

FARMACÓPEIA 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 NORMAL

Immunoglobulinum humanum normale

imunoglobulina humana; 04865

Imunoglobulina humana normal é uma preparação estéril, líquida ou liofilizada, contendo principalmente IgG. Outras proteínas também podem estar presentes. A imunoglobulina humana normal contendo anticorpos IgG pode ser administrada via intramuscular ou via subcutânea. A imunoglobulina humana normal é obtida do plasma humano, o qual cumpre os requisitos da monografia *Plasma humano para fracionamento*. Não deve ser adicionado antibiótico na preparação.

O método de preparação deve incluir uma ou mais etapas que demonstrem remover ou inativar agentes infecciosos conhecidos. Se substâncias são usadas para inativação viral, deverá demonstrar que não há nenhum resíduo na preparação final que apresente efeitos adversos nos pacientes tratados com a imunoglobulina. É necessário demonstrar, por meio de testes adequados em animais e avaliação durante os ensaios clínicos, que o produto é bem tolerado quando administrado por via intramuscular ou subcutânea. A imunoglobulina humana normal é preparada com *pool* de plasma de no mínimo 1000 doadores, por um método conhecido, que proporcione um produto final estéril e com concentração de proteínas de 160 g/L, contendo anticorpos de, no mínimo, dois agentes (dos quais um viral e um bacteriano) disponíveis na Preparação de Referência, ou Padrão Internacional. A concentração de cada anticorpo deve ser, no mínimo, dez vezes maior que no *pool* do plasma inicial.

Se a imunoglobulina humana normal for preparada para a administração subcutânea, o método de produção deve ser adequado para um rendimento consistente do produto, que cumpra com o teste de função F_c da imunoglobulina. A imunoglobulina humana normal é preparada como uma solução estabilizada, por exemplo, em uma solução de cloreto de sódio a 0,9% (p/v); em solução de glicina 2,25% (p/v); ou, se a preparação é liofilizada, em solução de glicina 6% (p/v). Preparações multidoses devem conter um agente antimicrobiano. Preparações dose única não devem conter agentes antimicrobianos. No produto final a quantidade de agentes antimicrobianos ou estabilizadores usados não deve apresentar efeitos nocivos à saúde. A substância deve ser filtrada através de filtro de retenção das bactérias (filtração esterilizante). A preparação pode subsequentemente ser liofilizada e os frascos vedados sob vácuo ou um gás inerte.

A estabilidade da preparação deve ser demonstrada, por meio de testes adequados, durante o desenvolvimento do estudo de estabilidade.

IDENTIFICAÇÃO

A. Realizar na amostra ensaios de precipitação com uma gama apropriada de soros específicos, de diferentes espécies de animais domésticos. É recomendável que o ensaio seja realizado com soros específicos das proteínas plasmáticas de cada espécie de animal doméstico correntemente utilizado para a preparação de produtos de origem biológica. A imunoglobulina humana normal contém proteínas de origem humana e dá resultados negativos com os soros específicos das proteínas plasmáticas de outras espécies.

B. Realizar na amostra um ensaio de imunoeletroforese segundo técnica apropriada. Usando um antissoro humano normal, comparar o soro humano normal com a amostra diluída, de modo a conter 10 g/L de proteínas. O componente principal da amostra corresponde ao componente IgG do soro humano normal, podendo existir outras proteínas plasmáticas em pequenas quantidades. Se a albumina humana foi adicionada como estabilizante, pode ser visto como um composto importante.

CARACTERÍSTICAS

Aspecto. A preparação líquida é clara ou amarelo pálido ou ligeiramente marrom durante a estocagem, podendo apresentar uma leve turbidez ou uma pequena quantidade de formação de partículas. A preparação liofilizada é um pó ou sólido de massa friável, branco ou ligeiramente amarelado. Para a preparação liofilizada, a reconstituição deve ser de acordo com a rotulagem, imediatamente antes da *Identificação* e outros testes, exceto para *Solubilidade e Água*.

pH (5.2.19). 5,0 a 7,2. Diluir a preparação a ser examinada em uma solução de cloreto de sódio a 0,9% (p/v) a uma concentração de proteínas de 1% (p/v).

Osmolalidade (5.2.28). No mínimo, 240 mosmol/kg.

