

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

SORO ANTIRRÁBICO

soro antirrábico; 09984

O soro antirrábico é uma solução que contém imunoglobulinas específicas purificadas, obtidas a partir de plasma de animais hiperimunizados contra o vírus da raiva. Na imunização dos animais são utilizadas cepas de vírus fixo inativado ou não, replicadas em cultivo de células distintas daquelas utilizadas na preparação da vacina raiva (inativada) de uso humano. Cumpre as especificações e controles prescritos na monografia de *Soros hiperimunes para uso humano*. Contém, em cada mililitro, no mínimo, 200 UI.

IDENTIFICAÇÃO

Os métodos de *Doseamento* podem ser utilizados.

CARACTERÍSTICAS

Proceder conforme descrito em *Características* da monografia *Soros hiperimunes para uso humano*.

ENSAIOS FÍSICO-QUÍMICOS

Proceder conforme descrito em *Ensaio físico-químico* da monografia *Soros hiperimunes para uso humano*.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Proceder conforme descrito em *Testes de segurança biológica* da monografia *Soros hiperimunes para uso humano*.

DOSEAMENTO

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

A. Método de soroneutralização em camundongos.

Com o ensaio de potência da amostra tem-se como objetivo determinar a dose neutralizante necessária (Dose Efetiva 50%) para proteger camundongos contra os efeitos letais de uma dose desafio de vírus rábico. Para avaliação comparativa da potência da amostra, utiliza-se soro equino liofilizado de referência, aferido em unidades internacionais, pelo soro padrão internacional distribuído pela Organização Mundial da Saúde.

Vírus desafio: cepa CVS (challenge virus standard), de Dose Letal 50% (DL₅₀) conhecida.

Determinação da DL₅₀: efetuar diluições decimais seriais de vírus com solução de água destilada contendo 2% (v/v) de soro normal de origem animal ou 0,75% (p/v) de albumina bovina. Homogeneizar e inocular, por via intracerebral, um volume de 30 µL de cada diluição em grupos de,

no mínimo, 10 camundongos albinos suíços de 10 g a 15 g. Observar os animais durante 14 dias. Calcular a DL_{50} por método estatisticamente comprovado, utilizando o número em cada grupo que morrer ou desenvolver sintomas de raiva, entre o 5º e 14º dias. A faixa de resposta produzida (porcentagem de mortes) deve estar entre a maior e a menor diluição utilizada, formando a curva de regressão, que deve apresentar uma relação linear.

Determinação da potência do soro: efetuar diluições seriadas da amostra, com o mesmo diluente descrito na *Determinação da DL_{50}* , utilizando fator de diluição constante, não superior a 2, até que seja atingida diluição em que, supostamente, não haja neutralização. Transferir para tubos de ensaio um volume constante de cada uma das quatro últimas diluições. Preparar diluição do *Vírus desafio*, para que contenha 100 DL_{50} a 500 DL_{50} iniciais, utilizar o mesmo diluente. Adicionar em cada um dos quatro tubos, já contendo soro, o mesmo volume da diluição de desafio, de maneira que sejam obtidas diluições dobradas de vírus, que contenha 50 DL_{50} a 250 DL_{50} da amostra em teste. Homogeneizar as misturas. Proceder de maneira idêntica para o soro de referência. Paralelamente, para determinar o número real de DL_{50} utilizado como desafio, preparar quatro diluições decimais sucessivas com o mesmo diluente, a partir da diluição utilizada como desafio. Distribuir um volume constante de diluente em cada um de quatro tubos de ensaio e transferir para os mesmos, iniciando pela diluição desafio, o mesmo volume de cada uma das diluições seriadas de vírus. Homogeneizar, obtendo diluições dobradas do vírus desafio. Incubar as misturas de soros mais vírus e vírus mais diluente em banho-maria a $(37 \pm 0,5) ^\circ\text{C}$, durante 90 minutos. Inocular, por via intracerebral, um volume de 30 μL de cada mistura, em grupos de, pelo menos, oito camundongos albinos suíços de 10 g a 15 g. Observar os animais de cada grupo durante 14 dias e registrar o número de animais que morreram ou apresentaram sintomas de raiva, no período de 5 a 14 dias após o desafio.

