

FARMACOPEIA 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

INSULINA HUMANA

C₂₅₇H₃₈₃N₆₅O₇₇S₆; 5807,58
insulina humana; 04918
[11061-68-0]

Insulina humana é uma proteína correspondente a um princípio ativo elaborada no pâncreas humano que afeta o metabolismo dos carboidratos (particularmente glicose), lípidos e proteínas. É derivada por modificação enzimática da insulina do pâncreas suíno de modo a alterar a sequência de aminoácidos apropriadamente ou produzida por síntese microbiana via processo de DNA recombinante. A quantidade, calculada na base seca, é, no mínimo, 27,5 unidades de insulina humana em cada miligrama. O teor de pró-insulina de insulina humana derivada de suínos é no máximo de 10 ppm. O teor de proteínas advindas de célula hospedeira de insulina humana derivada de um processo de DNA recombinante, determinado por um método apropriado e validado, é no máximo de 10 ppm. O teor de DNA derivado da célula hospedeira ou do vetor e o limite de insulina humana derivada de um processo de DNA recombinante que utiliza células eucariontes são determinados por um método validado.

Nota: uma unidade de insulina humana equivale a 0,0347 mg de insulina humana pura.

IDENTIFICAÇÃO

A. O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Preparação do ensaio*, obtido em *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Preparação padrão*.

B. Determinar os fragmentos peptídicos, utilizando o seguinte procedimento de mapeamento de peptídeos. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 214 nm; coluna de 100 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (1,5 a 10 µm), mantida à temperatura de 40 °C; fluxo da *Fase móvel* de 1,0 mL/minuto.

Tampão sulfato: misturar volumes iguais de sulfato de amônio 2 M e ácido sulfúrico 0,5 M e filtrar.

Solução enzimática: preparar uma solução de protease *Staphylococcus aureus* V-8 em água, contendo uma atividade de 500 unidades por mililitro.

Tampão HEPES: dissolver 2,38 g de HEPES (ácido *N*-2-hidroxiethylpiperazina-*N'*-2-etanossulfônico) em cerca de 90 mL de água em um balão volumétrico de 100 mL. Ajustar o pH para 7,5 utilizando hidróxido de sódio 5 M. Diluir com água até completar o volume do balão e misturar.

Eluente A: preparar uma mistura filtrada e desgaseificada de 100 mL de acetonitrila, 700 mL de água e 200 mL de *Tampão sulfato*.

Eluente B: preparar uma mistura filtrada e desgaseificada de 400 mL de acetonitrila, 400 mL de água e 200 mL de *Tampão sulfato*.

Solução padrão de digestão: dissolver cerca de 6 mg de insulina humana SQR em 3 mL de ácido clorídrico 0,01 M e transferir 500 µL da solução resultante para um frasco limpo. Adicionar 2 mL de *Tampão HEPES* e 400 µL de *Solução enzimática* e incubar a 25 °C durante seis horas. Interromper a digestão pela adição de 2,9 mL de *Tampão sulfato*.

Solução teste de digestão: para 1 mg de insulina humana, adicionar 500 µL de ácido clorídrico 0,01 M e misturar para dissolver. Proceder conforme indicado para *Solução padrão de digestão*, iniciando por “adicionar 2 mL de *Tampão HEPES*”.

Gradiente da Fase móvel: adotar o sistema de gradiente descrito na tabela a seguir.

<i>Tempo (minutos)</i>	<i>Eluente A (%)</i>	<i>Eluente B (%)</i>	<i>Eluição</i>
0	90	10	equilíbrio
0 – 60	90 → 30	10 → 70	gradiente linear
60 – 65	30 → 0	70 → 100	gradiente linear
65 – 70	0	100	isocrática
70 – 71	0 → 90	100 → 10	gradiente linear
71 – 86	90	10	reequilíbrio

Procedimento: injetar, separadamente, volumes iguais de *Solução padrão de digestão* e *Solução teste de digestão*, registrar os cromatogramas e medir a área sob os picos. O perfil cromatográfico da *Solução teste de digestão* corresponde àquele da *Solução padrão de digestão*. Realizar ensaio em branco e fazer as correções necessárias. O fator de cauda é, no máximo, 1,5. A resolução entre os picos do fragmento de digestão II e do fragmento de digestão III é, no mínimo, 3,4.

Nota: fragmento I elui ao mesmo tempo na insulina derivada de suínos e insulina humana; fragmento II elui ao mesmo tempo em todas as insulinas; e fragmento III elui ao mesmo tempo na insulina derivada de bovinos e suínos.

CARACTERÍSTICAS FÍSICAS

Perda por dessecação (5.2.9.1). Pesar, com exatidão, cerca de 200 mg e secar a 105 °C por 16 horas. No máximo 10,0%.

ENSAIOS FÍSICO-QUÍMICOS

Teor de zinco. Proceder conforme descrito em *Titulações complexométricas (5.3.3.4)*. Determinar o teor de zinco em, exatamente, cerca de 10 mg da amostra. No máximo 1,0% para insulina humana anidra.

ENSAIOS DE PUREZA

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em *Substâncias relacionadas* na monografia de *Insulina*, com exceção para a utilização do seguinte *Gradiente da Fase Móvel*: o programa requer inicialmente eluição isocrática, por cerca de 36 minutos com a *Fase móvel* consistindo de uma mistura de 78% de *Eluente A* e 22% de *Eluente B*, seguida da eluição por gradiente linear. Posteriormente, o sistema retorna para as condições iniciais de 78% de *Eluente A* e 22% de *Eluente B*. Ajustar a composição da *Fase móvel* de modo que o tempo de retenção do pico principal de insulina humana seja entre 15 e 25 minutos. O teor de insulina desamido A-21 e de outros compostos relacionados à insulina é no máximo 2% para cada uma das quantidades totais de insulina e de compostos relacionados.

Limite de proteínas de alto peso molecular. Proceder conforme descrito em *Limite de proteínas de alto peso molecular* na monografia de *Insulina*. No máximo 1,0%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). No máximo 300 UFC/g, sendo o teste feito em cerca de 0,2 g da amostra, pesada com exatidão.

Endotoxinas bacterianas (5.5.2.2). No máximo, 10 UE/mg de insulina humana.

DOSEAMENTO

Método físico-químico

Proceder conforme descrito em *Doseamento* da monografia de *Insulina*. Utilizar a mesma *Fase móvel*, *Preparação padrão*, *Preparação de ensaio*, *Solução de resolução*, o sistema cromatográfico e o *Procedimento* descritos na monografia de *Insulina*, com exceção para utilizar insulina humana SQR e qualquer outro substituto de insulina humana para insulina do começo ao fim.

*Fragmento I consiste de aminoácidos A5 a A17 e B1 a B13; fragmento II consiste de aminoácidos A18 a A21 e B14 a B21; fragmento III consiste de aminoácidos B22 a B30; fragmento IV consiste de aminoácidos A1 a A4. A refere-se à cadeia-A da insulina humana e B refere-se à cadeia B da insulina humana.

Bioidentidade

Cumprir o teste de *Bioidentidade* da monografia de *Insulina*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Observar a legislação vigente.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.