

FARMACOPEIA MERCOSUL: LIMITES DE METAIS PESADOS

TENDO EM VISTA: O Tratado de Assunção, o Protocolo de Ouro Preto e as Resoluções Nº 31/11 e 22/14 do Grupo Mercado Comum.

CONSIDERANDO:

Que a Farmacopeia MERCOSUL tem como objetivo estabelecer requisitos mínimos de qualidade e segurança dos insumos para a saúde, especialmente dos medicamentos, apoiando as ações de regulação sanitária e promovendo o desenvolvimento técnico, científico e tecnológico regional.

Que as especificações farmacopeicas estabelecem, por meio de monografias, requisitos mínimos para o controle de segurança e qualidade dos insumos, especialidades farmacêuticas, plantas medicinais e derivados produzidos ou utilizados nos Estados Partes.

Que as especificações farmacopeicas são utilizadas como parâmetro para as ações de vigilância sanitária, incluindo o registro de medicamentos, inspeções e análises laboratoriais.

Que a Farmacopeia MERCOSUL e a produção de padrões próprios de qualidade favorecem o desenvolvimento científico e tecnológico dos Estados Partes, contribuindo para a diminuição da dependência de fornecedores estrangeiros e promovendo a indústria regional.

Que a Farmacopeia MERCOSUL deve ser primordialmente sanitária, com foco na saúde pública, e apresentar uma metodologia analítica acessível aos Estados Partes, buscando seu reconhecimento e respeitabilidade internacional.

Que o diálogo regulatório e a integração entre os Estados Partes promovem o acesso da população a medicamentos com maior qualidade e segurança.

Que o Acordo Nº 08/11 da Reunião de Ministros de Saúde do MERCOSUL constitui um marco de referência para a Farmacopeia MERCOSUL.

**O GRUPO MERCADO COMUM
RESOLVE:**

Art. 1º - Aprovar, no marco do estabelecido na Resolução GMC Nº 22/14, a monografia “Farmacopeia MERCOSUL: Limites de Metais Pesados”, que consta como Anexo e faz parte da presente Resolução.

Art. 2º - Os Estados Partes indicarão, no âmbito do SGT Nº 11, os organismos nacionais competentes para a implementação da presente Resolução.

Art. 3º - Esta Resolução deverá ser incorporada ao ordenamento jurídico dos Estados Partes antes de...

XLIII SGT Nº 11 – Brasília, 10/IV/15.

ANEXO

LIMITES DE METAIS PESADOS

Este ensaio é empregado para verificar que o teor de impurezas metálicas que reagem com o íon sulfeto, em condições específicas, não excede o *Limite de metais pesados* especificados na monografia individual, expresso como uma porcentagem (em peso), de chumbo, na substância em ensaio, determinado por comparação visual (ver *Comparação visual* em Considerações gerais) com um controle preparado a partir de uma *Solução padrão de chumbo*.

[NOTA: os cátions que geralmente respondem a este ensaio são: chumbo, mercúrio, bismuto, arsênio, antimônio, estanho, cádmio, prata, cobre e molibdênio]. A não ser que se especifique de outro modo na monografia individual, utilizar o *Método I*.

Reagentes especiais

Solução estoque de nitrato de chumbo- Dissolver 159,8 mg de nitrato de chumbo em 100 ml de água adicionada de 1 ml de ácido nítrico e diluir a 1 litro com água. Preparar e estocar essa solução em recipientes de vidro isentos de sais solúveis de chumbo.

Solução padrão de chumbo (10 ppm) - no dia do uso, diluir 10 mL da *Solução estoque de nitrato de chumbo* para 100 mL com água. Cada mililitro dessa solução contém equivalente a 10 µg de chumbo. Uma solução de comparação preparada utilizando 100 µl de *Solução padrão de chumbo (10 ppm)* para cada g de amostra, contém equivalente a 1 ppm de chumbo.

[NOTA: sempre que numa monografia individual apresente a denominação *Solução padrão de chumbo* sem nenhuma especificação de concentração, deve-se empregar a *Solução padrão de chumbo (10 ppm)*.]

Método I

Solução tampão de acetato pH 3,5 – Dissolver 50 g de acetato de amônio em 100 ml de ácido clorídrico 6 M, ajustar a pH 3,5, se for necessário, com hidróxido de amônio 6 M ou ácido clorídrico 6 M e diluir com água a 200 ml.

Solução padrão- Transferir 2,0 ml de *Solução padrão de chumbo (10 ppm)*, contendo 20 µg de Pb, para um tubo de Nessler de 50 ml e diluir com água a 25 ml. Ajustar o pH para 3,0 a 4,0 com ácido acético 1 M ou hidróxido de amônio 6 M, empregando papel indicador de pH, diluir com água a 40 ml e homogeneizar.

