales, químicos y biológicos, pesticidas agrícolas, residuos industriales y de curtidurías, desechos cloacales de ciudades, lluvia ácida, refrigerantes de plantas nucleares, desechos cancerígenos de hospitales, rastros, barcos, etc.

De acuerdo con (Ongley, 2001), la actual “crisis global del agua” no es solamente un problema cuantitativo, sino que los problemas entorno a la calidad del agua son crecientes (Toledo, 2002).

Por otra parte, (Jiménez, 2001) menciona que los avances tecnológicos han ayudado a desarrollar diferentes técnicas analíticas y procesos que permiten identificar y remover, variados compuestos. Sin embargo, debido a su costo, tales conocimientos no se aplican en forma común, más aún no se plasman en políticas integrales de administración del agua en busca de:

- La conservación del recurso (agua superficial y subterránea)
- La preservación de su calidad, y,
- El uso eficiente (reúso, ahorro y recirculación del agua).

Es por ello que urge, una nueva manera de pensar sobre los problemas del agua y sus soluciones. Tal vez como lo menciona (Simonovich, 2000), repensar en los problemas del agua significa enfrentar los desafíos que nos impone el futuro a partir de nuevos paradigmas: el de la complejidad y el de la incertidumbre (Toledo, 2002).

2.2 Contaminantes emergentes en el Agua

El interés por los contaminantes emergentes es mayor, debido a que estos compuestos se encuentran dispersos en el ambiente y se han detectado en fuentes de abastecimientos de agua potable, e incluso en aguas subterráneas. Por otro lado, se han encontrado que algunos pueden causar alteraciones endocrinas, que pueden afectar a las hormonas, así como efectos miméticos o antagónicos en las funciones biológicas de las hormonas naturales. Una vez más, pueden alterar el desarrollo reproductivo en mamíferos (Becerril, 2010).

Pero ¿A qué se les llama contaminantes emergentes?, pues bien, estos son compuestos de distinto origen y naturaleza química cuya presencia en el medio ambiente, han pasado en gran parte inadvertidos, en términos de distribución y/o concentración. Una de las características de estos contaminantes es que no necesitan estar constantemente en el ambiente para causar efectos negativos, puesto que sus altas tasas de transformación/remoción se pueden compensar por su introducción continua en el ambiente (Bondía, 2014). El desconocimiento acerca de su presencia e impacto que pueden tener en el ambiente, es lo que ha motivado a investigadores de todo el mundo a implementar otras alternativas que ayuden en la eliminación de estos contaminantes.

Dentro de la clasificación de los “contaminantes emergentes”, tenemos en primer lugar a los fármacos y los productos de uso personal, surfactantes, retardantes de fuego, aditivos industriales, esteroides, y hormonas, así como los productos de desinfección. Por otro lado, estos contaminantes emergentes se pueden encontrar como contaminantes no regulados, y es por ello por lo que deben ser sujetos a investigación sobre sus efectos potenciales en la salud, además del monitoreo con respecto a su incidencia.

El papel que juega la química analítica es importante, para el estudio de estos contaminantes emergentes debido a que cada vez están teniendo límites de detección cada vez más bajos. Por otra parte, gracias a la química analítica es posible ampliar y refinar nuestra perspectiva en relación con la “pureza del agua”.

Por lo tanto, el interés creciente ante el estudio de los contaminantes emergentes es conocer los efectos que pueden surtir en la salud y tomar de forma inmediata las medidas regulatorias que determinen las concentraciones máximas admisibles en el medioambiente y más aún, contar con un inventario de todas las especies químicas presentes en una muestra ambiental de los contaminantes emergentes. Además, existe la necesidad de validar métodos analíticos para la detección y evaluación de riesgo de contaminantes emergentes en el medio ambiente.

2.3 Fármacos

Un fármaco puede definirse de acuerdo con Pascuzzo en 2008, como una sustancia activa que ocasiona un cambio en la acción biológica a través de sus acciones químicas modificando su comportamiento, además de transformar la actividad celular en el organismo.

Por lo tanto, los fármacos son sustancias químicas puras, utilizadas en el tratamiento, curación, prevención o diagnóstico de una enfermedad, para evitar la aparición de un proceso fisiológico no deseado. Y de acuerdo con la Ley General de Salud, define fármaco como la sustancia natural, sintética o biotecnológica que tiene una actividad farmacológica y que se identifica por sus propiedades físicas, químicas o acciones biológicas, no se presenta en forma farmacéutica y que reúne condiciones para ser empleada como medicamento o ingrediente de un medicamento (Gutiérrez, 2008).

Después de la absorción por el organismo, los medicamentos pueden ser excretados sin cambios aparentes o metabolizados por los enzimas a través de las heces fecales o en mayor cantidad por la orina. Pasando a los efluentes líquidos de hospitales, de los efluentes de las ciudades, y

contaminando los cursos fluviales y marítimos e incorporándose a la cadena alimentaria natural y humana (Quesada, 2009).

La presencia de fármacos en los efluentes líquidos es un problema grave, en primer momento porque no se tiene la ecotoxicología de estos compuestos así mismo no hay suficiente información documentada, y se desconocen los efectos de muchos de ellos (Postigo, 2011). Y por otra parte se originan complicaciones en las estaciones depuradoras de aguas residuales (EDARs). Estas complicaciones se dan, debido a que los fármacos pasan a la planta sin ser depurados y aún más porque influyen en el proceso de oxidación y degradación de la materia orgánica afectando el normal funcionamiento de las EDARs (Tilló, 2009).

Es por ello, que en México debe existir la ecofarmacovigilancia; donde por medio de esta se investigue, gestione, minimice y sobre todo que prevenga los efectos ecotóxicos en todas y cada una de las fases del ciclo de vida de los medicamentos; desde el diseño, fabricación, ventas, distribución hasta su prescripción, dispensación, uso y disposición de los mismos, que afecten a humanos y a otras especies animales (Castro, 2015).

De acuerdo con (Castro, 2015) el diseño de un plan de acción de ecofarmacovigilancia integral se debe considerar lo siguiente:

- Información sobre la incidencia global de fármacos en el medio ambiente y sobre las actividades nacionales e internacionales preexistentes.
- Datos de la monitorización local de los residuos farmacéuticos en el medio ambiente, así como la evaluación de su ecotoxicidad.
- Investigación de los mejores métodos de tratamiento de aguas residuales, reforzamiento de la legislación y de políticas que regulen y busquen minimizar el impacto ambiental de los medicamentos en las primeras fases de su desarrollo.
- Reforzamiento de los programas de uso racional de medicamentos y de gestión de los residuos farmacéuticos, incluyendo capacitación y educación.
- Estrategias de fomento de la cooperación técnica multisectorial entre las regiones o países.

2.4 Clasificación de los fármacos

Adoptar una política para el uso de medicamentos es un desafío para cualquier sistema de salud en el mundo, que requiere no solo de los lineamientos jurídicos adecuados, sino de la suma de voluntades institucionales y de compromiso de los profesionales de la salud prescriptores de medicamentos. Al implicar, garantizar que los medicamentos respondan a las exigencias internacionales en cuanto a eficiencia terapéuticas, eficacia y seguridad en la dispensación; además de promover el uso racional de medicamentos que garantice la accesibilidad, el suministro, la fijación de precios, costo y que los pacientes reciban la terapia apropiada en dosis y tiempo de acuerdo al uso del medicamento (Saladrigas, 2004).

Es por ello, que se incluyó una codificación alfanumérica que proviene de un sistema internacional conocido como Clasificación Anatómica Terapéutica y Química y Dosis Diarias Definidas (ATC/DDD).

Este sistema ATC/DDD se promovió por la OMS en 1996, como estándar universal para estudios de utilización de medicamentos, que permite su comparación sistemática, en términos de consumo, situación del mercado, gasto, tendencias de patrones terapéuticos; y que posibilite la implementación de actividades de farmacovigilancia (Chiriboga, 2010).

La clasificación ATC/DDD es un sistema integrado en cinco niveles según el sistema u órgano efector, el efecto farmacológico, las indicaciones terapéuticas y la estructura química del fármaco.

NIVEL	TIPO					INDICACIÓN
	Alfa	Número	Alfa	Alfa	Número	
PRIMER						grupo anatómico, es decir el órgano, aparato o sistema sobre el que actúa
	A					Tracto alimentario y metabolismo
	B					Sangre y órganos formadores de sangre
	C					Sistema cardiovascular
	D					Dermatológicos
	G					Sistema genitourinario y hormonas sexuales
	H					Preparados hormonales sistémicos, excluye hormonas sexuales e insulinas
	J					Anti-infecciosos para uso sistémico
	L					Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores
	M					Sistema músculo-esquelético
	N					Sistema nervioso
	P					Productos antiparasitarios, insecticidas y repelentes
	R					Sistema respiratorio
	S					Órganos de los sentidos
V					Varios	
SEGUNDO		8				Grupo Terapéutico Principal
TERCERO			B			Subgrupo Terapéutico
CUARTO				A		Subgrupo Químico Terapéutico
QUINTO					8	Principio Activo

Cuadro 1: Clasificación ATC/DDD de acuerdo con la OMS (Chiriboga, 2010).

Dado a que los fármacos disponibles y sus usos varían continuamente, la OMS en estrecha colaboración con el “Nordic Council on Medicines Working Group”, es el organismo encargado de solventar todos los problemas concernientes a la clasificación ATC.

Estas modificaciones en el Sistema ATC, se llevan a cabo cuando el principal uso de un fármaco ha cambiado y cuando se requiere nuevos grupos, para añadir nuevos fármacos o alcanzar mejor especificidad en la clasificación. De igual manera cuando un código ATC cambia, también se revisa la DDD correspondiente.

En febrero de cada año, el “WHO Collaborating Centre for Drugs Statistics Methodology” (Centro de la Organización Mundial de la Salud WHO7OMS para la Metodología Estadística de Fármacos), proporciona una clasificación completa del ATC y un índice de principios activos, desagregados hasta el quinto nivel, indicando la Denominación Común Internacional (DCI) en caso de que exista (Chiriboga, 2010).

2.5 Métodos de eliminación de los fármacos

Las plantas de tratamiento de aguas residuales convencionales permiten la remoción parcial de los contaminantes emergentes, y a pesar de que no se eliminan totalmente son descargados sin alguna norma que los regule. Más aún los productos farmacéuticos utilizados en la práctica de veterinaria son muy diferentes a los de uso humano, es decir, son más tendentes a contaminar directamente el suelo así como las aguas subterráneas (Yan, 2014). Por esta razón, hoy en día se investigan procesos más eficientes y limpios, al grado de acoplar procesos físicos, biológicos y/o químicos en uno sólo, de tal forma que se eliminen los contaminantes emergentes permitiendo alcanzar la calidad deseada del agua tratada.

Por otro lado, (Amat, 2005) menciona algunos procesos considerados en los últimos años, como los más apropiados para eliminar las trazas de contaminantes emergentes en las aguas residuales son:

- El estudio de membranas ya sea biológicos (MBRs),
- O no biológicos (osmosis inversa, ultrafiltración, y nano-filtración).
- Y procesos de oxidación avanzadas (POAs).

A continuación, en la Tabla 1, se enlistan algunos ejemplos para el tratamiento en las estaciones de aguas residuales (EDARs); como son los Procesos de Oxidación Avanzados (POAs).

Tabla 1: Tipos de tratamientos para las estaciones de aguas residuales (Espejo, 2016).

Tipo de tratamiento	Ejemplos
Físico- químico	Adsorción sobre carbón activo granulado
	Oxidación:
	-Cloración
	-Ozonación
	-Fotólisis con radiación UV (natural y artificial)
	-Intercambio iónico
	-Filtración mediante membranas (biológicas o no biológicas)
	-Procesos de Oxidación Avanzados (POAs)
	-Fenton
	-FetoFeton
Tratamientos avanzados	-O ₃ /H ₂ O ₂
	-O ₃ /UV
	-O ₃ /TiO ₂
	-UV/ Catálisis
	-Oxidación húmeda
	-Oxidación húmeda supercrítica
	-Oxidación electroquímica
	-Complejo ferrioxalato

2.5.1 Subproductos de la desinfección de agua potable utilizando cloro y sus derivados.

Las enfermedades propagadas por el agua es la causa principal de la morbilidad y mortalidad en países en vías de desarrollo, a causa del tratamiento inadecuado del agua. Los desinfectantes utilizados comúnmente han sido exitosos en reducir la presencia de la bacteria coliforme. De acuerdo con la EPA ha evaluado la eficiencia biocida de diferentes desinfectantes y estableció pautas para la desinfección de al menos 99, 99,9 y 99.99% de *Gyptosporidium*, *Giardia cysts* y virus, para el criterio de remoción de coliformes.

A comienzos del siglo XX, la desinfección del agua se ha realizado con cloro y sus derivados para la potabilización del agua con el fin de eliminar y desactivar los microbios patógenos de la misma. Según la EPA (Rodríguez, 2007), los desinfectantes también actúan como oxidantes, y son utilizados para:

- Remover el sabor y el color.
- Oxidar el Fe y el Mn.
- Prevenir la reaparición de elementos biológicos en el sistema de distribución de agua.
- Mejorar la eficiencia de la coagulación y la filtración.

e) Prevenir el crecimiento de algas en tanques de sedimentación y filtros.

Por otra parte, el cloro además de desactivar los organismos patógenos reacciona con la materia orgánica presente en el agua, lo que genera subproductos de cloración, compuestos orgánicos sintéticos. Estos subproductos pueden tener efectos potenciales en la salud humana. De igual forma otros desinfectantes utilizados como alternativa al cloro forman también forman subproductos, por ejemplo: la cloramina, el ozono y el bióxido de cloro.

Los productos de desinfección son formados a partir de la reacción entre la materia orgánica y el cloro en el agua. Tales como: los THM (trihalometanos), los AHA (ácidos Haloacéticos) y otros subproductos como: dicloroacetonitrilo, tricloroacetonitrilo, 1,1-dicloro-2-propanona, etc. Estos últimos tienen menor énfasis, porque los que se encuentran en mayor cantidad en el agua potable son los THM y los AHA.

La cloramina también forma subproductos tales como THM y AHA, en menor cantidad, y además forma nitritos, nitratos, haloacetonas y N-Nitrosodimetilamina. El bióxido de cloro forma cloritos y cloratos, mientras que el ozono genera bromatos, aldehídos, carbono orgánico biodegradable, ácidos cetoaldehídicos, bromoformos, peróxidos y epóxidos (Rodríguez, 2007).

En la Tabla 2, se puede apreciar la información toxicológica de los SPD (subproductos de desinfección).

Tabla 2: Información toxicológica de los SPD (Rodríguez, 2007).

Clase de subproducto	Compuesto	Clasificación EPA	Efectos nocivos
Trihalometanos (THM)	Cloroformo	B2	Cáncer, hígado, riñón, efectos sobre la reproducción
	Dibromoclorometano	C	Sistema nervioso, hígado, riñón, efectos sobre la reproducción
	Bromodiclorometano	B2	Cáncer, hígado, riñón, efectos sobre la reproducción
	Bromoformo	B2	Cáncer, sistema nervioso, hígado, efectos sobre el riñón
Haloacetoniitrilo (HAN)	Tricloroacetoniitrilo	C	Cáncer, efectos mutagénicos y clastogénicos
Aldehidos halogenados y cetonas	Formaldeído	B1	Mutagénicos*
Halofenol	2-Chlorofenol	D	Cáncer, agente de tumores
Ácidos haloacéticos (AHA)	Ácido dicloroacético	B2	Cáncer, efectos sobre la reproducción y el desarrollo
	Ácido tricloroacético	C	Hígado, riñón, bazo, efectos sobre el desarrollo
Compuestos inorgánicos	Bromatos	B2	Cáncer
	Cloritos	D	Efectos sobre el desarrollo y la reproducción

A: Carcinógeno humano, B1: carcinógeno humano probable (con alguna evidencia epidemiológica), B2: carcinógeno humano probable (evidencia de laboratorio suficiente), C: carcinógeno humano posible, D: no clasificable, *: exposición por inhalación.

Por lo tanto, la exposición de los subproductos de degradación hacia la población es el resultado de la suma de tres formas de exposición que se da en la vida cotidiana: ingestión oral, absorción cutánea e inhalación a través de las vías respiratorias (Rodríguez, 2007).

- La ingestión de THM (trihalometanos) por vía oral, es consecuencia del consumo de agua potable, de bebidas fabricadas a partir de agua tratada con cloro y de ciertos productos lácteos.
- La absorción cutánea tiene lugar en piscinas, en las duchas o baños calientes (40°C), esto favorece la absorción de cloroformo por la piel.

- La inhalación respiratoria de los THM (trihalometanos), es dada porque están presentes en el agua potable desinfectada con cloro y al ser un componente volátil. Por otra parte, los THM (trihalometanos) también están asociados al uso de detergentes y blanqueadores a base de cloro. De igual forma el cloroformo es asociado a productos de consumo doméstico como desmanchadores, líquidos correctores, suavizantes, insecticidas y pesticidas.
- El ambiente de una piscina cubierta, debido a la cloración continua del agua, contiene gran cantidad de cloroformo susceptible de ser inhalado.
- En el aire exterior contiene concentraciones de cloroformo emitidas principalmente por actividades industriales (industrias del papel, pasta del papel, centrales nucleares, plantas de agua de tratamiento de agua potable y de aguas servidas, industria de la producción de cloroformo y el uso de agua clorada en los humidificadores.

Es posible, mejorar la desinfección con un desinfectante menos problemático, por ejemplo una alternativa puede ser la desinfección fotolítica, que además del control de la contaminación microbiológica en el tratamiento del agua tiene dos objetivos bien definidos: desactivar los elementos patógenos presentes en el agua bruta y prevenir la recontaminación del agua tratada durante su permanencia en la red de distribución.

2.6 Ranitidina

El clorhidrato de ranitidina es un antagonista competitivo de la histamina a nivel de los receptores H_2 , en especial los ubicados en células parietales de la mucosa gástrica. Es utilizada para el tratamiento de la enfermedad de reflujo gastroesofágico, así como acidez estomacal, úlceras y el síndrome Zollinger-Ellison, en el cual el estómago produce demasiado ácido. Reduce además, la secreción ácida gástrica bajo condiciones basales (ayuno) y nocturna (Addamo, 2005).

Por otra parte, su acción antisecretora es cinco a ocho veces más potente que la de la cimetidina, debido a su concentración plasmática. Su metabolismo ocurre a nivel hepático, dando lugar a metabolitos N-oxidados, S-oxidados y desmetilranitidina. Se elimina por vía renal y 30% de la dosis administrada se recupera sin cambio en la orina de 24 h; también se secreta en la leche materna. Su vida media de eliminación es de 2.5 h (Bergheim, 2009).

