



Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas

ISSN: 1870-0195

rmcf@afmac.org.mx

Asociación Farmacéutica Mexicana, A.C.

México

Orozco G., José Manuel; Cañizares Macías, María del Pilar  
Determinación de mercurio en formulaciones farmacéuticas utilizando un sistema de flujo continuo y  
ditizona en medio micelar  
Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas, vol. 41, núm. 1, enero-marzo, 2010, pp. 37-43  
Asociación Farmacéutica Mexicana, A.C.  
Distrito Federal, México

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=57912960005>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica  
Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal  
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

## Trabajo Científico

# Determinación de mercurio en formulaciones farmacéuticas utilizando un sistema de flujo continuo y ditizona en medio micelar

Determination of mercury in pharmaceutical formulations by using a continuous flow system and dithizone in micellar medium

José Manuel Orozco G., María del Pilar Cañizares Macías

Facultad de Química, Departamento de Química Analítica, Universidad Nacional Autónoma de México

---

**Resumen**

El método espectrofotométrico que se propone en este trabajo se basa en la formación del complejo ditizona-mercurio en medio acuoso utilizando tritón X-100 como tensoactivo, evitando así el uso de disolventes clorados. En las condiciones de flujo utilizadas (portador  $\text{HNO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$  1:1,  $\text{pH} \approx 0$ ) sólo se forma el complejo con  $\text{Hg}^{2+}$  por lo cual no es necesario utilizar agentes enmascarantes para eliminar las interferencias de  $\text{Pb}^{2+}$  y  $\text{Cd}^{2+}$ . Para la digestión de las muestras farmacéuticas también se utilizó una mezcla de  $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{HNO}_3$ . El intervalo lineal fue de 0.5 a  $10 \mu\text{g mL}^{-1}$ , con un límite de detección de  $0.27 \mu\text{g mL}^{-1}$ , una precisión de 0.56 % para repetibilidad y de 0.66 % para reproducibilidad. Con este método se realizaron 60 determinaciones por hora con un gasto de reactivos de tan sólo 142 mL.

---

**Abstract**

The proposed spectrophotometric method in this paper is based on the dithizone-mercury complex formation in aqueous medium by using triton X-100 as surfactant avoiding the using of chlorate solvents. In the used flow condition (a 1:1  $\text{HNO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$  solution,  $\text{pH} \approx 0$ ) the only formed complex is with  $\text{Hg}^{2+}$  therefore it is not necessary to use masking agents to eliminate the interferences of  $\text{Pb}^{2+}$  and  $\text{Cd}^{2+}$ . To digest the pharmaceutical samples a  $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{HNO}_3$  mixture was also used. The linear range was from  $0.5 \mu\text{g mL}^{-1}$  to  $10 \mu\text{g mL}^{-1}$ , with a detection limit of  $0.27 \mu\text{g mL}^{-1}$ , a precision of 0.56 % for repeatability and of 0.66 % for reproducibility. 60 determinations/hour with a spend of 142 mL of reagents were done with this method.

---

**Palabras clave:** ditizona; tensoactivo; tritón X-100; muestras farmacéuticas; mercurio.**Key words:** dithizone, surfactant, triton X-100, pharmaceutical samples, mercury.

---

**Correspondencia**

María del Pilar Cañizares Macías  
Facultad de Química, Departamento de Química Analítica,  
UNAM  
Tel/Fax: + 52 55 5622 3788  
e-mail: pilarm@servidor.unam.mx

Fecha de recepción: 15 de enero de 2010  
Fecha de recepción de modificaciones: 18 de marzo de 2010  
Fecha de aceptación: 18 de marzo de 2010

## Introducción

El mercurio es un metal muy tóxico aún en concentraciones bajas por lo que es muy importante su determinación en diferentes tipos de muestras como agua, alimentos o medicamentos. Su cuantificación se ha llevado a cabo utilizando diferentes técnicas analíticas siendo la más importante la espectrometría de absorción atómica con vapor frío<sup>1-3</sup> y la de emisión de plasma.<sup>4,5</sup> Existen otras técnicas menos costosas como la potenciometría<sup>6,7</sup> y la espectrofotometría<sup>8</sup> pero no son tan sensibles.

