

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

ESTUDIO COMPARATIVO DEL TRATAMIENTO DE MUESTRAS  
EN LA DETERMINACIÓN FARMACOPEÍCA “LÍMITE DE  
METALES PESADOS”, CON EL FIN DE ELABORAR UNA  
PROPUESTA A LA FARMACOPEA DE LOS ESTADOS UNIDOS  
MEXICANOS (FEUM).

T E S I S  
M A N C O M U N A D A

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:  
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA  
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

P R E S E N T A N:

KARINA AGUILAR ORTIZ  
DAVID REYES LÓPEZ

MÉXICO, D.F.

2006



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Estudio comparativo del tratamiento de muestras en la determinación Farmacopeica "Límite de Metales Pesados", con el fin de elaborar una propuesta a la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM).

Jurado Asignado:

Presidente: **Isaura Luisa Carrera García.**

Vocal: **María Teresa Buentello Rodríguez.**

Secretario: **Honorio Fuentes Sixtos.**

1er Suplente: **María de los Dolores Campos Echeverría.**

2do Suplente: **Natividad García Escamilla.**

Tema Desarrollado en el Laboratorio 1E Departamento de Farmacia y en el Departamento de Control Analítico; Facultad de Química, UNAM.

Asesor:

QFB Isaura Carrera García

Sustentantes:

Aguilar Ortiz Karina

Reyes López David

Agradecemos al Colegio de Profesores de la Facultad de Química, UNAM y a la sección 024 de las Asociaciones Autónomas del Personal Académico de la Universidad Nacional Autónoma de México, el apoyo proporcionado para la realización de este trabajo, a través de la cátedra “Fernando González Vargas”.

Agradecimientos.

De manera muy especial agradecemos a nuestra asesora Isaura Luisa Carrera García no solo por aceptar dirigir este trabajo, sino por ser nuestra guía y maestra en el área de análisis farmacéutico.

A las maestras del Departamento de Control Analítico, que durante el desarrollo de nuestra tesis nos ayudaron a aprender y descubrir tantas maravillas.

Al Laboratorio de Control Analítico y Laboratorio 1-f de la Facultad de Química de la UNAM por facilitarnos las instalaciones y el equipo necesario para realizar el presente trabajo.

Al laboratorio Kener que nos proporcionó la materia prima para el desarrollo de este trabajo.

A mi Papá y Mamá (Luis y Gloria):

Por darme la vida, enseñarme lo que significa la perseverancia, por ayudarme y apoyarme en todo momento dándome la oportunidad de estudiar esta carrera, permitiéndome seguir adelante y cumplir mis metas.

Andrea (aka “Mupet”):

Por ser mi compañera en mi juventud y enseñarme que no todo en la vida es recto y cuadrado.

A Karina:

Por llenar ese espacio en mi vida con amor y alegría, por estar a mi lado siempre, y por apoyarme para tomar las decisiones correctas.

A mis padres (Martha e Ignacio): por el apoyo que me han brindado, pero sobre todo por confiar en mí.

A mis hermanos: Por servirme de ejemplo para alcanzar mi objetivo.

## ÍNDICE

Introducción	1
Prólogo	1
Resumen	2
Planteamiento del Problema	3
Antecedentes	
Impurezas	4
Impurezas Orgánicas	5
Impurezas Inorgánicas	6
Residuos de Solventes	6
Impurezas Relacionadas con la Formulación	7
Pruebas Límite	7
Residuo de la Ignición	8
Prueba Límite de Metales Pesados	8
Metales Pesados	9
Reacciones de Precipitación	11
Validación	12
Objetivos	15
Hipótesis	15
Justificación	15
Alcance	15
Metodología	
Revisión Bibliográfica	16
Trabajo Experimental	
Realización de Mezclas Patrón	17
Valoración de Mezclas Patrón, empleando Ditizona	20
Realización de la Metodología reportada en USP29	24
Comprobar Metodología de USP29	25
Comprobar posible errores en la metodología	25
Verificar influencia del pH en la formación del precipitado	29
Realización de la "PROPUESTA", empleando Metronidazol	30
Realización de la prueba límite de Metales Pesados Método I, en los casos que se indique en sus monografías individuales en FEUM	32
Realización de la Prueba de Metales Pesados para Ácido Cítrico	33
Metodología a emplear	34
Resultados	37
Análisis de Resultados	40
Conclusiones	40
Recomendaciones	41
Anexos	
I. Formato de Comentarios a la Comisión Permanente de la FEUM	43
II. Valoración de Plomo empleando Ditizona	44
III. Diagramas de Flujo.	
Valoración de las Mezclas Patrón	47

Realización de la Prueba Límite: Metales Pesados, Método II, de acuerdo a lo descrito en USP 29, para las materias primas Etilcelulosa y Naproxeno.	48
Diagrama Para Probar la Metodología de la prueba límite de Metales Pesados Método II USP 29.	50
Diagrama de trabajo para comprobar posibles errores en la metodología para determinar la cantidad de Metales Pesados.	52
Diagrama de flujo para verificar la influencia del pH en la formación del precipitado durante la prueba límite de metales pesados.	57
Diagrama de la “PROPUESTA” empleando como materia prima Metronidazol.	58
Realización de la Prueba Límite: Metales Pesados, Método I, para las materias primas: Acetazolamida, Etilcelulosa y Naproxeno.	60
Realización de la Prueba Límite: Metales Pesados, Método I, para Ácido Cítrico.	62
IV. Informe de Ensayo de Absorción Atómica	63
V. Resultados para la Prueba de Metales Pesados de las Materias Primas empleadas.	
VI. Soluciones	66
VII. Propiedades de los Reactivos utilizados en la precipitación.	70
Información General sobre Materias Primas	72
Glosario	75
Informe de Calibración de Balanzas	77
Bibliografía	82

## *Introducción*

El propósito de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM) es promover la Salud Pública precisando las especificaciones, tolerancias y procedimientos de los medicamentos y sus materias primas utilizadas en México, en especial los incluidos en el Cuadro Básico, apoyando las acciones de regulación sanitaria en el área de medicamentos. Por lo tanto, los productos de fabricación nacional así como los de importación deben cumplir con lo establecido en la FEUM (en este sentido la Farmacopea Mexicana es la norma de calidad para medicamentos y materias primas).

Esto se logra mediante el establecimiento de normas reconocidas que son utilizadas por profesionales de la salud en diversos lugares: fábrica o laboratorio de medicamentos o productos biológicos para uso humano y sus materias primas; laboratorio de control químico, biológico, farmacéutico o de toxicología, para el estudio, experimentación de medicamentos y sus materias primas, o auxiliar de la regulación sanitaria; y/o laboratorio que realice estudios de pruebas de intercambiabilidad *in vitro* o *in vivo*.

## *Prólogo*

En México la referencia oficial para el análisis de aditivos, fármacos y medicamentos es la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM). La Secretaría de Salud a través de la Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, es la responsable de su elaboración. Esta comisión se encuentra integrada por representantes del sector salud, de instituciones académicas y de asociaciones profesionales, y cuenta con la participación de expertos en las diferentes áreas que se contemplan en el documento.

Aun cuando se realiza una revisión continua de la publicación, se requiere de la participación de todos los usuarios para mejorarla, por ello la misma FEUM solicita que los profesionales informen sobre posibles errores o imprecisiones que pueda tener la publicación, para corregirlos y con ello lograr tener un mejor documento (Anexo I).

La participación de la comunidad farmacéutica en la elaboración de propuestas, probadas y validadas es de suma importancia para enriquecer la publicación.

En este trabajo se plantea una metodología para determinar los metales pesados, como impureza, en el análisis de fármacos y aditivos farmacopeicos.

## *Resumen*

El trabajo se enfoca en la prueba límite de Metales Pesados descrita en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. En primer lugar, se llevó a cabo un trabajo de revisión bibliográfica con la finalidad de encontrar diferencias experimentales presentadas en las metodologías propuestas por la FEUM y la USP, tanto en fármacos como aditivos. Una vez concluido lo anterior, y de acuerdo con el enfoque desarrollado, se planteó la “PROPUESTA” de emplear el residuo obtenido en la prueba farmacopeica “Residuo de la Ignición”, como muestra para continuar con la “Prueba Límite de Metales Pesados”. De manera paralela se verifica la trascendencia de la solubilidad de las muestras, así como las posibles interferencias, debido a sus propiedades fisicoquímicas en el método I de la prueba de metales pesados.

El trabajo contempla tres apartados generales. En el primero se realiza una revisión bibliográfica de las monografías para cotejar las metodologías presentadas en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM) y en la United States Pharmacopoeia (USP), para señalar aquellas materias primas que presenten diferencias. Se elaboró un listado de las materias primas con estas características y se solicitaron donaciones a los laboratorios farmacéuticos para poder llevar a cabo el trabajo experimental.

En el segundo apartado se realizan las pruebas límites de metales pesados en muestras “donadas”, para conocer las limitaciones y/o problemas que se pueden presentar en las mismas, tal y como lo indica la monografía individual de las materias primas, según cada publicación, y se diseñó y estandarizó la “PROPUESTA” (emplear el residuo de la ignición), se identificaron los puntos críticos para controlarlos y minimizar los posibles errores que afectarían el resultado de la determinación.

Por último, la investigación se enfocó a probar de manera experimental la propuesta desarrollada; se emplearon seis materias primas donadas. Se verificó que la prueba del residuo de la ignición cumpliera con los límites establecidos en las monografías individuales para asegurar que en estos casos específicos aplica la “PROPUESTA”.

La obtención de resultados confiables permiten recomendar a los laboratorios farmacéuticos que manejan materias primas cuya monografía incluye la prueba límite Residuo de la Ignición y la determinación del límite de Metales Pesados por método II, que se utilice la metodología “PROPUESTA” y que la información de los resultados la remitan a la Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, para contribuir a enriquecer el documento.

## *Planteamiento del Problema*

El método general de análisis farmacopeico “Prueba Límite de Metales Pesados” (MGA 0561) establece tres métodos diferentes, según el tipo de muestra. El método II contempla la destrucción de la muestra, operación que también se realiza utilizando un método similar en la determinación del Residuo de la Ignición. La “PROPUESTA” planteada tiene la intención de reducir los costos de análisis, al mismo tiempo que se generan menos residuos durante la determinación de la cantidad de metales pesados en una muestra, ya que esperamos poder emplear el residuo de la prueba límite Residuo de la Ignición para poder continuar con la prueba de Metales Pesados.

## *Antecedentes*

La Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos establece los requerimientos mínimos de calidad que deben satisfacer los medicamentos y sus insumos tanto de fabricación nacional como los importados que se comercializan en México. En las monografías se incluyen las pruebas que se deben realizar a los aditivos, fármacos y producto terminados. Estas pruebas se agrupan en ensayos de Descripción; ensayos de Identificación; Determinación de Impurezas; Caracterización Fisicoquímica; y Valoración.

### **Impurezas**

Se considera impurezas a los contaminantes adicionados que se encuentran dentro de un material, y que no forman parte de su composición química. Pueden ser naturales o se pueden generar durante el proceso de síntesis del producto químico.

La cantidad de impurezas generalmente se define en términos relativos. Las diferentes farmacopeas, como la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM), la United States Pharmacopea (USP), establecen los límites permitidos de impurezas presentes en fármacos, aditivos y medicamentos. En los medicamentos (formas farmacéuticas) pueden presentarse dos tipos de impurezas: aquellas asociadas con el principio activo, y las relacionadas con el proceso de fabricación.

En la FEUM se incluyen los límites de sustancias extrañas en niveles que sean aceptados bajo las condiciones normales de uso y las pruebas para determinarlos. Aunque el objetivo principal de la FEUM es darle al usuario de medicamentos la garantía de calidad de los productos que define, es imposible incluir en cada monografía una prueba para cada impureza o adulterante que pueda estar presente (metales, penicilina, contaminación cruzada, contaminación microbiana, sustancias extrañas, entre otros). Por lo tanto, cuando los resultados de una prueba demuestran la presencia de impurezas o contaminación microbiana en concentraciones peligrosas u objetables por alguna razón, se pueden citar esos resultados para impugnar la calidad del producto.

Las impurezas asociadas a los fármacos se pueden clasificar en tres categorías:

- Impurezas orgánicas (relacionadas con el proceso del fármaco)
- Impurezas inorgánicas
- Solventes residuales.

## **Impurezas Orgánicas**

Las impurezas orgánicas pueden formarse durante el proceso de manufactura y/o almacenamiento de un nuevo fármaco. Estas pueden estar o no identificadas, ser volátiles o no volátiles, e incluyen:

### ***Materiales iniciales o intermediarios.***

Estas son las impurezas más comunes en los principios activos a menos que se controle cada paso involucrado en la síntesis. Aunque el producto final es tratado con solventes, siempre existe la posibilidad de tener materiales iniciales residuales que no se eliminan completamente en la purificación.

### ***Subproductos***

En la síntesis orgánica, es difícil obtener un producto final con el 100% de rendimiento; siempre existe la posibilidad de tener subproductos.

### ***Productos de degradación.***

Las impurezas también pueden formarse por degradación del producto final, estos pueden generarse durante el almacenamiento o con el paso de los años.

### ***Reactivos, ligandos, y catalizadores.***

Estos productos son las impurezas menos comunes, a pesar de ello, en algunos casos suelen representar un problema como impureza del fármaco.

En general, los principios activos pueden contener todos los tipos de impurezas orgánicas mencionadas a niveles que varían de lo insignificante a lo significativo.

### ***Impurezas enantioméricas***

En los principios activos que están conformados por un solo isómero pueden presentarse impurezas enantioméricas. La forma enantiomérica de un fármaco quiral se considera como una entidad química perfeccionada que puede ofrecer mejoras farmacológicas y un índice terapéutico incrementado con menos reacciones adversas.

### **Impurezas Inorgánicas**

Las impurezas inorgánicas pueden resultar del proceso de manufactura. Generalmente son conocidas e identificadas, estas incluyen:

#### ***Reactivos, ligantes y catalizadores.***

Las posibilidades de tener estas impurezas son raras. Es necesario que los productores pongan especial atención al proceso de manufactura del fármaco.

#### ***Metales pesados u otros metales residuales***

La fuente principal de los metales pesados es el agua utilizada durante el proceso y los reactores (si se emplean reactores de acero inoxidable), donde se emplea una reacción de acidificación o hidrólisis ácida. Estas impurezas pueden ser controladas fácilmente empleando agua destilada y reactores con tubos de vidrio.

#### ***Otros materiales (p.e. residuos de filtros, carbón)***

Los filtros o auxiliares de filtros como las bolsas de centrifugadoras se emplean rutinariamente en el proceso de manufactura de fármacos a partir de plantas, y, en muchos casos, también se utiliza carbón activado. El monitoreo continuo de fibras y partículas negras en los fármacos es esencial para evitar estos contaminantes.

### **Residuos de Solventes.**

Los solventes son líquidos orgánicos o inorgánicos empleados como vehículos para la preparación de soluciones o suspensiones en la síntesis de un nuevo fármaco. Dado que éstos son generalmente de toxicidad conocida, la selección de controles apropiados es fácilmente realizable. [4]

## **Impurezas Relacionadas con la Formulación.**

Los principios activos de fármacos pueden contener impurezas debidas a su formulación, éstas se pueden clasificar como:

- a) Relacionadas con la metodología. Son aquellas que se presentan durante la producción de los principios activos.
- b) Relacionadas con el ambiente. Los principales factores ambientales que pueden afectar la estabilidad son: i) Exposición a temperaturas adversas; ii) Luz (especialmente Luz UV), y iii) Humedad.
- c) Factores Relacionados con la Dosificación. Aunque los laboratorios farmacéuticos realizan estudios de pre-formulación, incluyendo estudios de estabilidad, antes de lanzar al mercado un producto, algunas veces los factores de la dosificación que influyen en la estabilidad del fármaco obligan a la compañía a retirar su producto.

## **Pruebas Límite.**

Las pruebas límite permiten al analista verificar que el contenido de la impureza que se busca, no excede el límite establecido en la monografía de la materia prima.

Se pueden distinguir dos tipos de pruebas:

- ° Pruebas Límite Específicas: Se refieren a la búsqueda de una impureza determinada: Cl<sup>-</sup>, Arsénico, Hierro, etc.
- ° Pruebas Límite no Específicas: pH, acidez, alcalinidad, metales pesados, residuo de ignición, etc.

Las pruebas se realizan empleando una referencia apropiada con una concentración o cantidad conocida de la impureza buscada, lo que define el contenido límite que debe cumplir la materia prima.

El presente trabajo se enfoca en dos pruebas límite: “Residuo de la Ignición” y “Metales Pesados”, a continuación se describen ambas.

## **Residuo de la ignición**

La Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM) define a la prueba límite de Residuo de la Ignición de la siguiente manera:

“Esta prueba se basa en la relación que existe entre el peso inicial de una muestra representativa, de un producto dado, y el residuo de las sales inorgánicas finales obtenidas, después de someter la muestra mencionada a un proceso de calcinación bajo condiciones establecidas”

## **Prueba limite de Metales Pesados**

La Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos define a la prueba límite de metales pesados de la siguiente manera:

“Esta prueba se utiliza para determinar que el contenido de impurezas metálicas que son coloreadas por el ion sulfuro, bajo las condiciones específicas de la prueba, no excede el límite de metales pesados especificados en la monografía individual en función del porcentaje (por peso) de plomo en la sustancia bajo ensayo, determinado mediante comparación visual con un control preparado a partir de una solución estándar de plomo”

La prueba de metales pesados está diseñada para determinar las impurezas metálicas comunes (Ag, As, Bi, Cd, Cu, Hg, Mo, Pb, Sb, y Sn) que producen color cuando el ion sulfuro es adicionado a una solución ligeramente ácida que los contiene. En esta prueba, los metales pesados se expresan como “plomo” ya que se compara con el color producido por una solución de prueba que contiene una solución estándar de plomo. Las variables que se deben controlar para un desarrollo óptimo al realizar la prueba son: el pH de la solución entre 3.0 y 4.0, un volumen total de 50 mL, emplear una solución amortiguadora de acetato de amonio pH=3.5, emplear solución recientemente preparada de sulfuro de hidrógeno, y trabajar simultáneamente con un estándar que contenga 20 µg del ion Plomo. Estas condiciones son raramente modificadas en los procedimientos individuales, y sólo después de un proceso de validación que confirme que las modificaciones son adecuadas para ese reactivo. La comparación de color se puede

realizar, empleando tubos nessler de 50 mL, observándolos verticalmente sobre un fondo blanco. Es frecuente el uso de tubos control que permiten establecer que no existe una interferencia de la muestra, este tubo contendrá la muestra a analizar y estándar de plomo. [5]

## **Metales Pesados**

Una de las impurezas de importancia en las materias primas son los metales pesados, los cuales son un grupo de elementos químicos que presentan una densidad relativamente alta y cierta toxicidad para el ser humano.

El término "metal pesado" no está bien definido. A veces se emplea el criterio de densidad. Por ejemplo, metales de densidad mayor que  $4,5 \text{ g/cm}^3$ , pero los valores en la bibliografía pueden ir desde  $4 \text{ g/cm}^3$  hasta  $7 \text{ g/cm}^3$ . Otros criterios empleados son el número atómico y el peso atómico. Además, el término siempre suele estar relacionado con la toxicidad que presentan, aunque en este caso también se emplea el término "elemento tóxico" o "metal tóxico".

Muchos de los metales que tienen una densidad alta no son especialmente tóxicos y algunos son elementos esenciales para el ser humano, independientemente de que a determinadas concentraciones puedan ser tóxicos en alguna de sus formas. Los metales pesados tóxicos más conocidos son el mercurio, el plomo, el cadmio y el talio. También se suele incluir un semimetal como es el arsénico y, en raras ocasiones, algún no metal como el selenio. A veces también se habla de contaminación por metales pesados incluyendo otros elementos tóxicos más ligeros, como el berilio o el aluminio.

Tanto el ácido sulfhídrico como los sulfuros alcalinos se han utilizado desde hace mucho tiempo para la determinación de metales pesados debido a que originan sulfuros metálicos diversamente coloreados y, generalmente insolubles. Sin embargo, la precipitación y separación de sulfuros también presenta inconvenientes, como la toxicidad del  $\text{H}_2\text{S}$ , su mal olor, la tendencia a formar coloides, etc., por lo que se han propuesto diversas alternativas para sustituir este reactivo.

### Iones Metálicos que precipitan con sulfuro.

En la figura 1 Se presenta una zona del sistema periódico que incluye todos los elementos que originan iones que precipitan con sulfuro; puede apreciarse el elevado número de ellos.

V	Mn	Fe	Co	Ni	Cu	Zn	Ga	Ge	As	Se	
	Mo	Te	Ru	Rh	Pd	Ag	Cd	In	Sn	Sb	Te
	W	Re	Os	Ir	Pt	Au	Hg	Tl	Pb	Bi	Po
U											

Fig. 1. Elementos cuyos iones precipitan con sulfuro.

El control del pH permite lograr cierta selectividad en la precipitación de sulfuros. Si se hace pasar una corriente de H<sub>2</sub>S sobre líquidos problemas con diversos grados de acidez o de alcalinidad, se obtienen los precipitados de sulfuros que se indican en el cuadro 1. Es necesario hacer algunas consideraciones sobre su contenido.

	HCl 12 M	HCl 6 M	HCl 0,3 M	AcOH - AcO <sup>-</sup>	NH <sub>4</sub> <sup>+</sup> - NH <sub>3</sub>
As (V)	As <sub>2</sub> S <sub>5</sub> ↓, amarillo	As <sub>2</sub> S <sub>5</sub> ↓ + As <sub>2</sub> S <sub>3</sub> ↓, amarillos + S			AsS <sub>4</sub> <sup>3-</sup>
As (III)	As <sub>2</sub> S <sub>3</sub> ↓, amarillo				AsS <sub>2</sub> <sup>-</sup>
Sb (V)			Sb <sub>2</sub> S <sub>5</sub> ↓, rojo-naranja		SbS <sub>3</sub>
Sb (III)			Sb <sub>2</sub> S <sub>3</sub> ↓, rojo-naranja		Sb <sub>2</sub> S <sub>3</sub> ↓ + SbS <sub>2</sub> <sup>-</sup>
Sn (IV)			SnS <sub>2</sub> ↓, amarillo		SnS <sub>2</sub> ↓ + SnS <sub>3</sub> <sup>2-</sup>
Sn <sup>2+</sup>			SnS ↓, pardo		
Mo (VI)		MoS <sub>3</sub> ↓, pardo + Mo <sub>2</sub> S <sub>5</sub> ↓ + "azul de molibdeno"			MoS <sub>3</sub> ↓ + MoS <sub>4</sub> <sup>2-</sup>
Ag <sup>+</sup>			Ag <sub>2</sub> S ↓, negro		
Hg <sup>2+</sup>			HgS ↓, negro		
Hg <sub>2</sub> <sup>2+</sup>			HgS ↓, negro + Hg		
Pb <sup>2+</sup>			PbS ↓, negro		
Bi <sup>3+</sup>			Bi <sub>2</sub> S <sub>3</sub> ↓, pardo		
Cu <sup>2+</sup>			CuS ↓, negro		
Cd <sup>2+</sup>			CdS ↓, amarillo o pardo		

Cuadro1. Precipitación de sulfuros.

Cuando se precipita el sulfuro de Sn(IV) en medio  $\text{NH}_4^+$ - $\text{NH}_3$  la precipitación no es completa, ya que parte queda en forma de  $\text{SnS}_3^{2-}$ .

En el caso de los iones  $\text{Hg}^{2+}$  y  $\text{Pb}^{2+}$ , previa a la formación de los sulfuros, tiene lugar una precipitación, cuando se opera en medio HCl, de sulfocloruros de colores variables,  $\text{Pb}_2\text{Cl}_2\text{S}$  y  $\text{Hg}_3\text{Cl}_2\text{S}_2$ .

El  $\text{Hg}_2^{2+}$ , por la acción del  $\text{H}_2\text{S}$ , se dismuta, originando  $\text{HgS}$  y  $\text{Hg}$ .

El Au(III), oxidante, es reducido a Au(I) y a Au, obteniendo como producto final una mezcla de  $\text{Au}_2\text{S}$ , pardo, Au y S.

