

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

DALTEPARINA SÓDICA

Dalteparinum natricum

A dalteparina sódica é um sal sódico de heparina de baixo peso molecular obtida por despolimerização com ácido nitroso da heparina de mucosa intestinal suína. A maioria dos componentes tem uma estrutura de ácido 2-O-sulfo- α -L-idopiranosurônico na extremidade não redutora e uma estrutura de 6-O-sulfo-2,5-anidro-D-manitol na extremidade redutora da sua cadeia.

A dalteparina sódica deve estar em conformidade com a monografia *Heparina de baixo peso molecular* com as modificações e exigências adicionais descritas a seguir.

A massa molecular média relativa varia de 5600 Da a 6400 Da, com um valor característico de cerca de 6000 Da. O grau de sulfatação é de 2,0 a 2,5 sulfatos por unidade dissacarídica. A potência da dalteparina sódica deve ser, no mínimo, 110 UI e, no máximo, 210 UI de atividade antifator Xa por miligrama, em relação à substância dessecada. A atividade do antifator IIa deve ser, no mínimo, 35 UI/mg e, no máximo, 100 UI/mg, em relação à substância dessecada. A razão da atividade antifator Xa pela atividade antifator IIa deve ser entre 1,9 e 3,2.

A dalteparina sódica deve ser produzida por meio de procedimentos validados de fabricação e purificação sob condições destinadas a minimizar a presença de grupos N-NO. O processo de fabricação deve ter sido validado para reduzir qualquer contaminação por grupos N-NO a limites permitidos utilizando um método validado de quantificação.

IDENTIFICAÇÃO

A. Proceder conforme descrito no teste **A.** de *Identificação* da monografia *Heparina de baixo peso molecular*, utilizando a dalteparina sódica SR. Calcular a potência em relação à atividade antifator Xa por miligrama e à atividade antifator IIa. Calcular a razão da atividade antifator Xa para atividade antifator IIa.

B. Proceder conforme descrito no teste **B.** de *Identificação* da monografia *Heparina de baixo peso molecular*. O espectro obtido deve ser similar ao da dalteparina sódica SR.

C. Proceder conforme descrito no teste **C.** de *Identificação* da monografia *Heparina de baixo peso molecular*. Os seguintes requisitos se aplicam: a massa molecular média relativa varia entre 5600 Da e 6400 Da; a porcentagem em massa de cadeias mais baixas do que 3000 Da é, no mínimo, 13,0% (m/m); a porcentagem em massa de cadeias de massas moleculares mais elevadas do que 8000 Da varia entre 15,0% (m/m) e 25,0% (m/m).

CARACTERÍSTICAS

Aspecto da preparação. Dissolver 1 g da amostra em 10 mL de água purificada. A preparação é límpida (5.2.25).

ENSAIOS DE PUREZA

Nitrito. No máximo 5 ppm. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência* (5.2.17.4). Utilizar cromatógrafo provido de dispositivo eletroquímico adequado com as seguintes características e ajustes: um eletrodo de trabalho adequado, um detector de potencial + 1,00

V versus um eletrodo de referência Ag/AgCl e um detector com sensibilidade de 0,1 uA e uma coluna de 125 mm de comprimento e 4,3 mm de diâmetro interno, empacotada com resina de troca iônica (aniônica) forte (10 µm), mantida à 40 °C, fluxo da *Fase móvel* de 1 mL/minuto.

Fase móvel: solução constituída por 13,61 g de acetato de sódio SQR dissolvido em água purificada. Ajustar o pH para 4,3 com ácido fosfórico SR e diluir para 1000 mL utilizando água purificada.

Nota: lavar todos os balões volumétricos, pelo menos, três vezes com água purificada antes do preparo das soluções e antes de preparar as Soluções de referência (c), (d) e (e); lavar todas as pipetas com a Solução de referência (b).

Solução amostra: dissolver 80 mg da amostra em água purificada e completar o volume para 10 mL com o mesmo solvente. Deixar em repouso durante pelo menos 30 minutos.

Solução de referência (a): dissolver 60 mg de nitrito de sódio SQR em água purificada e diluir até 1000 mL com o mesmo solvente.

Solução de referência (b): utilizar uma pipeta previamente lavada com *Solução de referência (a)*. Diluir 1 mL da *Solução de referência (a)* para 50 mL com água purificada.