La ditizona (difentilcarbazona) es un compuesto orgánico que es soluble en cloroformo y tetracloruro de carbono y que se ha utilizado para la cuantificación de metales pesados, ya que forma complejos no polares de gran estabilidad.<sup>9,10</sup> Para evitar el uso de este tipo de disolventes algunos autores han inmovilizado ditizona en soportes cromatográficos y nanopartículas mejorando la extracción de metales pesados en matrices líquidas.<sup>11-13</sup>

El uso de tensoactivos ha permitido, por otra parte, que se pueda aumentar la solubilidad de compuestos orgánicos en agua. Los tensoactivos son compuestos que contienen una cadena hidrofóbica de hidrocarburos entre 8 y 18 átomos unida a un grupo hidrofílico que al estar en contacto con agua forman las micelas.<sup>14,15</sup>

En 1994 Paradkar R. P. y Williams R. R. estudiaron el comportamiento de la ditizona en medio micelar<sup>16</sup> encontrando que para disolver 0.005 g de ditizona se requiere una disolución micelar de tritón X-100 al 5 %. En estas condiciones se pudieron determinar diferentes metales (Hg, Cd, Cu, Pb y Zn) cuyas concentraciones estuvieron entre 0.08  $\mu\text{g mL}^{-1}$  y 3.85  $\mu\text{g mL}^{-1}$ .

Por otra parte, los métodos de flujo continuo como el Análisis por Inyección en Flujo (FIA, por sus siglas en inglés) han permitido el desarrollo de métodos automáticos que favorecen el análisis de muestras complejas en menor tiempo y la incorporación en línea del tratamiento de las muestras, por lo que han sido utilizados en una gran variedad de matrices ambientales, farmacéuticas, biológicas y en el análisis de alimentos.<sup>17-20</sup> Estas metodologías son fácilmente incorporadas a los laboratorios de rutina farmacéuticos y existen varios métodos automáticos basados en sistemas de flujo.<sup>21</sup>

En 2004, Garrido M. y colaboradores<sup>22</sup> propusieron un método de flujo continuo para concentrar en línea mercurio (II) en un factor de seis. Se utilizó una columna empacada con ditizona por la que se hacía pasar un flujo de tritón X-100 al 5 % en una disolución 0.1 N de HCl para generar la disolución micelar. La preconcentración de mercurio se realizó utilizando la técnica de punto de niebla en línea. Para eliminar las interferencias causadas por Cu(II), Al(III) y Fe(III) los autores utilizaron agentes enmascarantes que eran introducidos a la configuración en flujo utilizando un sistema abierto-cerrado que requería varios pasos.

En este trabajo se propone un método FIA para determinar Hg(II) en muestras farmacéuticas sin la interferencia de Pb(II) y Cd(II) utilizando una disolución de  $\text{HNO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$  (1:1) como portador y realizando la reacción con ditizona en medio micelar.

## Material y métodos

### Reactivos

Todos los reactivos utilizados fueron grado analítico. La ditizona y el  $\text{HgCl}_2$  (99 % pureza) fueron proporcionados por Sigma (St. Louis, MO), el  $\text{Pb}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  y el  $\text{Cd}(\text{NO}_3)_2$  por Baker (Xalostoc, México,) y el Tritón X-100 por Merck (Darmstadt, Alemania). El estándar espectrofotométrico certificado de mercurio ( $1000 \mu\text{g mL}^{-1} \pm 0.00001 \%$ ) así como los reactivos para la digestión de las muestras y la preparación de las disoluciones amortiguadoras, fueron marca Merck ( $\text{KH}_2\text{PO}_4$ ,  $\text{HNO}_3$ ,  $\text{H}_2\text{SO}_4$  and  $\text{CH}_3\text{COOH}$ ). Durante todo el estudio se utilizó agua destilada libre de metales.

### Disoluciones

Para preparar la ditizona en medio micelar se pesaron 0.005 g de ditizona y 4.995 g de triton X-100 (3 a 4 mL aproximadamente) se mezclaron y se calentaron a  $50 \pm 10^\circ\text{C}$  con agitación constante. Cuando la mezcla se homogenizó se añadieron 80 mL de agua destilada y se agitó hasta que la disolución adquirió una tonalidad verde. Se dejó enfriar y se llevó a 100 mL en un matraz volumétrico. Fue necesario preparar este reactivo diariamente.

Las disoluciones madre de metales se prepararon a una concentración de  $1000 \mu\text{g mL}^{-1}$  y a partir de éstas se prepararon las disoluciones estándar a las concentraciones adecuadas.

Para las disoluciones amortiguadoras de pH 3, 7 y 11 se utilizó fosfato de potasio monobásico y se ajustó el pH con HCl o NaOH. Se utilizó una mezcla de  $\text{HNO}_3:\text{H}_2\text{SO}_4$  (1:1) para que el pH fuera cercano a cero.

