

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 NORMAL PARA ADMINISTRAÇÃO POR VIA INTRAVENOSA

Immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum

A imunoglobulina humana normal para administração por via intravenosa é uma preparação estéril, líquida ou liofilizada, contendo imunoglobulinas, principalmente a imunoglobulina G (IgG). Podem estar presentes outras proteínas. Contém anticorpos IgG de indivíduos normais. Essa monografia não se aplica às preparações produzidas por um processo que tenha por fim obter uma preparação contendo fragmentos ou quimicamente modificada. A imunoglobulina humana normal para administração por via intravenosa é obtida a partir de plasma que satisfaz às exigências da monografia *Plasma humano para fracionamento*. Não é adicionado ao plasma utilizado nenhum antimicrobiano.

O método de preparação compreende uma ou várias etapas que eliminam ou inativam os agentes infecciosos conhecidos. Deve-se demonstrar que os resíduos no produto final das substâncias eventualmente utilizadas nos processos destinados a inativar os vírus não têm qualquer efeito indesejável nos pacientes tratados com a imunoglobulina. A inocuidade da preparação pronta para administração por via intravenosa é demonstrada por ensaios apropriados em animais e por um estudo durante os ensaios clínicos. A imunoglobulina humana normal para administração por via intravenosa é preparada a partir do plasma recolhido de, no mínimo, 1000 doadores, segundo um método que possibilite obter uma preparação que:

- não transmitirá infecção;
- na concentração em imunoglobulina de 5% (p/v) contenha, pelo menos, dois anticorpos (um viral e outro bacteriano) para os quais exista um padrão internacional ou uma preparação de referência; a concentração de tais anticorpos é, pelo menos, três vezes superior à da matéria-prima inicial;
- tenha uma distribuição definida em subclasses da imunoglobulina G;
- satisfaça ao teste de *Determinação da função Fc da imunoglobulina (5.5.1.16)*.

A imunoglobulina humana normal para administração por via intravenosa é preparada, quer na forma de solução estabilizada, quer liofilizada. Pode ser adicionada de um estabilizante. Nos dois casos, a preparação é submetida a uma filtração esterilizante. Nenhum conservante antimicrobiano é adicionado durante o fracionamento do plasma e no *pool* de plasma final. A estabilidade do produto final é demonstrada por ensaios realizados durante os estudos de desenvolvimento.

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 descrita em *Métodos imunoquímicos (5.6)*. Utilizar 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 visível como um composto importante.

CARACTERÍSTICAS

Aspecto. A preparação líquida é límpida ou ligeiramente opalescente e incolor ou amarela clara. A preparação liofilizada é um pó branco ou ligeiramente amarelado ou uma massa sólida e friável. No caso de uma preparação liofilizada, a sua reconstituição é feita segundo as indicações do rótulo, imediatamente antes de realizar a identificação e os ensaios, salvo os de solubilidade e de teor em água.

pH (5.2.19). Entre 4,0 e 7,4. Diluir a amostra com solução de cloreto de sódio a 0,9% (p/v) até a concentração de 1% (p/v) em proteínas.

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

Solubilidade. No caso de uma amostra liofilizada, adicionar o volume do diluente indicado no rótulo. A amostra dissolve-se, completamente, em temperatura de 20 °C a 25 °C, em 30 minutos.

Composição em proteínas. Proceder conforme descrito em *Eletroforese (5.2.22)*, utilizar a técnica *Eletroforese de zona*. Utilizar tiras de gel de acetato de celulose apropriadas, como suporte, e tampão barbital pH 8,6, como solução de eletrólito.

Solução amostra: diluir a amostra com solução de cloreto de sódio a 0,9% (p/v) até uma concentração de 3% (p/v) em imunoglobulina.

Solução padrão: 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 3% (p/v) em proteínas.

Aplicar numa tira 4 µL da *Solução amostra* em *spot* de 10 mm ou aplicar 0,4 µL por milímetro, se utilizar uma tira mais estreita. Numa outra tira aplicar, nas mesmas condições, o mesmo volume da *Solução padrão*. Aplicar um campo elétrico apropriado, de modo que a banda da albumina do soro humano normal em um eletroforetograma padrão migre, pelo menos, 30 mm. Tratar as tiras com negro de amido 10B SR durante cinco minutos e com uma mistura de 10 volumes de ácido acético glacial com 90 volumes de álcool metílico durante o tempo estritamente necessário para obter a descoloração da moldura. Provocar a transparência da moldura com uma mistura de 19 volumes de ácido acético glacial com 81 volumes de álcool metílico. Determinar a absorvância das bandas em 600 nm com auxílio de um aparelho que nesse comprimento de onda dê resposta linear no intervalo de medida. Realizar três determinações sobre cada tira e calcular a média das leituras em cada tira. No eletroforetograma da amostra, no máximo 5% das proteínas podem ter mobilidade diferente da banda principal. Esse limite não é aplicável se foi adicionada albumina à preparação, como estabilizante; no caso de preparações estabilizadas com albumina, realiza-se um ensaio de composição em proteínas durante a produção, antes de adicionar o estabilizante. O ensaio só é válido se no eletroforetograma obtido com a *Solução padrão*, a proporção de proteínas contidas na banda principal estiver compreendida entre os limites indicados na literatura que acompanha a preparação do padrão de referência.

