

FARMACOPÉIA 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

SOROS HIPERIMUNES PARA USO HUMANO**Immunosera adusum humanum**

Os soros hiperimunes são preparações contendo imunoglobulinas purificadas, de origem animal, que neutralizam especificamente toxinas bacterianas, bactérias, vírus ou componentes tóxicos do veneno de uma ou mais espécies de animais peçonhentos. Um conservante adequado pode ser adicionado e o produto final é apresentado sob forma líquida ou liofilizada. O produto líquido é límpido, incolor ou ligeiramente amarelado, não apresentando grumos ou partículas. O soro liofilizado consiste de pó branco ou ligeiramente amarelado que, uma vez reconstituído, apresenta as mesmas características das preparações líquidas.

As imunoglobulinas purificadas são obtidas por tratamento enzimático e precipitação fracionada, ou por outros procedimentos químicos ou físicos, de plasmas de animais sadios imunizados com os antígenos específicos. Durante o processo de imunização, os animais não devem ser tratados com penicilina ou estreptomicina.

Para assegurar a qualidade do produto nas diversas fases de processamento devem ser realizados testes de esterilidade, pH, proteínas, atividade ou potência, por métodos *in vitro* ou *in vivo*.

Antes do envase, amostras do produto são submetidas às determinações que se seguem.

Cloreto de sódio. 0,70% (p/v) a 0,90% (p/v).

Fenol. No máximo 0,35% (p/v).

Nitrogênio e proteínas. No máximo 0,30% (p/v) de nitrogênio não proteico. No máximo 15% (p/v) de proteínas.

Potência. É determinada de acordo com os procedimentos indicados nas monografias respectivas.

Sólidos totais. No máximo 20%.

Sulfato de amônio. No máximo 0,20% (p/v). A preparação é distribuída asépticamente em ampolas ou frascos-ampola. A liofilização do produto, quando requerida, deve assegurar concentração de água não superior a 3% do produto final.

IDENTIFICAÇÃO

A. Baseada na reação *in vitro* de antígeno-anticorpo por *Imunodifusão duplo radial (Ouchterlony)*. Preparar gel de ágar a 1% (p/v) e distribuir em lâmina para microscópio, de modo que resulte em camada fina. Colocar em estufa a 37 °C, sem secar. Adicionar 4 mL de ágar na lâmina e colocar à temperatura de 2 °C a 8 °C em câmara úmida por uma hora. Fazer orifícios no gel, mantendo a mesma distância entre o orifício central e os periféricos. Preencher o orifício central com solução do antígeno específico e os periféricos com a amostra a testar, em diluições variáveis. Preencher um dos orifícios com soro normal equino, para controle negativo. Incubar a 37 °C por 24 horas em câmara úmida e realizar a leitura em lâmpada para contraste. Observar a presença de linha de precipitação, reação de identidade entre os componentes analisados.

B. Atende aos requisitos descritos em *Doseamento*.

CARACTERÍSTICAS

Determinação de volume (5.1.2). Cumpre o teste.

pH (5.2.19). 6,0 a 7,0.

ENSAIOS FÍSICO-QUÍMICOS

Cloreto de sódio. Em erlenmeyer de 50 mL, adicionar 10 mL da amostra diluída a 10% (v/v) em água bidestilada. Adicionar, com agitação, três gotas de difenilcarbazona-azul de bromofenol SR e, posteriormente, algumas gotas de ácido nítrico 0,20 M SV, até que a solução fique amarelo-esverdeada. Efetuar ensaio em branco. Titular com nitrato de mercúrio (II) 0,01 M SV, até o ponto de viragem, em que uma coloração violeta indica o ponto final. Cada mL de nitrato de mercúrio (II) 0,01 M SV equivale a 0,585 mg de cloreto de sódio. É facultado ao produtor a utilização do resultado obtido no produto antes do envase. Entre 0,70% (p/v) e 0,90% (p/v).

Fenol. No máximo 0,35% (p/v).

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

A. Diluir a amostra, de modo que a concentração de fenol esteja entre 5 ppm e 30 ppm. Adicionar 5 mL de tampão borato pH 9,0, 5 mL de 4-aminoantipirina a 0,10% (p/v) e 5 mL de ferricianeto de potássio a 5% (p/v). Em paralelo, preparar branco e uma curva de calibração de fenol com concentrações variando de 5 ppm a 30 ppm. Proceder às leituras das absorvâncias (5.2.14) da amostra, dos padrões e do branco a um comprimento de onda de 546 nm, 10 minutos após o término da reação. Utilizar a leitura dos padrões para fazer a curva analítica e determinar a concentração de fenol na amostra por interpolação gráfica ou regressão linear. É facultado ao produtor a utilização do resultado obtido no produto antes do envase.