Calcular as Doses Efetivas 50% (DE_{50}) da amostra e do soro de referência, assim como a DL_{50} do vírus desafio, por método estatisticamente validado. A faixa de resposta produzida (porcentagem de sobrevivência) deve estar entre a maior e a menor diluição utilizada na amostra teste e padrão, formando a curva de regressão, que deve apresentar uma relação linear. A potência é determinada segundo a expressão:

$$\text{Potência} \left| \frac{\text{UI}}{\text{mL}} \right| = \frac{DE_{50} \text{ da amostra em teste} \times \text{conc. em } \frac{\text{UI}}{\text{mL}} \text{ do soro de referência}}{DE_{50} \text{ do soro de referência}}$$

A potência estimada deve ser de, no mínimo, 200 UI/mL e os limites de confiança não devem estar abaixo de 25% ou acima de 400% da atividade determinada.

B. Método de soroneutralização de vírus rábico em células BHK₂₁.

Pré-diluir os soros de referência e amostra teste para a concentração aproximada de 1 UI/mL e fazer diluições em série na razão 2, usando meio Eagle-MEM com 2,5% de soro fetal bovino. Colocar 50 μL de cada uma dessas diluições em microplaca de poliestireno de 96 orifícios e adicionar o mesmo volume de uma diluição de vírus fixo CVS-11 em células BHK₂₁, de forma a obter de 30 a 300 doses formadoras de focos fluorescentes 50% (DFF_{50}) após a mistura com os soros. Na mesma placa fazer uma titulação do vírus CVS-11 com quatro diluições seriadas na base 10, sendo a primeira igual à diluição adicionada aos soros teste e de referência. Incubar a microplaca com as misturas de soro e vírus em estufa com 5% de CO_2 a 37 $^\circ\text{C}$ durante 90 minutos. Em seguida, adicionar a cada orifício 100 μL de uma suspensão contendo $3,7 \times 10^4$ células BHK₂₁ em meio Eagle MEM com 2,5% de soro fetal bovino. Em dois orifícios colocar apenas o meio de cultura e as células para controle das mesmas. Incubar novamente a microplaca a 37 $^\circ\text{C}$ em estufa com 5% de CO_2 durante 22 horas. Lavar as células com solução salina tamponada com fosfatos pH 8,0 e fixá-las com acetona a 80% resfriada a -20 $^\circ\text{C}$ por 15 minutos. Adicionar uma imunoglobulina antinucleocapsídeo rábico conjugada com

isotiocianato de fluoresceína e manter a 37 °C durante 30 minutos. Lavar as placas duas vezes em solução salina tamponada com fosfato pH 8,0. Observar oito campos em cada orifício da microplaca em microscópio de fluorescência invertido com aumento de 200 vezes. Considerar positivo o campo que contenha um ou mais focos fluorescentes.

Calcular as Doses Efetivas 50% (DE₅₀) da amostra e do soro de referência, assim como a DL₅₀ do vírus desafio, por método estatisticamente validado. A faixa de resposta produzida (porcentagem de focos fluorescentes) deve estar entre a maior e a menor diluição utilizada na amostra teste e padrão, formando a curva de regressão, que deve apresentar uma relação linear e a análise estatística deve demonstrar uma inclinação significativa das linhas dose/resposta e sem desvios significativos de linearidade e paralelismo. A potência é determinada segundo a expressão:

$$\text{Potência} \left| \frac{\text{UI}}{\text{mL}} \right| = \frac{\text{DE}_{50} \text{ da amostra em teste} \times \text{conc. em } \frac{\text{UI}}{\text{mL}} \text{ do soro de referência}}{\text{DE}_{50} \text{ do soro de referência}}$$

A potência estimada deve ser de, no mínimo, 200 UI/mL e os limites de confiança não devem estar abaixo de 80% ou acima de 125% da atividade determinada.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Cumpra o estabelecido na monografia *Soros hiperimunes para uso humano*.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.