

## 516. IMPUREZAS ELEMENTALES: PROCEDIMIENTOS ANALÍTICOS PARA SU EVALUACIÓN

1 A continuación, se describen dos  
2 procedimientos analíticos para la evaluación de  
3 los niveles de posibles impurezas elementales  
4 en IFAs y medicamentos.

5 Asimismo, se establecen los criterios para la  
6 *Validación de procedimientos alternativos*  
7 aceptables (por ejemplo, espectroscopía de  
8 absorción atómica). Los procedimientos  
9 analíticos aquí descritos deberán ser  
10 confirmados mediante estudios de validación  
11 para demostrar que sean adecuados para su uso  
12 en el material específico. Además, la tecnología  
13 instrumental utilizada debe demostrar un  
14 desempeño por lo menos equivalente o superior  
15 al descrito en el presente capítulo, sin descartar  
16 la influencia de la preparación de la muestra en  
17 el desempeño global.

18 Los resultados de los análisis se podrán  
19 aceptar siempre y cuando la adecuación del  
20 sistema cumpla con los atributos especificados.

### 21 PROCEDIMIENTOS

22 La estandarización del sistema y la  
23 evaluación de la aptitud empleando materiales  
24 de referencia aplicables debe realizarse el día  
25 del análisis.

26 Dado que no se proporciona un  
27 procedimiento de referencia para cada  
28 elemento, matriz y concentración, la elección  
29 del procedimiento según la *Figura 1. Árbol de*  
30 *decisión para la preparación de muestras* y la  
31 *Figura 2. Árbol de decisión para*  
32 *procedimientos de medición*, incluyendo la  
33 preparación de la muestra, la técnica de  
34 detección y los parámetros del instrumento, es  
35 responsabilidad del usuario.

36 Utilizar el diagrama de flujo de la *Figura 1*  
37 para definir el método de preparación de la  
38 muestra y el diagrama de flujo de la *Figura 2*  
39 para definir el método de medición. El método  
40 de preparación de la muestra debe producir una  
41 cantidad suficiente de muestra para permitir la  
42 cuantificación de cada elemento en el límite  
43 especificado en la monografía individual o en el  
44 capítulo general.

45 Si no se describe ningún método de  
46 preparación de muestras ni de medición en la  
47 monografía individual, se deberá desarrollar y  
48 validar un método adecuado (véanse la *Figura*  
49 *1* y la *Figura 2*).

#### 50 *Procedimiento y técnica de detección*

51 El *Procedimiento 1* se puede emplear para  
52 posibles impurezas elementales que, por lo  
53 general, son fáciles de detectar mediante  
54 espectroquímica de emisión (óptica) atómica de

55 plasma inductivamente acoplado (ICP–AES o  
56 ICP–OES, por sus siglas en inglés). El  
57 *Procedimiento 2* se puede emplear para posibles  
58 impurezas elementales que, por lo general, son  
59 fáciles de detectar mediante espectrometría de  
60 masas de plasma inductivamente acoplado  
61 (ICP–MS, por sus siglas en inglés). Antes del  
62 empleo inicial, se deberá verificar que el  
63 procedimiento sea apropiado para el  
64 instrumento y la muestra en ensayo  
65 (verificación del procedimiento) mediante el  
66 cumplimiento de los requisitos descritos en  
67 *Validación de procedimientos alternativos*.

#### 68 *Preparación de la muestra*

69 Las formas para la preparación de las  
70 muestras incluyen: *Sin diluir directa*, *Solución*  
71 *acuosa directa*, *Solución orgánica directa* y  
72 *Solución indirecta*. La selección de la forma  
73 apropiada de preparación de la muestra depende  
74 del material en análisis. Cuando no se indica  
75 una forma de preparación de la muestra en la  
76 monografía, se podrá usar cualquiera de los  
77 siguientes procedimientos de preparación  
78 adecuadamente validados. Para casos en los que  
79 sea necesario agregar cantidades conocidas  
80 (*spiking*) a un material en análisis a fin de  
81 proporcionar una señal de intensidad aceptable,  
82 el blanco también debe ser adicionado con las  
83 mismas impurezas elementales y, cuando sea  
84 posible, con la misma solución usada para  
85 adicionar la muestra. Las soluciones patrón  
86 pueden contener múltiples impurezas  
87 elementales.

