

EL TEXTO EN COLOR ROJO HA SIDO MODIFICADO

Con fundamento en el numeral 4.11.1 de la Norma Oficial Mexicana NOM-001-SSA1-2010, se publica el presente proyecto a efecto de que los interesados, a partir del 1° de agosto y hasta el 30 de septiembre de 2015, lo analicen, evalúen y envíen sus observaciones o comentarios en idioma español y con el sustento técnico suficiente ante la CPFEUM, sito en Río Rhin número 57, colonia Cuauhtémoc, código postal 06500, México, D.F. Fax: 5207 6890
Correo electrónico: consultas@farmacopea.org.mx.

MGA 0551. PRUEBA LÍMITE DE MERCURIO

Metodo I (Quelometría)

Este método se basa ~~en una~~ la reacción de quelación entre el mercurio contenido como impureza en un medicamento dado, y una solución valorada de ditizona, formando ditizonato de mercurio como producto de la reacción.

Recomendaciones especiales. Verificar que los disolventes y reactivos estén libres de impurezas metálicas. **Se sugiere utilizar ditizona con una pureza mayor al 98%; en caso de emplear ditizona grado reactivo, purificar de acuerdo a ediciones previas de la FEUM.** El ditizonato de mercurio es sensible a la luz, por lo tanto, realizar la prueba protegiendo de la luz directa.

SOLUCIONES

Solución concentrada de ditizona. Pesar exactamente 40 mg de ditizona, transferirlos a un matraz volumétrico de 1 000 mL, disolver y llevar al aforo con cloroformo.

Solución titulante de ditizona. Transferir 30 mL de la solución anterior a un matraz volumétrico de 100 mL, llevar al aforo con cloroformo y mezclar. Esta solución contiene 0.012 mg/mL de ditizona.

Solución concentrada de mercurio. Transferir 67.7 de cloruro mercúrico, exactamente pesados, a un matraz volumétrico de 50 mL, disolver y llevar al aforo con solución de ácido sulfúrico 1 N. Esta solución contiene el equivalente a 100 mg de mercurio en 100 mL

Solución de mercurio para valorar la solución titulante de ditizona. Transferir 2 mL de la solución concentrada de mercurio a un matraz volumétrico de 100 mL, llevar al aforo con solución de ácido sulfúrico 1 N y mezclar. Cada mililitro de esta solución contiene el equivalente a 20 µg de mercurio. Las soluciones siguientes se utilizan para la determinación de la prueba límite de mercurio en las monografías de *Fumarato ferroso* y *Sulfato ferroso*.

Solución de clorhidrato de hidroxilamina. Pesar 20 g de clorhidrato de hidroxilamina y transferirlos a un embudo de separación; agregar 65 mL de agua y cinco gotas de SI de azul de timol e hidróxido de amonio hasta que la solución tome color amarillo, agregar 10 mL de solución de dietilditiocarbamato de sodio al 4 %, mezclar y dejar reposar durante 5 min. Extraer la solución con porciones sucesivas de 10 mL a 15 mL de cloroformo, hasta que una porción de 5 mL del extracto cloroformico no tome color amarillo al agitarlo con SR de sulfato cúprico. Agregar solución de ácido clorhídrico 3 N, hasta que la solución presente un color rosa. Si es necesario, agregar una o dos gotas más de SI de azul de timol; transferir la solución a un matraz volumétrico de 100 mL llevar al aforo con agua y mezclar.

Solución de referencia de mercurio. El día de su uso, diluir cuantitativamente 1.0 mL de la solución concentrada de mercurio con solución de ácido sulfúrico 1 N a 1 000 mL; cada mililitro de esta solución contiene el equivalente a 1 µg de mercurio.

Solución de extracción de ditizona. Disolver 30 mg de ditizona en 1 000 mL de cloroformo, y agrega 5 mL de alcohol; conservar esta solución en refrigeración. Antes de su uso, agitar un volumen adecuado de esta solución con aproximadamente la mitad de su volumen de solución de ácido nítrico al 1 %; descartar el ácido nítrico.

Solución diluida de extracción de ditizona. Justo antes de su uso, diluir 5 mL de la solución de extracción de ditizona con 25 mL de cloroformo.

Valoración de la solución titulante de ditizona. Transferir 1.0 mL de la solución de mercurio para valorar la solución titulante de ditizona a un embudo de separación de 250 mL, agregar 100 mL de solución de ácido sulfúrico 1 N, 90 mL de agua, 1 mL de ácido acético glacial y 10 mL de solución de clorhidrato de hidroxilamina (1:5). Valorar la solución con la solución titulante de ditizona, la cual se adiciona desde una microbureta de 10 mL, agitar la mezcla 20 veces después de cada adición, dejar separar la capa cloroformica y descartarla. Continuar la titulación hasta que la adición final de la solución titulante de ditizona presente color verde después de la agitación.

