

# FARMACOPÉIA BRASILEIRA

6ª EDIÇÃO



Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Farmacopeia  
Brasileira,  
6ª edição

Volume II – Monografias

Produtos Biológicos

Brasília  
2019

**PRODUTOS BIOLÓGICOS**

DALTEPARINA SÓDICA	PB001-00
ENOXAPARINA SÓDICA	PB002-00
HEPARINA CÁLCICA	PB003-00
HEPARINA CÁLCICA SOLUÇÃO INJETÁVEL	PB004-00
HEPARINA DE BAIXO PESO MOLECULAR	PB005-00
HEPARINA DE BAIXO PESO MOLECULAR SOLUÇÃO INJETÁVEL	PB006-00
HEPARINA SÓDICA BOVINA	PB007-00
HEPARINA SÓDICA SUÍNA	PB008-00
HEPARINA SÓDICA SOLUÇÃO INJETÁVEL	PB009-00
INSULINA	PB010-00
INSULINA HUMANA	PB011-00
INSULINA HUMANA INJETÁVEL	PB012-00
INSULINA HUMANA ISOFANA SUSPENSÃO	PB013-00
INSULINA HUMANA ISOFANA SUSPENSÃO E INSULINA HUMANA INJETÁVEL	PB014-00
INSULINA HUMANA ZINCO SUSPENSÃO	PB015-00
INSULINA HUMANA ZINCO SUSPENSÃO ESTENDIDA	PB016-00
INSULINA INJETÁVEL	PB017-00
INSULINA LISPRO	PB018-00
NADROPARINA CÁLCICA	PB019-00
SORO ANTIBOTRÓPICO (PENTAVALENTE)	PB020-00
SORO ANTIBOTRÓPICO (PENTAVALENTE) E ANTILAQUÉTICO	PB021-00
SORO ANTIBOTRÓPICO (PENTAVALENTE) E ANTICROTÁLICO	PB022-00
SORO ANTIBOTRÓPICO (PENTAVALENTE), ANTICROTÁLICO E ANTILAQUÉTICO	PB023-00
SORO ANTIBOTULÍNICO (TRIVALENTE)	PB024-00
SORO ANTICROTÁLICO	PB025-00
SORO ANTIDIFTÉRICO	PB026-00
SORO ANTIELAPÍDICO (BIVALENTE)	PB027-00
SORO ANTIESCORPIÔNICO	PB028-00
SORO ANTILONÔMICO	PB029-00
SORO ANTILOXOSCÉLICO (TRIVALENTE)	PB030-00
SORO ANTIRRÁBICO	PB031-00
SORO ANTITETÂNICO	PB032-00
SORO REAGENTE DE TIPAGEM SANGUÍNEA ANTI-A PARA USO HUMANO	PB033-00
SORO REAGENTE DE TIPAGEM SANGUÍNEA ANTI-A,B PARA USO HUMANO	PB034-00
SORO REAGENTE DE TIPAGEM SANGUÍNEA ANTI-B PARA USO HUMANO	PB035-00
SORO REAGENTE DE TIPAGEM SANGUÍNEA ANTI-RH (ANTI-D, ANTI-C, ANTI-E, ANTI-C, ANTI-E E ANTI-CW) PARA USO HUMANO	PB036-00
SOROS HIPERIMUNES PARA USO HUMANO	PB037-00
TINZAPARINA SÓDICA	PB038-00
TOXOIDE TETÂNICO ADSORVIDO	PB039-00
VACINA ADSORVIDA DIFTERIA E TÉTANO ADULTO	PB040-00

---

VACINA ADSORVIDA DIFTERIA E TÉTANO INFANTIL	PB041-00
VACINA ADSORVIDA DIFTERIA, TÉTANO E PERTUSSIS	PB042-00
VACINA ADSORVIDA DIFTERIA, TÉTANO, PERTUSSIS E HAEMOPHILUS INFLUENZAE B (CONJUGADA)	PB043-00
VACINA ADSORVIDA DIFTERIA, TÉTANO, PERTUSSIS, HEPATITE B (RECOMBINANTE) E HAEMOPHILUS INFLUENZAE B (CONJUGADA)	PB044-00
VACINA ADSORVIDA DIFTERIA, TÉTANO, PERTUSSIS, POLIOMIELITE 1, 2 E 3 (INATIVADA) E HAEMOPHILUS INFLUENZAE B (CONJUGADA)	PB045-00
VACINA BCG	PB046-00
VACINA CAXUMBA (ATENUADA)	PB047-00
VACINA FEBRE AMARELA (ATENUADA)	PB048-00
VACINA HAEMOPHILUS INFLUENZAE B (CONJUGADA)	PB049-00
VACINA HEPATITE B (RECOMBINANTE)	PB050-00
VACINA INFLUENZA (ANTÍGENO DE SUPERFÍCIE, INATIVADA)	PB051-00
VACINA INFLUENZA (FRAGMENTADA, INATIVADA)	PB052-00
VACINA MENINGOCÓCICA ACWY (POLISSACARÍDICA)	PB053-00
VACINA MENINGOCÓCICA C (CONJUGADA)	PB054-00
VACINA POLIOMIELITE 1, 2 E 3 (ATENUADA)	PB055-00
VACINA POLIOMIELITE 1, 2 E 3 (INATIVADA)	PB056-00
VACINA RAIVA (INATIVADA)	PB057-00
VACINA ROTAVÍRUS HUMANO (ATENUADA)	PB058-00
VACINA RUBÉOLA (ATENUADA)	PB059-00
VACINA SARAMPO (ATENUADA)	PB060-00
VACINA SARAMPO, CAXUMBA, RUBÉOLA	PB061-00
VACINA SARAMPO, CAXUMBA, RUBÉOLA E VARICELA (ATENUADA)	PB062-00
VACINA SARAMPO, RUBÉOLA	PB063-00
VACINA VARICELA (ATENUADA)	PB064-00
VACINAS PARA USO HUMANO	PB065-00