88 Las muestras líquidas deberán ser pesadas.

89 Para la disolución/digestión de las muestras  
90 se pueden utilizar ácido nítrico, ácido  
91 clorhídrico, ácido fluorhídrico, ácido  
92 perclórico, ácido sulfúrico y peróxido de  
93 hidrógeno, a diferentes concentraciones. El  
94 ácido nítrico es el más utilizado. Se debe tener  
95 en cuenta que la viscosidad del ácido sulfúrico  
96 es mayor que la de los restantes ácidos. Esto  
97 puede afectar la fluidez de la solución  
98 preparada.

99 La elección de otros solventes incluye bases  
100 diluidas, solventes orgánicos diluidos o no,  
101 combinación de ácidos o bases y combinación  
102 de solventes orgánicos. Los solventes no  
103 deberán presentar interferencias en el sistema  
104 analítico.

105 *Sin diluir directa* - Se usa para líquidos o  
106 procedimientos alternativos que permiten  
107 examinar muestras sin disolventes.

108 *Solución acuosa directa* - Se usa cuando la  
109 muestra es soluble en un disolvente acuoso.

110 *Solución orgánica directa* - Se usa cuando  
 111 la muestra es soluble en un disolvente orgánico.  
 112 *Solución indirecta* - Se usa cuando un  
 113 material no es directamente soluble en  
 114 disolventes acuosos u orgánicos. La extracción  
 115 total de metales es el método de preparación de  
 116 la muestra preferido para obtener una *Solución*  
 117 *indirecta*. La muestra debe digerirse o  
 118 incinerarse. En estos procedimientos se  
 119 incluyen digestión sobre placa calefactora,  
 120 incineración en mufla, o la utilización de vasos  
 121 de digestión cerrados o abiertos con equipos de  
 122 digestión por microondas.  
 123 La decisión sobre el tipo de técnica de  
 124 digestión a utilizar depende de la naturaleza de  
 125 la muestra que se digiere así como de la posible  
 126 impureza elemental y su rango de concentración  
 127 para cuantificar. La digestión en vasos abiertos  
 128 no debe emplearse para el análisis de elementos  
 129 volátiles. La idoneidad de una técnica de  
 130 digestión, ya sea en vaso abierto o cerrado, debe  
 131 estar respaldada por un ensayo de agregado  
 132 (*spike*) de la posible impureza elemental con la  
 133 verificación de su recuperación que se deberá  
 134 hallar dentro del rango de aceptación asignado.  
 135 Además, se debe demostrar que aquellas  
 136 impurezas elementales volátiles no se han  
 137 perdido durante la preparación de la muestra. El  
 138 ciclo de digestión es adecuado si se obtiene una  
 139 solución clara.  
 140 *Vaso de digestión cerrado* - Se utiliza para  
 141 muestras que se digieren en un ácido  
 142 concentrado. Esta forma de preparación de la  
 143 muestra minimiza la pérdida de impurezas  
 144 volátiles. La selección de un ácido concentrado  
 145 depende de la matriz de la muestra. Puede ser  
 146 apropiado el uso de cualquiera de los ácidos  
 147 concentrados, pero cada uno implica riesgos de  
 148 seguridad inherentes. Por consiguiente, se  
 149 deben tomar precauciones de seguridad  
 150 adecuadas en todo momento.  
 151 *Vaso de digestión abierto* - Se emplea  
 152 cuando la performance analítica demuestra ser  
 153 superior que con un *Vaso de digestión cerrado*.  
 154 [NOTA: cuando se requiera una digestión en  
 155 vaso cerrado, seguir los procedimientos  
 156 recomendados por el fabricante para garantizar  
 157 el uso seguro. Los pesos y volúmenes provistos  
 158 se pueden ajustar para cumplir con los  
 159 requisitos del aparato de digestión empleado.]  
 160 A continuación se describe, a modo de  
 161 ejemplo, un procedimiento que ha demostrado  
 162 una amplia aplicabilidad: deshidratar y  
 163 predigerir 0,5 g de muestra en 5 mL de ácido  
 164 concentrado seleccionado recientemente  
 165 preparado. Dejar en reposo en una campana de  
 166 extracción con la tapa sin ajustar durante 30  
 167 minutos. Agregar 10 mL adicionales de ácido  
 168 concentrado seleccionado y digerir empleando

