

**FARMACOPEA MERCOSUR:  
MÉTODO DE DETERMINACIÓN DE FORMALDEHÍDO 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 Formaldehído Residual", que consta como Anexo y forma parte de la presente Resolución.



Art. 2 - Los Estados Partes indicarán, en el ámbito del Subgrupo de Trabajo N° 11 "Salud" (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 XX/XX/XXXX.

**LX SGT N° 11 - Asunción, 10/V/24**





## ANEXO

### DETERMINACIÓN DE FORMALDEHÍDO RESIDUAL

Este ensayo tiene por objetivo determinar, por método espectrofotométrico, la concentración de formaldehído residual. A menos que se especifique de otro modo en la monografía correspondiente, se debe emplear el *Método A*. El *Método B* es aplicable a vacunas, a las cuales se ha agregado metabisulfito de sodio para neutralizar el exceso de formaldehído.

#### Método A

*Reactivo acetilacetona* - Agregar 0,2 mL de acetilcetona a 100 mL de una solución de acetato de amonio del siguiente modo: disolver 150 g de acetato de amonio en 500 mL de agua destilada, agregar 3 mL de ácido acético glacial y diluir a 1.000 mL con agua. Almacenar en frascos de vidrio, al abrigo de la luz. Utilizar el reactivo dentro de los siete días después de preparado.

*Solución de formaldehído* - Preparar una solución que contenga entre 34,5 % (p/v) y 38,0 % (p/v) de formaldehído ( $\text{CH}_2\text{O}$ ) con metanol adicionado (entre 9,0 % y 15,0 %) como agente estabilizante. Verificar la concentración de formaldehído de la siguiente manera: transferir 1 g de *Solución de formaldehído* a un matraz aforado de 100 mL conteniendo 2,5 mL de agua destilada y 1 mL de solución de hidróxido de sodio al 8,5 %, agitar y diluir a volumen con agua destilada. Transferir 10,0 mL de la solución obtenida anteriormente a un recipiente apropiado y agregar 30,0 mL de solución 0,05 M de iodo. Mezclar y agregar 10 mL de solución de hidróxido de sodio al 8,5 %. Dejar reposar la solución al abrigo de la luz durante 15 minutos. Luego, agregar 25 mL de ácido sulfúrico diluido (agregar 5,5 mL de ácido sulfúrico a 60 mL de agua destilada, dejar enfriar y diluir hasta 100 mL con el mismo solvente) y 4 mL de solución indicadora de almidón (SI). Titular con tiosulfato de sodio 0,1 M (SV). Cada mililitro de solución 0,05 M de iodo (SV) es equivalente a 1,501 mg de formaldehído. Proteger la solución de la luz, a una temperatura entre 15 y 25 °C.

*Solución muestra* - Preparar una dilución 1:10 de la vacuna en ensayo. A 1 mL de la dilución anterior, agregar 3 mL de ácido tricloroacético a 2,5% (v/v) y 4 mL de *Reactivo acetilacetona*. Agitar manualmente y, a menos que se especifique de otro modo en la monografía individual, colocar en un baño maría a 40 °C durante 40 minutos y posteriormente enfriar con agua fría. Alternativamente, colocar en baño maría a 58°C por cinco minutos y posteriormente enfriar con agua fría. Utilizar inmediatamente luego de su preparación.

*Solución estándar de formaldehído*: preparar una solución de formaldehído de 20 µg por mL a partir de la *Solución de formaldehído*. Emplear 1 mL de esta solución y proceder de la misma forma y al mismo tiempo que para la *Solución muestra* a partir de "agregar 3 mL de ácido tricloroacético..."

*Procedimiento* - Determinar las absorbancias de la *Solución muestra* y la *Solución estándar de formaldehído* en una cubeta de vidrio o cuarzo a 412 nm, utilizando agua como blanco. La absorbancia media de triplicados de *Solución*



*muestra* debe ser menor a la absorbancia media de triplicados de *Solución estándar de formaldehído*. Si los resultados obtenidos se hallan muy próximos entre sí, determinar la concentración de formaldehído en la muestra en ensayo realizando una curva de calibración de formaldehído de 6 puntos con concentraciones entre 0,5 µg por mL y 20 µg por mL.

Criterio de aceptación: no debe contener más de 200 µg de formaldehído por mL de vacuna.

## **Método B**

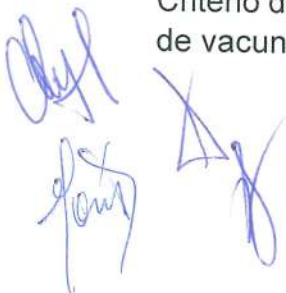
*Soluciones estándar* – Preparar soluciones que contengan aproximadamente 0,25; 0,50; 1,00 y 2,00 mg de formaldehído por mL de agua, a partir de la *Solución de formaldehído* preparada en *Método A*. Realizar una dilución de 1:200 de cada solución en agua, respectivamente.

