

NORMAS DE PRODUÇÃO E CONTROLE DE QUALIDADE DOS SOROS ANTIOFÍDICOS

1. DEFINIÇÕES

1.1. DENOMINAÇÃO

- . Soro Antibotrópico
- . Soro Anticrotálico
- . Soro Antilaquético
- . Soro Antielápidico
- . Soro Antibotrópico-crotálico
- . Soro Antibotrópico-laquético

1.2. DEFINIÇÃO DESCRITIVA

O Soro Antiofídico é uma solução de imunoglobulinas específicas purificadas, obtidas a partir de plasma de equídeos hiperimunizados, contra o veneno da serpente a que se refere.

1.3. MATERIAIS DE REFERÊNCIA

1.3.1. VENENOS DE REFERÊNCIA NACIONAL

O veneno de referência é uma mistura homogênea de venenos que representam a distribuição geográfica da espécie e devem ser caracterizados pelas suas propriedades físicas, químicas, biológicas e farmacológicas.

Os venenos de referência padronizados (DL50 em camundongos albinos suíços) para a realização das provas referidos na presente Norma, bem como as instruções para a sua correta utilização, serão fornecidos pelo Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS).

Os venenos de referência para a prova de atividade (potência) dos antivenenos específicos são extraídos das seguintes espécies:

- . Veneno botrópico: Bothrops jararaca
- . Veneno crotálico: Crotalus durissus terrificus
- . Veneno elápidico: Micrurus frontalis
- . Veneno laquético: Lachesis muta

1.4. TERMINOLOGIA

1.4.1. PLASMA INDIVIDUAL

Plasma obtido da sangria de um único animal.

1.4.2. PLASMA A GRANEL

Plasma obtido pela mistura de dois ou mais plasmas individuais.

1.4.3. SORO CONCENTRADO A GRANEL

Volume de soro obtido após digestão, purificação, concentração e dessalinização do plasma a granel.

1.4.4. SORO PRODUTO ACABADO A GRANEL

Preparação estéril de imunoglobulinas purificadas, diluída, contida em recipiente único, proveniente de um ou mais Soros Concentrados a Granel, de composição uniforme e com características de qualidade estabelecidas por esta Norma.

1.4.5. LOTE FINAL DE SORO ANTIOFÍDICO

Soro Produto Acabado a Granel envasado em ampolas ou frascos-ampola, em processo único, identificado e produzido de acordo com um único protocolo de produção.

1.4.6. SUB-LOTE

Fração específica e identificada de um Lote Final de Soro Antiofídico.

2. NORMAS GERAIS DE PRODUÇÃO E CONTROLE

2.1. ASPECTOS GERAIS

2.1.1. A produção de soro antiofídico requer o cumprimento das Boas Práticas de Fabricação e Normas de Biossegurança.

2.1.2. As operações de imunização e sangria dos equídeos devem ser realizadas em local de fácil lavagem e desinfecção.

2.1.3. Os equídeos devem ser sangrados mediante punção venosa. A zona de punção deve ser previamente lavada, tricotomizada e desinfetada. O sangue deve ser coletado assépticamente.

2.1.4. A separação do plasma deve ser realizada em local próprio, obedecendo normas de assepsia. O plasma deve ser armazenado à temperatura de 4°C a 8°C.

2.1.5. Os processos de purificação, concentração, dessalinização e filtração esterilizante, devem ser executados em locais separados das áreas de manejo de animais.

2.1.6. Nos processos de purificação devem ser utilizadas misturas de plasmas de dois ou mais equídeos.

2.1.7. Os processos de Produção e Controle devem seguir os Manuais de Procedimentos aprovados pela Instituição Produtora.

2.2. EQUÍDEOS UTILIZADOS

2.2.1. Para a produção dos soros antiofídicos somente se utilizam equídeos saudáveis, após exame médico veterinário, e submetidos à quarentena antes de serem ingressados no plantel produtor.

2.2.2. Animais que tenham recebido antibiótico só podem ser imunizados e sangrados após dez dias da última administração, com exceção daqueles que tenham recebido penicilina ou estreptomicina, os quais devem aguardar quarentena de sessenta dias.

2.2.3. Antes do início de cada ciclo de imunização, os animais devem ser submetidos à avaliação clínica por um período mínimo de sete dias e devem ser registradas todas as avaliações clínicas durante este e ou qualquer outro período subsequente.

2.2.4. Deve ser eliminado do processo de produção o plasma de qualquer equídeo que apresente sinal persistente de enfermidade. Se a causa diagnosticada colocar em risco a saúde do restante dos equídeos utilizados e existir alguma possibilidade de comprometimento da saúde humana, todos os plasmas ou produtos deles derivados devem ser descartados e o plantel produtor deve ser suspenso e submetido à quarentena.

2.3. ANTÍGENOS UTILIZADOS

2.3.1. As extrações e a manipulação dos venenos devem obedecer as Boas Práticas de Fabricação e Normas de Biossegurança.

2.3.2. A classificação taxionômica das serpentes e a zona de captura devem ser registradas.

2.3.3. As serpentes que se destinam à produção de veneno devem ser submetidas à quarentena.

2.3.4. As serpentes das quais são extraídos os venenos para a produção dos soros antiofídicos, devem ser saudáveis e representarem a distribuição geográfica das espécies.

2.3.5. Os venenos devem ser identificados, centrifugados, liofilizados, protegidos da luz e conservados à temperatura de -20°C.

2.3.6. Para imunização dos equídeos, somente se utiliza soluções estéreis de venenos previamente dosados em ml.

2.3.7. Quando se utiliza frações do veneno para imunizar, estas devem ser preparadas a partir de venenos devidamente identificados e dosados.

2.3.8. Quando se utiliza venenos destoxificados para a imunização dos equídeos, estes devem ter sua DL50 previamente determinada.

2.3.9. O antígeno para o gênero *Bothrops* deve incluir: 50% de veneno de *B. jararaca* e 12,5% de cada um dos venenos de *B. moojeni*, *B. jararacussu*, *B. alternatus* e *B. neuwiedi*.

2.3.10. O antígeno para o gênero *Crotalus* deve ser *Crotalus durissus*, crotamina positivo.

2.3.11. O antígeno para o gênero *Micrurus* deve ser composto por partes de veneno de espécies *Micrurus frontalis* e *Micrurus corallinus*.

2.3.12. O antígeno para o gênero *Lachesis* deve ser de *Lachesis muta*.

3. CONTROLE DAS OPERAÇÕES DE PRODUÇÃO

3.1. CONTROLE DO PLASMA INDIVIDUAL

3.1.1. PROVA DE ATIVIDADE (PB.4)

Em cada Plasma Individual, determina-se a capacidade neutralizante do efeito letal do veneno de referência correspondente, utilizando o método de soroneutralização em camundongos albinos suíços ou métodos *in vitro* validados.

3.2. CONTROLE DO PLASMA A GRANEL

3.2.1. PROVA DE ATIVIDADE (PB.4)

Uma amostra do Plasma a Granel é submetida à prova indicada no item 3.1.1.

3.2.2. DETERMINAÇÃO DA CONCENTRAÇÃO DE PROTEÍNAS (PFQ.2)

Uma amostra de Plasma a Granel é submetida à determinação da concentração de proteínas pelo método de Biureto e/ou Micro-Kjeldahl.

3.2.3. DETERMINAÇÃO DE pH (PFQ.1)

Uma amostra do Plasma a Granel é submetida à determinação do pH.

3.3. CONTROLE DO SORO CONCENTRADO A GRANEL

3.3.1. PROVA DE ATIVIDADE (POTÊNCIA) (PB.4)

Em uma amostra do Soro Concentrado a Granel, determina-se a capacidade neutralizante do efeito letal do veneno de referência correspondente, utilizando o método de soroneutralização em camundongos albinos suíços.

3.3.2. DETERMINAÇÃO DA CONCENTRAÇÃO DE PROTEÍNAS (PFQ.2)

Uma amostra do Soro Concentrado a Granel é submetida à determinação indicada no item 3.2.2.

3.3.3. DETERMINAÇÃO DE pH (PFQ.1)

Uma amostra do Soro Concentrado a Granel é submetida à determinação indicada no item 3.2.3.

3.4. CONTROLE DO SORO PRODUTO ACABADO A GRANEL

3.4.1. PROVA DE ATIVIDADE (POTÊNCIA) (PB.4)

Uma amostra do Soro Produto Acabado a Granel é submetida à prova indicada no item 3.3.1.

3.4.1.1. TÍTULOS NEUTRALIZANTES MÍNIMOS

Soro Antibotrópico= 5,0 mg/ml
Soro Anticrotálico= 1,5 mg/ml
Soro Antielapídico= 1,5 mg/ml
Soro Antibotrópico-crotálico
Fração Botrópica= 5,0 mg/ml
Fração Crotálica= 1,5 mg/ml

Soro Antibotrópico-laquético
Fração Botrópica= 5,0 mg/ml
Fração Laquética= 3,0 mg/ml

3.4.2. PROVA DE PIROGÊNIO (PB.1)

Uma amostra do Soro Produto Acabado a Granel é submetida à Prova de Pirogênio. Os animais não devem apresentar reação pirogênica.

3.4.3. PROVA DE ESTERILIDADE (PM.1)

Uma amostra de Soro Produto Acabado a Granel é submetida à prova de Esterilidade Bacteriana e Fúngica. Não deve apresentar crescimento de bactérias ou fungos.

3.4.4. DETERMINAÇÃO DE FENOL (PFQ.3)

Uma amostra do Soro Produto Acabado a Granel é submetida à determinação de Fenol, sendo o máximo permitido 0,35 g%.

3.4.5. DETERMINAÇÃO DE pH (PFQ.1)

Uma amostra do Soro Produto Acabado a Granel é submetida à determinação do pH, devendo estar entre 6,0 e 7,0.

3.4.6. DETERMINAÇÃO DE SÓLIDOS TOTAIS (PFQ.4)

Uma amostra do Soro Produto Acabado a Granel é submetida à determinação de Sólidos Totais, sendo o máximo permitido 20%.

3.4.7. DETERMINAÇÃO DE SULFATO DE AMÔNIO (PFQ.5)

Uma amostra do Soro Produto Acabado a Granel é submetida à determinação de Sulfato de Amônio, sendo o máximo permitido 0,2 g% de sulfato.

3.4.8. DETERMINAÇÃO DE CLORETO DE SÓDIO (PFQ.6)

Uma amostra do Soro Produto Acabado a Granel é submetida à determinação de Cloreto de Sódio, devendo estar entre 0,70 e 0,90 g%.

3.4.9. DETERMINAÇÃO DE NITROGÊNIO E PROTEÍNAS (PFQ.2)

Uma amostra do Soro Produto Acabado a Granel é submetida à determinação de Nitrogênio Total e Não Protéico pelo método de Micro-Kjeldahl.

A concentração máxima permitida de Nitrogênio Não Protéico é 0,3 g%.
A concentração máxima permitida de proteína é 15 g%.

3.5. CONTROLE DO LOTE FINAL DE SORO ANTIOFÍDICO

3.5.1. PROVA DE ATIVIDADE (POTÊNCIA) (PB.4)

Uma amostra do Lote Final de Soro Antiofídico é submetida à prova indicada no item 3.3.1. O produtor poderá utilizar como título do lote final, o resultado obtido no Soro Produto Acabado a Granel.
O produto deve ter a potência neutralizante indicada no item 3.4.1.1.

3.5.2. PROVA DE PIROGÊNIO (PB.1)

Uma amostra do Lote Final de Soro Antiofídico é submetida à prova indicada no item 3.4.2.

3.5.3. PROVA DE ESTERILIDADE (PM.1)

Uma amostra do Lote Final de Soro Antiofídico é submetida à prova indicada no item 3.4.3.