169 una técnica de vaso cerrado, hasta completar la  
 170 digestión o la extracción. Repetir, si fuera  
 171 necesario, agregando 5 mL adicionales de ácido  
 172 concentrado seleccionado.

### 173 *Reactivos*

174 Todos los reactivos empleados para la  
 175 preparación de las soluciones de  
 176 estandarización y soluciones muestra deben  
 177 estar exentos de impurezas elementales según lo  
 178 indicado en 471. *Espectroquímica de plasma*.  
 179

### 180 **Procedimiento 1: ICP-OES**

181  
 182 *Solución de estandarización 1* - Preparar  
 183 una solución de 1,5 J de la/s posibles  
 184 impureza/s elemental/es en una matriz  
 185 equivalente.

186 *Solución de estandarización 2* - Preparar  
 187 una solución de 0,5 J de la posible impureza  
 188 elemental en una matriz equivalente.

189 *Solución madre de la muestra* - Proceder  
 190 según se indicó en *Preparación de la muestra*.  
 191 Dejar que la muestra se enfríe, si fuera  
 192 necesario. Para la determinación de mercurio,  
 193 agregar un estabilizador apropiado.

194 *Solución muestra* - Diluir la *Solución madre*  
 195 *de la muestra* con un solvente apropiado para  
 196 obtener una concentración final de la posible  
 197 impureza elemental a un nivel no mayor de 1,5  
 198 J.

199 *Blanco* - Emplear matriz equivalente.

200 *Sistema espectrométrico elemental* -  
 201 Proceder según se indica en 471.  
 202 *Espectroquímica de plasma*.

203 *Modo* - ICP

204 *Detector* - Sistema de detección óptica.

205 *Enjuague* - Diluyente empleado.

206 *Estandarización* - Emplear la *Solución de*  
 207 *estandarización 1*, la *Solución de*  
 208 *estandarización 2* y el *Blanco*.

209 *Aptitud del sistema* - Emplear la *Solución de*  
 210 *estandarización 1*. Para la *Deriva* comparar los  
 211 resultados obtenidos de la *Solución de*  
 212 *estandarización 1* antes y después del análisis  
 213 de la *Solución muestra*: no debe ser mayor que  
 214 20 % para cada impureza elemental objetivo  
 215 [NOTA: si las muestras tienen un alto contenido  
 216 mineral, enjuagar bien el sistema antes de  
 217 introducir la *Solución muestra* para minimizar  
 218 el arrastre.]

219 *Análisis* - Analizar de acuerdo con las  
 220 sugerencias del fabricante con respecto al  
 221 programa y la longitud de onda. Calcular la  
 222 cantidad de la impureza elemental en la muestra  
 223 en ensayo. [NOTA: se deben corregir las  
 224 interferencias inducidas por la matriz (por  
 225 ejemplo, por superposiciones de longitud de  
 226 onda).]

227           **Procedimiento 2: ICP–MS**

228           *Solución de estandarización 1* - Preparar

229 una solución de 1,5 J de la/s posibles

230 impureza/s elemental/es en una matriz

231 equivalente.

