

MERCOSUR/XLIII SGT N° 11/P.RES. N° 09/15

FARMACOPEA MERCOSUR: LIMITES DE METALES PESADOS

VISTO: El Tratado de Asunción, el Protocolo de Ouro Preto y las Resoluciones N° 31/11 y 22/14 del Grupo Mercado Común.

CONSIDERANDO:

Que la Farmacopea MERCOSUR tiene como objetivo establecer los requisitos mínimos de calidad y seguridad de los insumos para la salud, especialmente de los medicamentos, apoyando las acciones de reglamentación sanitaria y promoviendo el desarrollo técnico, científico y tecnológico regional.

Que las especificaciones farmacopeicas establecen, por medio de monografías, requisitos mínimos para el control de seguridad y calidad de los insumos, especialidades farmacéuticas, plantas medicinales y derivados producidos o utilizados en los Estados Partes.

Que las especificaciones farmacopeicas son utilizadas como parámetro para las acciones de vigilancia sanitaria, incluyendo el registro de medicamentos, inspecciones y análisis de laboratorio.

Que la Farmacopea MERCOSUR y la producción de patrones propios de calidad favorecen al desarrollo científico y tecnológico de los Estados Partes, contribuyendo a la disminución de la dependencia de proveedores extranjeros y promoviendo a la industria regional.

Que la Farmacopea MERCOSUR debe ser primordialmente sanitaria, con énfasis en la salud pública, y presentar una metodología analítica accesible a los Estados Partes, buscando su reconocimiento y respetabilidad internacional.

Que el diálogo regulatorio y la integración entre los Estados Partes promueven el acceso de la población a medicamentos con mayor calidad y seguridad.

Que el Acuerdo N° 08/11 de la Reunión de Ministros de Salud del MERCOSUR constituye un marco de referencia para la Farmacopea MERCOSUR.

EL GRUPO MERCADO COMÚN

RESUELVE:

Art. 1 - Aprobar, en el marco de lo establecido en la Resolución GMC N° 22/14, el método general "Farmacopea MERCOSUR: Método General para Límites De Metales Pesados", que consta como Anexo y forma parte de la presente Resolución.

Art. 2 - Los Estados Partes indicarán en el ámbito del SGT N° 11 los organismos nacionales competentes para la implementación de la presente Resolución.

Art. 3 - Esta Resolución deberá ser incorporada al ordenamiento jurídico de los Estados Partes antes de...

XLIII SGT N° 11 – Brasilia, 10/IV/15.

ANEXO

LÍMITES DE METALES PESADOS

Este ensayo se emplea para establecer que el contenido de impurezas metálicas que reaccionan con el ión sulfuro, bajo las condiciones especificadas, no excede el *Límite de metales pesados* especificado en la monografía correspondiente, expresado como porcentaje (en peso) de plomo en la sustancia en ensayo, determinado mediante comparación visual (ver *Comparación visual* en *Consideraciones generales*) con un control preparado a partir de una *Solución estándar de plomo*.

[NOTA: los cationes que generalmente responden a este ensayo son: plomo, mercurio, bismuto, arsénico, antimonio, estaño, cadmio, plata, cobre y molibdeno.] A menos que se especifique de otro modo en la monografía correspondiente, emplear el *Método I*.

Reactivos especiales

Solución madre de nitrato de plomo – Disolver 159,8 mg de nitrato de plomo en 100 ml de agua a la cual se le ha agregado 1 ml de ácido nítrico y diluir a 1 litro con agua. Preparar y almacenar esta solución en envases de vidrio exentos de sales de plomo solubles.

Solución estándar de plomo (10 ppm) - En el día del ensayo, diluir 10,0 ml de *Solución madre de nitrato de plomo* a 100,0 ml con agua. Cada ml de *Solución estándar de plomo (10 ppm)* contiene el equivalente a 10 µg de plomo. Una solución de comparación preparada sobre la base de 100 µl de *Solución estándar de plomo (10 ppm)* por g de muestra contiene el equivalente a 1 ppm de plomo.

[NOTA: siempre que en una monografía individual aparezca la denominación *Solución estándar de plomo* sin ninguna especificación de concentración, se debe emplear la *Solución estándar de plomo (10 ppm)*.]

Método I

Solución reguladora de acetato pH 3,5 – Disolver 50 g de acetato de amonio en 100 ml de ácido clorhídrico 6 M, ajustar a pH 3,5, si fuera necesario, con hidróxido de amonio 6 M o ácido clorhídrico 6 M y diluir con agua a 200 ml.

Solución estándar - Transferir 2,0 ml de *Solución estándar de plomo (10 ppm)*, correspondientes a 20 µg de Pb, a un tubo de Nessler de 50 ml y diluir con agua a 25 ml. Ajustar a pH entre 3,0 y 4,0 con ácido acético 1 M o hidróxido de amonio 6 M, empleando papel indicador de pH, diluir con agua a 40 ml y mezclar.

