

# 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

## FATOR IX DE COAGULAÇÃO SANGUÍNEA HUMANA LIOFILIZADO

### Fator IX coagulationis sanguinis humanus cryodesiccatus

fator IX de coagulação; 03806

O fator IX de coagulação sanguínea de origem humana liofilizado é a fração proteica do plasma que contém o fator IX de coagulação sanguínea de origem humana, obtido por um método que permite a separação do fator IX dos outros fatores do complexo protrombínico humano (Fatores II, VII e X). É preparado a partir de plasma humano, de acordo com a monografia *Plasma humano para fracionamento*. A atividade da preparação, reconstituída de acordo com as indicações que figuram no rótulo, é de, no mínimo, 20 UI de fator IX por mililitro.

O método de preparação deve ser desenvolvido de modo a manter a integridade funcional do fator IX, minimizar a ativação de qualquer fator de coagulação (para limitar o potencial trombogênico) e deve incluir uma ou várias etapas que demonstrem eliminar ou inativar os 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 as concentrações dessas substâncias foram reduzidas a um nível aceitável e que tais resíduos não comprometem a segurança da preparação. A atividade específica é de, no mínimo, 50 UI de fator IX por miligrama de proteínas totais, antes de eventual adição de um estabilizante proteico.

A fração que contém o fator IX é solubilizada em diluente apropriado. Pode ser adicionado heparina, antitrombina e outras substâncias auxiliares, como um estabilizante. Não devem ser adicionados conservantes antimicrobianos. A solução é filtrada em um filtro esterilizante e distribuída assepticamente nos recipientes finais e imediatamente congelada. Em seguida, é liofilizada e os recipientes são fechados a vácuo ou sob gás inerte.

A regularidade do método de produção é avaliada por procedimentos analíticos apropriados durante os estudos de desenvolvimento entre os quais figuram habitualmente os seguintes:

- determinação do fator IX;
- determinação dos fatores de coagulação ativados;
- determinação da atividade dos fatores de coagulação II, VII e X, que não é superior a 5% da atividade do fator IX.

### IDENTIFICAÇÃO

*Reconstituir a amostra como indicado no rótulo, imediatamente antes de realizar a identificação, os ensaios (com exceção dos ensaios de solubilidade e água) e o doseamento.*

**A.** Proceder aos ensaios de precipitação com a amostra, usando uma gama apropriada de soros específicos de espécies animais. O ensaio é realizado com soros específicos que contenham proteínas plasmáticas das espécies animais que normalmente se usam no país para a preparação de produtos de origem biológica. A amostra contém proteínas de origem humana e não precipita com os soros específicos que contenham proteínas plasmáticas de outras espécies animais.

**B.** A determinação da atividade coagulante do fator IX contribui para identificar a preparação.

### CARACTERÍSTICAS

**Aspecto.** Pó ou sólido friável, branco ou amarelo claro.

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

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

**Solubilidade.** Ao conteúdo de um recipiente da amostra, juntar o volume de diluente indicado no rótulo e agitar suavemente durante 10 minutos, à temperatura ambiente. Há dissolução total, formando-se uma solução límpida ou ligeiramente opalescente e incolor.

## ENSAIOS FÍSICO-QUÍMICOS

**Água.** Determinar por um método apropriado, como *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%.

## TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Pirogênicos (5.5.2.1).** Cumpre o teste. Injetar em cada coelho, por quilograma de massa corporal, um volume da amostra reconstituída correspondente a, no mínimo, 30 UI do Fator IX e, no máximo, 50 UI do Fator IX.

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

## DOSEAMENTO

### Fator IX de coagulação sanguínea

Proceder conforme descrito em *Determinação do fator IX de coagulação sanguínea (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 não ultrapassa 80% a 125%.

### Fatores de coagulação ativados

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

### Heparina

Caso tenha sido adicionada heparina durante a produção, determinar sua quantidade de acordo com o ensaio *Determinação da heparina nos fatores de coagulação (5.5.1.1)*. A amostra contém, no máximo, a quantidade de heparina indicada no rótulo e, no máximo, 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. Num tubo

de centrífuga de fundo redondo deve-se introduzir 2,0 mL dessa solução. Adicionar 2 mL de solução de molibdato de sódio a 7,5% (p/v) 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 permitindo-se que o tubo seja enxuto sobre um papel de filtro. Determinar o nitrogênio no resíduo pelo método de *Determinação de nitrogênio pelo método de Kjeldahl* (5.3.3.2). Calcular o teor em proteínas, multiplicando o resultado por 6,25. Este método pode não ser aplicável a certos produtos, notadamente aos que não contêm estabilizante proteico, como a albumina, sendo utilizado outro método validado para o doseamento.

## ARMAZENAMENTO

Ao abrigo da luz.

## ROTULAGEM

No rótulo indica-se no mínimo:

- o número de unidades internacionais do fator IX em cada frasco; a quantidade de proteínas em cada frasco;
- o nome e a quantidade de qualquer substância adicionada, incluindo a heparina, quando aplicável;
- o nome e o volume do diluente necessário para reconstituir a preparação; as condições de conservação;
- o prazo de validade; que a transmissão de agentes infecciosos não pode ser totalmente excluída quando se administram medicamentos derivados do sangue ou do plasma humanos (este último pode ser indicado alternativamente no texto de bula).