232           *Solución de estandarización 2* - Preparar

233 una solución de 0,5 J de la posible impureza

234 elemental en una matriz equivalente.

235           *Solución madre de la muestra* - Proceder

236 según se indicó en *Preparación de la muestra*.

237 Dejar que la muestra se enfríe, si fuera

238 necesario. Para la determinación de mercurio,

239 agregar un estabilizador apropiado.

240           *Solución muestra* - Diluir la *Solución madre*

241 *de la muestra* con un solvente apropiado para

242 obtener una concentración final de la posible

243 impureza elemental a un nivel no mayor de 1,5

244 J.

245           *Blanco* - Emplear matriz equivalente.

246           *Sistema espectrométrico elemental* -

247 Proceder según se indica en 471.

248 *Espectroquímica de plasma*.

249           *Modo* - ICP [NOTA: se recomienda un

250 instrumento con una cámara de rocío enfriada.

251 (Una celda de colisión o una celda de reacción

252 también pueden ser útiles.)]

253           *Detector* - Espectrómetro de masas.

254           *Enjuague* - Diluyente empleado.

255           *Estandarización* - Emplear la *Solución de*

256 *estandarización 1*, la *Solución de*

257 *estandarización 2* y el *Blanco*.

258           *Aptitud del sistema* - Emplear la *Solución de*

259 *estandarización 1*. Para la *Deriva* comparar los

260 resultados obtenidos de la *Solución de*

261 *estandarización 1* antes y después del análisis

262 de la *Solución muestra*: no debe ser mayor que

263 20 % para cada impureza elemental objetivo

264 [NOTA: si las muestras tienen un alto contenido

265 mineral, enjuagar bien el sistema antes de

266 introducir la *Solución muestra* para minimizar

267 el arrastre.]

268           *Análisis* - Analizar de acuerdo con las

269 sugerencias del fabricante con respecto al

270 programa y a m/z. Calcular la cantidad de la

271 impureza elemental en la muestra en ensayo.

272 [NOTA: se deben corregir las interferencias

273 inducidas por la matriz (por ejemplo,

274 interferencia de cloruro de argón en

275 determinaciones de arsénico).]

276           **VALIDACIÓN DE PROCEDIMIENTOS**

277           **ALTERNATIVOS**

278           Si los procedimientos descritos no cumplen

279 con las necesidades de una aplicación

280 específica, se puede desarrollar un

281 procedimiento alternativo que debe ser validado

282 y debe cumplir con los requisitos de 1130.

283 *Validación de métodos analíticos* y lo descrito

284 a continuación. El nivel de validación necesario

285 para asegurar que un procedimiento alternativo

286 sea aceptable depende de si se especifica en la

287 monografía un ensayo límite o una

288 determinación cuantitativa.

### Ensayos límite

290

291

292           El cumplimiento de los requisitos se debe

293 demostrar de manera experimental empleando

294 un procedimiento de aptitud del sistema y un

295 material de referencia adecuado.

296           La aptitud del método se debe determinar

297 mediante estudios que empleen los materiales o

298 mezclas en análisis adicionados con

299 concentraciones conocidas de cada posible

300 impureza elemental de interés a la

301 concentración del límite de aceptación

302 apropiada. Las cantidades conocidas deben

303 agregarse al material o mezcla en análisis antes

304 de llevar a cabo las etapas de preparación de la

305 muestra.

### Límite de detección

306

307           *Solución estándar* - Emplear una

308 preparación de materiales de referencia de las

309 posibles impurezas elementales a la

310 concentración *J*.

311           *Solución muestra adicionada 1* - Preparar

312 una solución de la muestra en ensayo, a la que

313 se le agregan cantidades conocidas de los

314 materiales de referencia apropiados para las

315 posibles impurezas elementales a la

316 concentración *J*, solubilizada o digerida según

317 se indica en *Preparación de la muestra*.