### **Reacciones de precipitación.**

Las reacciones de precipitación tienen diversas aplicaciones en el análisis químico. Usualmente la obtención de un precipitado requiere el mezclado de dos soluciones, de forma que durante unos breves instantes el medio no será homogéneo, presentando algunas zonas muy altas concentraciones de reactivos. Si bien la mayor parte de las técnicas de precipitación especifican la adición lenta del reactivo precipitante, con agitación continua y en condiciones experimentales tales que el precipitado no sea demasiado soluble, aun tomando estas precauciones se produce una excesiva sobresaturación en la zona de la solución sobre la que cae la gota de reactivo precipitante, y esto puede llevar a la formación de un número muy grande de núcleos.

Para minimizar estos inconvenientes puede aplicarse la técnica de precipitación homogénea, que consiste en generar el reactivo precipitante en el seno de la solución a una velocidad controlada, de modo de evitar zonas puntuales de sobresaturación.

Quizás la técnica de precipitación homogénea más usada sea la generación de  $\text{H}_2\text{S}$ , partiendo de tioacetamida en la preparación de sulfuros metálicos. La tioacetamida es un sólido blanco, que proporciona soluciones acuosas estables y que por acción de temperatura en medio ácido se hidroliza según:



El control del pH de la solución, permite regular la concentración en equilibrio de anión  $S^{2-}$ .

La velocidad de hidrólisis de la tioacetamida en soluciones ácidas, es proporcional a la concentración de iones  $H^+$ , y la precipitación de los sulfuros ocurre a la velocidad de formación del  $H_2S$  Aproximadamente a partir de pH 4, la velocidad de descomposición de tioacetamida disminuye, pero la velocidad de precipitación comienza a aumentar con el pH, lo que indica que, dependiendo del pH del medio, existirían dos mecanismos de precipitación: a pH bajo la precipitación requiere la formación previa de  $H_2S$ ; a pH  $>4$  el ión metálico reaccionaría directamente con la tioacetamida, por un mecanismo no totalmente elucidado, para precipitar a continuación al sulfuro metálico sin necesidad de formación intermedia de  $H_2S$ .

Los precipitados formados a partir de tioacetamida están constituidos por partículas mucho mayores que los obtenidos por burbujeo directo de  $H_2S$ , son más fácilmente sedimentados y están algo menos contaminados.

## Validación

La validación de un método analítico es el proceso que establece, mediante estudios en laboratorio, que las características de desempeño del método cumplen los requisitos para las aplicaciones analíticas previstas. Las características de desempeño analítico habituales que deben considerarse en la validación se indican en la siguiente tabla:

---

Exactitud
Precisión
Especificidad
Límite de Detección
Límite de Cuantificación
Linealidad
Intervalo

---

Tabla 1. Características Analíticas Típicas Utilizadas para la Validación de Métodos.

### *Datos Requeridos para la Validación de una Determinación.*

Los procedimientos de las determinaciones farmacopeicas varían desde valoraciones analíticas muy rigurosas hasta evaluaciones de atributos subjetivos. Considerando esta amplia variedad de determinaciones, es lógico que diferentes métodos de prueba requieran diferentes esquemas de validación. Las categorías más habituales se indican en la siguiente tabla:

	Categoría I de Valoración	Categoría II de Valoración		Categoría III de Valoración.	Categoría IV de Valoración.
		Cuantitativa	Prueba de Límite		
Exactitud	Sí.	Sí.	*	*	No.
Precisión	Sí.	Sí.	No.	Sí.	No.
Especificidad	Sí.	Sí.	Sí.	*	Sí.
Límite de Detección	No.	No.	Sí.	*	No.
Límite de Cuantificación	No.	Sí.	No.	*	No.
Linealidad	Sí.	Sí.	No.	*	No.
Intervalo	Sí.	Sí.	*	*	No.

Tabla 2. Datos Requeridos para la Validación de los Análisis.

(\*). Pueden requerirse, dependiendo de la naturaleza de la prueba específica.

En nuestro caso debemos poner especial atención a la Categoría II, que incluye Métodos analíticos para la determinación de impurezas en fármacos a granel o productos de degradación en productos farmacéuticos terminados. Estos métodos incluyen análisis cuantitativos y pruebas límite.

Como puede observarse en la tabla los datos requeridos para validar una prueba límite son:

**Especificidad.** Capacidad de evaluar de manera inequívoca el analito en presencia de aquellos componentes cuya presencia resulta previsible, como impurezas, productos de degradación y componentes de la matriz. La falta de especificidad de un procedimiento analítico individual puede compensarse usando otros procedimientos analíticos complementarios.

**Límite de Detección.** El límite de detección es una característica de las pruebas límite. Es la cantidad mínima de analito en una muestra que puede detectarse, aunque no necesariamente cuantificarse, en las condiciones experimentales indicadas. Las pruebas límite simplemente comprueban que la cantidad de analito se encuentra por encima o por debajo de un nivel determinado. El límite de detección se expresa habitualmente en forma de concentración de analito (por ejemplo, porcentaje, partes por millón) en la muestra.

Y en algunos casos dependiendo de la prueba límite:

**Exactitud.** La exactitud de un método analítico es la proximidad entre los resultados de la prueba obtenidos mediante ese método, y el valor verdadero. La exactitud de un método analítico debe establecerse en todo su intervalo.

**Intervalo.** El intervalo de un método analítico es la amplitud entre las concentraciones inferior y superior de un analito (incluyendo esos niveles) en la cual se puede determinar al analito con un nivel adecuado de precisión, exactitud y linealidad utilizando el método según se describe por escrito. El intervalo se expresa normalmente en las mismas unidades que los resultados de la prueba (por ejemplo porcentaje, partes por millón) obtenidos mediante el método analítico.

## *Objetivos*

° Desarrollar un método para la determinación del límite de metales pesados a partir del residuo obtenido de la prueba farmacopeica “Residuo de la Ignición” (“PROPUESTA”), que cumpla con las premisas básicas del trabajo analítico:

- 1.- Confiabilidad de los resultados
- 2.- Uso racional de reactivos
- 3.- Mínima generación de residuos

## *Hipótesis*

El residuo que se obtiene de la prueba farmacopeica “Residuo de la Ignición”, puede emplearse como muestra para la “Prueba Límite de Metales Pesados”.

## *Justificación*

Ya que en la prueba farmacopeica “Residuo de la Ignición” se obtienen las impurezas inorgánicas (entre ellas las sales de los metales pesados), es posible, previo tratamiento utilizar este residuo para poner en evidencia la cantidad de metales pesados presentes en la muestra.

## *Alcance*

El método desarrollado podrá ser aplicado, previa comprobación experimental, a todas aquellas materias primas farmacopeicas que incluyan en su monografía individual las pruebas límite de “Residuo de la Ignición” y “Metales Pesados” Método II.

## METODOLOGÍA

Para cumplir los objetivos planteados se desarrollo el trabajo realizando las siguientes etapas de trabajo:

### *1. Revisión Bibliográfica*

En la primera parte del trabajo se llevó acabo una revisión bibliográfica de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM) con la finalidad de identificar todos los aditivos, fármacos y productos terminados a los que se les realiza la prueba límite de Metales Pesados. Se encontró que hay 302 monografías donde se especifica la realización de la prueba límite mencionada.

De esta revisión surgió una segunda hipótesis de trabajo:

“Con base en la solubilidad de los compuestos, se espera que el método I descrito para la prueba Límite de Metales Pesados aplique a los compuestos solubles en agua; mientras que el método II de la prueba Límite de Metales Pesados sea el adecuado para los compuestos coloridos poco solubles, insolubles en agua, y/o que presenten turbidez.”

En el siguiente paso se comparó cada una de las monografías señaladas en FEUM con su contraparte establecida en la United States Pharmacopoeia 28 (USP28), para conocer las diferencias que existen entre ambas publicaciones. En esta búsqueda se localizaron 15 materias primas, que presentan diferencia entre las dos publicaciones, las cuales se enlistan a continuación:

		Método en FEUM	Método en USP 28
1	Acetazolamida	N.I.*	II
2	Ácido Cítrico	II	I
3	Astemizol	I	II
4	Clorhidrato de Betaxolol	I	II
5	Clorhidrato de Nortriptilina	N.I.	II
6	Clorhidrato de Protamina	N.I.	II
7	Etilcelulosa	I	II
8	Etopósido	N.I.	II
9	Fenilalanina	I	II
10	Glibenclamida	N.I.	II
11	Gluconato de Calcio	I	II
12	Naproxeno	N.I.	II
13	Pirazinamida	I	II
14	Sulfato de Quinidina	N.I.	II
15	Tirosina	I	II

Tabla 3. Materias primas que presentan diferencias entre la metodología realizada para la detección de metales pesados en FEUM y USP.

\* N.I. se refiere a que en la monografía no se indica el método, pero de acuerdo al MGA, en estos casos se debe de realizar el método I.

Estas materias primas presentan diferencias entre las metodologías en la preparación de la muestra para la detección de metales pesados, se pretende trabajar con algunas de ellas y corroborar la hipótesis propuesta.

Se solicitó el apoyo de laboratorios farmacéuticos que pudieran proporcionarnos una muestra, como donación, de algunas de las 15 materias primas seleccionadas para poder realizar el trabajo experimental planteado.

## *2. Trabajo Experimental.*

### *2.1. Realización de Mezclas Patrón*

Para verificar la hipótesis planteada es necesario contar con muestras adicionadas de la impureza, se emplearon dos sales de plomo, una soluble (nitrato de plomo) y otra insoluble (dióxido de plomo) las cuales se adicionarán a las materias primas en estudio. Como la

cantidad que se debe adicionar es a nivel de partes por millón (20 microgramos de plomo por cada gramo de materia prima), se decidió emplear un soporte que contenga cada una de las sales, este soporte no debe interferir de manera significativa en la realización de la prueba límite, por lo que se decidió usar NaCl ya que es una sal neutra, soluble en agua (apropiado para el método I de la prueba límite de metales pesados), se conoce y puede determinarse el límite de metales pesados.

Para no afectar a la prueba se pensó en adicionar una cantidad cuyo peso fuera confiable y no mayor al 10% de la cantidad de materia prima que se utiliza en la prueba. En la mayoría de los casos seleccionados la cantidad de materia prima que se utiliza en la prueba es un gramo, se decidió adicionar a cada muestra como control 0.1g de NaCl el cual deberá tener adicionados 20 microgramos de plomo.

Cálculos para la preparación de las “Mezclas Patrón”:

Dióxido de Plomo

$$\begin{array}{l} 0.1 \text{ g de NaCl} \quad \text{--} \quad 20 \mu\text{g Pb}^{4+} \\ 100 \text{ g de NaCl} \quad \text{--} \quad X \end{array} \quad X = 20000 \mu\text{g de Pb}^{4+}$$

$$20000 \mu\text{g de Pb}^{4+} \times \frac{1 \text{ mg}}{1000 \mu\text{g}} = 20 \text{ mg de Pb}^{4+}$$

Relacionándolo con la masa molecular del PbO<sub>2</sub>:

$$0.02 \text{ g Pb}^{4+} \quad X \quad \frac{239 \text{ g PbO}_2}{207 \text{ g Pb}^{4+}} = 0.023 \text{ g de PbO}_2$$

\* Por tanto se debe pesar 0.023 g de PbO<sub>2</sub> para adicionarse a 100 g de NaCl

Nitrato de Plomo

$$\begin{array}{l} 0.1 \text{ g de NaCl} \quad \text{--} \quad 20 \mu\text{g Pb}^{2+} \\ 100 \text{ g de NaCl} \quad \text{--} \quad X \end{array} \quad X = 20000 \mu\text{g de Pb}^{2+}$$

$$20000 \mu\text{g de Pb}^{2+} \times \frac{1 \text{ mg}}{1000 \mu\text{g}} = 20 \text{ mg de Pb}^{2+}$$

Relacionándolo con la masa molecular del  $\text{Pb}(\text{NO}_3)_2$ :

$$0.02 \text{ g Pb}^{2+} \quad \times \quad \frac{331.21 \text{ g Pb}(\text{NO}_3)_2}{207 \text{ g Pb}^{2+}} = 0.032 \text{ g de Pb}(\text{NO}_3)_2$$

\* Por tanto se deben de pesar 0.032 g de  $\text{Pb}(\text{NO}_3)_2$  para adicionarse a 100 g de NaCl

Una vez pesados los componentes de las “Mezclas Patrón” (ver Anexo II página 45), se procedió a moler en un mortero el NaCl (de cada una) y se fue incorporando poco a poco la sal de plomo correspondiente en cada caso, para obtener una mezcla homogénea. El  $\text{PbO}_2$  se presenta como cristales color negro, por lo que visualmente pudo observarse la homogeneidad de la mezcla.

Mientras que el  $\text{Pb}(\text{NO}_3)_2$  es una sal de color blanco y por tanto no se logró percibir visualmente la homogeneidad de la mezcla patrón

Para corroborar la homogeneidad de las mezclas preparadas se procedió a realizar una prueba límite de metales pesados (Método I), donde cada tubo Nessler contiene lo siguiente:

- A. Solución Estándar de Plomo [ $10 \mu\text{g/mL}$ ]: (2.0 mL)
- B. NaCl (4 g); para verificar si cumple con el límite establecido (5 ppm)
- C. Mezcla patrón 1 (NaCl +  $\text{PbO}_2$ ): (0.1g)
- D. Mezcla Patrón 2 (NaCl +  $\text{Pb}(\text{NO}_3)_2$ ): (0.1 g)
- E. Mezcla patrón 1 (0.1 g) y 2.0 mL de solución Estándar [ $10 \mu\text{g/mL}$ ]
- F. Mezcla patrón 2 (0.1 g) y 2.0 mL de solución Estándar [ $10 \mu\text{g/mL}$ ]

- El tubo B debe presentar una coloración no mayor al tubo estándar (A).
- Se espera que en el tubo C se obtenga menor coloración que los tubos restantes, ya que la sal de plomo adicionada es insoluble.
- Los tubos D y E deben tener una coloración similar al tubo A (estándar).
- El tubo F debe tener una coloración mayor al tubo A.

Los pesos de las muestras para cada tubo se pueden ver en el Anexo II página 46.

### *Resultados de la prueba límite de Metales Pesados:*

En el tubo B no se obtuvo coloración perceptible, por lo tanto la muestra cumple con el Límite Farmacopeico (menos de 5 ppm).

En el tubo C, el resultado fue el esperado, ya que no presentó coloración alguna, puesto que el  $PbO_2$  es insoluble en agua.

El tubo D presentó una coloración menor a la del tubo A (20  $\mu g$  Pb), y lo que se esperaba es que la coloración fuera similar a la del tubo estándar puesto que la cantidad de mezcla patrón utilizada contenía teóricamente 20  $\mu g$  Pb. Esto nos indica que puede haber problemas de homogeneidad en la Mezcla Patrón 2.

El tubo E presentó igual coloración que el tubo estándar (A), y el tubo F presentó una coloración ligeramente mas intensa que el tubo estándar, lo que fortalece la posibilidad de que haya problemas de homogeneidad en la Mezcla Patrón 2.

### *Conclusiones.*

De acuerdo a los resultados obtenidos se decidió homogeneizar la mezcla patrón 2.

Esta mezcla se disolvió en agua, se evaporó en baño (de) María, y por último se procedió a moler en un mortero.

### *2.2 Valoración de Mezclas Patrón, empleando Ditizona (Anexo II)*

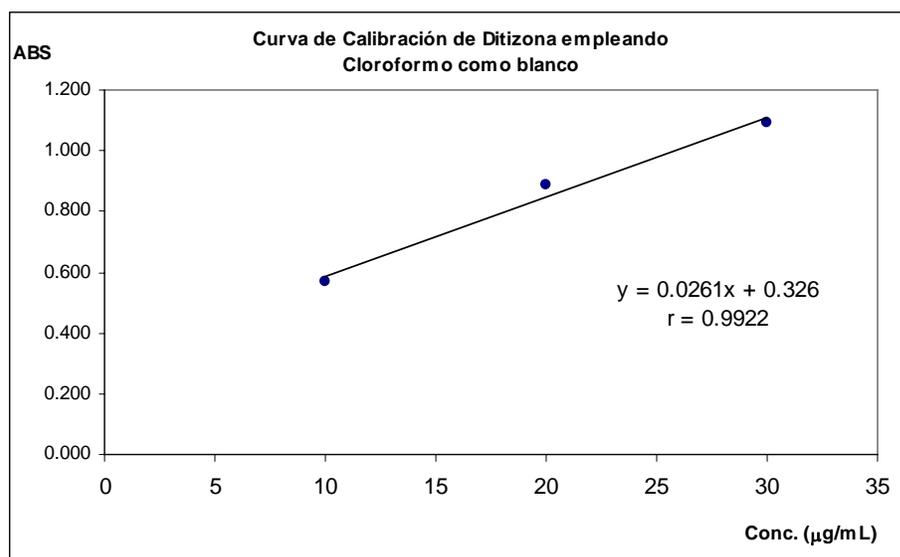
Para corroborar que la cantidad de plomo en cada mezcla patrón sea la adecuada, además de verificar la homogeneidad de las mismas, se llevó a cabo la valoración de plomo, con el método de ditizona.

Como la valoración con ditizona requiere que el Pb se encuentre disuelto en la solución a valorar, y dado que la “Mezcla Patrón 1” contiene PbO<sub>2</sub> (insoluble en agua), se realizó digestión con ácido sulfúrico, para asegurar que la muestra se encontrara en las condiciones necesarias para llevar a cabo la detección del Pb presente; los pasos de la valoración se presentan en el Anexo III página 47.

Se obtuvieron los siguientes resultados:

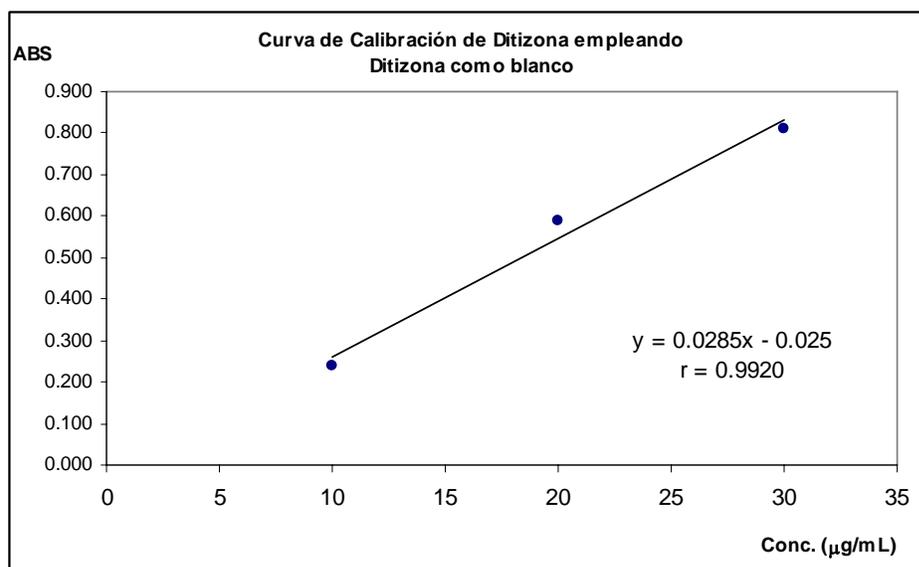
Conc. (µg/mL)	ABS (λ=520 nm)
10	0.568
20	0.886
30	1.090

Tabla1 Resultado de la curva de valoración, empleando como blanco cloroformo.



Conc. (µg/mL)	ABS (λ=520 nm)
10	0.239
20	0.587
30	0.809

Tabla2 Resultado de la curva de valoración, empleando como blanco ditizona.



Los pesos de las muestras (Mezclas Patrón 1 y 2) empleados para la valoración se presentan en el Anexo II página 46.

Resultados para la Mezcla Patrón 1 (PbO<sub>2</sub>):

Muestras empleando como blanco cloroformo

Muestra	ABS	Conc. (µg/mL)	Peso de la mtra. (mg)	Conc. En 100 mg
1	0.997	25.709	114.3	22.492
2	0.875	21.034	98.1	21.442
3	0.721	15.134	72.0	21.020

Promedio = 21.651  
DE = 0.758  
DER = 3.503 %

Muestras empleando como blanco ditizona

Muestra	ABS	Conc. (µg/mL)	Peso de la mtra. (mg)	Conc. En 100 mg
1	0.725	26.279	114.3	22.991
2	0.569	20.233	98.1	20.624
3	0.430	14.845	72.0	20.618

Promedio = 21.411  
DE = 1.368  
DER = 6.391 %

Ejemplo de cálculo para la muestra 1, empleando como blanco cloroformo:

La ecuación de la recta obtenida es:  $Y = 0.0261 X + 0.326$

Despejando X obtenemos:  $X = (Y - 0.326) / 0.0261$

Se substituye el valor de absorbancia obtenido para la muestra 1:

$$X = \frac{0.997 - 0.326}{0.0261} = 25.709 \text{ µg/mL}$$

Este es el valor de concentración para el peso de la muestra 114.3 mg, pero se requiere conocer el valor de concentración en 100 mg:

$$\begin{array}{l} 114.3 \text{ mg} - 25.709 \text{ µg/mL} \\ 100 \text{ mg} - X \end{array} \quad X = 22.492 \text{ µg de Pb}$$

Por tanto en 100 mg tenemos 22.5 µg de Pb

Resultados para la Mezcla Patrón 2 (Pb(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>):

Ya que no se esperan problemas de solubilidad, la valoración de la mezcla patrón se realizó otro día, y se decidió no preparar una nueva curva, en su lugar se realizó, simultánea a la muestra, la determinación de un estándar que contenía 20 µg/mL de Pb. Se midió su absorbancia empleando como blanco cloroformo y ditizona, los resultados se presentan en las siguientes tablas:

Muestras empleando como blanco cloroformo

Muestra	ABS	Conc. (µg/mL)	Peso de la mtra. (mg)	Conc. En 100 mg
Estándar	0.867	20.00	~	~
1	0.656	15.133	101.8	14.865
2	0.613	14.141	99.9	14.155
3	0.584	13.472	100.1	13.458

Promedio = 14.159  
 DE = 0.703  
 DER = 4.968 %

Muestras empleando como blanco ditizona

Muestra	ABS	Conc. (µg/mL)	Peso de la mtra. (mg)	Conc. En 100 mg
Estándar	0.509	20.00	~	~
1	0.303	11.906	101.8	11.695
2	0.285	11.198	99.9	11.210
3	0.248	9.745	100.1	9.735

Promedio = 10.880  
 DE = 1.021  
 DER = 9.383 %

Ejemplo de cálculo para la muestra 1, empleando como blanco cloroformo:

Relacionando la absorbancia obtenida para el estándar de 20 µg/mL con la absorbancia de la muestra 1 tenemos:

$$\begin{array}{l} 0.867 \text{ ABS} - 20 \mu\text{g/mL} \\ 0.656 \text{ ABS} - X \end{array}$$

$$X = 15.133 \mu\text{g/mL}$$

Este es el valor de concentración para el peso de la muestra 101.8 mg pero se requiere conocer el valor de concentración en 100 mg:

$$\begin{array}{l} 101.8 \text{ mg} - 15.133 \mu\text{g/mL} \\ 100 \text{ mg} - X \end{array} \quad X = 14.865 \mu\text{g de Pb}$$

Por tanto en 100 mg tenemos 14.9 µg de Pb

De los resultados obtenidos se concluye que:

- a) La mezcla patrón 1 es una mezcla homogénea ya que el valor promedio de Plomo detectado (para tres muestras tomadas al azar) en la valoración se aproxima a la cantidad adicionada del mismo (20 microgramos).
- b) En la mezcla patrón 2 a pesar del tratamiento aplicado (disolución y evaporación) parece que no se logró la homogeneidad, ya que el valor promedio obtenido es mucho menor a la cantidad adicionada de plomo a dicha mezcla.

### *Conclusiones.*

Se decidió que para verificar la hipótesis se emplearía la mezcla patrón 1 que contiene la sal de plomo insoluble ( $\text{PbO}_2$ ) y sustituir la mezcla patrón 2 por la solución estándar ( $\text{Pb}(\text{NO}_3)_2$ ), dado que de esta manera aseguramos la cantidad adicionada de plomo en cada uno de los casos.