Solução amostra- Transferir 25 ml da solução preparada para o ensaio conforme indicado na monografia individual para tubo de Nessler de 50 ml. Alternativamente, quando se indique na monografia individual, empregar o volume de ácido indicado, dissolver a quantidade em g de amostra, calculada pela fórmula abaixo:

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

onde L é o Limite de metais pesados, em porcentagem. Diluir a 25 ml com água e ajustar para pH entre 3,0 a 4,0 com ácido acético 1 M ou hidróxido de amônio 6 M, empregando papel indicador de pH, diluir a 40 ml com água e homogeneizar.

Solução controle - Transferir 25 ml da solução preparada conforme indicado para a *Solução amostra* para um terceiro tubo de Nessler de 50 ml e adicionar 2,0 ml de *Solução padrão de chumbo (10 ppm)*. Ajustar para pH entre 3,0 a 4,0 com ácido acético 1 M ou hidróxido de amônio 6 M, empregando papel indicador de pH, diluir a 40 ml com água e homogeneizar.

Procedimento - A cada um dos tubos que contêm a *Solução padrão*, a *Solução amostra* e a *Solução controle*, respectivamente, adicionar 1,2 ml de tioacetamida-glicerina básica (SR) e 2 ml de *Solução tampão de acetato de pH 3,5*, diluir a 50 ml com água, homogeneizar, deixar em repouso por 5 minutos e observar longitudinalmente sobre uma superfície branca: a cor da solução obtida a partir da *Solução amostra* não deve ser mais escura que a obtida a partir da *Solução padrão* e a intensidade de cor da *Solução controle* deve ser igual ou maior que a da *Solução padrão*.

[NOTA: se a cor da *Solução controle* é mais clara que a da *Solução padrão*, empregar o *Método II*.]

Método II

[NOTA: este método não determina mercúrio.]

Solução tampão de acetato pH 3,5 – Preparar conforme indicado em *Método I*.

Solução padrão - Preparar conforme indicado em *Método I*.

Solução amostra - Empregar uma quantidade em g de amostra calculada pela fórmula abaixo:

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

onde L é o Limite de metais pesados, em porcentagem. Transferir a quantidade de amostra pesada para um cadinho, adicionar quantidade de ácido sulfúrico para molhar a substância e submeter cuidadosamente à ignição até que a substância se carbonize por completo. [NOTA: cobrir o cadinho parcialmente durante a carbonização.] Adicionar à massa carbonizada 2 ml de ácido nítrico e 5 gotas de ácido sulfúrico e aquecer, com cuidado, até que não se desprendam mais vapores brancos. Submeter à ignição, em mufla, entre 500 e 600 °C, até completa combustão do carbono. Deixar esfriar à temperatura ambiente. Adicionar 4 ml de ácido clorídrico 6 M, tampar o cadinho e manter em banho-maria durante 15 minutos. Retirar a tampa do cadinho e evaporar lentamente até secura. Adicionar ao resíduo obtido 1

gota de ácido clorídrico, 10 ml de água quente e digerir em banho-maria durante 2 minutos. Adicionar hidróxido de amônio 6 M, gota a gota, até que a solução torne-se alcalina ao papel de tornassol, diluir a 25 ml com água e ajustar para pH entre 3,0 a 4,0 com ácido acético 1 M empregando papel indicador de pH de intervalo estreito. Filtrar, se necessário, lavar o cadinho e o filtro com 10 ml de água, combinar o filtrado e a água de lavagem em um tubo de Nessler de 50 ml, diluir a 40 ml com água e homogeneizar.

Solução controle - Transferir 25 ml da solução preparada conforme indicado para a *Solução amostra* para um terceiro tubo de Nessler de 50 ml e adicionar 2,0 ml de *Solução padrão de chumbo (10 ppm)*. Ajustar para pH entre 3,0 a 4,0 com ácido acético 1 M ou hidróxido de amônio 6 M, empregando papel indicador de pH, diluir a 40 ml com água e homogeneizar.

Procedimento - A cada um dos tubos que contém a *Solução padrão*, a *Solução amostra* e a *Solução controle*, respectivamente, adicionar 1,2 ml de tioacetamida-glicerina básica (SR) e 2 ml de *Solução tampão de acetato pH 3,5*, diluir a 50 ml com água, homogeneizar, deixar em repouso durante 5 minutos e observar longitudinalmente sobre uma superfície branca: a solução obtida a partir da *Solução amostra* não deve ser mais escura que a solução obtida a partir da *Solução padrão*.

[NOTA: se a solução controlada é mais clara que a solução padrão, empregar o Método III.]

Método III

Solução tampão de acetato pH 3,5 - Preparar conforme indicado em Método I.