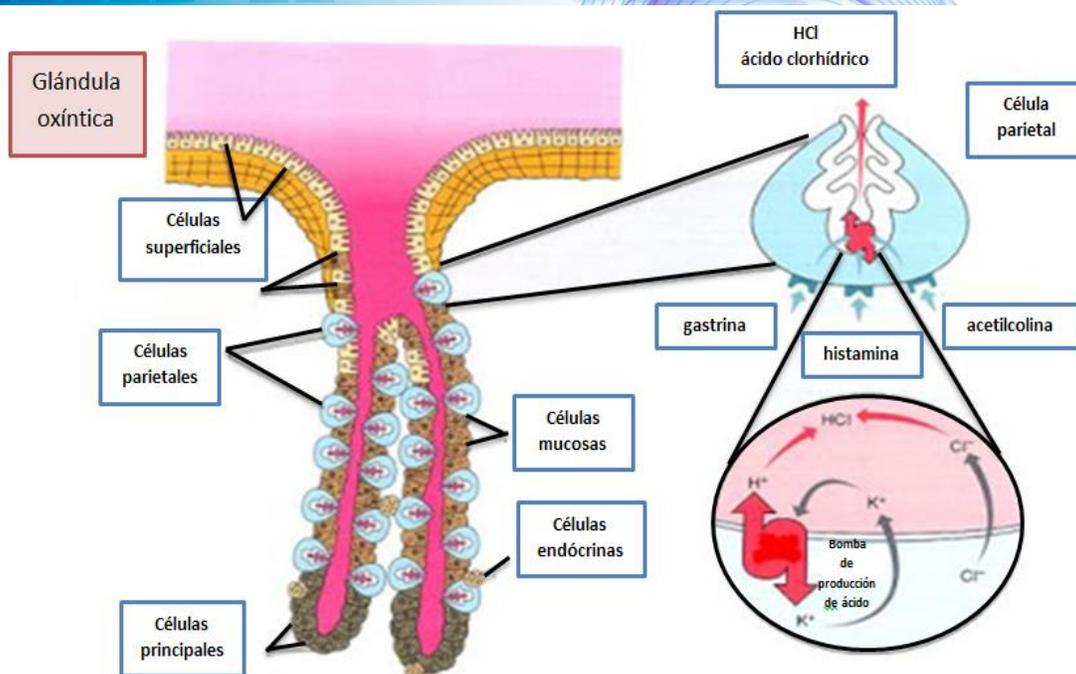


Figura 1. Mecanismo de acción de la histamina.

La ranitidina es uno de los fármacos a menudo más prescritos en el mundo, actúa reduciendo la cantidad de ácido que produce el estómago, previniendo los síntomas y el daño al tubo gastrointestinal provocado por los ácidos estomacales.

2.6.1 Propiedades físicas y químicas de la ranitidina

En la Figura 2, se muestra la estructura de la ranitidina, este pertenece a los llamados medicamentos bloqueantes H₂. Normalmente se comercializa como la marca registrada de Zantac, de GlaxoSmithKline, pero también se comercializa con otros nombres de muchas otras compañías. En la Tabla 3, se resumen sus propiedades fisicoquímicas de la ranitidina.

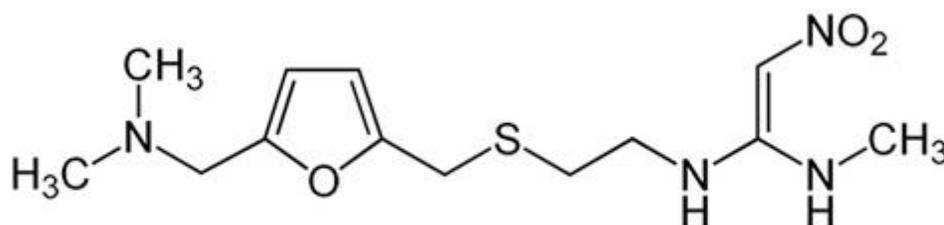


Figura 2. Estructura de la ranitidina.

Tabla 3. Propiedades físico-químicas de la ranitidina (Shah, 2006; *Mondal, 2015).

Nombre IUPAC	<i>N</i> -[2-(5-dimetilaminometil-furfuriltio)-etil]- <i>N'</i> -metil-2-nitro-1,1-etilendiamina
Formula Molecular	C ₁₃ H ₂₂ N ₄ O ₃ S.HCl
Peso Molecular	350.862 g/mol
Número CAS	66357-59-3
Código ATC	AO2BAO2
*Log K_{ow}	0.28
*Pka	Tiene dos valores de pKa: 2.38 y 8.2
Apariencia	Polvo cristalino polimórfico, de color blanco o amarillo pálido, prácticamente inodoro, tiene sabor ácido y amargo.
Punto de fusión	133-134 °C.
Solubilidad	Soluble en agua y metanol, poco soluble en etanol, muy ligeramente soluble en cloruro de metileno,
pH de la ranitidina en 1% en agua	4.5-6.0

La ranitidina es un derivado del furano, en su estructura posee a un grupo polar nitroenamino urea, un grupo dimetilamina, tioéter y amina secundaria mismos que realzan su carácter básico de la molécula heterocíclica.

Por otra parte (Jamrógiewicz, 2013), mencionan que la humedad, la temperatura elevada, la luz y el oxígeno causan cambios en su estructura. Y además la pureza y la absorción del agua son algunos de los factores que influyen en la estabilidad de la ranitidina.

En investigaciones realizadas a la ranitidina, se percibió que en estado sólido tiene un olor fétido parecido al azufre, y lo más importante al encontrar esta característica se podría suponer su degradación y la formación de sus productos. Sin embargo, estos productos de degradación podrían surtir efectos genotóxicos y mutagénicos con respecto al mismo activo. Por otra parte, Latch encontró que la parte inestable de la ranitidina ante la presencia de luz es el grupo nitroacetamida. Y durante la fotodegradación el clorhidrato de furfurilamina degrada mucho más lento con radiación directa que la nitroenamina (Jamrógiewicz, 2013).

2.7 Degradación fotolítica de la ranitidina

Los procesos avanzados de oxidación se proponen como una alternativa para el tratamiento de aguas residuales en presencia de contaminantes emergentes como consecuencia de la no remoción por los tratamientos físicos, químicos y biológicos. Por lo tanto, son más resistentes, debido a su frecuencia de vertimiento al medio ambiente, entre mayor sea esta, menor será la velocidad de degradación; al grado de convertirse en un compuesto persistente.

Los procesos de oxidación avanzada (POAs) son tecnología que se fundamentan en la generación in situ de especies transitorias altamente reactivas (H_2O_2 , O^{\cdot} , $O_2^{\cdot-}$ y O_3). Para la mineralización de compuestos orgánicos refractarios y eliminación de patógenos (Chonga, 2010).

Por otra parte, en 1987 Glaze y sus colaboradores definieron a los POAs, como aquellos que involucran la generación y uso de especies transitorias poderosas, principalmente el radical hidroxilo (OH^{\cdot}).

Este radical puede ser generado por medios fotoquímicos (lámpara UV y la luz solar) o por otras formas de energía, este radical posee alta efectividad para la oxidación de materia orgánica. Dando la oportunidad de brindar gran cantidad de compuestos refractarios. No obstante, el radical hidroxilo (OH^{\cdot}), es capaz de oxidar a los compuestos orgánicos más rápido que el O_3 como (10^9) (Simón, 2004).

En la degradación de contaminantes emergentes, estos se pueden transformar en otros productos por la acción de la radiación. Por consiguiente, el rango de interés para la remoción de contaminantes emergentes en medio acuoso se encuentra entre 400-200 nm del espectro UV, tal como lo muestra en la Figura 3 (Simón, 2004).

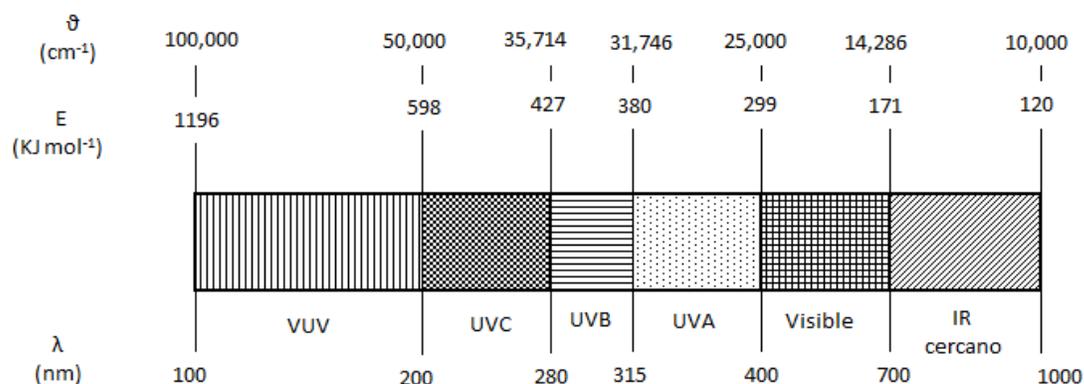


Figura 3: Espectro de radiación electromagnética de acuerdo a (Phillips, 1983) citado por (Simón, 2004).

En la Tabla 1, se muestra los diferentes procesos que pueden darse al tratamiento de las aguas residuales. Pero en esta investigación, se dará énfasis en la fotólisis directa para la eliminación de compuestos emergentes en aguas residuales, en este caso para la degradación de la ranitidina.

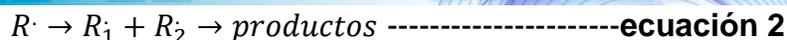
El proceso de fotólisis en el medio acuático se puede llevar a cabo mediante dos tipos, tales como: fotólisis directa y fotólisis indirecta.

En la fotólisis directa, el contaminante objetivo, en este caso los contaminantes emergentes absorben luz y en la fotólisis indirecta, el contaminante no necesita o es incapaz de absorber luz, y gracias a otro grupo cromóforo, como la materia orgánica disuelta que actúa como una especie sensibilizante, es capaz de absorber luz. Además, esta materia orgánica determina la estabilidad del oxidante (Lee, 2010).

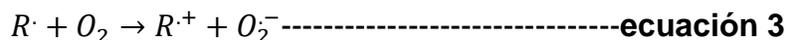
El proceso de la fotodegradación directa, como parte esencial en este estudio, comienza cuando dicho compuesto absorbe energía en forma de radiación de la fuente emisora alcanzando estados excitados, por un tiempo considerado para que produzca una reacción química y pueda darse la descomposición de la sustancia, en este caso la degradación del fármaco, debido al efecto de la luz (Simón, 2004).



Después la especie excitada R^* , puede someterse a una ruptura homolítica, para formar radicales que eventualmente reaccionarán para dar los productos finales, con o sin la participación de oxígeno molecular.



O iniciar un proceso de transferencia electrónica con oxígeno molecular, como la siguiente ecuación:



La ecuación 3 se considera, de una reacción típica culminada, gracias al super-radical óxido, al ser una especie fuertemente oxidativa es capaz de degradar especies aromáticas. Este último proceso comúnmente se lleva a cabo en fotólisis indirecta.

Estudios recientes han llevado a cabo la degradación de la ranitidina por medio de diferentes procesos: electroquímicos (reacciones catalíticas heterogéneas entre un semiconductor y bajo la presencia de un campo eléctrico), la oxidación fotoquímica (bajo radiación y oxígeno), y ozonificación.

La radiación de la ranitidina se ha investigado en este rango UV-C, y bajo diferentes vías de degradación como: la fotólisis por UV, la fotólisis-H₂O₂ y la fotólisis- H₂O₂ en presencia de TiO₂. Llegando a diferentes resultados, siendo el óptimo, la fotólisis por UV de la ranitidina, debido a que los otros métodos proporcionaron diferencias no apreciables con respecto al primer proceso (Rivas, 2010).

En la investigación dirigida por (Rivas, 2010) se menciona que, por medio de la fotólisis directa por UV, resultó ser más eficiente debido a que justo a los 60 min, la ranitidina quedaba eliminada; indicando la foto-reactividad para este fármaco. La eficiencia del proceso fotolítico se puede corroborar con el cálculo del coeficiente de extinción molar (absorción) el cual es aproximadamente 5000 M⁻¹ cm⁻¹ a un pH>2 (se obtuvo un coeficiente inferior a 4000 M⁻¹ cm⁻¹ a un pH=2).

El porcentaje de mineralización después del proceso fotolítico fue insignificante, lo que indica que los productos de foto-transformación se acumulan en el medio acuoso (H₂O y CO₂).

En otro estudio, la degradación del fármaco se realizó mediante la preparación de una solución de ranitidina en un matraz volumétrico de 10 mL llevando a volumen con una mezcla de MeOH:H₂O (80:20, v/v), posteriormente fue expuesta a la luz solar.

Su cuantificación fue mediante HPLC, tomando una muestra representativa de 2 mL, cada hora y mezclándola con una alícuota del estándar interno (2 mL) y diluyendo con la solución de MeOH:H₂O (80:20, v/v) a volumen de 10 mL, para su respectivo análisis.

La conclusión a la que llegan en este estudio fue que la ranitidina es un compuesto susceptible a la fotólisis, debido a que contiene múltiples sitios que pueden reaccionar con especies de OH^- ; también, la degradación de ranitidina disminuye a medida que hay un reflujo continuo y es comparado con respecto al estándar interno a la misma concentración, obteniendo una degradación casi nula a las tres horas de reacción (David, 2014).

En la investigación realizada por (Auguglisro, 2005), la degradación se llevó a cabo gracias a un foto-reactor homogéneo equipado acoplado con una chaqueta y con una lámpara de presión media de Hg a 125 W. Donde la concentración inicial del fármaco fue de 10, 20 y 50 mg L^{-1} y a un pH correspondiente entre 5.7-6.0. Manteniendo a temperatura de reacción constante, 40 °C. Llegando a la conclusión de que la absorción de luz es uniforme en todo el reactor y el tiempo de vida de las especies reactivas son suficientemente duraderos, así que la concentración es uniforme en todo el volumen del reactor.

En la actualidad existen diversas lámparas rellenas de gases que emiten en distintas longitudes de ondas del espectro, tanto fijas como en un intervalo concreto, según los gases y aditivos que contengan en su interior y que pueden utilizarse como fuentes artificiales.

2.8 Toxicología de la ranitidina

La ranitidina tiene una concentración letal (LC_{50}) superior a 100 mg L^{-1} (Mondal, 2015), clasificándose como no perjudicial para los organismos acuáticos de acuerdo con la Comisión de las Comunidades Europeas (EEC) en 1996. Pero en estudios realizados por (Isidori, 2009), se encontraron dos productos de degradación potencialmente peligrosos en pruebas de toxicidad, con concentración de 2.5 y 1.5 mg L^{-1} respecto al producto 1 y producto 2. Tanto que, para efectos mutagénicos, la concentración para ambos productos de degradación oscila alrededor de 2.5-0.312 $\mu\text{g L}^{-1}$. Y para efectos genotóxicos la concentración inicial para los dos sería 0.312 $\mu\text{g L}^{-1}$ alcanzando valores de 3.5-3.6 $\mu\text{g L}^{-1}$.

Es importante resaltar que el producto 1, de degradación resultó ser potencialmente más peligroso para todos los organismos probados, comparado con el producto 2 de degradación, el cual fue menos agresivo para los organismos, en lo que concierne para la prueba de toxicidad; estos productos son reportados en la Tabla 4. De igual forma la ranitidina resultó no tener ningún efecto agudo ambiental a altas concentraciones probadas (100 mg L^{-1})

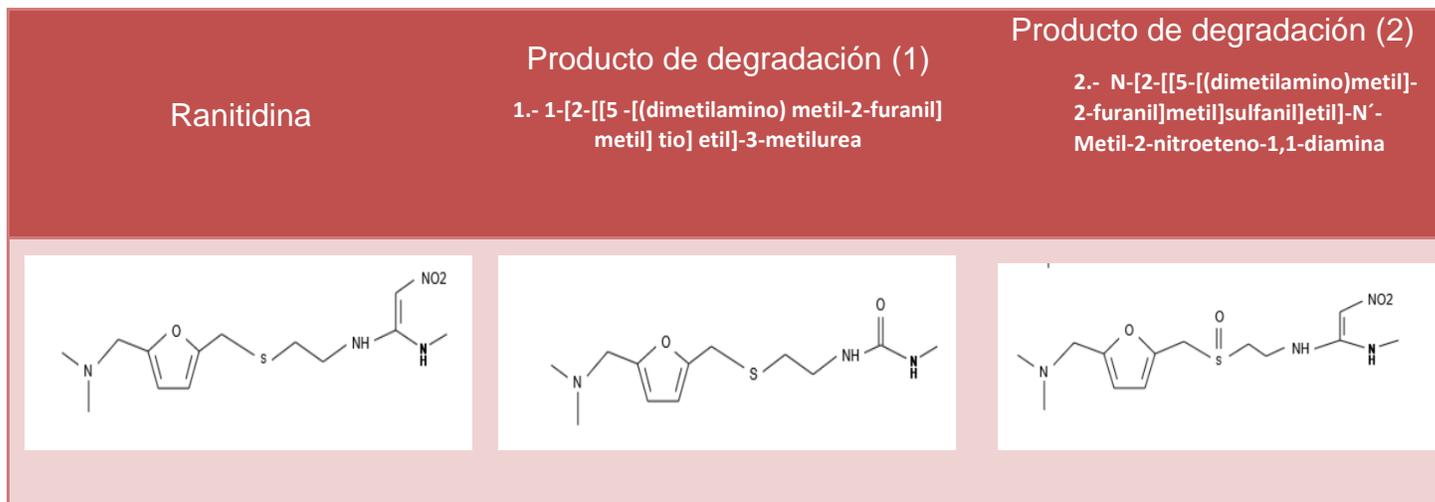


Figura 4. Productos de degradación de la ranitidina, de acuerdo a Isidori.

En otros estudios se ha reportado posibles efectos ambientales, por la continua introducción de fármacos de uso humano en el agua, en niveles bajos; además es más probable que ocurra durante un periodo prolongado, de tal forma que al realizar las pruebas crónicas puede ser más relevante para detectar el potencial tóxico de los fármacos y sus productos de degradación; tal como la ranitidina.

Se desconoce el modo en que la ranitidina actúa o tiene algún efecto en los organismos, porque puede causar consecuencias en el sistema nervioso central, periférico, y/o conducir a efectos colaterales en los mismos.

Por otra parte, la ranitidina empieza a ser peligrosa cuando los organismos están expuestos por un tiempo prolongado. Conocer acerca de la mutagenicidad y genotoxicidad de los productos de degradación de la ranitidina y demás fármacos es necesario; para esto es preciso realizar las pruebas suficientes en rotíferos y crustáceos, que nos adviertan de los efectos que puedan causar, y encontrar la mejor solución a la problemática. La Tabla 4 nos muestra los valores obtenidos para mutagenicidad y genotoxicidad para la ranitidina y sus productos de degradación (Isidori, 2009).

Tabla 4 Resultados mutagénicos y genotóxicos realizados para la ranitidina y sus productos de degradación reportado por Isidori.

