

# 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

## **VACINAS PARA USO HUMANO**

### **Vaccina ad usum humanum**

As vacinas para uso humano são medicamentos, via de regra, de caráter profilático, capazes de induzir imunidade específica diante de um agente infeccioso. Sua eficácia e segurança devem ser comprovadas por meio de estudos aprovados pela autoridade nacional de controle de qualidade.

As vacinas podem ser constituídas por micro-organismos inativados, micro-organismos atenuados, substâncias por eles produzidas e frações antigênicas. Os métodos empregados para preparação de vacinas dependem de cada tipo de produto e devem obedecer normas de boas práticas de fabricação de produtos farmacêuticos.

Durante os processos de produção das vacinas, algumas substâncias, como estabilizantes, adjuvantes e conservantes, podem ser adicionadas. No produto final, concentrações muito baixas de antibióticos são permitidas, com exceção de estreptomicina e de penicilina e seus derivados. Se soro de origem animal for utilizado no processo de produção, o produto final não pode ter mais que 50 ng/dose de proteínas derivadas do soro. Pode empregar albumina humana, desde que comprovada a ausência de anticorpos para hepatite B, hepatite C e HIV 1 e 2.

#### **VACINAS BACTERIANAS**

As vacinas bacterianas são produzidas em meios líquidos ou sólidos, utilizando cepas adequadas de bactérias inativadas, bactérias atenuadas (vivas) ou seus componentes antigênicos. Apresentam-se sob a forma de um líquido incolor ou com diferentes graus de opacidade ou liofilizadas.

Para a preparação dessas vacinas podem ser utilizadas tanto a totalidade dos micro-organismos cultivados em meios de cultura adequados, quanto frações desses agentes microbianos. As vacinas inativadas devem ser preparadas por métodos físicos ou químicos, que não destruam sua capacidade antigênica, enquanto vacinas de bactérias vivas são produzidas com cepas atenuadas, capazes de induzir imunidade diante de micro-organismo da mesma espécie ou de espécie antigenicamente relacionada.

#### **TOXOIDES BACTERIANOS**

Os toxoides bacterianos são toxinas destoxificadas por tratamentos físico-químicos, que apesar de perderem sua capacidade tóxica, mantêm a atividade imunogênica. A produção se baseia no sistema de lote-semente de cepas de micro-organismos específicos, cultivados em meios de cultura livres de substâncias que possam causar efeitos tóxicos, alérgicos e outras reações indesejáveis ao ser humano.

Os toxoides podem ser apresentados sob a forma líquida ou liofilizada e, em ambos os casos, podem ser purificados ou adsorvidos. Os adsorvidos se apresentam sob a forma de suspensão opalescente de coloração branca ou ligeiramente acastanhada e podem formar sedimento no fundo do recipiente de envase.

#### **VACINAS VIRAIS**

As vacinas virais consistem em suspensão de vírus atenuados, inativados ou frações deles, podendo apresentar-se sob a forma liofilizada ou suspensão. Concentrações muito baixas de antibióticos

podem estar presentes, exceto estreptomicina, penicilina e seus derivados. O produto pode conter, no máximo, 50 ng/dose de proteínas derivadas do soro de origem animal. Pode empregar albumina humana, desde que comprovada a ausência de anticorpos para hepatite B, hepatite C e HIV 1 e 2.

A produção da vacina é baseada no sistema de lote-semente e a cepa de vírus utilizada deve demonstrar imunogenicidade adequada, bem como ser segura ao ser humano. A replicação da cepa viral vacinal é obtida em sistema hospedeiro (animais, embriões de aves ou cultura de células) apropriado e as metodologias de produção estão indicadas nas monografias de cada produto.