### Instrumentos y equipos

Para construir el sistema de flujo se utilizó una bomba peristáltica de 4 canales Ismatec (Glattbrugg, Switzerland), una válvula de inyección de 6 vías (Upchurch Scientific de Oak Harbor, WA) y tubería de teflón y Tygon. Las mediciones se llevaron a cabo con un espectrofotómetro Ocean Optics USB4000 acoplado con dos fibras ópticas de 400  $\mu\text{m}$ . Para la captura y el manejo de datos se utilizó el *software* SpectraSuite de Ocean Optics.

### Tratamiento de las muestras

Las muestras utilizadas fueron: preparaciones farmacéuticas en suspensión y sólidas y algunas materias primas.

El tratamiento de digestión documentado en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos<sup>9</sup> y en la Farmacopea de los Estados Unidos de América<sup>10</sup> es un método laborioso que consiste en hacer una mezcla de  $\text{HNO}_3$  y  $\text{H}_2\text{SO}_4$  1:1, añadir la muestra y ponerla a reflujo durante una hora. Posteriormente se diluye con agua y se hierve hasta que los vapores de ácido nitroso desaparecen. La muestra se enfría y se transfiere a un matraz volumétrico de 200 mL donde se diluye y se filtra.

**Método propuesto para la digestión de las muestras:** Se pesaron entre 1 g y 2 g de muestra, se transfirieron a un vaso de precipitados de 100 mL y se añadieron dos mililitros de la mezcla  $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{HNO}_3$  (1:1). La mezcla se agitó lentamente hasta que dejó de burbujear. Se añadieron dos mililitros de agua para continuar la digestión, añadiendo otros dos mililitros de agua al terminar el burbujeo, continuando este paso hasta tener 8 mL de agua. Al final la disolución se transfirió a un matraz volumétrico de 25 mL y se llevó a la marca con agua. Esta disolución se inyectó en el sistema de flujo para cuantificar mercurio (II).

Los resultados obtenidos se compararon con los obtenidos por Espectroscopía de Absorción Atómica (EAA) (Varian AA220, con un sistema de generador de hidruros VGA77).

### Método de Análisis por Inyección en Flujo (FIA)

En la Figura 1 se muestra la configuración de flujo continuo utilizada para determinar  $\text{Hg(II)}$ . Se inyectaron 200  $\mu\text{L}$  de muestra o estándar dentro de un portador (amortiguador pH  $\approx 0$ ) utilizando la válvula de inyección (VI). Posteriormente el bolo inyectado confluyó con la disolución micelar ditizona-tritón X-100 donde a lo largo del reactor se llevó a cabo la reacción de complejación. Una vez que el producto de reacción llegó al detector, se determinó la absorbancia a 512 nm.

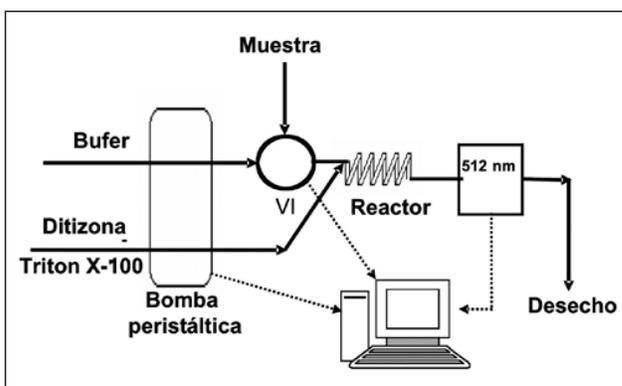


Figura 1. Configuración del sistema de flujo continuo para determinar  $\text{Hg(II)}$ . Disolución amortiguadora:  $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{HNO}_3$  (1:1). (Detalles en el texto).

Para definir las condiciones en la determinación de mercurio en el sistema FIA, se estudiaron diferentes parámetros físicos y químicos:

### Optimización de las concentraciones de ditizona y tritón X-100

Para determinar la proporción más adecuada para disolver ditizona en tritón X-100 se utilizó un diagrama ternario (Figura 2). En cada lado del triángulo se establecieron los componentes de la disolución micelar: lado A: ditizona (gramos); lado B: agua (medio de disolución) y lado C: tritón X-100 (gramos). En la Tabla 1 se muestra la composición de cada disolución micelar estudiada. Para determinar la estabilidad de las disoluciones, se inyectaron, por triplicado, dentro del sistema FIA dos estándares de  $\text{Hg(II)}$  ( $3 \mu\text{g mL}^{-1}$  y  $8 \mu\text{g mL}^{-1}$ ) cada hora durante 8 horas. Después de 24 h se utilizaron las mismas disoluciones micelares y se inyectaron los estándares de  $\text{Hg(II)}$ . Para determinar la estabilidad de las disoluciones se realizó un estudio de ANOVA en donde se estableció que si la señal analítica proporcionaba una disminución en la concentración de los estándares mayor al 10 % entre cada análisis, la disolución no podía seguir utilizándose.

