

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 INFLUENZA (FRAGMENTADA, INATIVADA)

Vaccinum influenzae inactivatum ex virorum fragmentis praeparatum

A vacina influenza (fragmentada, inativada) é uma suspensão de antígenos do vírus da gripe composta por diferentes cepas do vírus *influenza*, fracionado e purificado, cuja composição é atualizada a cada ano. É apresentada como suspensão aquosa homogênea e levemente opalescente se estiver adicionada de um adjuvante.

A Organização Mundial de Saúde (OMS) avalia mundialmente as evidências epidemiológicas da influenza e recomenda as cepas que devem compor a vacina.

A produção da vacina é baseada no sistema de lote-semente primário, do qual se origina o lote-semente secundário ou de trabalho por meio de passagens em ovos embrionados de galinha SPF (livre de micro-organismos contaminantes) ou em células suscetíveis. O lote de trabalho deve ser avaliado quanto à esterilidade e micoplasmas. Além disso, a cepa viral tem que demonstrar imunogenicidade adequada e segurança para o ser humano.

A replicação do vírus pode ser realizada por inoculação na cavidade alantoide de ovos embrionados de galinha, livre de patógenos específicos, ou em cultura de células suscetíveis, provenientes de uma criação reconhecidamente sadia. Se a produção da vacina ocorrer em ovos embrionados, 2% e, no mínimo, 20 ovos são separados para controle. Ao final da produção da vacina, estes ovos não-infectados com a cepa vacinal têm que demonstrar ausência de patógenos específicos para aves.

O líquido alantoide é recolhido dos ovos após um período de incubação a uma temperatura que favoreça a replicação de cada cepa viral. As suspensões de cada tipo de vírus são recolhidas e processadas separadamente. Em seguida elas são tratadas por um processo de reconhecida eficácia que permita inativar o vírus sem alterar sua imunogenicidade. O vírus é purificado por centrifugação ou por outro processo estabelecido e, posteriormente, fragmentado por meio de agentes tensoativos adequados. As partículas fragmentadas são adicionadas em suspensão que pode conter um agente antimicrobiano adequado.

As suspensões monovalentes são submetidas aos controles requeridos antes de ser preparado o produto a granel.

Inativação viral. Proceder conforme descrito em *Inativação viral em Testes de segurança biológica*.

Antígeno hemaglutinina. A determinação do teor de hemaglutinina é baseada na reação *in vitro* de antígeno-anticorpo por *Imunodifusão radial simples (5.6)*.

Antígeno neuraminidase. Detectar o tipo de antígeno neuraminidase por métodos enzimáticos ou imunológicos.

Esterilidade (5.5.3.2.1). Cumpre o teste.

Agentes de fragmentação e purificação. Realizar determinação da concentração residual dos agentes de fragmentação e purificação utilizados, por meio de método adequado e validado. O limite máximo deve ser aprovado pela autoridade regulatória nacional no registro do produto.

Quantidades estabelecidas dos produtos monovalentes são misturadas de modo a originar o produto acabado a granel, que só poderá ser envasado quando aprovado nos testes de controle de qualidade.

Esterilidade (5.5.3.2.1). Cumpre o teste.

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

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

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

IDENTIFICAÇÃO

Proceder ao ensaio de *Imunodifusão radial simples* ou outro *Método imunoquímico (5.6)*, utilizando soros específicos dos componentes virais.

CARACTERÍSTICAS

pH (5.2.19). Cumpre o teste. Os limites devem ser determinados pelo histórico no registro do produto.

Determinação de volume (5.1.2). Cumpre o teste.

ENSAIOS FÍSICO-QUÍMICOS

Proteína total (5.3.3.2). Cumpre o teste. No máximo 100 µg por cepa viral e 300 µg por dose humana. É facultada ao produtor a utilização do resultado obtido no produto antes do envase.

Timerosal. Proceder conforme descrito na monografia *Vacinas para uso humano*. O limite deve ser determinado pelo histórico da eficácia no registro do produto e não pode ultrapassar 115% do valor declarado na composição da vacina. É facultada ao produtor a utilização do resultado obtido no produto antes do envase.

