

FARMACOPEA MERCOSUR: DETERMINACIÓN DE FORMALDEHIDO RESIDUAL

VISTO: El Tratado de Asunción, el Protocolo de Ouro Preto y las Resoluciones N° 31/11 y 22/14 del Grupo Mercado Común.

CONSIDERANDO:

Que la Farmacopea MERCOSUR tiene como objetivo establecer los requisitos mínimos de calidad y seguridad de los insumos para la salud, especialmente de los medicamentos, apoyando las acciones de reglamentación sanitaria y promoviendo el desarrollo técnico, científico y tecnológico regional.

Que las especificaciones farmacopeicas establecen, por medio de monografías, requisitos mínimos para el control de seguridad y calidad de los insumos, especialidades farmacéuticas, plantas medicinales y derivados producidos o utilizados en los Estados Partes.

Que las especificaciones farmacopeicas son utilizadas como parámetro para las acciones de vigilancia sanitaria, incluyendo el registro de medicamentos, inspecciones y análisis de laboratorio.

Que la Farmacopea MERCOSUR y la producción de patrones propios de calidad favorecen al desarrollo científico y tecnológico de los Estados Partes, contribuyendo a la disminución de la dependencia de proveedores extranjeros y promoviendo a la industria regional.

Que la Farmacopea MERCOSUR debe ser primordialmente sanitaria, con énfasis en la salud pública, y presentar una metodología analítica accesible a los Estados Partes, buscando su reconocimiento y respetabilidad internacional.

Que el diálogo regulatorio y la integración entre los Estados Partes promueven el acceso de la población a medicamentos con mayor calidad y seguridad.

Que el Acuerdo N° 08/11 de la Reunión de Ministros de Salud del MERCOSUR constituye un marco de referencia para la Farmacopea MERCOSUR.

**EL GRUPO MERCADO COMÚN
RESUELVE:**

Art. 1 - Aprobar, en el marco de lo establecido en la Resolución GMC N° 22/14, el método general "Farmacopea MERCOSUR: Determinación de formaldehido residual", que consta como Anexo y forma parte de la presente Resolución.

Art. 2 - Los Estados Partes indicarán en el ámbito del SGT N° 11 los organismos nacionales competentes para la implementación de la presente Resolución.

Art. 3 - Esta Resolución deberá ser incorporada al ordenamiento jurídico de los Estados Partes antes de...

XLIII SGT N° 11 – Brasilia, 10/IV/15.

ANEXO

Determinación de Formaldehído Residual

A menos que se especifique de otro modo en la monografía correspondiente, emplear el Método A. El Método B es conveniente para vacunas a las que se le ha agregado metabisulfito de sodio para neutralizar el exceso de formaldehído.

Método A

La muestra debe encontrarse a una concentración de formaldehído menor que 8 ug/mL. Si la concentración teórica fuera superior a dicho valor diluir adecuadamente. A 1 mL de muestra lentamente y con agitación agregar 3 mL de ácido tricloroacético a 2,5% (p/v). Dejar en reposo por cinco minutos, centrifugar a 2000 g por 10 minutos y transferir el sobrenadante a un tubo de ensayo. Para la preparación del blanco agregar en un tubo de ensayo 1 mL de agua desionizada y 3 mL de ácido tricloroacético. Preparar diluciones a partir de una solución stock de formalina recién preparada en concentraciones 1, 2, 3, 4, 5, 6 y 10 mg/mL para realizar la curva de calibración. Diluir la solución stock de formaldehído 100 ug/mL de modo de obtener una solución estándar de aproximadamente 8 ug/mL y colocar 4 mL en un tubo. Agregar 4 mL de reactivo Hantzach a cada uno de los tubos de ensayo preparados anteriormente. Dejar en baño maría a 58°C por cinco minutos en paralelo las muestras y el blanco. Enfriar y leer la absorbancia a 412 nm. La muestra y el estándar deben realizarse por duplicado. Como se establece el límite de 0,20 g/L para el contenido de formaldehído residual en vacunas se considera satisfactorio el valor de absorbancia de la muestra por debajo de la lectura obtenida por el estándar. Si se obtiene alguna lectura por encima del valor del estándar, calcular la concentración exacta a través de la ecuación lineal de la curva de calibración.

$$A = aC + b$$

Donde:

A= absorbancia

C= concentración de formaldehído en ug/mL

Corregir por la dilución inicial de la muestra con ácido tricloroacético (1:4) multiplicando el valor encontrado por 4.

Reactivos e Soluciones

Reactivo de Hantzach

Disolver 150 g de acetato de amonio en 500 mL de agua destilada conteniendo 3 mL de ácido acético y 2 mL de acetiacetona llevar a 1000 mL. Almacenar en frasco cerrado de vidrio ámbar.

Método B

Soluciones estándar - Preparar soluciones que contengan aproximadamente 0,25; 0,50; 1,00 y 2,00 mg de formaldehído por mL. Realizar una dilución 1 en 200 de cada solución, respectivamente.

Solución muestra - Realizar una dilución 1 en 200 de la vacuna en ensayo. Si la vacuna es una emulsión, realizar una dilución 1 en 20 empleando la fase acuosa obtenida por uno de los siguientes procedimientos: a) agregar 1 mL de la vacuna en ensayo a 1 mL de miristato de isopropilo y mezclar. Agregar 1,3 mL de ácido clorhídrico 1 M, 2 mL de cloroformo y 2,7 mL de una solución de 9 mg de cloruro de sodio por mL. Mezclar y centrifugar a 15.000 g durante 1 hora. Transferir la fase acuosa a un matraz aforado de 10 mL y completar a volumen con agua. Si la separación no se logra, agregar una cantidad adecuada de una solución de 100 mg de polisorbato 20 por mL a la solución de cloruro de sodio empleada y repetir el procedimiento pero centrifugando a 22.500 g; b) agregar 1 mL de la vacuna en ensayo a 1 mL de una solución de 100 mg de cloruro de sodio por mL y mezclar. Centrifugar a 1.000 g durante 15 minutos. Transferir la fase acuosa a un matraz aforado de 10 mL y completar a volumen con agua; c) agregar 1 mL de la vacuna en ensayo a 2 mL de una solución de 100 mg de cloruro de sodio por mL, agregar 3 mL de cloroformo y mezclar. Centrifugar a 1.000 g durante cinco minutos, transferir la fase acuosa a un matraz aforado de 10 mL y completar a volumen con agua.

Procedimiento - Transferir 0,5 mL de la *Solución muestra* y 0,5 mL de cada una de las *Soluciones estándar* a sendos tubos de ensayo, agregar 5 mL de una solución recientemente preparada de 0,5 mg de cloruro de metilbenzotiazolona-hidrazona por mL. Tapar los tubos, agitar y dejar reposar durante 1 hora. Agregar 1 mL de cloruro férrico-ácido sulfámico (SR) y dejar reposar durante 15 minutos. Medir la absorbancia a 628 nm (*Espectrofotometría ultravioleta y visible <xxx>*), realizar la curva de calibración con las *Soluciones estándar* y calcular el contenido de formaldehído en la vacuna en ensayo. El ensayo sólo es válido si el coeficiente de correlación de la curva de calibración es mayor de 0,97.

La vacuna no debe contener más de 0,20 g/L de formaldehído libre en el producto final.

Reactivos e Soluciones

Cloruro férrico-ácido sulfámico SR

Preparar una solución que contenga 10 g/L de cloruro férrico y 16 g/L de ácido sulfámico.