### Evaluación de la longitud de onda

Para elegir la longitud de onda más adecuada para la medición del mercurio se evaluaron los espectros de absorción de la disolución micelar a diferentes pH's tanto con  $\text{Hg(II)}$  como sin él.

### Optimización de los parámetros hidrodinámicos

El sistema de flujo utilizado sólo tiene dos canales por lo que su optimización fue muy simple. Se evaluaron: volumen de inyección de la muestra, longitud del reactor y caudales del portador y del reactivo (disolución micelar).

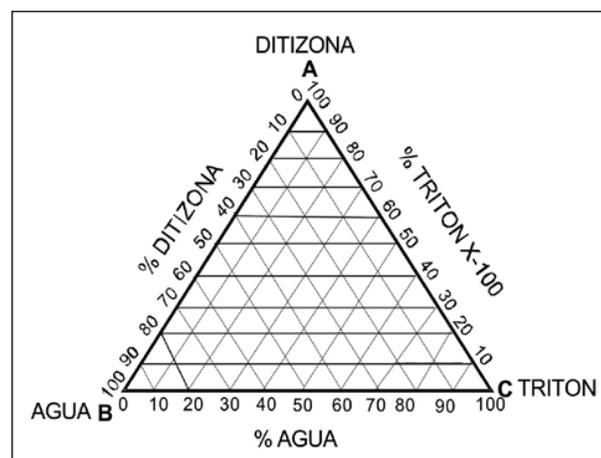


Figura 2. Diagrama ternario para determinar las concentraciones de ditizona y tritón X-100 en la disolución micelar. Los puntos F, G, H, M y O obtenidos a partir de las líneas punteadas fueron las concentraciones evaluadas de tritón X-100 y ditizona en agua.

*Volumen de inyección:* se estudió un intervalo entre 50  $\mu\text{L}$  y 500  $\mu\text{L}$ .

*Longitud del reactor:* el intervalo estudiado fue de 50 cm a 250 cm.

*Caudal:* Se evaluaron varios caudales entre 1  $\text{mL min}^{-1}$  hasta 4  $\text{mL min}^{-1}$ .

Para llevar a cabo la optimización de estos parámetros se utilizó como portador una disolución amortiguadora de fosfatos 0.1  $\text{mol L}^{-1}$  y pH 3.

**Tabla 1. Disoluciones micelares estudiadas**

| Disolución | Agua (mL) | Ditizona (g) | Tritón X-100 (g) |
|------------|-----------|--------------|------------------|
| A          | 95        | 0.025        | 4.975            |
| B          | 95        | 0.015        | 4.985            |
| C          | 95        | 0.005        | 4.995            |
| D          | 95        | 0.010        | 4.990            |
| E          | 95        | 0.03         | 4.970            |

### Evaluación del pH del portador

Algunos metales pesados como Pb(II) y Cd(II) pueden estar presentes en muestras farmacéuticas y ser interferencias en la medición de Hg(II). Con el objetivo de no cuantificarlos con el Hg(II), se probaron diferentes portadores compuestos por disoluciones amortiguadoras con distintos valores de pH, ya que éste influye en la reacción de complejación ditizona-metal. Los portadores fueron: una mezcla de  $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{HNO}_3$  (pH  $\approx$  0) y amortiguadores entre 3 y 11.

### Validación del método propuesto

Para determinar la precisión del método se realizó un estudio de reproducibilidad y repetibilidad intra-laboratorio con base en un diseño experimental simple con duplicados.<sup>23</sup> Los experimentos se llevaron a cabo utilizando dos disoluciones de Hg(II) de 4.5  $\mu\text{g mL}^{-1}$  a partir de un estándar certificado y haciendo dos determinaciones diarias durante siete días.

## Resultados y discusión

### Concentraciones de ditizona y tritón X-100 para la configuración FIA

El porcentaje de agua seleccionado fue 95 % y a partir de este valor se evaluaron diferentes proporciones de tritón X-100 y ditizona hasta completar el 100 % de la disolución micelar.