318           *Solución muestra adicionada 2* - Preparar

319 una solución de la muestra en ensayo, a la que

320 se le agregan cantidades conocidas de los

321 materiales de referencia apropiados para las

322 posibles impurezas elementales al 80 % de la

323 concentración *J*, solubilizada o digerida según

324 se indica en *Preparación de la muestra*.

325           *Solución muestra no adicionada* - Una

326 muestra del material en ensayo, solubilizada o

327 digerida de la misma manera que las *Soluciones*

328 *muestra*.

### Criterios de aceptación

329           *Procedimientos no instrumentales* - La

330 *Solución muestra adicionada 1* debe

331 proporcionar una señal o intensidad equivalente

332 o mayor que la de la *Solución estándar*. La

333 *Solución muestra adicionada 2* debe

334 proporcionar una señal o intensidad menor que

335 la de la *Solución muestra adicionada 1*.

336 [NOTA: la señal de cada *Solución muestra*

337 *adicionada* no debe ser menor que la

338 determinación de la *Solución muestra no*

339 *adicionada*.]

340           *Procedimientos instrumentales* - El valor

341 promedio de las tres mediciones repetidas de la

342

343 *Solución muestra adicionada 1* se encuentra  
344 dentro de  $\pm 15\%$  del valor promedio obtenido  
345 para las mediciones repetidas de la *Solución*  
346 *estándar*. El valor promedio de las mediciones  
347 repetidas de la *Solución muestra adicionada 2*  
348 debe proveer una intensidad o valor de señal  
349 menor que los de la *Solución estándar*. [NOTA:  
350 corregir los valores obtenidos para cada una de  
351 las *Soluciones adicionadas* empleando la  
352 *Solución muestra no adicionada*.]

353 *Precisión para Métodos Instrumentales*  
354 *(Repetibilidad)*

355 [NOTA: la precisión no instrumental se  
356 demuestra cumpliendo con el requisito de  
357 *Límite de detección* anterior.]

358 *Soluciones muestra* - Preparar seis muestras  
359 independientes del material en ensayo, a las que  
360 se les agregan cantidades conocidas de  
361 materiales de referencia apropiados para las  
362 posibles impurezas elementales a la  
363 concentración *J*.

364 *Criterios de aceptación* - La desviación  
365 estándar relativa no debe ser mayor que 20 %  
366 para cada posible impureza elemental.

367 *Especificidad*

368 El procedimiento debe ser capaz de evaluar  
369 de manera inequívoca cada posible impureza  
370 elemental ante la presencia de los componentes  
371 esperados, incluyendo otras posibles impurezas  
372 elementales y componentes de la matriz, entre  
373 otros.

374 **Procedimientos cuantitativos**

375 El cumplimiento de los requisitos atribuidos  
376 se debe demostrar de manera experimental  
377 usando un procedimiento de aptitud del sistema  
378 y materiales de referencia adecuados.

379 *Exactitud*

380 *Soluciones estándar* - Preparar soluciones  
381 que contengan las posibles impurezas  
382 elementales a concentraciones en el intervalo  
383 entre 50 % y 150 % de *J*, empleando materiales  
384 de referencia apropiados.

385 *Soluciones muestra adicionadas* - Preparar  
386 muestras del material en ensayo, a las que se les  
387 agregan cantidades conocidas de materiales de  
388 referencia apropiados antes de cualquier etapa  
389 de preparación de la muestra (digestión o  
390 solubilización), a concentraciones dentro del  
391 intervalo entre 50 % y 150 % de *J* para cada  
392 posible impureza elemental.

393 *Criterios de aceptación* - La recuperación  
394 de las cantidades conocidas agregadas debe

395 encontrarse entre 70 % y 150 % para la media  
396 de tres preparaciones repetidas a cada  
397 concentración.

