

# 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 FEBRE AMARELA (ATENUADA)****Vaccinum febris flavae vivum**

A vacina contra febre amarela é constituída de vírus vivos atenuados e apresentada sob a forma liofilizada. Após a reconstituição com diluente apropriado, tem aspecto de suspensão homogênea, podendo demonstrar coloração devido à presença de indicador de pH.

A produção da vacina é baseada no sistema de lote-semente primário da estirpe 17D, do qual, por meio de passagens em ovos embrionados de galinha SPF (livre de micro-organismos contaminantes), se origina o lote-semente secundário.

Cada lote-semente primário de vírus deve ser submetido aos testes de identificação, agentes adventícios (esterilidade bacteriana e fúngica; micoplasmas e micobactérias), vírus da leucose aviária e inoculação em macacos para verificar viscerotropismo, imunogenicidade e neurotropismo.

Cada lote-semente secundário de vírus deve ser submetido aos testes de identificação, agentes adventícios (inoculação em cobaias e camundongos, esterilidade bacteriana e fúngica, micoplasmas e micobactérias, cultivo celular e vírus aviários), vírus da leucose aviária e inoculação em macacos para verificar viscerotropismo, imunogenicidade e neurotropismo.

A replicação do vírus é realizada em ovos embrionados de galinha, livre de patógenos específicos, ou em cultura de células suscetíveis. Se a produção da vacina ocorrer em ovos embrionados, 2% e, no mínimo, 20 ovos não infectados com a cepa vacinal têm que demonstrar ausência de patógenos específicos para aves.

A suspensão viral é clarificada por método adequado para remoção de resíduos celulares e algumas substâncias estabilizadoras que, comprovadamente, não alteram a eficácia e segurança do produto, podem ser adicionadas. Nenhuma proteína de origem humana pode ser adicionada em qualquer etapa de produção. A suspensão viral ou a mistura de suspensões virais individuais são testadas quanto à identificação, esterilidade bacteriana e fúngica, micoplasmas, micobactérias e concentração viral.

**Testes em cultura de células para outros agentes adventícios.** Inocular 5 mL da amostra dos extratos dos ovos controles em culturas de células de rim de macaco e em fibroblastos de embrião de galinha. Incubar as células em temperatura entre 35 °C e 37° C e observar por 14 dias. Não deve ser evidenciada a presença de quaisquer agentes adventícios e, no mínimo, 80% das culturas celulares devem permanecer viáveis.

**Vírus aviários.** Inocular 0,1 mL dos extratos dos ovos controles pela via alantoica em cada um de 10 ovos SPF embrionados de 9 a 10 dias. Proceder da mesma forma, inoculando no saco vitelino, 10 ovos SPF embrionados de cinco a sete dias. Ao final de sete dias de incubação, pelo menos 80% dos ovos inoculados devem permanecer viáveis, assim como não devem ser evidenciados agentes hemaglutinantes e/ou patologias macroscópicas típicas nos embriões e membranas cório-alantoicas.

Após a formulação, o produto acabado a granel é analisado quanto à esterilidade; concentração de vírus e nitrogênio proteico.

**Conteúdo de nitrogênio proteico (5.3.3.2).** No máximo, 0,25 mg por dose, antes da adição de qualquer estabilizante.

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

Outras informações relativas aos critérios de produção e seus controles estão indicadas na monografia de *Vacinas para uso humano*.

## IDENTIFICAÇÃO

A vacina, quando neutralizada com soro contendo anticorpo específico para o vírus da febre amarela, inibe a formação de unidades formadoras de “plaque” UFP em células suscetíveis conforme descrito em *Doseamento*. Métodos moleculares como, sequenciamento e amplificação de ácido nucleico, podem ser utilizados.

## ENSAIOS FÍSICO-QUÍMICOS

**Umidade residual.** Proceder conforme descrito na monografia de *Vacinas para uso humano*. O limite máximo deve garantir que o produto mantenha sua estabilidade, de acordo com o registro submetido à autoridade regulatória nacional.

## TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

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

**Endotoxinas bacterianas (5.5.2.2).** Cumpre o teste. No máximo 5 UE por dose humana.

**Ovoalbumina residual.** Determinar o teor de ovoalbumina por *Método imunoquímico (5.6)* adequado, utilizando como referência uma preparação padrão de ovoalbumina. A vacina é considerada satisfatória se o conteúdo de ovoalbumina residual for menor ou igual a 5 µg/dose.

## DOSEAMENTO

Uma vacina de referência calibrada em Unidades Internacionais (UI) deve ser utilizada para a determinação do título do inóculo viral e no ensaio de potência da vacina.

Pelo menos três frascos de vacina liofilizada e um de vacina referência são submetidos ao método de unidades formadoras de “plaque” (UFP). Diluir a vacina aplicando-se fator 4 e inocular pelo menos duas diluições em, no mínimo, três orifícios em placa de seis orifícios contendo monocamada de células Vero previamente semeadas. A concentração da linhagem celular pode variar de 100 000 a 300 000 células por mL, conforme o dia de sua utilização. Após adsorção por período de até 90 minutos à temperatura entre 35 °C e 37 °C, em ambiente de CO<sub>2</sub> a 5%, adicionar um meio de cultura contendo agarose ou carboximetilcelulose em concentração adequada. Incubar as placas por cinco a sete dias, à temperatura entre 35 °C e 37°C, em ambiente de CO<sub>2</sub> a 5%. Após o período de incubação, retirar o meio de crescimento, fixar as células com formaldeído e corar com um corante vital.

Calcular a média do número de “plaques” dos frascos da vacina em teste e da vacina de referência, por meio de métodos estatísticos comprovados. Comparar a concentração viral da vacina em teste com aquela da vacina de referência e expressar o resultado em Unidades Internacionais (UI) por dose. A potência mínima deve ser de 3,0 log<sub>10</sub> UI por dose. Para a determinação ser considerada válida, é necessário que: (a) no controle de cultura de células haja monocamada inalterada; (b) a variação de potência entre as três amostras da vacina seja no máximo 0,3 log<sub>10</sub> UI; (c) a potência da vacina de

referência varie no máximo  $0,5 \log_{10}$  UI do seu título estabelecido (d) o número de UFP seja decrescente em relação às diluições crescentes. O ensaio deve ser repetido se não cumprir os requisitos. Outros métodos de ensaio podem ser utilizados, desde que justificados e aprovados pelas autoridades regulatórias nacionais. No entanto, caso a vacina seja dosada pelo método descrito acima, deve cumprir com os requisitos já estabelecidos.

#### TERMOESTABILIDADE

O teste é realizado em paralelo ao *Doseamento*. Incubar, pelo menos, dois frascos de vacina por 14 dias entre 36 °C e 38 °C e analisar conforme descrito em *Doseamento*. A vacina pode perder no máximo  $1 \log_{10}$  UI em relação ao título determinado na amostra conservada em condições adequadas de temperatura. Além disso, ter título no mínimo igual ao especificado para a potência do produto. Cumpra o estabelecido na monografia de *Vacinas para uso humano*.

#### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.