Los resultados mostraron que aunque todas las disoluciones estudiadas permitieron disolver la ditizona en medio micelar sólo la disolución compuesta por tritón X-100 al 4.995 % y ditizona al 0.005 % fue estable por 24 h., por lo que ésta se utilizó para determinar Hg(II) en las muestras.

### Evaluación de la longitud de onda

Cuando la disolución micelar no tiene Hg(II) disuelto, el espectro de absorción tiene dos máximos: uno a 600 nm y otro a 450 nm cuando el pH está por debajo de 6. A valores de pH mayores se obtiene un sólo máximo a 470 nm. Al añadir Hg(II), se obtiene sólo un máximo de absorción a 512 nm a valores de pH menores a 6, a valores superiores se obtienen dos máximos de absorción: uno a 600 nm y otro a 430 nm; por lo que las mediciones se hicieron a 512 nm.

La optimización del pH se llevó a cabo una vez que los parámetros hidrodinámicos del sistema de flujo fueron optimizados.

### Parámetros hidrodinámicos

*Volumen de inyección:* El valor óptimo encontrado fue óptimo 220  $\mu\text{L}$ . A valores mayores no aumentaba la señal analítica y además el tiempo de análisis era más largo.

*Longitud del reactor:* Un reactor de 130 cm fue suficiente para llevar a cabo la reacción de complejación y evitar que la dispersión aumentara en el sistema.

*Caudal:* Se seleccionó un caudal de 3.0  $\text{mL min}^{-1}$  tanto para el portador como para el reactivo como un compromiso entre el tiempo de análisis, el gasto de reactivos y la sensibilidad.

### Determinación de Hg(II) en presencia de Cd(II) y de Pb(II)

La Figura 3 muestra que cuando el pH es ácido la señal es mayor que a pH alcalino, pero todos los metales dan señales en el intervalo de 3 a 11. En la Figura 4 se muestra el diagrama cuando la reacción se lleva a cabo a un pH cercano a cero (portador  $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{HNO}_3$  (1:1)). En los resultados se observa que el plomo y el cadmio tienen la misma señal que el blanco y sólo el Hg(II) da una señal diferente. Para asegurar que ni Cd(II) ni Pb(II) reaccionan en estas condiciones se estudiaron concentraciones de 1000  $\mu\text{g mL}^{-1}$  para ambos analitos en disoluciones simples y en mezclas compuestas por los dos analitos. Los resultados mostraron que las señales proporcionadas eran igual al blanco. También se evaluaron mezclas de Hg:Pb:Cd a diferentes proporciones (1:1:1, 1:10:10, 1:100:100) y a pH  $\approx$  0. Las recuperaciones de mercurio estuvieron entre 98.3 % y 100.5 %, corroborando que Cd(II) y Pb(II) no interfieren en la determinación de Hg(II).

### Validación del método

#### Características del método

La ecuación de la recta obtenida para Hg(II) en las condiciones

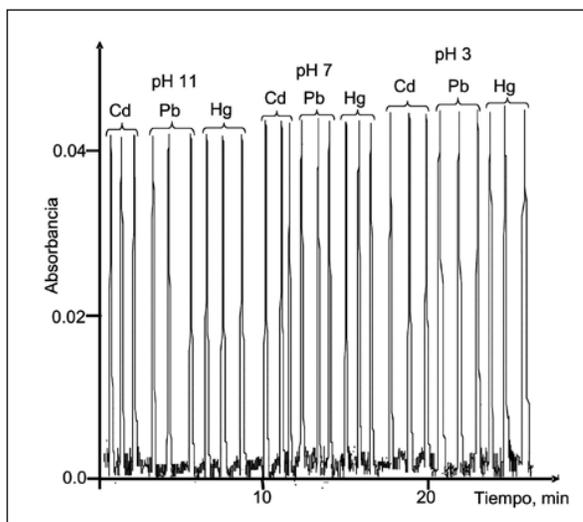


Figura 3. Señales FIA obtenidas para Cd(II), Hg(II), y Pb(II) a pH 3, 7 y 11.

óptimas de cuantificación fue:  $Abs = 0.0141(\pm 0.00054) [Hg^{2+}] + 0.0070(\pm 0.0025)$  con un intervalo lineal de  $0.5 \mu g mL^{-1}$  a  $10 \mu g mL^{-1}$ , un coeficiente de correlación de 0.9990 y un límite de detección de  $0.27 \mu g mL^{-1}$ . La frecuencia de muestreo fue de 60 determinaciones  $h^{-1}$  donde sólo se necesitaron 2.36 mL del reactivo micelar por análisis.