### *2.3. Realización de la metodología reportada en USP 29*

A mediados de abril del 2006 se tuvo acceso a la publicación 29 de la USP en la biblioteca de posgrado de la Facultad de Química. Se comparó la prueba de metales pesados descrita en la publicación anterior, y se encontraron modificaciones en la metodología descrita para el método II. Se decidió probar la variación a la técnica en las materias primas etilcelulosa y naproxeno, el diagrama de trabajo se presenta en el Anexo III página 48.

Una de las modificaciones realizadas es un incremento en el volumen empleado para los tubos control y referencia, en lugar de 2.0 mL se utilizan 4.0 mL de solución estándar [ $10 \mu\text{g/mL}$ ].

#### *Resultados de la Prueba Límite de Metales Pesados Método II (USP29) para Etilcelulosa y Naproxeno*

Los resultados de la prueba fueron: los tubos de muestra de cada materia presentaron menor coloración que el estándar y que el tubo control respectivo a cada uno, sin embargo el tubo control de cada materia prima presentó menor color que el tubo estándar.

Los resultados indican que o se cometió algún error en el trabajo experimental o el método II no aplica a las materias primas probadas.

### *Conclusiones.*

Se decidió probar la metodología esta vez sin emplear materias primas y prestar especial atención a las buenas practicas de laboratorio.

## *2.4. Comprobar metodología de USP 29*

Se probó la metodología de metales pesados descrita en USP 29, utilizando la solución estándar. Se trabajaron cuatro tubos, dos tubos de estándar con solución de referencia de nitrato de plomo [10 µg/mL], 2 y 4 mL respectivamente, y sus respectivos tubos control. El diagrama de trabajo se presenta en el Anexo III página 50.

### *Resultados de la Prueba Límite de Metales Pesados Método II (USP29)*

Los resultados de esta prueba fueron los siguientes:

- El tubo estándar 1 (20 µg de Pb) presentó mayor coloración que el tubo control 1 (20 µg de Pb).
- El tubo de estándar 2 (40 µg de Pb) presentó mayor coloración que el tubo control 2 (40 µg de Pb).
- El tubo estándar 1 tiene menor coloración que el tubo estándar 2; y el tubo control 1 tiene menor coloración que el tubo control 2.

### *Conclusiones.*

Se debe descartar que durante el tratamiento en la mufla (1 hora a 500°-600°C) y/o durante la digestión ácida (10 minutos en HCl 6N) ocurra “algo” que modifique la cantidad de plomo en las muestras.

## *2.5. Comprobar posibles errores en la metodología*

De los resultados obtenidos en la primera parte del trabajo surgieron las siguientes dudas:

1. ¿De alguna manera el plomo se pierde en el tratamiento?
2. ¿El plomo no se encuentra totalmente disuelto?
3. ¿El estado de oxidación del plomo es diferente al  $Pb^{2+}$  y por tanto no se detecta con la metodología?

Para conocer las respuestas de los cuestionamientos señalados, se planeó realizar la metodología de metales pesados método II, siguiendo la técnica de FEUM 8ª edición, y se decidió utilizar un método simultáneo (Absorción Atómica) para determinar la concentración de plomo. Trabajar por triplicado, el Método II de FEUM 8ª Edición, con la mezcla patrón 1 ( $\text{PbO}_2$ ) (muestras 1, 2 y 3) y con la solución estándar de plomo ( $\text{Pb}(\text{NO}_3)_2$ ) (muestras 4, 5 y 6).

De manera simultánea se trabajó la “PROPUESTA”: emplear el residuo de la ignición para continuar con la detección de Metales Pesados.

Nota: Se decidió que la temperatura de trabajo para la prueba de Residuo de Ignición, sería la reportada en la USP29 ( $600^\circ \pm 50^\circ \text{C}$ ) puesto que todos los metales que se detectan con la metodología señalada, son estables a ésta temperatura; a excepción del mercurio como lo indica el método II de la prueba <231>, USP29.

Se decidió utilizar metronidazol materia prima ya que su monografía incluye la determinación de Metales Pesados por el Método II y la prueba “Residuo de la Ignición”; además de que se contaba con una cantidad suficiente para poder realizar varias determinaciones.

Después de realizar el tratamiento de la muestra, se afora a un volumen conocido y se utilizó una alícuota equivalente a  $40 \mu\text{g}$  de plomo para la detección, empleando SR sulfuro de hidrógeno y el resto de la solución se utiliza para conocer la cantidad de plomo presente mediante la técnica de absorción atómica. El diagrama de trabajo se puede revisar en el Anexo III, página 52.

## Resultados.

Los resultados del Laboratorio de Espectroscopia de Absorción Atómica se presentan en la tabla 4 y 5.

El blanco de reactivos tiene una concentración de plomo no detectable.

#Tubo (Clave)	Resultado de la prueba de Absorción Atómica; cantidad de Pb ( $\mu\text{g/mL}$ )	Resultados de la prueba de Metales Pesados detectada con SR de $\text{H}_2\text{S}$ .
E (E)	1.651	Tubo estándar.
	Metales Pesados Método II ( $\text{PbO}_2$ )	
1 (I)	2.074	Ligeramente menor al estándar.
2 (2)	2.142	No presentó coloración
3 (9)	2.156	No presentó coloración
	Metales Pesados Método II ( $\text{Pb}(\text{NO}_3)_2$ )	
4 (4)	1.660	Sensiblemente igual al estándar.
5 (3)	1.490	Sensiblemente igual al estándar.
6 (4g)	1.805	Sensiblemente igual al estándar.

Tabla 4. Resultados de la prueba de absorción atómica realizada en el Laboratorio de Espectroscopia de Absorción Atómica, y resultados obtenidos en la prueba de metales pesados con SR de  $\text{H}_2\text{S}$ .

#Tubo (Clave)	Resultado de la prueba de Absorción Atómica; cantidad de Pb ( $\mu\text{g/mL}$ )	Resultados de la prueba de Metales Pesados detectada con SR de $\text{H}_2\text{S}$ .
	Metales Pesados Método II (Metronidazol + $\text{Pb}(\text{NO}_3)_2$ )	
7 (A)	1.483	Color ligeramente mayor al estándar.
	Metales Pesados Método II (Metronidazol + $\text{PbO}_2$ )	
8 (B)	1.959 ( $\text{PbO}_2$ )	Ligera coloración menor que el estándar.
	PROPUESTA (Metronidazol + $\text{PbO}_2$ )	
9 (C)	1.982	Ligera coloración menor que el estándar.
	PROPUESTA (Metronidazol + $\text{Pb}(\text{NO}_3)_2$ )	
10 (D)	1.690	Sensiblemente igual al estándar.

Tabla 5. Resultados de la prueba de absorción atómica realizada en el Laboratorio de Espectroscopia de Absorción Atómica, y resultados obtenidos en la prueba de metales pesados con SR de  $\text{H}_2\text{S}$ .

### *Análisis de Resultados obtenidos empleando SR de $\text{H}_2\text{S}$ como agente precipitante.*

Los tubos 1, 2 y 3 son réplicas, por lo que debían obtenerse resultados semejantes, pero los tubos 2 y 3 no presentaron color con la SR de Sulfuro de Hidrógeno. Se decidió probar si

había problemas de pH y se adicionaron unas gotas de SR de Hidróxido de Amonio 6N, y al ir adicionando se observó la aparición de una ligera coloración.

Los tubos 4, 5 y 6 se comportaron de manera adecuada, ya que los tres presentaron una coloración sensiblemente igual que el estándar.

En los tubos 7 y 10 (se esperaba presentaran una coloración parecida) dado que, a pesar de tener tratamiento diferente (método II y PROPUESTA respectivamente) ambos contenían la misma cantidad de  $\text{Pb}(\text{NO}_3)_2$  se esperaba obtener igual coloración. Los resultados marcan diferencia entre ambos; en los tubos 8 y 9 ocurre algo similar, ya que de igual manera tuvieron tratamiento diferente pero ambos contienen la misma cantidad de  $\text{PbO}_2$ , en este caso en los dos tubos se presenta una coloración ligeramente menor al estándar. Estos resultados no nos permiten comparar las metodologías dado que se esperaba obtener resultados semejantes.

#### *Análisis de Resultados obtenidos en la prueba de Absorción Atómica.*

Como se puede observar en la tabla en todas las muestras se encontró la cantidad de plomo que se esperaba, lo que indica que no se pierde durante el tratamiento, y además que el plomo se encuentra disuelto en la solución. Asimismo se observa que las cantidades son congruentes entre si, es decir, las muestras 1, 2 y 3 presentan alrededor de 2 ppm de plomo, en base a esto esperaríamos que estas mismas presentaran una coloración semejante en la prueba de detección con SR de  $\text{H}_2\text{S}$ , y esto nos indica que posiblemente el plomo se encuentra en un estado de oxidación diferente al requerido por la técnica para la precipitación, y/o que el pH de la solución final no es el adecuado para la formación del precipitado.

Aun cuando en las muestras 4, 5 y 6 se encontró por el método de Absorción Atómica una concentración de plomo semejante entre si, el resultado con la prueba con SR de Sulfuro de Hidrógeno, no concuerda con lo anterior, y por ende no se puede asegurar que se han establecido las condiciones adecuadas para realizar la prueba.

En la prueba de Absorción Atómica los datos de concentración de Pb que se obtienen son sensiblemente semejantes a lo esperado, y permiten darse cuenta que las pruebas realizadas con SR de Sulfuro de Hidrógeno aportan datos erróneos. Estos resultados indican que hay variables poco controladas, (como problemas de pH y/o que el plomo se encuentra en un estado de oxidación diferente al que detecta la técnica ( $\text{Pb}^{2+}$ ) con SR de Sulfuro de Hidrógeno.

### *Conclusiones.*

De los resultados obtenidos se concluye que:

- La mezcla patrón 1 captura carbón de la materia orgánica de la muestra, impidiendo con esto que se elimine completamente en la mufla, lo que repercute en el resultado del residuo de la ignición.
- Los resultados obtenidos en la determinación por Absorción Atómica nos permiten afirmar que durante el tratamiento realizado a las materias no se afecta la cantidad de plomo presente en las mismas, esto es porque al final del tratamiento el plomo se detecta. Por ello el problema puede deberse al estado de oxidación del plomo, o hay algún problema en la detección con el método de precipitación con SR de Sulfuro de Hidrógeno.
- Al adicionar el Hidróxido de Amonio a los tubos 2 y 3 estos presentaron color, lo que nos indica que el problema que tenemos durante la detección de metales pesados es debido al pH.

### *2.6. Verificar la influencia del pH en la formación del precipitado.*

Se decidió realizar un nuevo experimento modificando el pH final de las soluciones y observar la influencia que tiene el mismo en la formación del precipitado para la detección de los metales pesados. La metodología para la prueba límite de metales pesados descrita en FEUM indica que el pH final de la solución debe encontrarse entre 3.0 y 4.0, por ello para verificar la influencia se decidió tener tres tubos, los tres contenían 4.0 mL de solución estándar de plomo [ $10 \mu\text{g/mL}$ ]; a uno se le ajustó el pH a un valor menor a 3, otro con un

pH igual a 4, y el último con un pH mayor a 4. Para evitar posibles errores de visualización del pH final se utilizó un potenciómetro en lugar del papel pH de rango estrecho; el diagrama de flujo se puede consultar en el Anexo III, página 57.

### *Resultados.*

Después de adicionar ácido acético gota a gota, los valores de pH finales de cada muestra son los siguientes: muestra A pH igual 2.875; muestra B pH de 4.027, y por último el pH de la muestra C fue de 5.549.

Después de adicionar la SR de Sulfuro de Hidrógeno se observó que:

- La muestra A presenta una coloración menor a las muestras B y C.
- Las muestras B y C presentan una coloración sensiblemente igual.

### *Conclusiones.*

De los resultados obtenidos se observa que el pH juega un papel muy importante en la formación del precipitado final, de esta manera vemos que si el pH es menor a 3.0 el precipitado no se forma por completo con los metales presentes, provocando que se pueda dar un resultado falso negativo; asimismo observamos que si el valor del pH es ligeramente mayor a 4 esto no afecta de manera significativa a la formación del precipitado.

Por los resultados anteriores, se decidió que para las pruebas posteriores se emplearía un potenciómetro para ajustar el pH final de las muestras para minimizar el error al emplear papel pH.

## *2.7. Realización de la “PROPUESTA”, empleando Metronidazol*

Una vez controlados los parámetros que pueden llevar a producir errores de determinación en la prueba de metales pesados, se decidió continuar con la “PROPUESTA” establecida, utilizar el residuo de la ignición para realizar la medición de metales pesados en la materia prima. Se probó en una muestra de Metronidazol a la que se adicionó 1.0 mL de solución estándar de plomo [40 µg/mL]\*, y se empleó SR de Sulfuro de Hidrógeno para precipitar a los metales pesados. Se realizó la prueba por triplicado y adicionalmente se decidió trabajar

con una muestra control que contenía el 10% de la materia prima en estudio mas 1.0 mL de la solución estándar de plomo [40 µg/mL]. Además se preparó un estándar (1.0 mL de solución estándar) que llevó el mismo tratamiento que la materia prima y el control. Los pasos realizados durante la prueba se pueden revisar en el diagrama de flujo en el Anexo III, página 58.

\* A partir de este momento y durante el desarrollo de la PROPUESTA, se decidió utilizar una solución estándar de 40 µg/mL, para de esta manera adicionar únicamente 1.0 mL de la misma y eliminar problemas adicionales al momento de la evaporación.

### *Resultados.*

- Los tres tubos de muestra y el tubo control son sensiblemente iguales entre sí.
- Los tubos estándar, tubo 1 (tratado bajo las mismas condiciones que la muestra) y 2 (preparado de acuerdo al método I) son sensiblemente iguales entre si.
- Los 4 tubos presentan una coloración sensiblemente igual.

\*Nota: el color de los tubos es menor al que se obtuvo en pruebas anteriores en donde se manejo una concentración de 40 µg de plomo adicionado a las muestras; posiblemente debido a que el reactivo precipitante a pesar de presentar un olor intenso y prepararse el día de uso, no tiene la cantidad necesaria de Sulfuro de Hidrógeno para precipitar completamente al plomo.

### *Conclusiones.*

El resultado anterior nos permite concluir que, por lo menos en el caso del Metronidazol es razonable emplear el residuo de la ignición para continuar con la prueba límite de Metales Pesados. Se decide seguir con esta metodología empleando nuevas materias primas y confirmar la hipótesis planteada al inicio.

Este experimento también nos permitió darnos cuenta que es crítica la exigencia en la concentración de la SR de Sulfuro de Hidrógeno y afecta la precipitación de los metales pesados. Para minimizar el error visual, en las siguientes pruebas y para controlar una

variable crítica (la concentración de sulfuros) se decidió emplear tioacetamida como reactivo generador de Sulfuros, puesto que, como se menciona en la literatura, el sulfuro es generado *in situ*, y por tanto se evita la pérdida del mismo, y se asegura la precipitación completa.

Además, tal y como se comprobó en pruebas anteriores, el pH es de suma importancia en la realización de la prueba, es por ello que a partir de este experimento se decidió emplear un amortiguador de Acetato pH=3.5, el cual nos ayudará a mantener la solución en un pH óptimo para realizar la prueba.

## *2.8. Realización de la prueba límite de Metales Pesados Método I, en los casos que se indique en sus monografías individuales en FEUM ,*

De la lista de materias primas seleccionadas (ver tabla 3) se obtuvieron por medio de donaciones las siguientes muestras para la realización de la prueba límite de Metales Pesados.

	Método en FEUM 8ª Edición	Método en USP 28
Ácido Cítrico	II	I
Acetazolamida	N.I.*	II
Astemizol	I	II
Cafeína	II	II
Glibenclamida	N.I.*	II
Metronidazol	II	II

Tabla 6. Materias Primas con las que se trabajaran las prueba límite de Metales Pesados.

\* N.I. se refiere a que en la monografía no se indica el método, pero de acuerdo al MGA, en estos casos se debe de realizar el método I.

Como se puede observar, en algunas de las materias primas de la tabla 6, se indica el método I para la prueba límite de metales pesados, por ello el siguiente paso fue realizar este método en aquellas que lo indica su monografía individual, realizando el diagrama de Flujo descrito en el Anexo III (página 60), a etilcelulosa, acetazolamida y naproxeno.

## *Conclusiones*

Los resultados en todas las materias primas, (tal y como se esperaba, debido a que las muestras son poco solubles en agua) son que el método I de la prueba límite de metales pesados no aplica en estas materias primas (acetazolamida, etilcelulosa y naproxeno). Y por tanto se debe de informar el error presente en las monografías a la Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.

### *2.9. Realización de Prueba de Metales Pesados para Ácido Cítrico.*

Se consideró al ácido cítrico diferente a los anteriores, ya que por ser soluble en agua se esperaba que se pudiera aplicar el método I para la prueba límite de metales pesados. En la muestra empleada en este caso, ácido cítrico, se siguió la metodología descrita para el Método I de la prueba límite de metales pesados en USP28. Se pesaron por duplicado 2.0 g de muestra, para el tubo de muestra y para un tubo control. Al mismo tiempo se pesaron 0.2 g de muestra (lo equivalente al 10%) para un segundo tubo control, y de esta manera verificar si esta cantidad de muestra es suficiente para poner en evidencia, la probable interferencia de la muestra en la determinación de metales pesados.

#### *Resultados de la Prueba Límite de Metales Pesados Método I, para Ácido Cítrico.*

Tubo	Contenido de cada tubo.	Resultados de M.P.	pH
V1	2.0 g de muestra	No presentó coloración	3.787
V2	2.0 g de mtra. + 0.5 mL de Std.	No presentó coloración	3.769
V3	0.2 g de mtra. + 0.5 mL de Std.	No presentó coloración	3.742

Tabla 7. Resultados del método, tal y como se indica en la monografía del ácido cítrico publicada en USP28. El tubo V2 es el control 1, y el tubo V3 es el control 2.

\* Nota: La solución estándar empleada tiene una concentración de 40 µg/mL, por ello se emplean 0.5 mL de la misma para de esta manera adicionar 20 µg de Plomo en cada caso.

### *Conclusiones.*

El método I para la prueba límite de metales pesados no aplica para la materia prima ácido cítrico, por tanto se llevó a cabo el tratamiento de la muestra por medio del método II de la prueba límite de metales pesados.

Se observó que emplear el 10% del peso de la muestra para realizar la prueba Límite de Metales Pesados, en el tubo control 2 (tubo V3, tabla 7) es suficiente para influir en la detección de los metales pesados.

### *3. Metodología a emplear.*

A partir de que se estableció la viabilidad de emplear el residuo de la prueba límite *Residuo de la Ignición* para llevar a cabo la determinación de los *Metales Pesados* en una materia prima, se decidió confirmar la hipótesis y se trabajó la “PROPUESTA” con las siguientes materias primas:

Materia Prima	Cantidad a pesar.
Acetazolamida	1.0 g
Ácido Cítrico	1.0 g
Astemizol	2.0 g
Cafeína	2.0 g
Glibenclamida	1.0 g
Metronidazol	1.0 g

Tabla 8. Pesos de las materias primas a emplear para la metodología propuesta.

**Residuo de Ignición <281>;** USP 29 Página 2785

**Metales Pesados MGA 0561;** Método II FEUM 8ª Ed. Páginas 487-489

**Metales Pesados <231>;** USP 29 Página 2780-2782

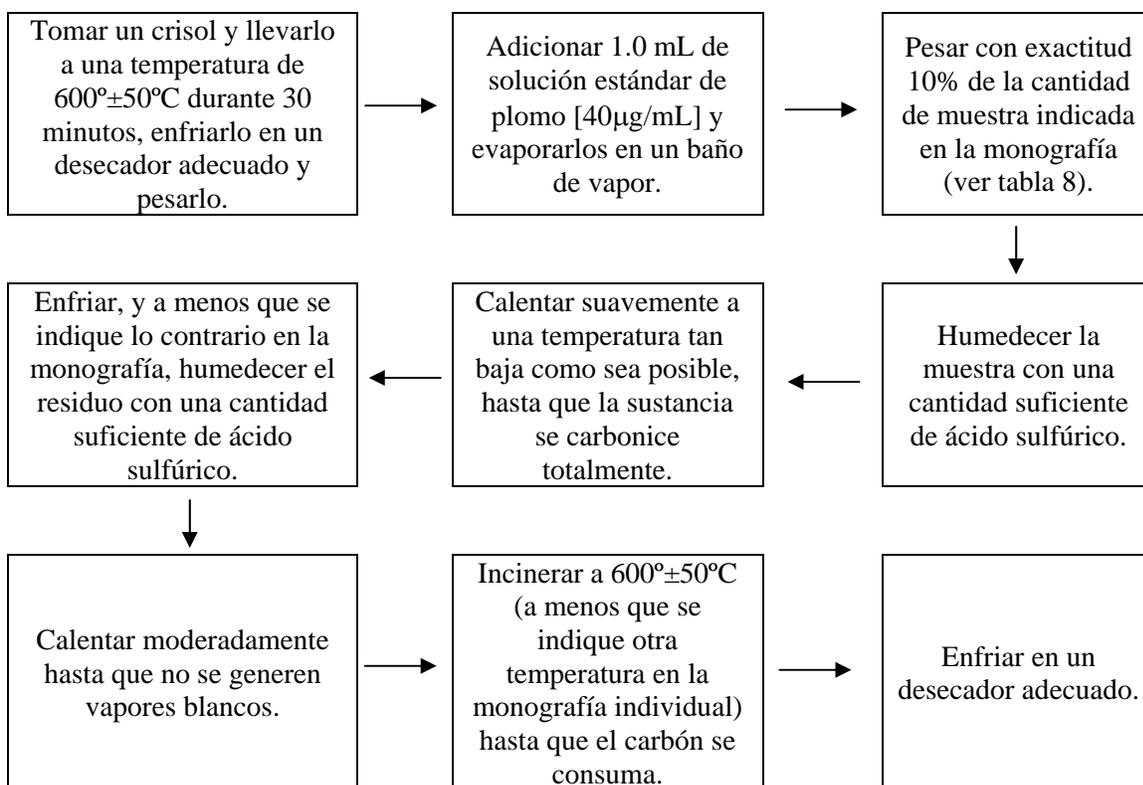
#### Solución Amortiguadora de Acetato pH 3.5

Pesar con exactitud 25.0 g de acetato de amonio y disolverlos en 25 mL de agua destilada; adicionar 38.0 mL de ácido clorhídrico 6N. Ajustar, si fuera necesario, con hidróxido de amonio 6N o ácido clorhídrico 6N hasta un pH de 3.5; diluir con agua hasta 100 mL y mezclar.

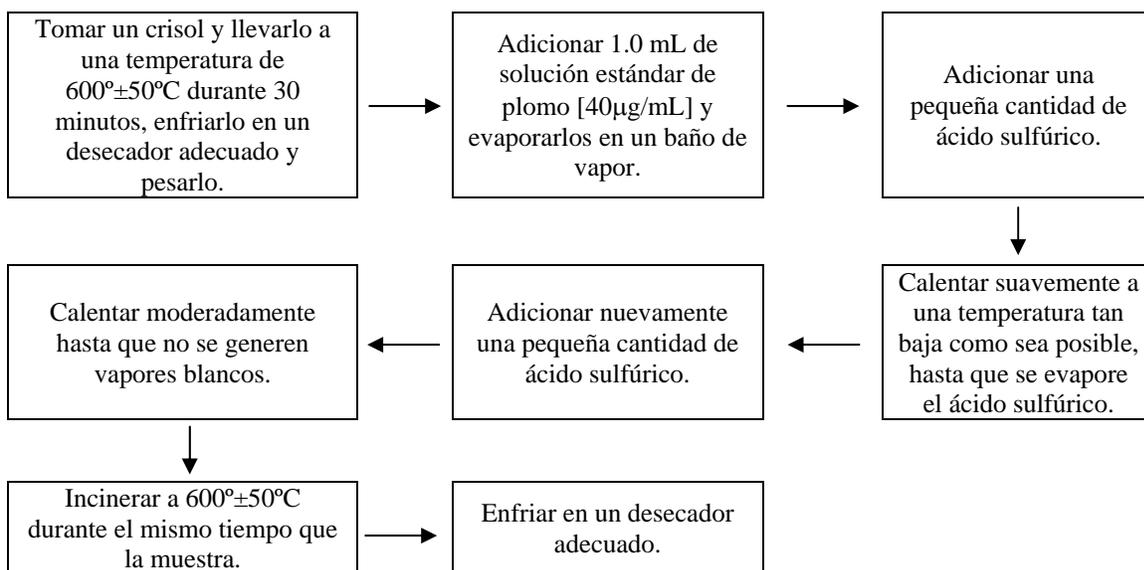
#### Solución Reactivo de Tioacetamida.