Compuestos	Mutagenicidad (Ames test)						Genotoxicidad (SOS Chromotest)				
	TA98			TA100							
	Rango de mutagenicidad ($\mu\text{g mL}^{-1}$)	Revertientes/ μg	R ²	Máximo MR ^a	Rango de mutagenicidad ($\mu\text{g mL}^{-1}$)	Revertientes/ μg	R ²	Máximo MR ^a	Rango de genotoxicidad ($\mu\text{g mL}^{-1}$)	Máximo IF ^b	R ²
Ranitidina	50-100	28 \pm 7	0.88	8.1 \pm 0.9	nm	ns	0.76	1.3 \pm 0.4	12.5-25	2.3 \pm 0.3	0.89
1	2.5-5	179 \pm 29	0.86	3.0 \pm 0.4	2.5-5	811 \pm 269	0.91	3.2 \pm 0.5	0.312-5	3.5 \pm 0.7	0.82
2	0.312-0.625	2160 \pm 640	0.92	3.2 \pm 0.3	0.312-0.625	876 \pm 103	0.94	3.2 \pm 0.5	0.312-5	3.6 \pm 0.6	0.83

nm=no se detectó efecto mutagénico en las cepas TA98 or TA100 de Salmonella typhimurium

ns= no hay un número significativo de reversiones en comparación con el control.

ng=no se detectó efecto genotóxico en Escherichia coli PQ37.

^aMR (relación mutagénica): número de reversiones / plato control comparado

^bIF(factor de inducción)= R/R₀.

Revertiente: Se define como una cepa en la cual se restaura el fenotipo de la cepa salvaje que se había perdido en el mutante (Mateos, 2000).

Mutagenicidad: Producción de alteraciones del material genético celular (genes, cromosomas) que da lugar a una modificación permanente de la constitución hereditaria (Delmis on, 2011).

Genotoxicidad: Es la capacidad relativa de un agente de ocasionar daño en el material genético, originando efectos biológicos adversos (Abrevaya, 2008).

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

3.-HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

3.1.-Hipótesis

Al realizar la cinética de degradación fotolítica y el tiempo de la vida media de la ranitidina, se aportará un panorama sobre el comportamiento del fármaco en medio acuoso.

3.2. Objetivos

3.2.1. Objetivo general

Determinar la cinética de degradación fotolítica y el tiempo de la vida media de la ranitidina.

3.2.2. Objetivos específicos

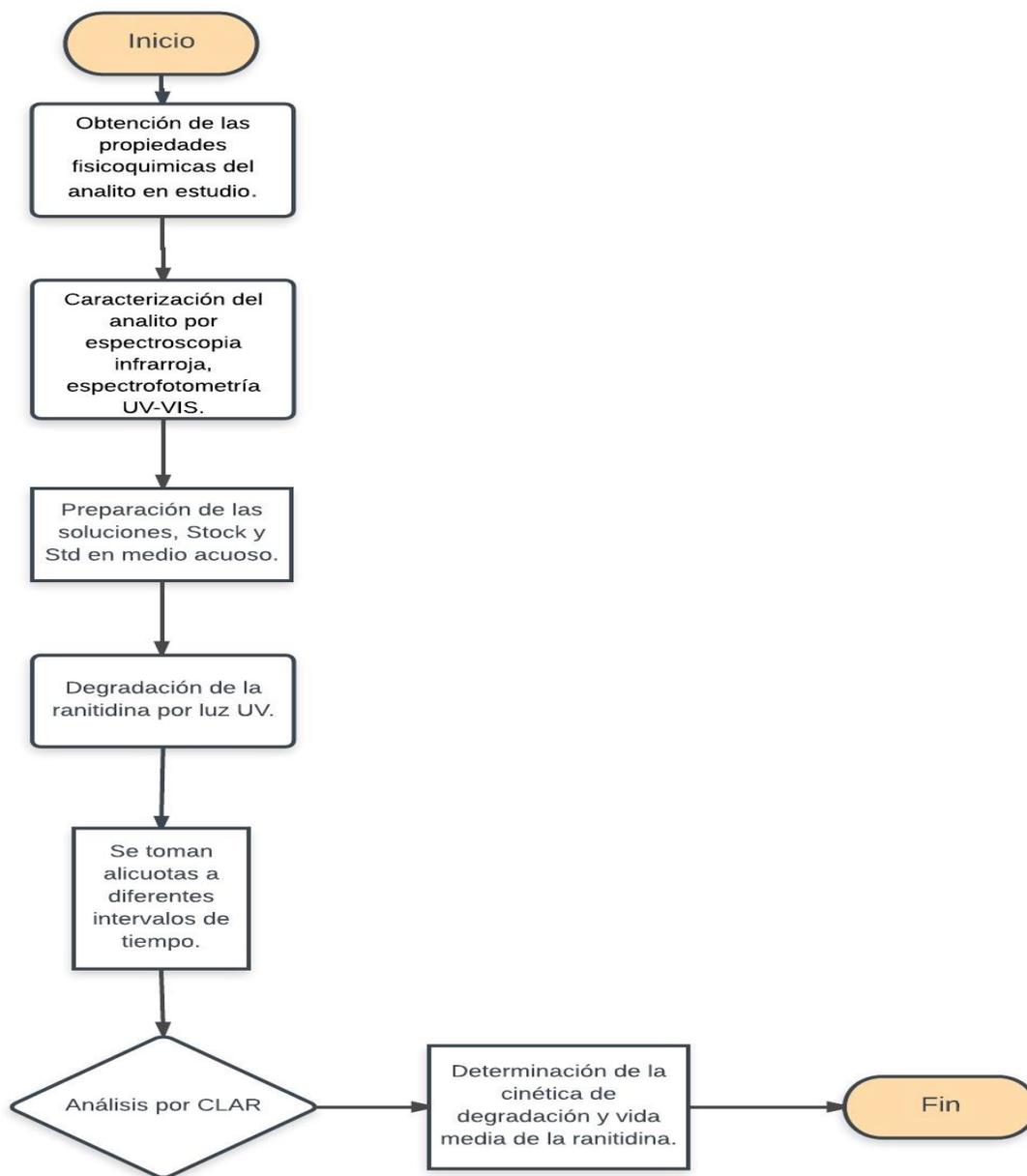
- Evaluar la fotodegradación de la ranitidina mediante la exposición de disoluciones acuosas a radiación impuesta de luz ultravioleta.
- Determinar la cinética de degradación fotolítica de la ranitidina en medio acuoso para la determinación del tiempo de vida media.
- Evidenciar la formación de los productos de degradación fotolítica de la ranitidina en un medio acuoso por cromatografía de líquidos de alta resolución (CLAR).

METODOLOGÍA

4.-METODOLOGÍA

4.1 Metodología general

En el siguiente Diagrama 1 se muestra la metodología realizada para llevarse a cabo el estudio.



Diadrama1. Metodología para la determinación de la cinética de degradación y vida media de la ranitidina.

4.2 Caracterización

El estándar de ranitidina se caracterizó mediante espectrometría infrarroja (IR), con ayuda del espectrofotómetro de luz infrarrojo Marca Nicolet Modelo 550. Por otra parte, para poder realizar la caracterización del principio activo fue necesario realizar una mezcla homogénea previamente molida del principio activo y bromuro de potasio (KBr) que posteriormente es transferida a una matriz cilíndrica de acero inoxidable y ser comprimida con la prensa hidráulica para formar una pastilla transparente, la cual fue analizada para comprobar la presencia de los grupos funcionales en el fármaco en estudio.

De igual forma, para encontrar la longitud de onda a la cual hay una mayor absorción, se realizó un barrido de la ranitidina por espectrofotometría UV-Visible, utilizando una solución a la concentración de 10 mgL^{-1} , mediante un espectrofotómetro marca Perkin Elmer.

Posteriormente con ayuda del equipo Waters 1515 con detector UV, se verificó las condiciones del método analítico validado por cromatografía de líquidos de alta resolución (CLAR) para la cuantificación de la ranitidina en un medio acuoso (Ortiz, 2015).

4.2.1 Estándar

Se trabajó con el principio activo clorhidrato de ranitidina grado USP, Sigma-Aldrich. El agua utilizada para las soluciones fue agua desionizada obtenida del equipo Milli Q; de igual forma los reactivos utilizados para la fase móvil son grado HPLC.

4.3 Preparación de la muestra

4.3.1 Preparación de la solución Stock (100 mg L^{-1}): Se preparó una solución stock a una concentración de 100 mg L^{-1} de la siguiente manera: se pesó 10 mg del principio activo de clorhidrato de ranitidina grado USP, se disuelve y se lleva a volumen en un matraz volumétrico de 100 mL con metanol.

4.3.2 Preparación estándar de ranitidina (10 mg L^{-1}): Se toma una alícuota de 10 mL de la solución Stock y se transfiere a un matraz volumétrico de 100 mL y se lleva a volumen con agua desionizada.

4.4 Degradación con lámpara de UV

La solución estándar de clorhidrato de ranitidina 10 mg L^{-1} fue irradiada por una lámpara de baja presión con una potencia nominal de 15 W , con longitud de onda de 254 nm . La solución de ranitidina 10 mg L^{-1} fue vertida en una celda de degradación y colocada sobre una parrilla de agitación magnética que permite homogenizar la muestra, además para una mejor irradiación la celda de degradación es instalada dentro de un gabinete oscuro donde la lámpara se encuentra en la parte superior del mismo. Por otra parte, el sistema de degradación cuenta con un baño de agua para control de temperatura (Ver Anexo 1).

Al principio, durante y al final de la degradación se tomaron alícuotas de $200 \text{ }\mu\text{L}$ en intervalos de tiempo de cada cinco minutos, durante una hora o hasta degradación total del principio activo. Las muestras tomadas se analizaron por CLAR.

4.5 Cromatografía de líquidos de alta resolución (CLAR)

A partir del método analítico validado para la cuantificación de la ranitidina (Ortiz, 2015). Se inicia el estudio “Determinación de la cinética de degradación fotolítica y tiempo de vida media de la ranitidina en medio acuoso por cromatografía de líquidos de alta resolución (CLAR)”, considerando las siguientes condiciones establecidas en el método analítico validado.

Tabla 5. Condiciones cromatográficas de líquidos de alta resolución para la ranitidina.

PARÁMETROS	N	k'	T	Tr
	PLATOS TEÓRICOS	FACTOR DE CAPACIDAD	FACTOR DE COLEO	TIEMPO DE RETENCIÓN
Fase Móvil				
MeOH:NH₄OH0.1%:ACN (3:5:2)	6943	4.17	1.20 a 1.40	5.17
Columna				
Symmetry	<6000	4.15	1.36	5.16
Equipo				
Waters 1515				
Velocidad de flujo				
1 mL/min				
Volumen de inyección				
10 µL				
Sistema cromatográfico				
Isocrático				

4.6 Preparación de soluciones

4.6.1. Para la cuantificación de la degradación de la ranitidina en un medio acuoso

Se prepara una solución stock de 100 ppm del estándar USP ranitidina. Con esta solución stock se lleva a dilución a 10 ppm. Por otra parte la exposición fotolítica se lleva a cabo en una celda de degradación con agitación magnética y lámpara UV considerando intervalos de tiempo de cada 5 min en una hora, o hasta degradación total y tomando una muestra representativa en cada intervalo de tiempo para su análisis por CLAR.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1 Caracterización

5.1.1 Apariencia e identidad por espectrofotometría UV-Vis de ranitidina

Apariencia: El principio activo de ranitidina corresponde a un polvo de color blanco a tonalidades de color amarillo.

La identidad por espectrofotometría UV-Vis, se realizó mediante la lectura de una solución de ranitidina a una concentración de 10 mg L^{-1} en el espectrofotómetro marca Perkin Elmer, dando como resultado el siguiente espectro; que muestra dos bandas de absorción a 220 y 320 nm; por lo tanto, en este estudio se considera la longitud óptima de trabajo en CLAR a 320 nm, debido a que en esta longitud absorbe más luz UV con respecto a la de 220 nm. Y por lo tanto nos confiere mayor sensibilidad en las lecturas. Esta absorción en nuestra molécula de ranitidina se observa debido a que la molécula tiene grupos funcionales que contienen electrones de valencia, que son promovidos a estados excitados, y que absorben mayor energía (por ejemplo, el grupo Nitro, el grupo furano, etc.).

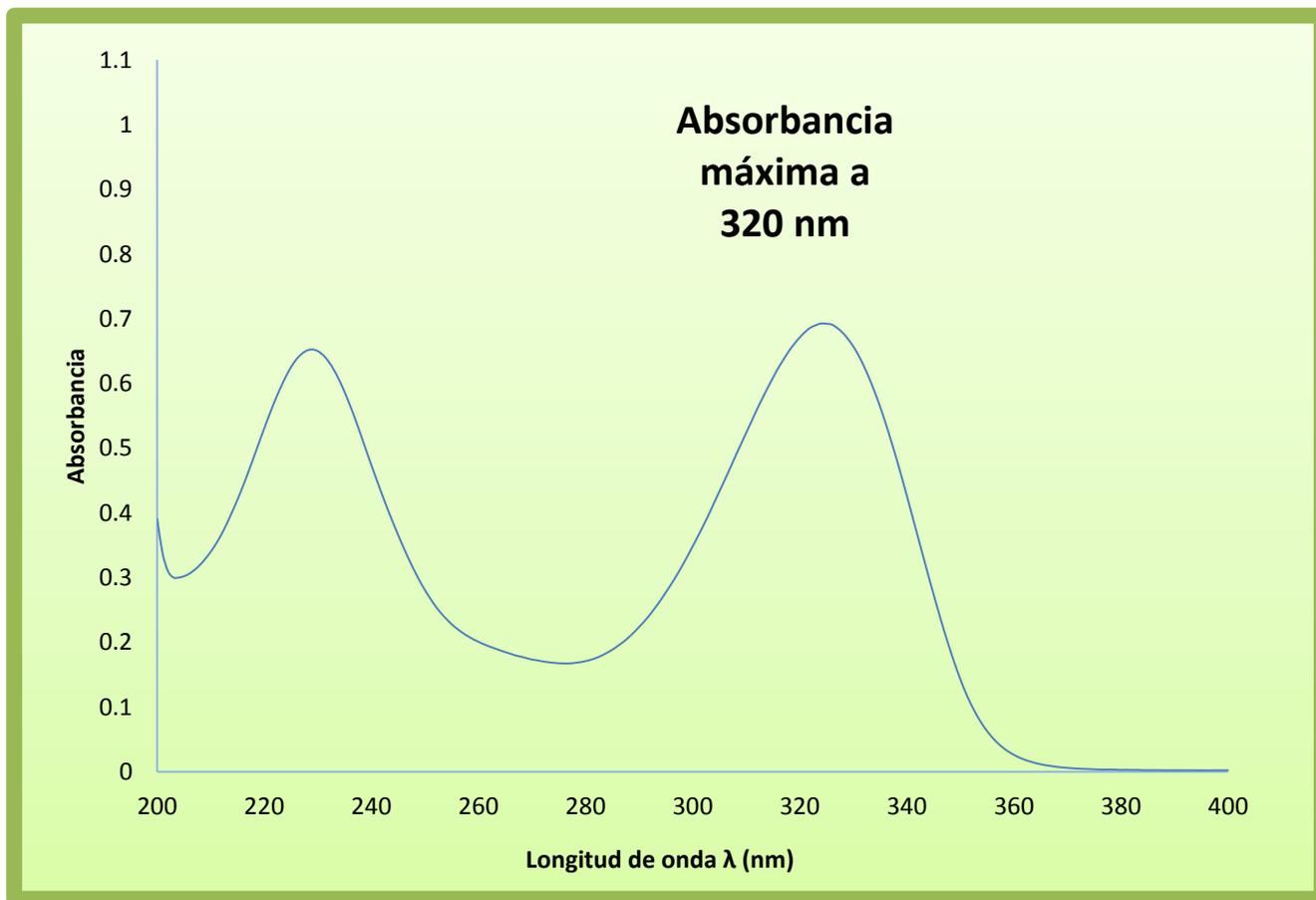


Figura 5. Espectro del estándar de 10 mgL^{-1} de ranitidina por espectrofotometría UV-VIS.

5.1.2 Identidad por Infrarrojo del estándar de ranitidina

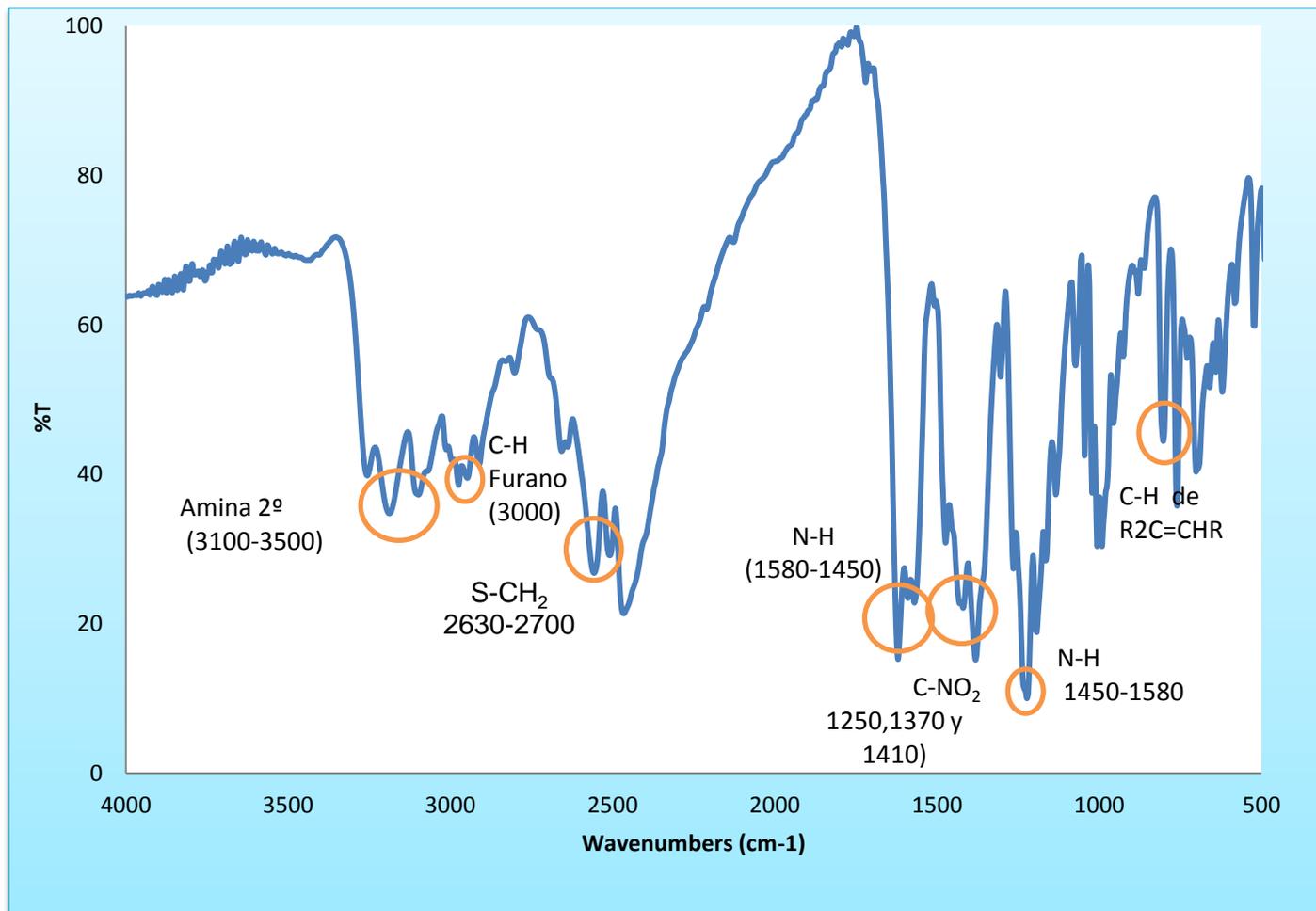


Figura 6. Espectro de IR del estándar de ranitidina.