Cálculos. Calcular la cantidad en microgramos de mercurio equivalente a cada mililitro de solución titulante de ditizona de acuerdo con la siguiente fórmula:

$$20/V$$

Donde:

V = Volumen en mililitros de solución titulante de ditizona agregados.

Preparación de la muestra. Transferir 2 g de la muestra, exactamente pesados, a un matraz Erlenmeyer de 250 mL con tapón esmerilado, agregar 20 mL de una mezcla de ácido

nítrico:ácido sulfúrico (1:1), adaptar a un condensador adecuado y calentar a reflujo la mezcla durante 1 h, enfriar y diluir con agua; calentar a ebullición hasta que no se perciban vapores de ácido nitroso, enfriar la solución, diluir con agua cuidadosamente y transferir a un matraz volumétrico de 200 mL, llevar al aforo con agua, mezclar y filtrar.

Procedimiento. Transferir 50 mL de la preparación de la muestra a un embudo de separación de 250 mL y extraer sucesivamente con pequeñas porciones de cloroformo, hasta que el último extracto sea incoloro, descartar la fase orgánica y agregar a la preparación de la muestra extraída 50 mL de solución de ácido sulfúrico 1 N, 90 mL de agua, 1 mL de ácido acético glacial y 10 mL de solución de clorhidrato de hidroxilamina (1:5) y proceder exactamente igual como se indica en el párrafo de *Valoración de la solución titulante de ditizona* a partir de "Valorar la solución".

Cálculos. Calcular la cantidad en microgramos de mercurio por gramo de muestra de acuerdo con la siguiente fórmula:

$$2 E V$$

Donde:

E = Equivalente de la solución titulante de ditizona en microgramos por mililitro de mercurio.

V = Volumen en mililitros de la solución titulante de ditizona empleados.

Interpretación. La cantidad de mercurio encontrada en la muestra, no excede al límite indicado en la monografía especificada del producto correspondiente.

Método II (Espectrofotometría de absorción atómica)

Este método instrumental se fundamenta en la absorción de la radiación absorbida por los vapores de mercurio en la línea de resonancia de 253.7 nm, empleando un espectrofotómetro de absorción atómica con el dispositivo generador de vapor (Figura 1) o bien, el módulo de vapor frío (figura 2).

Recomendaciones especiales: Lavar toda la cristalería y enjuagar con agua desionizada antes de su uso.

Dispositivo generador de vapor. El aparato consta de un flujómetro capaz de medir velocidades de flujo entre 500 y 1 000 mL/min de nitrógeno, conectado mediante una llave de tres vías de teflón a un contenedor para aireación (botella de aprox. 250 mL para el lavado de vapores), seguida de una trampa de secado empacada con perclorato de magnesio, a continuación una celda de cuarzo de flujo continuo de 10 cm x 25 mm, con salida a una campana de extracción. Las conexiones del equipo pueden ser de tubería de vidrio o de cloruro de polivinilo.