398 *Precisión*

399 *Repetibilidad*

400 *Soluciones muestra adicionadas* - Preparar  
401 seis muestras independientes del mismo lote del  
402 material en ensayo a la que se le agregan  
403 cantidades conocidas de los materiales de  
404 referencia apropiados para las posibles  
405 impurezas elementales a nivel *J*, o tres  
406 concentraciones por triplicado (por ejemplo, 0,5  
407 *J*; *J*; 1,5 *J*).

408 *Criterios de aceptación* - La desviación  
409 estándar relativa no debe ser mayor que 20 %  
410 para cada posible impureza elemental.

411 *Precisión intermedia*

412 Realizar el análisis de *Repetibilidad*  
413 nuevamente en un día diferente, empleando un  
414 instrumento diferente, un analista distinto, o una  
415 combinación de estos. Combinar los resultados  
416 de este análisis con el análisis de *Repetibilidad*  
417 de modo que el número total de análisis sea 12.

418 *Criterios de aceptación* - La desviación  
419 estándar relativa no debe ser mayor que 25 %  
420 ( $N=12$ ) para cada posible impureza elemental.

421 *Especificidad*

422 El procedimiento debe ser capaz de evaluar  
423 de manera inequívoca cada posible impureza  
424 elemental ante la presencia de los componentes  
425 esperados, incluyendo otras posibles impurezas  
426 elementales y componentes de la matriz, entre  
427 otros.

428 *Límite de cuantificación, Rango y Linealidad*

429 Se demuestra cumpliendo con el requisito  
430 de *Exactitud*.

431 El *Límite de cuantificación* debe ser menor  
432 o igual a 50 % de *J* de la posible impureza  
433 elemental.

434 **GLOSARIO**

435 **Ácido concentrado**: son los ácidos nítrico,  
436 sulfúrico, clorhídrico o fluorhídrico  
437 concentrados ultrapuros o el *Agua regia*.

438 **Agua regia**: es una mezcla de ácidos  
439 clorhídrico y nítrico concentrados, por lo  
440 general, en proporciones de 3:1 ó 4:1,  
441 respectivamente.

442 **Matriz equivalente**: son soluciones que  
443 tienen la misma composición de disolvente que  
444 la *Solución muestra*. En el caso de una solución  
445 acuosa, la *Matriz equivalente* indicaría que se  
446 están usando los mismos ácidos,

447 concentraciones ácidas y estabilizador de  
448 mercurio en ambas preparaciones.

449 **Posible impureza elemental:** elementos  
450 que potencialmente estarían presentes en el  
451 material en análisis. Cuando el análisis se lleva  
452 a cabo para demostrar el cumplimiento, se  
453 evalúa arsénico (As), cadmio (Cd), plomo (Pb)  
454 y mercurio (Hg). También se debe incluir  
455 cualquier elemento que pudiera agregarse a  
456 través del procesamiento o almacenamiento del  
457 material.

458 **Límite de aceptación:** valor de aceptación  
459 para la impureza elemental que se está  
460 evaluando. Un exceso en el *Límite de*  
461 *aceptación* indica que un material en análisis  
462 excede el valor aceptable.

463 *J*: es una concentración (p/p) de los  
464 elementos de interés en el *Límite de aceptación*  
465 que se diluye apropiadamente hasta el intervalo  
466 de trabajo del instrumento. Por ejemplo, si los  
467 elementos objetivo son Pb y As para un análisis  
468 de un medicamento sólido oral, con una dosis  
469 diaria de 10 g/día, usando espectrometría de  
470 masas de plasma inductivamente acoplado

471 (ICP-MS), el límite objetivo para estos  
472 elementos sería 0,5 µg/g y 1,5 µg/g (ver *Tabla*  
473 *2. Elementos a ser considerados en la*  
474 *evaluación de riesgo en 515. Impurezas*  
475 *elementales*)

476 No obstante, en este caso, se sabe que el  
477 intervalo dinámico lineal de la ICP-MS se  
478 extiende desde 0,01 ng/mL hasta 0,1 µg/mL  
479 para estos elementos. Por consiguiente, se  
480 requiere un factor de dilución de al menos 1:100  
481 para asegurar que el análisis se realice en el  
482 intervalo dinámico lineal del instrumento. *J*  
483 sería, en consecuencia, igual a 5 ng y 15 ng/mL  
484 para plomo y arsénico, respectivamente, cuando  
485 se suma el factor de dilución.