En la Figura 6, se muestra el espectro de Infrarrojo característico del estándar de ranitidina, donde se puede apreciar sus grupos funcionales y de la huella dactilar del principio activo.

Los grupos funcionales pertenecientes a la ranitidina se resumen en la Tabla 6, proporcionando las asignaciones del grupo funcional para las bandas de absorción característico a nuestro fármaco, que se observaron en espectro IR.

La identificación del clorhidrato de ranitidina por espectroscopia de absorción en la región del infrarrojo, arroja dos clases fundamentales de vibraciones en las moléculas:

✚ Estiramiento y/o deformación.

1. Grupo nitro
2. Amina secundaria
3. Tioéter
4. Amina terciaria

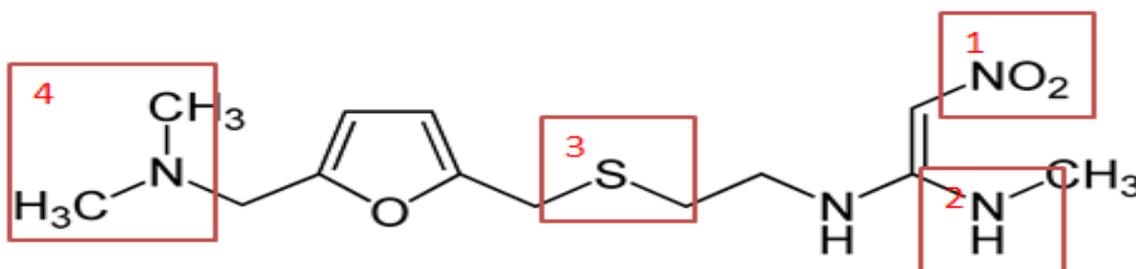


Figura 7. Grupos funcionales de la ranitidina.

A continuación, se muestra la Tabla 6, donde se enuncia el tipo de vibración, el grupo responsable de la absorción y el número de onda a la cual absorbe nuestro principio activo.

Tabla 6. Grupos funcionales característicos de la ranitidina.

Número de onda cm^{-1}	Grupo	Vibración
3100-3500	Amina 2 ^o	
3000	C-H Furano	
2870-2960	-CH ₃	
2730-2825	R-N(CH ₃) ₂	Estiramiento
2630-2700	S-CH ₂	
1450-1580	-N-H	Deformación
1470	-CH ₂ -	Deformación
1430-1470	C-H DE CH ₃	Deformación
1250,1370 y 1410	C-NO ₂	
790-840	C-H de R ₂ C=CHR	
600-800	C-S	
670-720	CH ₂ -S- CH ₂	

Por lo tanto, se pudo observar en el espectro los principales grupos funcionales de la ranitidina, demostrando así su identidad.

5.2 Cinética de degradación de ranitidina por CLAR

La degradación con luz UV se realizó conforme a la metodología planteada (ver Anexo 1).

Las condiciones cromatográficas para el análisis de este estudio, se utilizaron conforme al método analítico validado (Ortiz, 2015).

Tabla 7. Condiciones cromatográficas para la degradación de ranitidina

PARÁMETROS	N	k'	T	Tr
	PLATOS TEÓRICOS	FACTOR DE CAPACIDAD	FACTOR DE COLEO	TIEMPO DE RETENCIÓN
Fase Móvil				
MeOH:NH ₄ OH0.1%:ACN (3:5:2)	6943	4.17	1.20 a 1.40	5.17
Columna				
Symmetry	<6000	4.15	1.36	5.16
Equipo				
Waters 1515				
Velocidad de flujo				
1 mL/min				
Volumen de inyección				
10 µL				
Sistema cromatográfico				
Isocrático				

De acuerdo a la metodología planteada en el Anexo 1, la degradación de la muestra (solución de ranitidina 10 mg L⁻¹), tuvo el siguiente comportamiento (ver Figura 8); demostrando la degradación en la muestra por radiación por luz UV.

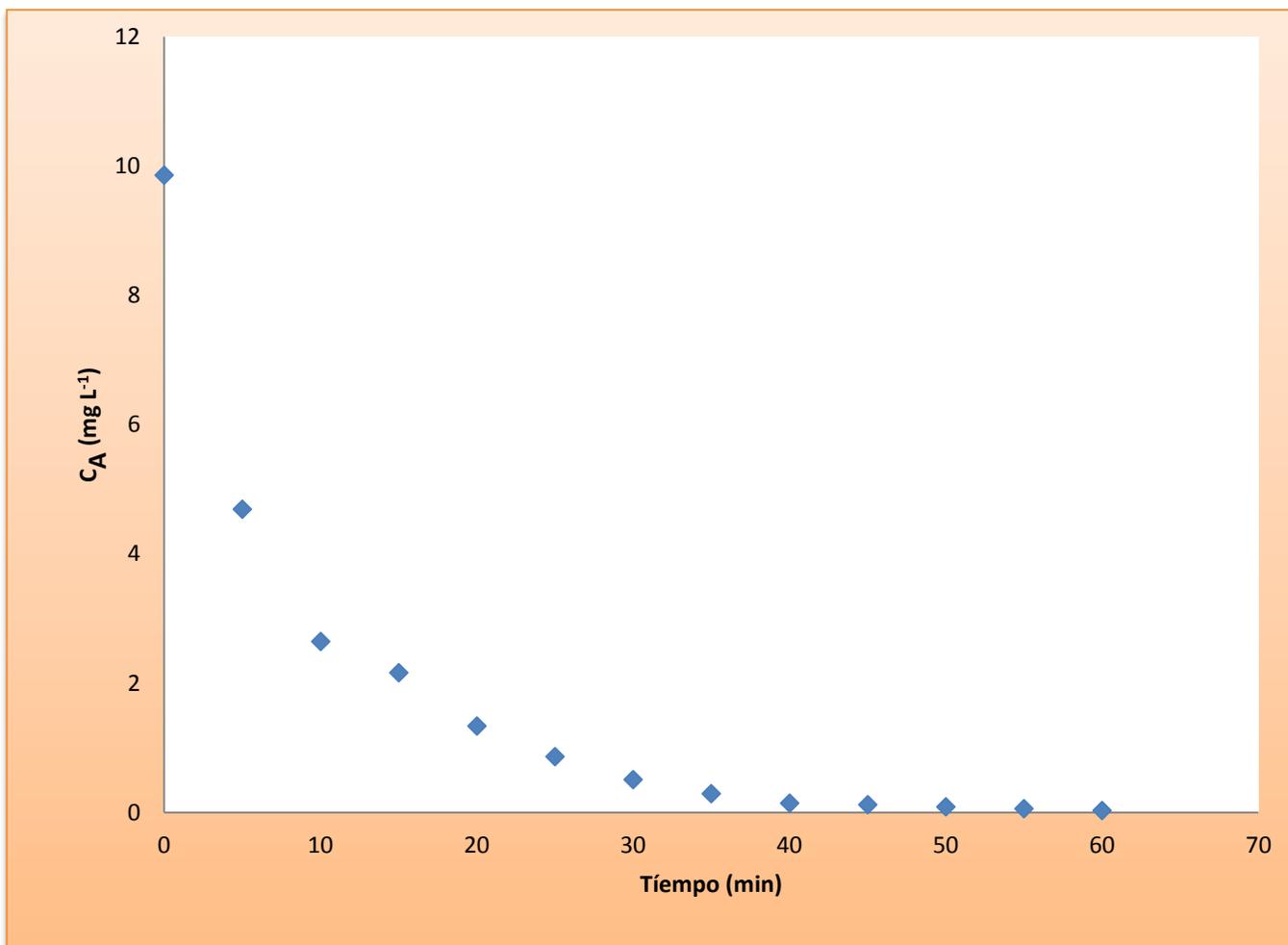


Figura 8. Comportamiento de la degradación por luz UV de la ranitidina (10 mg L^{-1}) tras una hora de exposición.

En la Figura 8, se puede apreciar que la degradación de la ranitidina tiene un comportamiento exponencial, es decir cuando el tiempo tiende a infinito, la concentración de la ranitidina también tiende a cero, por lo tanto, la degradación de ranitidina se puede determinar que fue casi total, indicando que es un compuesto fotosensible a la luz UV.

De igual forma en la Figura 9, se observa que la ranitidina tras haber estado en exposición por luz UV, tuvo una disminución apreciable; además también se observa la formación simultánea de productos de degradación tras una hora de exposición por radiación UV. Por otra parte, se puede percatar del cromatograma (Figura 9), que los productos de degradación son estables y persistentes en todo el estudio.

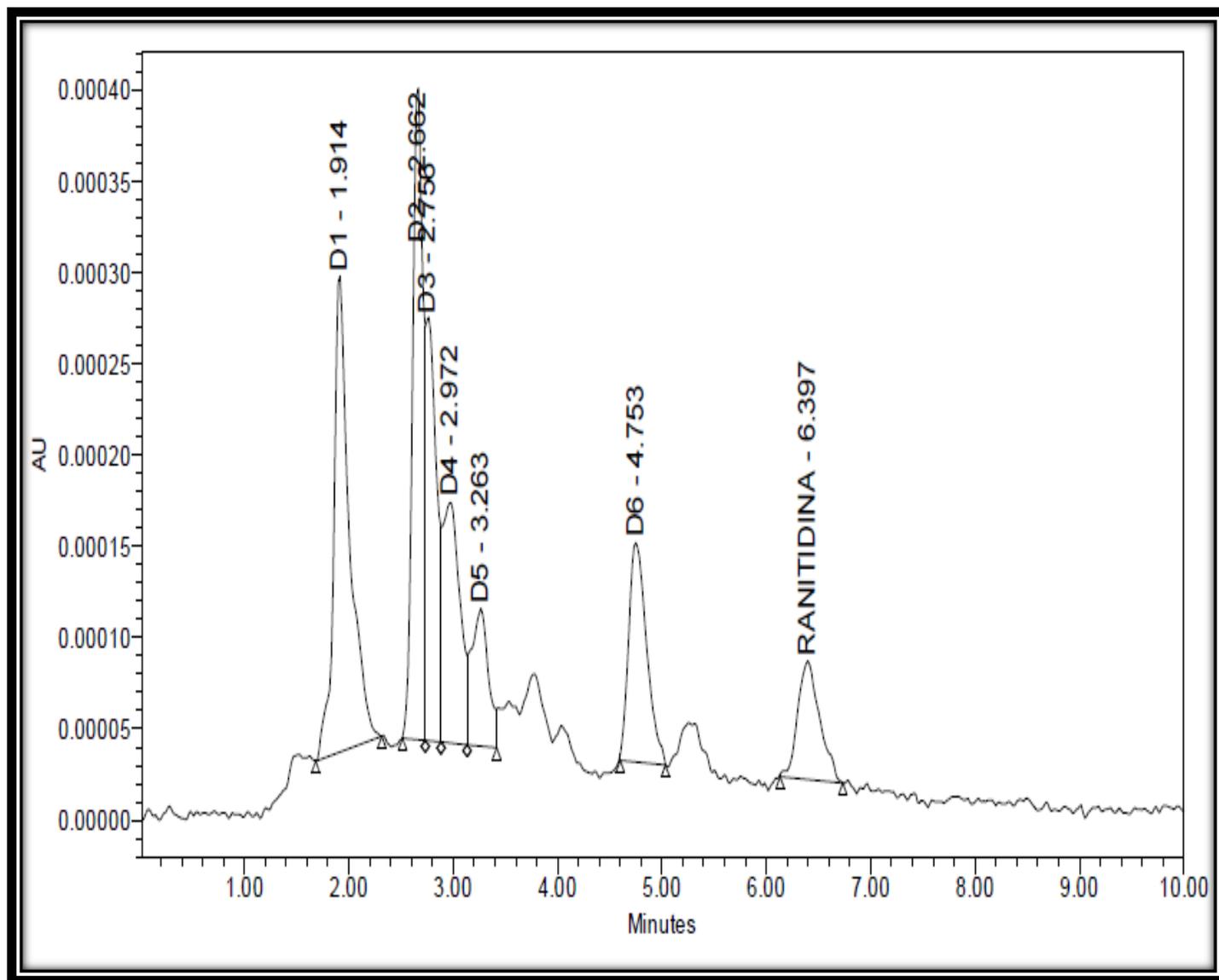


Figura 9. Cromatograma de la solución de ranitidina (10 mg L^{-1}), tras una hora de exposición por radiación de luz UV

5.3 Cálculo de la cinética de degradación de la ranitidina.

Tras el tiempo de exposición se obtuvieron datos experimentales, Tabla 8; que ayudaron a obtener el comportamiento de la exposición por radiación de luz UV, así mismo la cinética y tiempo de vida media de degradación del clorhidrato de ranitidina.

Tabla 8. Obtención de los datos experimentales tras una hora de exposición por radiación de luz UV de la ranitidina.

Tiempo de exposición por luz UV(min)	Área del pico ($\mu\text{V s}$)	C_A (mg L^{-1})	C_A (mol dm^{-3})
0	155114	9.86	2.81E-05
5	de62253	3.96	1.13E-05
10	41642	2.65	7.55E-06
15	34034	2.16	6.17E-06
20	21112	1.34	3.83E-06
25	13656	0.87	2.47E-06
30	8057	0.51	1.46E-06
35	4637	0.29	8.40E-07
40	2329	0.15	4.22E-07
45	1905	0.12	3.45E-07
50	1448	0.09	2.62E-07
55	948	0.06	1.72E-07
60	548	0.03	9.93E-08

Los datos experimentales obtenidos durante la exposición por la radiación de luz UV, fueron sometidos a varios métodos; como: el método integral, el método numérico, y ajuste de polinomios, para determinar el orden de reacción (Fogler, 2008). De tal manera, que se eligió el que mejor se ajustará a nuestros datos experimentales, para calcular posteriormente la constante de velocidad de reacción específica y tiempo de vida media de la ranitidina.

De acuerdo con la siguiente tabla comparativa y gráficos realizados para la reacción de degradación de la ranitidina, la reacción es considerada de primer orden.

Tabla 9. Comparación del análisis de los datos de velocidad para los métodos aplicados.

Método	R ²	Forma de la recta
Ajuste de polinomio	0.9287	$\ln\left(-\frac{dC_A}{dt}\right) = \ln k + \alpha \ln C_A$
Numérico	0.9593	
Integral	0.9855	

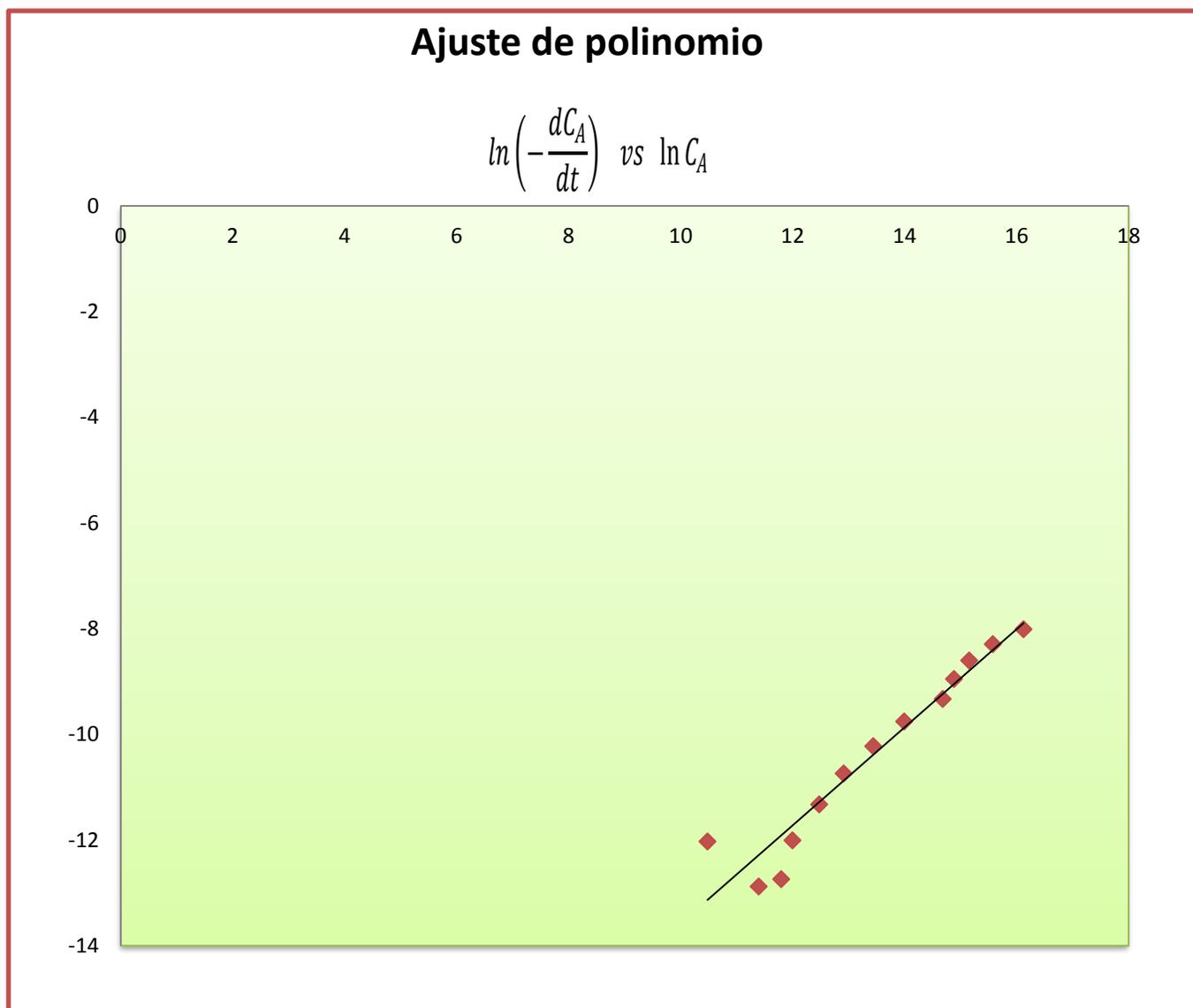


Figura 10. Ajuste de los datos experimentales por el método de polinomio.