3.5.4. PROVA DE INOCUIDADE (TOXICIDADE INESPECÍFICA) (PB.2)

Uma amostra do Lote Final de Soro Antiofídico é submetida à prova de inocuidade, utilizando-se cobaias e camundongos albinos suíços. Para que o produto seja considerado aprovado, os animais devem sobreviver e apresentar ganho de peso ao final da prova.

3.5.5. PROVA DE IDENTIDADE (PB.5)

Uma amostra do Lote Final de Soro Antiofídico é submetida ao método de Ouchterlony, com a finalidade de se verificar a identidade do produto frente ao veneno de referência. Esta prova poderá não ser realizada caso seja efetuada a prova de atividade (potência) no lote final de soro antiofídico.

3.5.6. CONTROLE DE FENOL (PFQ.3)

Uma amostra do Lote Final de Soro Antiofídico é submetida à prova indicada no item 3.4.4. O produtor poderá utilizar o resultado obtido no Soro Produto Acabado a Granel.

3.5.7. CONTROLE DO pH (PFQ.1)

Uma amostra do Lote Final de Soro Antiofídico é submetida à prova indicada no item 3.4.5.

3.5.8. CONTROLE DE SÓLIDOS TOTAIS (PFQ.4)

Uma amostra do Lote Final de Soro Antiofídico é submetida à prova indicada no item 3.4.6. O produtor poderá utilizar o resultado obtido no Soro Produto Acabado a Granel.

3.5.9. CONTROLE DE SULFATO DE AMÔNIO (PFQ.5)

Uma amostra do Lote Final de Soro Antiofídico é submetida à prova indicada no item 3.4.7. O produtor poderá utilizar o resultado obtido no Soro Produto Acabado a Granel.

3.5.10. CONTROLE DE CLORETO DE SÓDIO (PFQ.6)

Uma amostra do Lote Final de Soro Antiofídico é submetida à prova indicada no item 3.4.8. O produtor poderá utilizar o resultado obtido no Soro Produto Acabado a Granel.

3.5.11. CONTROLE DE NITROGÊNIO E PROTEÍNAS (PFQ.2)

Uma amostra do Lote Final de Soro Antiofídico é submetida à prova indicada no item 3.4.9. O produtor poderá utilizar o resultado obtido no Soro Produto Acabado a Granel.

3.5.12. CONTROLE DE VOLUME MÉDIO (PFQ.7)

Uma amostra do Lote Final de Soro antiofídico é submetida à determinação do volume médio, por medida direta. O volume médio de cada apresentação é dado de acordo com a tabela indicada no Procedimento de Controle.

3.5.13. INSPEÇÃO VISUAL (PFQ.8)

Todo o Lote Final de Soro Antiofídico deve ser inspecionado visualmente, frente a um fundo escuro e claro. O produto é uma solução límpida, incolor ou ligeiramente amarelada, que não deve apresentar grumos ou partículas.

4. ESTOCAGEM

O Lote Final de Soro Antiofídico deve ser mantido à temperatura de 4°C a 8°C.

5. ROTULAGEM

Os rótulos do Lote Final de Soro Antiofídico, deverão estar de acordo com a Lei 6.360/76 Decreto 79.094/77.

6. REGISTROS

Os dados dos processos de produção de cada Lote Final ou Sub-lote de Soro Antiofídico e os resultados das provas de controle devem ser registrados em protocolos e arquivados.

7. ARQUIVO DE AMOSTRA DO LOTE FINAL

7.1. SORO PRODUTO ACABADO A GRANEL

Deve ser conservada na Unidade Produtora, uma amostra do Soro Antiofídico Produto Acabado a Granel, à temperatura de 4°C a 8°C, devidamente identificada, até 12 meses após a data de vencimento.

7.2. LOTE FINAL DE SORO ANTIOFÍDICO

Deve ser conservada no Controle de Qualidade Interno, amostra do Lote Final ou Sub-lote de Soro Antiofídico, à temperatura de 4°C a 8°C, durante no mínimo 12 meses após a data de vencimento.

8. EXPEDIÇÃO

A expedição do Lote Final ou Sub-lote de Soro Antiofídico somente pode ser autorizada após liberação pelo Controle de Qualidade Interno e sua utilização após a aprovação pelo Controle da Qualidade Nacional.

9. PRAZO DE VALIDADE

O Prazo de Validade do Lote Final de Soro Antiofídico é de 36 meses, a partir da data da última determinação de potência realizada pelo produtor.

NORMAS DE PRODUÇÃO E CONTROLE DE QUALIDADE DOS SOROS ANTITÓXICOS

1. DEFINIÇÕES

1.1. DENOMINAÇÃO

- Soro Antitético
- Soro Antidifitérico
- Soro Antibotulínico

1.2. DEFINIÇÃO DESCRITIVA

O Soro Antitético é uma solução de imunoglobulinas específicas purificadas, obtidas a partir de plasma de equídeos hiperimunizados, contra a toxina bacteriana a que se refere.

1.3. PADRÕES INTERNACIONAIS DE REFERÊNCIA

Os Padrões Internacionais são mantidos e distribuídos pelo Statens Serum Institut of Copenhagen - Dinamarca.

1.3.1. O Segundo Padrão Internacional de Referência da Antitoxina Tetânica (estabelecido em 1969), é distribuído aos Laboratórios de Produção e Controle em ampolas que contêm soro equino hiperimune liofilizado, com 1400 UI/ampola, equivalente a 1000 Lf/ampola (Limite de Floculação).

1.3.2. O Padrão Internacional da Antitoxina Difitérica (estabelecido em 1934), é conservado em ampolas que contêm soro equino hiperimune dessecado. É distribuído aos Laboratórios de Produção e Controle dissolvido em Solução Salina Glicerinada em frasco-ampola, com concentração de 10 Unidade Internacional (UI/ml). A UI é definida como a atividade correspondente a 0,0628 mg do material dessecado, contido nas ampolas onde se conserva o Padrão Internacional.

1.3.3. O Padrão Internacional da Antitoxina Botulínica tipo A (estabelecido em 1963), é conservado em ampolas que contêm soro equino hiperimune dessecado. É distribuído aos Laboratórios de Produção e Controle em ampolas contendo 500 UI. A Unidade Internacional é definida como a atividade correspondente a 0,174 mg do material dessecado, contido nas ampolas onde se conserva o Padrão Internacional.

1.3.4. O Padrão Internacional da Antitoxina Botulínica tipo B (estabelecido em 1963), é conservado em ampolas que contêm soro equino hiperimune dessecado. É distribuído aos Laboratórios de Produção e Controle em ampolas contendo 500 UI. A Unidade Internacional é definida como a atividade correspondente a 0,174 mg do material dessecado, contido nas ampolas onde se conserva o Padrão Internacional.

1.3.5. O Padrão Internacional da Antitoxina Botulínica tipo E (estabelecido em 1963), é conservado em ampolas que contêm soro equino hiperimune dessecado. É distribuído aos Laboratórios de Produção e Controle em ampolas contendo 1000 UI. A Unidade Internacional é definida como a atividade correspondente a 0,0691 mg do material dessecado, contido nas ampolas onde se conserva o Padrão Internacional.

1.4. TERMINOLOGIA

1.4.1. PLASMA INDIVIDUAL

Plasma obtido da sangria de um único animal.

1.4.2. PLASMA A GRANEL

Plasma obtido pela mistura de dois ou mais plasmas individuais.

1.4.3. SORO CONCENTRADO A GRANEL

Volume de soro obtido após digestão, purificação, concentração e dessalinização do plasma a granel.

1.4.4. SORO PRODUTO ACABADO A GRANEL

Preparação estéril de imunoglobulinas purificadas, diluída, contida em recipiente único, proveniente de um ou mais Soros Concentrados a Granel, de composição uniforme e com características de qualidade estabelecidas por esta Norma.

1.4.5. LOTE FINAL DE SORO ANTITÓXICO

Quantidade de Soro Produto Acabado a Granel envasado em ampolas ou frascos-ampola, em processo único, identificado e produzido de acordo com um único protocolo de produção.

1.4.6. SUB-LOTE

Fração específica e identificada de um Lote Final de Soro Antitético.

2. NORMAS GERAIS DE PRODUÇÃO E CONTROLE

2.1. ASPECTOS GERAIS

2.1.1. A produção e controle soros antitéticos requer o cumprimento das Boas Práticas de Fabricação e Normas de Biossegurança.

2.1.2. O pessoal do laboratório que manipula os antígenos tetânico, difitérico e botulínico deve ser previamente imunizado contra tétano, difteria e botulismo, e ter controlada sua resposta imune por soroneutralização, pelo menos uma vez ao ano, e apresentar um título mínimo de acordo com as Normas de Produção e Controle de cada um dos antígenos.

2.1.3. As operações de imunização e sangria dos equídeos devem ser realizadas em local de fácil lavagem e desinfecção.

2.1.4. Os equídeos devem ser sangrados mediante punção venosa. A zona de punção deve ser previamente lavada, tricatomizada e desinfetada. O sangue deve ser coletado assepticamente.

2.1.5. A separação do plasma deve ser realizada em local próprio, obedecendo normas de assepsia. O plasma deve ser armazenado à temperatura de 4°C a 8°C.

2.1.6. Os processos de purificação, concentração, dessalinização e filtração esterilizante, devem ser executados em locais separados das áreas de manejo de animais.

2.1.7. Nos processos de purificação devem ser utilizadas misturas de plasmas de dois ou mais equídeos.

2.1.8. Os processos de Produção e Controle devem seguir os Manuais de Procedimentos aprovados pela Instituição Produtora.

2.2. EQUÍDEOS UTILIZADOS

2.2.1. Para a produção dos soros antitéticos somente se utilizam equídeos saudáveis, após exame médico veterinário, e submetidos à quarentena antes de serem ingressados ao plantel produtor.

2.2.2. Animais que tenham recebido antibiótico só podem ser imunizados e sangrados após dez dias da última administração, com exceção daqueles que tenham recebido penicilina ou estreptomicina, os quais devem aguardar quarentena de sessenta dias.

2.2.3. Antes do início de cada ciclo de imunização, os animais devem ser submetidos à avaliação clínica por um período mínimo de sete dias e devem ser registradas todas as avaliações clínicas durante este e ou qualquer outro período subsequente.

2.2.4. Deve ser eliminado do processo de produção o plasma de qualquer equídeo que apresente sinal persistente de enfermidade. Se a causa diagnosticada colocar em risco a saúde do restante dos equídeos utilizados e existir alguma possibilidade de comprometimento da saúde humana, todos os plasmas ou produtos deles derivados devem ser descartados e o plantel produtor deve ser suspenso e submetido à quarentena.

2.3. ANTÍGENOS UTILIZADOS

2.3.1. A obtenção e a manipulação das toxinas bacterianas devem obedecer as Boas Práticas de Fabricação e Normas de Biossegurança.

2.3.2. As toxinas e toxóides utilizados para a imunização dos animais devem estar devidamente caracterizados pelas Unidades Produtoras de Antígenos e aprovadas pelo Controle da Qualidade da Instituição Produtora, de acordo com as Normas estabelecidas.

3. CONTROLE DAS OPERAÇÕES DE PRODUÇÃO

3.1. CONTROLE DO PLASMA INDIVIDUAL

3.1.1. PROVA DE ATIVIDADE (PB.7)

Em cada Plasma Individual, determina-se a capacidade neutralizante do efeito da toxina de referência correspondente, utilizando o método de soroneutralização em camundongos albinos suíços ou métodos *in vitro* validados.

3.2. CONTROLE DO PLASMA A GRANEL

3.2.1. PROVA DE ATIVIDADE (PB.7)

Uma amostra do Plasma a Granel é submetida à prova indicada no item 3.1.1.

3.2.2. DETERMINAÇÃO DA CONCENTRAÇÃO DE PROTEÍNAS (PFQ.2)

Uma amostra de Plasma a Granel é submetida à determinação da concentração de proteínas pelo método de Biureto e/ou Micro-Kjeldahl.