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 300 mm de comprimento e 7,8 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica-gel hidrófila para cromatografia. 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 monoidratado, 11,688 g de cloreto de sódio e 50 mg de azida sódica em 1000 mL de água.

Solução amostra: diluir quantidade da amostra em solução de cloreto de sódio a 0,9% (p/v) até concentração apropriada ao sistema cromatográfico utilizado. Geralmente são convenientes uma concentração entre 4 g/L e 12 g/L e a injeção de 500 µg a 600 µg de proteína.

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*.

Injetar a *Solução amostra* e a *Solução padrão*. No cromatograma obtido com a *Solução padrão*, o pico principal corresponde ao monômero IgG e aparece um pico correspondente ao dímero com um tempo de retenção em relação ao monômero de cerca de 0,85. Identifique os picos no cromatograma obtido com a *Solução amostra* por comparação com o cromatograma obtido com a *Solução padrão*; os picos com tempos de retenções menores que o do dímero correspondem aos polímeros e aos agregados. A amostra satisfaz ao ensaio se no cromatograma obtido com a *Solução amostra* o tempo de retenção, em relação ao pico correspondente do cromatograma obtido com a *Solução padrão*, for de $1 \pm 0,02$ para o monômero e o dímero; e se a soma do monômero e do dímero representar, no mínimo, 90,0% da área total do cromatograma e os polímeros e agregados representarem, no máximo, 3,0% da área total. Essa exigência não se aplica às preparações a que se adicionou albumina como estabilizante; no caso de preparações estabilizadas com albumina, realizar um ensaio de distribuição do tamanho molecular durante a fabricação, antes da adição do estabilizante.

ENSAIOS FÍSICO-QUÍMICOS

Água. Determinar por um dos métodos: *Determinação da água pelo método semimicro (5.2.20.3)*, *Perda por dessecação (5.2.9.1)* ou por *Espectrofotometria de absorção no infravermelho (5.2.14)*. No máximo 2,0%.

Ativador da pré-caliceína. Proceder conforme descrito em *Determinação do título do ativador da pré-caliceína (5.5.1.11)*. No máximo, 35 UI/mL, calculado em relação a uma diluição da amostra contendo 30 g/L de imunoglobulina.

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 um volume correspondente a 1 mL de imunoglobulina, por quilograma de massa corporal.

DOSEAMENTO

Anticorpos contra o antígeno de superfície da hepatite-B

O teor da amostra em anticorpos contra o antígeno de superfície da hepatite-B, determinado por um *Método imunoquímico (5.6)* apropriado, é, no mínimo, 0,5 UI/g de imunoglobulina.

Atividade anticomplementar

Proceder conforme descrito em *Determinação da atividade anticomplementar da imunoglobulina (5.5.1.13)*. A proporção de complemento consumido é de, no máximo, 50,0% (1 CH₅₀ por miligrama de imunoglobulina).

Hemaglutininas anti-A e anti-B

Proceder conforme descrito em *Determinação de títulos de hemaglutininas anti-A e anti-B (5.5.1.9)*. Realizar os ensaios das hemaglutininas anti-A e anti-B. Se a amostra contiver um teor de imunoglobulinas superior a 30 g/L, diluir até essa concentração antes de preparar as diluições para o ensaio. As diluições a 1/64 não apresentam sinais de aglutinação.

Imunoglobulina A

Utilizar *Método imunológico (5.6)* apropriado. O conteúdo de imunoglobulina A não é superior ao indicado no conteúdo do rótulo.

Proteínas totais

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. Num tubo de centrifuga de fundo redondo introduzir 2 mL dessa solução. Adicionar 2 mL de solução de molibdato de sódio a 7,5% (p/v) e 2 mL de uma mistura de um volume de ácido sulfúrico isento de nitrogênio com 30 volumes de água. Agitar, centrifugar durante cinco minutos. O líquido sobrenadante deve ser decantado, possibilitando que o tubo seja enxuto sobre um papel de filtro. Dosar o nitrogênio no resíduo pelo método de *Determinação de nitrogênio pelo método de Kjeldahl (5.3.3.2)*. Calcular o teor em proteínas multiplicando a quantidade de nitrogênio por 6,25. A preparação contém, no mínimo, 30 g/L e entre 90,0% e 110,0% da quantidade de proteína 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, a pressão reduzida ou sob gás inerte, ao abrigo da luz e a uma temperatura que não ultrapasse 25 °C.

ROTULAGEM

No rótulo indica-se:

- no caso de um produto líquido, o volume da preparação no recipiente e o teor em proteínas expresso em gramas por litro;
- no caso de um produto liofilizado, a quantidade de proteínas no frasco;
- a quantidade de imunoglobulina no frasco;
- a via de administração;
- as condições de conservação;
- o prazo de validade;
- no caso do produto liofilizado, o nome ou a composição e o volume do diluente;
- a distribuição das subclasses da imunoglobulina G na preparação;
- nos casos apropriados, a quantidade de albumina adicionada como estabilizante;
- o teor máximo de imunoglobulina A.

