

# FARMACOPÉIA BRASILEIRA

6ª EDIÇÃO



Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Farmacopeia  
Brasileira,  
6ª edição

Volume II – Monografias

Hemocomponentes e Hemoderivados

Brasília  
2019

## HEMOCOMPONENTES E HEMODERIVADOS

COLA DE FIBRINA	HD001-00
COMPLEXO PROTROMBÍNICO HUMANO TOTAL LIOFILIZADO	HD002-00
FATOR IX DE COAGULAÇÃO SANGUÍNEA HUMANA LIOFILIZADO	HD003-00
FATOR VII DE COAGULAÇÃO SANGUÍNEA HUMANA LIOFILIZADO	HD004-00
FATOR VIII DE COAGULAÇÃO SANGUÍNEA HUMANA LIOFILIZADO	HD005-00
FIBRINOGENIO HUMANO LIOFILIZADO	HD006-00
IMUNOGLOBULINA HUMANA ANTI-D	HD007-00
IMUNOGLOBULINA HUMANA ANTI-HEPATITE A	HD008-00
IMUNOGLOBULINA HUMANA ANTI-HEPATITE B	HD009-00
IMUNOGLOBULINA HUMANA ANTI-HEPATITE B PARA USO INTRA VENOSO	HD010-00
IMUNOGLOBULINA HUMANA ANTIRRÁBICA	HD011-00
IMUNOGLOBULINA HUMANA ANTIRRUBÉOLA	HD012-00
IMUNOGLOBULINA HUMANA ANTISSARAMPO	HD013-00
IMUNOGLOBULINA HUMANA ANTITÉTANO	HD014-00
IMUNOGLOBULINA HUMANA ANTIVARICELA	HD015-00
IMUNOGLOBULINA HUMANA ANTIVARICELA PARA USO INTRA VENOSO	HD016-00
IMUNOGLOBULINA HUMANA NORMAL	HD017-00
IMUNOGLOBULINA HUMANA NORMAL PARA ADMINISTRAÇÃO POR VIA INTRA VENOSA	HD018-00
MISTURAS DE PLASMA HUMANO EXCEDENTE TRATADO POR INATIVAÇÃO VIRAL	HD019-00
MISTURAS DE PLASMA HUMANO TRATADO POR INATIVAÇÃO VIRAL	HD020-00
PLASMA HUMANO PARA FRACIONAMENTO	HD021-00
SOLUÇÃO DE ALBUMINA HUMANA	HD022-00

## IMUNOGLOBULINA HUMANA ANTIRRÁBICA

### Immunoglobulinum humanum rabicum

imunoglobulina humana antirrábica; 11442

A imunoglobulina humana antirrábica é uma preparação estéril, líquida ou liofilizada, contendo imunoglobulinas, principalmente a imunoglobulina G. A preparação é destinada a ser administrada por via intramuscular. É obtida a partir do plasma proveniente de doadores portadores de anticorpos específicos contra a raiva. Pode ser adicionada a ela a imunoglobulina humana normal. A imunoglobulina humana antirrábica satisfaz às exigências estabelecidas na monografia *Imunoglobulina humana normal*, exceto no que se refere ao número mínimo de doadores e ao teor mínimo em proteínas totais.

#### DOSEAMENTO

A atividade da imunoglobulina humana antirrábica é avaliada por comparação entre a dose necessária para neutralizar o poder infeccioso do vírus da raiva e a dose de uma preparação de referência aferida em Unidades Internacionais necessária para assegurar o mesmo grau de neutralização (*Métodos imunoquímicos (5.6)*). Realizar a aferição em culturas celulares sensíveis e revelar a presença do vírus não neutralizado por imunofluorescência. A Unidade Internacional corresponde à atividade neutralizante específica para o vírus da raiva de uma determinada quantidade de uma preparação de referência internacional de imunoglobulina humana antirrábica.

A correspondência entre a Unidade Internacional e a preparação de referência internacional é indicada pela Organização Mundial de Saúde.

Realizar a aferição em células sensíveis apropriadas. Utilizar a linha celular BHK 21, multiplicada no meio de cultura descrito a seguir, e submeter entre 18 a 30 passagens a partir do lote semente do ATCC. Recolher as células após uma incubação de dois a quatro dias. Tratar as células com tripsina. Preparar uma suspensão de 500 000 células por mililitro (suspensão de células). Para aumentar a sensibilidade das células, juntar, se necessário, 10 minutos antes da utilização desta suspensão, 10 µg de dietilaminoetildextrano por mililitro.

Utilizar uma cepa de vírus fixa multiplicada em células sensíveis, por exemplo, a cepa CVS, adaptada à cultura na linha celular BHK 21 (suspensão-mãe do vírus). Titular a suspensão-mãe do vírus do seguinte modo:

Preparar uma série de diluições da suspensão do vírus. Em placas com câmaras para culturas celulares (oito câmaras por placa), distribuir 0,1 mL de cada diluição. Adicionar 0,1 mL do meio de cultura e 0,2 mL da suspensão de células. Incubar a 37 °C em atmosfera de dióxido de carbono, durante 24 horas. Fixar, corar por imunofluorescência e realizar os cálculos segundo as indicações descritas a seguir. Determinar o título da suspensão-mãe do vírus e preparar uma diluição de trabalho do vírus correspondente a 100 DICC<sub>50</sub> por 0,1 mL.