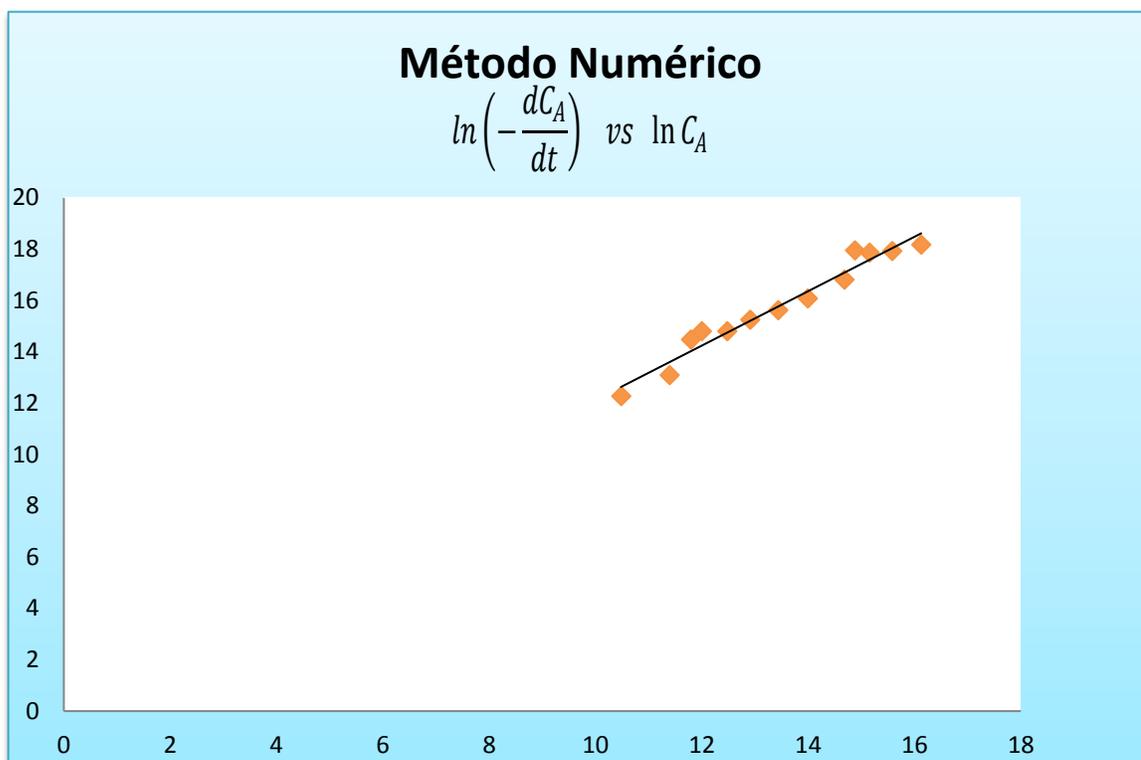


Figura 11. Datos experimentales ajustados por el método numérico.

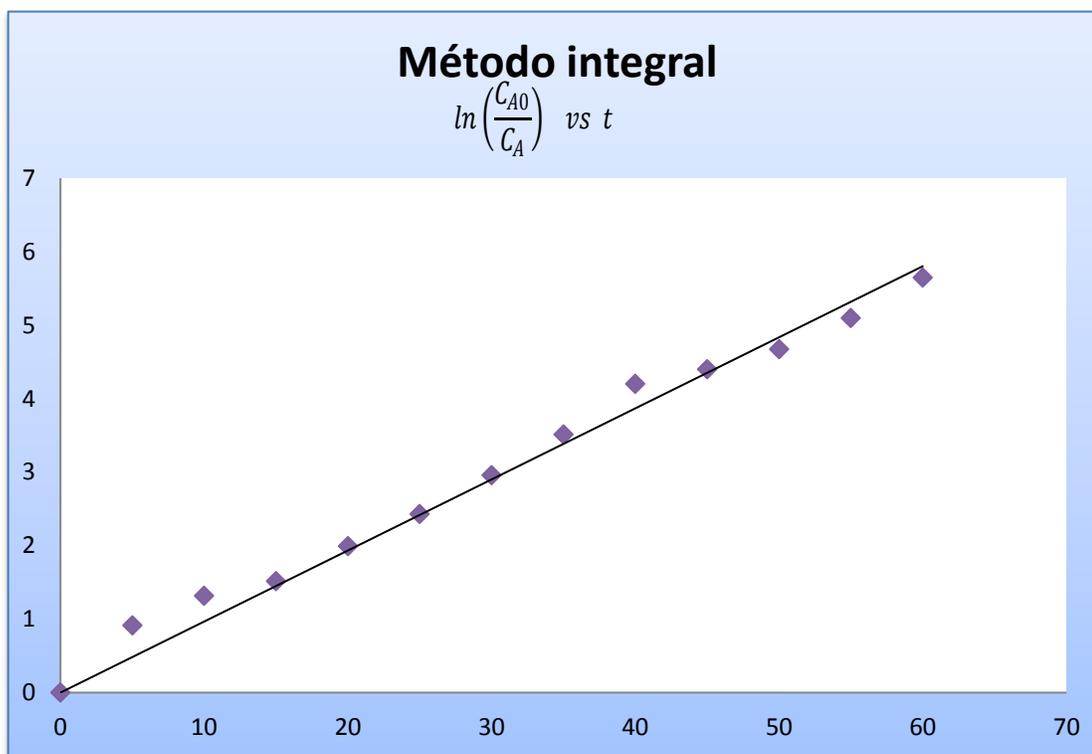


Figura 12. Ajuste de los datos experimentales por el método integral.

Por lo tanto nuestra reacción de degradación fotolítica de la ranitidina, obtiene la siguiente forma:

A→Productos de degradación

Al obtener el orden de reacción, tenemos que nuestra reacción es de primer orden y se considera que la mezcla de reacción se efectúa en un reactor intermitente de volumen constante, en estado estacionario y mezcla homogénea, Por lo tanto, la ecuación cinética de degradación adquiere la siguiente forma si se combina el balance de moles y la ley de velocidad y al considerar un orden de reacción igual a uno

Ecuación 1

$$\boxed{-\frac{dC_A}{dt} = k C_A} \quad \text{_____} (1)$$

Al integrar la ecuación (1) bajo los siguientes límites $C_A = C_{A0}$ en $t = 0$, obtenemos la ecuación (2):

Ecuación 2

$$\ln \frac{C_{A0}}{C_A} = k t \quad \text{_____} (2)$$

Vemos que la ecuación (2) se ajusta a la forma $y=mx+b$, la cual corresponde a la ecuación de la línea recta, con ordenada al origen Al graficar el $\ln \frac{C_{A0}}{C_A}$ en función del tiempo t , obtenemos la constante de velocidad específica, k .

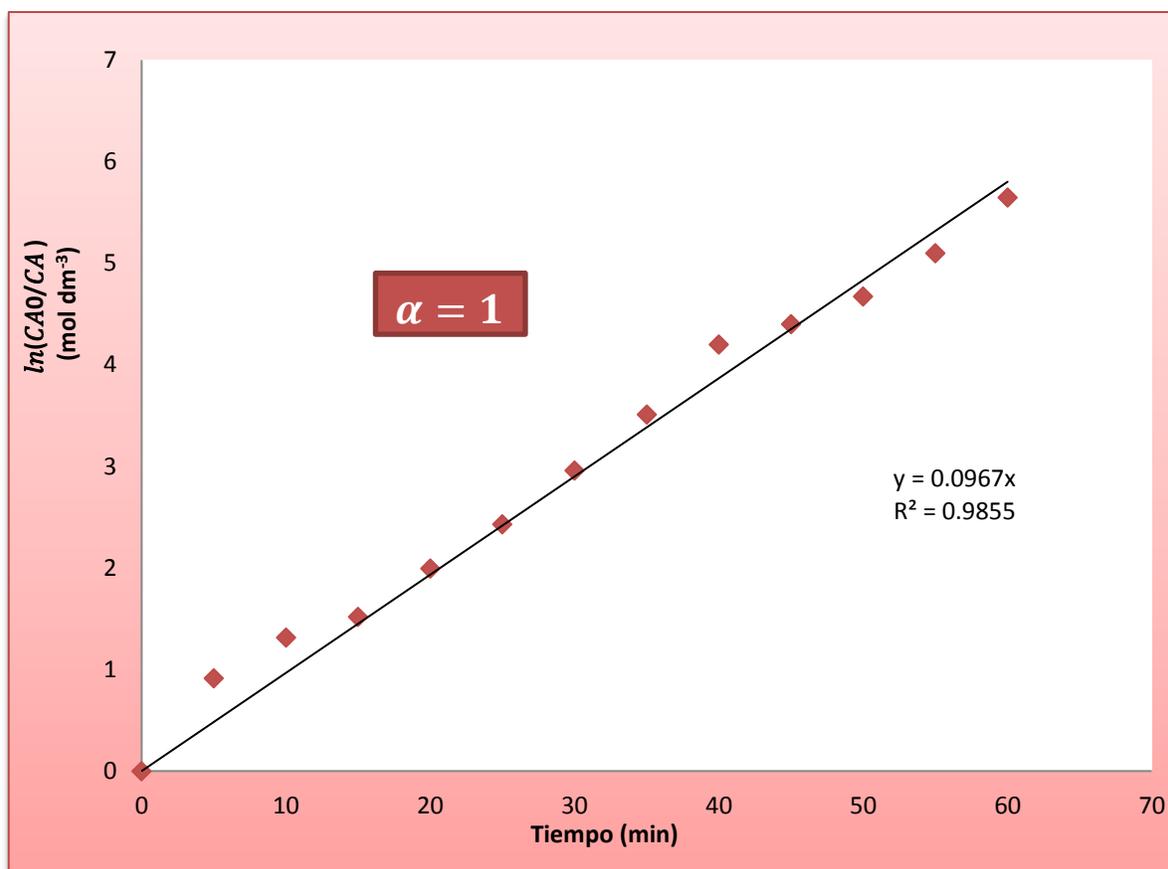


Figura 13. Cinética de degradación de la ranitidina tras una hora de exposición por radiación de luz UV, tras haber aplicado el método integral.

Por consiguiente, los datos experimentales se ajustaron a la ecuación (2); por lo tanto, nuestro orden de reacción es de primer grado, $\alpha = 1$.

Al tener un coeficiente de correlación, de $R^2 = 0.9855$ nos indica que esta ecuación es la que mejor relaciona nuestras variables. Entonces si existe una correlación lineal, es posible tomar el dato de la pendiente, que de acuerdo con el método integral la constante de velocidad de reacción específica es igual a la pendiente, arrojando un resultado de $k = 0.0967 \text{ min}^{-1}$.

5.4 Determinación del tiempo de vida media de la degradación de la ranitidina

De acuerdo a la ecuación (2) se obtiene el tiempo de vida media de la degradación de ranitidina, considerando que:

La vida media se define como el tiempo necesario para que la concentración disminuya a la mitad de su valor inicial (Fogler, 2008).

Integrando la ecuación (1) y aplicando los siguientes límites: $C_A = C_{A0}$ en $t = 0$ y $t = t_{\frac{1}{2}}$ cuando $C_A = \frac{1}{2}C_{A0}$ obtenemos la siguiente ecuación (4):

$$\ln \frac{C_{A0}}{\left(\frac{1}{2}\right)C_{A0}} = k t_{\frac{1}{2}} \quad (4)$$

De la ecuación (4) se despeja el $t_{\frac{1}{2}}$, como se muestra en la siguiente ecuación:

$$t_{\frac{1}{2}} = \frac{\ln \frac{C_{A0}}{\left(\frac{1}{2}\right)C_{A0}}}{k} \quad (5)$$

Simplificando la ecuación (5), se obtiene la ecuación (6):

$$t_{\frac{1}{2}} = \frac{\ln(2)}{k} \quad (6)$$

De acuerdo con los datos obtenidos, la constante de velocidad es igual a $k=0.0967 \text{ min}^{-1}$, sustituyendo en la ecuación (6), resulta:

$$t_{\frac{1}{2}} = \frac{\ln(2)}{0.0967 \text{ min}^{-1}}$$

$$t_{\frac{1}{2}} = 7.1680 \text{ min} \sim 7.2 \text{ min}$$

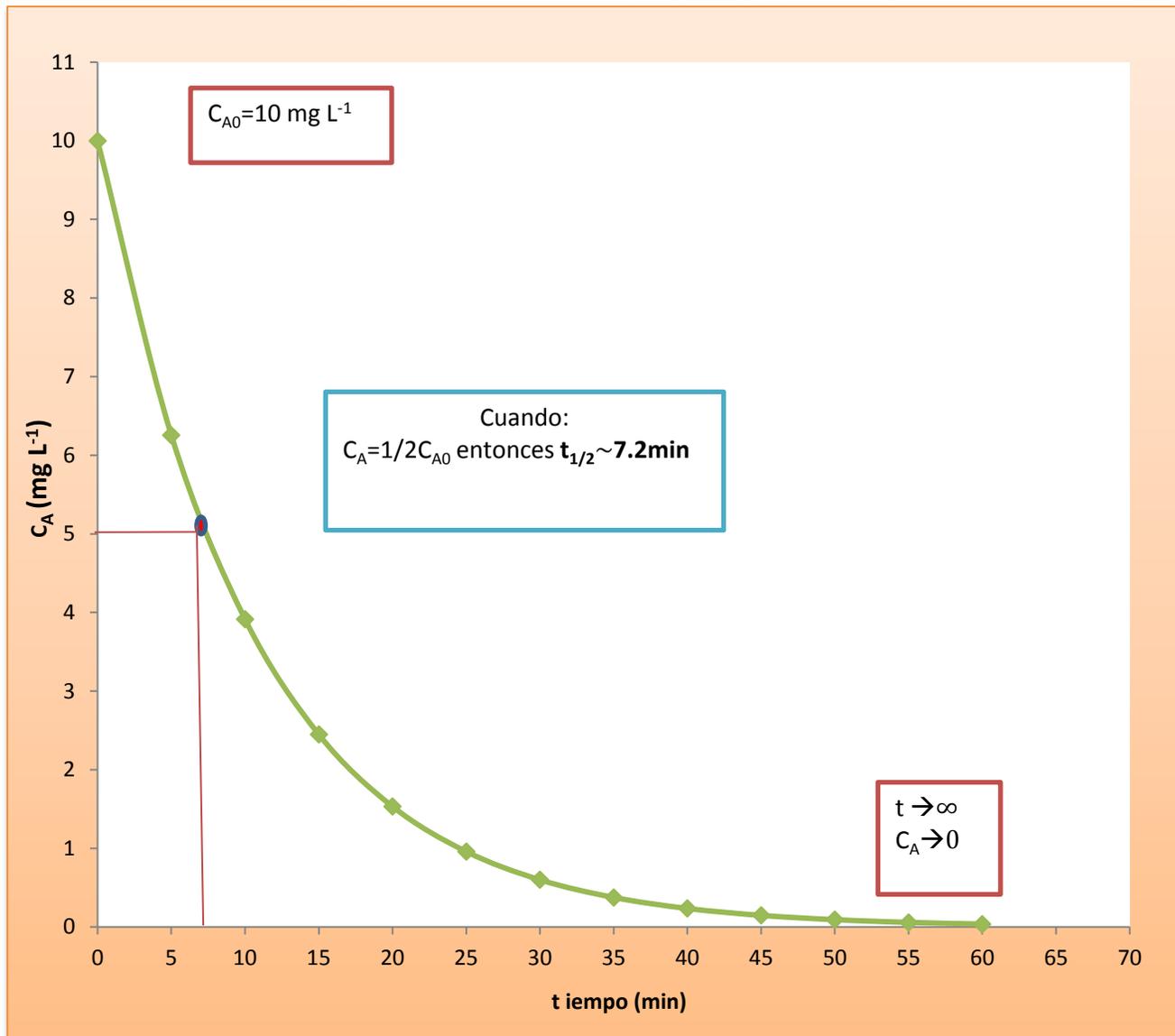


Figura 14. Perfil de vida media para la ranitidina.

5.5 Evidencia de la formación de fotoproductos por la degradación fotolítica de la ranitidina.

La degradación fotolítica de la ranitidina (10 mg L^{-1}) en un medio acuoso, es llevada a cabo durante una hora de exposición con una lámpara de baja presión con una potencia nominal de 15 W, con longitud de onda de 254 nm.

Posteriormente la lectura de las muestras tomadas, en intervalos de tiempo, de cada cinco minutos, son sometidas a análisis por cromatografía de líquidos de alta resolución (CLAR). En la Figura 9, muestra el cromatograma obtenido por CLAR tras una hora de exposición por radiación de luz UV de la solución de ranitidina (10 mg L^{-1}), evidenciando la formación de los productos de degradación de la ranitidina. Por lo tanto, en la siguiente tabla se muestra una tentativa del orden de formación de los fotoproductos.

Tabla 10. Datos obtenidos de la formación de los productos de degradación tras una hora de exposición por radiación de luz UV de la ranitidina, presentados en forma normalizada.

Tiempo de exposición (min)	%D1	%D2	%D3	%D4	%D5	%D6
0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
5	1.10	0.64	0.37	0.54	0.00	0.00
10	2.05	1.40	0.75	1.22	0.35	1.00
15	3.37	1.33	0.00	0.97	0.39	1.22
20	5.15	5.93	0.00	3.38	1.23	3.16
25	8.26	5.55	2.95	4.53	1.77	3.56
30	10.13	15.65	0.00	5.50	2.04	5.51
35	12.42	10.27	6.04	7.67	3.47	7.61
40	16.91	15.18	7.77	10.81	4.07	9.90
45	20.12	16.78	10.70	9.83	4.06	12.75
50	20.88	33.57	0.00	9.18	4.50	11.36
55	22.76	19.40	13.48	10.79	4.42	11.28
60	24.18	22.36	15.40	11.19	5.17	10.78

Es evidente que la formación de estos fotoproductos se lleva a cabo de forma muy rápida de igual manera la degradación de la ranitidina. De igual forma se puede corroborar en la investigación dirigida por (Rivas, 2010), que, por medio de la fotólisis directa por UV, la ranitidina quedó eliminada justo a los 60 min; resultando ser un método de tratamiento más eficiente que los convencionales.

En la Figura 15 se puede apreciar la desaparición de la ranitidina, pero al mismo tiempo se muestra la formación de los productos de degradación en los primeros cinco minutos, lo que demuestra su reactividad de la ranitidina en presencia de radiación UV.