Solución muestra - Transferir 25 ml de la solución preparada para el ensayo según se indica en la monografía correspondiente a un tubo de Nessler de 50 ml. Alternativamente, cuando se indique en la monografía correspondiente, emplear el volumen de ácido indicado, disolver la cantidad en g de muestra, calculada por la fórmula siguiente:

$$2,0/(1000 \times L)$$

en la cual *L* es el *Límite de metales pesados*, en porcentaje. Diluir a 25 ml con agua y ajustar a pH entre 3,0 y 4,0 con ácido acético 1 M o hidróxido de amonio 6 MN, empleando papel indicador de pH, diluir a 40 ml con agua y mezclar.

Solución control - Transferir 25 ml de una solución preparada según se indica para la *Solución muestra* a un tercer tubo de Nessler de 50 ml y agregar 2,0 ml de *Solución estándar de plomo (10 ppm)*. Ajustar a pH entre 3,0 y 4,0 con ácido acético 1 M o hidróxido de amonio 6 M, empleando papel indicador de pH, diluir a 40 ml con agua y mezclar.

Procedimiento - A cada uno de los tubos que contienen la *Solución estándar*, la *Solución muestra* y la *Solución control*, respectivamente, agregar 1,2 ml de tioacetamida-glicerina básica (SR) y 2 ml de *Solución reguladora de acetato de pH 3,5*, diluir a 50 ml con agua, mezclar, dejar reposar durante 5 minutos y observar longitudinalmente sobre una superficie blanca: el color de la solución obtenida a partir de la *Solución muestra* no debe ser más oscuro que el de la obtenida a partir de la *Solución estándar* y la intensidad del color de la *Solución control* debe ser igual o mayor que la de la *Solución estándar*.

[NOTA: si el color de la *Solución control* es más claro que el de la *Solución estándar*, emplear el *Método II*.]

Método II

[NOTA: este método no determina mercurio.]

Solución reguladora de acetato pH 3,5 – Preparar según se indica en *Método I*.

Solución estándar - Preparar según se indica en *Método I*.

Solución muestra - Emplear una cantidad en g de muestra calculada por la fórmula siguiente:

$$2,0/(1000 \times L)$$

en la cual *L* es el *Límite de metales pesados*, en porcentaje. Transferir la cantidad de muestra pesada a un crisol, agregar suficiente ácido sulfúrico para impregnar la sustancia y someter cuidadosamente a ignición hasta que la sustancia se carbonice por completo. [NOTA: cubrir el crisol parcialmente durante la carbonización.] Agregar a la masa carbonizada 2 ml de ácido nítrico y 5 gotas de ácido sulfúrico y calentar con cuidado hasta que no se desprendan vapores blancos. Someter a ignición, en una mufla, entre 500 y 600 °C, hasta que el residuo carbonoso desaparezca. Dejar enfriar a temperatura ambiente. Agregar 4 ml de ácido clorhídrico 6 M, tapar el crisol y transferir a un baño de vapor durante 15 minutos. Destapar y evaporar lentamente hasta sequedad. Agregar al residuo 1 gota de ácido clorhídrico, 10 ml de agua caliente y digerir durante 2 minutos. Agregar hidróxido de amonio 6 M, gota a gota, hasta que la solución sea alcalina frente al papel de tornasol, diluir a 25 ml con agua

y ajustar a pH entre 3,0 y 4,0 con ácido acético 1 M empleando papel indicador de pH de intervalo estrecho.

Filtrar, si fuera necesario, lavar el crisol y el filtro con 10 ml de agua, combinar el filtrado y el agua de lavado en un tubo de Nessler de 50 ml, diluir a 40 ml con agua y mezclar.

Solución control - Transferir 25 ml de una solución preparada según se indica para la Solución muestra a un tercer tubo de Nessler de 50 ml y agregar 2,0 ml de Solución estándar de plomo (10 ppm). Ajustar a pH entre 3,0 y 4,0 con ácido acético 1 M o hidróxido de amonio 6 M, empleando papel indicador de pH, diluir a 40 ml con agua y mezclar.

Procedimiento - A cada uno de los tubos que contienen la Solución estándar, la Solución muestra y la Solución control, respectivamente, agregar 1,2 ml de tioacetamida-glicerina básica (SR) y 2 ml de Solución reguladora de acetato pH 3,5, diluir a 50 ml con agua, mezclar, dejar reposar durante 5 minutos y observar longitudinalmente sobre una superficie blanca: el color de la solución obtenida a partir de la Solución muestra no debe ser más oscuro que el de la solución obtenida a partir de la Solución estándar.

[NOTA: si el color de la *Solución control* es más claro que el de la *Solución estándar*, emplear el *Método III*.]

Método III

Solución reguladora de acetato pH 3,5 – Preparar según se indica en Método I.