B. Adicionar 1 mL da amostra em um balão volumétrico e completar o volume para 200 mL com água destilada. Dessa solução, tomar 5 mL e transferir para um balão volumétrico de 25 mL. Adicionar 3 mL de tampão borato pH 9,0, 2,5 mL 4-aminoantipirina a 0,15% (p/v) e 0,5 mL de ferricianeto de potássio a 5% (p/v). Agitar e completar o volume com água destilada. Em paralelo, preparar o branco e uma curva de calibração de fenol com concentrações variando de 0,6 µg a 3,9 µg de fenol por mililitro. Proceder às leituras das absorvâncias (5.2.14) da amostra, dos padrões e do branco, em comprimento de onda de 495 nm, de 20 a 40 minutos após o término da reação. Utilizar a leitura dos padrões para fazer a curva analítica e determinar a concentração de fenol na amostra, por interpolação gráfica ou regressão linear.

Nitrogênio proteico e proteínas. Proceder conforme descrito em *Determinação de nitrogênio pelo método Kjeldahl (5.3.3.2)*. No máximo 0,3% (p/v) de nitrogênio não proteico e 15% (p/v) de proteínas. Para determinar a concentração de proteínas, multiplicar o resultado de nitrogênio proteico por 6,25. É facultado ao produtor a utilização do resultado obtido no produto antes do envase.

Sólidos totais. Em pesa-filtro previamente tarado, pesar com exatidão 1 g da amostra, em duplicata, e colocar na capela de exaustão sobre placa de aquecimento, até a evaporação do líquido. Transferir o pesa-filtro com a amostra para estufa a 105 °C e deixar por uma hora. Transferir a amostra dessecada para dessecador, deixar por 30 minutos e pesar. Repetir o procedimento de dessecação até peso constante. Calcular a porcentagem de sólidos totais segundo a expressão:

$$\% \text{ de sólidos totais} = B \times 100 C$$

em que

B = diferença entre o pesa-filtro dessecado e o pesa-filtro vazio;

C = peso da amostra.

É facultado ao produtor a utilização do resultado obtido no produto antes do envase. No máximo 20%.

Sulfato de amônio. Diluir a amostra a 1% (v/v) com água purificada e transferir 10 mL da solução para tubo de Nessler. Transferir 1 mL de solução estoque de sulfato de amônio a 0,6% (p/v) para balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com água purificada. Diluir a solução em proporções 1:2, 1:3, 1:4 e transferir 10 mL de cada diluição para três tubos de Nessler. Adicionar 1 mL de reagente de Nessler a cada um dos tubos contendo a amostra e os padrões e comparar a cor. A intensidade da cor da amostra é igual ou menor que a da solução padrão diluída a 1:3. É facultado ao produtor a utilização do resultado obtido no produto antes do envase. No máximo 0,2% (p/v).

Umidade residual. É determinada quando o produto é apresentado sob a forma liofilizada. Transferir 80 mg da amostra para um pesa-filtro previamente dessecado e tarado. Manter por três horas em atmosfera de pentóxido de fósforo anidro, sob pressão não superior a 5 mm de mercúrio, à temperatura de 60 °C. O pesa-filtro contendo a amostra é resfriado por 20 minutos em dessecador contendo sílica-gel e pesado imediatamente. A etapa de aquecimento e resfriamento é repetida até a obtenção de peso constante. O valor da umidade residual é a média do porcentual de perda de peso de três avaliações da amostra, no mínimo. O método volumétrico para determinação de água (5.2.20.1) também pode ser utilizado. No máximo 3%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Esterilidade (5.5.3.2.1). Cumpre o teste. Utilizar somente o método de filtração por membrana, que deve ter porosidade nominal máxima de 0,45 µm.

Pirogênios (5.5.2.1). Cumpre o teste. Injetar 1 mL/kg e não reutilizar os animais utilizados no teste.

DOSEAMENTO

Para a determinação da potência, proceder conforme descrito na monografia específica. É facultado ao produtor a utilização do resultado obtido no produto antes do envase.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

A temperatura e o prazo de validade são os indicados pelo fabricante do soro, tendo como base evidências experimentais, aprovadas pela autoridade de controle regulatório nacional.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.