

MERCOSUL/XLIII SGT Nº 11/P.RES. Nº 12/15

FARMACOPEIA MERCOSUL: VACINA DE FEBRE AMARELA ATENUADA

TENDO EM VISTA: O Tratado de Assunção, o Protocolo de Ouro Preto e as Resoluções Nº 31/11 e 22/14 do Grupo Mercado Comum.

CONSIDERANDO:

Que a Farmacopeia MERCOSUL tem como objetivo estabelecer requisitos mínimos de qualidade e segurança dos insumos para a saúde, especialmente dos medicamentos, apoiando as ações de regulação sanitária e promovendo o desenvolvimento técnico, científico e tecnológico regional.

Que as especificações farmacopeicas estabelecem, por meio de monografias, requisitos mínimos para o controle de segurança e qualidade dos insumos, especialidades farmacêuticas, plantas medicinais e derivados produzidos ou utilizados nos Estados Partes.

Que as especificações farmacopeicas são utilizadas como parâmetro para as ações de vigilância sanitária, incluindo o registro de medicamentos, inspeções e análises laboratoriais.

Que a Farmacopeia MERCOSUL e a produção de padrões próprios de qualidade favorecem o desenvolvimento científico e tecnológico dos Estados Partes, contribuindo para a diminuição da dependência de fornecedores estrangeiros e promovendo a indústria regional.

Que a Farmacopeia MERCOSUL deve ser primordialmente sanitária, com foco na saúde pública, e apresentar uma metodologia analítica acessível aos Estados Partes, buscando seu reconhecimento e respeitabilidade internacional.

Que o diálogo regulatório e a integração entre os Estados Partes promovem o acesso da população a medicamentos com maior qualidade e segurança.

Que o Acordo Nº 08/11 da Reunião de Ministros de Saúde do MERCOSUL constitui um marco de referência para a Farmacopeia MERCOSUL.

O GRUPO MERCADO COMUM RESOLVE:

Art. 1º - Aprovar, no marco do estabelecido na Resolução GMC Nº 22/14, a monografia "Farmacopeia MERCOSUL: Vacina de Febre Amarela Atenuada", que consta como Anexo e faz parte da presente Resolução.

Art. 2º - Os Estados Partes indicarão, no âmbito do SGT Nº 11, os organismos nacionais competentes para a implementação da presente Resolução.

Art. 3º - Esta Resolução deverá ser incorporada ao ordenamento jurídico dos Estados Partes antes de...

XLIII SGT Nº 11 – Brasília, 10/IV/15.

ANEXO

VACINA DE FEBRE AMARELA ATENUADA

Vaccinum febris flavae vivum

DEFINIÇÃO

A vacina febre amarela atenuada 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.

PRODUÇÃO

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 (livres de patógenos específico), 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. Se a produção da vacina ocorrer em ovos embrionados, 2% da quantidade utilizada, mas no mínimo 20 ovos e no máximo 80 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 à temperatura de 36 ± 1 °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 alantóica 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 5 a 7 dias. Ao final de 7 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-alantóicas.

VACINA FINAL A GRANEL

O produto é analisado quanto à esterilidade, concentração de vírus e nitrogênio proteico.

Conteúdo de nitrogênio proteico (xxxx). Máximo de 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.

LOTE FINAL

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 *Potência*. Métodos moleculares, como sequenciamento e amplificação de ácido nucléico, podem ser utilizados.

ENSAIOS FÍSICO-QUÍMICOS

Perda por dessecação (xxxx). A partir de 80 mg da amostra, em uma atmosfera de pentóxido de fósforo anidro a 5 mmHg de pressão e 60 °C, durante 3 horas. Resfriar o pesafiltro em um dessecador com sílica gel e pesar imediatamente. Máximo 3%.

ENSAIOS DE PUREZA

Ovoalbumina residual. Três frascos de um mesmo lote de vacina liofilizada e ovoalbumina padrão são submetidos ao método imunoenzimático ELISA. Preparar uma curva padrão de ovoalbumina nas concentrações de 100 µg a 0,5 µg. Diluir a vacina utilizando fator 2 em tampão fosfato-salina contendo Polissorbato 20 a 0,05% e leite em pó desnatado a 0,2-0,5% (PBS/P20-0,05%; L 0,2-0,5%). Inocular cada diluição iniciando em 1:10 e usar o fator 2 em dois orifícios da placa de 96 orifícios previamente sensibilizada com anticorpos anti-ovoalbumina (coelho) em tampão carbonato-bicarbonato de sódio 0,1 M pH 9,6 e bloqueada com soro albumina bovina a 3% (p/v). Incubar por 30 minutos a 37 °C. Lavar as placas com Polissorbato 20 a 0,05% (PBS/P20-0,05%) e adicionar os anticorpos anti-ovoalbumina (coelho) conjugados com peroxidase em PBS/P20-0,05%; L 0,2-0,5%. Incubar por 30 minutos a 37 °C e lavar novamente. Revelar a reação com o substrato para a

peroxidase tetrametil benzidina (TMB) em tampão citrato-fosfato pH 5,0 e interromper com ácido sulfúrico 2 M. Realizar a leitura em leitor de microplacas a um comprimento de onda de 450 nm.

O teor de ovoalbumina residual é calculado a partir da curva padrão.

A vacina é considerada satisfatória se o conteúdo de ovoalbumina residual for menor ou igual que 5 µg/dose.

ENSAIOS BIOLÓGICOS E MICROBIOLÓGICOS

Endotoxina bacteriana (xxxx). Máximo 5 UE por dose humana.

Esterilidade (xxxx). Cumpre o teste.

POTÊNCIA

Para a determinação da potência da vacina deve ser utilizada uma vacina de referência calibrada em Unidades Internacionais (UI).

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 cada diluição em, pelo menos, três orifícios em placa de seis orifícios contendo monocamada de células Vero previamente semeadas. A concentração da linhagem celular pode variar de 150 000 a 300 000 células por mL, conforme o dia de sua utilização. Após adsorção por período de 90 minutos à temperatura de $36\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 1\text{ }^{\circ}\text{C}$, em ambiente de CO₂ a 5%, retirar os inóculos e adicionar um meio de cultura contendo agarose ou carboximetilcelulose em concentração adequada. Incubar as placas por cinco a sete dias, à temperatura de $36\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 1\text{ }^{\circ}\text{C}$, em ambiente de CO₂ 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, através 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 $3,0\text{ log}_{10}$ UI por dose.

Para a determinação ser considerada válida, é necessário que (a) o controle de cultura de células apresente monocamada inalterada; (b) a variação de potência entre as três amostras da vacina não seja maior que $0,3\text{ log}_{10}$ UI; (c) a potência da vacina de referência não varie mais que $0,5\text{ log}_{10}$ 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.

TERMOESTABILIDADE

O teste é realizado em paralelo com a *Potência*. Incubar, pelo menos, três frascos de vacina por 14 dias a $37 \pm 1^{\circ}\text{C}$ e analisar conforme descrito em *Potência*. A vacina não pode perder mais que $1,0\text{ log}_{10}$ em relação ao título determinado na amostra conservada em condições adequadas de temperatura. Além disso, não apresentar título inferior ao especificado para a potência do produto.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

De acordo com a norma vigente da Autoridade Regulatória Nacional.

ROTULAGEM

De acordo com a norma vigente da Autoridade Regulatória Nacional.