

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

NADROPARINA CÁLCICA

Nadroparinum calcicum

A nadroparina cálcica é uma preparação de heparina de baixo peso molecular que contém o sal cálcio. Essa heparina, de baixo peso molecular, é obtida por meio da despolimerização com ácido nitroso da heparina da mucosa intestinal suína, seguida de fracionamento para eliminar seletivamente a maior parte das cadeias com peso molecular inferior a 2000 Da. A maioria das cadeias possui um ácido 2-O-sulfo- α -L-idopiranosurônico na extremidade não redutora e uma estrutura de 6-O-sulfo-2,5-anidro-D-manitol na extremidade redutora da sua cadeia.

A nadroparina cálcica deve estar em conformidade com a monografia *Heparina baixa peso molecular* com as modificações e exigências adicionais descritas a seguir.

A massa molecular média relativa deve variar de 3600 Da a 5000 Da, com um valor característico de cerca de 4300 Da. O grau de sulfatação deve estar em torno de dois sulfatos por unidade dissacarídica. A potência deve ser, no mínimo, 95 UI e, no máximo, 130 UI de atividade antifator Xa por miligrama, calculada com referência à substância dessecada. A razão da atividade antifator Xa para atividade antifator IIa deve ser de 2,5 a 4,0.

IDENTIFICAÇÃO

A. Proceder conforme descrito no teste **A.** de *Identificação* da monografia *Heparina de baixo peso molecular*. Calcular a potência em relação à atividade antifator Xa por miligrama e à atividade antifator IIa.

B. Proceder conforme descrito no teste **B.** de *Identificação* da monografia *Heparina de baixo peso molecular*. O espectro obtido deve ser similar ao da nadroparina padrão.

C. Proceder conforme descrito no teste **C.** de *Identificação* da monografia *Heparina de baixo peso molecular*. Os seguintes requisitos se aplicam: a massa molecular média relativa deve variar entre 3600 Da e 5000 Da; a porcentagem de cadeias com peso molecular inferior a 2000 Da deve ser, no mínimo, 15%; a porcentagem de cadeias com peso molecular entre 2000 Da e 8000 Da varia entre 75% e 95%; a porcentagem de cadeias com peso molecular entre 2000 Da e 4000 Da varia entre 35% e 55%.

ENSAIOS DE PUREZA

Álcool etílico. No máximo 1% (m/m). Proceder conforme descrito em *Cromatografia a gás em espaço confinado (headspace)* (5.2.17.5.1), utilizando 2-propanol SR como padrão interno. Utilizar cromatógrafo a gás provido de detector de ionização de chamas, utilizando coluna de níquel com 1,5 m de comprimento e 2 mm de diâmetro interno empacotada com copolímero etilvinilbenzeno e divinilbenzeno com espessura de filme de 150 μ m a 180 μ m; temperatura da coluna de 150 °C e temperatura da porta de injeção e do detector a 250 °C; utilizar gás hélio ou nitrogênio como gás de arraste; fluxo de 30 mL/minuto.

Solução de padrão interno: diluir 1 mL de 2-propanol SR em 100 mL de água purificada. Diluir 1 mL dessa solução em 50 mL de água purificada.

Solução de referência: diluir 1 mL de álcool etílico SR em 100 mL de água purificada. Diluir 0,5 mL dessa solução em 20 mL de água purificada.

Frascos de enchimento: colocar as soluções descritas a seguir em quatro frascos separados compatíveis com o sistema de injeção.

Frasco branco: 1 mL de água purificada.

Frasco referência: 0,5 mL da *Solução de referência* e 0,5 mL da *Solução de padrão interno*.

Frasco de teste A: a 10 mg da amostra adicionar 1 mL de água purificada.

Frasco de teste B: a 10 mg da amostra adicionar 0,5 mL de água purificada e 0,5 mL da *Solução de padrão interno*.

Procedimento: equilibrar cada frasco no sistema *headspace* a 90 °C durante 15 minutos. O tempo de pressurização da pré-injeção é de um minuto. O cromatograma obtido a partir do *Frasco referência* apresenta dois picos que correspondem ao álcool etílico e ao 2-propanol no sentido em que o tempo de retenção aumenta (com tempos de retenção de aproximadamente dois minutos e meio e quatro minutos). Calcular o teor de álcool etílico (m/m) levando em consideração sua densidade a 20 °C, que deve ser de 0,792 g/mL.