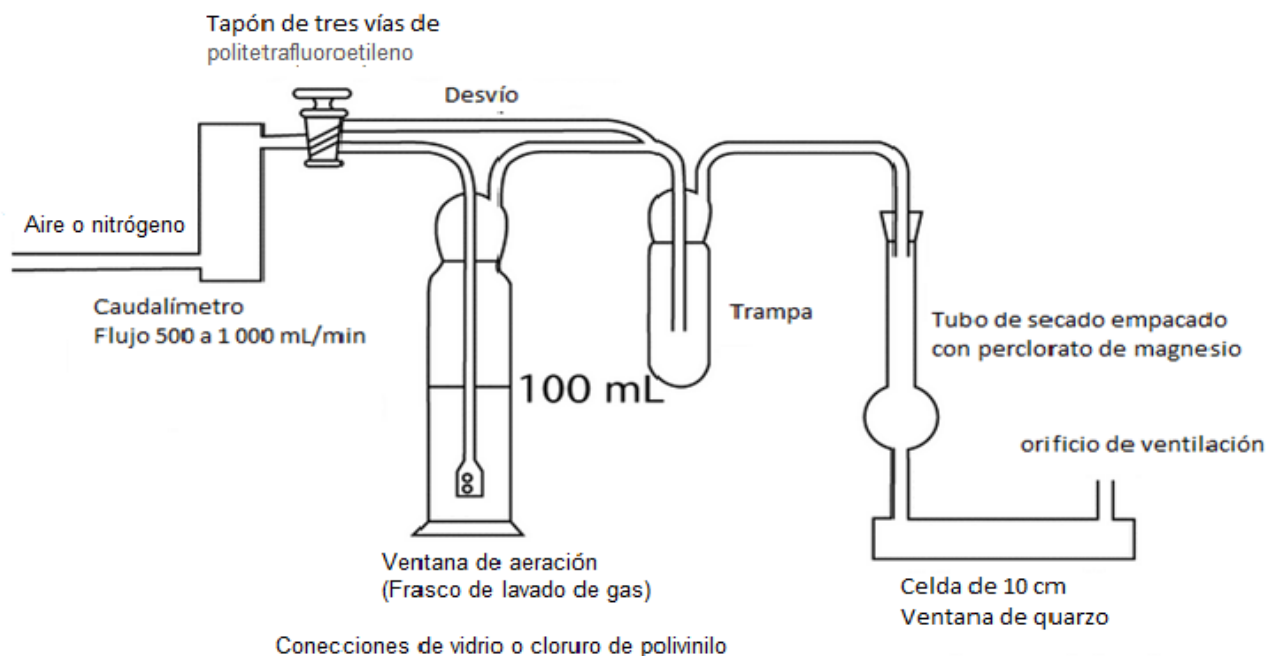


Figura 1. Dispositivo generador de vapor

SOLUCIONES

Solución de permanganato de potasio. Disolver 5 g de permanganato de potasio en 100 mL de agua desionizada.

Solución de clorhidrato de hidroxilamina. Disolver 10 g de hidroxilamina.HCl en 100 mL de agua desionizada.

Solución de cloruro de estaño. Disolver 10 g de $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ en 20 mL de ácido clorhídrico, y adicionar 80 mL de agua desionizada. Preparar solución fresca cada semana.

Solución concentrada de mercurio. Pesar 68 mg de cloruro de mercurio II (HgCl_2) en un matraz volumétrico de 50 mL, y diluir con ácido sulfúrico 1 N. Esta solución contiene el equivalente de 1 $\mu\text{g/mL}$ de mercurio.

Preparación de referencia de mercurio. Pipetear 2 mL de la solución concentrada de mercurio en un matraz Erlenmeyer de 100 mL, y adicionar 35 mL de agua, 3 mL de ácido sulfúrico y 1 mL de solución de permanganato de potasio. Cubrir el matraz con un vidrio de reloj y llevar a ebullición por algunos segundos, y enfriar a temperatura ambiente.

Preparación de la muestra. A menos que se indique algo diferente en la monografía individual, usar la cantidad en gramos de la sustancia a probar, calculada con la siguiente fórmula:

$$2.0/L$$

Donde:

L = Límite de mercurio, expresado en partes por millón.

Transferir la cantidad calculada de muestra del material a analizar a un matraz Erlenmeyer de 100 mL y adicionar 35 mL de agua; agitar y calentar para facilitar la disolución de la muestra. Agregar 2 gotas de fenolftaleína SI, y neutralizar en caso necesario con hidróxido de sodio 1 N o con ácido sulfúrico 1 N. Adicionar 3 mL de ácido sulfúrico y 1 mL de solución de permanganato de potasio. Cubrir el matraz con un

vidrio de reloj y llevar a ebullición por algunos segundos, y enfriar a temperatura ambiente.

Procedimiento. Ensamblar el dispositivo generador de vapor como se indica en el diagrama, con el contenedor de aireación y la trampa de secado vacíos, y la llave de tres vías en posición de paso.

Conectar el dispositivo a la celda de absorción y ajustar el flujo de nitrógeno de modo tal que durante el análisis de la muestra se obtenga un máximo de señal de modo reproducible, sin que exista un exceso de formación de burbujas. Obtener la línea base del equipo al leer a 253.6 nm.

Tratar la preparación de la muestra y la preparación de referencia de mercurio de manera semejante, como se indica a continuación:

Eliminar el exceso de permanganato por la adición lenta y por goteo de solución de clorhidrato de hidroxilamina, hasta que la solución sea incolora. Inmediatamente transferir de manera total la solución al interior del contenedor para aireación, enjuagando el matraz con un poco de agua, y llevar a 100 mL; adicionar 2 mL de solución de cloruro de estaño e inmediatamente reconectar el contenedor al dispositivo. Mover la llave de tres vías de la posición de paso a la posición de arrastre para permitir que el flujo de nitrógeno acarree los vapores de mercurio a la celda de cuarzo, y se pueda apreciar el pico de absorción y el retorno a la línea base.

