

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 VIII DE COAGULAÇÃO SANGUÍNEA HUMANA LIOFILIZADO

Factor VIII coagulationis sanguinis humanus cryodesiccatus

fator VIII de coagulação; 03809

O fator VIII da coagulação sanguínea de origem humana liofilizado é uma fração proteica do plasma que contém uma glicoproteína chamada fator VIII de coagulação e, em função do método de purificação, quantidades variáveis do fator de Von Willebrand. É preparado a partir de uma mistura de plasma obtida de doadores sadios. A atividade da preparação, reconstituída de acordo com as indicações que figuram no rótulo, é, no mínimo, 20 UI de fator VIII:C por mililitro.

O método de preparação inclui duas ou mais etapas de inativação viral que demonstrem a eliminação ou inativação dos agentes infecciosos virais 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, no mínimo, 1 UI de fator VIII:C por miligrama de proteínas totais, antes de eventual adição de um estabilizante proteico.

O fator VIII liofilizado é dissolvido em diluente especificado pelo fabricante. Podem ser adicionadas substâncias auxiliares, como por exemplo, um estabilizante. Não são adicionados conservantes antimicrobianos. A solução é filtrada de modo a proporcionar retenção de bactérias, sendo então distribuída assepticamente nos recipientes finais e imediatamente congelada. Em seguida, é liofilizada e os recipientes são fechados sob vácuo ou sob gás inerte.

Validação aplicada aos produtos com indicação de possuírem uma atividade do tipo fator de Von Willebrand. Nos produtos destinados ao tratamento da doença de Von Willebrand, tem sido demonstrado que o processo de fabricação dá origem a um produto com uma composição constante no que diz respeito ao fator de Von Willebrand. Esta composição pode ser demonstrada de várias maneiras. Por exemplo, o número e os vários múltiplos do fator de Von Willebrand podem ser determinados por eletroforese em gel de agarose (aproximadamente 1% de agarose) em presença de dodecilsulfato de sódio (DSS), com ou sem análise de *Western Blot*, utilizando uma mistura de plasma humano normal como referência. A visualização do perfil multimérico pode ser realizada por uma técnica imunoenzimática e a avaliação quantitativa por densitometria ou outros métodos apropriados.

Produtos que apresentam flocos ou partículas depois da reconstituição para uso. Se ínfimas partículas ou flocos permanecem após a preparação reconstituída, durante o estudo de validação deve ser demonstrado que a potência não é significativamente influenciada após a filtração da preparação.

IDENTIFICAÇÃO

Atende ao teste de *Fator VIII da coagulação sanguínea humana liofilizado* descrito em *Doseamento*.

CARACTERÍSTICAS

Aspecto. Pó ou sólido friável branco ou ligeiramente amarelo e higroscópico.

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

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

Solubilidade. Ao conteúdo de um frasco contendo a amostra, adicionar um volume do diluente indicado no rótulo à temperatura recomendada e agitar suavemente por no máximo 10 minutos. A amostra dissolve-se completamente formando uma solução límpida ou ligeiramente opalescente e incolor ou ligeiramente amarelada. Quando o frasco do produto apresentar ínfimas partículas ou flocos após a reconstituição, deve-se reconstituir e filtrar a preparação, como descrito no rótulo. A solução filtrada é clara ou ligeiramente opalescente.

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

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 VIII:C.

Esterilidade (5.5.3.2.1). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Antígenos de superfície da hepatite B

Proceder conforme descrito em *Métodos imunológicos (5.6)*. Examinar a amostra reconstituída. Não se detecta o antígeno de superfície da hepatite B.

Fator de Von Willebrand humano

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

A. Proceder conforme descrito em *Determinação do fator de Von Willebrand humano (5.5.1.2)*.

B. Determinar a atividade do cofator da ristocetina. Preparar diluições apropriadas da amostra reconstituída e da preparação de referência, utilizando como diluente solução de cloreto de sódio a 0,9% (p/v) e albumina humana a 5% (p/v). Adicionar, a cada preparação, quantidade apropriada de uma mistura contendo plaquetas humanas estabilizadas e ristocetina A. Misturar numa lâmina de vidro com movimentos circulares suaves durante um minuto. Deixar em repouso durante um minuto e efetuar a leitura do resultado em fundo escuro e iluminação lateral. A última diluição que apresentar uma aglutinação nitidamente visível indicará o título da amostra. Como testemunho negativo deve ser utilizado o diluente. A atividade determinada é de, no mínimo, 60% e, no máximo, 140% da atividade aprovada para o produto.

Fator VIII da coagulação sanguínea humana liofilizado

Proceder conforme descrito em *Determinação do fator VIII da coagulação sanguínea humana liofilizado (5.5.1.7)*. A atividade determinada é, no mínimo, 80% e, no máximo, 120% da atividade indicada.

Hemaglutininas anti-A e anti-B

Proceder conforme descrito em *Determinação de títulos de hemaglutininas anti-A e anti-B (5.5.1.9)*. Diluir a amostra reconstituída com uma solução de cloreto de sódio a 0,9% (p/v) até uma concentração de 3 UI/mL. As diluições a 1/64 não apresentam sinais de aglutinação. Cumpre o teste.

Proteínas totais

Proceder conforme descrito em *Determinação de nitrogênio pelo método de Kjeldahl (5.3.3.2)*. Se necessário, diluir a preparação reconstituída com uma solução de cloreto de sódio a 0,9% (p/v) de forma a obter uma solução contendo cerca de 15 mg de proteínas em 2 mL. A um tubo de centrífuga de fundo redondo, adicionar 2 mL dessa solução, 2 mL de solução de molibdato de sódio a 7,5% (p/v) e 2 mL de 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. 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

Observar a legislação vigente. No rótulo indica-se:

- o número de unidades internacionais do fator VIII:C e, nos casos apropriados, do fator de Von Willebrand;
- a quantidade de proteínas em cada recipiente;
- o nome e a quantidade de qualquer substância adicionada;
- o nome e o volume do líquido 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 da bula).