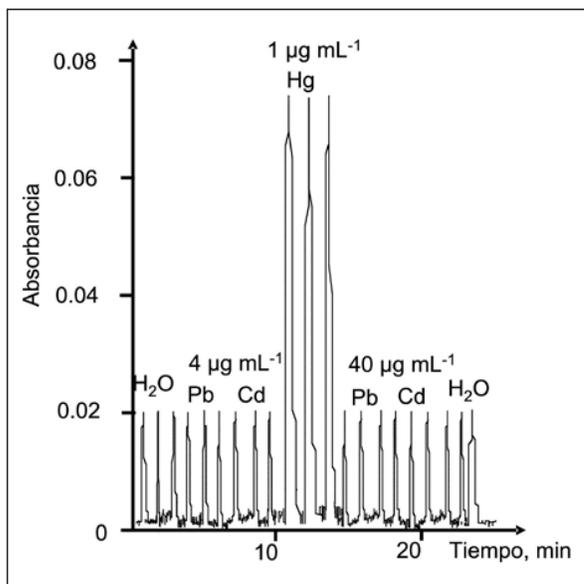


Figura 4. Señales FIA obtenidas para Cd(II), Hg(II), y Pb(II) utilizando  $HNO_3/H_2SO_4$  (1:1) como portados.

#### Precisión del método

La repetibilidad, expresada como desviación estándar relativa, fue de 0.56 % y la reproducibilidad de 0.66 %. La exactitud fue de 99.4 %.

También se estudiaron mezclas de Hg:Cd; Hg:Pb and Hg:Cd:Pb en proporciones de 1:10 a 1:1000 siguiendo el mismo procedimiento que para Hg(II) sólo. La repetibilidad y reproducibilidad obtenidas estuvieron entre 0.53 % y 0.62 %.

#### Evaluación del proceso de digestión

En el método propuesto se usó la mezcla de  $HNO_3/H_2SO_4$  (1:1) recomendada por las Farmacopeas<sup>9,10</sup> pero se eliminaron los pasos de reflujo y calentamiento, evitando así la pérdida de mercurio. Se evaluaron también el ácido acético y diferentes mezclas de  $HNO_3:H_2SO_4$  (2:1, 1:2, etc) pero los mejores resultados fueron con la mezcla propuesta por las Farmacopeas ya que con las otras opciones la digestión no fue completa y con el ácido acético se obtenían señales para Cd(II) y Pb(II).

Para determinar posibles pérdidas de Hg(II) utilizando el método propuesto y el método de las Farmacopeas, se evaluaron varias disoluciones estándar de Hg(II) ( $0.5 \mu g mL^{-1}$ ,  $4 \mu g mL^{-1}$  y  $7 \mu g mL^{-1}$ ) y se les hizo el mismo tratamiento que a las muestras. Con el método propuesto las recuperaciones estuvieron entre el 98.9 % y el 101.9 % y con el método oficial entre el 78.5 % y el 84.0 %.

#### Análisis de muestras

En las Farmacopeas se establece la prueba para determinar mercurio haciendo una valoración del metal con ditizona disuelta en cloroformo. Aunque el requerimiento de la prueba ha disminuido gracias a la mejora de nuevos métodos de síntesis, a la calidad de las materias primas y a los ácidos utilizados, la determinación se lleva a cabo siempre que se sospeche de la fabricación o de posible contaminación.

La Tabla 2 muestra las concentraciones de Hg(II) obtenidas por el método propuesto y por EAA.

Para evaluar los efectos de matriz por el método FIA propuesto se hizo un estudio de recuperaciones añadiendo un microgramo de Hg(II) por gramo de muestra. Los resultados se encuentran en la misma Tabla.

De las muestras analizadas sólo en dos se obtuvieron resultados positivos para Hg(II) y fueron muy similares por ambas metodologías. En cuanto al estudio de recuperaciones por FIA se observa que éstas fueron muy cercanas al 100 % demostrando la confiabilidad del método propuesto.

