

# FARMACÓPEIA 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

## COLA DE FIBRINA

### Fibrini glutinum

#### DEFINIÇÃO

Cola de fibrina é uma preparação farmacêutica, estéril e apirogênica, constituída por um conjunto contendo dois componentes: o componente 1 (concentrado de fibrinogênio), uma fração proteica que contém fibrinogênio humano e Fator XIII humano, e o componente 2, uma preparação que contém trombina humana; este último componente converte o primeiro em fibrina depois de sua reconstituição e mistura em presença de íons cálcio.

Pode conter outros ingredientes como a fibronectina humana e um inibidor de plasmina, como a aprotinina, e estabilizadores, como a albumina humana, adicionados antes ou durante a formação da fibrina induzida pela trombina. Nenhum antimicrobiano é adicionado à preparação.

Os constituintes são obtidos a partir do plasma humano, que cumpre os requisitos da monografia *Plasma humano para fracionamento*.

Descongelado ou reconstituído com o volume do diluente indicado no rótulo, o componente 1 contém, no mínimo, 40 g/L de proteínas coaguláveis; a atividade de trombina do componente 2 varia em um amplo intervalo (aproximadamente 4 - 1000 UI/mL).

#### PRODUÇÃO

Sua obtenção deve ser de acordo com o cumprimento das Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos Biológicos e Boas Práticas do Ciclo Produtivo do Sangue, conforme a legislação vigente, visando garantir a sua qualidade, segurança e eficácia.

O método de preparação inclui uma ou várias etapas de inativação viral que demonstrem a eliminação ou inativação dos agentes infecciosos virais conhecidos. Caso sejam usadas substâncias para inativar os vírus durante a produção, o processo de purificação posterior deve demonstrar, mediante validação, que a concentração das substâncias inativadoras foi eliminada ou reduzida a níveis aceitáveis segundo normas vigentes e que os eventuais resíduos não possam vir a trazer riscos aos pacientes.

Os constituintes ou as suas misturas devem ser estéreis e apirogênicas, sendo então distribuídos assepticamente nos recipientes finais e imediatamente congelados. Os mesmos devem ser liofilizados e os recipientes fechados sob vácuo ou sob gás inerte de forma que se evite qualquer contaminação microbiana.

Caso o componente 1 contenha Fator XIII, a concentração deste último deverá ser, no máximo, 10 UI/mL. Caso o rótulo venha indicar que a atividade do Fator XIII da coagulação é maior que 10 UI/mL, a atividade estimada deve ser, no mínimo, 80% e, no máximo, 120% da atividade declarada no rótulo.

#### CARACTERÍSTICAS

**Aspecto.** Os constituintes liofilizados são pós ou sólidos friáveis de cor branca ou amarelo pálido. Os constituintes congelados são sólidos opacos, incolores ou amarelo pálido. Os constituintes líquidos são incolores ou amarelo pálido.

## COMPONENTE 1 (CONCENTRADO DE FIBRINOGÊNIO)

**Nota:** reconstituir os constituintes liofilizados e descongelar os constituintes congelados como indicado no rótulo imediatamente antes de realizar a identificação e os ensaios, exceto os de solubilidade e água.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** Proceder aos ensaios de precipitação com a amostra do produto acabado, usando soros específicos de pelo menos quatro diferentes espécies animais e um soro anti-humano. O ensaio é realizado com soros específicos contra as proteínas plasmáticas das espécies animais que normalmente se usam no país para a preparação de produtos de origem biológica. A amostra contém somente proteínas de origem humana e não precipita com os soros específicos contra as proteínas plasmáticas de outras espécies animais, porém precipita diante do soro anti-humano.

**B.** A determinação do fibrinogênio, conforme descrito em *Doseamento*, contribui para a identificação do componente 1.

**C.** A determinação do Fator XIII, conforme descrito em *Doseamento*, contribui para a identificação do componente 1.

## CARACTERÍSTICAS

**Aspecto da preparação.** Os concentrados liofilizados dissolvem-se em 20 minutos no volume do diluente para a sua reconstituição, à temperatura indicada no rótulo, resultando em uma preparação límpida ou ligeiramente turva, praticamente incolor.

**pH (5.2.19).** 6,5 a 8,0.

**Estabilidade da dissolução.** Durante os 120 minutos que seguem à reconstituição ou ao descongelamento não se forma nenhum gel, à temperatura ambiente.

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

## TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

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

## DOSEAMENTO

**Fibrinogênio (proteínas coaguláveis).** A quantidade estimada de proteínas coaguláveis, expressa em miligramas é, no mínimo, 70% e, no máximo, 130% da quantidade declarada.

*Empregar um dos métodos descritos a seguir.*

**A. Proteínas coaguláveis.** Dosar o nitrogênio no resíduo pelo método de *Determinação de nitrogênio (5.3.3.2)*. Misturar 0,2 mL da preparação reconstituída e 2 mL de uma solução tampão apropriada (pH 6,6 a 7,4) que contenha uma quantidade suficiente de trombina humana (aproximadamente 3 UI/mL) e cálcio (0,05 M). Manter a mistura a 37 °C durante 20 minutos, separar o precipitado por centrifugação (5000 × g, por 20 minutos) e lavar exaustivamente com uma solução de cloreto de sódio 0,9% (p/v). Dosar o nitrogênio no resíduo pelo método de *Determinação de nitrogênio (5.3.3.2)*. Calcular o teor em proteínas devendo ser o resultado multiplicado por 6.