3.2.3. DETERMINAÇÃO DE pH. (PFQ.1)

Uma amostra do Plasma a Granel é submetida à determinação do pH.

3.3. CONTROLE DO SORO CONCENTRADO A GRANEL

3.3.1. PROVA DE ATIVIDADE (POTÊNCIA) (PB.7)

Uma amostra do Soro Concentrado a Granel é submetida à determinação da capacidade neutralizante do efeito da toxina de referência correspondente, utilizando o método de soroneutralização em camundongos albinos suíços.

3.3.2. DETERMINAÇÃO DA CONCENTRAÇÃO DE PROTEÍNAS (PFQ.2)

Uma amostra do Soro Concentrado a Granel é submetida à determinação indicada no item 3.2.2.

3.3.3. DETERMINAÇÃO DE pH (PFQ.1)

Uma amostra do Soro Concentrado a Granel é submetida à determinação indicada no item 3.2.3.

3.4. CONTROLE DO SORO PRODUTO ACABADO A GRANEL

3.4.1. PROVA DE ATIVIDADE (POTÊNCIA) (PB.7)

Uma amostra do Soro Produto Acabado a Granel é submetida à determinação indicada no item 3.3.1.

3.4.1.1. POTÊNCIA MÍNIMA

- 3.4.1.1.1. Soro Antitetânico = 1000 UI/ml
- 3.4.1.1.2. Soro Antidiftérico = 1000 UI/ml
- 3.4.1.1.3. Soro Antibotulínico

- Fração botulínica A = 250 UI/ml
- Fração botulínica B = 250 UI/ml
- Fração botulínica E = 250 UI/ml

3.4.2. PROVA DE PIROGÊNIO (PB.1)

Uma amostra do Soro Produto Acabado a Granel é submetida à Prova de Pirogênio. Os animais não devem apresentar reação pirogênica.

3.4.3. PROVA DE ESTERILIDADE (PM.1)

Uma amostra do Soro Produto Acabado a Granel é submetida à prova de Esterilidade Bacteriana e Fúngica. Não deve apresentar crescimento de bactérias ou fungos.

3.4.4. DETERMINAÇÃO DE FENOL (PFQ.3)

Uma amostra do Soro Produto Acabado a Granel é submetida à determinação de Fenol, sendo o máximo permitido 0,35 g%.

3.4.5. DETERMINAÇÃO DE pH (PFQ.1)

Uma amostra do Soro Produto Acabado a Granel é submetida à determinação do pH, devendo estar entre 6,0 e 7,0.

3.4.6. DETERMINAÇÃO DE SÓLIDOS TOTAIS (PFQ.4)

Uma amostra do Soro Produto Acabado a Granel é submetida à determinação de Sólidos Totais, sendo o máximo permitido 20 %.

3.4.7. DETERMINAÇÃO DE SULFATO DE AMÔNIO (PFQ.5)

Uma amostra de Soro Produto Acabado a Granel é submetida à determinação de Sulfato de Amônio, sendo o máximo permitido 0,2 g% de sulfato.

3.4.8. DETERMINAÇÃO DE CLORETO DE SÓDIO (PFQ.6)

Uma amostra de Soro Produto Acabado a Granel é submetida à determinação de Cloreto de Sódio, devendo estar entre 0,70 e 0,90 g%.

3.4.9. DETERMINAÇÃO DE NITROGÊNIO E PROTEÍNAS (PFQ.2)

Uma amostra do Soro Produto Acabado a Granel é submetida à determinação de Nitrogênio Total e Não Protéico pelo método de Micro-Kjeldahl.

A concentração máxima permitida de Nitrogênio Não protéico é 0,3 g%.
A concentração máxima permitida de Proteína é 15 g%.

3.5. CONTROLE DO LOTE FINAL DE SORO ANTITÓXICO

3.5.1. PROVA DE ATIVIDADE (POTÊNCIA) (PB.7)

Uma amostra do Lote Final de Soro Antitóxico é submetida à prova indicada no item 3.3.1. O produtor poderá utilizar como título do Lote Final o resultado obtido no Soro Produto Acabado a Granel. O produto deve ter a Potência neutralizante indicada no item 3.4.1.1.

3.5.2. PROVA DE PIROGÊNIO (PB.1)

Uma amostra do Lote Final de Soro Antitóxico é submetida à prova indicada no item 3.4.2.

3.5.3. PROVA DE ESTERILIDADE (PM.1)

Uma amostra do Lote Final de Soro Antitóxico é submetida à prova indicada no item 3.4.3.

3.5.4. PROVA DE INOCUIDADE (TOXICIDADE INESPECÍFICA) (PB.2)

Uma amostra do Lote Final de Soro Antitóxico é submetida à Prova de Inocuidade, utilizando-se cobaios e camundongos albinos suíços. Para que o produto seja considerado aprovado, os animais devem sobreviver e apresentar ganho de peso ao final da prova.

3.5.5. PROVA DE IDENTIDADE (PB.3)

Uma amostra do Lote Final de Soro Antitóxico é submetido ao Método de Ouchterlony, com a finalidade de se verificar a identidade do produto frente à toxina referência. Esta prova poderá não ser realizada caso seja efetuada a prova de atividade (potência) no Lote Final do Soro Antitóxico.

3.5.6. CONTROLE DE FENOL (PFQ.3)

Uma amostra do Lote Final de Soro Antitóxico é submetida à prova indicada no item 3.4.4. O produtor poderá utilizar o resultado obtido no Soro Produto Acabado a Granel.

3.5.7. CONTROLE DO pH (PFQ.1)

Uma amostra do Lote Final de Soro Antitóxico é submetida à prova indicada no item 3.4.5.

3.5.8. CONTROLE DE SÓLIDOS TOTAIS (PFQ.4)

Uma amostra do Lote Final de Soro Antitóxico é submetida à prova indicada no item 3.4.6. O produtor poderá utilizar o resultado obtido no Soro Produto Acabado a Granel.

3.5.9. CONTROLE DE SULFATO DE AMÔNIO (PFQ.5)

Uma amostra do Lote Final de Soro Antitóxico é submetida à prova indicada no item 3.4.7. O produtor poderá utilizar o resultado obtido no Soro Produto Acabado a Granel.

3.5.10. CONTROLE DE CLORETO DE SÓDIO (PFQ.6)

Uma amostra do Lote Final de Soro Antitóxico é submetida à prova indicada no item 3.4.8. O produtor poderá utilizar o resultado obtido no Soro Produto Acabado a Granel.

3.5.11. CONTROLE DE NITROGÊNIO E PROTEÍNAS (PFQ.2)

Uma amostra do Lote Final de Soro Antitóxico é submetida à prova indicada no item 3.4.9. O produtor poderá utilizar o resultado obtido no Soro Produto Acabado a Granel.

3.5.12. CONTROLE DE VOLUME MÉDIO (PFQ.7)

Uma amostra do Lote Final de Soro antitóxico é submetida à determinação do volume médio, por medida direta. O volume médio de cada apresentação é dado de acordo com a tabela indicada no Procedimento de Controle.

3.5.13. INSPEÇÃO VISUAL (PFQ.8)

Todo o Lote Final de Soro Antitóxico deve ser inspecionado visualmente, frente a um fundo escuro e claro. O produto é uma solução límpida, incolor ou ligeiramente amarelada, que não deve apresentar grumos ou partículas.

4. ESTOCAGEM

O Lote Final de Soro Antitóxico deve ser mantido à temperatura de 4°C a 8°C.

5. ROTULAGEM

Os rótulos do Lote Final de Soro Antitóxico, devem estar de acordo com a Lei 6.360/76 Decreto 79.094/77.

6. REGISTROS

Os dados dos processos de produção de cada Lote Final ou Sub-lote do Soro Antitóxico e os resultados das provas de controle devem ser registrados em protocolos e arquivados.

7. ARQUIVO DE AMOSTRA

7.1. SORO PRODUTO ACABADO A GRANEL

Deve ser Conservada na Unidade Produtora, uma amostra do Soro Antitóxico Produto Acabado a Granel, à temperatura de 4°C a 8°C, devidamente identificada, até 12 meses após a data de vencimento do lote final.

7.2. LOTE FINAL DO SORO ANTITÓXICO

Deve ser conservada no Controle de Qualidade Interno, amostra do Lote Final ou Sub-lote de Soro Antitóxico, à temperatura de 4°C a 8°C, durante no mínimo 12 meses após a data de vencimento.

8. EXPERIÊNCIA

A expedição do Lote Final ou Sub-lote de Soro Antitóxico somente pode ser autorizada após liberação pelo Controle de Qualidade Interno e sua utilização após a aprovação pelo Controle de Qualidade Nacional

9.-PRAZO DE VALIDADE

O Prazo de Validade do Lote Finais de Soro Antitóxico é de 36 meses, a partir da data da última determinação da potência realizada pelo produtor.

NORMAS DE PRODUÇÃO E CONTROLE DE QUALIDADE DO SORO ANTI-RÁBICO

1. DEFINIÇÕES

1.1. DENOMINAÇÃO

Soro Anti-rábico

1.2. DEFINIÇÃO DESCRITIVA

O Soro Anti-Rábico é uma solução de imunoglobulina específica purificada, obtida a partir de plasma de equídeos hiperimunizados, contra o vírus rábico.

1.3. MATERIAIS DE REFERÊNCIA

1.3.1. VÍRUS RÁBICO

As cepas de vírus rábico, envasadas em ampolas e liofilizadas, são distribuídas pelo Laboratório de Controle Nacional de Qualidade em Saúde (INCQS) aos Laboratórios de Fabricação e Controle.

1.3.2. SORO ANTI-RÁBICO DE REFERÊNCIA NACIONAL

Preparado a partir de soro de equídeos hiperimunizados e padronizado em Unidades Internacionais (UI/ml) frente ao Soro de Referência Internacional. É distribuído pelo Laboratório de Controle Nacional de Qualidade em Saúde (INCQS) aos Laboratórios de Fabricação e Controle, sob forma liofilizada, em ampolas ou frascos-ampola.

1.4. TERMINOLOGIA

1.4.1. LOTE DE VÍRUS SEMENTE

Quantidade de ampolas ou frascos-ampola contendo vírus rábico liofilizado de composição uniforme, obtido a partir de uma cepa liofilizada, de procedência conhecida.

1.4.2. VÍRUS RÁBICO TRABALHO

Quantidade de vírus rábico obtido em um único processo de fabricação, a partir do vírus semente, com composição uniforme, conservado em condições adequadas.

PLASMA INDIVIDUAL

Plasma obtido da sangria de um único animal

1.4.4. PLASMA A GRANEL

Plasma obtido pela mistura de dois ou mais plasmas individuais.

1.4.5. SORO CONCENTRADO A GRANEL

Volume de soro obtido após digestão, purificação, concentração e dessalinização do plasma a granel.

1.4.6. SORO PRODUTO ACABADO A GRANEL

Preparação estéril de imunoglobulinas purificadas, diluída, contida em recipiente único, proveniente de um ou mais Soros Concentrados a Granel, de composição uniforme e com características de qualidade estabelecidas por esta Norma.

1.4.7. LOTE FINAL DE SORO ANTI-RÁBICO

Soro Produto Acabado a Granel envasado em ampolas ou frascos-ampola, em processo único, identificado e produzido de acordo com um único protocolo de produção.

1.4.8. SUB-LOTE

Fração específica e identificada de um Lote final de Soro Anti-Rábico.

2. NORMAS GERAIS DE PRODUÇÃO E CONTROLE

2.1. ASPECTOS GERAIS

2.1.1. A produção de soro Anti-Rábico requer o cumprimento das Boas Práticas de Fabricação e Normas de Biossegurança.

2.1.2. O pessoal que manipula antígeno (vírus rábico) deve ser previamente imunizado contra a raiva, e sua resposta imune é controlada por soroneutralização em camundongos, pelo menos uma vez ao ano, devendo apresentar um título mínimo de 1:25 (DE₅₀) ou 0,5 UI/ml.

