

# FARMACOPEIA BRASILEIRA

6ª EDIÇÃO



Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Farmacopeia  
Brasileira,  
6ª edição

Volume II – Monografias

Produtos Biológicos

Brasília  
2019

**PRODUTOS BIOLÓGICOS**

DALTEPARINA SÓDICA	PB001-00
ENOXAPARINA SÓDICA	PB002-00
HEPARINA CÁLCICA	PB003-00
HEPARINA CÁLCICA SOLUÇÃO INJETÁVEL	PB004-00
HEPARINA DE BAIXO PESO MOLECULAR	PB005-00
HEPARINA DE BAIXO PESO MOLECULAR SOLUÇÃO INJETÁVEL	PB006-00
HEPARINA SÓDICA BOVINA	PB007-00
HEPARINA SÓDICA SUÍNA	PB008-00
HEPARINA SÓDICA SOLUÇÃO INJETÁVEL	PB009-00
INSULINA	PB010-00
INSULINA HUMANA	PB011-00
INSULINA HUMANA INJETÁVEL	PB012-00
INSULINA HUMANA ISOFANA SUSPENSÃO	PB013-00
INSULINA HUMANA ISOFANA SUSPENSÃO E INSULINA HUMANA INJETÁVEL	PB014-00
INSULINA HUMANA ZINCO SUSPENSÃO	PB015-00
INSULINA HUMANA ZINCO SUSPENSÃO ESTENDIDA	PB016-00
INSULINA INJETÁVEL	PB017-00
INSULINA LISPRO	PB018-00
NADROPARINA CÁLCICA	PB019-00
SORO ANTIBOTRÓPICO (PENTAVALENTE)	PB020-00
SORO ANTIBOTRÓPICO (PENTAVALENTE) E ANTILAQUÉTICO	PB021-00
SORO ANTIBOTRÓPICO (PENTAVALENTE) E ANTICROTÁLICO	PB022-00
SORO ANTIBOTRÓPICO (PENTAVALENTE), ANTICROTÁLICO E ANTILAQUÉTICO	PB023-00
SORO ANTIBOTULÍNICO (TRIVALENTE)	PB024-00
SORO ANTICROTÁLICO	PB025-00
SORO ANTIDIFTÉRICO	PB026-00
SORO ANTIELAPÍDICO (BIVALENTE)	PB027-00
SORO ANTIESCORPIÔNICO	PB028-00
SORO ANTILONÔMICO	PB029-00
SORO ANTILOXOSCÉLICO (TRIVALENTE)	PB030-00
SORO ANTIRRÁBICO	PB031-00
SORO ANTITETÂNICO	PB032-00
SORO REAGENTE DE TIPAGEM SANGUÍNEA ANTI-A PARA USO HUMANO	PB033-00
SORO REAGENTE DE TIPAGEM SANGUÍNEA ANTI-A,B PARA USO HUMANO	PB034-00
SORO REAGENTE DE TIPAGEM SANGUÍNEA ANTI-B PARA USO HUMANO	PB035-00
SORO REAGENTE DE TIPAGEM SANGUÍNEA ANTI-RH (ANTI-D, ANTI-C, ANTI-E, ANTI-C, ANTI-E E ANTI-CW) PARA USO HUMANO	PB036-00
SOROS HIPERIMUNES PARA USO HUMANO	PB037-00
TINZAPARINA SÓDICA	PB038-00
TOXOIDE TETÂNICO ADSORVIDO	PB039-00
VACINA ADSORVIDA DIFTERIA E TÉTANO ADULTO	PB040-00