En un tubo de ensayo preparar una mezcla que contenga: 15 mL de hidróxido de sodio 1M, 5 mL de agua y 20 mL de glicerol (85%); en el día de uso adicionarle a esta mezcla 8.0 mL de solución de tioacetamida 4%(m/v), calentar en baño de agua durante 20 segundos, enfriar y usar inmediatamente.

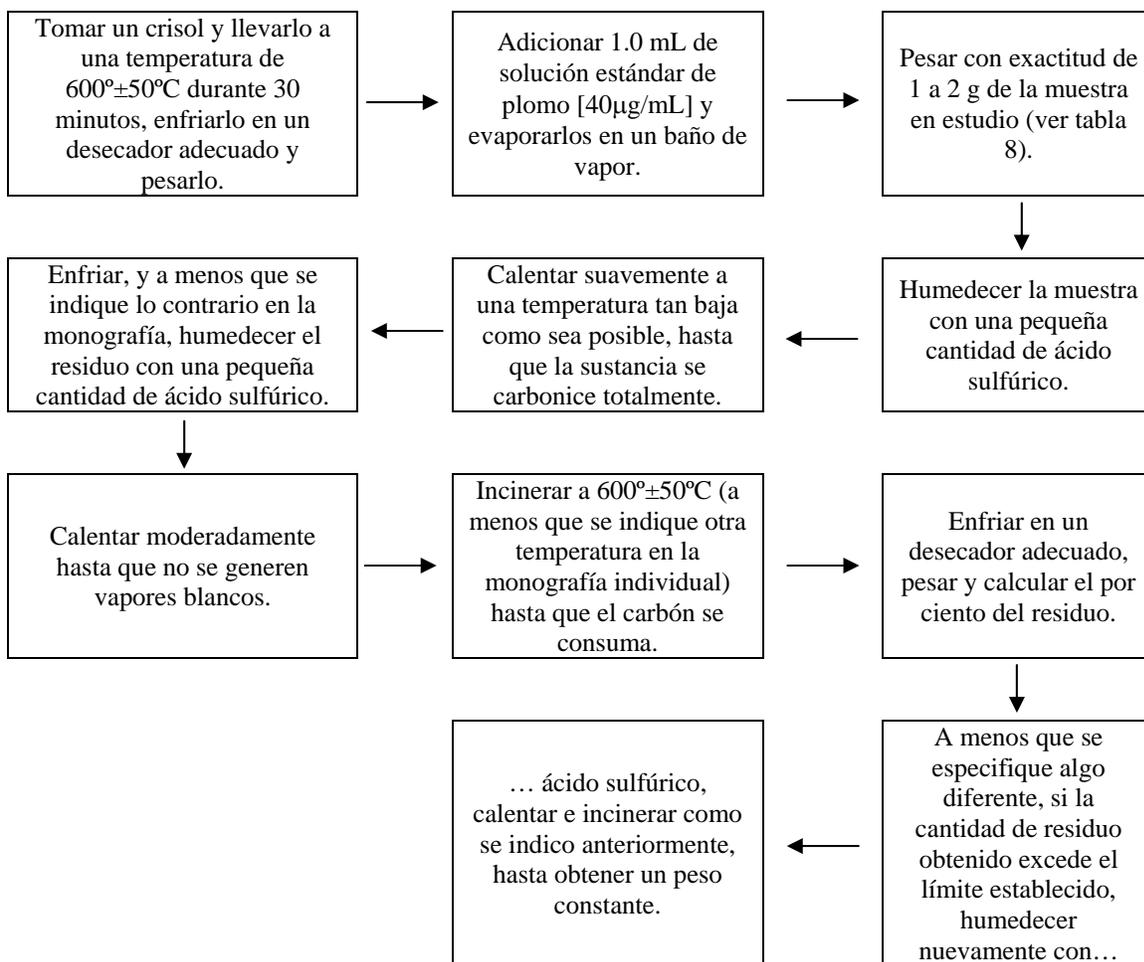
#### Preparación del Control.



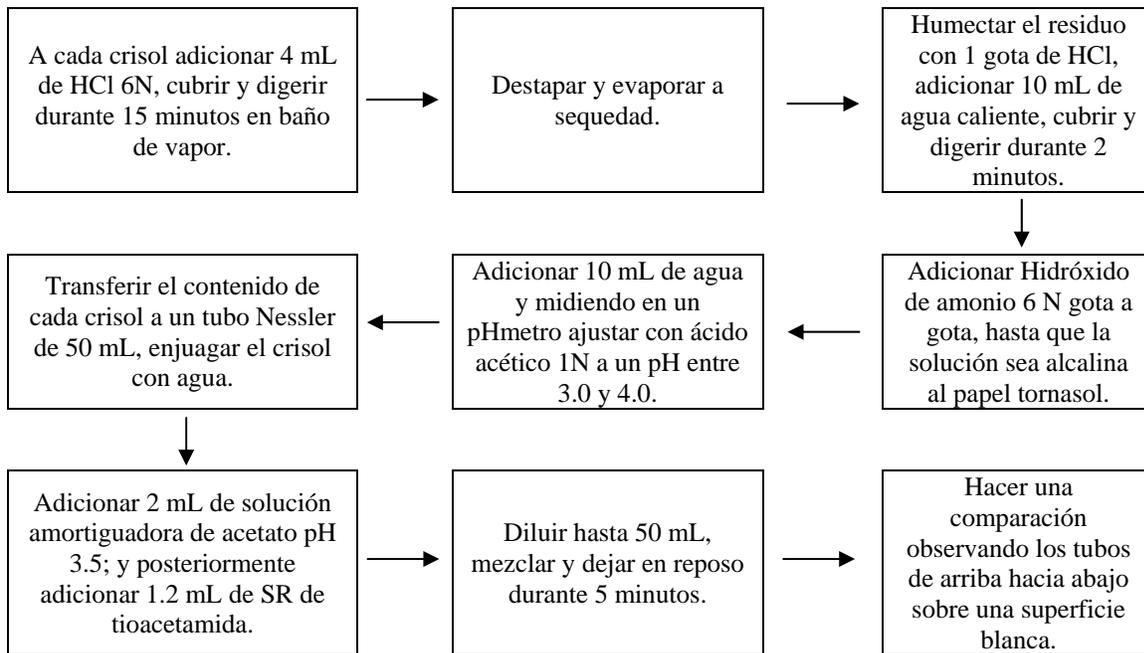
### Preparación del Estándar.



### Preparación de la Muestra



Procedimiento para la determinación de metales pesados.



## 4. Resultados.

### Metronidazol.

Residuo de la Ignición, límite: 0.1%

Metales Pesados, límite: 20 ppm

Tubo	Contenido de cada tubo.	Resultados de Metales Pesados	% de Residuo	pH
6	1.0 mL de Std. (40 µg/mL)	~	~	3.751
2	1.0 g de muestra + 1.0 mL de sol. Std. (40 µg/mL)	Sensiblemente igual que el Std.	0.03	3.765
4		Sensiblemente igual que el Std.	0.05	3.738
5		Sensiblemente igual que el Std.	0.04	3.752
B	0.1 g de mtra. + 1.0 mL de Std.	Ligeramente mas intenso que el Std.	*	3.751

Resultados para el analista 1.

Tubo	Contenido de cada tubo.	Resultados de Metales Pesados	% de Residuo	pH
B	1.0 mL de Std. (40 µg/mL)	~	~	3.508
2	1.0 g de muestra + 1.0 mL de sol. Std. (40 µg/mL)	Sensiblemente igual que el Std.	0.06	3.737
1		Sensiblemente igual que el Std.	0.09	3.587
3		Sensiblemente igual que el Std.	0.13	3.751
B'		Sensiblemente igual que el Std.	0.14	3.755
5	0.1 g de mtra. + 1.0 mL de Std.	Sensiblemente igual que el Std.	*	3.751

Resultados para el analista 2.

### Astemizol.

Residuo de la Ignición, límite: 0.1%

Metales Pesados, límite: 20 ppm

Tubo	Contenido de cada tubo.	Resultados de Metales Pesados	% de Residuo	pH
B	1.0 mL de Std. (40 µg/mL)	~	~	3.755
2	2.0 g de muestra + 1.0 mL de sol. Std. (40 µg/mL)	Sensiblemente igual que el Std.	0.02	3.764
5		Sensiblemente igual que el Std.	0.05	3.785
6		Sensiblemente igual que el Std.	0.06	3.766
3	0.2 g de mtra. + 1.0 mL de Std.	Ligeramente mas intenso que el Std.	*	3.738

Resultados para el analista 1

Tubo	Contenido de cada tubo.	Resultados de Metales Pesados	% de Residuo	pH
B	1.0 mL de Std. (40 µg/mL)	~	~	3.738
1	2.0 g de muestra + 1.0 mL de sol. Std. (40 µg/mL)	Sensiblemente igual que el Std.	0.01	3.742
2		Sensiblemente igual que el Std.	0.05	3.726
5		Sensiblemente igual que el Std.	0.02	3.763
6	0.2 g de mtra. + 1.0 mL de Std.	Ligeramente mas intenso que el Std.	*	3.775

Resultados para el analista 2

### Cafeína

Residuo de la Ignición, límite: 0.1%

Metales Pesados, límite: 10 ppm

Tubo	Contenido de cada tubo.	Resultados de Metales Pesados	% de Residuo	pH
E	1.0 mL de Std. (40 µg/mL)	~	~	3.769
1	2.0 g de muestra + 1.0 mL de sol. Std. (40 µg/mL)	Sensiblemente igual que el Std.	0.06	3.760
2		Sensiblemente igual que el Std.	0.07	3.758
3		Sensiblemente igual que el Std.	0.05	3.780
4		Sensiblemente igual que el Std.	0.03	3.723
B	0.2 g de mtra. + 1.0 mL de Std.	Sensiblemente igual que el Std.	*	3.757

Resultados para el analista 1

Tubo	Contenido de cada tubo.	Resultados de Metales Pesados	% de Residuo	pH
E	1.0 mL de Std. (40 µg/mL)	~	~	3.769
5	2.0 g de muestra + 1.0 mL de sol. Std. (40 µg/mL)	Sensiblemente igual que el Std.	0.06	3.699
6		Sensiblemente igual que el Std.	0.06	3.765
D		Sensiblemente igual que el Std.	0.04	3.751
G		Sensiblemente igual que el Std.	0.04	3.767
B	0.2 g de mtra. + 1.0 mL de Std.	Sensiblemente igual que el Std.	*	3.757

Resultados para el analista 2

### Acetazolamida

Residuo de la Ignición, límite: 0.1%

Metales Pesados, límite: 20 ppm

Tubo	Contenido de cada tubo.	Resultados de Metales Pesados	% de Residuo	pH
E	1.0 mL de Std. (40 µg/mL)	~	~	3.767
1	1.0 g de muestra + 1.0 mL de sol. Std. (40 µg/mL)	Sensiblemente igual que el Std.		3.611
2		Sensiblemente igual que el Std.		3.766
3		Sensiblemente igual que el Std.		3.766
G	0.1 g de mtra. + 1.0 mL de Std.	Ligeramente mas intenso que el Std.	*	3.769

Resultados para el analista 1

Tubo	Contenido de cada tubo.	Resultados de Metales Pesados	% de Residuo	pH
E	1.0 mL de Std. (40 µg/mL)	~	~	3.767
5	1.0 g de muestra + 1.0 mL de sol. Std. (40 µg/mL)	Sensiblemente igual que el Std.		3.764
6		Sensiblemente igual que el Std.		3.769
B		Sensiblemente igual que el Std.		3.778
G		0.1 g de mtra. + 1.0 mL de Std.	Sensiblemente igual que el Std.	*

Resultados para el analista 2

## Glibenclamida

Residuo de la Ignición, límite: 0.1%

Metales Pesados, límite: 20 ppm

Tubo	Contenido de cada tubo.	Resultados de Metales Pesados	% de Residuo	pH
G	1.0 mL de Std. (40 µg/mL)	~	~	3.722
1	1.0 g de muestra + 1.0 mL de sol. Std. (40 µg/mL)	Sensiblemente igual que el Std.		3.745
2		Sensiblemente igual que el Std.		3.773
5		Sensiblemente igual que el Std.		3.780
B	0.1 g de mtra. + 1.0 mL de Std.	Sensiblemente igual que el Std.	*	3.763

Resultados para el analista 1

Tubo	Contenido de cada tubo.	Resultados de Metales Pesados	% de Residuo	pH
G	1.0 mL de Std. (40 µg/mL)	~	~	3.722
6	1.0 g de muestra + 1.0 mL de sol. Std. (40 µg/mL)	Sensiblemente igual que el Std.		3.759
E		Sensiblemente igual que el Std.		3.712
D		Sensiblemente igual que el Std.		3.738
B	0.1 g de mtra. + 1.0 mL de Std.	Sensiblemente igual que el Std.	*	3.763

Resultados para el analista 2

## Ácido Cítrico

Residuo de la Ignición, límite: 0.05%

Metales Pesados, límite: 10 ppm

Tubo	Contenido de cada tubo.	Resultados de Metales Pesados	% de Residuo	pH
G	1.0 mL de Std. (40 µg/mL)	~	~	3.751
2	1.0 g de muestra + 1.0 mL de sol. Std. (40 µg/mL)	Sensiblemente igual que el Std.		3.751
4		Sensiblemente igual que el Std.		3.748
5				3.744
B	0.1 g de mtra. + 1.0 mL de Std.	Sensiblemente igual que el Std.	*	3.764

Resultados para el analista 1

Tubo	Contenido de cada tubo.	Resultados de Metales Pesados	% de Residuo	pH
G	1.0 mL de Std. (40 µg/mL)	~	~	3.751
E	1.0 g de muestra + 1.0 mL de sol. Std. (40 µg/mL)	Sensiblemente igual que el Std.		3.741
D		Sensiblemente igual que el Std.		3.757
I		Sensiblemente igual que el Std.		3.760
B	0.1 g de mtra. + 1.0 mL de Std.	Sensiblemente igual que el Std.	*	3.764

Resultados para el analista 2

\* No se calcula ya que solo se utiliza la décima parte de la muestra que establece el MGA0751.

## *5. Análisis de Resultados.*

Todas las materias primas analizadas cumplieron con el límite de Metales Pesados establecido en la monografía respectiva (Anexo V).

La finalidad de la “PROPUESTA” era emplear el residuo de la ignición para continuar con la detección de metales pesados, por lo que en Acetazolamida, Glibenclamida y Ácido Cítrico, se revisó únicamente que no existiera residuo de carbón en los respectivos crisoles. En todos los casos los resultados obtenidos para las materias primas en estudio, en las que se utilizó la metodología “PROPUESTA”, son coherentes entre si, asimismo se puede ver que los resultados se repiten tanto para el mismo analista (repetibilidad), como entre los dos analistas (precisión intermedia).

## *6. Conclusiones.*

Es posible emplear el residuo obtenido en la prueba límite Residuo de la Ignición para realizar la prueba de Metales Pesados en las materias primas analizadas (ver tabla 8).

Es muy importante verificar la calidad de la SR de Sulfuro de Hidrógeno a emplear para la prueba, ya que no es suficiente percibir un olor intenso, dado que este no es suficiente indicio de calidad, se recomienda realizar una prueba con SR de Cloruro Férrico y comprobar la eficiencia de la misma. [8]

El pH es un parámetro que se debe de controlar, para obtener una óptima precipitación de los sulfuros metálicos ya sea que se utilice SR de Sulfuro de Hidrógeno o SR de Tioacetamida.

Las ventajas del método propuesto son:

- ° Reducción en los costos de análisis.
- ° Reducción del tiempo empleado por el analista, ya que con una sola muestra es posible realizar dos determinaciones de la materia prima en lugar de una.
- ° Reducción de los residuos generados por la prueba, dado que se omiten los primeros pasos de carbonización de la muestra descritos en la prueba de Metales Pesados método II.

Adicionalmente se concluye que la solubilidad en agua no es argumento suficiente para que aplique el método I de metales pesados, ya que puede haber interferencias en la formación del precipitado, impidiendo la correcta cuantificación de éstos.

Es fundamental emplear un control en la prueba límite de Metales Pesados por el método II, para descartar la posible interferencia de la materia prima en la detección. Además de que es una herramienta para verificar las buenas prácticas de laboratorio.

## *7. Recomendaciones.*

- ° Se sugiere que los laboratorios farmacéuticos lleven a cabo la propuesta en aquellas materias primas que contengan en su monografía individual las pruebas límite residuo de la ignición y metales pesados, donde este último debe realizarse por el método II.
  
- ° Al realizar la “PROPUESTA” se debe incluir un tubo control, para asegurar que la materia prima no influya en la detección de los metales pesados.
  
- ° Se recomienda el uso de un amortiguador de Acetato de Amonio pH=3.5 para realizar la prueba limite de Metales Pesados, tal y como se indica en la metodología descrita por la USP.
  
- ° Se recomienda el uso de Tioacetamida como reactivo generador de Sulfuros para la formación del precipitado de sulfuros metálicos.

## *ANEXO I*

### **Formato de comentarios a la Comisión Permanente de la FEUM**

#### COMENTARIOS

Si desea hacer algún comentario u observación sobre el contenido de la Octava Edición de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos y sus suplementos agradeceremos a usted enviarlo a la Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, en Mariano Escobedo 366 7ºPiso; Col. Casa Blanca. Del Miguel Hidalgo C.P. 11590, México D.F. Conmutador 5203-49-48,5255-05-88,5255-05-90,5255-05-69,5255-05-65, Extensiones: 231 y 232. Fax 52034378. Dirección electrónica: cpfeum@mpsnet.com.mx Señalando:

Capítulo: \_\_\_\_\_

Tomo: \_\_\_\_\_

Página: \_\_\_\_\_

Observación, comentario\*:

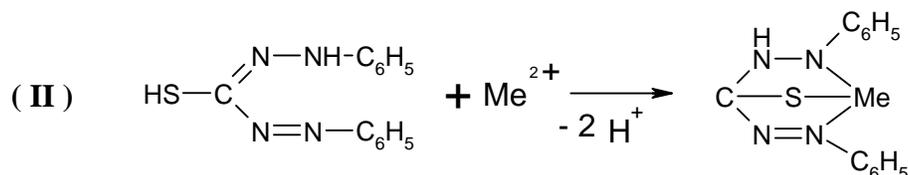
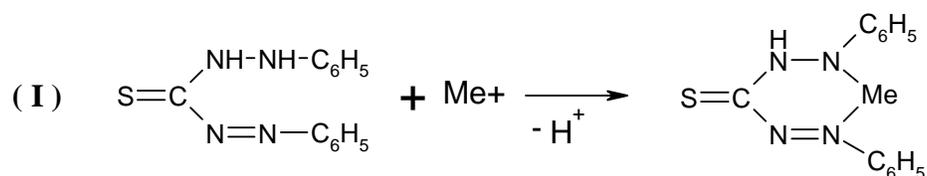
INSTITUCIÓN O COMPAÑÍA  
DIRECCIÓN  
TELEFONO Y/O FAX  
NOMBRE Y FIRMA

## ANEXO II

### Valoración de Plomo, empleando Ditizona.

La ditizona reacciona con varios iones de metales pesados para formar complejos coloridos (ditizonatos). A estos metales pesados que reaccionan generalmente se encuentran cerca uno de otro en la tabla periódica, y forman sulfuros insolubles en agua.

Se realiza una distinción entre los ditizonatos primarios y secundarios, de acuerdo al ion metálico con el que reacciona la ditizona:



En el caso de los iones que pueden formar ditizonatos primarios y secundarios el pH es decisivo para la formación de un tipo u otro. Los ditizonatos secundarios (II) son formados a valores de pH altos (en medio alcalino) al contrario que los primarios (en medio ácido). Los ditizonatos primarios y secundarios se encuentran en un equilibrio reversible uno con otro.

Los ditizonatos metálicos pueden ser extraídos con varios solventes orgánicos. Los preferidos son el cloroformo y el tetracloruro de carbono, dado que la fase orgánica puede ser separada fácilmente de la fase acuosa por su densidad alta. Las propiedades del cloroformo lo convierten en el mejor solvente para la ditizona y los ditizonatos. Las soluciones de ditizonatos en solventes orgánicos son intensamente coloridas, y siempre de un color diferente del que presenta la ditizona libre.

Para corroborar que la cantidad de plomo en cada mezcla patrón preparada sea la adecuada, además de verificar la homogeneidad de las mismas, se llevó a cabo la valoración de plomo, empleando de ditizona, ya que ésta reacciona con varios iones metálicos formando complejos coloridos (ditizonatos), los cuales son fácilmente detectables por medio de una medición espectrofotométrica.

El primer paso para la cuantificación de plomo fue realizar una curva de calibración, con diferentes concentraciones de plomo (10,20 y 30  $\mu\text{g}$  de Plomo), empleando para ello una solución estándar de  $\text{Pb}(\text{NO}_3)_2$ , de acuerdo al diagrama de trabajo ver Anexo III página 47).