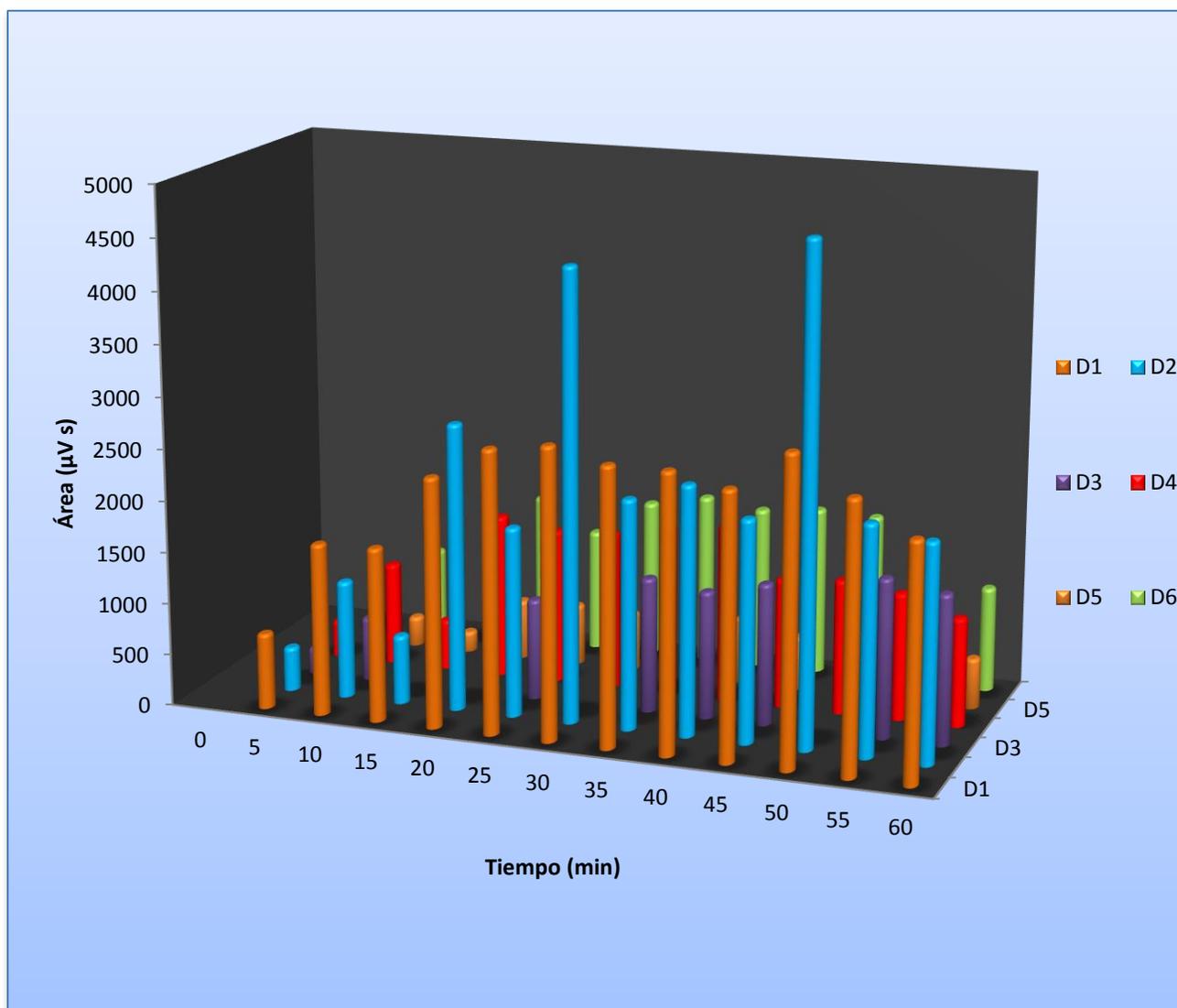


Figura 15. Productos de degradación de la ranitidina presentados en un gráfico 3D.

En la Figura 15, los productos de degradación son identificados como: D1, D2, D3, D4, D5 y D6. Se observa que hay dos productos de degradación mayoritarios los cuales predominan de los demás, como lo son: D1 y D2. En estudios posteriores se podrán evaluar si pertenecen a los ya identificados por (Isidori, 2009).

De acuerdo a investigaciones realizadas por Isidori, estos dos productos de degradación son peligrosos para la salud humana, al ser de carácter mutagénicos y genotóxicos. También son perjudiciales para el medio ambiente.

Para demostrar la degradación de la ranitidina y al mismo tiempo la formación de los productos de degradación, en la Figura 16, se demuestra esta tendencia.

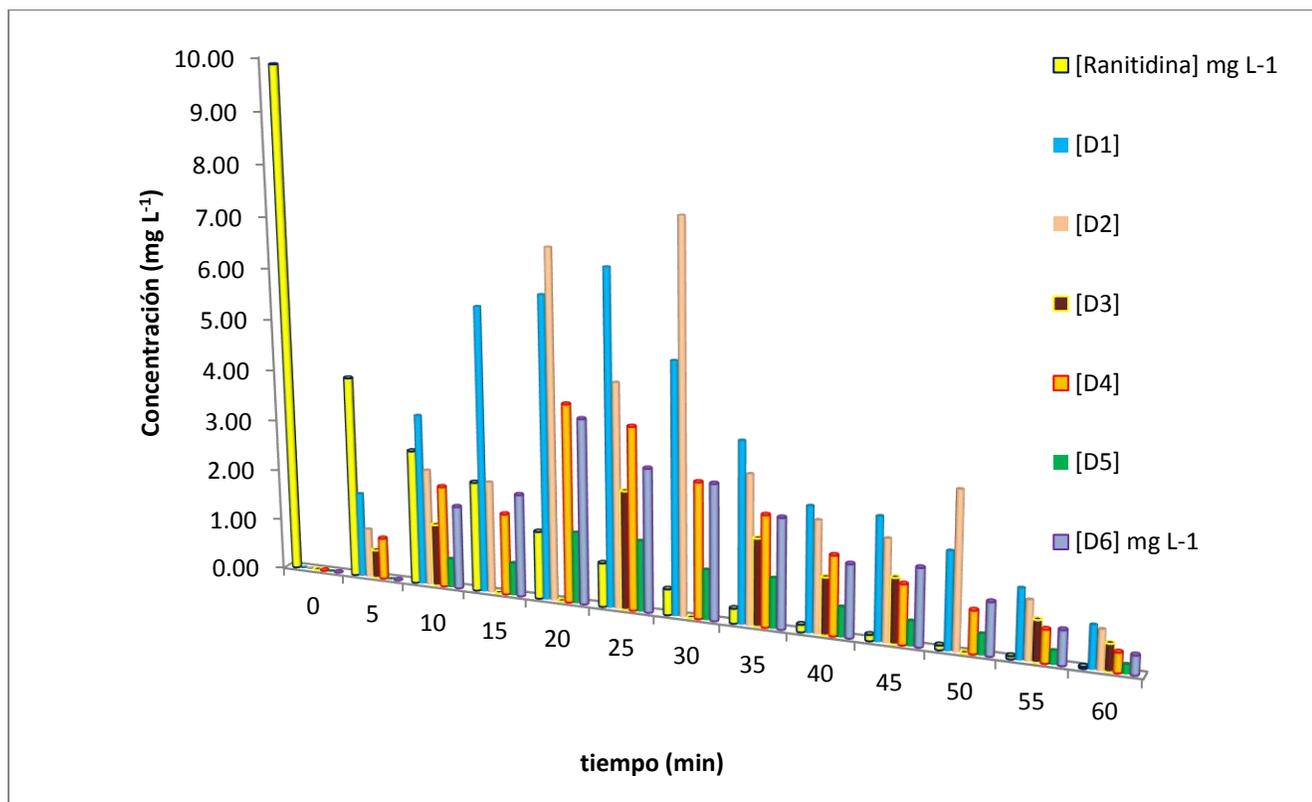
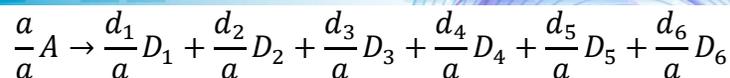


Figura 16. Comparación entre los fotoproductos y la degradación de la ranitidina.

Para poder representar los productos de degradación fue necesario calcular las concentraciones de cada uno, en función de la concentración de A, es decir, de la ranitidina; con la finalidad de apreciar mejor la degradación de la ranitidina y al mismo tiempo la formación de los productos.

Esto fue posible, gracias al siguiente logaritmo utilizado para el cálculo de cada uno de los productos de degradación y las velocidades de reacción relativas. Gracias a esta última, las velocidades de reacción relativas de las diversas especies involucradas en una reacción pueden obtenerse por la relación de sus coeficientes estequiométricos (Fogler, 2008):





Por lo tanto, por cada mol de A que se consume, aparecen moles de D_n , la relación puede expresarse directamente por la estequiometría de la reacción, como:

$$\frac{r_A}{-a} = \frac{r_{D1}}{d_1} = \frac{r_{D2}}{d_2} = \frac{r_{D3}}{d_3} = \frac{r_{D4}}{d_4} = \frac{r_{D5}}{d_5} = \frac{r_{D6}}{d_6}$$

1.- **El balance molar** para nuestro sistema (celda de degradación) es considerado como un reactor intermitente, homogéneo y está dada por la siguiente ecuación:

$$\frac{1}{V} \frac{dN_A}{dt} = r_A$$

2.- **La ley de velocidad**, es la siguiente de acuerdo a lo obtenido previamente:

$$-r_A = kC_A$$

3.-**Estequiometría**. Fase líquida, se considera sin cambio de volumen, $V = V_0$

Tabla 11. Estequiometría de las especies químicas involucradas: ranitidina y productos de degradación.

Especie	Símbolo	Inicial	Cambio	Remanente	Concentración
Ranitidina	A	N_{A0}	$-N_{A0}X$	$N_A = N_{A0}(1 - X)$	$C_A = C_{A0}(1 - X)$
Productos de degradación	D1,D2,D3, D4,D5,D6	0	$N_{A0}X$	$N_D = N_{A0}X$	$C_D = C_{A0}X$

Recordando que:

$$C_A = \frac{N_A}{V} = \frac{N_A}{V_0}$$

$$\frac{1}{V_0} \left(\frac{dN_A}{dt} \right) = \frac{d(N_A/V_0)}{dt} = \frac{dC_A}{dt}$$

4.-**Combinando** la ley de velocidad y el balance molar, tenemos:

$$-\frac{dC_A}{dt} = kC_A$$

5.-Evaluando e integrando, se obtiene la siguiente ecuación considerando los siguientes límites $t=0$ y $C_A = C_{A0}$:

$$\ln\left(\frac{C_{A0}}{C_A}\right) = kt$$

Despejando la C_A se obtiene la ecuación en función de cualquier tiempo t :

$$C_A = C_{A0}e^{-kt}$$

De acuerdo con la estequiometria de reacción, cualquier producto de degradación se puede obtener en cualquier tiempo t :

A (ranitidina) → (productos de degradación) D1+D2+D3+D4+D5+D6

$$N_D = N_{A0}X = N_{A0} - N_A$$

Para reacciones en fase líquida $V = V_0$,

$$C_D = \frac{N_D}{V} = \frac{N_D}{V_0} = C_{A0} - C_A = C_{A0}(1 - e^{-kt})$$

Con la ecuación anterior se logró establecer la concentración de los productos de degradación en función de la ranitidina. Por otra parte, como obtuvimos seis productos de degradación fue preciso calcular la concentración de cada uno de los productos, a partir del producto de los valores obtenidos de forma estandarizada y la ecuación obtenida.

La Tabla 12, muestra la concentración de los productos de degradación.

Tabla 12. Concentración de la formación de los productos de degradación tras una hora de exposición por radiación de luz UV de la ranitidina.

Tiempo de exposición (min)	[D1] mg L ⁻¹	[D2] mg L ⁻¹	[D3] mg L ⁻¹	[D4] mg L ⁻¹	[D5] mg L ⁻¹	[D6] mg L ⁻¹
0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
5	1.67	0.97	0.56	0.82	0.00	0.00
10	3.36	2.30	1.23	2.00	0.57	1.64
15	5.58	2.20	0.00	1.61	0.65	2.02
20	5.91	6.81	0.00	3.88	1.41	3.63
25	6.53	4.39	2.33	3.58	1.40	2.82
30	4.90	7.58	0.00	2.66	0.99	2.67
35	3.54	2.93	1.72	2.18	0.99	2.17
40	2.45	2.20	1.13	1.57	0.59	1.44
45	2.41	2.01	1.28	1.18	0.49	1.52
50	1.91	3.07	0.00	0.84	0.41	1.04
55	1.37	1.16	0.81	0.65	0.27	0.68
60	0.84	0.78	0.53	0.39	0.18	0.37

Con los datos obtenidos de la Tabla 12, se obtiene el siguiente gráfico donde se aprecia la desaparición de la ranitidina, así mismo la formación de los productos de degradación.

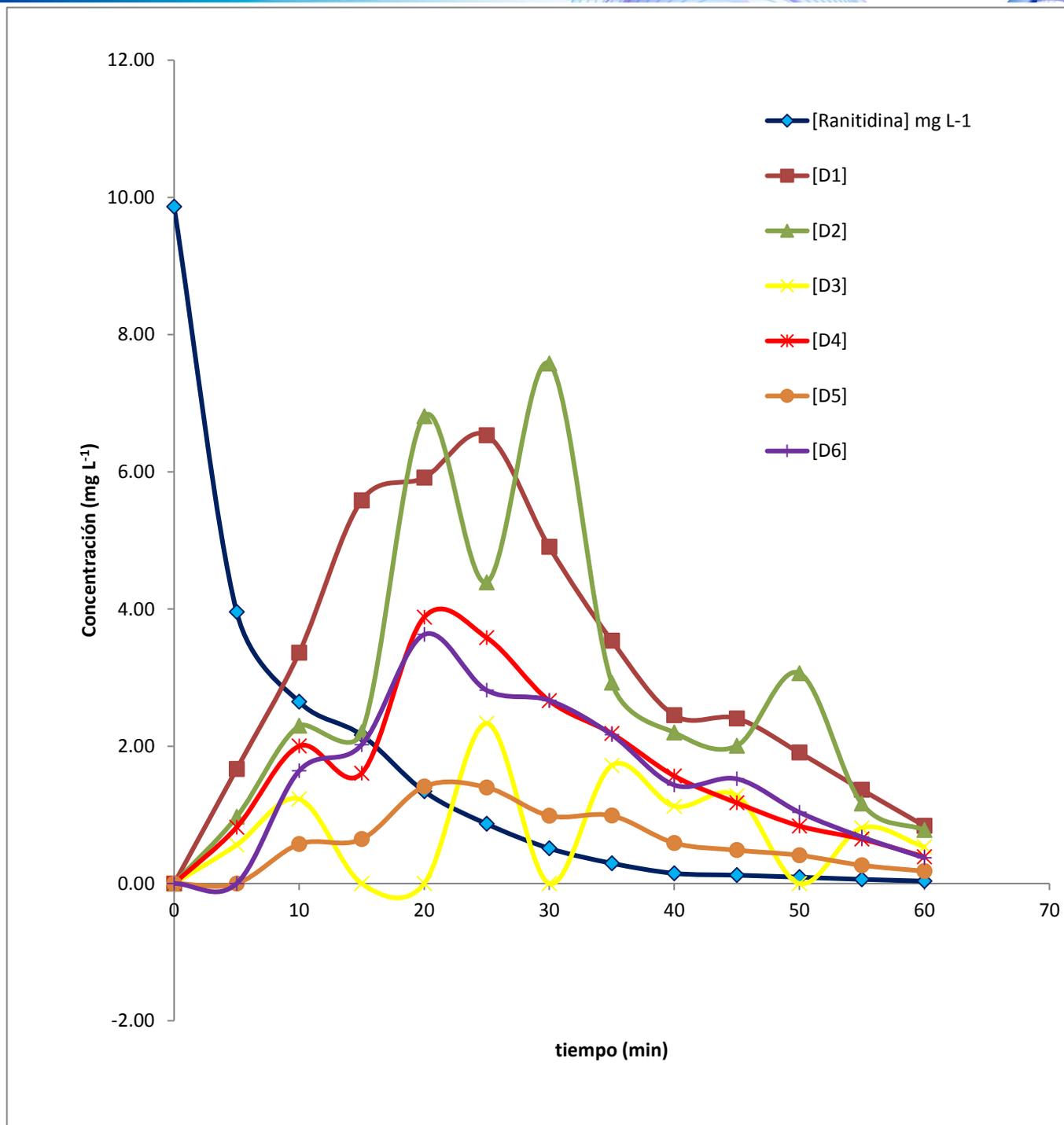


Figura 17. Concentración de la ranitidina y de los productos de degradación, tras una hora de exposición por radiación UV.

A continuación, se da una descripción detallada de cada fotoproducto formado con respecto a la degradación de la ranitidina.

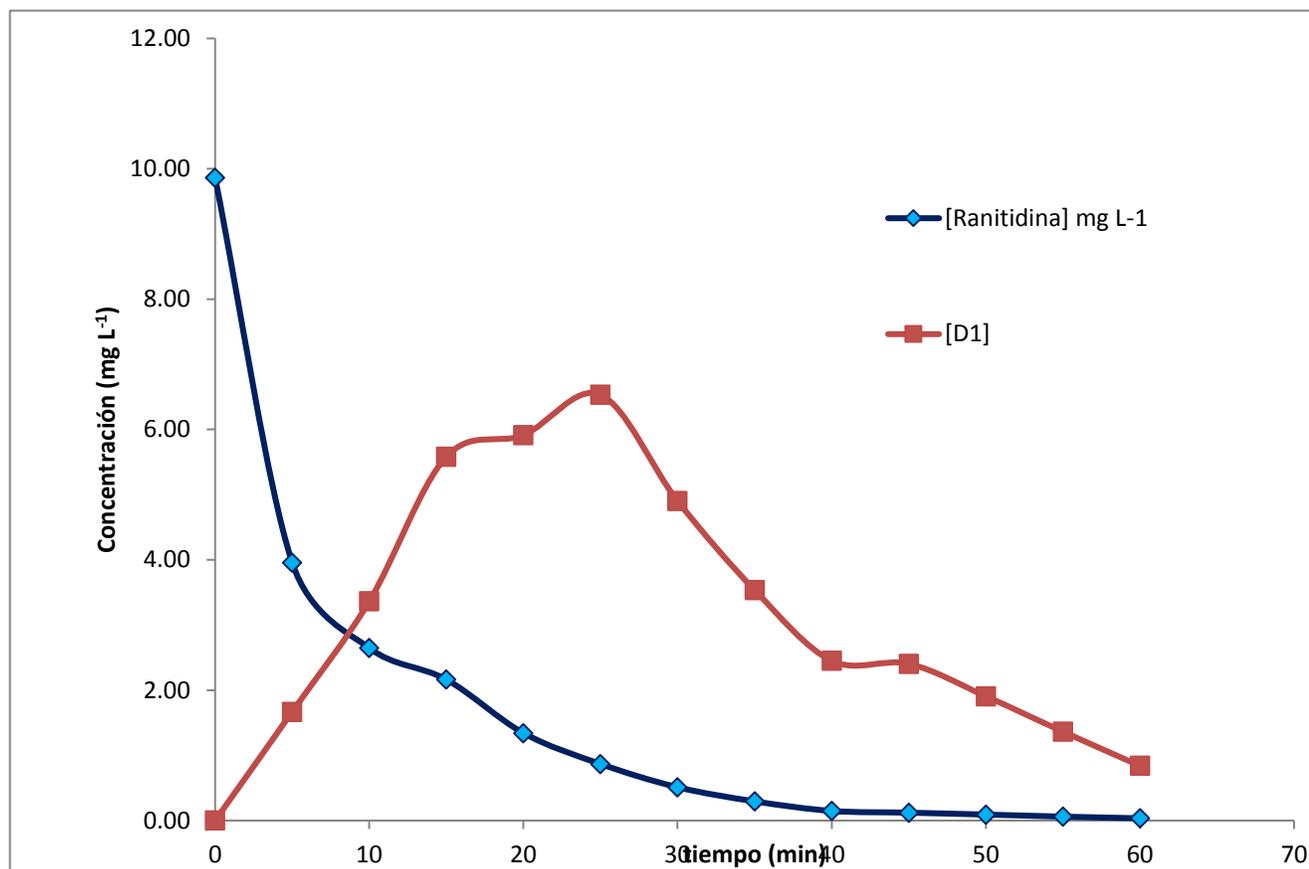


Figura 18. Perfil de formación del producto de degradación D1.