**B. Teste de coagulação.** Diluir a preparação reconstituída com uma solução de cloreto de sódio a 0,9% (p/v) até obter uma concentração de fibrinogênio compreendida entre 0,1 mg/mL e 1 mg/mL. Utilizar 0,2 mL da diluição, mantendo a 37 °C durante 60 segundos e adicionar 0,2 mL de uma solução apropriada de trombina humana (aproximadamente 20 UI/mL e que contenha pelo menos 1 mM de cálcio). Determinar o tempo de coagulação por um método apropriado. Repetir o processo com pelo menos três diluições diferentes, no intervalo indicado anteriormente por meio de uma solução apropriada de fibrinogênio (por exemplo, plasma humano normal calibrado, por meio de uma determinação, diante de uma mistura de plasma recém preparada (> 100 doadores). Representar uma curva de calibração com os tempos de coagulação medidos para as diluições padrão e o conteúdo em fibrinogênio; a partir da curva, determinar o conteúdo de fibrinogênio na preparação a examinar.

**Fator XIII.** Onde o rótulo indicar que a atividade do Fator XIII da coagulação é maior que 10 UI/mL, a atividade estimada deve ser, no mínimo, 80% e, no máximo, 120% da atividade declarada no rótulo.

Fazer três diluições do componente 1 descongelado ou reconstituído e da preparação de referência de plasma humano normal, usando como diluente plasma deficiente em Fator XIII da coagulação ou outro diluente apropriado. Adicionar a cada diluição quantidades apropriadas dos seguintes reagentes:

*Reagente ativador:* contendo trombina humana ou bovina, tampão apropriado, cloreto de cálcio e um inibidor apropriado tal como Gli-Pro-Arg-Ala-Ala-NH<sub>2</sub>, que inibirá a coagulação da amostra e não evitará a ativação do Fator XIII pela trombina.

*Reagente de detecção:* contendo substrato peptídico específico de Fator XIII ativado tal como Leu-Gli-Pro-Gli-Glu-Ser-Lis-Val-Ile-Gli-NH<sub>2</sub> e éster de etil glicina como segundo substrato em solução tampão adequada.

*Reagente NADH:* contendo glutamato desidrogenase,  $\alpha$ -cetogluturato e NADH em solução tampão adequada.

Após a mistura, são mensuradas as variações de absorvância ( $\Delta A$ /minutos) no comprimento de onda de 340 nm (**5.2.14**) após ser atingida a fase linear da reação. A unidade de Fator XIII é igual à atividade de 1 mL de plasma humano normal. Calcular a atividade da preparação teste através de métodos estatísticos usuais (**8.2**). Os limites de confiança ( $P = 0,95$ ) devem ser, no mínimo, 80% e, no máximo, 125% da atividade estimada.

## COMPONENTE 2 (PREPARAÇÃO DE TROMBINA)

### IDENTIFICAÇÃO

**A.** Proceder aos ensaios de precipitação com a amostra do produto acabado, usando soros específicos de pelo menos quatro diferentes espécies animais e um soro anti-humano. O ensaio é realizado com soros específicos contra as proteínas plasmáticas das espécies animais que normalmente se usam no

país para a preparação de produtos de origem biológica. A amostra contém somente proteínas de origem humana e não precipita com os soros específicos contra as proteínas plasmáticas de outras espécies animais, porém precipita diante do soro anti-humano.

**B.** A determinação da trombina, conforme descrito em *Doseamento*, contribui para a identificação do componente 2.

## CARACTERÍSTICAS

**Aspecto da preparação.** Os concentrados liofilizados dissolvem-se, em cinco minutos, no volume de diluente para a sua reconstituição, à temperatura indicada no rótulo, resultando em uma preparação incolor e límpida ou ligeiramente turva.

**pH (5.2.19).** 5,0 a 8,0.

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

## TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

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

## DOSEAMENTO

**Trombina.** Se necessário, diluir a preparação reconstituída a ser examinada a aproximadamente 2 - 20 UI por mililitro de trombina usando como diluente um tampão pH 7,3 a 7,5, tal como a solução tampão de imidazol pH 7,3, contendo 10 g/L de albumina humana ou albumina bovina. A um volume adequado da diluição, adicionar volume apropriado de fibrinogênio (1 g/L de proteína coagulada) aquecido a 37 °C e começar a medir o tempo de coagulação imediatamente. Repetir o procedimento com cada uma das três diluições de uma preparação de referência de trombina calibrada em unidades internacionais. Calcular a atividade da preparação teste por meio de métodos estatísticos usuais (**8.2**). Os limites de confiança ( $P = 0,95$ ) devem ser, no mínimo, 80% e, no máximo, 125% da atividade estimada.

## ARMAZENAMENTO

Protegido da luz.

## ROTULAGEM

Observar legislação vigente. O rótulo deve indicar:

- a quantidade de fibrinogênio (miligramas de proteínas coaguláveis) e de trombina (Unidades Internacionais) por frasco;
- a atividade de Fator XIII (unidades) quando superior a 10 UI/mL;
- quando aplicável, o volume de diluente necessário para reconstituir a preparação.

