

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 MENINGOCÓCICA C (CONJUGADA)

Vaccinum meningococcale classis C conjugatum

A vacina meningocócica grupo C (conjugada) é uma preparação líquida ou liofilizada de polissacarídeo capsular, obtido a partir de uma cepa adequada de *Neisseria meningitidis* grupo C, covalentemente ligado a uma proteína carreadora.

O polissacarídeo meningocócico grupo C consiste de unidades repetidas de ácidos siálicos, parcialmente *O*-acetilado ou *O*-desacetilado, ligadas com pontes glicosídicas $2\alpha \rightarrow 9$. A proteína carreadora, quando conjugada ao polissacarídeo meningocócico grupo C, é capaz de induzir uma resposta imune dependente de célula-T. A vacina pode conter um adjuvante.

A produção do polissacarídeo meningocócico grupo C é baseada no sistema de lote semente, que é uma quantidade de ampolas contendo *N. meningitidis* grupo C liofilizado, de composição uniforme, obtido a partir de uma cepa liofilizada de procedência conhecida. Os meios de cultura utilizados para preservar a viabilidade da cepa liofilizada não devem ser constituídos de proteínas de origem animal. A pureza da cultura deve ser avaliada pela morfologia das colônias, exame microscópico, inoculação da amostra em meios de cultivo adequados e aglutinação da cultura com antissoros específicos.

A *N. meningitidis* grupo C é cultivada em um meio líquido adequado, que não contém polissacarídeos de alto peso. A cultura pode ser inativada por calor e filtrada antes da precipitação do polissacarídeo. O precipitado é purificado por métodos adequados para a remoção de ácidos nucleicos, proteínas e lipopolissacarídeos; a etapa final de purificação deve consistir de uma precipitação com álcool etílico, podendo também ser incluída uma etapa de *O*-desacetilação. As substâncias voláteis no polissacarídeo purificado, inclusive água, são determinadas por termogravimetria ou outro método adequado. O valor é utilizado para o cálculo dos resultados de outros testes com referência à substância dessecada.

Somente os polissacarídeos meningocócicos grupo C que cumprirem os requisitos a seguir podem ser utilizados na formulação da vacina produto à granel.

Identificação. O polissacarídeo meningocócico grupo C é identificado por um *Método imunoquímico* (5.6) ou outro método adequado, como espectrometria por ressonância magnética nuclear ^1H .

Proteína. Proceder conforme descrito na monografia de *Vacina meningocócica ACWY (polissacarídica)*. No máximo 1,0% de proteína na substância seca.

Ácido nucleico. Proceder conforme descrito na monografia de *Vacina meningocócica ACWY (polissacarídica)*. No máximo 1,0% por grama de polissacarídeo, calculado com referência à substância seca.

Distribuição por tamanho molecular. A porcentagem de polissacarídeo eluído antes de um dado valor K_d (coeficiente de distribuição) ou dentro de uma faixa de valores K_d , é determinada por *Cromatografia a líquido de alta eficiência* (5.2.17.4) de exclusão por tamanho. Um valor aceitável é estabelecido especificamente para o produto e cada lote do polissacarídeo meningocócico grupo C deve estar de acordo com esse limite.

Grupos *O*-acetil. Proceder conforme descrito na monografia de *Vacina meningocócica ACWY (polissacarídica)*. Um valor aceitável é estabelecido para cada produto e cada lote do polissacarídeo meningocócico grupo C deve estar de acordo com este limite.

Ácido siálico. Proceder conforme descrito na monografia de *Vacina meningocócica ACWY (polissacarídica)*. No mínimo 0,800 g de ácido siálico por grama de polissacarídeo meningocócico grupo C.

Reagentes residuais. Quando for relevante, devem ser realizados testes para determinar resíduos de reagentes utilizados durante a inativação e a purificação. Um valor aceitável para cada reagente é estabelecido especificamente para o produto e cada lote de polissacarídeo meningocócico grupo C deve estar de acordo com este limite. Caso os métodos para remoção de um reagente residual tenham sido validados, o teste no polissacarídeo meningocócico grupo C pode ser omitido.

Endotoxinas bacterianas (5.5.2.2). No máximo 100 UE/ μ g de polissacarídeo meningocócico grupo C.

PROTEÍNA CARREADORA

A proteína carreadora, quando conjugada ao polissacarídeo meningocócico grupo C, deve ser capaz de induzir uma atividade imunogênica adequada. A anatoxina tetânica ou a proteína diftérica CRM 197 são aprovadas para a conjugação. As proteínas carreadoras são produzidas por meio da cultura dos respectivos micro-organismos, na qual é verificada a pureza bacteriana. O cultivo pode ser inativado e a proteína carreadora é purificada por métodos adequados. A proteína carreadora a ser utilizada no preparo do conjugado deve cumprir com os seguintes requisitos. Os micro-organismos utilizados para a produção da proteína carreadora devem ser cultivados em meios de cultura livres de substâncias que possam causar reações tóxicas ou alergênicas ao ser humano. Caso algum componente de origem animal for utilizado no preparo ou preservação do lote semente, ou no processo produtivo, deve cumprir com as exigências estipuladas pela autoridade regulatória nacional.