2.1.3. As operações de imunização e sangria dos equídeos devem ser realizadas em local de fácil lavagem e desinfecção.

2.1.4. Os equídeos devem ser sangrados mediante punção venosa. A zona de punção deve ser previamente lavada, tricotomizada e desinfetada. O sangue deve ser coletado assepticamente.

2.1.5. A separação do plasma deve ser realizada em local próprio, obedecendo normas de assepsia. O plasma deve ser armazenado à temperatura de 4°C a 8°C.

2.1.6. Os processos de purificação, concentração, dessalinização e filtração esterilizante, devem ser executados em locais separados das áreas de manejo de animais.

2.1.7. Nos processos de purificação devem ser utilizadas misturas de plasmas de dois ou mais equídeos.

2.1.8. Os processos de Produção e Controle devem seguir os Manuais de Procedimentos aprovados pela Instituição Produtora.

2.2. EQUÍDEOS UTILIZADOS

2.2.1. Para a produção do soro Anti-Rábico somente se utilizam equídeos saudáveis, após exame médico veterinário, e submetidos à quarentena antes de serem ingressados no plantel produtor.

2.2.2. Animais que tenham recebido antibiótico só podem ser imunizados e sangrados após dez dias da última administração, com exceção daqueles que tenham recebido penicilina ou estreptomicina, os quais devem aguardar quarentena de sessenta dias.

2.2.3. Antes do início de cada ciclo de imunização, os animais devem ser submetidos à avaliação clínica por um período mínimo de sete dias e devem ser registradas todas as avaliações clínicas durante este e ou qualquer outro período subsequente.

2.2.4. Deve ser eliminado do processo de produção o plasma de qualquer equídeo que apresente sinal persistente de enfermidade. Se a causa diagnosticada colocar em risco a saúde do restante dos equídeos utilizados e existir alguma possibilidade de comprometimento da saúde humana, todos os plasmas ou produtos deles derivados devem ser descartados e o plantel produtor deve ser suspenso e submetido à quarentena.

2.3. ANTÍGENOS UTILIZADOS

2.3.1. A obtenção e a manipulação do vírus rábico devem obedecer as Boas Práticas de Fabricação e Normas de Biossegurança.

2.3.2. São utilizados para a imunização dos animais vírus inativado ou vírus vivo, replicados "in vitro" (cultivo em células) e/ou "in vivo" (tecido nervoso de animais de laboratório).

2.3.3. Tanto o antígeno inativado quanto o antígeno vivo utilizados na imunização dos animais devem ter sua qualidade devidamente controlada através de provas executadas e aprovadas pelo Controle de Qualidade da Instituição Produtora.

2.3.4. Os vírus rábicos semente e trabalho utilizados na produção e controle devem ser identificados, devidamente controlados e conservados à temperatura de no mínimo -70°C.

2.3.5. Para imunização dos equídeos, somente se utilizam soluções estéreis de vírus rábico, previamente dosado em DL₅₀.

3. CONTROLE DAS OPERAÇÕES DE PRODUÇÃO

3.1. CONTROLE DO PLASMA INDIVIDUAL

3.1.1. PROVA DE ATIVIDADE (POTÊNCIA) (PB.10)

Em cada Plasma Individual, determina-se a capacidade neutralizante do efeito letal do vírus rábico, mediante o método de soroneutralização, utilizando o Soro de Referência Nacional para avaliação comparativa de sua atividade. Alternativamente, pode ser utilizado outro método de efetividade comprovada pela Instituição Produtora, validados e autorizados.

3.2. CONTROLE DO PLASMA A GRANEL

3.2.1. PROVA DE ATIVIDADE (POTÊNCIA) (PB.10)

Uma amostra do Plasma a Granel é submetida à prova indicada no item 3.1.1.

3.2.2. DETERMINAÇÃO DA CONCENTRAÇÃO DE PROTEÍNAS (PFQ.2)

Uma amostra de Plasma a Granel é submetida à determinação da concentração de proteínas pelo método de Micro-Kjeldahl e ou método de Biureto.

3.2.3. DETERMINAÇÃO DE pH. (PFQ.1)

Uma amostra do Plasma a Granel é submetida à determinação do pH.

3.3. CONTROLE DO SORO CONCENTRADO A GRANEL

3.3.1. PROVA DE ATIVIDADE (POTÊNCIA) (PB.10)

Em uma amostra do Soro Concentrado a Granel determina-se a capacidade neutralizante do efeito letal do vírus rábico, mediante o método de soroneutralização, utilizando o Soro de Referência Nacional para avaliação comparativa de sua atividade em UI/ml.

3.3.2. DETERMINAÇÃO DA CONCENTRAÇÃO DE PROTEÍNAS (PFQ.2)

Uma amostra do Soro Concentrado a Granel é submetida à determinação da concentração de proteínas pelo método Micro-Kjeldahl e ou método de Biureto.

3.3.3. DETERMINAÇÃO DE pH (PFQ.1)

Uma amostra do Soro Concentrado a Granel é submetida à determinação indicada no item 3.2.3.

3.4. CONTROLE DO SORO PRODUTO ACABADO A GRANEL

3.4.1. PROVA DE ATIVIDADE (POTÊNCIA) (PB.10)

Uma amostra de Soro Produto Acabado a Granel é submetida à prova indicada no item 3.3.1. A atividade do produto não deve ser inferior a 200 UI/ml.

3.4.2. PROVA DE PIROGÊNIO (PB.1)

Uma amostra do Soro Produto Acabado a Granel é submetida à prova de pirogênio. Os animais não devem apresentar reação pirogênica.

3.4.3. PROVA DE ESTERILIDADE (PM.1)

Uma amostra do Soro Produto Acabado a Granel é submetida à prova de Esterilidade bacteriana e fúngica, podendo ser utilizados os métodos por inoculação direta ou filtração em membranas, não devendo apresentar crescimento de bactérias ou fungos ao final da prova.

3.4.4. DETERMINAÇÃO DE FENOL (PFQ.3)

Uma amostra do Soro Produto Acabado a Granel é submetida à determinação de fenol, sendo o máximo permitido de 0,35 g%.

3.4.5. DETERMINAÇÃO DE pH (PFQ.1)

Uma amostra do Soro Produto Acabado a Granel é submetida à determinação do pH, o qual deve estar entre 6,0 e 7,0.

3.4.6. DETERMINAÇÃO DE SÓLIDOS TOTAIS (PFQ.4)

Uma amostra do Soro Produto Acabado a Granel é submetida à determinação de Sólidos totais, sendo o máximo permitido de 20%.

3.4.7. DETERMINAÇÃO DE SULFATO DE AMÔNIO (PFQ.5)

Uma amostra de Soro Produto Acabado a Granel é submetida à determinação de sulfato de amônio, sendo o máximo permitido 0,2 g% de sulfato.

3.4.8. DETERMINAÇÃO DE CLORETO DE SÓDIO (PFQ.6)

Uma amostra de Soro Produto Acabado a granel é submetida à determinação de cloreto de sódio, o qual deve estar entre 0,70 e 0,90 g%.

3.4.9. DETERMINAÇÃO DE NITROGÊNIO E PROTEÍNAS (PFQ.2)

Uma amostra do Soro Produto Acabado a Granel é submetida à determinação de Nitrogênio total e não protéico pelo método de Micro-Kjeldhal.

A concentração máxima permitida de nitrogênio não protéico é 0,3 g%.

A concentração máxima permitida de proteína é 15 g%.

3.5. CONTROLE DO LOTE FINAL DE SORO ANTI-RÁBICO

3.5.1. PROVA DE ATIVIDADE (POTÊNCIA) (PB.10)

Uma amostra do Lote Final de Soro Anti-Rábico é submetida à prova indicada no item 3.3.1. O produtor poderá utilizar como título do lote final, o resultado obtido no Soro Produto Acabado a Granel.

3.5.2. PROVA DE PIROGÊNIO (PB.1)

Uma amostra do Lote Final de Soro de Soro Anti-Rábico é submetida à prova indicada no item 3.4.2.

3.5.3. PROVA DE ESTERILIDADE (PM.1)

Uma amostra do Lote Final de Soro Anti-Rábico, estatisticamente representativa do lote, é submetida à prova indicada no item 3.4.3.

3.5.4. PROVA DE INOCUIDADE (TOXICIDADE INESPECÍFICA) (PB.2)

Uma amostra do Lote Final de Soro Anti-Rábico é submetida à prova de inocuidade, utilizando-se cobaias e camundongos. Para que o produto seja considerado inócuo, os animais devem sobreviver e apresentar ganho de peso ao final da prova.

3.5.5. CONTROLE DE FENOL (PFQ.3)

Uma amostra do Lote Final de Soro Anti-Rábico é submetida à prova indicada no item 3.4.4. O produtor poderá utilizar o resultado obtido no Soro Produto Acabado a Granel.

3.5.6. CONTROLE DO pH (PFQ.1)

Uma amostra do Lote Final de Soro Anti-Rábico é submetida à prova indicada no item 3.4.5.

3.5.7. CONTROLE DE SÓLIDOS TOTAIS (PFQ.4)

Uma amostra do Lote Final de Soro Anti-Rábico é submetida à prova indicada no item 3.4.6. O produtor poderá utilizar o resultado obtido no Soro Produto Acabado a Granel.

3.5.8. CONTROLE DE SULFATO DE AMÔNIO (PFQ.5)

Uma amostra do Lote Final de Soro Anti-Rábico é submetida à prova indicada no item 3.4.7. O produtor poderá utilizar o resultado obtido no Soro Produto Acabado a Granel.

3.5.9. CONTROLE DE CLORETO DE SÓDIO (PFQ.6)

Uma amostra do Lote Final de Soro Anti-Rábico é submetida à prova indicada no item 3.4.8. O produtor poderá utilizar o resultado obtido no Soro Produto Acabado a Granel.

3.5.10. CONTROLE DE NITROGÊNIO E PROTEÍNAS (PFQ.2)

Uma amostra do Lote Final de Soro Anti-Rábico é submetida à prova indicada no item 3.4.9. O produtor poderá utilizar o resultado obtido no Soro Produto Acabado a Granel.

3.5.11. CONTROLE DE VOLUME MÉDIO (PFQ.7)

Uma amostra do Lote Final de Soro Anti-Rábico é submetida à determinação do volume médio, por medida direta. O volume médio de cada apresentação é dada de acordo com a tabela indicada no procedimento de controle.

3.5.12. INSPEÇÃO VISUAL (PFQ.8)

Todo o Lote Final de Soro Anti-Rábico deve ser inspecionado visualmente. O produto é uma solução límpida, incolor ou ligeiramente amarelada e não deve apresentar grumos ou partículas.

3.5.13 PROVA DE IDENTIDADE (PB.4)

Uma amostra do Lote Final de Soro Anti-Rábico é submetida a Prova de Identidade em paralelo com a Prova de Atividade indicada no item 3.3.1.

4. ESTOCAGEM

O Lote Final de Soro Anti-Rábico deve ser mantido à temperatura de 4°C a 8°C.

5. ROTULAGEM

Os rótulos do Lote Final de Soro Anti-Rábico, deverão estar de acordo com a Lei 6.360/76 Decreto 79.094/77.

6. REGISTROS

Os dados dos processos de produção de cada Lote Final ou Sub-lote do SORO ANTI-RÁBICO e os resultados das provas de controle devem ser registrados em protocolos e arquivados.

7. ARQUIVO DE AMOSTRAS

7.1. SORO PRODUTO ACABADO A GRANEL

Deve ser conservado na unidade produtora, 01 (uma) amostra do Soro Produto Acabado a Granel, a temperatura de 4°C a 8°C, devidamente identificada, até 12 meses após a data de vencimento, do lote final.