Solubilidade. Para a preparação liofilizada, adicionar o volume do diluente de acordo com o rótulo. A preparação dissolve completamente dentro de 20 minutos à temperatura de 20 °C a 25 °C.

Composição proteica. Proceder conforme descrito em *Eletroforese (5.2.22)*, utilizar a técnica *Eletroforese de zona*. Utilizar tiras adequadas de gel de acetato de celulose ou de agarose, como meio suporte, e tampão barbital pH 8,6 como solução eletrolítica. Se o acetato de celulose é o material suporte, utilizar o método descrito a seguir. Se é o gel de agarose, e porque ele é normalmente parte do sistema automático, utilizar o manual de instrução do fabricante.

Solução da amostra: diluir a amostra com solução de cloreto de sódio a 0,9% (p/v) até uma concentração de 50 g/L em proteínas.

Solução de referência: reconstituir um padrão de referência para eletroforese de imunoglobulina humana e diluir com solução de cloreto de sódio a 0,9% (p/v) até a concentração de 5% (p/v) em proteínas.

Adequabilidade do sistema: no eletroforetograma obtido com a *Solução de referência*, em gel de acetato de celulose ou de agarose, a proporção de proteínas na banda principal está de acordo com os limites estabelecidos na bula que acompanha a preparação de referência.

Procedimento: aplicar na tira 2,5 µL da *Solução amostra* ou 0,25 µL por mililitro se for utilizada uma tira mais estreita. Para outras tiras, aplicar da mesma maneira o mesmo volume da *Solução de referência*. Aplicar um campo elétrico adequado, de forma que a banda de albumina do soro humano, aplicada na tira controle, migre, no mínimo, 30 mm. Corar a tira com negro de amido 10B SR por cinco minutos. Descolorar com uma mistura de ácido acético glacial e álcool metílico (10:90), de forma que o fundo esteja livre de coloração. Desenvolver a transparência das tiras com uma mistura de ácido acético glacial e álcool metílico (19:81). Medir a absorvância da banda em instrumentos de resposta linear e comprimento de onda de 600 nm. Calcular o resultado como a média de três medidas de cada banda.

A mobilidade da proteína não é maior que 10% da banda proteica principal.

Distribuição do tamanho molecular. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 280 nm; coluna de 600 mm de comprimento e 7,5 mm de diâmetro interno ou de 300 mm de comprimento e 7,8 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica-gel hidrofílica (de um grau adequado para fracionamento de

proteínas globulares, com massa molecular relativa entre 10 000 e 500 000); fluxo da *Fase móvel* de 0,5 mL/minuto.

Fase móvel: dissolver 4,873 g de fosfato de sódio dibásico di-hidratado, 1,741 g de fosfato de sódio monobásico monohidratado, 11,688 g de cloreto de sódio e 50 mg de azida sódica em 1000 mL de água.

Solução amostra: diluir a amostra com solução de cloreto de sódio a 0,9% (p/v) até concentração apropriada ao sistema cromatográfico utilizado. A faixa de concentração de 4 g/L a 12 g/L e a injeção de 50 µg a 600 µg de proteínas é normalmente adequada.

Solução padrão: diluir o padrão de imunoglobulina humana com solução de cloreto de sódio a 0,9% (p/v) até obter uma concentração em proteínas igual à da *Solução amostra*.

No cromatograma obtido com a *Solução padrão*, o pico principal corresponde ao monômero de IgG e há um pico correspondente ao dímero, com retenção relativa do pico principal de 0,85. Identificar os picos no cromatograma obtido com a *Solução amostra* por comparação com o cromatograma da *Solução padrão*. Nenhum pico com o tempo de retenção menor que o do dímero corresponde aos polímeros e agregados. A preparação a ser examinada cumpre com o teste se o cromatograma obtido com a *Solução amostra* atender aos seguintes itens:

- o tempo de retenção relativa, em relação ao pico correspondente do cromatograma obtido com a *Solução padrão*, for de $1 \pm 0,02$ para o monômero e o dímero;
- *área sob o pico*: a soma das áreas sob os picos do monômero e dímero representa, no mínimo, 85% da área total do cromatograma e a soma das áreas sob os picos dos polímeros e agregados representa, no máximo, 10% da área total do cromatograma. Essa exigência não se aplica às preparações adicionadas de albumina como estabilizante. No caso de preparações estabilizadas com albumina, realiza-se um ensaio de distribuição do tamanho molecular durante a fabricação, antes da adição do estabilizante.