Solução padrão - Transferir a mistura de 8 ml de ácido sulfúrico e 10 ml de ácido nítrico para um frasco de Kjeldahl de 100 ml. Adicionar um volume adicional de ácido nítrico igual ao adicionado na *Solução amostra*. Aquecer a solução até desprendimento de vapores densos e brancos, esfriar e adicionar com cuidado 10 ml de água. Se for utilizado peróxido de hidrogênio a 30% para tratar a *Solução amostra*, adicionar o mesmo volume de peróxido de hidrogênio e aquecer suavemente à ebulição até que se desprendam vapores densos e brancos. Esfriar à temperatura ambiente, adicionar cuidadosamente 5 ml de água, homogeneizar e aquecer suavemente à ebulição até a produção de vapores brancos e obter um volume de 2 a 3 ml. Esfriar, diluir cuidadosamente com 2 a 5 ml de água, adicionar 2,0 ml de *Solução padrão de chumbo (10 ppm)*, correspondente a 20 µg de Pb, e homogeneizar. Transferir para um tubo de Nessler de 50 ml, lavar o frasco com água, adicionando as águas de lavagem ao tubo até completar um volume de 25 ml e homogeneizar.

Solução amostra - Não ser que se especifique de outro modo na monografia individual, usar uma quantidade da substância, em g, calculada pela fórmula abaixo:

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

onde L é o limite de metais pesados, em porcentagem.

- *Se a substância for sólida* - Transferir a quantidade de amostra especificada na monografia individual para um frasco de Kjeldahl de 100 ml.

[NOTA: empregar um frasco de 300 ml se a reação formar espuma em excesso.] Inclinar o frasco a 45° e adicionar, cuidadosamente, quantidade suficiente de uma mistura de 8 ml de ácido sulfúrico e 10 ml de ácido nítrico para molhar a amostra. Aquecer suavemente até que a reação comece, deixar que a reação diminua e adicionar porções da mesma mistura até um volume final de 18 ml. Aquecer suavemente à ebulição até que a solução escureça. Esfriar à temperatura ambiente, adicionar 2 ml de ácido nítrico e aquecer novamente até que a solução escureça. Continuar aquecendo, em seguida adicionar ácido nítrico até que a mistura não apresente escurecimento. Em seguida aquecer fortemente até a produção de vapores densos e brancos. Esfriar, adicionar cuidadosamente 5 ml de água, aquecer suavemente à ebulição até a produção de vapores densos, branco e continuar aquecendo até que o volume se reduza a alguns ml. Esfriar à temperatura ambiente, adicionar cuidadosamente 5 ml de água e observar a cor da solução. Se a cor é amarela, adicionar cuidadosamente 1 ml de peróxido de hidrogênio a 30% e novamente evaporar até a produção de vapores branco e obter um volume de 2 a 3 ml. Se a solução permanecer amarela, adicionar 5 ml de água e repetir o tratamento com peróxido de hidrogênio. Esfriar, diluir cuidadosamente com 2 a 5 ml de água, lavar e transferir para um tubo de Nessler de 50 ml, tendo cuidado para que o volume total não exceda os 25 ml.

- *Se a substância for líquida* - Transferir a quantidade de amostra especificada na monografia individual para um frasco de Kjeldahl de 100 ml.

[NOTA: empregar um frasco de 300 ml se a reação formar espuma em excesso.] Inclinar o frasco a 45° e adicionar, cuidadosamente, alguns ml de uma mistura de 8 ml de ácido sulfúrico e 10 ml de ácido nítrico. Aquecer suavemente até que a reação comece, deixar que a reação diminua e proceder conforme indicado em *Se a substância for sólida*, iniciando onde se diz "adicionar porções da mesma mistura até um volume final de 18 ml...".

Solução controle - Proceder com a digestão, usando a mesma quantidade de amostra e o mesmo procedimento, conforme indicado no parágrafo *Se a substância for sólida* no item *Preparação de amostra*, até a etapa "Esfriar à temperatura ambiente, adicionar cuidadosamente 5 ml de água e observar a cor da solução". Adicionar 2 mL da *Solução padrão de chumbo* (20 µg) e homogeneizar. Transferir para um tubo Nessler de 50 mL, lavar o frasco com água, adicionando as águas de lavagem ao tubo, até obter um volume de 25 mL e homogeneizar.

[NOTA: se a cor da *Solução controle* é mais clara que a da *Solução padrão*, empregar outro Método.]

Procedimento - Tratar a *Solução amostra* e a *Solução padrão* do seguinte modo: ajustar para pH entre 3,0 a 4,0, empregando papel indicador de pH de intervalo estreito, com hidróxido de amônio (pode ser utilizado uma solução de amônia diluída, quando o intervalo especificado for estreito), adicionar água até 40 ml e homogeneizar. Adicionar a cada tubo 1,2 ml de tioacetamida-glicerina básica (SR) e 2 ml de *Solução tampão de acetato pH 3,5*, diluir a 50 ml com água, homogeneizar, deixar em repouso durante 5 minutos e observar longitudinalmente sobre uma superfície branca: a *Solução amostra* não deve ser mais escura que a *Solução padrão*.