7.2. LOTE FINAL

Amostras do Lote Final ou Sub-lote de SORO ANTI-RÁBICO devem ser conservadas à temperatura de 4°C

a 8°C, no Controle de Qualidade Interno durante, no mínimo, 12 meses após a data de vencimento

8. EXPEDIÇÃO

A expedição do Lote Final ou Sub-lote de Soro ANTI-RÁBICO somente pode ser autorizada após liberação pelo Controle da Qualidade Interno e aprovação pelo Controle da Qualidade Nacional.

9. PRAZO DE VALIDADE

O Prazo de Validade do Lote Final de Soro ANTI-RÁBICO é de 36 meses, a partir da data da última determinação de potência realizada pelo produtor.

PROCEDIMENTOS DE CONTROLE DE QUALIDADE

I- PROVAS BIOLÓGICAS

PROVAS GERAIS

1. PROVA DE PIROGÊNIO (PB.1)

O prova de pirogênio é um ensaio limite e baseia-se na estimativa da atividade pirogênica da amostra a testar, ou seja, na elevação da temperatura de coelhos, quando inoculados por via intravenosa com a referida amostra.

1. MATERIAL

- Amostra a testar
- Coelhos adultos (peso mínimo 1.500g)
- Seringas apirogênicas
- Agulhas apirogênicas
- Erlenmeyers apirogênicos
- Contedores para coelhos
- Banho-maria regulado a 37°C
- Forno para despirogenizar material
- Sistema de medição de temperatura, sensível e aferido.
- Cuba para descarte de material
- Equipamento para contenção primário

A.1.2. PROCEDIMENTO

- Os animais serão avaliados até 48 horas antes do prova propriamente dito, simulando as mesmas condições do prova, exceto a injeção, tomando-se apenas a temperatura dos mesmos.
- Mantê-los em ambiente livre de ruídos a uma temperatura de 20°C a 23°C
- Suspender a alimentação dos animais 12 horas antes do prova. A água pode ser fornecida à vontade, mas restrita durante o prova.
- Pesar os animais e colocá-los no contedor.
- Preparar as amostras 30 a 60 minutos antes de serem inoculadas.
- Determinar a temperatura controle de cada coelho, levando-se em conta a média de duas temperaturas tomadas com intervalo de 30 minutos. Esta temperatura servirá de base para a determinação da elevação de temperatura após a injeção do soro a ser testado.
- Usar somente animais que apresentem temperatura entre 38,9°C e 39,8°C.
- Injetar a amostra na veia marginal da orelha de cada um de 03 coelhos (1 ml/kg de peso).
- Manter os animais em observação durante 3 horas, registrando as temperaturas a cada hora.
- Calcular a variação de temperatura de cada animal pela diferença entre a maior temperatura obtida após a injeção e a temperatura controle (inicial).

A.1.3. AVALIAÇÃO DOS RESULTADOS

Para a amostra em prova ser considerada SATISFATÓRIA, deve cumprir as condições abaixo:

- Nenhum dos 3 animais deve apresentar aumento de temperatura igual ou superior a 0,6°C.
- O somatório das variações individuais de temperaturas dos 3 animais não deve exceder a 1,4°C.

Se as condições acima não forem satisfeitas, a prova deve ser repetida utilizando-se 5 coelhos.

Após o reprova, a amostra será considerada SATISFATÓRIA se:

- No máximo 3 dos 8 animais apresentarem variações individuais de temperatura igual ou superior a 0,6°C.
- O somatório das variações de temperatura dos 8 coelhos não exceder a 3,7°C.

OBS.: Os animais utilizados no prova de pirogênio não devem ser reutilizados.

2. PROVA DE INOCUIDADE (TOXICIDADE INESPECÍFICA) (PB.2)

Esta prova tem por objetivo comprovar a ausência de substâncias tóxicas.

2.1. MATERIAL

- Amostra a testar
- Seringas de 1 ml e 5 ml esterilizadas
- Agulhas de 13 x 4,5mm e 25 x 7mm esterilizadas
- Equipamento de contenção primária
- Camundongos albinos sulcos de 17 a 22 g
- Cobaias de 250 a 350 g
- Caixa para camundongos
- Caixa para cobaias
- Corante para identificação dos animais
- Balança para pesagem de animais
- Cuba para descarte de material
- Tubo de ensaio esterilizado
- Estante para tubo de ensaio
- Equipamento de contenção primária

2.2. PROCEDIMENTO

- Pesar os animais e identificá-los com corante.
- Inocular, intraperitonealmente, 0,5 ml do produto em cada um dos 5 camundongos albinos sulcos.
- Inocular, intraperitonealmente, 1,0 ml do produto em cada uma das 2 cobaias.
- Manter os animais em observação por um período mínimo de 7 dias.
- Pesar individualmente os animais ao término da prova e registrar os dados em protocolo.

2.3. INTERPRETAÇÃO DA PROVA

A prova será considerada satisfatória se:

- Todos os animais sobreviverem ao período mínimo de 7 dias.
- Nenhum animal apresentar qualquer alteração no seu estado de saúde.
- O peso de cada animal for superior a seu peso inicial.

PROVAS SOROS ANTIOFÍDICOS

3.- DETERMINAÇÃO DA DOSE LETAL DE VENENO (DL₅₀) (PB.3)

A DL₅₀ é a dose de veneno capaz de provocar a morte de 50% dos animais inoculados.

3.1. MATERIAL

- Veneno a ser titulado
- Tubos de ensaio esterilizados
- Solução fisiológica 0,85%, esterilizada
- Pipetas de 1,0ml e 5,0ml esterilizadas e pró-pipetas
- Agitador de tubos
- Seringas de 1 ml ou 3 ml esterilizadas
- Agulhas 10 x 5 mm esterilizadas
- Caixas para camundongos
- Camundongos albinos suíços de 18 a 22g
- Cuba para descarte de material
- Corante para identificação dos animais
- Pipetas automáticas
- Equipamento para contenção primária

3.2. PROCEDIMENTO

- Efetuar diluições sucessivas de veneno com solução fisiológica, utilizando um fator de diluição constante, não superior a 1,5, de maneira que o volume final seja idêntico em todos os tubos.
- Igualar o volume com solução fisiológica.
- Homogeneizar a mistura.
- Inocular, por via intraperitoneal, um volume de 0,5 ml por camundongo de cada diluição em grupos de, no mínimo, 10 camundongos albinos suíços. A distribuição dos animais nos grupos deve ser realizada por procedimento ao acaso, sendo os grupos mantidos o mais uniforme possível.
- Observar os animais até 48 horas.
- Registrar os dados em protocolo.

3.3. VALIDAÇÃO DO ENSAIO

A faixa de resposta (porcentagem de morte) deve estar compreendida entre 10 e 90%, formando a curva de regressão que deve apresentar uma relação linear e ser estatisticamente validada.

Os limites de confiança não devem ser amplos, indicando melhor precisão do ensaio quanto menores forem os seus limites.

3.4. CÁLCULO DA DL₅₀

Calcular a DL₅₀ por método estatisticamente comprovado (probito, transformação angular, Logit ou Spearman-Kärber)

4. PROVA DE ATIVIDADE (POTÊNCIA) (PB.4)

A prova de atividade (potência) dos soros específicos (antiofídicos) baseia-se em uma reação de soroneutralização *in vitro*, cujo objetivo é a determinação da dose neutralizante necessária (dose efetiva 50%) para proteger os camundongos albinos suíços contra os efeitos letais de uma dose fixa de veneno correspondente.

4.1. MATERIAL

- Amostra a testar
- Veneno específico de referência
- Tubos de ensaio esterilizados
- Pipetas de 1 ml a 5 ml esterilizadas e pró-pipetas
- Seringas de 1 ml a 5 ml esterilizadas
- Agulhas 10 x 5 mm esterilizadas
- Solução fisiológica 0,85% estéril

- Estufa ou Banho-Maria a 37°C
- Agitador de tubos
- Caixas para camundongos
- Camundongos albinos suíços de 18 a 22g
- Cuba para descarte de material
- Corante para identificação dos animais
- Pipeta automática
- Equipamento para contenção primária

4.2. PROCEDIMENTO

4.2.1. DETERMINAÇÃO DA DE₅₀

- Efetuar diluições sucessivas da amostra em prova com solução fisiológica utilizando um fator de diluição constante, não superior a 1,5, de maneira que o volume final seja idêntico em todos os tubos.
- A cada tubo adicionar volume constante da solução de veneno referência, de modo que cada volume inoculado por animal contenha 5 DL₅₀.
- Homogeneizar e incubar a mistura a 37°C, por 30 a 60 minutos.
- Inocular, por via intraperitoneal, um volume constante de 0,5 ml por camundongo de cada mistura, em grupos de pelo menos 8 camundongos albinos suíços.
- Observar os animais até 48 horas.
- Registrar os dados em protocolo.

4.2.2. VALIDAÇÃO DO ENSAIO

A faixa de resposta (porcentagem de sobrevivência) deve estar compreendida entre 10 e 90%, formando a curva de regressão que deve apresentar uma relação linear e ser estatisticamente validada.

Os limites de confiança não devem ser amplos, indicando melhor precisão do ensaio quanto menores forem os seus limites.

4.2.3. CÁLCULO DA DE₅₀

Calcular a DE₅₀ por método estatisticamente comprovado (probito, transformação angular, Logit ou Spearman-Kärber).

4.2.4. CÁLCULO DA POTÊNCIA

Após a determinação, aplica-se a seguinte expressão para o cálculo da potência.

$$\text{Potência (mg/ml)} = \frac{A}{B} \times C$$

onde:

- A = Tv-1
- Tv = número de DL₅₀ utilizadas no prova por camundongo.
- B = DE₅₀ do soro
- C = DL₅₀ do veneno

Utiliza-se (Tv -1) porque ao final de cada dose por camundongo da mistura soro/veneno, há uma (1) DL₅₀ de veneno remanescente, não neutralizada pelo soro e esta é a responsável pelas mortes de 50% dos camundongos albinos suíços.

A quantidade de veneno neutralizada pelo soro é 1 DL₅₀ a menos do total contido em cada dose diluição por animal.

Como a potência do soro é definida em termos do número de DL₅₀ do veneno que são neutralizados, em vez do número de DL₅₀ em cada dose animal usa-se a expressão Tv-1.

Título da potência é expresso em miligramas de veneno neutralizada por 1ml da amostra prova.

5.- PROVA DE IDENTIDADE *In vitro* (PB.5)

A prova de identidade fundamenta-se na reação antígeno-anticorpo, no suporte de gel de ágar, com formação de linhas de precipitação.

5.1. MÉTODO

O método utilizado é o de Ouchterlony.

5.2. MATERIAL

- Amostra a testar
- Veneno de Referência
- Lâmina para microscópio
- Agar noble
- Solução fisiológica tamponada 0,85% esterilizada
- Capilar de vidro
- Geladeira
- Perfurador
- Pipetas estéreis
- Estufa a 37°C
- Cuba para descarte de material
- Equipamento para contenção primária

5.3. PROCEDIMENTO

- Preparar um gel de ágar a 1% em solução fisiológica tamponada. Espalhar o gel de ágar na lâmina com a finalidade de montar uma fina camada, levar à estufa a 37°C sem secar. Adicionar um volume de 4,0 ml de ágar na lâmina e colocar na geladeira em câmara úmida por uma hora.

- Fazer orifícios no gel, com auxílio de um perfurador, mantendo uma mesma distância entre o orifício central e os periféricos.

- Preencher o orifício central com solução de veneno e os periféricos com a amostra a testar em diluições variáveis. Preencher um dos orifícios com soro normal de cavalo.

- Levar à estufa a 37°C por 24 horas em câmara úmida.

- Realizar a leitura em lâmpada para contraste.

5.4. RESULTADO

Observar a presença de linha de precipitação, reação de identidade entre os componentes analisados, identidade parcial ou não identidade.