## HEPARINA DE BAIXO PESO MOLECULAR SOLUÇÃO INJETÁVEL

As preparações injetáveis de heparina de baixo peso molecular são soluções estéreis de heparina de baixo peso molecular diluída em água para injeção. A potência anticoagulante é, no mínimo, 90% e, no máximo, 110% da potência anti Xa declarada no rótulo em unidades por mililitro. A razão da atividade antifator Xa/antifator IIa deve ser observada de acordo com o tipo de solução de heparina de baixo peso molecular analisada. A enoxaparina apresenta uma faixa de variação da razão atividade antifator Xa/antifator IIa entre 3,3 e 5,3. Para a tinzaparina a razão varia entre 1,5 e 2,5. A dalteparina apresenta razão entre 1,9 e 3,2 e a nadroparina entre 2,5 e 4,0.

### CARACTERÍSTICAS

**Determinação de volume (5.1.2).** Cumpre o teste.

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

### TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

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

**Endotoxinas bacterianas (5.5.2.2).** No máximo 0,01 UE/UI de heparina de baixo peso molecular.

### DOSEAMENTO

#### Atividade antifator Xa

*Tampão tris (hidroximetil) aminometano pH 7,4:* dissolver quantidades de tris (hidroximetil) aminometano para obter concentração de 20 mM, cloreto de sódio para 150 mM e cloreto de cálcio para 10 mM em água destilada contendo polietilenoglicol 8000 a 0,1%. Se necessário, ajustar o pH para 7,4 com solução diluída de ácido clorídrico ou hidróxido de sódio.

*Solução de antitrombina humana:* reconstituir o conteúdo da ampola de antitrombina humana conforme recomendado pelo fabricante. Homogeneizar. Diluir com *Tampão tris (hidroximetil) aminometano pH 7,4*, de modo a obter solução a 0,02 UI/mL (equivalente a 40 nM) de antitrombina humana.

*Solução de fator Xa humano:* reconstituir o conteúdo do frasco conforme recomendado pelo fabricante. Diluir a solução obtida em *Tampão tris (hidroximetil) aminometano pH 7,4*, de modo a obter solução a 1,0 UI/mL (equivalente a 20 nM) de fator Xa humano.

*Solução de substrato cromogênico para fator Xa:* dissolver quantidade de *N*- $\alpha$ -benziloxycarbonil-D-arginil-L-glicil-L-arginina-*p*-nitroanilina diidrocloreto em água destilada estéril obtendo solução 2 mM. Antes do uso, diluir em *Tampão tris (hidroximetil) aminometano pH 7,4* de modo a obter a solução 0,4 mM. Proceder ao abrigo de luz direta.

*Solução de parada:* preparar uma solução a 50% (v/v) de ácido acético em água.

*Solução padrão*: utilizar solução padrão de heparina de baixo peso molecular. Pode ser utilizada outra preparação, cuja potência tenha sido determinada em relação ao padrão. Reconstituir o conteúdo da ampola de heparina de baixo peso molecular conforme recomendado pelo fabricante e misturar levemente até completa dissolução. A partir da solução reconstituída, preparar diluições em solução *Tampão tris (hidroximetil) aminometano pH 7,4*, de forma a obter pelo menos cinco soluções com concentração variando entre 0,2 e 0,005 UI/mL de atividade anti-Xa.

*Solução amostra*: dissolver quantidade da amostra em *Tampão tris (hidroximetil) aminometano pH 7,4* de modo a obter soluções com atividades aproximadamente iguais às da *Solução padrão*.