Solução de referência (c): diluir 1 mL da *Solução de referência (b)* para 100 mL com água purificada (correspondente a 1 ppm de nitrito na amostra).

Solução de referência (d): diluir 3 mL da *Solução de referência (b)* para 100 mL com água purificada (correspondente a 3 ppm de nitrito na amostra).

Solução de referência (e): diluir 5 mL da *Solução de referência (b)* para 100 mL com água purificada (correspondente a 5 ppm de nitrito na amostra).

Procedimento: injetar 100 µL da *Solução de referência (d)*. Quando os cromatogramas são registrados nas condições prescritas, o tempo de retenção para o nitrito é 3,3 a 4,0 minutos. O teste só é válido se: o número de pratos teóricos calculados para o pico de nitrito for de pelo menos 7000 por metro de coluna (a dalteparina sódica irá bloquear os sítios de ligação da fase estacionária, o que resultará em menores tempos de retenção e menor eficiência de separação para o analito; o desempenho inicial da coluna pode ser parcialmente restaurado utilizando 58 g/L de solução de cloreto de sódio SQR, a um fluxo de 1 mL/minuto durante uma hora; após a regeneração, a coluna é lavada com 200 mL a 400 mL de água purificada); o fator de simetria para o pico de nitrito for inferior a 3; o desvio padrão relativo da área de pico para o nitrito obtido a partir de seis injeções for inferior a 3%.

Injetar 100 µL cada uma das *Soluções de referência (c)* e *(e)*. O teste só é válido se: o fator de correlação para uma relação linear entre a concentração e a resposta para as *Soluções de referência (c)*, *(d)* e *(e)* for, no mínimo, 0,995; a relação sinal-ruído para *Solução de referência (c)* for, no mínimo, 5 (se o nível de ruído é demasiado elevado, a recalibração do eletrodo é recomendada); uma injeção em branco de água purificada não der origem a picos espúrios.

Injetar 100 µL da *Solução amostra*. Calcular o teor de nitrito a partir das áreas dos picos no cromatograma obtido com as *Soluções de referência (c)*, *(d)* e *(e)*.

Boro. Proceder conforme descrito em *Espectrometria de emissão óptica com plasma indutivamente acoplado (5.2.13.2.2)*. Utilizar comprimento de onda específico para o boro. A linha de emissão a ser utilizada é 249,733 nm. Utilizar um aparelho apropriado, cujas configurações possam ser otimizadas conforme indicação do fabricante. No máximo 1 ppm. Preparar as soluções descritas a seguir.

Solução amostra: dissolver 0,25 g da substância a ser analisada em cerca de 2 mL de água, adicionar 100 µL de ácido nítrico SQR e diluir para 10 mL utilizando o mesmo solvente.

Solução de referência (a): preparar uma solução 1% (v/v) de ácido nítrico em água.

Solução de referência (b): preparar uma solução de 11,4 µg/mL de ácido bórico em *Solução de referência (a)*.

Solução de referência (c): dissolver 0,25 g de dalteparina sódica padrão sem boro detectável em cerca de 2 mL de água, adicionar 100 µL de ácido nítrico e diluir para 10 mL com o mesmo solvente.

Solução de referência (d): dissolver 0,25 g de dalteparina sódica padrão sem boro detectável em cerca de 2 mL de uma solução de 1% (v/v) de ácido nítrico em água, adicionar 10 µL de uma solução de 5,7 mg/mL de ácido bórico e diluir para 10 mL com o mesmo solvente. Esta solução contém 1 mg/mL de boro.

Calcular o teor de boro na substância a ser examinado, utilizando fator de correção obtido segundo a expressão:

$$f = \frac{(\text{Padrão}_1 - \text{Padrão}_0) \times 2}{(\text{Padrão}_{\text{cal}} - \text{Branco})}$$

em que

Padrão₁ = *Solução de referência (d)*;

Padrão₀ = *Solução de referência (c)*;

Padrão_{cal} = *Solução de referência (b)*;

Branco = *Solução de referência (a)*.

Perda por dessecação (5.2.9.1). Pesar cerca de 1 g da amostra. Dessecar a amostra a 60 °C sobre pentóxido de fósforo a uma pressão máxima de 670 Pa durante três horas. No máximo 5%.