En la figura 18, se muestra la curva de la formación del producto de degradación D1, versus la curva de la degradación de la ranitidina. En este gráfico se destaca un punto máximo del producto de degradación D1, aproximadamente a los 29 minutos, y empieza a descender rápidamente. Por otra parte, se observa que aproximadamente a los 45 min, quiere formarse nuevamente otro punto máximo, pero vuelve a descender alcanzando una concentración final de 0.84 mg L⁻¹. Se puede decir que nuestro producto de degradación D1, es estable debido a que siempre estuvo presente durante el tiempo de reacción. Este producto es uno de los productos mayoritarios, y posiblemente se trata de uno de los productos ya identificados por Isidori.

A pesar de que nuestro tiempo de vida media es igual a 7.2 min, es suficiente para formar el producto de degradación D1, por lo tanto, es necesario encontrar las condiciones para poder inhibir la formación de este producto, como ya se mencionó previamente se necesita profundizar en investigaciones posteriores acerca de estos productos y evaluar cuales pertenecen a los ya identificados por Isidori.

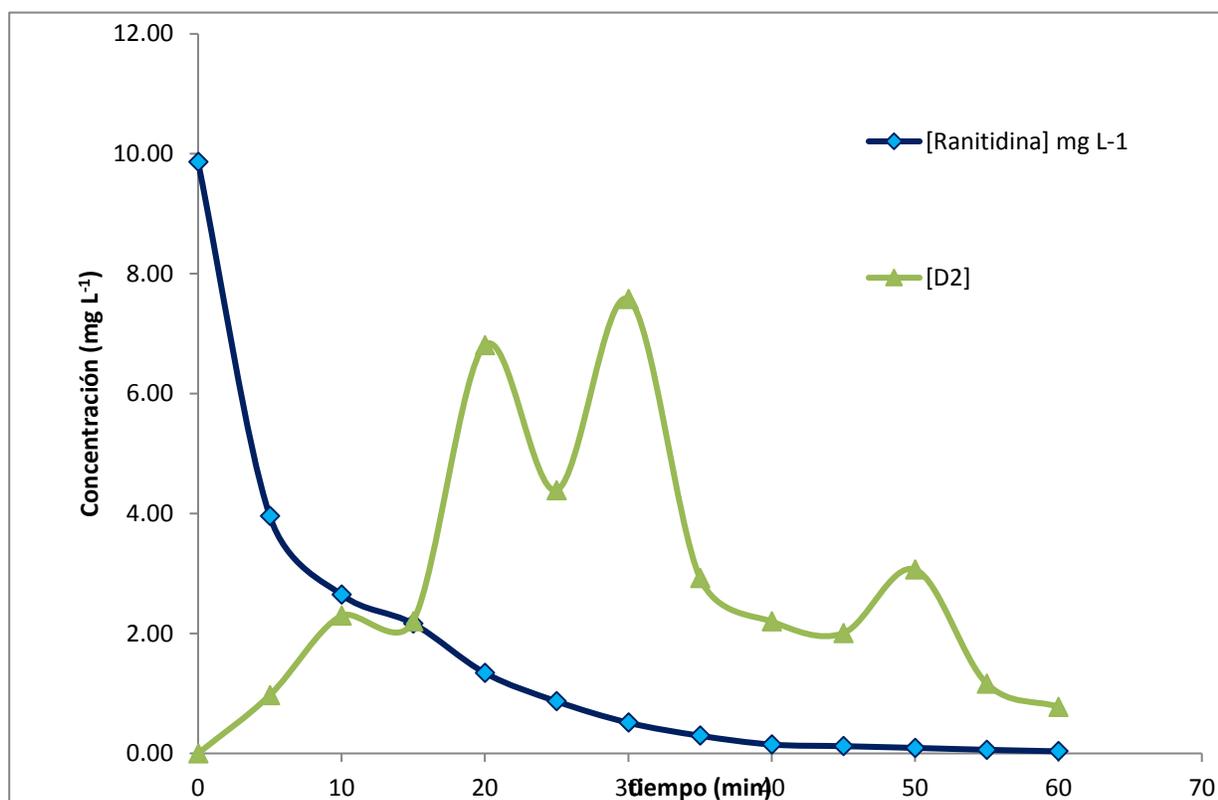


Figura 19. Perfil de formación del producto de degradación D2.

En la figura 19, se muestra la curva de la formación del producto de degradación D2, versus la curva de la degradación de la ranitidina. En este gráfico se destaca tres puntos máximos del producto de degradación D2, aproximadamente a los 20,30 y 50 minutos, y un mínimo aproximadamente a los 25 minutos. El segundo punto máximo sufrió un descenso rápido pero lo más sorprendente fue, de que a pesar de que estábamos en la culminación de la reacción, empieza a formarse el tercer punto máximo, aproximadamente al minuto 50. Por otra parte, se observa una concentración final de 0.78 mg L⁻¹. Se puede decir que nuestro producto de degradación D2, es estable debido a que siempre estuvo presente durante el tiempo de reacción; pero tiene intermediarios inestables al presentar en su curva, mínimos durante el transcurso de la reacción. Se podría decir que el producto de degradación D2, es uno de los productos mayoritarios al igual que el producto de degradación D1.

A pesar de que nuestro tiempo de vida media es igual a 7.2 min, es suficiente para formar el producto de degradación D2, por lo tanto, es necesario encontrar las condiciones para poder inhibir la formación de este producto, como ya se mencionó previamente se necesita profundizar en investigaciones posteriores acerca de estos productos y evaluar cuales pertenecen a los ya identificados por Isidori.

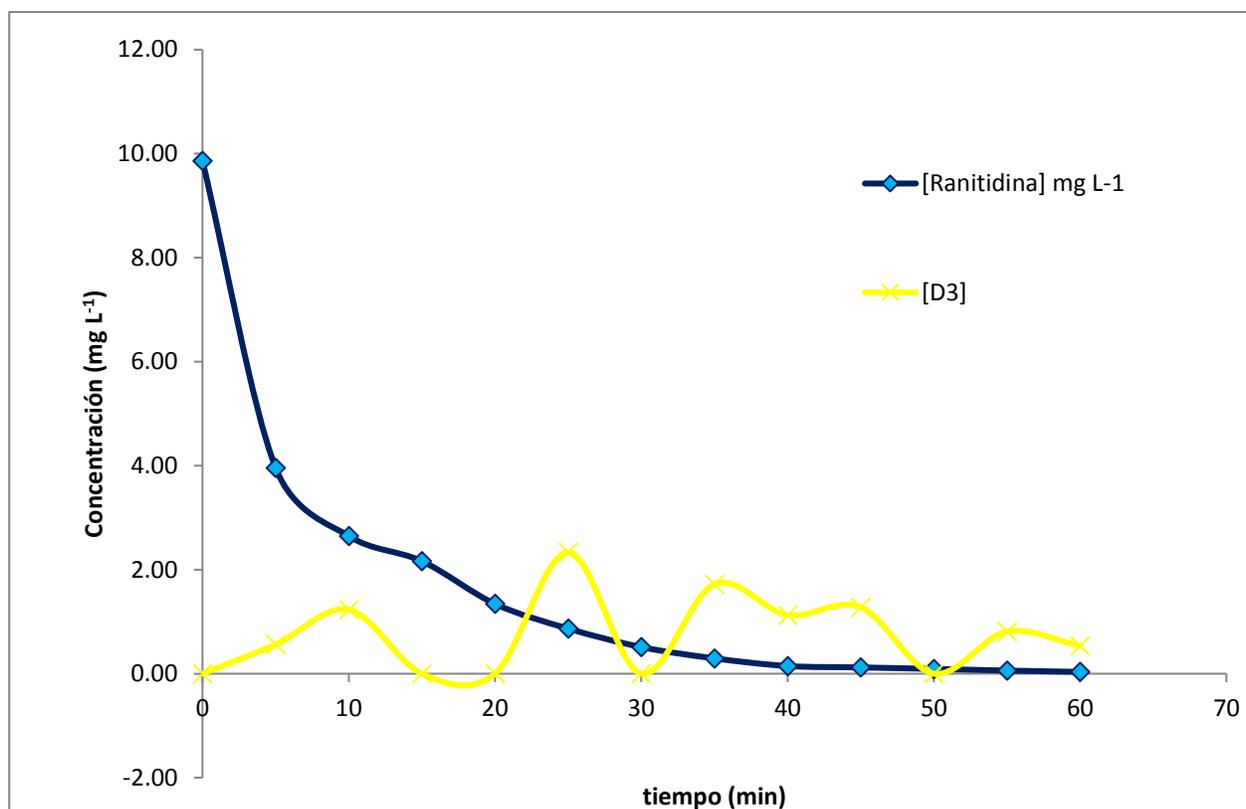


Figura 20. Perfil de formación del producto de degradación D3.

En la figura 20, se muestra la curva de la formación del producto de degradación D3, versus la curva de la degradación de la ranitidina. En este gráfico se destaca varios puntos máximos del producto de degradación D3, aproximadamente a los 10, 25 y 35 minutos. Por otra parte, se observa una concentración final de 0.53 mg L⁻¹. Se puede decir que el producto de degradación D3, es un producto de degradación muy inestable. Al no estar presente de forma continua durante el transcurso de la reacción.

A pesar de que nuestro tiempo de vida media es igual a 7.2 min, es suficiente para formar el producto de degradación D3, por lo tanto, es necesario encontrar las condiciones para poder inhibir la formación de este producto, como ya se mencionó previamente se necesita profundizar en investigaciones posteriores acerca de estos productos y evaluar cuáles pertenecen a los ya identificados por Isidori.

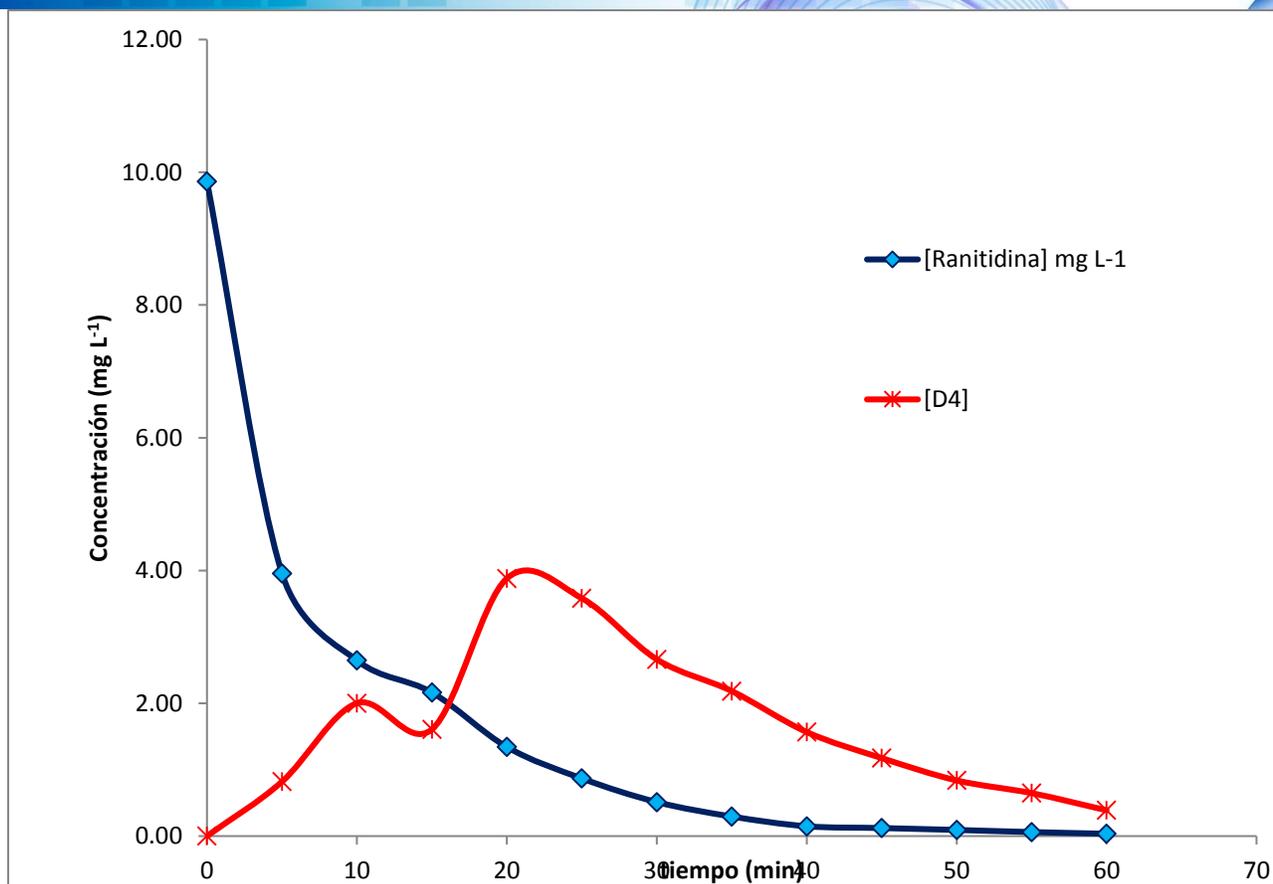


Figura 21. Perfil de formación del producto de degradación D4.

En la figura 21, se muestra la curva de la formación del producto de degradación D4, versus la curva de la degradación de la ranitidina. En este gráfico se destacan dos puntos máximos del producto de degradación D4, aproximadamente a los 10 y 22 minutos, y empieza a descender rápidamente, alcanzando una concentración final de 0.39 mg L^{-1} . El producto de degradación D4, es estable debido a que siempre estuvo presente durante el tiempo de reacción.

A pesar de que nuestro tiempo de vida media es igual a 7.2 min, es suficiente para formar el producto de degradación D4, por lo tanto, es necesario encontrar las condiciones para poder inhibir la formación de este producto, como ya se mencionó previamente se necesita profundizar en investigaciones posteriores acerca de estos productos y evaluar cuáles pertenecen a los ya identificados por Isidori.

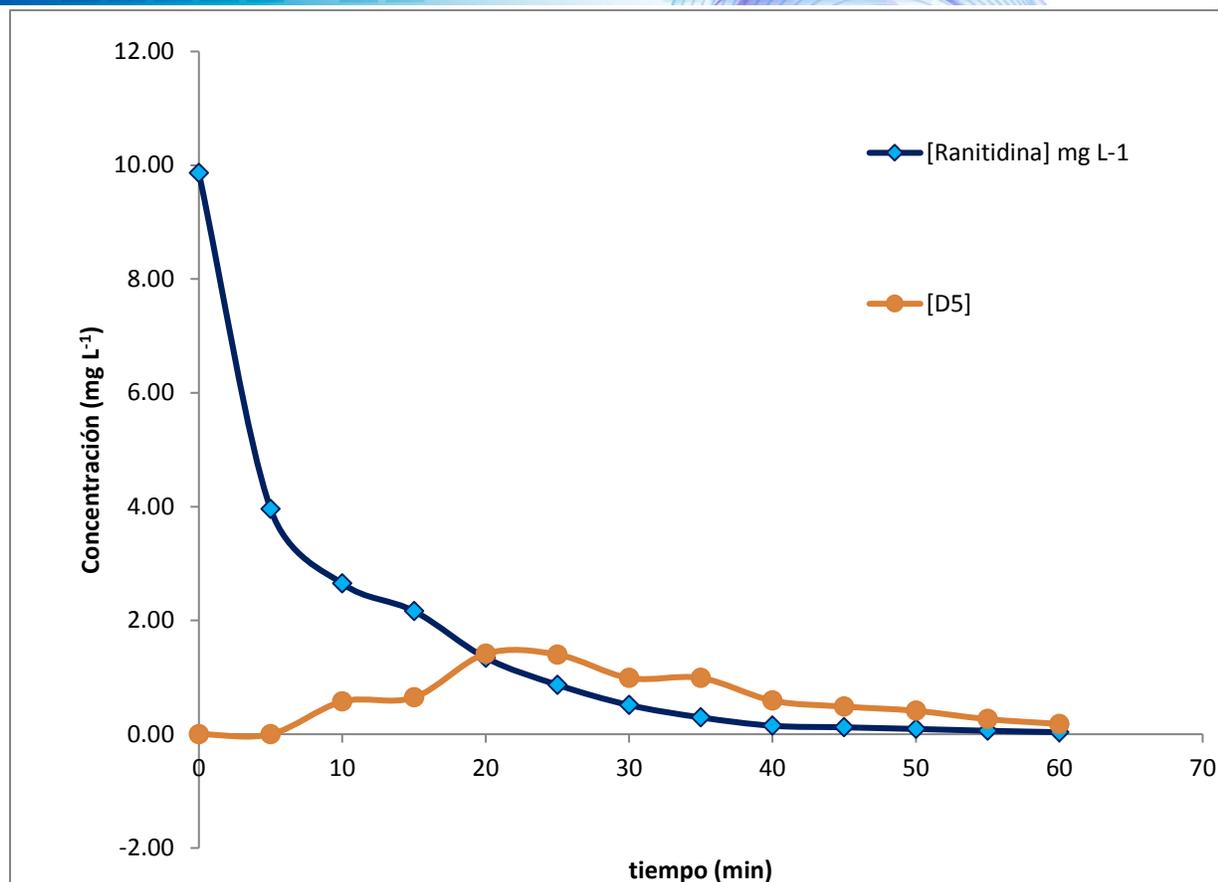


Figura 22. Perfil de formación del producto de degradación D5.

En la figura 22, se muestra la curva de la formación del producto de degradación D5, versus la curva de la degradación de la ranitidina. En este gráfico se destaca un pequeño punto máximo del producto de degradación D5, comparado con los demás productos de degradación, aproximadamente a los 20 minutos, y enseguida comienza a descender rápidamente. Por otra parte, se observa que la concentración final en este punto es casi igual a la concentración final alcanzada por la ranitidina, es decir con una concentración final de 0.19 mg L⁻¹. Se puede decir que nuestro producto de degradación D5, es estable debido a que siempre estuvo presente durante el tiempo de reacción. Este producto es uno de los productos minoritarios.