PROVAS SOROS ANTITÓXICOS

6.- DETERMINAÇÃO DA POTÊNCIA DAS TOXINAS BACTERIANAS (PB.6)

6.1. DETERMINAÇÃO DO LIMITE MORTE DA TOXINA TETÂNICA (L+/10)

A dose L+/10 é dada pela menor quantidade de toxina que, quando misturada a 0,1 UI de Antitoxina de Referência e inoculada em animais, provoca a morte de 100% destes em até 96 horas.

6.1.1. MATERIAL

- Toxina a ser titulada
- Antitoxina de Referência (UI/ml)
- Tubos de ensaio esterilizados
- Solução fisiológica 0,85% esterilizada
- Solução fisiológica tamponada peptonada 1% esterilizada
- Pipetas de 1 ml, 2 ml, 5 ml e 10 ml esterilizadas e pró pipetas
- Agitador de tubos
- Seringas 1 ml esterilizadas
- Agulhas 13 x 4,5 mm esterilizadas
- Caixas para camundongos
- Camundongos albinos suíços de 17 a 22g
- Cuba para descarte de material
- Corante para identificação dos animais
- Pipetas automáticas
- Estufa a 37°C
- Equipamento de contenção primária

6.1.2. PROCEDIMENTO

- Diluir a Antitoxina de Referência com solução fisiológica a 1 UI/ml.
- Diluir a toxina em solução fisiológica peptonada 1%, a uma concentração conhecida.
- Em uma série de tubos adicionar volumes variáveis de toxina diluída.
- Adicionar um volume constante da Antitoxina de Referência diluída.
- Igualar o volume com solução fisiológica peptonada 1%.
- Homogeneizar e incubar a 37°C por 45 minutos.
- Inocular cada camundongo, por via subcutânea, com volume que contenha 0,1 UI de Antitoxina de Referência em grupos de, no mínimo, 10 camundongos albinos suíços. A distribuição dos animais nos grupos deve ser realizada por procedimento ao acaso, sendo os grupos mantidos o mais uniforme possível.
- Observar os animais até 96 horas.
- Registrar os dados em protocolo.

6.1.3. INTERPRETAÇÃO DA PROVA

Limite Morte (L+/10) será a menor quantidade de toxina que, quando combinada com 0,1 UI de Antitoxina de Referência, provoca a morte dos animais em 96 horas.

6.2.-DETERMINAÇÃO DO LIMITE MORTE DA TOXINA DIFTERICA (L+)

A dose L+ é a menor quantidade de toxina que, quando misturada a 1UI de Antitoxina de Referência e inoculada em animais, provoca a morte de 100% destes em 96 horas.

6.2.1. MATERIAL

- Toxina a ser titulada
- Antitoxina de Referência (UI/ml)
- ~~Tubo de ensaio esterilizado~~
- Solução fisiológica 0,85% esterilizada
- Solução fisiológica tamponada peptonada 1% esterilizada
- Pipetas de 1 ml, 2 ml, 5 ml e 10 ml esterilizadas e pró-pipetas
- Agitador de tubos
- Seringas de 3 ml esterilizadas
- Agulhas 25 x 7 mm esterilizadas
- Caixas para cobaias
- Cobaias de 230 a 250g
- Cuba para descarte de material
- Corante para identificação dos animais
- Pipetas automáticas
- Estufa a 37° C
- Equipamento de contenção primária

6.2.2. PROCEDIMENTO

- Diluir a Antitoxina de Referência com solução fisiológica a 10 UI/ml.
- Diluir a toxina em solução fisiológica a uma concentração conhecida.
- Em uma série de tubos adicionar volumes variáveis de toxina diluída.
- Adicionar um volume constante da Antitoxina de Referência diluída.
- Igualar o volume com solução fisiológica peptonada 1%.
- Homogeneizar e incubar a 37° C por 45 minutos.
- Inocular cada cobaia , por via subcutânea, com um volume que contenha 1 UI de Antitoxina de Referência em grupos de, no mínimo, 4 cobaias. A distribuição dos animais deve ser realizada por procedimento ao acaso, sendo os grupos mantidos o mais uniforme possível.
- Observar os animais até 96 horas.
- Registrar os dados em protocolo.

6.2.3.INTERPRETAÇÃO DA PROVA

O Limite Morte (L+) será a menor quantidade de toxina que, quando combinada com 1 UI de Antitoxina de Referência, provoca a morte dos animais em 96 horas.

6.3. DETERMINAÇÃO DO LIMITE MORTE DA TOXINA BOTULINICA TIPO A (L+/10)

A dose L+/10 é data pela menor quantidade de toxina que, quando misturada a 0,1 UI de Antitoxina de Referência e inoculada em animais, provoca a morte de 100% destes em 96 horas.

6.3.1. MATERIAL

- Toxina a ser titulada
- Antitoxina Botulínica Tipo A de Referência (UI/ml)
- Tubos de ensaios esterilizados
- Solução fisiológica tamponada pH 7,2 esterilizada
- Solução fisiológica tamponada pH 7,2 glicerina 1%, esterilizada
- Pipetas de 1 ml , 2 ml , 5 ml e 10 ml esterilizadas e pro-pipetas
- Agitador de tubos
- Seringas 1 ml esterilizadas
- Agulhas 13 x 4,5 mm esterilizadas
- Caixas para camundongos
- Camundongos albinos suíços de 18 a 22g
- Cuba para descarte de material
- Corante para identificação dos animais
- Pipetas automáticas
- Estufa a 37° C
- Balança para pesagem de animais
- Equipamento de contenção primária

6.3.2. PROCEDIMENTO

- Diluir a Antitoxina Botulínica Tipo A de Referência com solução fisiológica a 0,1 UI/ml
- Diluir a toxina em solução fisiológica tamponada glicerina 1%, a uma concentração conhecida.
- Em uma série de tubos adicionar volumes variáveis de toxina diluída.
- Adicionar um volume constante da Antitoxina de Referência diluída.
- Igualar o volume com solução fisiológica tamponada glicerina 1%.
- Homogeneizar e incubar a 37° C por 60 minutos.
- Inocular cada camundongo , por via subcutânea, com volume que contenha 0,1 UI de Antitoxina de Referência em grupos de, no mínimo, 10 camundongos albinos suíços. A distribuição dos animais deve ser realizada por procedimento ao acaso, sendo os grupos mantidos o mais uniforme possível.
- Observar os animais até 96 horas.
- Registrar os dados em protocolo.

6.3.3.INTERPRETAÇÃO DA PROVA

O Limite Morte (L+/10) será a menor quantidade de toxina que, quando combinada com 0,1 UI de Antitoxina de Referência, provoca a morte de 100% dos animais em 96 horas.

6.4. DETERMINAÇÃO DO LIMITE MORTE DA TOXINA BOTULINICA TIPO B (L+/10)

A dose L+/10 é data pela menor quantidade de toxina que, quando misturada a 0,1 UI de Antitoxina de Referência e inoculada em animais, provoca a morte de 100% destes em 96 horas.

6.4.1. MATERIAL

- Toxina a ser titulada
- Antitoxina Botulínica Tipo B de Referência (UI/ml)
- Tubos de ensaios esterilizados
- Solução fisiológica tamponada pH 7,2 esterilizada
- Solução fisiológica tamponada pH 7,2 glicerina 1%, esterilizada
- Pipetas de 1 ml , 2 ml , 5 ml e 10 ml esterilizadas e pro-pipetas
- Agitador de tubos
- Seringas 1 ml esterilizadas
- Agulhas 13 x 4,5 mm esterilizadas
- Caixas para camundongos
- Camundongos albinos suíços de 18 a 22g
- Cuba para descarte de material

- Corante para identificação dos animais
- Pipetas automáticas
- Estufa a 37° C
- Equipamento de contenção primária

6.4.2. PROCEDIMENTO

- Diluir a Antitoxina Botulínica Tipo B de Referência com solução fisiológica tamponada a 0,1 UI.
- Diluir a toxina em solução fisiológica tamponada glicerina 1%, a uma concentração conhecida.
- Em uma série de tubos adicionar volumes variáveis de toxina diluída.
- Adicionar um volume constante da Antitoxina de Referência diluída.
- Igualar o volume com solução fisiológica tamponada glicerina 1%.
- Homogeneizar e incubar a 37° C por 60 minutos.
- Inocular cada camundongo , por via subcutânea, com volume que contenha 0,1 UI de Antitoxina de Referência em grupos de, no mínimo, 10 camundongos albinos suíços. A distribuição dos animais deve ser realizada por procedimento ao acaso, sendo os grupos mantidos o mais uniforme possível.
- Observar os animais até 96 horas.
- Registrar os dados em protocolo.

6.4.3.INTERPRETAÇÃO DA PROVA

O Limite Morte (L+/10) será a menor quantidade de toxina que, quando combinada com 0,1 UI de Antitoxina de Referência, provoca a morte de 100% dos animais em 96 horas.

6.5. DETERMINAÇÃO DO LIMITE MORTE DA TOXINA BOTULINICA TIPO E (L+/10)

A dose L+/10 é data pela menor quantidade de toxina que, quando misturada a 0,1 UI de Antitoxina de Referência e inoculada em animais, provoca a morte de 100% destes em 96 horas.

6.5.1. MATERIAL

- Toxina a ser titulada
- Antitoxina Botulínica Tipo E de Referência (UI/ml)
- Tubos de ensaios esterilizados
- Solução fisiológica tamponada esterilizada
- Solução fisiológica tamponada glicerina 1%, esterilizada
- Pipetas de 1 ml , 2 ml , 5 ml e 10 ml esterilizadas e pro-pipetas
- Agitador de tubos
- Seringas 1 ml esterilizadas
- Agulhas 13 x 4,5 mm esterilizadas
- Caixas para camundongos
- Camundongos albinos suíços de 18 a 22g
- Cuba para descarte de material
- Corante para identificação dos animais
- Pipetas automáticas
- Estufa a 37° C
- Balança para pesagem de animais
- Equipamento de contenção primária

6.5.2. PROCEDIMENTO

- Diluir a Antitoxina Botulínica Tipo E de Referência com solução fisiológica tamponada de modo que o volume a ser inoculado por animal contenha 0,1 UI.
- Diluir a toxina em solução fisiológica tamponada glicerina 1%, a uma concentração conhecida.
- Em uma série de tubos adicionar volumes variáveis de Toxina diluída.
- Adicionar um volume constante da Antitoxina de Referência diluída.
- Igualar o volume com solução fisiológica tamponada glicerina 1%.
- Homogeneizar e incubar a 37° C por 60 minutos.
- Inocular cada camundongo , por via subcutânea, com volume que contenha 0,1 UI de Antitoxina de Referência em grupos de, no mínimo, 10 camundongos albinos suíços. A distribuição dos animais deve ser realizada por procedimento ao acaso, sendo os grupos mantidos o mais uniforme possível.
- Observar os animais até 96 horas.
- Registrar os dados em protocolo.

6.5.3.INTERPRETAÇÃO DA PROVA

O Limite Morte (L+/10) será a menor quantidade de toxina que, quando combinada com 0,1 UI de Antitoxina de Referência, provoca a morte de 100% dos animais em 96 horas.

7. PROVA DE ATIVIDADE (POTÊNCIA) (PB.7)

A prova de atividade (potência) dos soros antitóxicos baseia-se em uma reação de soroneutralização, cujo objetivo é a determinação da dose neutralizante necessária para proteger os animais utilizados na prova contra os efeitos letais de uma dose prova da toxina de referência correspondente.