Solución estándar - Transferir una mezcla de 8 ml de ácido sulfúrico y 10 ml de ácido nítrico a un matraz de Kjeldahl de 100 ml. Agregar un volumen adicional de ácido nítrico igual al agregado a la *Solución muestra*. Calentar la solución hasta desprendimiento de vapores densos y blancos, enfriar y agregar con cuidado 10 ml de agua. Si se empleó peróxido de hidrógeno al 30 % al tratar la *Solución muestra*, agregar el mismo volumen de peróxido de hidrógeno y calentar a ebullición suavemente hasta que se desprendan vapores densos y blancos. Enfriar a temperatura ambiente, agregar con cuidado 5 ml de agua, mezclar y calentar a ebullición suavemente hasta la producción de vapores blancos y obtener un volumen de 2 a 3 ml. Enfriar, diluir con cuidado con 2 a 5 ml de agua, agregar 2,0 ml de *Solución estándar de plomo (10 ppm)*, correspondientes a 20 µg de Pb, y mezclar. Transferir a un tubo de Nessler de 50 ml, lavar el matraz con agua, agregando los lavados al tubo hasta completar un volumen de 25 ml y mezclar.

Solución muestra – A no ser que se indique de otra forma en la monografía individual usar una cantidad de la sustancia, en g, calculada por la siguiente fórmula:

$$2,0/(1000 \times L)$$

En donde L es el límite de Metales pesados, como porcentaje.

- *Si la sustancia es sólida* - Transferir la cantidad de muestra especificada en la monografía correspondiente a un matraz de Kjeldahl de 100 ml.

[NOTA: emplear un matraz de 300 ml si la reacción genera espuma en exceso.] Inclinar el matraz a 45° y agregar, con cuidado, cantidad suficiente de una mezcla de 8 ml de ácido sulfúrico y 10 ml de ácido nítrico para impregnar la muestra. Calentar suavemente hasta que la reacción comience, dejar que la reacción disminuya y agregar porciones adicionales de la misma mezcla hasta un volumen final de 18 ml. Calentar suavemente a ebullición hasta que la solución se oscurezca. Enfriar a temperatura ambiente, agregar 2 ml de ácido nítrico y calentar nuevamente hasta que la solución se oscurezca.

Continuar calentando luego del agregado de ácido nítrico hasta que la mezcla no presente oscurecimiento. Luego calentar fuertemente hasta la producción de vapores densos y blancos. Enfriar, agregar con cuidado 5 ml de agua, calentar suavemente a ebullición hasta la producción de vapores densos, blancos y continuar calentando hasta que el volumen se reduzca a unos pocos ml. Enfriar a temperatura ambiente, agregar con cuidado 5 ml de agua y examinar el color de la solución. Si el color es amarillo, agregar con cuidado 1 ml de peróxido de hidrógeno al 30 % y nuevamente evaporar hasta la producción de vapores blancos y obtener un volumen de 2 a 3 ml. Si la solución sigue siendo amarilla, agregar 5 ml de agua y repetir el tratamiento con peróxido de hidrógeno. Enfriar, diluir con cuidado con 2 a 5 ml de agua, lavar y transferir a un tubo de Nessler de 50 ml, teniendo cuidado que el volumen total no exceda los 25 ml.

- *Si la sustancia es líquida* - Transferir la cantidad de muestra especificada en la monografía correspondiente a un matraz de Kjeldahl de 100 ml.

[NOTA: emplear un matraz de 300 ml si la reacción genera espuma en exceso.] Inclinar el matraz a 45° y agregar, con cuidado, unos pocos ml de una mezcla de 8 ml de ácido sulfúrico y 10 ml de ácido nítrico. Calentar suavemente hasta que la reacción comience, dejar que la reacción disminuya y proceder según se indica en Si la sustancia es un sólido, comenzando donde dice "agregar porciones adicionales de la misma mezcla hasta un volumen final de 18 ml...".

Solución control- Proceder con la digestión, usando la misma cantidad de muestra y el mismo procedimiento, según se indica en el párrafo *Si la sustancia es un sólido* en la sección *Preparación de muestra*, hasta el paso "enfriar a temperatura ambiente, agregar con cuidado 5 ml de agua y examinar el color de la solución". Agregar 2 mL de la Solución estándar de plomo 20 ug y mezclar. Transferir a un tubo Nessler de 50 mL, enjuagar el matraz con agua agregando los enjuagues al tubo hasta obtener un volumen de 25 mL y mezclar.

[NOTA: si el color de la *Solución control* es más claro que el de la *Solución estándar*, emplear otro Método]

Procedimiento - Tratar la Solución muestra y la Solución estándar del siguiente modo: ajustar a pH entre 3,0 y 4,0, empleando papel indicador de pH de intervalo estrecho, con hidróxido de amonio (puede emplearse una solución de amoníaco diluido, cuando el intervalo especificado es estrecho), agregar agua hasta 40 ml y mezclar. Agregar a cada tubo 1,2 ml de tioacetamida-glicerina básica (SR) y 2 ml de *Solución reguladora de acetato pH 3,5*, diluir a 50 ml con agua, mezclar, dejar reposar durante 5 minutos y observar longitudinalmente sobre una superficie blanca: el color de la *Solución muestra* no debe ser más oscuro que el de la *Solución estándar*.