

# FARMACOPEIA 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

## COMPLEXO PROTROMBÍNICO HUMANO TOTAL LIOFILIZADO

### *Prothrombinum multiplex total humanum cryodesiccatus*

O complexo protrombínico humano total é uma fração de proteínas plasmáticas que contém, obrigatoriamente, os Fatores II, VII, IX e X da coagulação humana. A presença e as quantidades dos Fatores II, VII e X dependem do método de fracionamento utilizado e sua obtenção é realizada a partir do plasma humano que satisfaça as condições da monografia *Plasma humano para fracionamento*.

A atividade da preparação, reconstituída de acordo com as indicações que figuram no rótulo, é, no mínimo, 20 UI de Fator IX por mililitro. Se o conteúdo de algum fator de coagulação estiver declarado em valor unitário, a potência estimada deve estar entre 80% e 125% da potência declarada; se o conteúdo de algum fator estiver declarado em intervalo, a potência estimada deve estar dentro dos limites mínimo e máximo declarados.

O método de preparação deve evitar, tanto quanto possível, a ativação dos fatores da coagulação, de modo a reduzir seu potencial trombogênico, e compreende uma ou várias etapas que demonstrem a eliminação ou inativação dos agentes infecciosos conhecidos e não conhecidos. Se forem acrescentadas substâncias para inativação viral na etapa de produção, um procedimento de purificação deve ser validado, de modo a demonstrar que a concentração dessas substâncias foi reduzida a um nível aceitável, e que tais resíduos não comprometem a segurança da preparação.

A atividade específica é, no mínimo, 0,6 UI do Fator IX por miligrama de proteínas totais, antes da eventual adição de um estabilizante proteico. A fração que contém o complexo protrombínico é dissolvida em diluente apropriado. Podem ser adicionadas heparina, antitrombina e outras substâncias auxiliares, como um estabilizante. Não deve ser adicionado nenhum conservante antimicrobiano. A solução sofre uma filtração esterilizante e depois é envasada, asépticamente, nos recipientes e, imediatamente, congelada. Em seguida é liofilizada e os recipientes são fechados a vácuo ou em presença de um gás inerte.

**Nota:** reconstituir a amostra como indicado no rótulo imediatamente antes de realizar a Identificação, os ensaios (exceto os de solubilidade e de teor de água) e o Doseamento.

### IDENTIFICAÇÃO

A amostra satisfaz os limites estabelecidos em *Doseamento* para os Fatores II, VII, IX e X da coagulação sanguínea humana.

### CARACTERÍSTICAS

**Aspecto.** Pó ou sólido friável, branco ou ligeiramente corado, muito higroscópico.

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

**pH (5.2.19).** 6,5 a 7,5.

**Solubilidade.** Adicionar o volume do líquido diluente especificado no rótulo, observando a temperatura recomendada. Agitar suavemente por, no máximo, 10 minutos. A preparação dissolve-se completamente e observa-se a formação de uma solução que pode ser levemente corada.

## ENSAIOS FÍSICO-QUÍMICOS

**Água.** Determinar por um dos métodos a seguir: *Determinação da água pelo método semimicro (5.2.20.3)*, *Determinação da perda por dessecação (5.2.9.1)* ou *Espectrofotometria de absorção no infravermelho (5.2.14)*. O teor de água deve ser inferior a 2,0%.

## 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, por quilograma de peso corporal, um volume da amostra reconstituída correspondente a, pelo menos, 30 UI de Fator IX.

## DOSEAMENTO

### Fator IX

Proceder conforme descrito em *Determinação do Fator IX da coagulação sanguínea humana (5.5.1.4)*. A atividade determinada é, no mínimo, 80% e, no máximo, 125% da atividade declarada. O intervalo de confiança ( $P = 0,95$ ) da atividade determinada é, no mínimo, 80% e, no máximo, 125%.

### Fator II

Proceder conforme descrito em *Determinação do Fator II da coagulação sanguínea humana (5.5.1.3)*. A atividade determinada é, no mínimo, 80% e, no máximo, 125% da atividade declarada. O intervalo de confiança ( $P = 0,95$ ) da atividade determinada está compreendido entre 90% e 111%.

### Fator VII

Proceder conforme descrito em *Determinação do Fator VII da coagulação sanguínea humana (5.5.1.5)*. A atividade determinada é, no mínimo, 80% e, no máximo, 125% da atividade declarada. O intervalo de confiança ( $P = 0,95$ ) da atividade determinada está compreendido entre 80% e 125%.

### Fator X

Proceder conforme descrito em *Determinação do Fator X da coagulação sanguínea humana (5.5.1.6)*. A atividade determinada é, no mínimo, 80% e, no máximo, 125% da atividade declarada. O intervalo de confiança ( $P = 0,95$ ) da atividade determinada está compreendido entre 90% e 111%.

### Fatores da coagulação ativados

Proceder conforme descrito em *Determinação dos fatores da coagulação ativados (5.5.1.8)*. Se necessário, diluir a amostra para obter uma solução que contenha 20 UI de Fator IX por mililitro. Para cada uma das diluições, o tempo de coagulação é, no mínimo, 150 segundos.

### Heparina

Caso se tenha adicionado heparina durante a preparação, determinar o seu teor de acordo com o método *Determinação da heparina nos fatores da coagulação (5.5.1.1)*. A amostra não contém mais

que a quantidade de heparina indicada no rótulo e nunca contém mais de 0,5 UI de heparina por unidade internacional de Fator IX.

### **Proteínas totais**

Se necessário, deve-se diluir a preparação reconstituída com uma solução de cloreto de sódio a 0,9% (p/v) de forma a obter-se uma solução que contenha cerca de 15 mg de proteínas em 2 mL. Em um tubo de centrífuga de fundo redondo, introduzir 2 mL dessa solução. Adicionar 2 mL de solução de molibdato de sódio a 75 g/L e 2 mL de uma mistura de ácido sulfúrico isento de nitrogênio e água (1:30). Agitar e centrifugar durante cinco minutos. O líquido sobrenadante deve ser decantado possibilitando que o tubo seja enxuto sobre um papel de filtro. Determinar 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 6,25.

### **Trombina**

Caso a amostra contenha heparina, determinar o seu teor como indicado no *Ensaio biológico da heparina* e neutralizá-la por adição de sulfato de protamina (10 µg de sulfato de protamina neutralizam 1 UI de heparina). Utilizar dois tubos de ensaio e, em cada um, misturar volumes iguais da amostra reconstituída de uma solução de fibrinogênio a 3 g/L. Manter um dos tubos a 37 °C durante seis horas e o outro à temperatura ambiente durante 24 horas. Num terceiro tubo, misturar volumes iguais da solução de fibrinogênio e de solução de trombina humana a 1 UI/mL e colocar o tubo em banho-maria a 37 °C. Não se produz coagulação nos tubos que contêm a amostra. Produz-se coagulação dentro de 30 segundos no tubo que contém a trombina.

## **EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO**

Ao abrigo da luz.

## **ROTULAGEM**

Observar a legislação vigente. O rótulo deve declarar:

- a denominação: complexo protrombínico total;
- o número de Unidades Internacionais dos Fatores IX, VII e X e o número ou intervalo de Unidades Internacionais do Fator II por frasco;
- a quantidade de proteínas em cada recipiente;
- o nome e a quantidade de qualquer substância adicionada, compreendendo a heparina e trombina, se esse for o caso;
- o nome e o volume do diluente necessário para reconstituir a preparação.