---

VACINA ADSORVIDA DIFTERIA E TÉTANO INFANTIL	PB041-00
VACINA ADSORVIDA DIFTERIA, TÉTANO E PERTUSSIS	PB042-00
VACINA ADSORVIDA DIFTERIA, TÉTANO, PERTUSSIS E HAEMOPHILUS INFLUENZAE B (CONJUGADA)	PB043-00
VACINA ADSORVIDA DIFTERIA, TÉTANO, PERTUSSIS, HEPATITE B (RECOMBINANTE) E HAEMOPHILUS INFLUENZAE B (CONJUGADA)	PB044-00
VACINA ADSORVIDA DIFTERIA, TÉTANO, PERTUSSIS, POLIOMIELITE 1, 2 E 3 (INATIVADA) E HAEMOPHILUS INFLUENZAE B (CONJUGADA)	PB045-00
VACINA BCG	PB046-00
VACINA CAXUMBA (ATENUADA)	PB047-00
VACINA FEBRE AMARELA (ATENUADA)	PB048-00
VACINA HAEMOPHILUS INFLUENZAE B (CONJUGADA)	PB049-00
VACINA HEPATITE B (RECOMBINANTE)	PB050-00
VACINA INFLUENZA (ANTÍGENO DE SUPERFÍCIE, INATIVADA)	PB051-00
VACINA INFLUENZA (FRAGMENTADA, INATIVADA)	PB052-00
VACINA MENINGOCÓCICA ACWY (POLISSACARÍDICA)	PB053-00
VACINA MENINGOCÓCICA C (CONJUGADA)	PB054-00
VACINA POLIOMIELITE 1, 2 E 3 (ATENUADA)	PB055-00
VACINA POLIOMIELITE 1, 2 E 3 (INATIVADA)	PB056-00
VACINA RAIVA (INATIVADA)	PB057-00
VACINA ROTAVÍRUS HUMANO (ATENUADA)	PB058-00
VACINA RUBÉOLA (ATENUADA)	PB059-00
VACINA SARAMPO (ATENUADA)	PB060-00
VACINA SARAMPO, CAXUMBA, RUBÉOLA	PB061-00
VACINA SARAMPO, CAXUMBA, RUBÉOLA E VARICELA (ATENUADA)	PB062-00
VACINA SARAMPO, RUBÉOLA	PB063-00
VACINA VARICELA (ATENUADA)	PB064-00
VACINAS PARA USO HUMANO	PB065-00

## INSULINA HUMANA ISOFANA SUSPENSÃO E INSULINA HUMANA INJETÁVEL

Insulina humana isofana suspensão e insulina humana injetável é uma suspensão estéril tamponada de insulina humana, complexada com sulfato de protamina, em uma solução de insulina humana.

### IDENTIFICAÇÃO

O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Preparação do ensaio*, obtido em *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Preparação padrão*.

### ENSAIOS FÍSICO-QUÍMICOS

**Teor de zinco.** Proceder conforme descrito em *Titulações complexométricas (5.3.3.4)* ou *Espectrometria de absorção atômica (5.2.13.1)*. Entre 0,02 mg e 0,04 mg para cada 100 UI de insulina humana.

### ENSAIOS DE PUREZA

**pH (5.2.19).** Entre 7,0 e 7,8, determinado potenciométricamente.

**Limite de proteínas de alto peso molecular.** Preparar a *Solução de arginina, Fase móvel, Solução de adequação de sistema* e o sistema cromatográfico conforme descrito em *Limite de proteínas de alto peso molecular* na monografia de *Insulina* e utilizar o mesmo *Procedimento*. Preparar a *Solução teste* como descrito a seguir. No máximo 3,0%.

*Solução teste:* quantitativamente adicionar 4 µL de ácido clorídrico 6 M por mililitro de um volume de injeção medido com exatidão e misturar.

### Conteúdo de insulina humana solúvel.

*Empregar um dos métodos descritos a seguir.*

**A.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Preparar a *Fase móvel, a Solução de adequação de sistema* e o sistema cromatográfico conforme descrito em *Doseamento* na monografia de *Insulina*. Preparar as soluções descritas a seguir.

*Solução teste de insulina solúvel:* manter a temperatura entre 24 °C e 26 °C durante todo o procedimento. Transferir 5 mL da insulina humana injetável para um tubo de centrífuga. Adicionar 20 µL de hidróxido de sódio M e ajustar com ácido clorídrico 0,05 M ou hidróxido de sódio 0,05 M para um pH entre 8,18 e 8,22 se a concentração total de zinco for aproximadamente 20 µg/mL, ou ajustar para um pH entre 8,33 e 8,37 se a concentração total de zinco for 30 µg/mL. Registrar o volume, em µL, de ácido ou base requerido para ajustar o pH. Misturar e deixar em repouso durante uma hora. Centrifugar, transferir o sobrenadante para outro tubo de centrifuga e repetir a centrifugação. Transferir 2 mL do sobrenadante para outro tubo, adicionar 5 µL de ácido clorídrico 9,6 M e misturar.

*Solução teste de insulina total:* transferir 2 mL da insulina humana injetável para recipiente apropriado, adicionar 5 µL de ácido clorídrico 9,6 M e deixar a suspensão clarificar. Diluir a solução

resultante com ácido clorídrico 0,01 M para a mesma concentração teórica de insulina da *Solução teste de insulina solúvel* (por exemplo, se a insulina humana injetável for rotulada por conter 20% de insulina solúvel, o fator de diluição é  $100/20 = 5$ ).