No caso de utilização de cultura de células de mamíferos para replicação do vírus vacinal, separar para controle 5% ou 500 mL, o que for maior em volume. Ao final da produção da vacina, essas culturas de células não podem apresentar efeito citopatogênico (ECP). Além disso, alíquotas do meio de crescimento são inoculadas em meios de cultura apropriados, a fim de comprovar ausência de micro-organismos contaminantes (fungos, bactérias e micoplasmas). As células devem demonstrar, também, ausência de outros agentes contaminantes, principalmente vírus provenientes da espécie animal da qual a cultura de célula foi derivada, por meio de ensaio de hemadsorção com hemácias de cobaias e inoculação em culturas de células, animais de laboratório e ovos embrionados.

Caso a cultura de célula utilizada seja de linhagem primária de embrião de aves, além dos controles mencionados no parágrafo anterior, as granjas fornecedoras dos ovos devem demonstrar condições adequadas de produção em ambientes isentos de patógenos específicos. Regularmente, as aves são monitoradas quanto a infecções causadas por retrovírus, vírus de Newcastle, vírus parainfluenza, vírus da varíola, vírus da encefalomielite, vírus da laringotraqueíte, vírus da reticuloendoteliose, vírus de Marek, adenovírus, vírus influenza, micobactérias, *Haemophilus paragallinarum*, *Salmonella gallinarum*, *Salmonella pullorum*, *Mycoplasma gallisepticum*, *Mycoplasma synoviae* dentre outros agentes patogênicos de aves.

No caso da cultura de célula utilizada ser de linhagem primária de rim de coelho (*Oryctolagus cuniculus*), além dos controles mencionados no terceiro parágrafo, os coelhos devem ser criados em condições adequadas de controle microbiológico e monitorados regularmente quanto a infecções causadas por fungos, bactérias e vírus, como: coccidiose, mixomatose, varíola, fibromatose, herpesvírus, tuberculose, *Nosema cuniculi*, toxoplasmose, dentre outras infecções causadas por micro-organismos que ocorrem naturalmente em coelhos. Enquanto que, para utilização de cultura de células de linhagem primária de rim de macaco, os animais têm que ser saudáveis e nunca terem sido utilizados para outras finalidades. Os animais, antes de terem seus rins retirados, devem ser mantidos em quarentena por período de, no mínimo, seis semanas e demonstrar estar livres de anticorpos para o vírus B (*herpes vírus*) e para o vírus da imunodeficiência.

Se são utilizadas células diploides humanas ou células de linhagem contínua, elas têm que ser procedentes de um banco de células certificado pela autoridade do controle nacional e demonstrar ausência de micro-organismos contaminantes, conforme descrito no terceiro parágrafo. Não podem ser tumorogênicas e são identificadas quanto à espécie de origem. O número de passagens das células diploides humanas não pode ultrapassar a dois terços de seu número máximo de passagem e seu cariótipo tem que ser normal. Quando a vacina é produzida em células de linhagem contínua, o “pool” de vírus deve ser purificado por um processo que comprove que no produto final o ADN residual é inferior a 100 pg por dose.

O soro e a tripsina empregados no preparo da cultura de célula devem ser isentos de micro-organismos contaminantes (bactérias, fungos, micoplasmas e vírus). Além disso, o soro deve ser procedente de rebanhos com certificados de ausência de encefalopatia espongiiforme bovina.

## VACINAS COMBINADAS

As vacinas combinadas constituem-se de mistura de dois ou mais antígenos diferentes e podem ser apresentadas sob a forma liofilizada ou de suspensão. Estes imunobiológicos podem possuir, em sua formulação, micro-organismos atenuados, micro-organismos inativados, substâncias produzidas por eles e frações antigênicas. O processo de produção e controle da qualidade deve obedecer ao mencionado na monografia específica de cada produto presente nesta vacina.

## IDENTIFICAÇÃO

Proceder conforme descrito na monografia específica.

## CARACTERÍSTICAS

Proceder conforme descrito na monografia específica.

## ENSAIOS FÍSICO-QUÍMICOS

### Alumínio

**A.** Proceder conforme descrito em *Espectrometria de absorção no visível (5.2.14)*.

*Tampão acetato*: dissolver 27,5 g de acetato de amônio em 50 mL de água purificada e adicionar 0,5 mL de ácido clorídrico a 25% (p/v). Completar o volume para 100 mL com água purificada.