**Tabla 2. Concentración de Hg(II) en diferentes muestras farmacéuticas**

| Muestra   | Método de flujo propuesto         |                          | EAA <sup>a</sup>                  |
|---|-----------------------------------|--------------------------|-----------------------------------|
|   | mg Hg(II) g <sup>-1</sup> muestra | Recobro <sup>b</sup> (%) | mg Hg(II) g <sup>-1</sup> muestra |
| Carbowax  | n.d.                              | 101.2                    | n.d.                              |
| Butilhioscina                                     | n.d.                              | 103.2                    | n.d.                              |
| Penicilina liofilizada                            | 0.315±0.06                        | 100.2                    | 0.324                             |
| Vitamínico en solución                            | 0.125±0.03                        | 99.6                     | 0.130                             |
| Nimesulide (suspensión)                           | n.d.                              | 99.9                     | n.d.                              |
| Nafazolina/ZnSO <sub>4</sub> (solución oftálmica) | n.d.                              | 101.1                    | n.d.                              |
| Flamicina (suspensión)                            | n.d.                              | 101.4                    | n.d.                              |
| Sacarina  | n.d.                              | 101.1                    | n.d.                              |
| Aspartame   | n.d.                              | 100.1                    | n.d.                              |
| Almidón   | n.d.                              | 101.2                    | n.d.                              |
| Ácido cítrico                                     | n.d.                              | 101.2                    | n.d.                              |
| Sacarosa  | n.d.                              | 101.5                    | n.d.                              |
| D-sorbitol  | n.d.                              | 99.4                     | n.d.                              |
| Clorfenamina/fenilefrina (tabletas)               | n.d.                              | 99.4                     | n.d.                              |
| Ácido acetilsalicílico                            | n.d.                              | 101.2                    | n.d.                              |

<sup>a</sup> Espectroscopía de Absorción Atómica

<sup>b</sup> Añadido: 1 mg Hg(II) g<sup>-1</sup> muestra

n.d.: no detectado

## Conclusiones

Los resultados muestran que tanto el método de digestión como el sistema de flujo propuestos son adecuados para determinar Hg(II) en formulaciones farmacéuticas.

El método de digestión propuesto disminuye en gran medida las pérdidas de Hg(II) durante el tratamiento de las muestras y simplifica el proceso con respecto al método oficial.

Con el sistema FIA se pudo cuantificar Hg(II) sin que Pb(II) y Cd(II) interfirieran en su determinación sin necesidad de adicionar agentes enmascarantes. El método es rápido y simple y permite disminuir la cantidad de desechos (142 mL de ditizona/tritón X-100 por hora por 60 determinaciones) además de eliminar completamente el uso de disolventes clorados.

Aunque el límite de la curva de calibración no es bajo, el intervalo lineal es suficiente para las concentraciones permitidas en las Farmacopeas (no debe ser mayor a 1 µg mL<sup>-1</sup>), por lo que se puede aplicar en laboratorios farmacéuticos de rutina como un método inicial rápido y preciso para establecer posible contaminación de Hg(II) utilizando una técnica analítica de fácil acceso.

## Agradecimientos

Los autores agradecen a la Facultad de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México, al "Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica, PAPIIT (No. 209707-3) de la Dirección General de Asuntos del Personal Académico de la UNAM y al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología, CONACyT (No. 52527-Q) por los apoyos financieros para la realización del proyecto.

## Referencias

- Ferrúa N., Cerutti S., Salonia J.A., Olsina R.A., Martínez L.D. 2007. On-line preconcentration and determination of mercury in biological and environmental samples by cold vapor-atomic absorption spectrometry. *Journal of Hazardous Material*, 141(3):693-699.
- Segade S.R., Tyson J.F. 2007. Determination of methylmercury and inorganic mercury in water samples by slurry sampling cold vapor atomic absorption spectrometry in a flow injection system after preconcentration on silica C<sub>18</sub> modified. *Talanta*, 71(4):696-1702. 3
- Hafez M.A.H., Kenawy I.M.M., Akl M.A., Lashien R.R. 2001. Preconcentration and separation of total mercury in environmental samples using chemically modified chloromethylated polystyrene-PAN (ion-exchanger) and its determination by cold vapour atomic absorption spectrometry. *Talanta*, 53(4):749-760.
- Zhefeng Fan. 2006. Hg(II)-imprinted thiol-functionalized mesoporous sorbent micro-column preconcentration of trace mercury and determination by inductively coupled plasma optical emission spectrometry. *Talanta*, 70(5):1164-1169.
- Castillo A., Roig-Navarro A.F., Pozo O.J. 2006. Method optimization for the determination of four mercury species by micro-liquid chromatography-inductively coupled plasma mass spectrometry coupling in environmental water samples. *Analytica Chimica Acta*, 577(1):18-25.
- Mashhadizadeh M.H., Talakesh M., Peste M., Momeni A., Hamidian H., Mazlum M. 2006. A novel modified carbon paste electrode for potentiometric determination of mercury(II) ion. *Electroanalysis*, 18(22):2174-2179.