*Solución muestra* - Realizar una dilución 1:200 en agua de la vacuna en ensayo. Si la vacuna fuera una emulsión, realizar una dilución 1:20 empleando la fase acuosa, obtenida por uno de los siguientes procedimientos:

- agregar 1 mL de vacuna a 1 mL de miristato de isopropilo y homogeneizar. Agregar 1,3 mL de ácido clorhídrico 1M, 2 mL de cloroformo y 2,7 mL de una solución de cloruro de sodio de 9 mg por mL. Homogeneizar y centrifugar a 15.000 g durante 1 hora. Transferir la fase acuosa a un matraz aforado de 10 mL y completar el volumen con agua. Si no ocurre la separación de las fases, agregar una cantidad adecuada de una solución de 100 mg por mL de polisorbato 20 a la solución de cloruro de sodio empleada y repetir el procedimiento, esta vez centrifugando a 22.500 g.
- agregar 1 mL de la vacuna a 1 mL de una solución de cloruro de sodio de 100 mg por mL y homogeneizar. Centrifugar a 1.000g durante 15 minutos. Transferir la fase acuosa a un matraz aforado de 10mL y completar el volumen con agua.
- agregar 1 mL de la vacuna a 2 mL de una solución de cloruro de sodio de 100 mg por mL, añadir 3 mL de cloroformo y homogeneizar. Centrifugar a 1.000g durante cinco minutos, transferir la fase acuosa a un matraz aforado de 10 mL y completar el 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 correspondientes y adicionar 5 mL de una solución recientemente preparada de cloruro de metilbenzotiazolona-hidrazona de 0,5 mg por mL. Tapar los tubos, agitar y dejar reposar durante 1 hora. Agregar 1 mL de cloruro férrico-ácido sulfámico y dejar reposar durante 15 minutos. Medir las absorbancias a 628 nm, construir 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 (*r*) de la curva de calibración es mayor a 0,97.

Criterio de aceptación: no debe contener más de 200 µg de formaldehído por mL de vacuna.





## Preparación de las soluciones

Solución volumétrica de Iodo 0,05 M (SV)

Preparación - Disolver 13 g de iodo en 100 mL de solución de yoduro de potasio a 20% (p/v). Agregar tres gotas de ácido clorhídrico y diluir para 1000 mL con agua.

Titulación – Disolver, con exactitud, alrededor de 0,15 g de trióxido de arsénico en 20 mL de hidróxido de sodio 1 M. Calentar si es necesario. Agregar 40 mL de agua, dos gotas de anaranjado de metilo y ácido clorhídrico hasta obtener un color rosado. Agregar 50 mL de carbonato de sodio a 4% (p/v), 3 mL de almidón SI y titular con iodo 0,05 M SV hasta obtener un color azul permanente. Cada mL de iodo 0,05 M (SV) equivale a 4,946 mg de trióxido de arsénico.

Conservación – En recipiente de vidrio bien cerrado y al abrigo de la luz.

Solución volumétrica de Tiosulfato de sodio 0,1 M (SV)

Preparación - Disolver cerca de 25 g de tiosulfato de sodio pentahidratado y 200 mg de carbonato de sodio en agua, recientemente hervida y enfriada. Llevar a volumen hasta 1000 mL con el mismo solvente.

Titulación – Pesar, con exactitud, alrededor de 210 mg de dicromato de potasio, pulverizado y desecado, y disolver en 100 mL de agua. Transferir a un balón volumétrico de 500 mL y agregar 3 g de yoduro de potasio, 2 g de bicarbonato de sodio y 5 mL de ácido clorhídrico PA. Agitar y dejar en reposo por 10 minutos en la oscuridad. Titular el iodo liberado con la solución de tiosulfato de sodio hasta obtener un color verde-amarillento. Agregar 3 mL de almidón (SI) y continuar la titulación hasta la desaparición del color azul. Calcular la molaridad. Cada mL de tiosulfato de sodio 0,1 M (SV) equivale a 4,903 mg de dicromato de potasio.

Conservación – Recipientes bien cerrados.

Información adicional – Verificar el título con frecuencia.

Solución indicadora de almidón Almidón (SI)

Especificación – Solución de almidón (SI) soluble a 2% (p/v) en agua caliente. La solución puede presentar una pequeña opalescencia.

Ensayo de sensibilidad - Mezclar 1 mL de almidón (SI), 20 mL de agua, aproximadamente 50 mg de yoduro de potasio y 0,05 mL de iodo 0,01 M. Se desarrolla una coloración azul.

Cloruro férrico-ácido sulfámico

Preparar una solución que contenga 10 g de cloruro férrico y 16 g de ácido sulfámico por litro.

*Nota:* La fuerza g puede ser convertida a rpm (revoluciones por minuto) a partir de la siguiente fórmula:

$$FCR = 1.118 * 10^{-5} * r * (rpm)^2$$

Donde:

FCR = Fuerza Centrífuga Relativa, en "g"

r = radio del rotor, en "cm"

rpm = velocidad de rotación en "rpm"