*Tampão carbonato*: dissolver 20 g de carbonato de amônio em 20 mL de solução diluída de amônia (diluir 17,5 mL de hidróxido de amônio a 10% (p/v) com 32,5 mL de água purificada) e completar o volume para 100 mL com água purificada.

Transferir para balão de Kjeldahl, 1 mL da amostra e adicionar 2 mL de ácido nítrico. Digerir a mistura até que a solução fique límpida. Transferir para balão volumétrico de 25 mL e completar o volume com *Tampão acetato*. Transferir 2 mL desta solução para balão volumétrico de 50 mL e adicionar 2 mL de solução recém-preparada de ácido tioglicólico a 1% (v/v). Deixar em repouso por dois minutos, adicionar 15 mL do reagente de aluminon e aquecer em banho-maria (100 °C) por 15 minutos. Resfriar, adicionar 10 mL de *Tampão carbonato* e completar o volume com água purificada. Preparar branco contendo água no lugar da amostra. As leituras da amostra e dos padrões são realizadas em espectrofotômetro no comprimento de onda de 530 nm, utilizando o branco para ajuste do zero. Calcular a concentração de alumínio (III) na amostra, por interpolação gráfica ou regressão linear. O resultado deve ser expresso em mg de alumínio (III) por dose.

**B.** Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção atômica (5.2.13.1)*. Transferir para balão de Kjeldahl, 2 mL da amostra e adicionar 4 mL de ácido nítrico. Digerir a mistura até que a solução fique límpida. Transferir para balão volumétrico de 25 mL e completar o volume com água purificada. Em paralelo, preparar branco contendo água purificada no lugar da amostra e curva de calibração de alumínio com as concentrações de 20, 40, 60 e 80 ppm. Adicionar à amostra, às soluções para a curva de calibração e ao branco, determinada quantidade de supressor de ionização, de modo a conter, no final, concentração de 2000 ppm de potássio. Determinar a concentração de alumínio (III) na amostra, em espectrofotômetro de absorção atômica no comprimento de onda de 309,3 nm,

abertura da fenda 0,2 nm, corrente da lâmpada para alumínio de 10 mA e chama de óxido nitroso/acetileno.

**Fenol.** Diluir a amostra de modo que a concentração de fenol esteja entre 5 ppm e 30 ppm. Adicionar 5 mL de tampão borato pH 9,0, 5 mL da solução de 4-aminoantipirina a 0,1% (p/v) e 5 mL de solução aquosa de ferricianeto de potássio a 5% (p/v). Em paralelo, preparar branco e curva de calibração de fenol com concentrações variando de 5 ppm a 30 ppm. Proceder às leituras das absorvâncias da amostra e dos padrões no comprimento de onda de 546 nm, 10 minutos após o término da reação, utilizando o branco para zerar o aparelho. Utilizar a leitura dos padrões para construir a curva de calibração. Determinar a concentração de fenol na amostra por interpolação gráfica ou regressão linear. É facultada ao produtor a utilização do resultado obtido no produto antes do envase.

**Formaldeído residual.** Adicionar a 1 mL da amostra, lentamente e com agitação, 3 mL de ácido tricloroacético a 2,5% (v/v). Deixar em repouso por cinco minutos, centrifugar a 2000 g por 10 minutos e transferir o sobrenadante para tubo de ensaio. Em paralelo, preparar curva de calibração de formaldeído com as concentrações de 2,5, 5, 7,5 e 10 mL/mL, sendo o volume de 4 mL/tubo. Preparar branco contendo água purificada no lugar da amostra. Adicionar 4 mL de reagente de Hantzsch a cada um dos seis tubos de ensaio preparados anteriormente, deixar em banho-maria a 58 °C por cinco minutos e resfriar. Realizar, imediatamente, as leituras de absorvâncias da amostra e dos padrões, no comprimento de onda de 412 nm, utilizando o branco para zerar o aparelho. As leituras dos padrões são utilizadas para construção da curva de calibração. A concentração de formaldeído residual na amostra é determinada por interpolação gráfica ou regressão linear.