Em cada ensaio verificar a quantidade do vírus realizando uma titulação controle: a partir da diluição correspondente a 100 DICC<sub>50</sub> por 0,1 mL, realizar três diluições sucessivas de razão 10. Distribuir respectivamente 0,1 mL de cada diluição em quatro câmaras contendo 0,1 mL do meio de cultura e acrescentar 0,2 mL da suspensão de células. O ensaio só é válido se o título se situar entre 30 e 300 DICC<sub>50</sub>.

Diluir a preparação de referência com meio de cultura não suplementar até à concentração de 2 UI/mL (diluição-mãe de referência e conservar a uma temperatura inferior a -80 °C). Preparar duas pré-diluições apropriadas (1/8 e 1/10) da diluição-mãe de referência de modo que a diluição da preparação de referência que reduz de 50% o número de campos fluorescentes na placa de cultura celular se encontre entre as quatro diluições. Adicionar 0,1 mL de meio a cada câmara, exceto na 1ª de cada uma de duas filas às quais se junta, respectivamente, 0,2 mL das duas pré-diluições da diluição-mãe de referência e a seguir transferir 0,1 mL sucessivamente para as outras câmaras.

Diluir a amostra a 1/100 com meio de cultura não suplementado (diluição-mãe de imunoglobulina) para reduzir ao mínimo os erros devidos à viscosidade da preparação não diluída. Preparar três pré-diluições apropriadas da diluição-mãe de imunoglobulina de modo que a diluição da amostra que reduz de 50% o número de campos fluorescentes na placa de cultura celular se encontre entre as quatro diluições.

Adicionar 0,1 mL de meio a cada câmara, exceto na 1ª de cada uma de três filas às quais se adiciona, respectivamente, 0,2 mL das três pré-diluições da diluição-mãe de imunoglobulina. Preparar uma série de diluições de razão 2 transferindo 0,1 mL sucessivamente para as outras câmaras.

A todas as câmaras contendo as diluições da preparação de referência e as diluições da amostra, adicionar 0,1 mL da suspensão de vírus correspondente a 100 DICC<sub>50</sub> por 0,1 mL (diluição de trabalho), agitar manualmente e deixar em repouso a 37 °C em atmosfera de dióxido de carbono durante 90 minutos, acrescentar 0,2 mL da suspensão de células, agitar manualmente e deixar em repouso a 37 °C em atmosfera de dióxido de carbono, durante 24 horas. Após 24 horas eliminar o meio e retirar as paredes de plástico.

Lavar as câmaras monocelulares com tampão fosfatosalina de pH 7,4 e depois com uma mistura de 20 volumes de água e 80 volumes de acetona e fixar durante três minutos com uma mistura de 20 volumes de água e 80 volumes de acetona a -20 °C. Espalhar nas lâminas o conjugado fluorescente de soro antirrábico pronto a ser utilizado.

Deixar em repouso durante 30 minutos a 37 °C numa atmosfera com uma umidade muito elevada. Lavar com tampão fosfato-salina de pH 7,4 e secar. Examinar 20 campos de cada câmara com uma ampliação de 250 vezes com um microscópio equipado para leitura com fluorescência. Registrar o número de campos contendo, no mínimo, uma célula fluorescente. Verificar a dose do vírus de prova utilizado na placa para a titulação do vírus e determinar a diluição da preparação de referência e da amostra que reduz de 50% o número de campos fluorescentes realizando os cálculos para o conjunto das duas ou três diluições, por meio de uma análise de probabilidade iterativa. O ensaio só é válido quando a análise estatística demonstrar uma inclinação significativa da curva dose/efeito e não revelar desvio da linearidade ou do paralelismo.

A atividade declarada é de, no mínimo, 150 UI/mL. A atividade estimada não é inferior à atividade declarada nem superior a duas vezes a atividade declarada. Os limites de confiança (P = 0,95) são, no mínimo, 80% e, no máximo, 125% da atividade estimada.

## MEIOS DE CULTURA PARA O CRESCIMENTO DAS CÉLULAS BHK 21

Os meios comercializados com uma composição ligeiramente diferente daquela que se indica podem igualmente ser utilizados.

cloreto de sódio	6,4 g
cloreto de potássio	0,40 g

cloreto de cálcio anidro	0,20 g
sulfato de magnésio heptaidratado	0,20 g
fosfato de sódio monoidratado	0,124
glicose monoidratada	4,5 g
nitrito férrico nonaidratado	0,10 mg
cloridrato de L-arginina	42,0 mg
L-cistina	24,0 mg
L-histidina	16,0 mg
L-isoleucina	52,0 mg
L-leucina	52,0 mg
cloridrato de L-lisina	74,0 mg
L-fenilalanina	33,0 mg
L-treonina	48,0 mg
L-triptofano	8,0 mg
L-tirosina	36,0 mg
L-valina	47,0 mg
L-metionina	15,0 mg
L-glutamina	0,292 g
I-inositol	3,60 mg
cloreto de colina	2,0 mg
ácido fólico	2,0 mg
nicotinamida	2,0 mg
pantotenato de cálcio	2,0 mg
cloridrato de piridoxal	2,0 mg
cloridrato de tiamina	2,0 mg
riboflavina	2,0 mg
vermelho de fenol	15,0 mg
bicarbonato de sódio	2,75 g
água q.s.p.	1000 mL

Adicionar ao meio o seguinte suplemento:

soro fetal de vitela (aquecido durante 30 minutos a 56° C)	10%
caldo triptose fosfato	10%
benzilpenicilina sódica	60 mg/L
estreptomicina	0,1 g/L

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Ver a monografia *Imunoglobulina humana normal*.

#### ROTULAGEM

Ver a monografia *Imunoglobulina humana normal*. No rótulo indica-se o número de Unidades Internacionais por recipiente.