### **Datos de las pesadas realizadas para la realización de las Mezclas Patrón.**

Para realizar las Mezclas Patrón y después de realizados los cálculos correspondientes, se realizaron las siguientes pesadas:

#### **Mezcla Patrón 1:**

$\text{PbO}_2$  Lote 4126897

$\text{NaCl}$  Lote A14C77

Peso Vaso Vacío:	51.9036 g	Peso Nave vacía:	5.6845 g
Peso Vaso + $\text{NaCl}$ :	151.9011 g	Peso Nave + $\text{PbO}_2$ :	5.7075 g
Peso $\text{NaCl}$ :	99.9975 g	Peso $\text{PbO}_2$ :	0.023 g

#### **Mezcla Patrón 2:**

$\text{Pb}(\text{NO}_3)_2$  Lote M17C56

$\text{NaCl}$  Lote A14C77

Peso Vaso Vacío:	52.5007 g	Peso Nave vacía:	6.0558 g
Peso Vaso + $\text{NaCl}$ :	152.5015 g	Peso Nave + $\text{Pb}(\text{NO}_3)_2$ :	6.0878 g
Peso $\text{NaCl}$ :	100.0008 g	Peso $\text{Pb}(\text{NO}_3)_2$ :	0.032 g

Para verificar la homogeneidad de las Mezclas Patrón se procedió a realizar una prueba de Metales Pesados a cada una, los pesos utilizados para la prueba se presentan a continuación:

Tubo B:  
NaCl Lote A14C77  
Peso Nave vacía: 10.1441 g  
Peso Nave + NaCl: 14.1441 g  
Peso NaCl: 4.0000 g

Tubo C:  
Peso Nave Vacía: 5.6838 g  
Peso Nave + Mezcla Patrón 1: 5.7840 g  
Peso Mezcla Patrón 1: 0.1002 g

Tubo D:  
Peso Nave Vacía: 5.6855 g  
Peso Nave + Mezcla Patrón 2: 5.7860 g  
Peso Mezcla Patrón 2: 0.1005 g

Tubo E:  
Peso Nave Vacía: 9.9777 g  
Peso Nave + Mezcla Patrón 1: 10.0778g  
Peso Mezcla Patrón 1: 0.1001 g

Tubo F:  
Peso Nave Vacía: 6.4182 g  
Peso Nave + Mezcla Patrón 2: 6.5185 g  
Peso Mezcla Patrón 2: 0.1003 g

A continuación se presentan los pesos de las muestras empleadas para la valoración de plomo con ditizona:

Peso de las muestras para la Mezcla Patrón 1:

Peso Matraz:	106.4319 g	Peso Matraz:	68.7017 g
Peso Matraz + Mezcla patrón 1:	106.5462 g	Peso Matraz + Mezcla patrón 1:	68.7998 g
Muestra 1(MP1):	0.1143 g	Muestra 2 (MP1):	0.0981 g
Peso Matraz:	97.4385 g		
Peso Matraz + Mezcla patrón 1:	97.5105 g		
Muestra 3 (MP1):	0.0720 g		

Peso de las Muestras para la Mezcla Patrón 2:

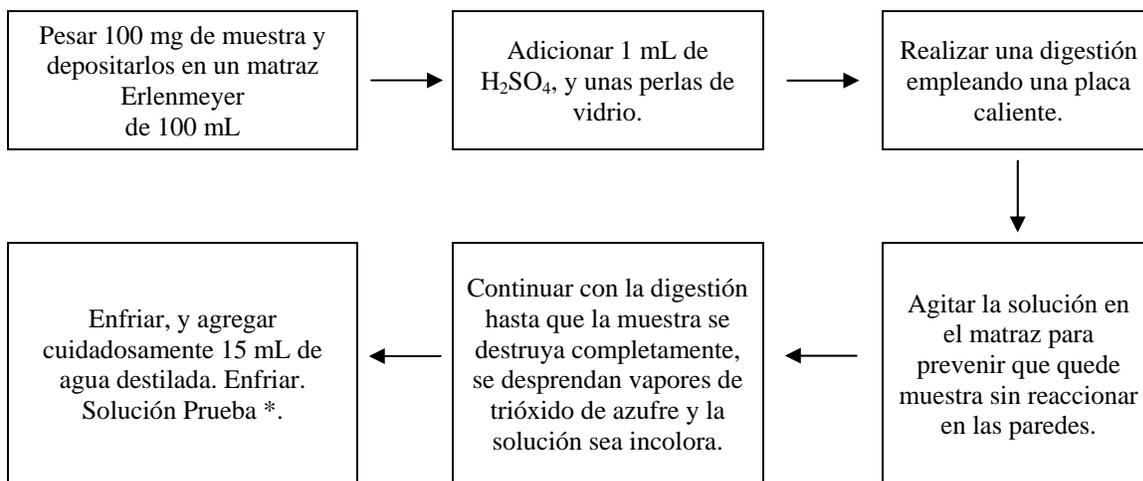
Peso nave:	6.2000 g	Peso nave:	5.8499 g
Peso nave + Mezcla patrón 2:	6.3018 g	Peso nave + Mezcla patrón 2:	5.9498 g
Muestra 1(MP2):	0.1018 g	Muestra 2 (MP2):	0.0999 g
Peso nave:	7.3418		
Peso nave + Mezcla patrón 2:	7.4419 g		
Muestra 3 (MP2):	0.1001g		

## ANEXO III

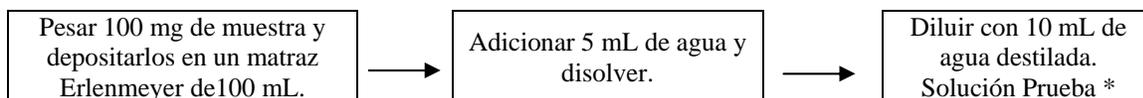
### Diagramas de Flujo

#### Valoración de las mezclas patrón.

##### Preparación de la Mezcla Patrón 1 (NaCl + PbO<sub>2</sub>)

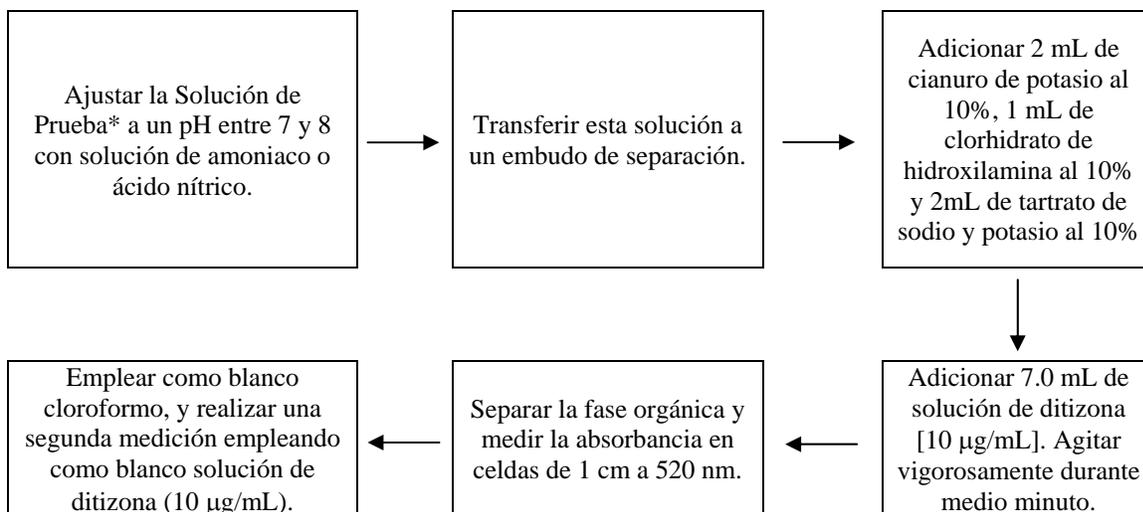


##### Preparación de la Mezcla Patrón 2 (NaCl + Pb(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)



\* Nota: Simultáneamente se realizó una curva de calibración con solución estándar de plomo (10 µg/mL), tomando 1.0, 2.0 y 3.0 mL, y realizando el siguiente procedimiento:

##### Procedimiento de la valoración con ditizona.



**Realización de la Prueba Límite: Metales Pesados, Método II, de acuerdo a lo descrito en USP 29, para las materias primas Etilcelulosa y Naproxeno.**

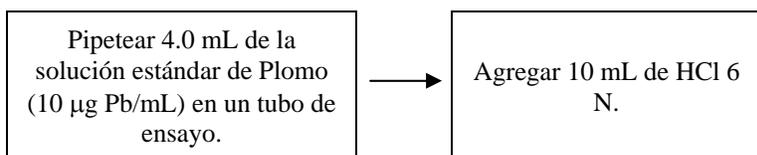
**Metales Pesados <231>**

USP 29, 2005, Páginas 2780-2782

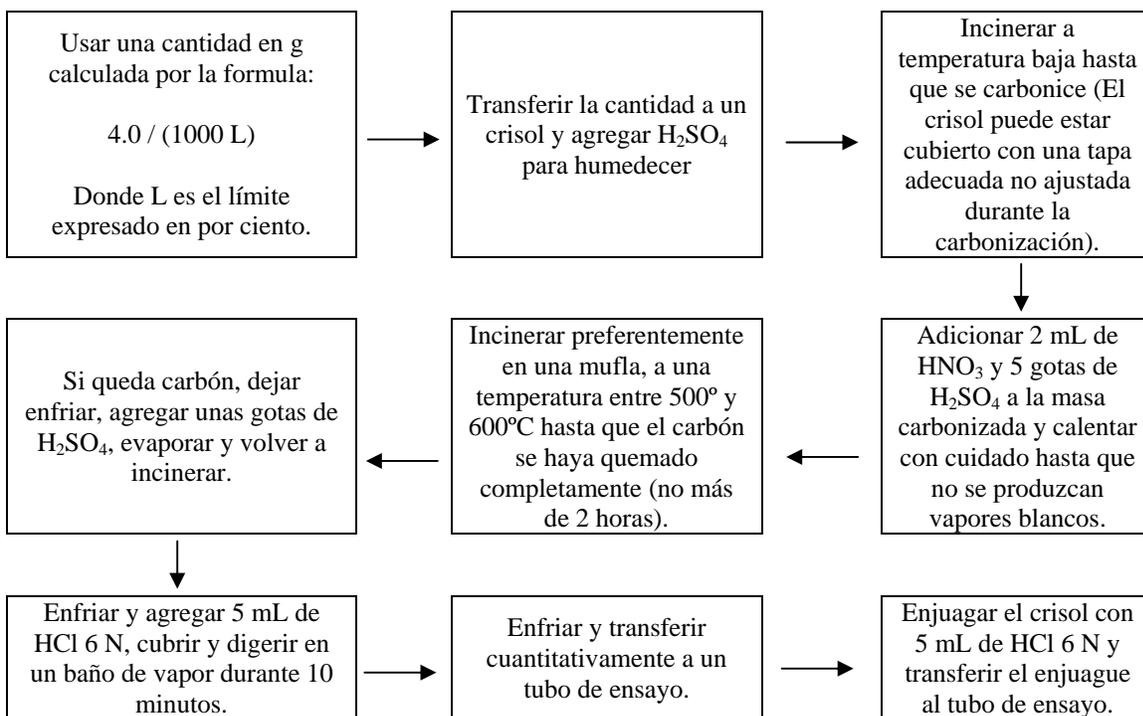
**Método II**

\*Nota: Este método no recupera el mercurio.

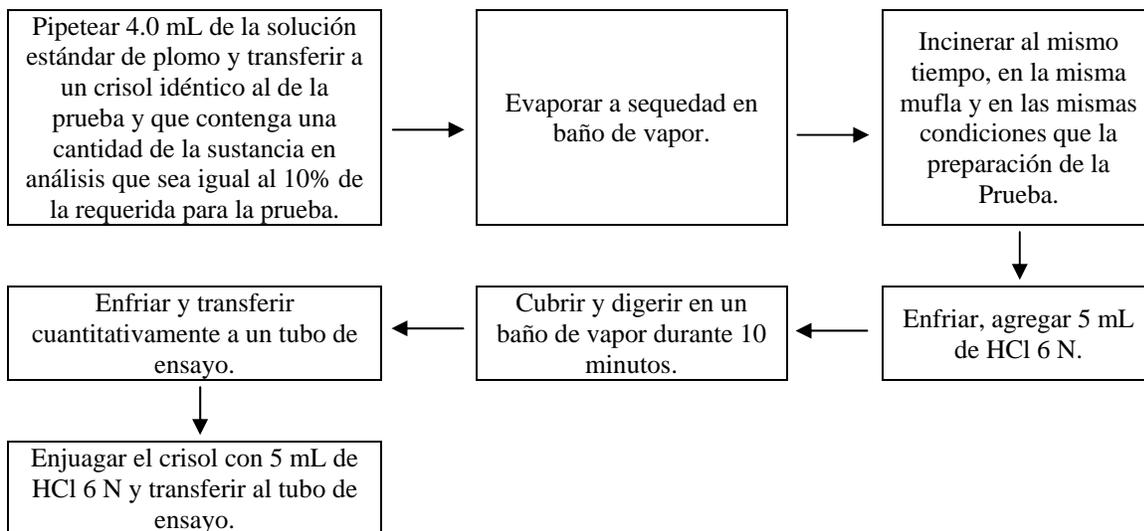
Preparación del Estándar



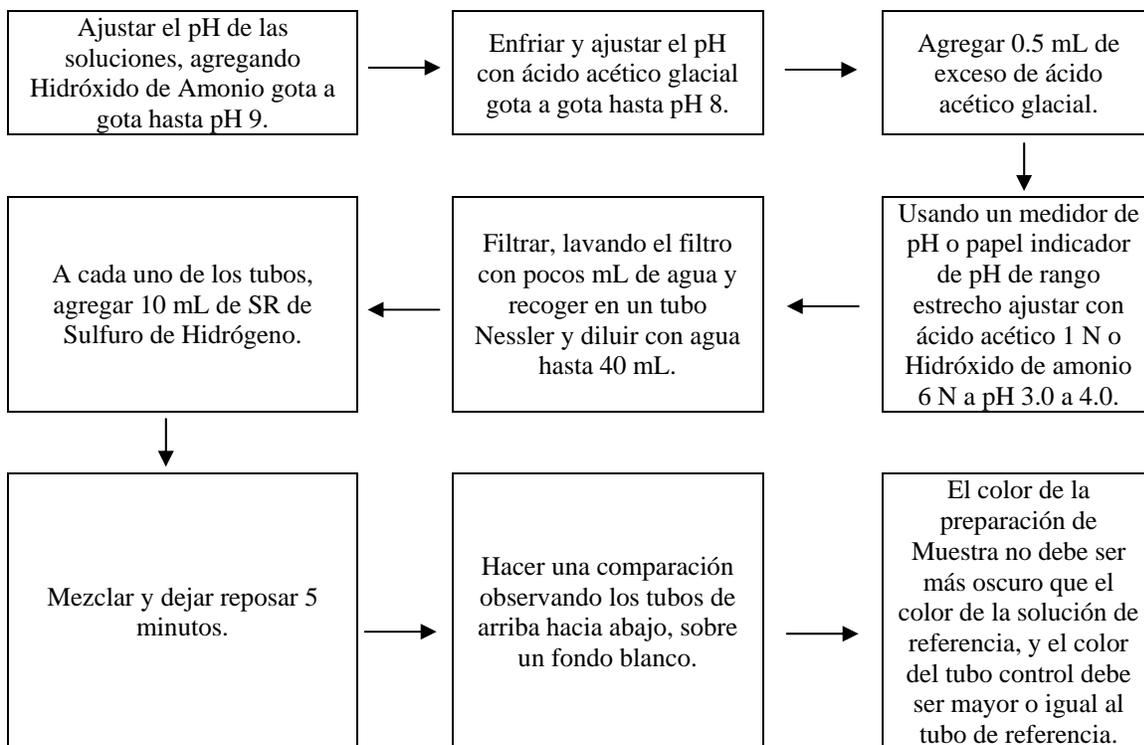
Preparación de la muestra



### Preparación del Control.

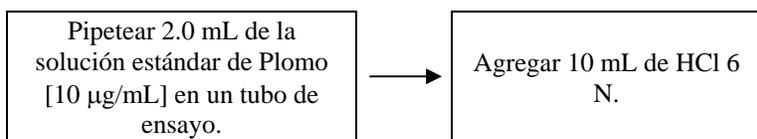


### Procedimiento.



## Diagrama Para Probar la Metodología de la prueba límite de Metales Pesados Método II USP 29.

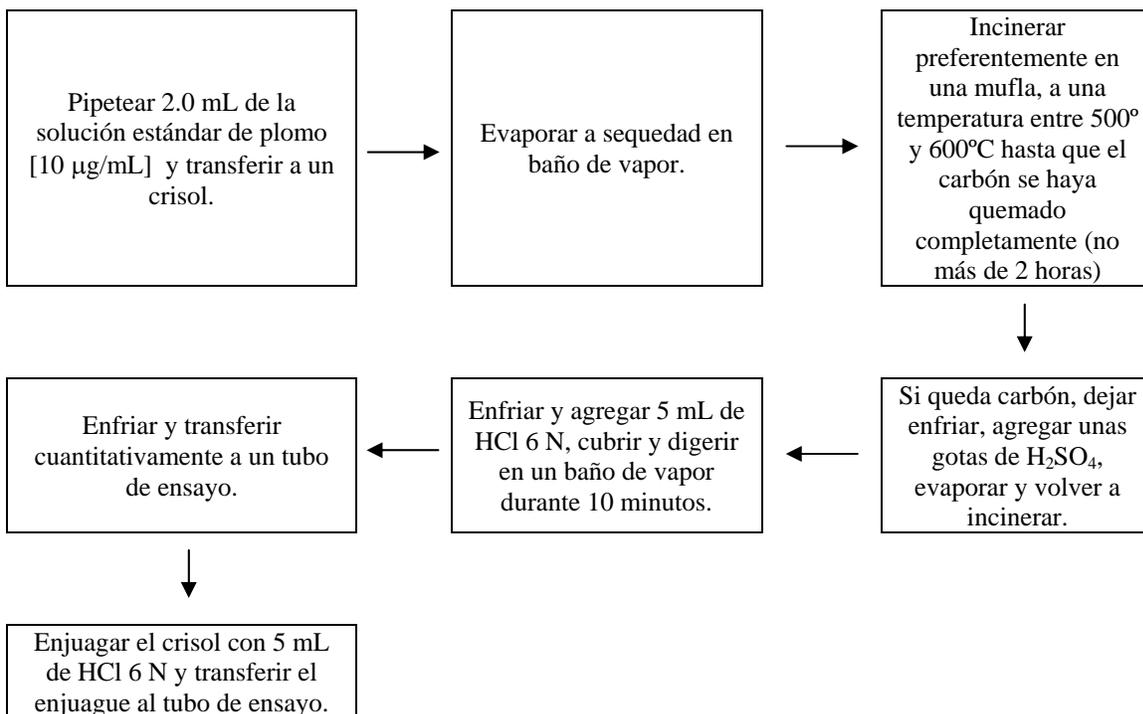
### Preparación del Estándar 1



### Preparación del Estándar 2

Repetir lo indicado para la preparación del Estándar 1, pero utilizar 4.0 mL de la solución estándar de plomo en lugar de 2.0 mL.

### Preparación del Control 1.



Preparación del Control 2.

Repetir lo indicado para la preparación del control 1, pero utilizar 4.0 mL de la solución estándar de plomo en lugar de 2.0 mL.

Procedimiento.

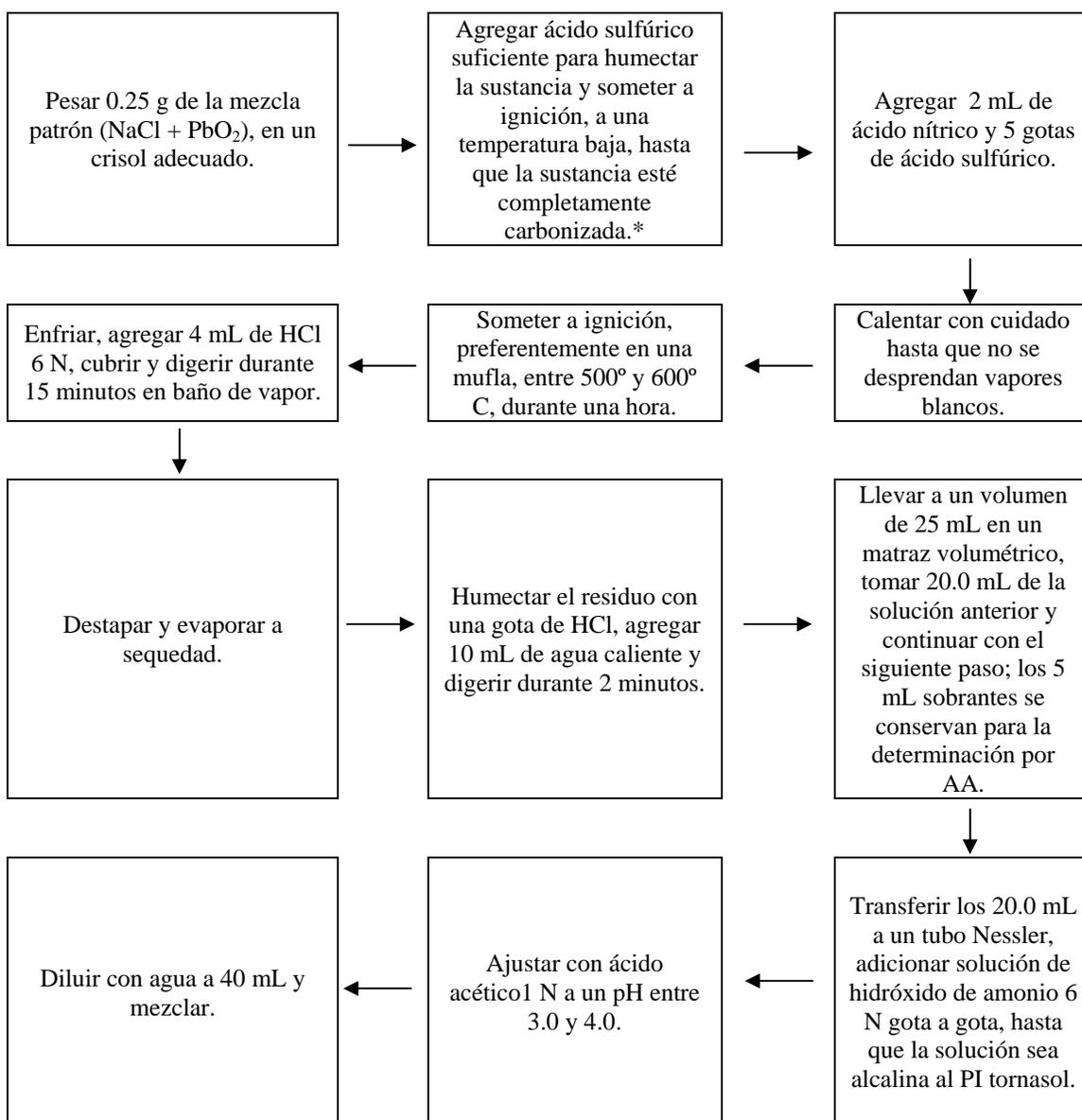
Repetir el “procedimiento” tal y como se indica en el diagrama: **“Realización de la Prueba Límite: Metales Pesados, Método II, de acuerdo a lo descrito en USP 29”**, en la página 48.

## Diagrama de trabajo para comprobar posibles errores en la metodología para determinar la cantidad de Metales Pesados.

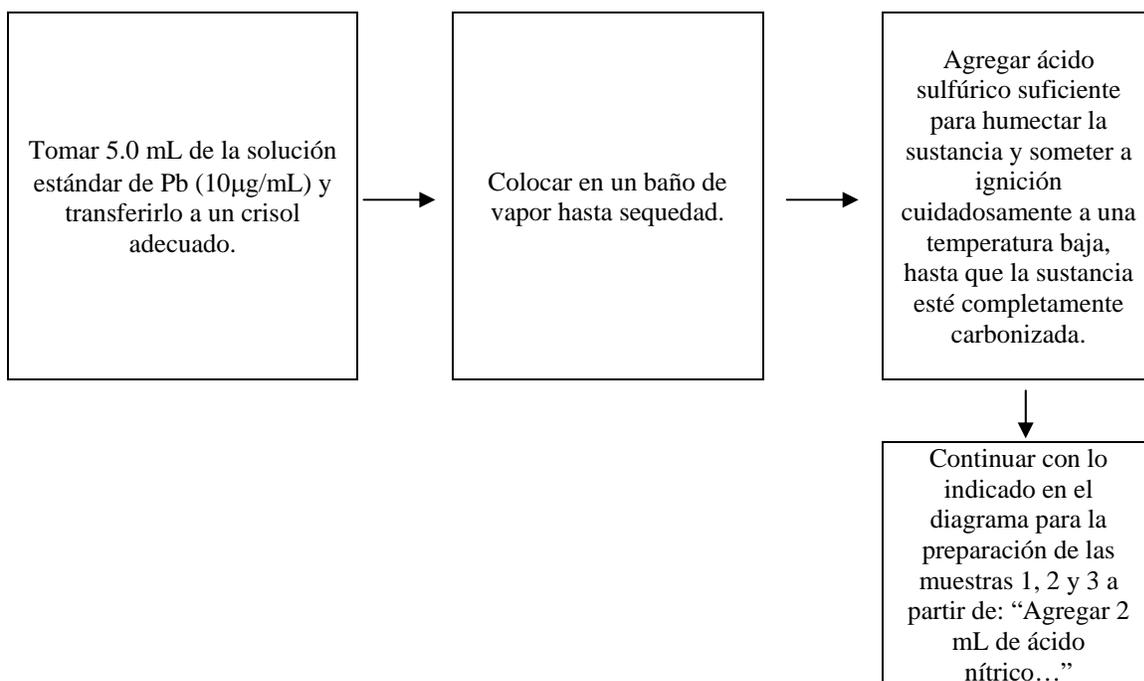
### Prueba A

Metales Pesados MGA 0561. Método II  
FEUM 8ª Edición (Páginas 487-488)

#### Preparación de la(s) muestra(s) 1, 2 y 3

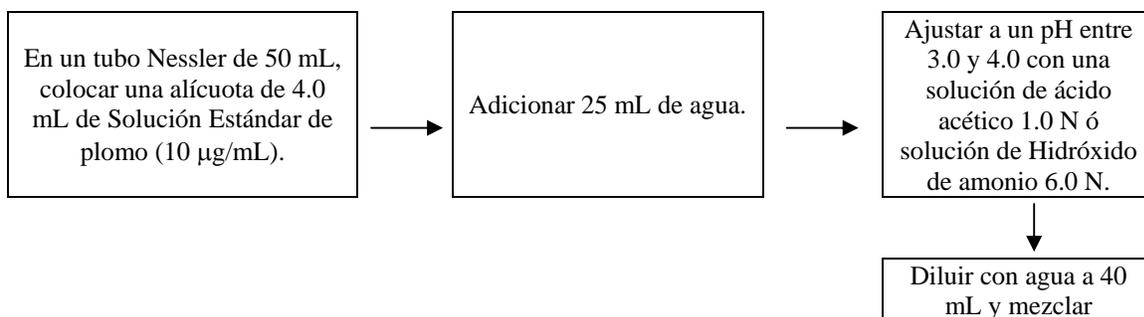


### Preparación de la(s) muestra(s) 4, 5 y 6

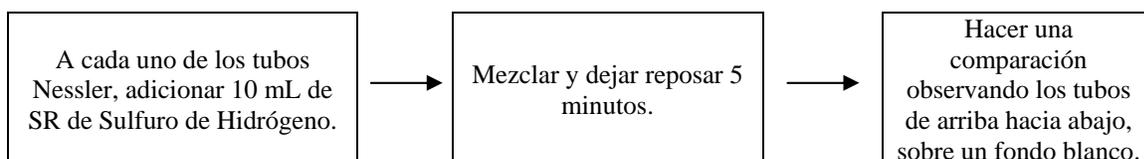


\* Nota: En la parte correspondiente a: "Someter a ignición, preferentemente en una mufla, entre 500° y 600° C, durante una hora"; como no hay materia orgánica, se realizará esta operación durante 30 minutos.