*Procedimento:* injetar, separadamente, volumes iguais (cerca de 20 µL) da *Solução teste de insulina solúvel* e da *Solução teste de insulina total* no cromatógrafo, registrar os cromatogramas. Medir as respostas de pico para insulina e insulina desamido A-21. Calcular a quantidade de insulina humana solúvel como uma porcentagem de teor de insulina total da insulina humana injetável segundo a expressão:

$$\left(\frac{100}{D}\right) \times \left[\frac{(5020 + VA)}{5000}\right] \times \left(\frac{rS}{rT}\right)$$

em que

D = fator de diluição para a *Solução teste de insulina total*;

VA = número de µL adicionado para ajustar o pH da *Solução teste de insulina solúvel*;

rS e rT = respostas respectivamente da *Solução teste de insulina solúvel* e a *Solução teste de insulina total*.

A porcentagem de insulina humana solúvel está no intervalo ( $L \pm 5$ ), no qual L é a porcentagem de insulina humana solúvel especificada no rótulo do produto.

**B.** Preparar a *Fase móvel*, a *Solução de adequação de sistema* e o sistema cromatográfico conforme descrito em *Doseamento* da monografia de *Insulina*.

Preparar as soluções descritas a seguir.

*Tampão Tris 0,1 M:* dissolver ( $3,54 \pm 0,01$ ) g de cloridrato de trometamina e ( $3,34 \pm 0,01$ ) g de trometamina em 500 mL de água. O pH do *Tampão Tris 0,1 M* deve estar entre 8,15 e 8,35.

*Solução teste de insulina solúvel:* diluir um volume adequado da insulina humana injetável em *Tampão Tris 0,1 M* para obter uma solução contendo cerca de 6 unidades de insulina humana solúvel por mililitros de insulina (por exemplo, 2 mL de 70/30 suspensão de insulina humana isofana e insulina humana injetável contendo 100 unidades de insulina humana por mililitro seria diluída com 8 mL de *Tampão Tris 0,1 M* para obter um filtrado que contenha 6 unidades de insulina humana de insulina solúvel por mililitro). Imergir o recipiente em banho-maria a ( $25 \pm 1$ ) °C durante ( $30 \pm 2$ ) minutos. Imediatamente, passar essa solução por um filtro de diâmetro de poro de 0,2 µm utilizando seringa descartável. Transferir duas partes do filtrado para um recipiente adequado, adicionar uma parte de ácido clorídrico 0,2 M (por exemplo, o fator de diluição para a *Solução teste de insulina solúvel* que contenha 30% de insulina solúvel é  $5 \times 3/2 = 7,5$ ).

*Solução teste de insulina total:* para cada mililitro da insulina humana injetável, adicionar 3 µL de ácido clorídrico 9,6 M, misturar e deixar a suspensão clarificar. Diluir a solução resultante com ácido clorídrico 0,01 M para quatro unidades de insulina humana por mililitro (por exemplo, se o produto está rotulado como contendo um total de 100 unidades de insulina humana por mililitro, o fator de diluição é 25). Calcular a quantidade de insulina humana solúvel como uma porcentagem de teor de insulina total da insulina humana injetável segundo a expressão:

$$\left(\frac{100DS}{DT}\right) \times \left(\frac{rS}{rT}\right)$$

em que

DS e DT = fatores de diluição para *Solução teste de insulina solúvel* e *Solução teste de insulina total*, respectivamente;

rS e rT = respostas de pico obtidas respectivamente da *Solução teste de insulina solúvel* e da *Solução teste de insulina total*.

A porcentagem de insulina humana solúvel está no intervalo ( $L \pm 5$ ), no qual L é a porcentagem de insulina humana solúvel especificada no rótulo do produto.

## TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Esterilidade (5.5.3.2.1).** Cumpre o teste.

**Endotoxinas bacterianas (5.5.2.2).** No máximo, 80 UE/100 UI de insulina humana.

## DOSEAMENTO

A determinação da quantidade é baseada na somatória da própria insulina e componentes da insulina desamido, conforme determinada em *Doseamento* na monografia de *Insulina Humana Injetável*. No mínimo, 95,0% e, no máximo, 105,0% da quantidade especificada no rótulo, expressa em unidades de insulina humana em cada mL.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Manter em recipiente fechado de dose múltipla, fornecido pelo fabricante. Conservar em refrigerador, ao abrigo da luz solar e evitar o congelamento.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.