

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

VACINA ADSORVIDA DIFTERIA, TÉTANO E PERTUSSIS

Vaccinum diphtheriae et tetani et pertussis adsorbatum

vacina adsorvida difteria, tétano e pertussis; 09040

A vacina é uma mistura de anatoxinas diftérica e tetânica e suspensão de células inteiras mortas de *Bordetella pertussis*, diluídas em solução salina tamponada e adsorvidas pelo hidróxido de alumínio ou fosfato de alumínio, podendo conter um conservante. É uma suspensão opalescente, ligeiramente acastanhada, que não apresenta grumos ou partículas estranhas.

Componente diftérico: a anatoxina diftérica purificada cumpre as especificações de produção e controles descritos na monografia de *Vacina adsorvida difteria e tétano infantil*.

Componente tetânico: a anatoxina tetânica purificada cumpre com as especificações de produção e controles descritos na monografia de *Toxoide tetânico adsorvido*.

Componente pertussis: a vacina pertussis é suspensão homogênea de células inteiras mortas de uma ou mais cepas de *B. pertussis* em solução fisiológica. As cepas empregadas na preparação de vacinas são identificadas por registros históricos completos, incluindo sua origem, características de isolamento e todas as provas efetuadas periodicamente para verificar as características das cepas. As cepas devem ser liofilizadas na fase I contendo pelo menos os aglutinógenos 1, 2 e 3 e mantidas à temperatura máxima de 4 °C.

A produção da vacina se baseia no sistema de lote-semente, que deve ter as mesmas características do lote original. O meio de cultura utilizado no cultivo de *B. pertussis* deve possibilitar a manutenção dos aglutinógenos e da atividade imunogênica. Esse meio não pode aumentar a toxicidade específica da cepa e não conter substâncias capazes de induzir reações tóxicas e/ou alérgicas ao ser humano. Ao final do cultivo, as bactérias são coletadas, lavadas para remover substâncias derivadas do meio de cultura e ressuspendidas em solução fisiológica isotônica. Amostras das coletas individuais são avaliadas quanto à opacidade e pureza bacteriana. A suspensão pode ser inativada pelo aquecimento a 56 °C por tempo determinado ou destoxificada pela adição de agentes químicos em condições adequadas de pH, temperatura e tempo de tratamento. Amostras da suspensão são avaliadas quanto à inativação bacteriana, semeando em meio de cultura apropriado, à pureza, identificação, esterilidade e submetidas aos controles que se seguem.

Formaldeído residual. Proceder conforme descrito na monografia de *Vacinas para uso humano*. No máximo 200 ppm.

pH (5.2.19). Determinar o pH na amostra da vacina. Os limites devem ser determinados pelo histórico no registro do produto.

Determinação de atividade imunogênica. Proceder conforme descrito para o produto final. No mínimo 4 UI/dose.

Presença de aglutinógeno. Transferir 50 µL da amostra para três lâminas de vidro e adicionar 50 µL de soro mono-específico de aglutinógenos 1, 2 e 3 sobre as amostras em cada uma das lâminas. Homogeneizar por um minuto e deixar em repouso por três minutos. Observar a aglutinação da amostra nas três lâminas, no máximo, por cinco minutos. A cepa de *B. pertussis* deve apresentar aglutinação com os três soros monovalentes específicos.

Opacidade. Realizar em período máximo de 15 dias após a preparação da suspensão. Aferir com padrão turbidimétrico aprovado pela autoridade nacional de controle. É atribuído a esse padrão valor de 10^6 unidades opacimétricas, quando examinado por fotometria, utilizando filtro verde, ao comprimento de onda de 530 nm. Tal grau de opacidade corresponde aproximadamente a 10^9 bactérias/mL. Colocar 1 mL da amostra em tubo de ensaio e adicionar solução salina fisiológica até opacidade semelhante ao padrão. Comparar visualmente a opacidade contra a preparação de referência de opacidade. A unidade de opacidade (UOp) é determinada pela equação:

$$UOp/mL = \frac{\text{volume final da amostra diluída}}{\text{volume inicial}} \times 10$$

Para o componente pertussis, a concentração de bactérias deve ser no máximo de 20 UOp/dose.