7.1. SORO ANTITETÂNICO

7.1.1. MATERIAL

- Amostra a testar
- Toxina Tetânica de Referência
- Antitoxina Tetânica de Referência
- Tubos de ensaio esterilizados
- Pipetas de 1 ml a 5 ml esterilizadas e pró-pipetas
- Seringas de 1 ml esterilizadas
- Agulhas 13 x 4,5 mm esterilizadas
- Solução fisiológica tamponada peptonada 1%
- Solução fisiológica 0,85% esterilizada
- Estufa a 37° C
- Agitador de tubos
- Caixas para camundongos
- Camundongos albinos suíços de 17 a 22g
- Cuba para descarte de material
- Corante para identificação dos animais
- Pipetas automáticas
- Equipamento de contenção primária

7.1.2. PROCEDIMENTO

- Diluir a Toxina Tetânica de Referência com solução fisiológica tamponada peptonada 1% a uma concentração de 1L+.
- Em uma série de tubos adicionar volumes variáveis da amostra a testar.
- Adicionar 1 ml da Toxina tetânica de referência diluída.
- Igualar o volume para 2,0 ml com solução fisiológica tamponada peptonada.
- Homogeneizar e incubar a mistura a 37° C por 45 minutos.
- Inocular, por via subcutânea, cada camundongo com um volume de 0,2 ml de cada mistura, em grupos de

10 camundongos albinos suíços.

- Observar os animais até 96 horas.
- Registrar os dados em protocolo.
- Nas mesmas condições descritas e paralelamente, realizar o prova com a Antitoxina Tetânica de Referência, com o objetivo de se verificar a validade da prova e estabelecer correlação no cálculo do título.

7.1.3. CÁLCULO DA POTÊNCIA

Determinar a Potência do soro em prova, considerando a menor diluição que determine a morte dos animais durante o período de observação.

$$\text{Potência (UI/ml)} = \frac{A}{B} \times C$$

onde:

A = O inverso da diluição do soro em prova
B = Volume de soro diluído
C = Doses possíveis de injetar por mistura

7.2. SORO ANTIDIFTÉRICO

7.2.1. MATERIAL

- Amostra a testar
- Toxina Diftérica de Referência
- Antitoxina Diftérica de Referência
- Tubos de ensaio esterilizados
- Pipetas de 1 ml a 5 ml esterilizadas e pró-pipetas
- Seringas de 5 ml esterilizadas
- Agulhas 25 x 7 mm esterilizadas
- Solução fisiológica esterilizadas
- Estufa a 37°C
- Agitador de tubos
- Caixas para cobaias
- Cobaias de 230 a 250 g
- Cuba para descarte de material
- Corante para identificação dos animais
- Pipetas automáticas
- Equipamento de contenção primária

7.2.2.- PROCEDIMENTO

- Diluir a Toxina Diftérica de Referência com solução fisiológica tamponada peptonada 1% a uma concentração de 10L+.
- Em uma série de tubos, adicionar volumes variáveis da amostra a testar.
- Adicionar 1 ml da Toxina Diftérica de referência diluída.
- Igualar o volume para 10,0 ml com solução fisiológica.
- Homogeneizar e incubar a mistura a 37°C por 45 minutos.
- Inocular cada cobaia, por via subcutânea, com um volume de 2,0 ml de cada mistura, em grupos de 4 cobaias.
- Observar os animais até 96 horas.
- Registrar os dados em protocolo.
- Nas mesmas condições descritas e paralelamente, realizar o prova com a Antitoxina Diftérica de Referência, com o objetivo de se verificar a validade da prova e estabelecer correlação no cálculo do título.

7.2.3. CÁLCULO DA POTÊNCIA

Determinar a Potência do soro em prova, considerando a menor diluição que determine a morte dos animais durante o período de observação.

$$\text{Potência (UI/ml)} = \frac{A}{B} \times C$$

onde:

A = O inverso da diluição do soro em prova
B = Volume de soro diluído
C = Doses possíveis de injetar por mistura

7.3. SORO ANTIBOTULÍNICO TIPO A

7.3.1. MATERIAL

- Amostra a testar
- Toxina Botulínica Tipo A de Referência
- Antitoxina Toxina Botulínica Tipo A de Referência
- Tubos de ensaio esterilizados
- Pipetas de 1 ml, 2 ml, 5 ml e 10 ml esterilizadas
- Seringas de 1 ml esterilizadas
- Agulhas 13 x 4,5 mm esterilizadas
- Solução fisiológica tamponada glicerinada esterilizada
- Estufa a 37°C
- Agitador de tubos
- Caixas para camundongos
- Camundongos albinos suíços de 18 a 22g
- Cuba para descarte de material
- Corante para identificação dos animais
- Balança para pesagem de animais
- Equipamento de contenção primária

7.3.2. PROCEDIMENTO

- Diluir a Toxina Botulínica de Referência com solução fisiológica tamponada glicerinada a uma concentração de 1L+.
- Em uma série de tubos diluir e adicionar um volume constante de toxina Botulínica tipo A diluída.
- Adicionar nos tubos volumes variáveis da amostra a testar.
- Igualar o volume para 5,0 ml com solução fisiológica tamponada glicerinada.
- Homogeneizar e incubar a mistura a 37°C por 60 minutos.
- Inocular, por via subcutânea, cada camundongo com um volume de 0,5 ml de cada mistura, em grupos de 10 camundongos albinos suíços.
- Observar os animais até 96 horas.
- Registrar os dados em protocolo.
- Nas mesmas condições descritas e paralelamente, realizar o prova com a Antitoxina Botulínica Tipo A de Referência, com o objetivo de se verificar a validade da prova e estabelecer correlação no cálculo do título.

7.3.3. CÁLCULO DA POTÊNCIA

Determinar a Potência do soro em prova, considerando a menor diluição que determine a morte dos animais durante o período de observação.

$$\text{Potência (UI/ml)} = \frac{A}{B} \times C$$

onde:

A = O inverso da diluição do soro em prova
B = Volume de soro diluído
C = Doses possíveis de injetar por mistura

7.4. SORO ANTIBOTULÍNICO TIPO B

7.4.1. MATERIAL

- Amostra a testar
- Toxina Botulínica Tipo B de Referência
- Antitoxina Toxina Botulínica Tipo B de Referência
- Tubos de ensaio esterilizados
- Pipetas de 1 ml, 2 ml, 5 ml e 10 ml esterilizadas
- Seringas de 1 ml esterilizadas
- Agulhas 13 x 4,5 mm esterilizadas
- Solução fisiológica tamponada glicerinada esterilizada
- Estufa a 37°C
- Agitador de tubos
- Caixas para camundongos
- Camundongos albinos suíços de 18 a 22g
- Cuba para descarte de material
- Corante para identificação dos animais
- Balança para pesagem de animais
- Equipamento de contenção primária

7.4.2. PROCEDIMENTO

- Diluir a Toxina Botulínica de Referência com solução fisiológica tamponada glicerinada a uma concentração de 1L+.
- Em uma série de tubos diluir e adicionar um volume constante de toxina Botulínica tipo B diluída.
- Adicionar nos tubos volumes variáveis da amostra a testar.
- Igualar o volume para 5,0 ml com solução fisiológica tamponada glicerinada.
- Homogeneizar e incubar a mistura a 37°C por 60 minutos.
- Inocular, por via subcutânea, cada camundongo com um volume de 0,5 ml de cada mistura, em grupos de 10 camundongos albinos suíços.
- Observar os animais até 96 horas.
- Registrar os dados em protocolo.
- Nas mesmas condições descritas e paralelamente, realizar o prova com a Antitoxina Botulínica Tipo B de Referência, com o objetivo de se verificar a validade da prova e estabelecer correlação no cálculo do título.

7.4.3. CÁLCULO DA POTÊNCIA

Determinar a Potência do soro em prova, considerando a menor diluição que determine a morte dos animais durante o período de observação.

$$\text{Potência (UI/ml)} = \frac{A}{B} \times C$$

onde:

A = O inverso da diluição do soro em prova
B = Volume de soro diluído
C = Doses possíveis de injetar por mistura

7.5. SORO ANTIBOTULÍNICO TIPO E

7.5.1. MATERIAL

- Amostra a testar
- Toxina Botulínica Tipo E de Referência
- Antitoxina Toxina Botulínica Tipo E de Referência
- Tubos de ensaio esterilizados
- Pipetas de 1 ml, 2 ml, 5 ml e 10 ml esterilizadas e pró-pipetas
- Seringas de 1 ml esterilizadas
- Agulhas 13 x 4,5 mm esterilizadas
- Solução fisiológica tamponada glicerinada esterilizada
- Estufa a 37°C
- Agitador de tubos
- Caixas para camundongos
- Camundongos albinos suíços de 16 a 18 g
- Cuba para descarte de material
- Corante para identificação dos animais
- Balança para pesagem de animais
- Equipamento de contenção primária

7.5.2. PROCEDIMENTO

- Diluir a Toxina Botulínica de Referência com solução fisiológica tamponada glicerinada a uma concentração de 1L+.
- Em uma série de tubos diluir e adicionar um volume constante de toxina Botulínica tipo E diluída.
- Adicionar nos tubos volumes variáveis da amostra a testar.
- Igualar o volume para 5,0 ml com solução fisiológica tamponada glicerinada.
- Homogeneizar e incubar a mistura a 37°C por 60 minutos.
- Inocular, por via subcutânea, cada camundongo com um volume de 0,5 ml de cada mistura, em grupos de 10 camundongos albinos suíços.
- Observar os animais até 96 horas.
- Registrar os dados em protocolo.
- Nas mesmas condições descritas e paralelamente, realizar o prova com a Antitoxina Botulínica Tipo E de Referência, com o objetivo de se verificar a validade da prova e estabelecer correlação no cálculo do título.

7.5.3. CÁLCULO DA POTÊNCIA

Determinar a Potência do soro em prova, considerando a menor diluição que determine a morte dos animais durante o período de observação.

$$\text{Potência (UI/ml)} = \frac{A}{B} \times C$$

onde:

A = O inverso da diluição do soro em prova
B = Volume de soro diluído

8.- PROVA DE IDENTIDADE *In vitro* (PB.8)

A prova de identidade fundamenta-se na reação antígeno-anticorpo, no suporte de gel de ágar, com formação de linhas de precipitação.

8.1. MÉTODO

O método utilizado é o de Ouchterlony.

8.2. MATERIAL

- Amostra a testar
- Toxinas de Referência
- Lâmina para microscópio
- Agar nobre
- Solução fisiológica tamponada 0,85% esterilizada
- Capilar de vidro
- Geladeira
- Perfurador
- Pipetas estéreis
- Estufa a 37°C
- Cuba para descarte de material
- Equipamento para contenção primária

8.3. PROCEDIMENTO

- Preparar um gel de ágar a 1% em solução fisiológica tamponada. Espalhar o gel de ágar na lâmina com a finalidade de montar uma fina camada, levar à estufa a 37°C sem secar. Adicionar um volume de 4,0 ml de ágar na lâmina e colocar na geladeira em câmara úmida por uma hora.
- Fazer orifícios no gel, com auxílio de um perfurador, mantendo uma mesma distância entre o orifício central e os periféricos.
- Preencher o orifício central com solução de Toxina de Referência Padrão, e os periféricos com a amostra a testar em diluições variáveis. Preencher um dos orifícios com soro normal de cavalo.
- Levar à estufa a 37°C por 24 horas em câmara úmida.
- Realizar a leitura em lâmpada para contraste.

8.4. RESULTADO

Observar a presença de linha de precipitação, reação de identidade entre os componentes analisados, identidade parcial ou não identidade.

PROVAS SOROS ANTI-RÁBICO

9. DETERMINAÇÃO DA DOSE LETAL DE VÍRUS RÁBICO (DL₅₀) (PB.9)

A DL₅₀ é a diluição de vírus que mata 50% dos animais inoculados com 0,03 ml, por via intracerebral.

9.1. MATERIAL

- Vírus a ser titulado
- Tubos de ensaio esterilizados
- Água destilada esterilizada
- Soro de origem animal esterilizado
- Pipetas de 1,0ml e 10,0ml esterilizadas
- Agitador de tubos
- Seringas de 1,0 ml ou 0,25 ml esterilizadas
- Agulhas descartáveis de 13 x 4,5 mm
- Caixas para camundongos
- Camundongos Albino Suiço de 11 a 14 g
- Cuba para descarte de material
- Corante para identificação dos animais
- Banho de água com gelo
- Equipamento para contenção primária

9.2. PROCEDIMENTO

- Efetuar diluições sucessivas de vírus em água destilada contendo 2% de soro de origem animal, utilizando um fator de diluição 10. O procedimento deve ser realizado em banho de água com gelo.
- Homogeneizar a mistura.
- Inocular, por via intracerebral, em grupo não menor que 10 camundongos, cada diluição. O volume do inoculo é de 0,03 ml/ animal. A distribuição dos animais nos grupos deve ser realizada por procedimento ao acaso, sendo os grupos mantidos o mais uniformemente possível.
- Observar os animais durante 14 dias.
- Registrar os dados em protocolo.

