

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 |

MISTURAS DE PLASMA HUMANO EXCEDENTE TRATADO POR INATIVAÇÃO VIRAL

Plasma humanum collectum excederem deinde conditum ad viros exstinguendos

Preparação congelada ou liofilizada, estéril, apirogênica, obtida a partir de plasma humano excedente proveniente de doadores do mesmo grupo sanguíneo ABO e Rh(Du). A preparação é descongelada ou reconstituída antes de seu uso, de modo a obter uma solução injetável. O plasma humano utilizado deve satisfazer às exigências da monografia *Plasma humano para fracionamento*.

As unidades de plasma destinadas à produção são congeladas a uma temperatura igual ou inferior a $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ dentro das primeiras seis horas seguintes à separação das frações celulares sanguíneas e, no máximo, nas 24 horas que se seguem à coleta. A mistura é preparada a partir de unidades de plasma pertencentes ao mesmo grupo sanguíneo ABO e Rh(Du).

A mistura de plasma é examinada a partir de métodos de sensibilidade e especificidade apropriados, quanto à presença do antígeno de superfície do vírus da hepatite B (HBsAg), de anticorpos contra o vírus da hepatite C e de anticorpos contra o HIV. Nesses ensaios, a mistura do plasma deve fornecer resultados negativos.

A mistura de plasma também deve ser submetida à pesquisa do RNA do vírus da hepatite C, conforme descrito em *Técnicas de amplificação de ácidos nucleicos (5.5.1.10)*, devidamente validada. O ensaio inclui um padrão positivo com 100 UI de RNA do vírus da hepatite C por mililitro e, para identificar a presença eventual de inibidores, um padrão interno preparado por adição de um marcador apropriado à amostra da mistura de plasma. O ensaio só é válido se o padrão positivo for reativo ou se o resultado obtido com o padrão interno não indicar a presença de inibidores. A mistura satisfaz ao ensaio se não for reativa para o RNA do vírus da hepatite C.

A mistura de plasma também deve ser submetida à pesquisa do DNA do vírus B19, conforme descrito em *Técnicas de amplificação de ácidos nucleicos (5.5.1.10)*, devidamente validada. O *pool* deve conter, no máximo, 10 UI/ μL . O ensaio inclui um controle positivo com 10 UI de DNA por microlitro do vírus B19 e, para identificar a presença eventual de inibidores, um padrão interno preparado por adição de um marcador apropriado à amostra da mistura de plasma. O ensaio só é válido se o padrão positivo for reativo ou se o resultado obtido com o padrão interno não indicar a presença de inibidores.

O método de preparação é realizado de modo a evitar a ativação de qualquer fator de coagulação e, assim, limitar o seu potencial de ação trombogênico. Compreende uma ou várias etapas para as quais se tenha demonstrado a eliminação ou inativação de agentes infecciosos conhecidos. No caso de serem utilizadas substâncias para inativação viral durante a produção, o processo de purificação subsequente deve ser validado, de modo a demonstrar que a concentração destas substâncias se encontra em um nível apropriado e que os eventuais resíduos não comprometem a inocuidade da preparação.

O método típico utilizado para a inativação de vírus envelopados é o processo solvente-detergente, que consiste no tratamento com uma mistura de fosfato de tributílica e de octoxinol 10; em seguida, esses reagentes são removidos por extração em fase oleosa ou sólida, de modo a que o teor residual no produto final seja inferior a $2\text{ }\mu\text{g/mL}$, para o fosfato de tributílica e a $5\text{ }\mu\text{g/mL}$ para o octoxinol 10. Não deve ser adicionado nenhum conservante antimicrobiano.

A solução é filtrada em membrana esterilizante, distribuída asépticamente nos recipientes finais e imediatamente congelada. Os recipientes finais são compostos por material plástico, satisfazendo às

exigências para *Recipientes de plástico (6.2)*; ou vidro, satisfazendo às exigências para os *Recipientes de vidro (6.1)*. Pode, em seguida, ser liofilizada.

IDENTIFICAÇÃO

Reconstituir ou descongelar a amostra como indicado no rótulo, imediatamente antes de realizar a identificação, testes e ensaios.

A. Examinar a amostra por eletroforese, comparando com o plasma humano normal. Os eletroforetogramas apresentam as mesmas bandas.

B. Realizar ensaios de precipitação a partir de uma gama apropriada de soros específicos de espécies de animais domésticos. É aconselhável que o ensaio seja realizado com soros específicos de proteínas plasmáticas de cada uma das espécies domésticas normalmente utilizadas no país para a preparação de produtos de origem biológica. A amostra contém proteínas de origem humana e dá resultado negativo para as proteínas específicas plasmáticas de outras espécies.

C. A mistura satisfaz a *Determinação do título de hemaglutininas anti-A e anti-B* (ver *Doseamento*).

CARACTERÍSTICAS

Aspecto. Após o seu descongelamento, a preparação apresenta-se como líquido límpido ou ligeiramente opalescente, isenta de partículas sólidas e gelatinosas. A preparação liofilizada apresenta-se como pó branco ou amarelo claro ou sólido friável.

pH (5.2.19). 6,5 a 7,6.

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

ENSAIOS FÍSICO-QUÍMICOS

Água. Determinar por um dos métodos a seguir: *Determinação da água pelo método semimicro (5.2.20.3)*, *Determinação da perda por dessecação (5.2.9.1)* ou por *Espectrofotometria de absorção no infravermelho (5.2.14)*. O teor está compreendido dentro dos limites aprovados pelas autoridades competentes.