7. Zejli H., Hidalgo-Hidalgo de Cisneros J.L., Naranjo-Rodríguez I., Temsamani K. 2006. Determination of mercury using a novel sonogel-carbon 3-methylthiophene electrode. *Analytical Letters*, 39(6):1053-1063.
8. Badea I.A., Cercasov C., Ruja A. 2006. Development and validation of a second derivative spectrometric method for the determination of mercury (II) using 3,4,5-trimethoxycinnamoylthioamide. *Revista de Chimie*, 57(6):569-571.
9. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. 2008. *Método General de Análisis (MGA 0551). Prueba Límite de Mercurio*. 9° ed. Secretaría de Salud, Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, México, pp. 402-403.
10. Farmacopea de los Estados Unidos de América, Edición Anual en Español, (United States Pharmacopeia, National Formulary). 2009. *Pruebas Límite: (231) Metales pesados; (261) Mercurio; (251) Plomo*. Volumen 1, The Official Compendia of Standards United States Pharmacopeia Convention INC., Rockville, MD, E.E.U.U., pp. 145-148.
11. Takahashi Y., Danwittayakul S., Suzuki T.M. 2009. Dithizone nanofiber-coated membrane for filtration-enrichment and colorimetric detection of trace Hg(II) ion *Analyst*, 134:1380-1385.
12. Saitoh, T., Hattori, K., Hiraide, M. 2005. Aerosol-OT micelles in Sephadex gels for concentrating metal-dithizone chelates from water. *Analytica Chimica Acta*, 543:25-30.
13. Mahmoud, M.E., Osman, M.M., Hafez, O.F., Hegazi, A.H., Elmelegy, E. 2010. Removal and preconcentration of lead (II) and other heavy metals from water by alumina adsorbents developed by surface-adsorbed-dithizone. *Desalination*, 251:123-130.
14. Schick M.J. 1987. *Non-Ionic Surfactants: Physical Chemistry (Surfactant Science Series)* Ed. Marcel Dekker, New York, Basel, Hong Kong, vol. 23, pp. 109-183.
15. Christian S.D., Scamehorn J.F. 1995. Solubilization in surfactant aggregates, (*Surfactant Science Series*), Ed. Marcel Dekker, New York, Basel, Hong Kong, vol. 55, pp. 3-31.
16. Paradkar R. P., Williams R. R. 1994. Micellar Colorimetric Determination of Dithizone Metal Chelates. *Analytical Chemistry*, 66(17):2752-2756.
17. Cappiello, A., Famigliani, G., Palma, P., Pierini, E., Truffelli, H., Maggi, C., Manfra, L., Mannozi, M. 2007. Application of nano-FIA-Direct-EI-MS to determine diethylene glycol in produced formation water discharges and seawater samples, *Chemosphere*, 69(4):554-560.
18. Abdel-Ghani, N.T., Hussein, S.H. 2010. Determination of diphenylpyraline hydrochloride in pure solutions and pharmaceutical preparations using ion selective electrodes under batch and FIA conditions. *Analytical Letters*, 43(4):582-602.
19. Zhang, Q., Huang, Y., Zhao, R., Liu, G., Chen, Y. 2008. Determining binding sites of drugs on human serum albumin using FIA-QCM. *Biosensors and Bioelectronics*, 24(1):48-54.
20. Medina Alonso G., Carrasco Fuentes M., Cañizares Macías M.P. 2005. Coupling on-line of a dialyser with a flow-continuous system to separate vitamin B<sub>12</sub> from milk, *Talanta*, 68:292-297.
21. Farmacopea de los Estados Unidos de América, Edición Anual en Español, (United States Pharmacopeia, National Formulary). 2009. *Métodos Automatizados de Análisis, Método 16*. Volumen 1, The Official Compendia of Standards United States Pharmacopeia Convention INC., Rockville, MD, E.E.U.U., pp. 62-70.
22. Garrido M., Di Nezio M.S., Lista A.G., Palomaque M., Fernández-Band B.S. 2004. Cloud-point extraction/preconcentration on-line flow injection method for mercury determination. *Analytica Chimica Acta*, 502(2):173-177.
23. Massart D.L., Vandeginste B.G.M., Buydens L.M.C, de Jong S., Lewi P.J., Smeyer J., Verbeke S. 2001. *J. Handbook of chemometrics and qualimetric: Part A. Data handling in science and technology*, Ed. Elsevier, New York, pp. 380-390.