Toxicidade específica. Diluir a amostra em solução fisiológica para concentração máxima correspondente a 20 UOp/dose. Utilizar dois grupos com, pelo menos, 10 camundongos albinos suíços pesando entre 14 e 16 g. Imediatamente antes da inoculação, determinar o peso total dos animais. Inocular 0,5 mL da amostra diluída, por via intraperitoneal, em cada camundongo do primeiro grupo. Para o segundo grupo, proceder conforme descrito, inoculando solução fisiológica contendo a mesma quantidade de agente conservante que o inóculo injetado nos animais do grupo de prova. Determinar o peso total de cada um dos grupos de camundongos no 3º e 7º dia após a inoculação. O produto é considerado atóxico se (a) no 3º dia o peso total do grupo é no mínimo seu peso inicial; (b) no 7º dia a média de ganho de peso do grupo inoculado com a amostra é no mínimo 60% da média de ganho de peso do grupo controle negativo, e (c) morrerem no máximo 10% dos animais inoculados com a amostra.

A vacina adsorvida difteria, tétano e pertussis é preparada pela diluição e adsorção em compostos de alumínio de quantidades determinadas de anatoxinas diftérica e tetânica e células inteiras mortas de *B. pertussis*. Uma dose individual humana pode conter, no máximo, 30 e 25 Lf, para os componentes diftérico e tetânico, respectivamente. Para o componente pertussis, a concentração de bactérias deve ser no máximo de 20 UOp/dose. Antes do envase, amostras do produto são submetidas aos controles de esterilidade, pH, formaldeído residual, timerosal, alumínio, toxicidade específica e determinação de atividade imunogênica para cada componente.

O produto é envasado em recipientes adequados, rotulado e submetido aos controles requeridos.

IDENTIFICAÇÃO

Adicionar citrato de sódio à amostra da vacina até que se obtenha uma concentração de 5% a 10% de citrato de sódio. Manter a 37 °C por aproximadamente 16 horas e centrifugar. Utilizar o sobrenadante para identificar os componentes diftérico e tetânico, usando antissoros específicos. Ressuspender o precipitado para identificar o componente pertussis. Outros métodos adequados podem ser utilizados para separação do adjuvante.

Componente diftérico. Proceder conforme descrito em *Identificação* na monografia de *Vacina adsorvida difteria e tétano infantil*.

Componente tetânico. Proceder conforme descrito em *Identificação* na monografia de *Toxoide tetânico adsorvido*.

Componente pertussis

A. Transferir 50 µL da amostra em lâmina de vidro e adicionar o mesmo volume do antissoro polivalente de *B. pertussis*. Homogeneizar a mistura com movimentos circulares, por um minuto, e manter o material em repouso por três minutos. Observar a aglutinação da amostra, no máximo por cinco minutos.

B. A *Determinação da atividade imunogênica* pode ser utilizada.

CARACTERÍSTICAS

pH (5.2.19). Determinar o pH na amostra da vacina. Os limites devem ser determinados pelo histórico no registro do produto.

Determinação de volume (5.1.2). Cumpre o teste.

ENSAIOS FÍSICO-QUÍMICOS

Alumínio. Proceder conforme descrito na monografia de *Vacinas para uso humano*. No máximo 1,25 mg/dose individual humana. É facultada ao produtor a utilização do resultado obtido no produto antes do envase.

Formaldeído residual. Proceder conforme descrito na monografia de *Vacinas para uso humano*. No máximo 200 ppm. É facultada ao produtor a utilização do resultado obtido no produto antes do envase.

Timerosal. Proceder conforme descrito na monografia de *Vacinas para uso humano*. No máximo 200 ppm. É facultada ao produtor a utilização do resultado obtido no produto antes do envase.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Esterilidade. Proceder conforme descrito na monografia de *Vacinas para uso humano*.

Toxicidade específica para o componente pertussis. Cumpre o teste já descrito.

DETERMINAÇÃO DA ATIVIDADE IMUNOGÊNICA

A atividade imunogênica da vacina é determinada para cada um dos componentes. Não existem padrões internacionais de referência para as vacinas combinadas e a atividade de cada componente se expressa em unidades internacionais, mediante a comparação com padrões de referência aferidos por padrões de referência dos componentes.

Componente diftérico. Proceder à determinação de atividade imunogênica, utilizando um dos métodos descritos na monografia de *Vacina adsorvida difteria e tétano infantil*. No mínimo 2 UI/mL (método A). No mínimo 30 UI/dose individual humana (método B). É facultada ao produtor a utilização do resultado obtido no produto antes do envase.

Componente tetânico. Proceder às determinações de atividade imunogênica, utilizando um dos métodos descritos na monografia de *Toxóide tetânico adsorvido*. No mínimo 2 UI/mL (método A). No mínimo 60 UI/dose individual humana (método B). No mínimo 40 UI/dose individual humana (método C). É facultada ao produtor a utilização do resultado obtido no produto antes do envase.