Citrato. No máximo, 25 mmol/L. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 215 nm; coluna de 300 mm de comprimento e 7,8 mm de diâmetro interno, empacotada com resina trocadora de cátions (9 µm); fluxo da *Fase móvel* de 0,5 mL/minuto.

Fase móvel: solução de ácido sulfúrico a 0,051% (p/v).

Solução amostra: diluir a amostra com um volume igual de uma solução de cloreto de sódio a 0,9% (p/v). Filtrar em filtro de porosidade 0,45 µm.

Solução padrão: dissolver 0,3 g de citrato de sódio em água e diluir a 100 mL com o mesmo solvente.

Procedimento: injetar, separadamente, 10 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*. O tempo de retenção do citrato é cerca de 10 minutos. Tempo de equilíbrio da coluna: 15 minutos.

Cálcio. Proceder conforme descrito em *Espectrometria de absorção atômica (5.2.13.1)*. Determinar no comprimento de onda de 622 nm. No máximo, 5 mmol/L.

Potássio. Proceder conforme descrito em *Espectrometria de emissão atômica (5.2.13.2)*. Determinar no comprimento de onda de 766,5 nm. No máximo, 5 mmol/L.

Sódio. Proceder conforme descrito em *Espectrometria de emissão atômica (5.2.13.2)*. Determinar no comprimento de onda de 589 nm. No máximo, 200 mmol/L.

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 3 mL da amostra por quilograma de massa corporal.

DOSEAMENTO

Anticorpos contra eritrócitos irregulares.

Quando examinada por exame indireto de antiglobulinas, a amostra não diluída não revela sinais de presença de anticorpos contra eritrócitos irregulares.

Anticorpos contra o vírus da hepatite A.

No mínimo 2 UI/mL, determinado de acordo com *Método Imunoquímico (5.6)* apropriado. O padrão de imunoglobulina humana da hepatite A é adequado para uso como uma preparação de referência.

Hemaglutininas anti-A e anti-B.

Proceder conforme descrito em *Determinação de títulos de hemaglutininas anti-A e anti-B (5.5.1.9)*. A presença das hemaglutininas (anti-A ou anti-B) corresponde ao grupo sanguíneo indicado no rótulo.

Fatores de coagulação ativadas.

Proceder conforme descrito em *Determinação de fatores da coagulação ativados (5.5.1.8)*. Realizar o ensaio com 0,1 mL da amostra em vez de diluições a 1/10 e 1/100. O tempo de coagulação no tubo que contém a amostra é, no mínimo, 150 segundos. Cumpre o teste.

Fator V.

Com tampão de imidazol pH 7,4, preparar, de preferência em duplicata, três diluições a 1/10 e a 1/40 da amostra. Para cada diluição proceder do seguinte modo: misturar 0,1 mL de substrato de plasma deficiente em Fator V, 0,1 mL da diluição da amostra, 0,1 mL de reagente de tromboplastina e 0,1 mL de solução de cloreto de cálcio a 0,35% (p/v). Registrar o tempo de coagulação, ou seja, o intervalo entre o momento da adição da solução de cloreto de cálcio e os primeiros sinais de formação de fibrina. Observar mediante aparelho apropriado. Determinar, em duplicata e nas mesmas

condições, os tempos de coagulação de quatro diluições entre 1/10 e 1/80 de plasma humano normal no tampão de imidazol pH 7,4. Uma unidade de Fator V corresponde à atividade de 1 mL de plasma humano normal. O plasma humano normal é preparado a partir de mistura de unidades de plasma provenientes de pelo menos 30 doadores e é conservado a uma temperatura igual ou inferior a -30 °C. Verificar a validade do ensaio e calcular a atividade da amostra por meio de *Procedimentos estatísticos aplicáveis aos ensaios biológicos (8.2)*. A atividade determinada é, no mínimo, 0,5 unidades/mL. O intervalo de confiança ($P = 0,95$) da atividade determinada é, no mínimo, 80% e, no máximo, 120%.

Fator VIII.

Proceder conforme descrito em *Determinação do fator VIII de coagulação humana liofilizado (5.5.1.7)* utilizando um plasma padrão calibrado em relação ao padrão internacional do fator VIII da coagulação sanguínea humana. A atividade determinada não é inferior a 0,5 UI/mL. O intervalo de confiança ($P = 0,95$) da atividade determinada é, no mínimo, 80% e, no máximo, 120%.

Proteínas totais.

Diluir a amostra em uma solução de cloreto de sódio a 0,9% (p/v), de modo a obter uma solução que contenha cerca de 15 mg de proteínas em 2 mL. Num tubo de centrífuga de fundo redondo, introduzir 2 mL dessa solução. Adicionar 2 mL de uma solução de molibdato de sódio a 7,5% (p/v) e 2 mL de uma mistura de ácido sulfúrico 1 volume, isento de nitrogênio, e 30 volumes de água. Agitar, centrifugar durante cinco minutos, decantar o líquido sobrenadante e deixar escoar com o tubo invertido sobre um papel de filtro. Realizar o doseamento do nitrogênio no resíduo por meio do método de digestão com ácido sulfúrico, conforme descrito em *Determinação de nitrogênio pelo método de Kjeldahl (5.3.3.2)* e calcular o teor de proteínas multiplicando o resultado por 6,25. O teor em proteínas totais é, no mínimo, 45 g/L.

ROTULAGEM

O rótulo deve indicar o grupo sanguíneo ABO e Rh(Du) e o método utilizado para a inativação viral. Observar a legislação vigente.