**Nitrogênio proteico (5.3.3.2).** Cumpre o teste.

### Timerosal

*Empregar um dos métodos a seguir.*

**A.** Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no visível (5.2.14)*. Após rigorosa homogeneização da amostra, transferir 1 mL, em duplicata, para béqueres e adicionar 3 mL de água purificada (diluição 1:4), em seguida tomar 1 mL dessa solução e transferir para um tubo de digestão. Adicionar 1 mL de água purificada e 2 mL de uma mistura de igual volume de ácido sulfúrico R e ácido nítrico R. Levar a mistura à ebulição por 10 minutos. Resfriar. Adicionar 10 mL de água purificada e 2 mL de cloridrato de hidroxilamina a 50% (p/v). Levar novamente à ebulição por um minuto, resfriar e transferir o líquido para funil de separação, filtrando através de algodão. Lavar o tubo com 70 mL de água purificada e transferir da mesma maneira para o funil de separação. Adicionar 10 mL da solução de ditizona (1:7), agitar vigorosamente por um minuto. Deixar em repouso por um minuto, filtrar em algodão e recolher a fase orgânica (clorofórmica) em erlenmeyer. Proceder imediatamente a leitura do filtrado em espectrofotômetro a 490 nm. Preparo dos padrões e curva de calibração: Preparar uma solução estoque de timerosal (1200 µg/mL em timerosal ou 600 µg/mL em mercúrio). A partir desta solução, preparar as soluções padrão em balões volumétricos de 100 mL. Estabelecer a curva de calibração com concentrações de 6 µg Hg/mL a 24 µg Hg/mL. Após o preparo das soluções padrão, proceder como descrito para a amostra. O branco é preparado utilizando-se 2 mL de água purificada no lugar da amostra. Utilizar a leitura dos padrões para fazer uma curva de calibração e determinar a concentração de timerosal na amostra por interpolação gráfica ou regressão linear.

**B.** Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção atômica (5.2.13.1)*. Transferir, quantitativamente, 1 mL da amostra para balão volumétrico de 50 mL, adicionar 0,5 mL de ácido nítrico e completar o volume com água purificada. Preparar branco com água purificada. A partir de solução estoque de 1000 ppm de Hg, preparar um padrão intermediário de 1 ppm de Hg e deste retirar



alíquotas diferentes, de acordo com o intervalo de trabalho, transferindo-as para as células de reação, contendo solução de permanganato de potássio. Determinar a absorvância a 253,6 nm por vapor frio, em espectrofotômetro de absorção atômica, utilizando nitrogênio como gás de arraste.

**Umidade residual.** Transferir para pesa-filtro, previamente dessecado e tarado, 80 mg da amostra. Manter a amostra por três horas em atmosfera de pentóxido de fósforo anidro, sob pressão não superior a 5 mm de mercúrio, à temperatura de 60 °C. O pesa-filtro é resfriado por 20 minutos em dessecador contendo sílica-gel e imediatamente pesado. A etapa de aquecimento e resfriamento é repetida até obtenção de peso constante. O valor da umidade residual é a média do percentual de perda de peso de, não menos, que três avaliações da amostra. O método volumétrico para *Determinação de água (5.2.20.1)*, também pode ser utilizado.

#### TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Endotoxinas bacterianas.** Proceder conforme descrito na monografia específica.

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

**Pirogênios.** Proceder conforme descrito na monografia específica.

#### DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito na monografia específica.

#### TERMOESTABILIDADE

Proceder conforme descrito na monografia específica.

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

A temperatura e o prazo de validade são indicados pelo fabricante da vacina, tendo como base evidências experimentais aprovadas pela autoridade regulatória nacional.

#### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.