Identificação. A proteína carreadora é identificada sorologicamente por um *Método imunoquímico (5.6)* adequado. Os métodos físico-químicos que podem ser utilizados para caracterizar a proteína incluem SDS-PAGE; focalização isoeletrica; CLAE; análise de aminoácidos; sequência de aminoácidos; difração circular; espectroscopia de fluorescência; mapeamento de peptídeo e espectrometria de massa.

Anatoxina tetânica. A anatoxina tetânica é produzida como descrito na monografia de *Toxoide tetânico adsorvido*. Cumpre com os requisitos para anatoxina tetânica purificada, exceto para o teste de esterilidade, o qual não é requerido. O produto apresenta pureza antigênica de, no mínimo, 1500 Lf/mg de nitrogênio proteico.

Proteína diftérica CRM 197. Contém, no mínimo, 90% de proteína diftérica CRM 197, determinada por um método adequado. Alguns testes devem ser realizados, para validação ou rotineiramente, para demonstrar ausência de toxicidade no produto.

O polissacarídeo meningocócico grupo C é modificado quimicamente, sendo parcialmente despolimerizado antes ou durante o procedimento. O conjugado é obtido pela ligação covalente do oligossacarídeo meningocócico grupo C ativado e a proteína carreadora e deve ser submetido aos seguintes controles.

Concentração de sacarídeo. O teor de sacarídeo é determinado por um teste validado adequado, como o ensaio *Ácido siálico*, conforme descrito na monografia de *Vacina meningocócica ACWY (polissacarídica)*, e *Cromatografia líquida de troca aniônica com detecção amperométrica pulsada (5.2.17.3)*.

Proteína. O conteúdo de proteína deve ser determinado por um método validado e aprovado pela autoridade regulatória nacional. Um valor aceitável é estabelecido para cada produto e cada lote de conjugado a granel deve estar de acordo com esse limite.

Razão polissacarídeo/proteína. Quociente entre concentração de polissacarídeo e concentração proteica. Para cada conjugado, a relação deve estar de acordo com a faixa aprovada pela autoridade regulatória nacional.

Distribuição por peso molecular. A porcentagem de polissacarídeo eluído antes de um dado valor Kd ou dentro de uma faixa de valores Kd, é determinada por *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)* de exclusão por tamanho. Um valor aceitável é estabelecido especificamente para o produto e cada lote de conjugado a granel de polissacarídeo deve estar de acordo com este limite.

Polissacarídeo livre. A concentração de polissacarídeo livre é determinada após a remoção do conjugado, por cromatografias de troca iônica, exclusão por tamanho ou hidrofóbica, ultrafiltração, *Ensaio imunoquímico (5.6)* ou outros métodos validados. Um valor aceitável é estabelecido para cada produto e cada lote de conjugado a granel deve estar de acordo com este limite.

Proteína livre. A concentração pode ser determinada diretamente por um método adequado ou por derivação, por meio do cálculo dos resultados de outros testes. O valor deve estar dentro dos limites aprovados para cada produto.

Reagentes residuais. A remoção de reagentes residuais, como cianeto, é confirmada por testes adequados ou por validação do processo.

Esterilidade (5.5.3.2.1). Cumpre o teste. Utilizar para cada meio de cultivo 10 mL ou o equivalente a 100 doses, o que for menor.

No preparo da vacina produto acabado a granel podem ser adicionados um adjuvante, um conservante e um estabilizador, antes da diluição final com diluente adequado. Antes do envase, as amostras do produto devem ser submetidas aos testes de *Esterilidade e Timerosal*.

O produto é envasado em recipientes adequados e, se for o caso, liofilizado, rotulado e submetido aos controles requeridos.

IDENTIFICAÇÃO

O teste de identidade deve ser realizado por um *Método imunoquímico (5.6)* aprovado, utilizando anticorpos específicos para o polissacarídeo purificado.

CARACTERÍSTICAS

pH (5.2.19). Determinar o pH na amostra da vacina ou, no caso do componente liofilizado, o pH deve ser determinado após a reconstituição com o diluente adequado. Os limites devem ser determinados pelo histórico no registro do produto.

Determinação de volume (5.1.2). Cumpre o teste.

ENSAIOS FÍSICO-QUÍMICOS

Umidade residual. Proceder conforme descrito na monografia de *Vacinas para uso humano*. No máximo 3%.

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.

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.

Polissacarídeo livre. A concentração de polissacarídeo livre é determinada após a remoção do conjugado por cromatografias de troca iônica, exclusão por tamanho ou hidrofóbica, ultrafiltração, *Método imunológico (5.6)* ou outros métodos validados. Um valor aceitável consistente com imunogenicidade adequada, conforme descrito em estudos clínicos, é estabelecido para cada produto e cada lote final deve estar de acordo com este limite.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Esterilidade (5.5.3.2.1). Cumpre o teste.

Endotoxinas bacterianas (5.5.2.2). Cumpre o teste. No máximo 25 UE por dose humana.

DOSEAMENTO

Concentração de sacarídeo. Determinar a concentração de polissacarídeo por meio do ensaio *Ácido siálico*, conforme descrito na monografia de *Vacina meningocócica ACWY (polissacarídica)*, ou por *Cromatografia líquida de troca aniônica com detecção amperométrica pulsada (5.2.17.3)*. No mínimo 80% da concentração de polissacarídeo do grupo C declarada no rótulo.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

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

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.