

# 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



3 - 30	95 → 41	5 → 59	gradiente linear
30 - 35	41 → 20	59 → 80	gradiente linear
35 - 40	20 → 95	80 → 5	retorno ao inicial
40 - 50	95	5	reequilíbrio

## CARACTERÍSTICAS

**Perda por dessecação (5.2.9.1).** Pesas, com exatidão, cerca de 300 mg da amostra e secar a 105 °C por 16 horas. No máximo, 10,0%.

## ENSAIOS FÍSICO-QUÍMICOS

**Teor de zinco.** Proceder conforme descrito em *Titulações complexométricas (5.3.3.4)*. Determinar o teor de zinco em cerca de 20 mg da amostra. Entre 0,30% e 0,60%, em relação à base seca.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Limite de proteínas de alto peso molecular.** Proceder conforme descrito em *Limite de proteínas de alto peso molecular* da monografia *Insulina*. No máximo 0,25%.

**Substâncias relacionadas.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 214 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (1,5 µm a 10 µm), mantida a temperatura de 40 °C; fluxo da *Fase móvel* de 1,0 mL/minuto.

*Diluyente:* proceder conforme descrito em *Doseamento*.

*Eluente A:* preparar uma mistura filtrada e desgaseificada de *Diluyente* e acetonitrila (82:18).

*Eluente B:* preparar uma mistura filtrada e desgaseificada de *Diluyente* e acetonitrila (50:50).

*Gradiente da Fase móvel:* adotar o sistema de gradiente descrito na tabela a seguir.

<i>Tempo (minutos)</i>	<i>Eluente A (%)</i>	<i>Eluente B (%)</i>	<i>Eluição</i>
0 - 3	95	5	isocrática
3 - 30	95 → 41	5 → 59	gradiente linear
30 - 35	41 → 20	59 → 80	gradiente linear
35 - 40	20 → 95	80 → 5	retorna ao estado inicial
40 - 50	95	5	reequilíbrio

*Solução de adequação do sistema:* dissolver quantidade, pesada com exatidão, da insulina lispro em ácido clorídrico 0,01 M para obter uma solução contendo cerca de 3,5 mg por mL. Deixar em repouso à temperatura ambiente para obter uma solução contendo entre 0,8% e 11% de insulina lispro desamido A-21.

*Solução teste:* dissolver cerca de 3,5 mg de insulina lispro em 1 mL de ácido clorídrico 0,01 M. Guardar a solução por, no máximo, 56 horas no refrigerador.

*Procedimento*: proceder conforme descrito no *Procedimento* do teste de *Substâncias relacionadas* da monografia *Insulina*. No máximo 1,0% da insulina lispro desamido A-21; no máximo 0,5% de qualquer outra substância relacionada à insulina lispro; no máximo 2,0% de impurezas totais, exceto insulina lispro desamido A-21.

Ajustar a composição da *Fase móvel* e a duração da eluição isocrática para obter um tempo de retenção de cerca de 41 minutos para a insulina lispro, com insulina lispro desamido A-21 eluindo perto do início da fase de gradiente linear. Injetar a *Solução de adequação do sistema* e registrar as respostas de pico conforme indicado no *Procedimento*. A resolução entre a insulina lispro e insulina lispro desamido A-21 é, no mínimo, 2,5; e o fator de cauda para o pico de insulina lispro é, no máximo, 2,0.

## TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2)**. No máximo 100 UFC/g, sendo o teste feito em, exatamente, cerca de 0,3 g da amostra.

**Endotoxinas bacterianas (5.5.2.2)**. No máximo 10 UE/mg, utilizar a técnica cromogênica descrita em *Técnicas fotométricas*.

## DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 214 nm; coluna de 100 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (1,5 µm a 10 µm), mantida a temperatura de 40 °C; fluxo da *Fase móvel* de 0,8 mL/minuto.

*Diluyente*: dissolver 28,4 g de sulfato de sódio anidro em 1000 mL de água, misturar e ajustar com ácido fosfórico para um pH de 2,3.

*Fase móvel*: misturar 745 mL de *Diluyente* e 255 mL de acetonitrila. Fazer ajustes, se necessário, de acordo com *Adequabilidade do sistema* descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*.

*Solução do sistema de adequação*: dissolver uma quantidade, pesada com exatidão, da insulina lispro em ácido clorídrico 0,01 M para obter uma solução com uma concentração de cerca de 1,0 mg/mL. Deixar em repouso à temperatura ambiente para obter uma solução contendo entre 0,8% e 11% de insulina lispro desamido A-21.

*Preparação padrão*: dissolver uma quantidade, pesada com exatidão, da insulina lispro SQR em ácido clorídrico 0,01 M para obter uma solução com concentração de cerca de 0,7 mg/mL.

*Preparação de ensaio*: dissolver uma parcela, pesada com exatidão, da insulina lispro em ácido clorídrico 0,01 M para obter uma solução com concentração de cerca de 0,8 mg/mL.

*Procedimento*: injetar, separadamente, volumes iguais (cerca de 20 µL) da *Preparação padrão* e da *Preparação de ensaio*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos principais. Calcular a quantidade, na unidade de insulina lispro por miligrama, segundo a expressão:

$$\frac{CS}{CU} \times \left( \frac{rU}{rS} \right)$$

em que

CS = concentração, em unidades de insulina lispro por mL, da insulina lispro SQR na *Preparação padrão*;

CU = concentração, em mg/mL, da insulina lispro na *Preparação de ensaio*;

rU e rS = áreas sob os picos da insulina lispro obtidas a partir da *Preparação de ensaio* e *Preparação padrão*, respectivamente. A partir do valor obtido no teste de *Perda por dessecação*, calcular a quantidade em relação à base seca.

Ajustar a composição da *Fase móvel* para fornecer um tempo de retenção de cerca de 24 minutos para o pico principal de insulina lispro. Injetar em triplicata a *Solução de adequação do sistema* e registrar as respostas de pico conforme indicado no *Procedimento*. A resolução entre a insulina lispro e a insulina lispro desamido A-21 é, no mínimo, 3; o fator de cauda para o pico de insulina lispro é, no máximo, 1,5; e o desvio padrão relativo para replicar as injeções é, no máximo, 1,1%.

### **Bioidentidade**

Proceder conforme descrito no teste *Bioidentidade em Doseamento* da monografia *Insulina*. Realizar a coleta de sangue conforme descrito a seguir. Cumpre o teste.

*Amostras de sangue:* (45 ± 5) minutos e duas horas e (30 ± 5) minutos após a injeção, coletar de cada coelho uma amostra adequada de sangue de uma veia marginal da orelha. O sangue também pode ser colhido de forma eficaz a partir da artéria central auricular.

### **EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO**

Em recipientes bem fechados, ao abrigo da luz e em refrigerador.

### **ROTULAGEM**

Observar a legislação vigente.