*Procedimento*: dois diferentes tipos de medições podem ser realizados, a *Medição cinética* e a *Medição “endpoint”*.

*Medição cinética*: os volumes descritos podem ser adaptados para realização do ensaio em tubos ou microplacas, mantendo constante a relação entre os volumes. Executar o teste em microplacas e realizar a leitura espectrofotométrica a 405 nm em um leitor de microplacas a 37 °C. O ensaio deve ser realizado com cada *Solução padrão* e *Solução amostra* em duplicata. Em cada poço da microplaca, adicionar 40 µL de *Tampão tris (hidroximetil) aminometano pH 7,4* ou da solução amostra, 25 µL da *Solução de antitrombina humana* e 10 µL da *Solução de fator Xa humano*. Após dois minutos de incubação a 37 °C, adicionar 25 µL da *Solução de substrato cromogênico para fator Xa*. Registrar a absorbância medida em 405 nm contra o branco durante cinco minutos. O branco é o teste realizado na ausência da adição de heparina de baixo peso molecular, utilizando 40 µL de *Tampão tris (hidroximetil) aminometano pH 7,4*.

*Medição “endpoint”*: proceder como descrito na *Medição cinética*. Após a adição do substrato cromogênico, esperar quatro minutos e parar a reação com a adição de 50 µL de *Solução de parada*.

Os modelos estatísticos para análise da relação entre inclinação das retas ou sobre paralelismo podem ser usados dependendo do melhor modelo que descreva a correlação entre a concentração e a resposta.

*Ensaio sobre paralelismo*: para cada série, calcular a regressão da absorbância ou mudança de absorbância/minuto contra as concentrações em logaritmo das soluções de amostra e das soluções padrões e calcular a potência da heparina sódica de referência em UI/mL utilizando métodos estatísticos para ensaios de linhas paralelas. Expressar a potência da heparina de baixo peso molecular em UI/mL.

*Relação entre inclinação das retas*: para cada série, calcular a regressão da absorbância em logaritmo ou o logaritmo das alterações na absorção por minuto contra as concentrações das soluções de amostra e das soluções padrões e calcular a potência da heparina de baixo peso molecular padrão em UI/mL utilizando métodos estatísticos para ensaios de relação entre inclinação das retas. Expressar a potência de heparina de baixo peso molecular em UI/mL.

*Crterios de aceitação*: a potência das preparações injetáveis de heparina de baixo peso molecular deve apresentar, no mínimo, 90% e, no máximo, 110% da atividade declarada no rótulo. A potência deve ser expressa em UI/mL.

### **Atividade antifator IIa**

Proceder conforme descrito em *Atividade antifator Xa*, com exceção da *Solução de fator Xa humano* que deve ser trocada por *Solução de fator IIa humano* e da *Solução de substrato cromogênico N- $\alpha$ -benziloxycarbonil-D-arginil-L-glicil-L-arginina-p-nitroanilina diidrocloridrato* que deve ser trocada pela *Solução de substrato cromogênico H-D-fenilalanina-L-arginina-p-nitroanilina diidrocloridrato*. O tampão a ser utilizado nesse ensaio é *tris (hidroximetil) aminometano pH 7,4*,

porém sem adição de cloreto de cálcio. Preparar a *Solução de fator IIa* e a *Solução de substrato cromogênico* como descrito a seguir.

*Solução de fator IIa humano*: reconstituir o conteúdo do frasco conforme recomendado pelo fabricante. Diluir a solução obtida em *Tampão tris (hidroximetil) aminometano pH 7,4 sem adição de cloreto de cálcio*, de modo a obter solução a 2,0 UI/mL (equivalente a 20 nM) de fator IIa humano.

*Solução de substrato cromogênico para fator IIa*: dissolver quantidade de H-D-fenilalanina-L-arginina-p-nitroanilina diidrocloreto em água destilada estéril obtendo solução 2 mM. Antes do uso, diluir em *Tampão tris (hidroximetil) aminometano pH 7,4* de modo a obter a solução 0,4 mM. Proceder ao abrigo de luz direta.

Proceder com as análises estatísticas e cálculos indicados em *Atividade antifator Xa*.

*Crítérios de aceitação*: a potência das preparações injetáveis de heparina de baixo peso molecular deve apresentar, no mínimo, 90% e, no máximo, 110% da atividade declarada no rótulo. A potência deve ser expressa em UI/mL. A razão da atividade antifator Xa/antifator IIa deve ser observada de acordo com o tipo de solução de heparina de baixo peso molecular analisada. A enoxaparina apresenta uma faixa de variação da razão atividade antifator Xa/antifator IIa entre 3,3 e 5,3. Para a tinzaparina, a razão varia entre 1,5 e 2,5. A dalteparina varia entre 1,9 e 3,2 e a nadroparina entre 2,5 e 4,0.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Observar a legislação vigente.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.