Grupos N-NO. No máximo 0,25 ppm, determinado por clivagem da ligação N-NO, com ácido bromídrico em acetato de etila sob um condensador de refluxo e posterior detecção do NO (óxido nítrico) liberado por quimioluminescência. Utilizar o aparelho ilustrado na **Figura 1**.

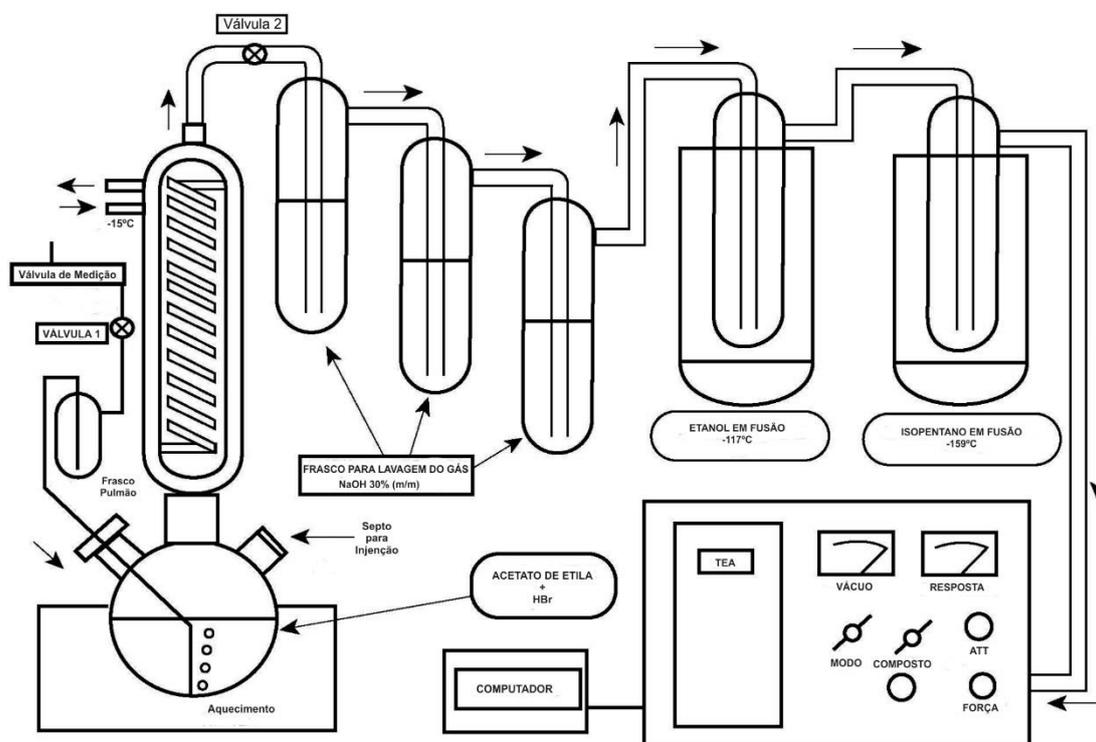


Figura 1 – Esquema do aparelho a ser utilizado na determinação de N-NO.

Descrição do aparelho (Figura 1). Utilizar um balão de vidro borossilicato, de fundo redondo, de 500 mL, com três juntas, acima do qual está ligado um condensador que é equipado com:

- de um lado, uma junta torion através da qual pode ser introduzida uma corrente de argônio, por uma cânula;
- do outro lado, um conjunto de parafuso com um pistão equipado com um septo através do qual a *Solução de referência* e uma *Solução amostra* serão injetadas.

O balão de fundo redondo é ligado em série a três armadilhas de bolhas que são eles próprios ligados a duas armadilhas frias, que são por sua vez ligadas a um detector de quimioluminescência. Tubulação adequada garante que as junções são estanques.

Preparação do detector de quimioluminescência: ligar o detector de quimioluminescência 48 horas antes da utilização e ligar a bomba de vácuo. O vácuo deve ser inferior a 0,5 mmHg. Uma hora antes da utilização, abrir a válvula de oxigênio a uma pressão de 0,2 MPa e uma velocidade de fluxo de 9,4 mL/minuto.

Preparação do borbulhador: em cada borbulhador, colocar 30 mL de uma solução de 300 g/L de hidróxido de sódio SR em água purificada.