### Preparación de la Referencia.

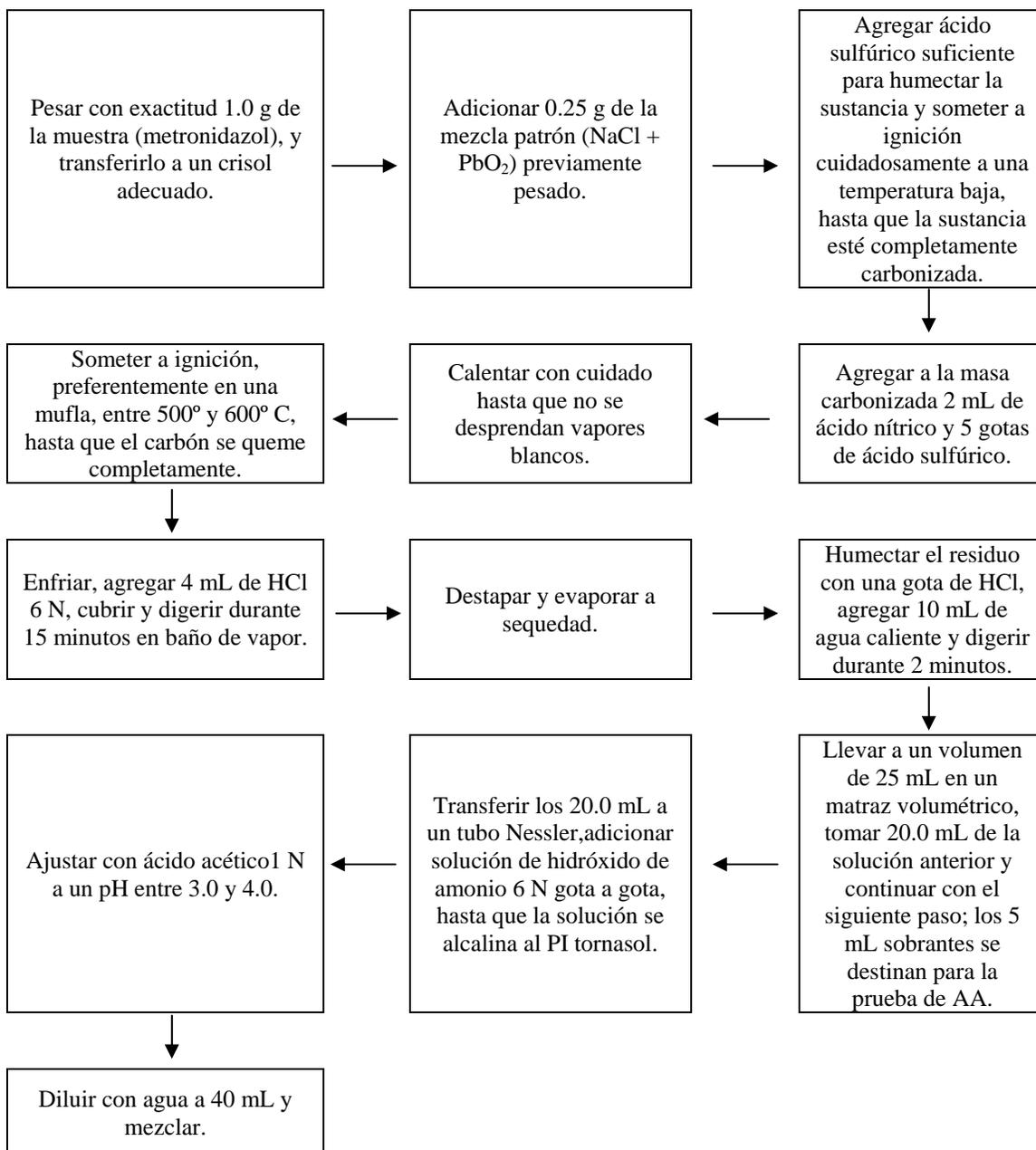


### Procedimiento.

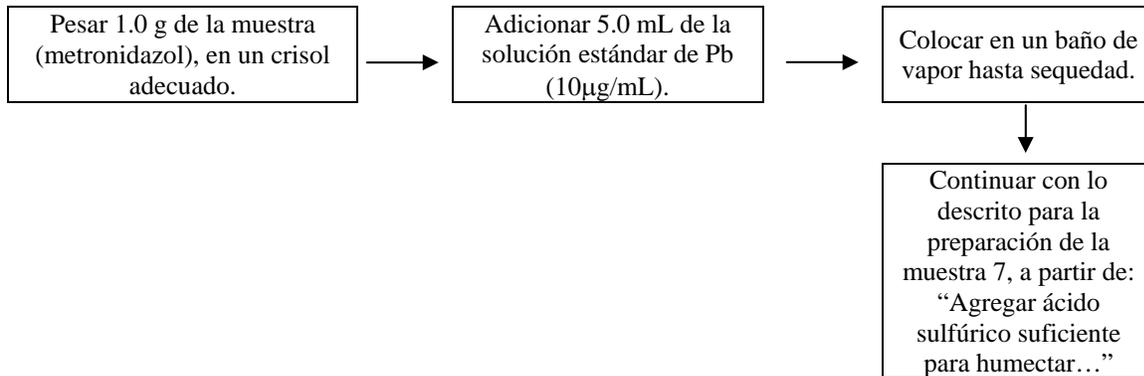


**Prueba B – Metronidazol**  
Metales Pesados MGA 0561. Método II  
FEUM 8ª Edición (Páginas 487-489)

Preparación de la muestra 7



### Preparación de la muestra 8



### Preparación de la Referencia.

Se emplea la misma referencia preparada para las muestras 1 a 6 (Página 53).

### Procedimiento.

Repetir lo indicado en el Procedimiento para las muestras 1 a 6 (Página 53).

### Prueba C – Metronidazol (“PROPUESTA”)

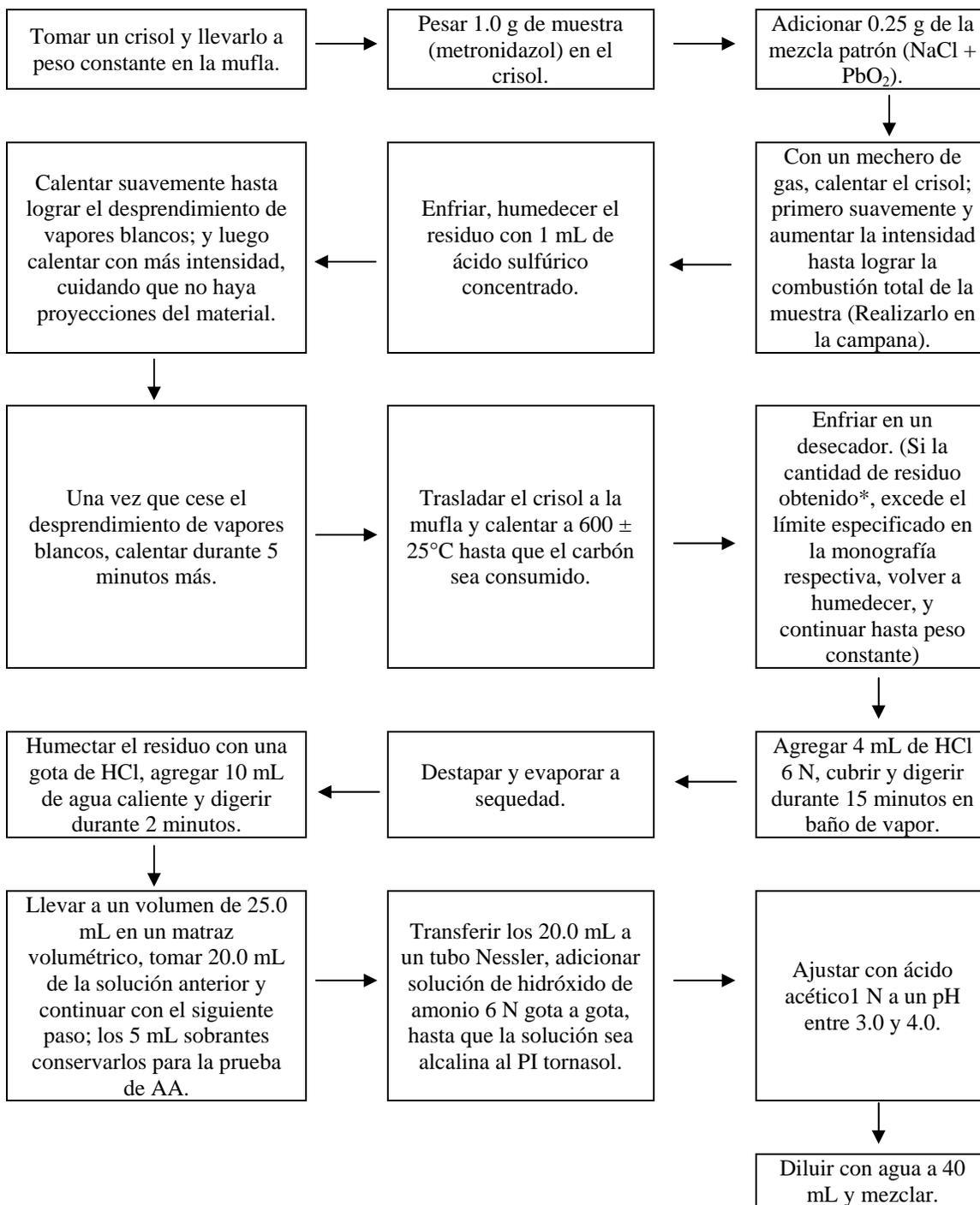
° Residuo de la Ignición MGA 0751.

FEUM 8ª Edición, páginas 529-530

° Metales Pesados MGA 0561. Método II

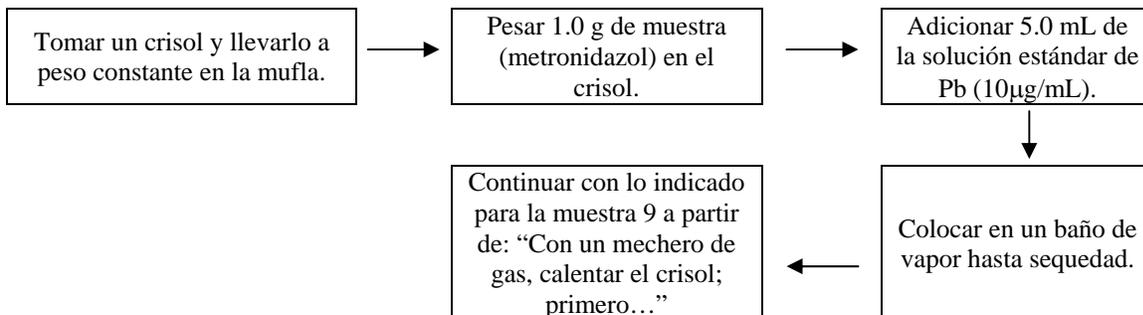
FEUM 8ª Edición (Páginas 487-489)

#### Preparación de la muestra 9



\* Se espera obtener un residuo de  $\pm 250$  mg, debido a que se adicionó la mezcla patrón (NaCl), la cual al ser materia inorgánica no se puede eliminar en la mufla.

### Preparación de la muestra 10



### Preparación de la Referencia.

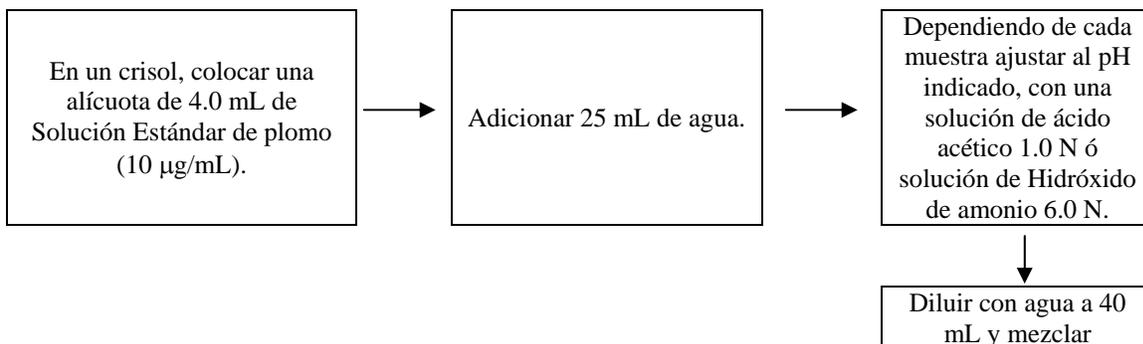
Se emplea la misma referencia preparada para las muestras 1 a 6 (Página 53).

### Procedimiento.

Repetir lo indicado en el Procedimiento para las muestras 1 a 6 (Página 53).

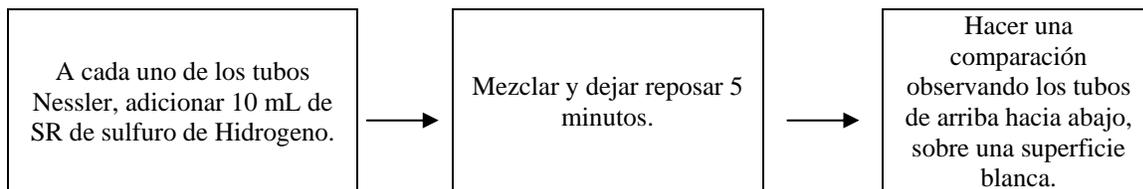
## **Diagrama de flujo para verificar la influencia del pH en la formación del precipitado durante la prueba límite de metales pesados.**

### Preparación de las muestras A, B y C



\* Ajusta los pH de la siguiente manera: Muestra A pH = 2.8; Muestra B pH = 4.0 y Muestra C pH = 5.5.

### Procedimiento.



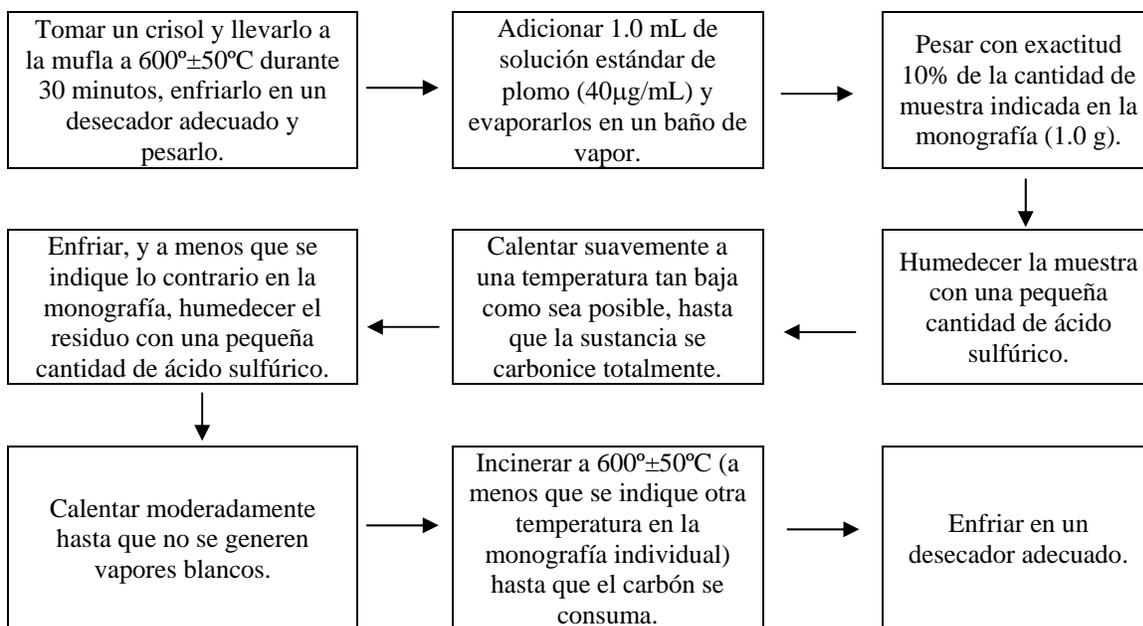
### **Diagrama de la “PROPUESTA” empleando como materia prima Metronidazol.**

**Residuo de Incineración <281>; USP 29 Página 2785**

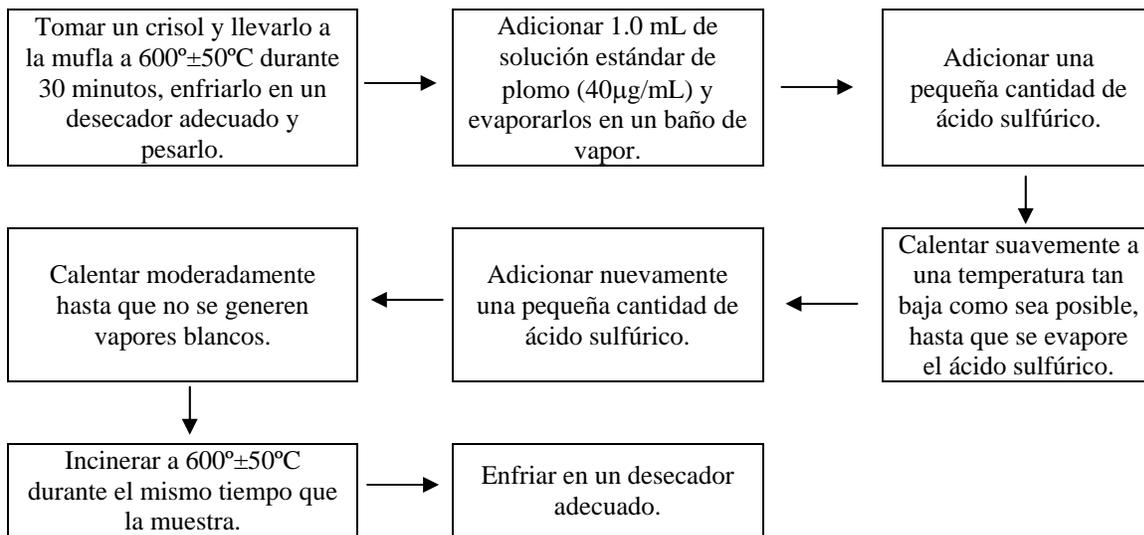
**Metales Pesados MGA 0561; Método II FEUM 8ª Ed. Páginas 487-489**

**Metales Pesados <231>; USP 29 Página 2780-2782**

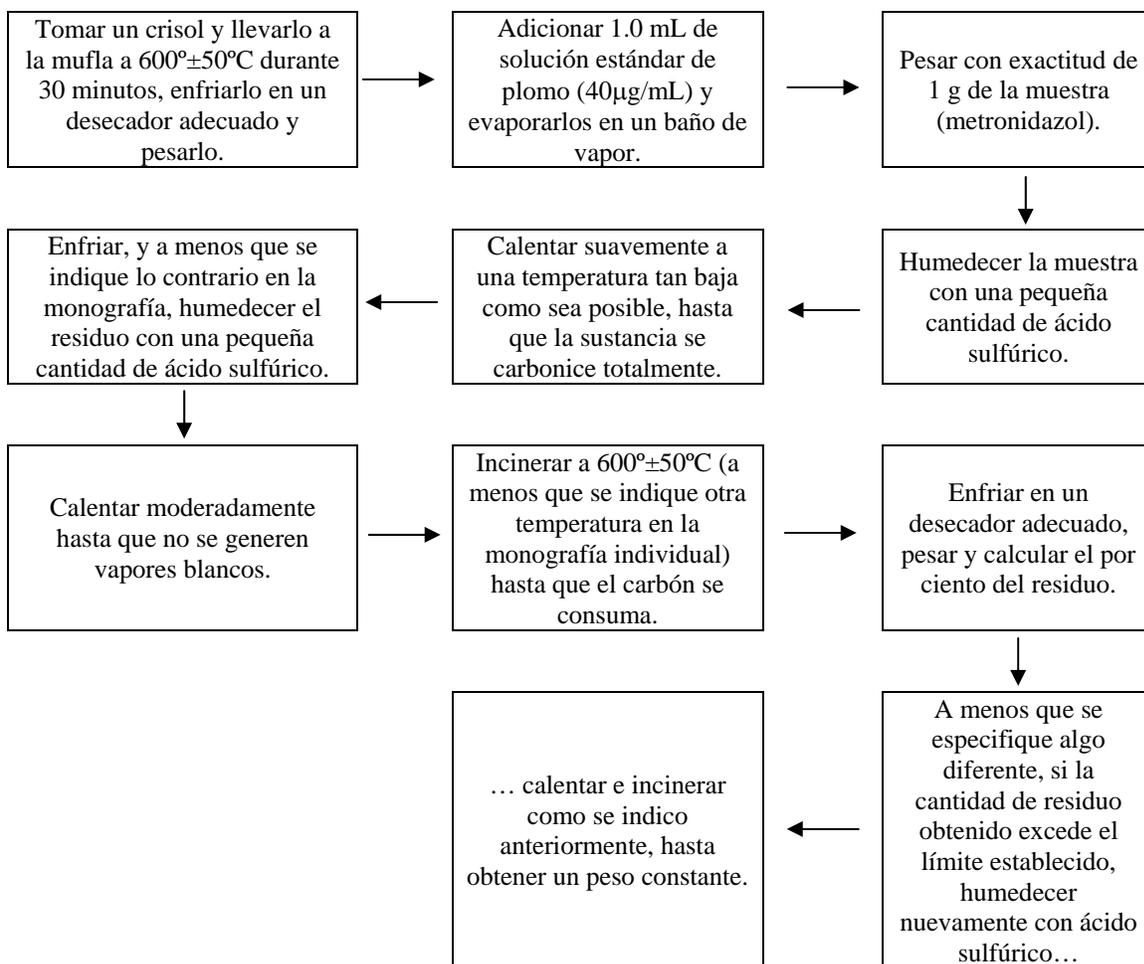
### Preparación del Control.



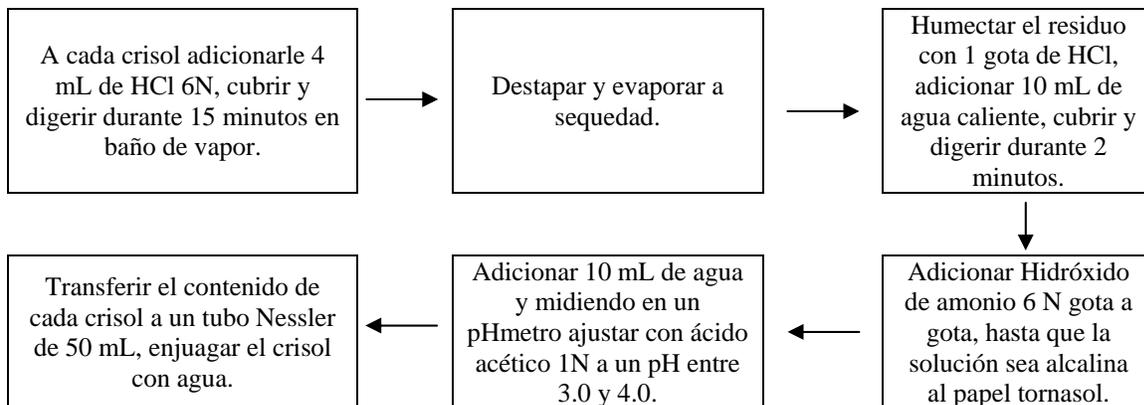
### Preparación del Estándar.



