

# FARMACOPÉIA 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 VII DE COAGULAÇÃO SANGUÍNEA HUMANA LIOFILIZADO

### Fator VII coagulationis humanus cryodesiccatus

fator VII de coagulação; 03808

O fator VII da coagulação sanguínea de origem humana liofilizado é uma fração proteica do plasma que contém o fator VII (um derivado glicoproteico de cadeia simples), podendo igualmente conter pequenas quantidades da sua forma ativada (o derivado de duas cadeias ou fator VIIa), assim como os fatores II, IX, e X, a Proteína C e a Proteína S. 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, 15 UI de fator VII por mililitro.

O método de preparação deve ser desenvolvido de modo a manter a integridade funcional do fator VII, 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, 2 UI de fator VII por miligrama de proteínas totais, antes da eventual adição de um estabilizante proteico.

A fração que contém o fator VII é dissolvida em um diluente apropriado. Pode ser adicionado heparina, antitrombina e outras substâncias auxiliares, como um estabilizante.

Não se adiciona qualquer conservante antimicrobiano. A solução é filtrada em um filtro esterilizante e depois distribuída asépticamente nos recipientes finais e imediatamente congelada. Em seguida, é liofilizada e os recipientes são fechados sob vácuo ou sob gás inerte.

É demonstrada a regularidade do método de produção, no que diz respeito às atividades dos fatores II, IX e X da preparação, expressas em unidades internacionais e em relação à atividade do fator VII.

É demonstrada a regularidade do método de produção, no que diz respeito à atividade do fator VIIa da preparação. A atividade do fator VIIa pode ser determinada, com um fator tissular recombinante solúvel, que não ativa o fator VII em fator VIIa, mas que tem função de cofator específico do fator VIIa: após incubação da mistura do fator tissular recombinante solúvel e fosfolipídios com uma diluição da amostra e do plasma deficiente em fator VII, junta-se cloreto de cálcio e determina-se o tempo, de coagulação; o tempo de coagulação é inversamente proporcional à atividade do fator VIIa da amostra.

### 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.** Realizar com a amostra ensaios de precipitação com uma série adequada de soros específicos para as várias espécies. Recomenda-se que o ensaio seja realizado com soros específicos de proteínas plasmáticas de cada uma das espécies domésticas normalmente utilizadas na preparação de produtos biológicos. Demonstra-se que a preparação contém proteínas de origem humana e apresenta resultados negativos com soros específicos para as proteínas plasmáticas de outras espécies.

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

## CARACTERÍSTICAS

**Aspecto.** Pó ou sólido friável, podendo ser branco, amarelo claro, verde ou azul.

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

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

**Solubilidade.** Ao conteúdo de um frasco da amostra, juntar o volume do diluente indicado no rótulo, à temperatura recomendada, e agitar suavemente por no máximo 10 minutos. A amostra dissolve-se completamente formando uma preparação límpida ou ligeiramente opalescente, que pode ser corada.

## ENSAIOS FÍSICO-QUÍMICOS

**Água.** Determinar por um método apropriado, como *Determinação da água pelo método semimicro (5.2.20.3)*, a *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

**Pirogênios (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 VII.

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

## DOSEAMENTO

### Fator VII de coagulação sanguínea

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

### Fatores de coagulação ativados

Proceder conforme descrito em *Determinação de fatores de coagulação ativados (5.5.1.8)*. Para cada uma das diluições, o tempo de coagulação é, no mínimo, 150 segundos.

### Heparina

Caso tenha sido adicionada heparina durante a produção, determinar a 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 VII.

### 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 centrifuga de fundo redondo deve-se introduzir 2 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.

### **Trombina**

Se a amostra contiver heparina, determinar a quantidade presente, conforme indicado na *Determinação da heparina nos fatores de coagulação (5.5.1.1)*, e neutralizá-la, juntando 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 e de solução de fibrinogênio a 0,3% (p/v). Manter um dos tubos a 37 °C durante seis horas e o outro à temperatura ambiente durante 24 horas. Num terceiro tubo, misturar um volume da solução de fibrinogênio com um volume de solução de trombina humana contendo 1 UI por mililitro e colocar o tubo em banho-maria a 37 °C. Não se produz coagulação nos tubos da amostra. Produz-se coagulação em 30 segundos no tubo que contém trombina.

### ARMAZENAMENTO

Ao abrigo da luz.

### ROTULAGEM

No rótulo indica-se no mínimo:

- o número de unidades internacionais do fator VII 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).