Componente pertussis. A atividade imunogênica é determinada pela avaliação comparativa diante da vacina de referência padronizada contra o padrão internacional para a vacina pertussis. Utilizar camundongos albinos suíços pesando entre 12 g e 16 g, procedentes de grupo homogêneo de linhagem padronizada. Os animais devem ser preferencialmente do mesmo sexo. Para cada diluição da amostra e da vacina de referência utilizar, no mínimo, 16 animais. Para controle da dose desafio, separar grupos de pelo menos 10 camundongos.

Imunização dos animais: efetuar, pelo menos, três diluições seriadas da amostra e da vacina de referência em solução fisiológica tamponada, de modo que a diluição intermediária se aproxime de uma proteção de 50% dos camundongos dos efeitos letais da dose desafio de *B. pertussis*. Sugere-se utilizar fator de diluição 5 (cinco). Inocular, por via intraperitoneal, 0,5 mL das diluições em cada um dos camundongos de cada grupo de imunização. Manter os animais dos grupos controle sem inocular. O intervalo entre a imunização e o desafio é de 14 a 17 dias.

Desafio: reconstituir uma ampola do lote da cepa de *B. pertussis* com solução aquosa contendo peptona de caseína 1% (p/v) e NaCl 0,6% (p/v), pH 7,0 a 7,2. A cepa desafio deve ser capaz de induzir a morte em camundongos após 14 dias de uma inoculação intracerebral, devendo ser rejeitada caso haja morte de mais de 20% dos animais nas primeiras 48 horas.

Semear em tubos de ensaio e placas contendo meio apropriado e incubar entre 35 °C e 37 °C por até 48 horas. Fazer um repique do cultivo em placas e tubos com ágar Bordet-Gengou ou outro meio apropriado e incubar entre 35 °C e 37 °C por 24 horas. Um segundo repique deve ser realizado nas mesmas condições descritas e incubado por 18 horas. Os cultivos obtidos nas placas são utilizados para observar as colônias e identificá-las por soroaglutinação contra antissoro específico para a cepa. Alternativamente, alíquotas da suspensão para o desafio podem ser congeladas e mantidas em nitrogênio líquido e, após o descongelamento e diluição, podem ser utilizadas diretamente como cultivo de desafio. Preparar suspensão, utilizando diluente adequado em que os micro-organismos se mantenham viáveis, de modo a conter 10 UOp/mL, por comparação com o 5º padrão internacional de opacidade. Ajustar a solução de maneira que cada dose desafio contenha 100 a 1000 DL₅₀ (dose letal 50%) em 30 µL e inocular em cada camundongo imunizado, por via intracerebral. Para se obter estimativa da DL₅₀, inocular diluições seriadas da dose desafio, por via intracerebral, em cada um dos grupos controle. Cultivar diluição da dose desafio em meio Bordet-Gengou para determinar o número de unidades formadoras de colônia (UFC). O valor da dose efetiva 50% (DE₅₀) da amostra em teste é determinado, utilizando um método estatístico adequado. O teste é válido se: (a) a faixa de resposta produzida (porcentagem de sobrevivência) estiver entre a maior e a menor diluição utilizada da amostra teste e do padrão; (b) os limites de confiança (P = 0,95) estiverem compreendidos entre 65% e 156% da potência estimada e a análise estatística demonstrar linearidade e paralelismo das curvas dose resposta; (c) a dose de desafio estiver entre 100 e 1000 DL₅₀ e (d) a DL₅₀ contiver no máximo 300 unidades formadoras de colônias. A atividade imunogênica é calculada pela equação:

$$AI = \frac{A}{B} \times C$$

em que

AI = atividade imunogênica em UI/dose individual humana;

A = DE₅₀ da vacina pertussis de referência;

B = DE₅₀ da amostra;

C = UI/dose individual humana da vacina de referência.

A potência deve ser de, no mínimo, 4 UI/dose individual humana e o limite inferior de confiança (P=0,95) estimado não pode ser menor que 2 UI/dose. Se a atividade imunogênica determinada não cumprir com a potência ou com o limite inferior de confiança, o teste pode ser repetido. O produto cumpre os requisitos se a média geométrica ponderada de todos os resultados válidos apresentar potência mínima e limite inferior de confiança (P=0,95) para aprovação. É facultada ao produtor a utilização do resultado obtido no produto antes do envase.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Cumpra o estabelecido na monografia de *Vacinas para uso humano*.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.