486 **Material de referencia apropiado:** se debe  
487 usar un material certificado, que ha sido  
488 caracterizado por un procedimiento conforme a  
489 las reglas metrológicas, para una o más  
490 propiedades especificadas acompañado de un  
491 certificado que proporcione el valor de cada  
492 propiedad, su incertidumbre asociada y la  
493 declaración de trazabilidad metrológica.

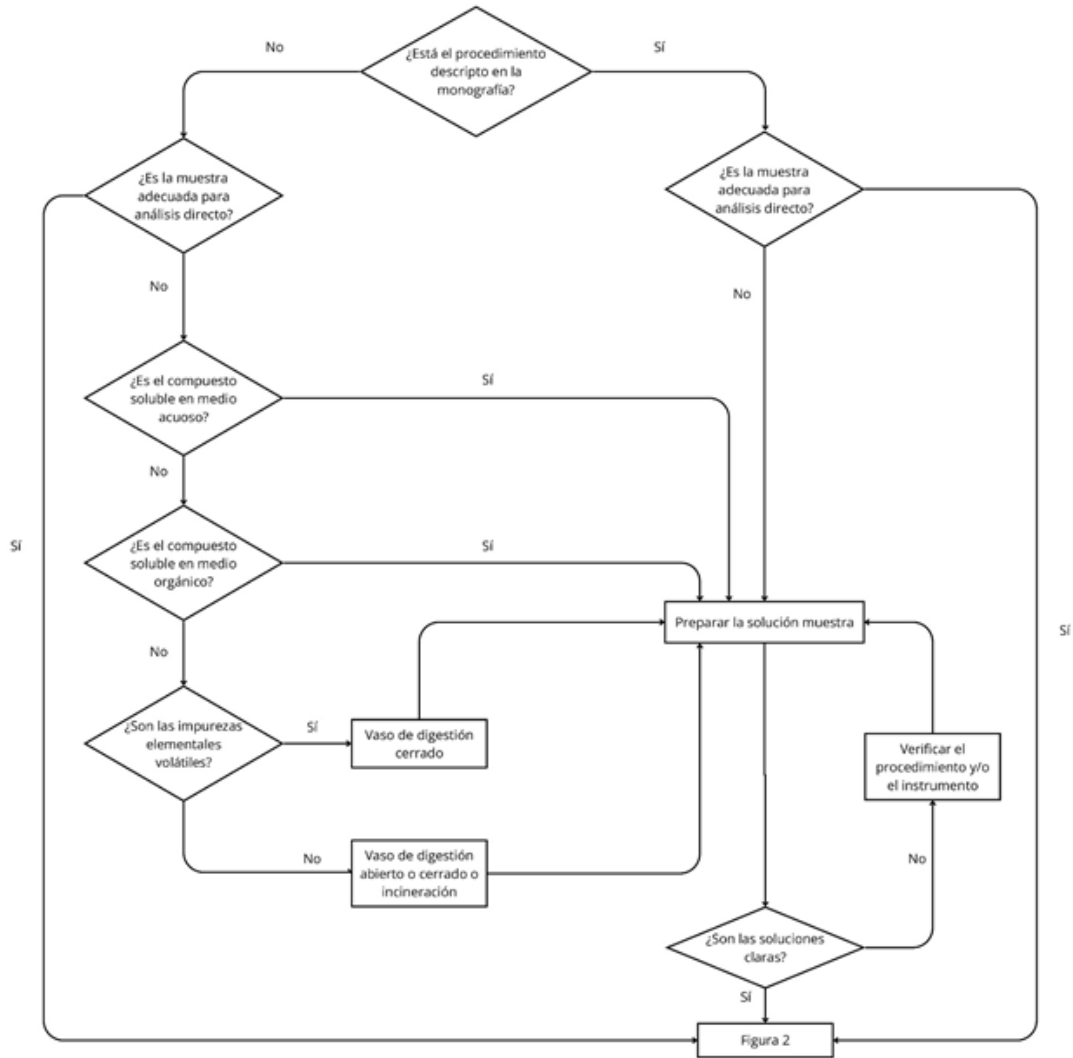


Figura 1. Árbol de decisión para preparación de muestras

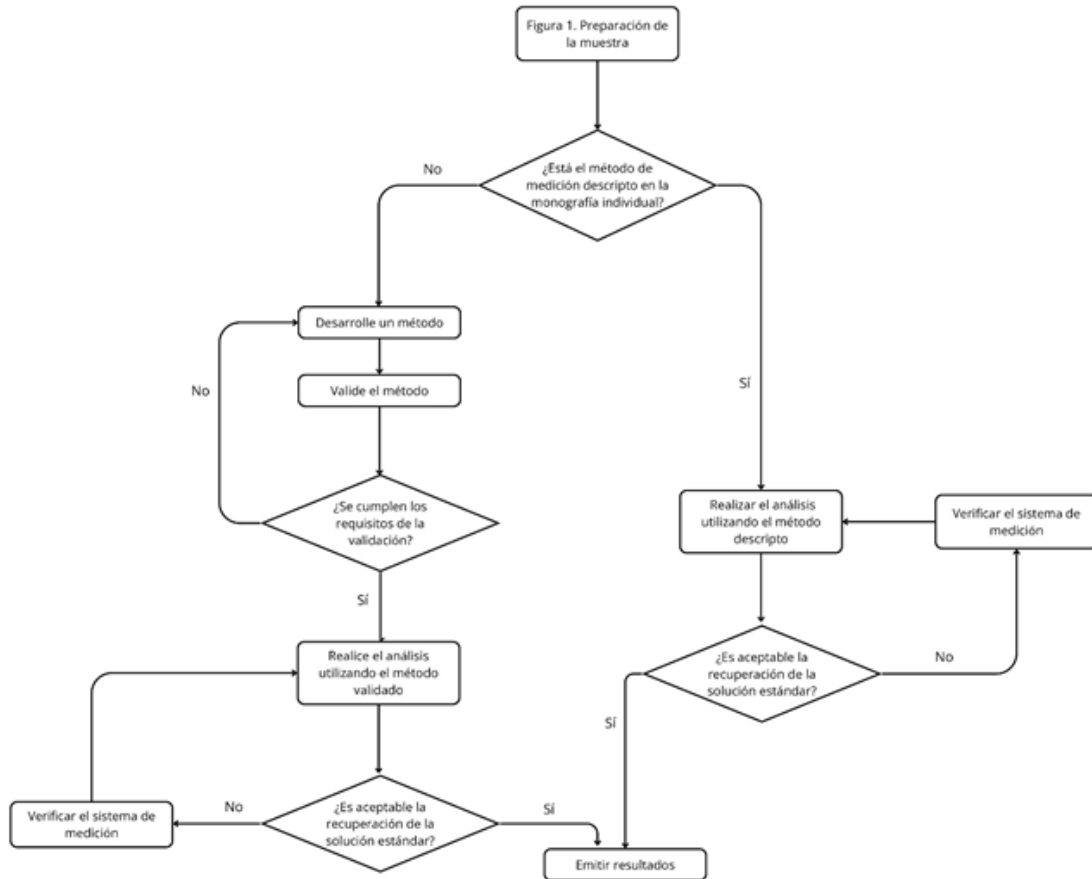


Figura 2. Árbol de decisión para procedimientos de medición