Agente de inativação. Realizar determinação da concentração residual do agente de inativação viral por meio de método adequado e validado. Se forem utilizadas soluções de formaldeído ou betapropiolactona, os limites máximos devem ser de, respectivamente, 200 ppm e 0,1% (v/v). É facultada ao produtor a utilização do resultado obtido no produto antes do envase.

Adjuvante. Determinar o teor da substância utilizada como adjuvante por método validado e aprovado pela Autoridade Regulatória Nacional. A concentração deve estar na faixa que se demonstrou ser efetiva em estudos clínicos. É facultada ao produtor a utilização do resultado obtido no produto antes do envase.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Esterilidade (5.5.3.2.1). Cumpre o teste.

Endotoxinas bacterianas (5.5.2.2). Cumpre o teste. No máximo 100 UE por dose humana.

Ovoalbumina. Determinar o teor de ovoalbumina por *Método imunoquímico (5.6)* adequado, utilizando como referência uma preparação padrão de ovoalbumina. No máximo 1µg por dose humana. É facultada ao produtor a utilização do resultado obtido no produto antes dos envase.

Inativação viral. Inocular 0,2 mL da amostra na cavidade alantoide de cada um de, pelo menos, 10 ovos embrionados de galinha. Após incubação à temperatura 33-37 °C por 3 dias, pelo menos 80% dos embriões devem sobreviver. Coletar de cada ovo contendo embrião sobrevivente cerca de 1,0 mL de líquido alantoide e misturá-los. Inocular 0,2 mL da mistura em cada um de 10 ovos embrionados e incubar a 33-37 °C por 3 dias. Coletar cerca de 1 mL do líquido alantoide de cada ovo e realizar individualmente um teste de hemaglutinação para detectar hemaglutininas decorrentes de crescimento viral. Não deve haver reação positiva no líquido alantoide em qualquer uma das séries de diluição.

DOSEAMENTO

Conteúdo de hemaglutinina. A determinação do teor de hemaglutinina é baseada na reação *in vitro* de antígeno-anticorpo por *Imunodifusão radial simples* (5.6).

Preparar um gel de ágar a 1% (p/v) contendo soro anti-hemaglutinina específico para a cepa em teste e distribuir 27 mL em uma placa de vidro ou em filme plástico com superfície hidrofílica de 12 cm x 12 cm. Após pelo menos duas horas à temperatura de 2 °C a 8 °C em câmara úmida, perfurar no gel 49 cavidades equidistantes de 4 mm de diâmetro.

Tratar a amostra em teste e a hemaglutinina de referência com detergente zwitteriônico, sob agitação, por 30 minutos. Preparar uma série de três diluições, em triplicata, da hemaglutinina de referência e da amostra em teste. Preencher aleatoriamente os orifícios com 20 µL das soluções de antígeno e da amostra em teste. Incubar em câmara úmida à temperatura de 20 °C a 25 °C por 16 a 20 horas, sobre uma superfície perfeitamente nivelada. Lavar com solução de cloreto de sódio a 0,9% (p/v) e secar as placas. Proceder à coloração com azul de Coomassie a 0,15% (p/v) ou com outro corante adequado. Medir os diâmetros perpendiculares dos halos de precipitação para cada um dos orifícios com o auxílio de lupa graduada ou outro método adequado. Calcular o teor de hemaglutinina pela comparação entre as curvas do diâmetro médio para cada diluição da amostra em teste e do antígeno de referência, utilizando método de regressão múltipla ou outro método estatístico adequado. No mínimo 15 µg.

O teste será considerado válido se o intervalo de confiança ($P = 0,95$) estiver compreendido entre 80 e 125% da concentração de hemaglutinina estimada para cada cepa. O limite inferior do intervalo de confiança ($P = 0,95$) é, no mínimo, 80% da concentração nominal declarada para cada cepa.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

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

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.