A pesar de que nuestro tiempo de vida media es igual a 7.2 min, es suficiente para formar el producto de degradación D5, por lo tanto, es necesario encontrar las condiciones para poder inhibir la formación de este producto, como ya se mencionó previamente se necesita profundizar en investigaciones posteriores acerca de estos productos y evaluar cuáles pertenecen a los ya identificados por Isidori.

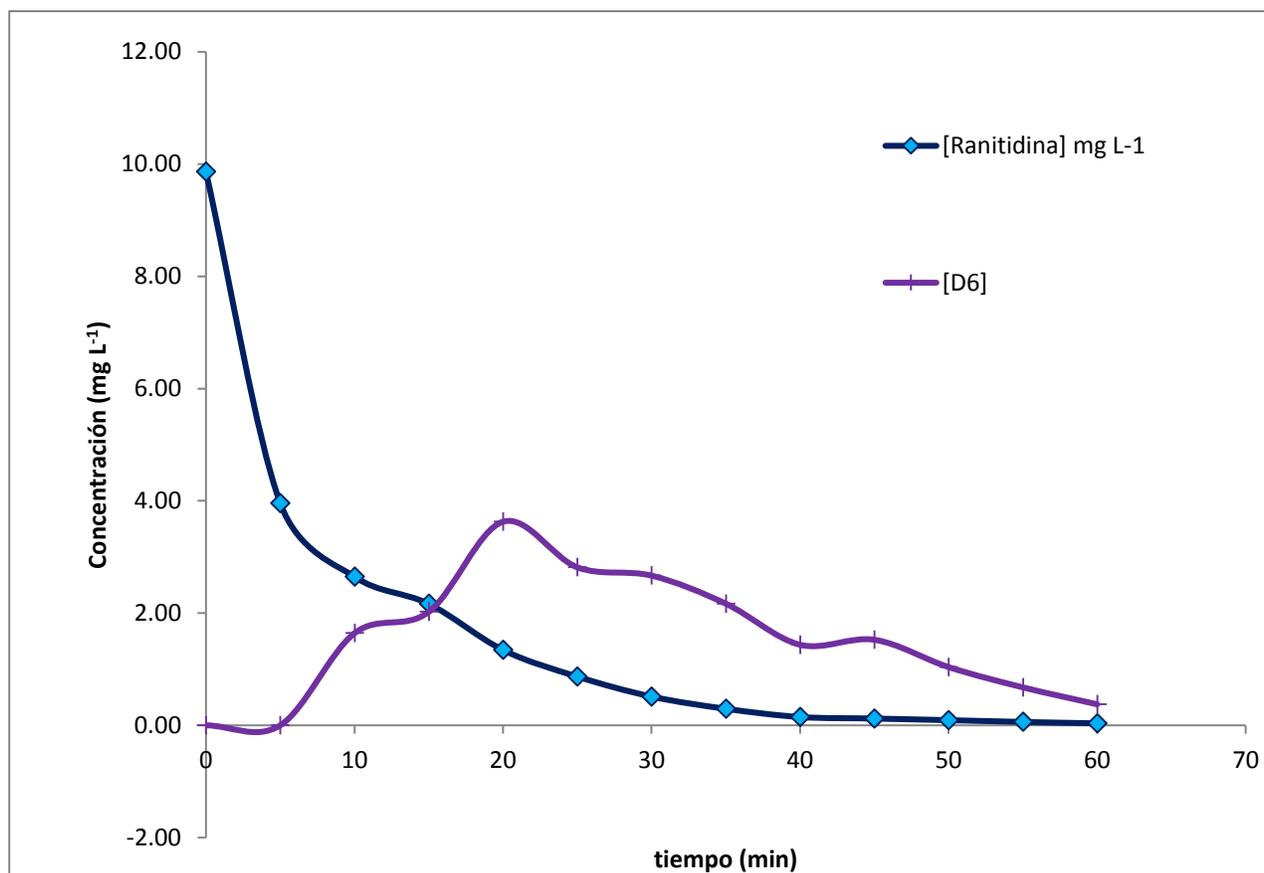


Figura 23. Perfil de formación del producto de degradación D6.

En la figura 23, se muestra la curva de la formación del producto de degradación D6, versus la curva de la degradación de la ranitidina. En este gráfico se destaca un punto máximo del producto de degradación D6, aproximadamente a los 21 minutos, y empieza a descender rápidamente, alcanzando una concentración final de 0.37 mg L^{-1} . Este producto de degradación D6, tiene una tendencia similar al producto de degradación D4. Por otra parte, es un producto estable debido a que siempre estuvo presente durante el tiempo de reacción.

A pesar de que nuestro tiempo de vida media es igual a 7.2 min, es suficiente para formar el producto de degradación D6, por lo tanto, es necesario encontrar las condiciones para poder inhibir la formación de este producto, como ya se mencionó previamente se necesita profundizar en investigaciones posteriores acerca de estos productos y evaluar cuáles pertenecen a los ya identificados por Isidori.

5.6 Determinación del tiempo de reacción dada una conversión

Para alcanzar una conversión dada es necesario obtener un tiempo de reacción, para poder predecir hasta que tiempo la concentración inicial se reduce, para distintos valores del producto de una velocidad de reacción específica, k por la concentración inicial, C_{A0} .

Esto es posible, si se considera una reacción irreversible. El logaritmo para obtener el tiempo de reacción es el siguiente:

1.- Balance molar

$$\frac{dX}{dt_R} = \frac{-r_A}{N_A} V$$

2.-Ley de velocidad, nuestra reacción es de primer orden:

$$-r_A = kC_A$$

3.- Estequiometría, $V = V_0$

$$C_A = \frac{N_A}{V_0} = C_A(1 - X)$$

4.-Si se combina las ecuaciones, obtenemos la siguiente ecuación:

$$\frac{dX}{dt_R} = k(1 - X)$$

5.- Evaluando (se integra), se obtiene la ecuación:

$$t_R = \frac{1}{k} \ln\left(\frac{1}{1 - X}\right)$$

Por lo tanto, para $k=0.0967 \text{ min}^{-1}$ estableceremos diferentes conversiones para calcular diferentes tiempos de reacción.

En la tabla siguiente se muestra los resultados obtenidos del tiempo de reacción estableciendo diferentes conversiones.

Tabla 13. Conversión de la degradación de la ranitidina a diferentes tiempos de reacción.

X	t_R(min)
0	0.0
0.1	1.1
0.2	2.3
0.3	3.7
0.4	5.3
0.5	7.2
0.6	9.5
0.7	12.5
0.8	16.6
0.9	23.8
0.99	47.6

De acuerdo a la Tabla 14, el tiempo de reacción se obtiene al proponer una conversión dada. Por ejemplo, si queremos una conversión del 90% el tiempo de reacción es de ~ 24 minutos, pero si queremos alcanzar una conversión ideal de $X=99.0\%$ obtenemos un tiempo de reacción de ~ 48 minutos, es decir, el doble de tiempo de reacción si la conversión es del $X=90.0\%$.

Este tiempo de reacción es importante conocerlo, debido a que ofrece un dato importante al momento de diseñar una planta de tratamiento de aguas residuales, y también se estará reflejando en términos de rentabilidad del proyecto, debido a los costos de operación.

Por lo tanto, si dejamos que el tiempo de reacción sea el doble dada una conversión del $X=90.0\%$, es decir si queremos alcanzar una conversión del $X=99.0\%$ podría ser más costoso e implicaría un tiempo de reacción mayor.

Si los productos de degradación alcanzan su punto máximo entre 20-30 minutos aproximadamente y si la conversión en este tiempo es del $X=90.0\%$, una alternativa para evitar la formación de estos productos es limitar la reacción hasta este tiempo o reducirlo hasta 50 min, ya que entre 10-30 minutos en una planta puede ser significativo, lo cual siempre estaremos evaluando la rentabilidad del proyecto y/o proceso.

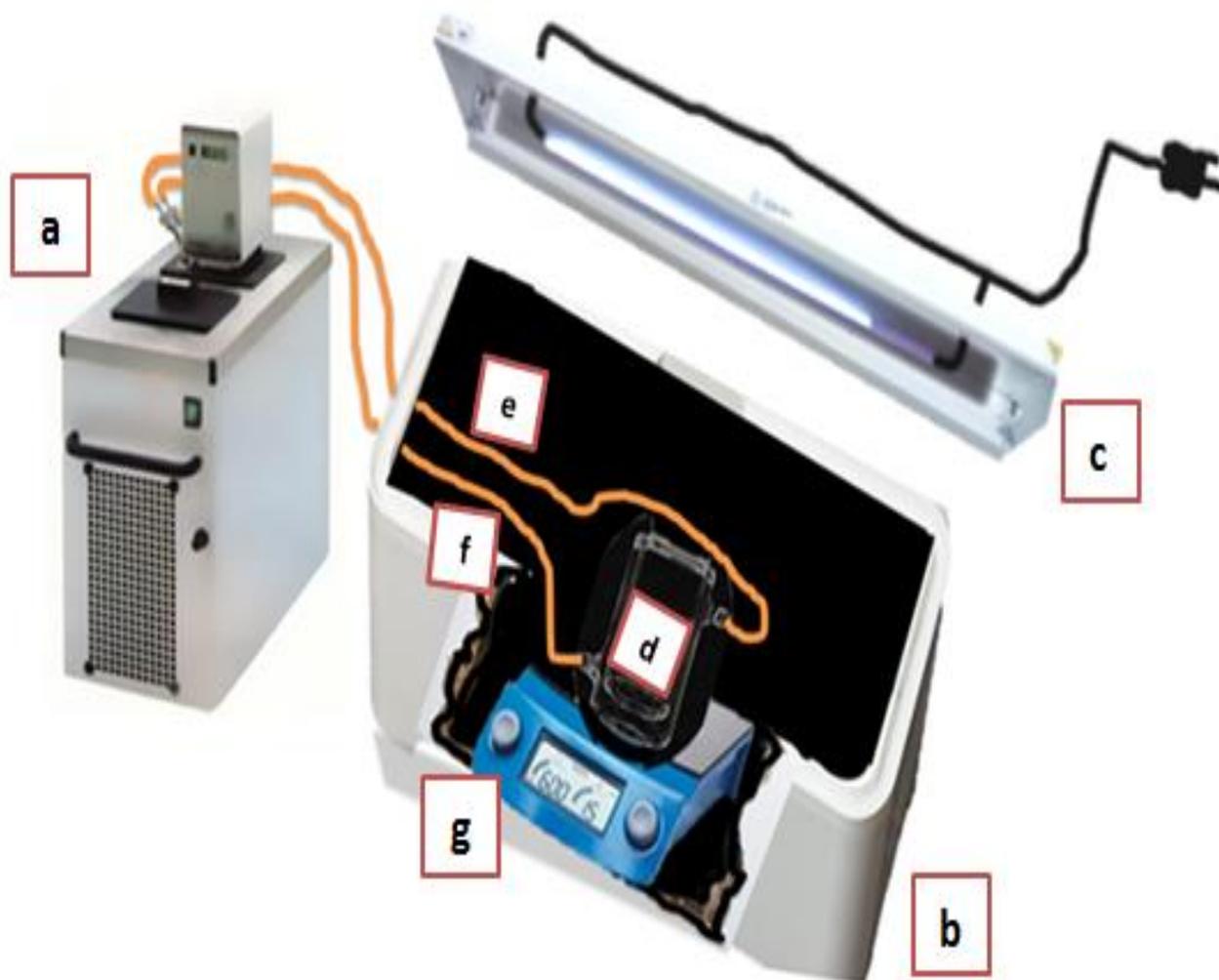
CONCLUSIONES

6.-CONCLUSIONES

- La ranitidina se degrada por completo por luz UV en una hora.
- Se determinó la cinética de degradación de la ranitidina mediante el método integral, se obtuvo una constante de velocidad específica de 0.0967 min^{-1} y orden de reacción de primer grado.
- Se determinó un tiempo de vida media de 7.2 min.
- Se evidencia la formación de seis productos en la degradación fotolítica en medio acuoso de la ranitidina. De los cuales, se observa la presencia de dos productos de degradación mayoritarios.
- Se observó que los productos de degradación son estables durante el estudio.
- El estudio aportó un panorama sobre el comportamiento de la degradación de la ranitidina, y así mismo sobre sus productos de degradación.

ANEXOS

7.-ANEXOS



Anexo 1. Cámara de degradación por luz UV: (a) Baño de agua de control de temperatura. (b) Cámara de oscuridad. (c) Lámpara. (d) Celda de degradación (e y f) Salida y entrada de agua para el control de temperatura en la celda de degradación. (g) Parrilla de agitación magnética.

REFERENCIAS

8.-REFERENCIAS

- Abrevaya, X. (20 de 08 de 2008). *IntraMed*. Recuperado el 11 de 01 de 2018, de <http://www.intramed.net/contenidover.asp?contenidoID=47111>
- Addamo, M. A. (2005). Removal of drugs in aqueous systems by photoassisted degradation. *J Appl Electrochem*, 765-774.
- Amat, A. M. (2005). *Solar photocatalysis to remove paper mill wastewater pollutants*. Recuperado el 07 de 02 de 2017, de <http://dx.doi.org/10.1016/j.solener.2005.02.021>
- Becerril Bravo, J. E. (2010). Contaminantes emergente en el agua. *Revista Digital Universitaria*, 1-7.
- Bergheim, M. G. (2012). Biodegradability and ecotoxicity of tramadol, ranitidine and their photoderivatives in the aquatic environment. *Environmental Science and Pollution Research*, 72-85.
- Bondia, J. R. (2014). Eliminación de contaminantes emergentes mediante humedales artificiales como sistema alternativo o complementario a un tratamiento de agua convencional. 6-7.
- Castro, L. I. (2015). Ecofarmacovigilancia en México: perspectivas para su implementación. *Revista Mexicana de Ciencias Farmaceuticas*, 16-40.
- Chaparro, J. (7 de Febrero de 2016). En México se recolectan mensualmente 40 toneladas de medicamentos caducos.
- Chiriboga, D. (2010). *Medicamentos Básicos y Registro Terapéutico*. Recuperado el 06 de 02 de 2017, de <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s19429es/s19429es.pdf>
- Chonga Nan Meng, J. B. (2010). Recent developments in photocatalytic water treatment technology: A review. *Science Direct*, 2997-3027.
- Cortacans, J. H. (2005). Obtenido de http://www.ciccp.es/biblio_digital/icitema_iii/congreso/pdf/010511.pdf.
- David King'ori, L., & B.Walker, R. (2014). HPLC Method for simultaneous analysis of ranitidine and metronidazole in dosage forms. *Asian Journal of Chemistry*, 426-430.
- Delmis on. (03 de 05 de 2011). *Glosario de términos farmacológicos. Formulario Nacional de Medicamentos*. Recuperado el 13 de 01 de 2018, de <http://glosario.sld.cu/terminos-farmacologicos/2011/05/03/mutagenicidad/>
- Espejo Morán, A. (2016). *Procesos de ozonificación fotocatalítica para eliminar contaminantes emergentes de aguas residuales urbanas*. Recuperado el 09 de 02 de 2017, de http://dehesa.unex.es/bitstream/handle/10662/4140/TDUEX_2016_Espejo_Moran.pdf?sequence=1
- Fogler, H. S. (2008). *Elementos de ingeniería de las reacciones químicas*. México: Pearson Educación.
- Gutiérrez, J. F. (2008). Los medicamentos según la legislación mexicana. *Elementos: Ciencia y Cultura*, 51-55.
- Isidori, M. P. (2009). Effects of ranitidine and its photoderivatives in the aquatic environment. *Science Direct*, 821-825.
- Jamrógiewicz, M., & Wielgomas, B. (2013). Detection of some volatile degradation products released during photoexposure of ranitidine in a solid state. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 177-182.
- Jiménez, B. E. (2001). *La contaminación ambiental en México*. México: Limusa.

Mateos, P. (2000). Mutación. *ResearchGate*, 1-8.

Mondal, S. A. (2015). Optimization of ranitidine hydrochloride removal from simulates pharmaceutical waste by activated charcoal from mung bean husk using response surface methodology and artificial neural network. *Desalination and Water Treatment*, 1-13.

Ortiz, Q. A. (2015). *Proceso de sorción de ranitidina con un material zeolítico modificado con HDTMA*. México: UAEM.

Pascuzzo, C. (2008). *Farmacología básica*. Recuperado el 03 de 02 de 2017, de http://bibmed.ucla.edu.ve/edocs_bmucla/MaterialDidactico/farmacologia/farmbasica.pdf

Postigo, R. C., & et.al. (2011). *Repercusiones sanitarias de la calidad del agua: los residuos de medicamentos en el agua*. Recuperado el 04 de 02 de 2017, de <http://ojs.diffundit.com/public/journals/2/issues/rsa.11.1-2.2011.pdf>

Quesada, I. H. (2009). Contaminación de las aguas con productos farmacéuticos. Estrategias para enfrentar la problemática. *Revista CENIC*, 175-179.

Rakic, V. R. (2013). The adsorption of salicylic acid, acetylsalicylic acid and atenolol from aqueous solutions onto natural zeolites and clays: Clinoptilite, bentonite and kaolin. *Microporous and Mesoporous Materials*(No. 166.), 185-194.

Rio, A. G. (2004). *AGUA.org.mx*. Recuperado el 04 de 02 de 2017, de <http://www.agua.org.mx/el-agua/quienes/contaminanmas>

Rodríguez, M. J. (2007). Subproductos de la desinfección del agua potable: formación, aspectos sanitarios y reglamentación. *interciencia*, 749-755.

Rolland, L. V. (2010). La gestión del agua en México. *Polis: Investigación y Análisis Sociopolítico y Psicosocial*, 155-188.

Saladrigas, M. V. (Marzo de 2004). *El sistema de clasificación ATC de sustancias farmacéuticas para uso humano*. Recuperado el 05 de 02 de 2017, de http://www.medtrad.org/panacea/IndiceGeneral/n15_tribuna-Saladrigas.pdf

Shah, R. B. (2006). Development of a validated stability indicating HPLC method for ranitidine hydrochloride syrup. . *Clinical Research and regulatory affairs*, 35-51.

Simon, P. (2004). *Advanced Oxidation Processes for Water and Wastewater Treatment*. UK: IWA.

SINGREM. (2008). *SINGREM*. Recuperado el 20 de 02 de 2018, de <http://www.singrem.org.mx/preguntasFrecuentes.html>

Tilló, T. (2009). *Los medicamentos y su influencia en el medio ambiente*. Recuperado el 05 de Febrero de 2017, de www.edusost.cat/.../333-los-medicamentos-y-su-influencia-en-el-medio-ambiente

Toledo, A. (2002). El agua en México y en el mundo. *Gaceta Ecológica*, 9-18.

Yan, S., & Song, W. (2014). Photo-transformation of pharmaceutically active compounds in the aqueous environment: a review. *Environmental Science: Processes & Impacts*, 697-720.