- Armadilha em -120 °C: lentamente, adicionar nitrogênio líquido em um balão isotérmico contendo 250 mL de álcool etílico, utilizando uma espátula de madeira para manter a agitação até que uma pasta seja obtida. Colocar a armadilha fria no balão isotérmico preparado como descrito.

- Armadilha em -160 °C: lentamente, adicionar nitrogênio líquido para um balão isotérmico contendo 250 mL de 2-metilbutano utilizando uma espátula de madeira para manter a agitação até que uma pasta seja obtida. Colocar a armadilha fria no balão isotérmico preparado como descrito.

Secagem em balão de vidro de 500 mL borossilicato de fundo redondo e condensador: ferver 50 mL de acetato de etila sob refluxo durante uma hora sob atmosfera de argônio sem ligar o sistema detector de quimioluminescência.

Solução amostra: secar a substância a ser examinada durante 12 horas em pentóxido de difósforo a 60 °C sob vácuo. Dissolver 0,10 g da substância tratada de modo a ser examinada em 1 mL de formamida. Agitar a solução obtida durante 30 minutos.

Solução de referência: diluir 0,1 mL de solução nitrosodipropilamina em 6 mL de álcool etílico. Diluir 0,1 mL da solução obtida em 1,0 mL de formamida (esta solução é equivalente a 0,05 ppm de grupos N-NO).

Introduzir 50 mL de acetato de etila em balão de vidro borossilicato de 500 mL de fundo redondo seco e equipado com um septo. Ligar o balão de fundo redondo para o condensador, que foi previamente resfriado a -15 °C durante duas horas.

Ligar a cânula de argônio e ajustar a taxa de fluxo para 0,1 litro/minuto. Verificar se o sistema é livre de vazamentos. Apenas o conector para o detector de quimioluminescência permanece aberto, a fim de evitar excesso de pressão. Aquecer o acetato de etila até à ebulição.

Evacuar o sistema rodando lentamente a válvula do detector de quimioluminescência. Ao mesmo tempo, apertar a entrada do detector de quimioluminescência. Quando o sistema é equilibrado, o vácuo atinge 4 mmHg. O sinal do ajuste zero no detector de quimioluminescência é definido como 10% da escala completa do gravador. Através do septo do balão de vidro borossilicato de 500 mL de fundo redondo, injetar sequencialmente 0,5 mL de água purificada, 2 mL de ácido bromídrico diluído

e, em seguida, 2 mL de uma outra amostra de ácido bromídrico diluído, certificando-se que a caneta do gravador tenha voltado à linha de base entre cada injeção. Injetar 50 µL da *Solução de referência* e, em seguida, 50 µL da *Solução amostra* após a caneta do gravador voltar à linha de base. Calcular a concentração dos grupos N-NO da substância a ser examinada.

Sulfatos livres. No máximo 0,5% (m/v). Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*, utilizando um instrumento equipado a um detector de condutividade. Utilizar um detector com uma sensibilidade de 30 µS. Utilizar coluna de separação aniônica com 50 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno; utilizar como sistema de neutralização química uma micromembrana de neutralização de acordo com a fase móvel para a detecção de ânion.

Solução amostra: dissolver 30 mg da amostra em água purificada e diluir até 10 mL utilizando o mesmo solvente.

Solução de referência: dissolver 1,4787 g de sulfato de sódio anidro em água e diluir até 1000 mL utilizando o mesmo solvente. Diluir 1 mL desta solução para 200 mL com água destilada (5 ppm de íons sulfato).

Procedimento: eluir com uma solução de 1,91 g de tetraborato dissódico em 1000 mL de água purificada como fase móvel durante 15 minutos, mudar para 100% de hidróxido de sódio 0,1 M durante um período de meio minuto; eluir com essa solução durante 10 minutos; voltar às condições iniciais por um período de meio minuto; a taxa de fluxo é 1 mL/minuto.

Bombear continuamente o sistema de neutralização química em contrafluxo com uma solução de ácido sulfúrico a 2,45 g/L, a uma taxa de fluxo de 4 mL/minuto. Injetar 50 µL de cada solução. O cromatograma obtido com a solução de referência apresenta um pico principal que corresponde ao íon sulfato (tempo de retenção de aproximadamente 7,5 minutos). Alterar a composição da fase móvel, se necessário, para obter o tempo de retenção fixo. Calcular o teor de sulfato da substância a ser examinada.