Desconectar el contenedor de aireación del dispositivo general y enjuagar con agua después de cada determinación.

Después de corregir las lecturas con un blanco de reactivos, la absorbancia presentada por la muestra no debe ser mayor que la presentada por la solución de referencia.

B) Vapor Frío. Este módulo incluye una celda óptica de cuarzo y un sistema de flujo continuo que permite controlar el flujo de los tres canales de líquido para el análisis de mercurio. Se emplea una solución de cloruro estañoso al 25% (v/v) disuelto en ácido clorhídrico al 20% (v/v) como canal reductor y en el canal ácido se emplea agua desionizada. El gas de arrastre puede ser nitrógeno o argón. Las velocidades de flujo de las soluciones serán las propuestas por el fabricante del equipo.

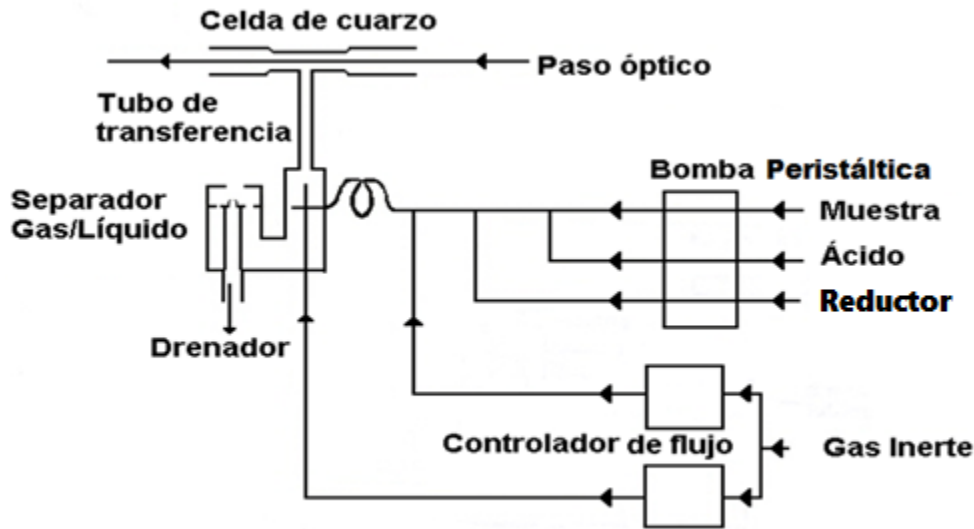


Fig.1. Esquema general para el módulo de Vapor Frío

Reactivos

Solución de cloruro de estaño. Disolver 25 g de $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ en 20 mL de ácido clorhídrico, y adicionar 80 mL de agua desionizada. Preparar solución fresca cada semana.

Solución concentrada de mercurio. Pesar 33.85 mg de cloruro de mercurio II (HgCl_2) en un matraz volumétrico de 25 mL, y diluir con ácido clorhídrico 1 N. Esta solución contiene el equivalente de 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ de mercurio.

Solución de referencia de mercurio. Pipetear 1 mL de la solución concentrada de mercurio en un matraz de 50 mL y llevar a volumen con ácido clorhídrico 1 N.

Preparación de la muestra. A menos que se indique algo diferente en la monografía individual, usar la cantidad en gramos de la sustancia a probar, calculada con la siguiente fórmula:

$$2.0/L$$

Donde:

L = Límite de mercurio, expresado en partes por millón.

Transferir la cantidad calculada de muestra del material a analizar a un matraz Erlenmeyer de 100 mL y adicionar 35 mL de agua y 3 mL de ácido clorhídrico 1 N; agitar y calentar suavemente para facilitar la disolución de la muestra. Transferir a un matraz volumétrico de 100 mL y llevar a volumen con ácido clorhídrico 1 N. Filtrar si es necesario.

Procedimiento. Montar el módulo de vapor frío. Ajustar el flujo de los tres canales de acuerdo a lo recomendado por el proveedor de equipo. Se emplea la solución de cloruro estañoso al 25% (v/v) disuelto en ácido clorhídrico al 20% (v/v) como canal reductor y en el canal ácido se emplea agua desionizada. Realizar la lectura de absorbancia a 253.7 nm tanto de la muestra como de la solución de referencia de mercurio.

Interpretación. La absorbancia presentada por la muestra no debe ser mayor que la presentada por la solución de referencia.