

Trabajo completo

Desarrollo de un método para la determinación del contenido límite de plomo en materias primas farmacéuticas por complejación con ditizona en medio micelar acuoso

RECIBIDO: 04/08/2014

REVISIÓN: 25/08/2014

ACEPTADO: 20/09/2014

Torregiani, L.¹ • De Zan, M. M. • Cámara M. S. • Robles, J. C.

Laboratorio de Control de Calidad de Medicamentos (LCCM), Facultad de Bioquímica y Ciencias Biológicas, Universidad Nacional del Litoral. Ciudad Universitaria, Paraje El Pozo S/N, S3000ZAA, CC 242, Santa Fe, Argentina.

¹ Teléfono: 54-342-4224745.

E-mail: lucitorregiani@gmail.com

RESUMEN: Los métodos oficiales para la determinación del contenido límite de plomo en materias primas farmacéuticas (USP 37) se basan en la formación del complejo coloreado plomo-ditizona [Pb(HDz)₂], seguida de extracciones con cloroformo, compuesto tóxico y potencial carcinógeno. El objetivo de este trabajo fue desarrollar un método alternativo sin utilizar solventes organoclorados, basado en la generación de un sistema micelar acuoso con el surfactante lauril sulfato de sodio (SDS) para solubilizar el complejo [Pb(HDz)₂]. Se optimizó la sensibilidad del método utilizando un diseño central compuesto y se encontró que a un pH de 7,60 y una concentración de SDS de 0,15 mol L⁻¹ la respuesta fue máxima. El cambio de color se determinó en forma visual e instrumental. El método fue aplicado satisfactoriamente en materias primas y resultó ser superior al oficial, ya que es selectivo, sencillo, económico, de mayor sensibilidad, y utiliza un volumen menor

de reactivos de baja toxicidad.

PALABRAS CLAVE: plomo, ditizona, lauril sulfato sódico, materias primas farmacéuticas.

SUMMARY: *Development of a method for the determination of the limit lead content in pharmaceutical raw materials by complexation with dithizone in aqueous micellar medium.*

The official methods for determining the limit for lead in pharmaceutical raw materials (USP 37, FA 7^o Ed) are based on the formation of a colored lead-dithizone complex [Pb(HDz)₂], followed by extraction with chloroform, a toxic and potential carcinogenic compound. The aim of this work was to develop an alternative method, without the use of chlorinated solvents, based on the generation of an aqueous micellar system with the surfactant sodium lauryl sulfate (SDS) to solubilize the complex.

The sensitivity of the method was optimized using a central composite design, finding an optimum

at a pH=7.60 and an SDS concentration of 0.15 mol L⁻¹. The color change was determined visually and monitored instrumentally.

The method was applied successfully to raw material analysis. It's performance show to be better

than the official method, because it is selective, simple, inexpensive, of high sensitivity, and uses a smaller volume of reagents of low toxicity.

KEYWORDS: lead, dithizone, sodium lauryl sulfate, pharmaceutical raw materials.

1. Introducción

El plomo (Pb) es un metal tóxico que se acumula en el organismo y, aun en bajos niveles de exposición, puede provocar alteraciones muy diversas, incluyendo inmunotoxicidad, toxicidad reproductiva y daño neurológico, siendo la mayoría de sus efectos irreversibles. Se ha confirmado que, cuanto mayor es el nivel de exposición a este metal, más aumentan los efectos asociados a él (1, 2).

El Pb puede encontrarse como impureza en materias primas de la industria farmacéutica, tanto en principios activos como excipientes, proviniendo del proceso de síntesis o por contaminación (3, 4, 5). El contenido límite de plomo permitido por las farmacopeas varía ampliamente para cada sustancia, encontrándose por lo general entre 2.0 y 20.0 µg g⁻¹. Estas variaciones en los contenidos límites permitidos en las materias primas se deben a la naturaleza de la sustancia, la ruta de síntesis o purificación que se emplea en su obtención, como también a la utilización que se hará de la misma en la formulación farmacéutica. Según establece USP 37, los productos farmacéuticos no deben aportar más de 5 µg de plomo por día cuando se administran en dosis habituales. En este sentido, es indispensable el control riguroso de las cantidades de Pb que pudieran estar presentes en las materias primas para la producción de medicamentos a fin de asegurar la calidad de las mismas.

El método oficial para la determinación del contenido límite de Pb codificado en la Farmacopea de los Estados Unidos (6) y en la Farmacopea Argentina (7) se basa en la generación de un complejo coloreado insoluble en agua, formado por plomo-ditizona [Pb(HDz)₂] (Fig. 1), seguido de extracciones sucesivas con cloroformo, utilizando aproximadamente medio litro del solvente por muestra que se analiza. Esta gran demanda de solvente y de tiempo de trabajo trae aparejado un alto costo del ensayo, además del peligro de su manipulación y la generación de residuos contaminantes. El cloroformo es tóxico, puede causar efectos nocivos en el sistema nervioso central, hígado y riñón; además es considerado carcinógeno humano potencial (8, 9, 10).

Actualmente existe un nuevo desafío para las investigaciones en química analítica impulsado por el creciente auge de la química verde: el de aplicar metodologías amigables con el medio ambiente, es decir, que utilicen reactivos no tóxicos o pequeñas cantidades de los mismos (11, 12).

Para estos fines, los solventes organoclorados pueden reemplazarse por el uso de surfactantes que, debido a su estructura molecular anfipática, permiten aumentar la solubilidad de compuestos orgánicos no polares en agua mediante la formación de micelas (Fig. 2) (13, 14, 15, 16).