ENSAIOS FÍSICO-QUÍMICOS

Água. Determinada por um método apropriado como *Método semimicro (5.2.20.3)*, *Perda por dessecação (5.2.9.1)* ou *Espectrofotometria de absorção no infravermelho (5.2.14)*. No máximo 2%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Esterilidade (5.5.3.2.1). Cumpre o teste.

Pirogênios (5.5.2.1). Cumpre o teste. Injetar em cada coelho, por quilograma de massa corporal, um volume correspondente a 1 mL de imunoglobulina.

DOSEAMENTO

Anticorpo anti-D

Se a imunoglobulina normal for destinada à administração subcutânea deve cumprir com a *Determinação da imunoglobulina humana anti-D (5.5.1.15)* na imunoglobulina normal para administração intravenosa.

Anticorpo para o antígeno de superfície da hepatite B

Determinar por um *Método imunológico* (5.6) apropriado. No mínimo, 0,5 UI/g de imunoglobulina.

Anticorpo para vírus da hepatite A

Se a intenção for usar para a profilaxia da Hepatite A, deve cumprir com os seguintes requerimentos adicionais. Determinar o conteúdo de anticorpos por comparação com a preparação de um padrão de referência calibrado em UI, usando um *Método imunológico* (5.6) apropriado, específico e sensível.

A Unidade Internacional é a quantidade de atividade do padrão internacional de imunoglobulina anti-hepatite A. O equivalente na Unidade do padrão internacional está declarado pela Organização Mundial de Saúde.

O padrão de referência da imunoglobulina humana anti-hepatite A é calibrado em unidades internacionais em comparação com o padrão internacional. A potência declarada é, no mínimo, 100 UI/mL. A potência estimada não é menor que a potência declarada. O intervalo de confiança ($P = 0,95$) da potência estimada é, no mínimo, 80% e, no máximo, 125%.

Hemaglutininas anti-A e anti-B

Realizar o teste se a imunoglobulina humana normal é para a preparação subcutânea. Proceder conforme descrito em *Determinação de títulos de hemaglutininas anti-A e anti-B* (5.5.1.9). Diluir a preparação a ser examinada na concentração de 30 g/L de imunoglobulina antes da preparação da série de diluições a serem usadas no teste. A aglutinação é inferior à diluição de 1:64.

Proteínas totais

Proceder conforme descrito em *Determinação de nitrogênio pelo método de Kjeldahl* (5.3.3.2). Diluir a amostra com solução de cloreto de sódio a 0,9% (p/v) até obter uma concentração de cerca de 15 mg de proteínas em 2 mL. A um tubo de centrífuga de fundo redondo, adicionar 2 mL dessa solução, 2 mL de molibdato de sódio a 7,5% (p/v) e 2 mL de uma mistura de ácido sulfúrico isento de nitrogênio e água (1:30). Agitar e centrifugar durante cinco minutos. O líquido sobrenadante deve ser decantado possibilitando que o tubo seja enxuto sobre um papel de filtro. Calcular o teor em proteínas multiplicando a quantidade de nitrogênio por 6,25. O teor em proteínas é, no mínimo, 100 g/L e, no máximo, 180 g/L. Contém, no mínimo, 90% e, no máximo, 100% da quantidade indicada no rótulo.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Conservar a preparação líquida em recipiente de vidro incolor, ao abrigo da luz e à temperatura indicada no rótulo. Conservar a preparação liofilizada em recipiente de vidro incolor, à pressão reduzida ou sob gás inerte, ao abrigo da luz e a uma temperatura que não ultrapasse 25 °C.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente. O rótulo deve declarar:

- para a preparação líquida, o volume da preparação e o conteúdo proteico em g/L;
- para a preparação liofilizada, a quantidade de proteínas no frasco;
- a via de administração;

- para a preparação liofilizada, o nome ou composição e o volume do diluente para reconstituição a ser adicionado;
- quando aplicável, que a preparação é adequada para o uso na profilaxia da infecção da hepatite A;
- quando aplicável, a atividade da imunoglobulina anti-hepatite A em UI/mL;
- nas preparações multidoses, o nome e a concentração do agente antimicrobiano.