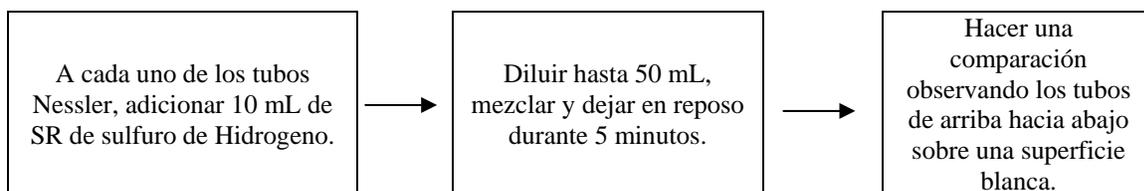
### Preparación de la Muestra



### Procedimiento para disolver a los metales pesados.



### Procedimiento para precipitar los metales pesados



### **Realización de la Prueba Límite: Metales Pesados, Método I, para las materias primas: Acetazolamida, Etilcelulosa y Naproxeno.**

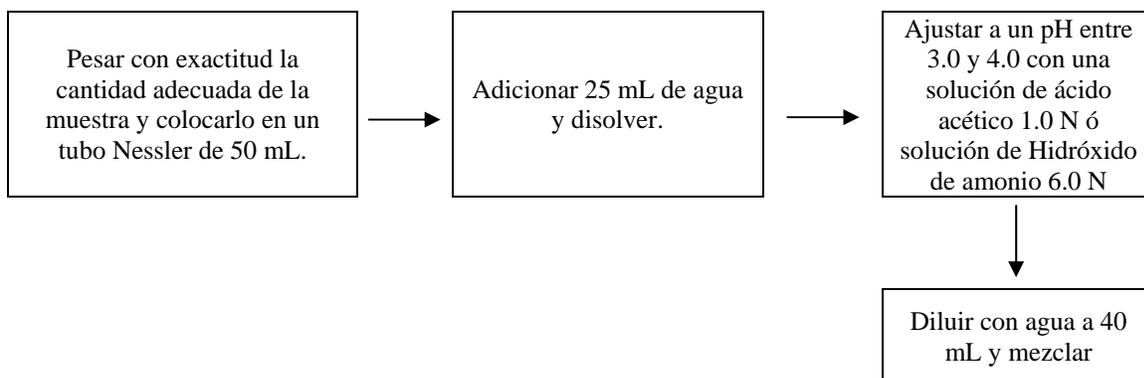
**Metales pesados.** MGA 0561.  
FEUM 8ª edición, páginas 1165-1166

#### **Método I**

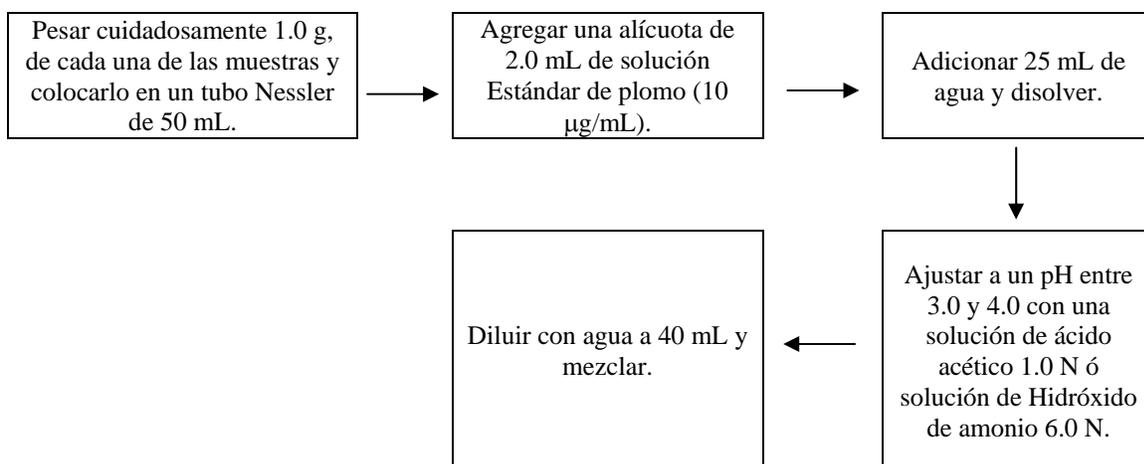
#### Preparación de la Referencia.

Repetir lo indicado para la preparación de referencia en el “*Diagrama para comprobar posibles errores en la metodología para determinar la cantidad de Metales Pesados*”, para las muestras 1 a 6 (página 52), emplear 2.0 mL de Solución Estándar de plomo en lugar de 4.0 mL.

### Preparación de la Muestra



### Preparación del control.



### Procedimiento.

Realizar el procedimiento indicado en el “*Diagrama para comprobar posibles errores en la metodología para determinar la cantidad de Metales Pesados*”, para las muestras 1 a 6 (página 53).

## **Realización de la Prueba Límite: Metales Pesados, Método I, para Ácido Cítrico.**

**Metales pesados.** MGA 0561.  
FEUM 8ª edición, paginas 1165-1166

### **Método I**

#### Preparación de la Referencia.

Repetir lo indicado para la preparación de referencia en el “*Diagrama para establecer los puntos críticos de la determinación de Metales Pesados*”, para las muestras 1 a 6 (página 52), emplear 2.0 mL de Solución Estándar de plomo en lugar de 4.0 mL.

#### Preparación de la Muestra

Realizar el procedimiento indicado para la preparación de la muestra en el diagrama: “*Realización de la Prueba Límite: Metales Pesados, Método I*” (página 60), pesando 1.0 g de ácido cítrico.

#### Preparación del control 1.

Realizar el procedimiento indicado para la preparación del control en el diagrama: “*Realización de la Prueba Límite: Metales Pesados, Método I*” (página 60).

#### Preparación del control 2.

Realizar el procedimiento indicado para la preparación del control en el diagrama: “*Realización de la Prueba Límite: Metales Pesados, Método I*” (página 60). Pesando 0.1 g de ácido cítrico.

#### Procedimiento.

Realizar el procedimiento indicado en el “*Diagrama para comprobar posibles errores en la metodología para determinar la cantidad de Metales Pesados*”, para las muestras 1 a 6 (página 52).

El color de la preparación de Muestra no debe ser más oscuro que el color de la solución de referencia, y el color del tubo control debe ser mayor o igual al tubo de referencia.

# ANEXO IV

## Informe de Ensayos

Hoja 1/1



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

Laboratorio de Espectroscopia de Absorción Atómica  
Facultad de Química UNAM  
Código interno: 05-06-51 al 05-06-61

### Datos del solicitante

Nombre: Q.F.B. Isaura Carrera  
Compañía y/o Dependencia: Fac. de Química. Control Analítico

### Datos de la muestra:

Descripción de la muestra: o Clave de identificación:  
**Mezclas de  $Pb(NO_3)_2$ , Na Cl,  $PbO_2$  y Metronidazol**

Fecha de recepción: 4 de mayo de 2006

Pruebas realizadas: Determinación de Pb

Método: Interno

Técnica: EAA con flama

### Resultados:

Muestra	Concentración de Pb	Muestra	Concentración de Pb
Frasco 2	2.142 $\mu\text{g/mL}$	Frasco A	1.483 $\mu\text{g/mL}$
Frasco 3	1.490 $\mu\text{g/mL}$	Frasco B	1.959 $\mu\text{g/mL}$
Frasco 4	1.660 $\mu\text{g/mL}$	Frasco C	1.982 $\mu\text{g/mL}$
Frasco 4 gde	1.805 $\mu\text{g/mL}$	Frasco D	1.690 $\mu\text{g/mL}$
Frasco 9	2.156 $\mu\text{g/mL}$	Frasco E	1.651 $\mu\text{g/mL}$
		Frasco I	2.074 $\mu\text{g/mL}$

Observaciones: Ninguna

### ATENTAMENTE

"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"  
Cd. Universitaria, D.F., a 18 de mayo de 2006

Analista: Q. Nadia M. Munguía A.

*Nadia M. Munguía A.*

Firma

Dir. del laboratorio: Dra. Liliana Saldívar y O.

*Liliana Saldívar y O.*

Firma

Los resultados obtenidos son válidos para la(s) muestra(s) analizada(s). Este informe no podrá ser reproducido parcial ni totalmente sin la autorización previa del laboratorio. La firma del presente implica la aceptación del resultado y cuenta con 15 días naturales para cualquier aclaración.



CERTIFICADO ISO 9001:2000  
RSGC:343  
FECHA INICIO 2005.12.21  
FECHA TERMINO 2008.12.21

V.3 LEAA-FOR-19  
LEAA-FOR-19



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

## Informe de Ensayos

Hoja 1/1



Laboratorio de Espectroscopia de Absorción Atómica  
Facultad de Química UNAM  
Código interno: 05-06-64

**Datos del solicitante**

Nombre: Q.F.B. Isaura Carrera  
Compañía y/o Dependencia: Facultad de Química. Control Analítico

**Datos de la muestra:**

Descripción de la muestra: o Clave de identificación:

**Blanco de reactivos para las muestras 05-06-51 a 05-06-61**

Fecha de recepción: 16 de mayo de 2006

Pruebas realizadas: Determinación de Pb

Método: Interno

Técnica: EAA con flama

**Resultados:**

Muestra	Concentración de Pb
Blanco de reactivos	N.D.

N.D. = No detectable. En caso de tener el elemento sería en una concentración menor al límite de detección. (L.D.). Para Pb el L.D. = 0.035 µg/mL.

**Observaciones:**

Ninguna

**ATENTAMENTE**

“POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU”

Cd. Universitaria, D.F., a 18 de mayo de 2006

Analista: Q. Nadia M. Munguía A.

Dir. del laboratorio: Dra. Liliana Saldivar y O.

*Nadia M. Munguía A.*

*p.a. Chasped.*

Firma

Firma

Los resultados obtenidos son válidos para la(s) muestra(s) analizada(s). Este informe no podrá ser reproducido parcial ni totalmente sin la autorización previa del laboratorio. La firma del presente implica la aceptación del resultado y cuenta con 15 días naturales para cualquier aclaración.



CERTIFICADO ISO 9001:2000  
RSGC:343  
FECHA INICIO 2005.12.21  
FECHA TERMINO 2008.12.21

V.3 LEAA-FOR-19

LEAA-FOR-19

## ANEXO V

Resultados para la Prueba de Metales Pesados de las Materias Primas empleadas.

Materia Prima	Especificación	Resultados
Acetazolamida	Máximo 20 ppm MGA0561	Menor de 20 ppm
Ácido Cítrico	Máximo 10 ppm MGA0561	Menor de 10 ppm
Astemizol	Máximo 20 ppm MGA0561	Menor de 20 ppm
Cafeína	Máximo 10 ppm MGA0561	Menor de 10 ppm
Glibenclamida	Máximo 20 ppm MGA0561	Menor de 20 ppm
Metronidazol	Máximo 20 ppm MGA0561	Menor de 20 ppm

Resultados de la Prueba Límite de Metales Pesados para las materias primas en estudio, siguiendo la metodología descrita en la FEUM 8ª Ed. 2004.

## *ANEXO VI*

### Soluciones.

Todos los reactivos deben etiquetarse (con nombre, fecha de preparación y fecha de caducidad) y guardarse en recipientes adecuados.

#### **Solución de Ácido Acético 1N.**

En un vaso de precipitado de 100 mL adicionar aproximadamente 10 mL de agua, depositar cuidadosamente por las paredes del vaso 6 mL de ácido acético concentrado; transferir esta solución a un matraz volumétrico de 100 mL llevar al aforo con agua destilada.

#### **Solución diluida de Ácido Nítrico.**

En un vaso de precipitado de 100 mL adicionar aproximadamente 10 mL de agua, depositar cuidadosamente por las paredes del vaso 1 mL de ácido nítrico concentrado; transferir esta solución a un matraz volumétrico de 100 mL llevar al aforo con agua destilada.

#### **Solución de Ácido Clorhídrico 3N.**

En un vaso de precipitado de 100 mL adicionar aproximadamente 10 mL de agua, depositar cuidadosamente por las paredes del vaso 25 mL de ácido clorhídrico concentrado; transferir esta solución a un matraz volumétrico de 100 mL llevar al aforo con agua destilada.

#### **Solución de Ácido Clorhídrico 6N.**

En un vaso de precipitado de 100 mL adicionar aproximadamente 10 mL de agua, depositar cuidadosamente por las paredes del vaso 50 mL de ácido clorhídrico concentrado; transferir esta solución a un matraz volumétrico de 100 mL llevar al aforo con agua destilada.

#### **Solución Amortiguadora de Acetato de pH = 3.5.**

Pesar con exactitud 25.0 g de acetato de amonio y disolverlos en 25 mL de agua destilada; adicionar 38 mL de ácido clorhídrico 6N. Ajustar, si fuera necesario, con hidróxido de amonio 6N o ácido clorhídrico 6N hasta un pH de 3.5; diluir con agua hasta 100 mL y mezclar.

#### **Solución Indicadora de Azul de Timol.**

Pesar 50 mg de azul de timol en un vaso de precipitados de 50 mL, disolver en 20 mL de alcohol, filtrar si fuera necesario, transferir a un matraz aforado de 50 mL, enjuagar el vaso con 10 mL de alcohol; y llevar al aforo con el mismo disolvente.

### **Solución de Cianuro de Potasio al 10%.**

Pesar 5.0 g de cianuro de potasio RA, colocarlos en un vaso de 50 mL y adicionar suficiente agua hasta llegar a 10 mL, disolver.

Transferir la solución anterior a un embudo de separación y extraer el plomo con porciones de 5 mL de solución de ditizona para extracción, hasta que la misma conserve su coloración verde-anaranjada.

Eliminar cualquier traza de ditizona agitando con cloroformo y descartarlo.

Transferir la solución a un matraz volumétrico de 50 mL, llevar a volumen con agua y mezclar. Esta solución tiene una concentración de 100 mg/mL.

### **Solución de Clorhidrato de Hidroxilamina.**

Pesar 5 g de clorhidrato de hidroxilamina RA y transferirlos a un vaso de precipitados de 100 mL. Adicionar 20 mL de agua, 2 gotas de SI de azul de timol e hidróxido de amonio hasta que la solución tome un color amarillo; agregar 2.5 mL de solución de dietilditiocarbamato de sodio al 4%, mezclar y dejar reposar durante 5 minutos.

Transferir la solución a un embudo de separación y realizar extracciones sucesivas con 10 mL de cloroformo, hasta que una porción de 5 mL del extracto clorofórmico no tome color amarillo al agitarlo con SR de sulfato cúprico.

Agregar solución de HCl 3 N hasta que la solución presente coloración rosa, si es necesario agregar 1 o 2 gota de SI de azul de timol; transferir la solución a un matraz volumétrico de 50 mL, llevar a volumen con agua y mezclar.

### **Solución de Dietilditiocarbamato de Sodio al 4%.**

Pesar 0.4 g de dietilditiocarbamato de sodio, y colocarlo en un vaso de precipitados de 100 mL adicionar 10 mL de agua destilada y disolver.

### **Solución de Ditizona (10 µg/mL).**

Pesar 10.0 mg de Ditizona purificada, y colocarlo en un matraz volumétrico de 50 mL, disolver con 10 mL de cloroformo y aforar. Esta solución tiene una concentración de 200 µg/mL.

Tomar 5.0 mL de la solución anterior y depositarlos en un matraz volumétrico de 100 mL, llevar al aforo con cloroformo; esta solución tiene una concentración de 10 µg/mL.

### **Solución de Ditizona para extracción (30 µg/mL).**

Transferir a un matraz volumétrico de 100 mL, 15.0 mL de la solución de ditizona de 200 µg/mL, adicionar 0.5 mL de alcohol y llevar al aforo con cloroformo. Antes de usar agitar un volumen de esta solución con la mitad de su volumen de solución 1:100 v/v de ácido nítrico, descartar el ácido nítrico.

### **Solución Reactivo de Glicerina Base.**

En un tubo de ensayo adicionar 15 mL de Hidróxido de Sodio 1M, 5 mL de agua y 20 mL de glicerol al 85%, mezclar.

### **Solución de Hidróxido de Amonio 6N.**

Medir 23.5 mL de Hidróxido de amonio en una probeta graduada de 50 mL; transferir a un vaso de precipitados que contenga 10 mL de agua, enjuagar la probeta con agua; dejar enfriar y depositar el contenido del vaso en matraz volumétrico de 100 mL, enjuagar el vaso con agua y llevar al aforo con agua destilada.

### **Solución de Hidróxido de Sodio 1M.**

En un vaso de precipitado de 100 mL pesar 4 g de NaOH, adicionar 20 mL de agua y disolver, dejar enfriar la solución y transferirla a un matraz volumétrico de 100 mL, enjuagar el vaso con 10 mL de agua y llevar al aforo con agua destilada.

### **Solución de Hidróxido de Sodio 6N.**

En un vaso de precipitado pesar 24 g de NaOH, adicionar 50 mL de agua destilada y disolver, permitir que la solución se enfríe y trasvasarla a un matraz volumétrico de 100 mL, enjuagar el vaso y llevar al aforo con agua destilada.

### **Solución de Referencia de Nitrato de Plomo.**

Pesar 159.8 mg de nitrato de plomo, colocarlo en un vaso de precipitados y disolver en 100 mL de agua a la que se le agregó 1.0 mL de ácido nítrico. Diluir con agua a 1000 mL.

Preparar y almacenar esta solución en envases de vidrio exentos de sales de plomo solubles. Esta solución tiene una concentración de 100 µg de Pb/mL.

### **Solución Estándar de Plomo (10µg/mL).**

En el día de uso, a un matraz aforado de 50 mL adicionar una alícuota de 5.0 mL de solución de referencia de nitrato de plomo; llevar al aforo con agua. Cada mL de esta solución contiene el equivalente a 10 µg de plomo.

\* Nota: esta solución no se debe guardar.

### **Solución Estándar de Plomo (40µg/mL).**

En el día de uso, a un matraz aforado de 25 mL adicionar una alícuota de 10.0 mL de solución de referencia de nitrato de plomo; llevar al aforo con agua. Cada mL de esta solución contiene el equivalente a 40 µg de plomo.

### **Solución Reactivo de Sulfato Cúprico.**

Pesar 1.25 g de sulfato cúprico anhidro RA y transferirlos a un matraz volumétrico de 10 mL adicionar un poco de agua y disolver, llevar al aforo con agua.

### **Solución Saturada de Sulfuro de Hidrógeno.**

Burbujear ácido sulfhídrico, obtenido a partir de la reacción de piritita con ácido sulfúrico diluido, en agua fría. Almacenar en botellas pequeñas de color ámbar, completamente llenas, en lugar oscuro y frío.

### **Solución de Tartrato de Sodio-Potasio al 10%.**

Pesar 5 g de Tartrato de Sodio-Potasio y transferirlos a un vaso de precipitados de 100 mL, adicionar 20 mL de agua y disolver. Transferir cuantitativamente esta solución a un matraz aforado de 50 mL, enjuagando el vaso con 15 mL de agua, llevar al aforo con agua destilada.

\* Nota: La duración de la solución es menor a 4 semanas, ya que después de este tiempo puede presentarse un crecimiento microbiano en la misma.

### **Solución de Tioacetamida al 4%(m/v).**

Pesar con exactitud 1.0 g de tioacetamida en un vaso de precipitados de 50 mL, adicionar 10 mL de agua y disolver; transferir el contenido a un matraz volumétrico de 25 mL, enjuagar el vaso con 5 mL de agua; llevar al aforo.

### **Solución Reactivo de Tioacetamida.**

En un tubo de ensayo mezclar 0.2 mL de Solución de Tioacetamida 4%(m/v) y 1 mL de SR de Glicerina Base, calentar en baño de agua durante 20 segundos, enfriar y usar inmediatamente.

## ANEXO VII

### Propiedades de los Reactivos utilizados en la precipitación.

#### Sulfuro de Hidrógeno.

El sulfuro de hidrógeno ha sido de gran importancia en la química analítica durante el último siglo, en el análisis inorgánico cualitativo de los iones metálicos. Para el uso a pequeña escala en el laboratorio, el H<sub>2</sub>S se puede generar cuando sea necesario en un generador de Kipp por medio de la reacción del ácido sulfúrico (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) con sulfuro ferroso (FeS). En estos análisis, los iones de metales pesados (y no metales) p.e. Pb(II), Cu(I), Hg(II), As(III); son precipitados de soluciones acuosas en la exposición con el H<sub>2</sub>S.

Se emplea en la metalurgia para la preparación de sulfuros metálicos. También encuentra uso en la preparación de cerillos y aditivos para aceites, en la separación de metales, remoción de impurezas metálicas, y en la síntesis química orgánica.

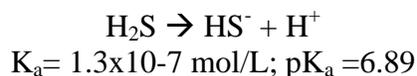
#### *Peligros*

El gas es altamente tóxico. Ligeramente más pesado que el aire, así es que tiende a concentrarse al fondo de los espacios pobremente ventilados, coladeras y tanques subterráneos. Es altamente inflamable, forma una mezcla explosiva con aire en un amplio rango de concentraciones (4.3-4.6%, o 43000-46000 ppm).

Respirar el sulfuro de hidrógeno puede paralizar el nervio olfativo consiguiendo que sea imposible oler el gas después de una exposición inicial fuerte. Esta parálisis puede ser resultado de una negligencia por parte de la víctima, mientras las indicaciones sensoriales del gas desaparecen, mientras que el peligro no desaparece. Los efectos parecen ser reversibles.

#### *Propiedades Químicas.*

El sulfuro de hidrógeno es un ácido débil, se disocia en soluciones acuosas en cationes de hidrogeno H<sup>+</sup> y el anión hidrosulfuro HS<sup>-</sup>:



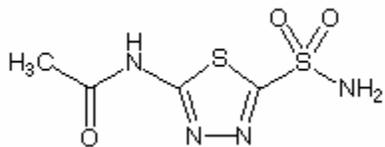
El sulfuro de hidrógeno reacciona con muchos metales para producir sus correspondientes sulfuros metálicos. Unos ejemplos muy conocidos son el sulfuro de plata (Ag<sub>2</sub>S), la “suciedad” que se forma en la plata cuando es expuesto al sulfuro de hidrógeno de la atmósfera, y el sulfuro de cadmio (CdS), un pigmento conocido como amarillo cadmio. Los sulfuros de los metales de transición son característicamente insolubles, además el H<sub>2</sub>S se emplea generalmente para separar los iones metálicos de las soluciones acuosas.

El sulfuro de hidrógeno se debe almacenar en una botella ámbar oscura, pequeña, llenada casi al tope. La solución no funciona a menos que presente un fuerte olor a H<sub>2</sub>S, y que



## Información general sobre las Materias Primas.

### Acetazolamida



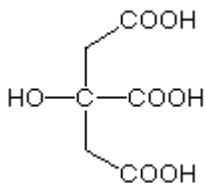
$C_4H_6N_4O_3S_2$ . Masa Molecular 222.25. C 21.62%, H 2.72%, N 25.21%, O 21.60%, S 28.86%.

Cristales a partir del agua, punto de fusión 258-259°C (efervescencia). Ácido débil. pKa 7.2. Ligeramente soluble en agua fría.

Usos terapéuticos: antiglaucoma; diurético.

Usos terapéuticos ( veterinaria): diurético.

### Ácido Cítrico



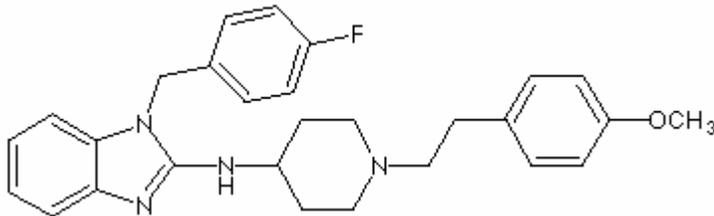
$C_6H_8O_7$ . Masa molecular 192.13. C 37.51%, H 4.20%, O 58.29%. Ampliamente distribuido en plantas y animales en tejidos y fluidos. Producido por la fermentación micológica o a escala industrial empleando soluciones de azúcar cruda, como pueden ser melazas y cepas de *Aspergillus niger*.

