

FARMACOPEIA MERCOSUL: MÉTODO GERAL PARA FORMALDEÍDO RESIDUAL

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

CONSIDERANDO:

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

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

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

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

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

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

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

**O GRUPO MERCADO COMUM
RESOLVE:**

Art. 1º - Aprovar, no marco do estabelecido na Resolução GMC Nº 22/14, a monografia "Farmacopeia MERCOSUL: Método Geral para Formaldeído residual", que consta como Anexo e faz parte da presente Resolução.

Art. 2º - Os Estados Partes indicarão, no âmbito do SGT Nº 11, os organismos

nacionais competentes para a implementação da presente Resolução.

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

XLIII SGT N° 11 – Brasília, 10/IV/15.

ANEXO

Formaldeído residual <xxx>

A menos que se especifique de outro modo na monografia correspondente, utilizar o *Método A*. O *Método B* aplica-se a vacinas nas quais tenha sido adicionado metabisulfito de sódio para neutralizar o excesso de formaldeído.

Método A

A amostra deve se encontrar em uma faixa de concentração de formaldeído menor do que 8 µg/mL. Caso a concentração teórica seja superior a este valor, fazer a diluição necessária. Adicionar a 1 mL da amostra, lentamente e com agitação, 3 mL de ácido tricloroacético a 2,5% (p/v). Deixar em repouso por cinco minutos, centrifugar a 2000 RPM por 10 minutos e transferir o sobrenadante para tubo de ensaio. Para o preparo do branco, adicionar em um tubo de ensaio 1 mL de água deionizada, 3 mL de ácido tricloroacético. Preparar diluições a partir de uma solução estoque de formalina recém preparada, nas concentrações de 1, 2, 3, 4, 5, 6 e 10 mg/mL, para realizar a curva analítica. Diluir a solução estoque de formaldeído 100 µg/mL de modo a obter uma solução padrão de, aproximadamente, 8 µg/mL e adicionar 4 mL em um tubo. Adicionar 4 mL de reagente de Hantzsch a cada um dos tubos de ensaio preparados anteriormente, deixar em banho-maria a 58 °C por cinco minutos em paralelo com as amostras e o branco. Resfriar e ler a absorvância a 412 nm. A amostra e padrão devem ser feitos em duplicata. Como é estabelecido o limite de 0,20 g/L para teor de formaldeído residual em vacinas, considera-se satisfatório o valor de absorvância na amostra abaixo da leitura obtida para o padrão. Caso seja obtida alguma leitura acima do valor do padrão na amostra, calcular a concentração exata através da equação linear dada pela curva de calibração.

$$Y = ax + b$$

Onde

Y = absorvância encontrada

X = concentração de formaldeído na amostra em µg/mL

Corrigir devido à diluição inicial da amostra com ácido tricloroacético (1:4), multiplicando-se o valor encontrado por quatro.

Soluções e Reagentes

Reagente de Hantzach

Dissolver 150 g de acetato de amônio em 500 mL de água destilada contendo 3 mL de ácido acético e 2 mL de acetilacetona. Completar o volume para 1000 mL.

Conservar em recipiente fechado de vidro âmbar.

Método B

Soluções padrão – Preparar soluções que contenham aproximadamente 0,25; 0,50; 1,00 e 2,00 mg de formaldeído por mL. Realizar uma diluição 1:200 de cada solução, respectivamente.

Solução da amostra - Realizar uma diluição 1:200 da vacina sob teste. Se a vacina é uma suspensão, realizar uma diluição 1:20, empregando a fase aquosa obtida por um dos seguintes procedimentos: a) adicionar 1 mL da vacina sob teste a 1 mL de miristato de isopropil e homogeneizar. Adicionar 1,3 mL de ácido clorídrico 1 N, 2 mL de clorofórmio e 2,7 mL de uma solução de 9 mg de cloreto de sódio por mL. Homogeneizar e centrifugar a 15 000 g durante 1 hora. Transferir a fase aquosa a um balão de 10 mL e completar o volume com água. Se a separação não for atingida, adicionar uma quantidade adequada de uma solução de 100 mg de polisorbato 20 por mL à solução de cloreto de sódio empregada e repetir o procedimento centrifugando a 22.500 g; b) adicionar 1 mL da vacina sob teste a 1 mL de uma solução de 100 mg de cloreto de sódio por mL e homogeneizar. Centrifugar a 1 000 g durante 15 minutos. Transferir a fase aquosa para um balão de 10 mL e completar o volume com água; c) adicionar 1 mL da vacina sob teste a 2 mL de uma solução de 100 mg de cloreto de sódio, adicionar 3 mL de clorofórmio e homogeneizar. Centrifugar a 1 000 g durante 5 minutos, transferir a fase aquosa para um balão de 10 mL e completar o volume com água.

Procedimento - Transferir 0,5 mL da *Solução da amostra* e 0,5 mL de cada uma das *Soluções padrão* para tubos de ensaio, adicionar 5 mL de uma solução recentemente preparada de 0,5 mg de cloreto de metilbenzotiazolona-hidrazona por

mL. Tampar os tubos, agitar e deixar em repouso por 1 hora. Adicionar 1 mL de cloreto férrico-ácido sulfâmico (SR) e deixar em repouso durante 15 minutos. Medir a absorbância a 628 nm, realizar a curva de calibração com as *Soluções padrão* e calcular a concentração de formaldeído na vacina sob teste. O ensaio é válido se o coeficiente de correlação da curva de calibração for maior do que 0,97.

A vacina não deve conter mais de 0,2 g por litro de formaldeído residual no produto final.

Soluções e Reagentes

Cloreto férrico-ácido sulfâmico SR

Preparar uma solução que contenha 10 g por litro de cloreto férrico e 16 g por litro de ácido sulfâmico.