Forma Monohidratada, cristales ortorrómbicos a partir de soluciones acuosas frías. Sabor ácido, placentero. Densidad 1.542. Solubilidad: muy soluble en agua; fácilmente soluble en etanol al 95% v/v; muy ligeramente soluble en éter dietílico. LD50 via i.p. en ratas: 975 mg/kg (Gruber, Halbeisen).

Usos: acidulante en bebidas, confitería, sales efervescentes, en jarabes farmacéuticos, elixires, en polvos y tabletas efervescentes, para ajustar el pH en alimentos y como antioxidante sinérgico, en la producción del queso.

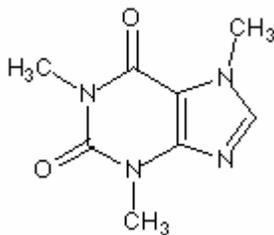
Usos terapéuticos: componente de las soluciones anticoagulantes de citratos (soluciones de citrato dextrosa; soluciones de fosfato dextrosa; jarabes de ácido cítrico).

## Astemizol



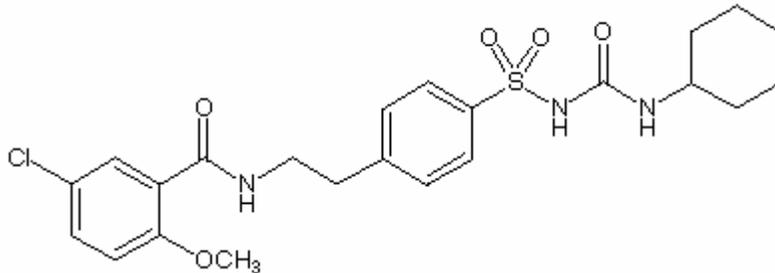
$C_{28}H_{31}FN_4O$ . Masa Molecular 458.58. C 73.34%, H 6.81%, F 4.14%, N 12.22%, O 3.49%. Cristales inoloros, blancos, puntos de fusión 149.1°. Librementemente soluble en solventes orgánicos. Prácticamente insoluble en agua.  $UV_{max}$  (etanol): 219, 249, 286 nm.  
Usos Terapéuticos: Antialérgico; antihistamínico.

## Cafeína



$C_8H_{10}N_4O_2$ . Masa Molecular 194.19. C 49.48%, H 5.19%, N 28.85%, O 16.48%. Se encuentra en el té, café; como en la pasta de guarana y semillas de kola. Prismas hexagonales por sublimación, punto de fusión 238°. Sublima a 178°C. la sublimación rápida se obtiene a 160-165° bajo 1 mm de presión. Densidad 1.23; el pH de una solución al 1% es 6.9. Las soluciones acuosas de la sal de cafeína se disocian rápidamente. Un gramo se disuelve en 46 mL de agua, 5.5 mL de agua a 80°, 1.5 mL de agua hirviendo, 66 mL de alcohol, 22 mL de alcohol a 60°, 50 mL de acetona, 5.5 mL de cloroformo, 530 mL de éter, 100 mL de benceno, 22 mL de benceno hirviendo. Librementemente soluble en pirrol; en tetrahidrofurano que contiene 4% de agua; además es soluble en etilacetato; ligeramente en éter de petróleo. La solubilidad en agua se incrementa por benzoatos alcalinos, cinamatos, citratos o salicilatos. LD50 oral en ratones, hamsters, ratas, conejos (mg/kg): 127, 230, 355, 246 (machos); 137, 249, 247, 224 (hembras) (Palm).  
Usos terapéuticos: Estimulante del SNC.  
Usos terapéuticos (veterinaria): Se ha utilizado como estimulante cardiaco y respiratorio así como diurético.

## Glibenclamida

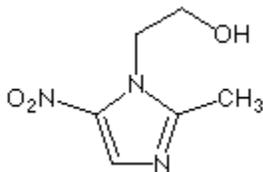


$C_{23}H_{28}ClN_3O_5S$ . Masa molecular 494.01. C 55.92%, H 5.71%, Cl 7.18%, N 8.51%, O 16.19%, S 6.49%.

Cristales a partir de metanol, punto de fusión 169-170° (Weber), también se ha reportado como 172-174° (Aumuller). pKa 5.3. Poco soluble en agua, soluble en los solventes orgánicos comunes. LD50 en ratas y ratones (g/kg): >20 vía oral; >12.5 vía i.p. (Mizukami).

Usos Terapéuticos: Antidiabético.

## Metronidazol



$C_6H_9N_3O_3$ . Masa molecular 171.16. C 42.11%, H 5.30%, N 24.55%, O 28.04%.

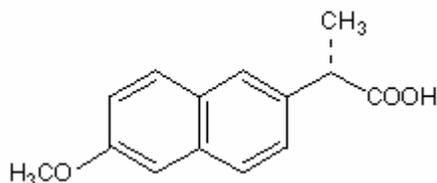
Cristales color crema; punto de fusión 158-160°. Soluble a 20° (g/100mL): agua 1.0; etanol 0.5; éter <0.05; cloroformo <0.05. Soluble moderadamente en solución de DMF. Soluble en ácidos diluidos. pH de una solución acuosa saturada: 5.8.

Nota: se anticipa que el metronidazol puede ser un carcinógeno: Seventh Annual Report on Carcinogens (PB95-109781, 1994) p 257.

Usos Terapéuticos: Antiprotozoario (Trichomonas).

Usos Terapéuticos (Veterinaria): Antiprotozoario (Trichomonas); amebicida; antibacterial.

## Naproxeno



$C_{14}H_{14}O_3$ . Masa Molecular 230.26. C 73.03%, H 6.13%, O 20.84%. Anti-inflamatorio no esteroideo.

Cristales de acetona-hexano, punto de fusión 152-154°. Soluble en 25 partes de etanol (96%), 20 partes de metanol, 15 partes de cloroformo, 40 partes de éter. Prácticamente insoluble en agua. LD50 en ratones (mg/kg): 435 vía i.v.; 1234 vía oral; en ratas (mg/kg): 575 vía i.p.; 534 vía oral (Roszkowski).

Usos terapéuticos: anti-inflamatorio; analgésico; antipirético.

Usos terapéuticos (veterinaria): Anti-inflamatorio.

## Glosario

**BP**: Farmacopea Británica (British Pharmacopeia). Referencia para el control de calidad de materias primas, y formas farmacéuticas en el Reino Unido.

**FEUM**: “Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos”

**Impureza**: Son sustancias que se encuentran dentro de un material o compuesto y que no forman parte de su composición química.

**Metal Pesado**: Grupo de elementos químicos que presentan una densidad relativamente alta y cierta toxicidad para el ser humano.

**MGA**: Método General de Análisis (MGA) son las determinaciones, identificaciones, valoraciones, límites, pruebas y análisis oficiales para la FEUM, sobre los cuales las monografías se basan para formar su metodología particular, aunque no queda imposibilitado el uso de otros métodos alternativos, siempre y cuando se demuestre ante la autoridad sanitaria, con fundamentos técnico-científicos, que con estos el resultado es más preciso.

**Prueba Límite:** Son aquellas pruebas que permiten al analista verificar que el contenido de una impureza que se busca, no exceda el límite establecido en la monografía de una materia prima dada.

**USP:** Farmacopea Americana (United States Pharmacopeia). Proporciona información autorizada para el control y análisis de medicamentos así como también mediante el establecimiento y distribución de los estándares de calidad oficialmente reconocidos.



# INSTITUTO MEXICANO DEL PETRÓLEO

## LABORATORIO DE METROLOGÍA

### ÁREA DE MASA

acreditación ema: M-59

FOLIO: M-097-06  
HOJA 1 DE 5

## INFORME DE CALIBRACIÓN

CLIENTE: UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA, DEPARTAMENTO DE CONTROL ANALÍTICO

DOMICILIO: CD. UNIVERSITARIA, C.P. 04510, MÉXICO, D.F.

INSTRUMENTO CALIBRADO : BALANZA ANALÍTICA

MARCA : METTLER ALCANCE DE MEDICIÓN 160 g / 30 g

MODELO : AE 163 CLASE DE EXACTITUD : ESPECIAL I

SERIE : FNR 38500 DIVISIÓN MÍNIMA: 0,1 mg / 0,01 mg

INVENTARIO: 580398 FECHA DE RECEPCIÓN 2006-05-30

IDENTIFICACIÓN: SIN IDENTIFICACIÓN FECHA DE CALIBRACIÓN : 2006-06-09

MAGNITUD EVALUADA: MASA FECHA DE EMISIÓN: 2006-06-14

PATRÓN DE REFERENCIA : JUEGO DE PESAS

MARCA: METTLER TOLEDO CLASE DE EXACTITUD : E 2

MODELO : 15884 ALCANCE DE MEDICIÓN : 611,11 g

IDENTIFICACIÓN : MJPR-02 FECHA DE CALIBRACIÓN: 2005-10-18

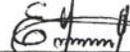
CALIBRADO POR : CENAM CNM-CC-730-228/2005

**NORMA O PROCEDIMIENTO UTILIZADO EN LA CALIBRACIÓN**  
PSLA-IT-1813-60508-M-01 CALIBRACIÓN DE INSTRUMENTOS PARA PESAR  
DE FUNCIONAMIENTO NO AUTOMÁTICO Y ESTIMACIÓN DE INCERTIDUMBRE

#### CONDICIONES AMBIENTALES

TEMPERATURA : 22,1° C ± 1 °C HUMEDAD RELATIVA: 46,6% ± 10%

  
CALIBRÓ: TEC. OCTAVIO A. CLAUDIO GÓMEZ  
SIGNATARIO AUTORIZADO EN EL ÁREA DE MASA

  
REVISÓ: ING. ENRIQUE YSHIKAUA  
RESPONSABLE DEL LABORATORIO DE METROLOGÍA

ESTE DOCUMENTO SOLO PUEDE SER REPRODUCIDO EN SU TOTALIDAD

PS-LA-F16 REV 2 PS-LA-04-01-0

EJE CENTRAL LÁZARO CÁRDENAS NORTE No 152, COL. SAN BARTOLO ATEPEHUACA  
DEL. GUSTAVO A. MADERO, C.P. 07730, MÉXICO, D.F. TEL: 9175-6907 FAX: 9175-69



# INSTITUTO MEXICANO DEL PETRÓLEO

LABORATORIO DE METROLOGÍA  
ÁREA DE MASA

## TABLA DE RESULTADOS

acreditación ema: M-59

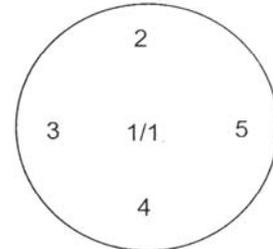
### PRUEBAS METROLÓGICAS RESULTADOS

FOLIO: M-097-06  
HOJA 2 DE 5

#### SEGMENTOS

EXCENTRICIDAD

2	3	4	5
0,0 mg	-0,1 mg	0,0 mg	0,2 mg



REPETIBILIDAD

50% +/- 0,08 mg

MAX +/- 0,18 mg

L  
I  
N  
E  
A  
L  
I  
D  
A  
D

VALOR NOMINAL ( g )	VALOR CONV. VERDAD. ( g )	VALOR PROM. ( g )	ERROR ( mg )	INCERT. ( +/- mg )
0,01	0,010 0	0,010 0	0,0	0,4
0,02	0,020 0	0,020 0	0,0	0,4
0,05	0,050 0	0,050 0	0,0	0,4
0,10	0,100 0	0,100 0	0,0	0,4
0,20	0,200 0	0,200 0	0,0	0,4
0,50	0,500 0	0,500 0	0,0	0,4
1,00	1,000 0	1,000 0	0,0	0,4
2,00	2,000 0	2,000 0	0,0	0,4
5,00	5,000 0	5,000 0	0,0	0,4
10,00	10,000 0	10,000 1	0,1	0,4
20,00	20,000 0	20,000 2	0,2	0,4
50,00	50,000 0	50,000 9	0,9	0,4
80,00	80,000 0	80,001 0	1,0	0,4
100,00	100,000 0	100,000 6	0,6	0,4
160,00	160,000 0	159,999 1	-0,9	0,4

*O. A. Gómez*

CALIBRÓ: TEC. OCTAVIO A. CLAUDIO GÓMEZ  
SIGNATARIO AUTORIZADO EN EL ÁREA DE MASA

*Enrique Ovando Yshikaua*

REVISÓ: ING. ENRIQUE OVANDO YSHIKAUA  
RESPONSABLE DEL LABORATORIO DE METROLOGÍA

ESTE DOCUMENTO SOLO PUEDE SER REPRODUCIDO EN SU TOTALIDAD



# INSTITUTO MEXICANO DEL PETRÓLEO

LABORATORIO DE METROLOGÍA  
ÁREA DE MASA

## TABLA DE RESULTADOS

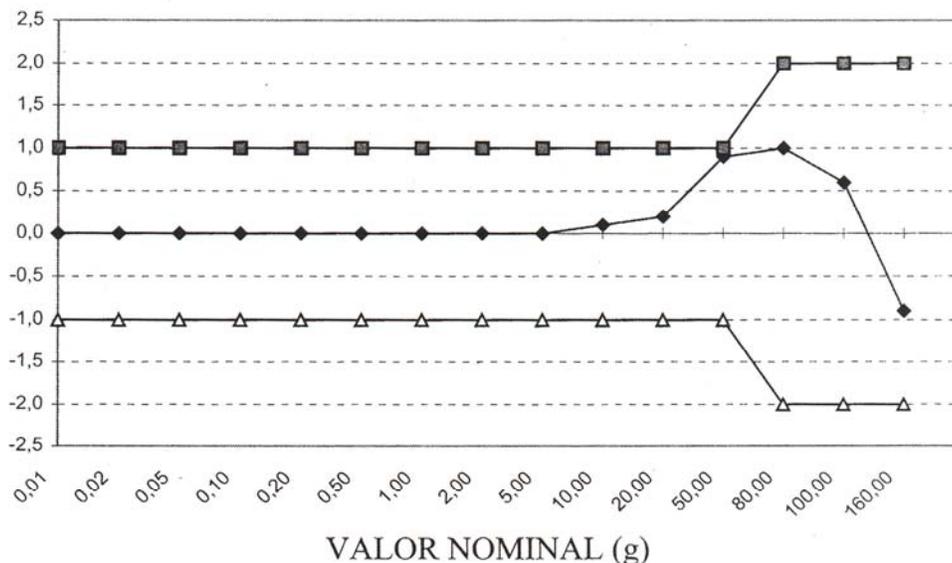
acreditación ema: M-59

### GRAFICA DE ERRORES

FOLIO: M-097-06  
HOJA 3 DE 5

E  
R  
R  
O  
R  
  
M  
A  
X  
I  
M  
O  
  
T  
O  
L  
E  
R  
A  
D  
O

mg



### OBSERVACIONES:

ES RESPONSABILIDAD DEL USUARIO, MANDAR CALIBRAR EL INSTRUMENTO EN INTERVALOS APROPIADOS, DE ACUERDO A SU USO Y MANEJO.  
 LA INCERTIDUMBRE ESTÁ APLICADA PARA UN FACTOR DE COBERTURA DE  $k=2$ , QUE CORRESPONDE A UN NIVEL DE CONFIANZA DE APROXIMADAMENTE 95%  
 LOS VALORES DEL JUEGO DE PESAS, PATRÓN DE REFERENCIA, IDENTIFICADO COMO MJPR-02, ESTÁN TRAZADOS AL PATRÓN NACIONAL DE MASA No. 21  
 EL LABORATORIO NO RESPALDA LOS RESULTADOS EMITIDOS EN LA CALIBRACIÓN, SI EL INSTRUMENTO ES MOVIDO DEL LUGAR DONDE FUÉ CALIBRADO O SI ES SOMETIDO A MANTENIMIENTO PREVENTIVO O CORRECTIVO.

  
**CALIBRÓ:** TEC. OCTAVIO A. CLAUDIO GÓMEZ  
 SIGNATARIO AUTORIZADO EN EL ÁREA DE MASA

  
**REVISÓ:** ING. ENRIQUE OVANDO YSHIKAUA  
 RESPONSABLE DEL LABORATORIO DE METROLOGÍA

ESTE DOCUMENTO SOLO PUEDE SER REPRODUCIDO EN SU TOTALIDAD



# INSTITUTO MEXICANO DEL PETRÓLEO

LABORATORIO DE METROLOGÍA  
ÁREA DE MASA

## TABLA DE RESULTADOS

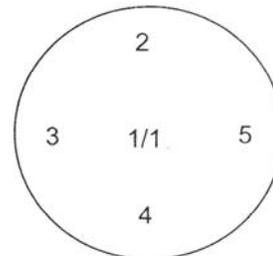
acreditación ema: M-59

### PRUEBAS METROLÓGICAS RESULTADOS

FOLIO: M-097-06  
HOJA 4 DE 5

EXCENTRICIDAD	SEGMENTOS			
	2	3	4	5
	-0,01 mg	-0,02 mg	0,01 mg	0,02 mg

REPETIBILIDAD  
50%  $\pm 0,006$  mg                      MAX  $\pm 0,009$  mg



	VALOR NOMINAL ( g )	VALOR CONV. VERDAD. ( g )	VALOR PROM. ( g )	ERROR ( mg )	INCERT. ( +/- mg )
	0,002	0,002 00	0,002 01	0,01	0,02
	0,005	0,005 00	0,005 00	0,00	0,02
	0,010	0,010 00	0,009 99	-0,01	0,02
L	0,020	0,020 00	0,020 02	0,02	0,02
I	0,050	0,050 00	0,049 99	-0,01	0,02
N	0,100	0,099 98	0,099 99	0,01	0,02
E	0,200	0,200 01	0,199 99	-0,02	0,02
A	0,500	0,500 01	0,499 97	-0,04	0,02
L	1,000	1,000 01	1,000 00	-0,01	0,02
I	2,000	2,000 00	2,000 01	0,01	0,02
D	5,000	5,000 02	5,000 00	-0,02	0,03
A	10,000	10,000 00	10,000 03	0,03	0,03
D	15,000	15,000 02	15,000 09	0,07	0,04
	20,000	20,000 00	20,000 19	0,19	0,03
	30,000	30,000 00	30,000 48	0,48	0,05

*[Signature]*  
CALIBRÓ: TEC. OCTAVIO A. CLAUDIO GÓMEZ  
SIGNATARIO AUTORIZADO EN EL ÁREA DE MASA

*[Signature]*  
AUTORIZÓ: ING. ENRIQUE OVANDO YSHIKAUA  
RESPONSABLE DEL LABORATORIO DE METROLOGÍA

ESTE DOCUMENTO SOLO PUEDE SER REPRODUCIDO EN SU TOTALIDAD



# INSTITUTO MEXICANO DEL PETRÓLEO

LABORATORIO DE METROLOGÍA  
ÁREA DE MASA

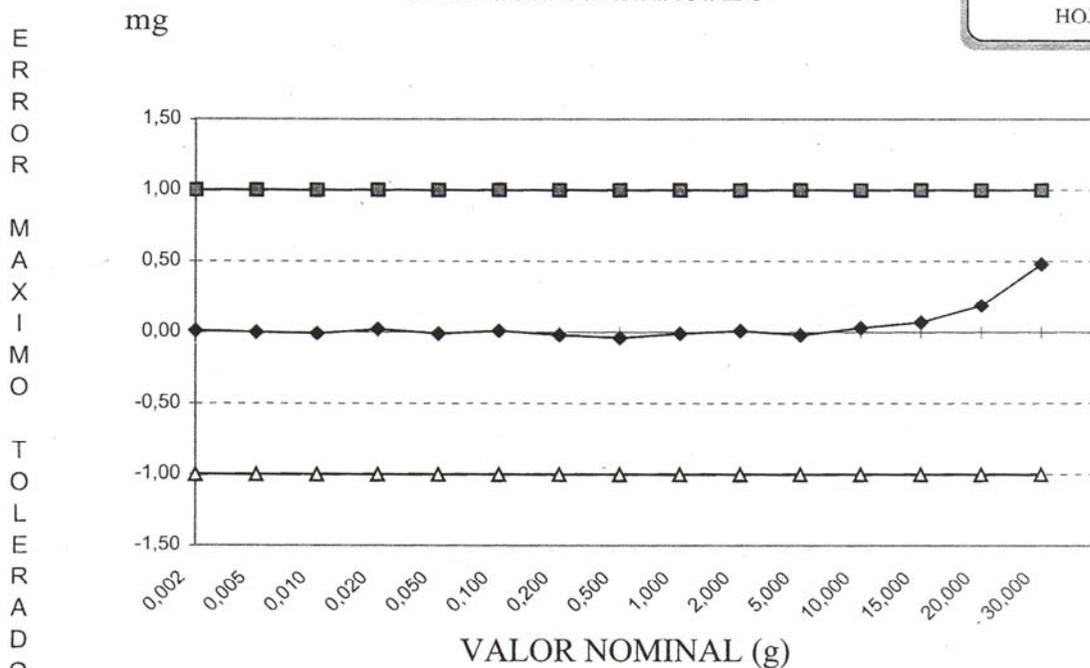
## TABLA DE RESULTADOS

acreditación: M-59

FOLIO: M-097-06

HOJA 5 DE 5

### GRAFICA DE ERRORES



#### OBSERVACIONES:

ES RESPONSABILIDAD DEL USUARIO, MANDAR CALIBRAR EL INSTRUMENTO EN INTERVALOS APROPIADOS, DE ACUERDO A SU USO Y MANEJO.

LA INCERTIDUMBRE ESTÁ APLICADA PARA UN FACTOR DE COBERTURA DE  $k=2$ , QUE CORRESPONDE A UN NIVEL DE CONFIANZA DE APROXIMADAMENTE 95%.

LOS VALORES DEL JUEGO DE PESAS, PATRÓN DE REFERENCIA, IDENTIFICADO COMO MJPR-02, ESTÁN TRAZADOS A PATRÓN NACIONAL DE MASA No. 21

EL LABORATORIO NO RESPALDA LOS RESULTADOS EMITIDOS EN LA CALIBRACIÓN, SI EL INSTRUMENTO ES MOVIDO DEL LUGAR DONDE FUÉ CALIBRADO O SI ES SOMETIDO A MANTENIMIENTO PREVENTIVO O CORRECTIVO.

CALIBRÓ: TEC. OCTAVIO A. CLAUDIO GÓMEZ  
SIGNATARIO AUTORIZADO EN EL ÁREA DE MASA

AUTORIZÓ: ING. ENRIQUE OVANDO YSHIKAUA  
RESPONSABLE DEL LABORATORIO DE METROLOGÍA

ESTE DOCUMENTO SOLO PUEDE SER REPRODUCIDO EN SU TOTALIDAD

## *Bibliografía*

1. **“Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos”**, Secretaria de Salud; Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos; Octava Edición; Tomo I y II; México 2004.
2. **“The United States Pharmacopeia 28, The Nacional Formulary 23”**, Rockville, Maryland: United States Pharmacopeial Convention; U.S.A. 2004.
3. **“The United States Pharmacopeia 29, The Nacional Formulary 24”**, Rockville, Maryland: United States Pharmacopeial Convention; U.S.A. 2005; pp. 2780-2782, 2785.
4. U.S. Food and Drug Administration; **Guidance for industry Q3A Impurities in New Drug Substances**; Febrero 2003.
5. Reagent Chemicals. 10th Edition. ACS publications 2006 ACS (<http://pubs.acs.org/reagents/comminfo/minutes.html>)
6. Jiben Roy, 2002; **Pharmaceutical Impurities**; AAPS Pharmscitech Journal, Vol.3 No. 2, Article 6.
7. Burriel M. F.; **“Química Analítica Cualitativa”**; Ed. Paraninfo; España 2001, pp. 392-395.
8. [http://apps3.fao.org/jecfa/additive\\_specs/docs/t0368e/t0368e16.htm](http://apps3.fao.org/jecfa/additive_specs/docs/t0368e/t0368e16.htm)
9. Nordmann J.; **“Análisis Cualitativo y Química Inorgánica”**; Ed. Continental, 1969, pp. 306-309.
10. Budavari S, Et. Al.; **“The merck index: an encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals”**; Whitehouse Station: Merck Research Laboratories, 1996.
11. Higuchi T.; **“Pharmaceutical analysis”**; Ed. Interscience, 1961.
12. Fries J., Getrost H.; **“Organic Reagents for Trace Analysis”**; Ed. Merck; USA 1977, pp 207-212.