9.3.-VALIDAÇÃO DA PROVA

Para que o ensaio seja considerado válido é necessário que:

- A percentagem de morte dos animais deve ser decrescente frente as diluições crescentes.
- A diluição com maior concentração de vírus deve matar mais que 90% dos animais inoculados, e a diluição de menor concentração viral deve matar menos que 10% dos animais, formando portanto, a curva de regressão que deve apresentar uma relação linear e ser estatisticamente validada.
- Os limites de confiança não devem ser amplos, indicando melhor precisão do ensaio quanto menores forem os seus limites.

9.4. CÁLCULO DA DL₅₀

Calcular a DL₅₀ por método estatisticamente comprovado (probit-Bliss, Logit ou Spearman-Kärber).

10.- PROVA DE ATIVIDADE (POTÊNCIA) (PB10)

A prova de atividade do soro ANTI-RÁBICO baseia-se em uma reação de soroneutralização, cujo objetivo é a determinação da dose neutralizante necessária (dose efetiva 50%) para proteger os camundongos contra os efeitos letais de uma dose desafiante de vírus rábico CVS (dose desafiante). É utilizado um Soro de Referência Nacional para avaliação comparativa da potência do soro em prova.

10.1. MATERIAL

- Amostra a testar
- Soro de Referência Nacional, de título conhecido (UI/ml)
- Vírus CVS trabalho de título conhecido, mantido no máximo a -70°C
- Tubos de ensaio 13 x 100 mm esterilizados
- Pipetas de 1 ml, 5 ml e 10 ml esterilizadas

- Seringas de 1 ml ou 0,25 ml esterilizadas
- Agulhas descartáveis de 13 x 4,5 mm
- Diluente para vírus, esterilizado: (Água destilada contendo 2% de soro de origem animal)
- Banho-maria a 37°C
- Agitador de tubos
- Caixas para camundongos
- Camundongos suiço-albinos de 11 a 14g
- Cuba para descarte de material
- Pipetador automático
- Equipamento de contenção primária

10.2.- PROCEDIMENTO

10.2.1. DETERMINAÇÃO DA DOSE EFETIVA 50% (DE₅₀)

Diluição de soro que protege 50% dos animais inoculados com 0,03 ml de vírus trabalho desafio por via intracerebral.

10.2.1.1. DILUIÇÃO DOS SOROS EM PROVA E REFERÊNCIA

- Preparar um banho de água com gelo, no qual devem ser realizados todos os procedimentos.
- Em 2 séries de tubos, previamente identificados, efetuar diluições seriadas dos soros em prova e de referência, utilizando um fator de diluição não superior a 2, até que seja atingida a diluição na qual, supostamente, não haja neutralização.
- Transferir para tubos igualmente identificados, 0,3 ml de cada uma das 4 últimas diluições realizadas para os soros em prova e de referência.
- Preparar uma diluição de vírus trabalho desafio que contenha entre 150 e 300 DL₅₀ iniciais por 0,03 ml via intracerebral em camundongos. O volume desta diluição deve ser suficiente para a distribuição de 0,3 ml em cada um dos 8 tubos acima citados.
- Adicionar 0,3 ml da diluição de desafio em cada um dos 8 tubos contendo 0,3 ml das 4 últimas diluições seriadas realizadas para os soros prova e de referência.
- Homogeneizar as misturas, obtendo diluições dobradas dos soros.
- Preparar 4 diluições decimais seriadas do vírus trabalho, a partir da diluição adicionada aos soros. Adicionar a 0,3 ml de cada uma destas diluições seriadas, 0,3 ml diluente gelado para vírus.
- Homogeneizar, obtendo diluições dobradas do vírus trabalho.
- Incubar as misturas "soro + vírus" e "vírus + diluente" em banho-maria a 37°C, por 90 minutos, verificando-se a temperatura ao início e término do período de incubação.
- Após a incubação, retornar com os tubos para o banho de água com gelo.
- Inocular em cada camundongo, por via intracerebral, um volume de 0,03 ml de cada mistura em grupos de pelo menos 10 camundongos.
- Observar os animais por 14 dias e registrar os dados em protocolo.

10.2.2. CÁLCULO DA DE₅₀ DOS SOROS EM PROVA E DE REFERÊNCIA

Os valores obtidos para DE₅₀ dos soros em prova e de referência são calculados por método estatisticamente comprovado (Probit-Bliss, Logit ou Spearman-Kärber).

10.2.3. CÁLCULO DA POTÊNCIA

Após a determinação das DE₅₀ dos soros em prova e de referência, aplica-se a seguinte expressão para o cálculo da potência:

$$\text{Potência (UI/ml)} = \frac{A}{B} \times C$$

onde:

- A = O inverso da DE₅₀ do soro em prova
- B = O inverso da DE₅₀ do soro de referência
- C = UI/ml do soro de referência

10.2.4. CÁLCULO DA DL₅₀ DO VÍRUS DESAFIO

O valor referente ao título do vírus trabalho empregado no prova (DL₅₀) é calculado por método estatisticamente comprovado (Probit-Bliss, Logit ou Spearman-Kärber).

DL₅₀ real de desafio = Antilogaritmo (diluição DL₅₀ calculada - Diluição utilizada como desafio)

10.2.5. VALIDAÇÃO DO ENSAIO

Para que o ensaio seja considerado válido é necessário que:

- A menor diluição do soro proteja pelo menos 90% dos animais inoculados e a menor diluição proteja menos que 10% dos animais, formando portanto, a curva de regressão que deve apresentar uma relação linear e ser estatisticamente validada.
- Os limites de confiança não devem ser amplos, indicando melhor precisão do ensaio quanto menores forem os seus limites.

II.- PROVAS MICROBIOLÓGICAS

1. ESTERILIDADE BACTERIANA E FÚNGICA (PM.1)

Esta prova tem por objetivo detectar a presença de bactérias e fungos contaminantes nos produtos testados.

1.1. MEIOS DE CULTURA

Os Meios de Cultura utilizados são: Caldo Tioglicolato de Sódio e Caldo Caseína Soja, distribuídos em tubos de ensaio.

1.1.1. CONTROLE DE ESTERILIDADE DOS MEIOS DE CULTURA

Os Meios de Cultura devem ser incubados à temperatura de 30 a 35°C por 48 h. Selecionar os tubos que não apresentam crescimento bacteriano e armazená-los à temperatura ambiente.

1.1.2. CONTROLE DA FERTILIDADE DOS MEIOS DE CULTURA

1.1.2.1. CALDO TIOLICOLATO DE SÓDIO

1.1.2.1.1. UTILIZAÇÃO DE *CLOSTRIDIUM SPOROGENES* ATCC 3584 (INCQS 00004)

- De uma cultura de *Clostridium sporogenes* de 24 h em Caldo BHI (Brain Heart Infusion), incubada a 30°C, é feita uma suspensão em Caldo BHI calibrada espectrofotometricamente em 70% de transmitância a um comprimento de onda de 480nm.

- Da suspensão calibrada, fazer diluições seriadas com fator 10, de 10^1 a 10^6 em Caldo BHI.
- Semear 1,0 ml da diluição 10^6 em tubos com 100 ml de Caldo Tioglicolato de Sódio e incubar à temperatura de 30 a 35°C por 48 h.
- Semear 0,1ml da diluição 10^6 em placas de Petri com agar BHI.
- Incubar em anaerobiose a 30-35°C por 48 h.
- Após o período de incubação, proceder a contagem de colônias formadas.
- O número de Unidades Formadoras de Colônias por mililitro (UFC/ml), deve estar entre 30 e 300.
- O Caldo Tioglicolato de Sódio será considerado fértil para o referido microrganismo se, após o período de incubação, apresentar crescimento característico confirmado por exame microscópico.

1.1.2.1.2. UTILIZAÇÃO DO *MICROCOCOCCUS LUTEUS* ATCC 9341 (INCQS 00010)

- De uma cultura de *Micrococcus luteus* de 24h em Caldo Nutriente, incubada a 30°C, é feita uma suspensão em Caldo Nutriente, ajustada ao tubo nº 1da Escala MacFarland (3×10^8 cels/ml).
- Diluir a suspensão ajustada em Caldo Nutriente, na proporção 1:2.
- Da suspensão anterior fazer diluições seriadas, com fator 10, de 10^1 a 10^6 em Caldo Nutriente.
- Semear 1,0 ml da diluição 10^6 em tubos com 100ml de Caldo Tioglicolato de Sódio e incubar à temperatura de 30 a 35°C por 48 h.
- Semear 0,1ml da diluição 10^6 em placas de Petri com Agar Nutriente e incubar a 30-35°C por 48 h.
- Após o período de incubação, proceder a contagem de colônias formadas.
- O número de Unidades Formadoras de Colônias por mililitro (UFC/ml), deve estar entre 30 e 300.
- O Caldo Tioglicolato de Sódio é considerado fértil para o referido microrganismo se, após o período de incubação, apresentar crescimento característico confirmado por exame microscópico.

1.1.2.2. CALDO CASEÍNA SOJA

1.1.2.2.1. UTILIZAÇÃO DE *CANDIDA ALBICANS* ATCC 10231 (INCQS 40006)

- De uma cultura de *Candida albicans* de 96 h em Yeast Morphology Agar (YMA), incubada à temperatura de 20 a 25°C, coletar uma amostra com alça de 50 micra e inocular em tubo com 6,0 ml de Caldo Yeast Morphology.
- Homogeneizar a suspensão e incubar à temperatura de 20 a 25°C por 24h.
- Fazer diluições seriadas, com fator 10, de 10^1 a 10^4 em água destilada estéril. A partir da diluição 10^4 , diluir na proporção 1:28 em água destilada estéril.
- Semear 1,0 ml da diluição 1:28 em tubos com 100 ml de Caldo Caseína Soja e incubar à temperatura de 20 a 25°C por 7 dias.
- Semear 0,1ml da diluição final em placas com YMA e incubar à temperatura de 20 a 25°C por 72 h.
- Proceder a contagem de colônias formadas após o período de incubação.
- O número de Unidades Formadoras de Colônias por mililitro (UFC/ml) deve estar entre 50 e 100.
- O Caldo Caseína Soja é considerado fértil para o referido microrganismo se, após o período de incubação, apresentar crescimento característico confirmado por exame microscópico.

1.2. SALA DE PROVAS

A Prova de Esterilidade Bacteriana e Fúngica deve ser executada em Capela de Fluxo Laminar, devidamente instalada em uma área biolimpa classe 10.000.

O manejo requer o cumprimento estrito de Boas-Práticas de Laboratório.

1.3. AMOSTRAGEM

A amostragem utilizada na prova é de no mínimo $0,4\sqrt{n}$, onde n corresponde ao volume total do Produto Acabado a Granel ou ao número total de ampolas ou frascos-ampola do Lote Final.

1.4. MÉTODOS

1.4.1. INOCULAÇÃO DIRETA

1.4.1.1. MATERIAL

- Amostra a testar
- Erlenmeyers esterilizados
- Pipetas de 5 ml e 10 ml esterilizadas
- Seringas de 10 ml, 20 ml, 50 ml e 100 ml esterilizadas
- Agulhas de 40 x 1,0 mm esterilizadas
- Tubos com 40 ml de Caldo Tioglicolato de Sódio
- Tubos com 40 ml de Caldo Caseína Soja
- Placas de Petri com Agar Tripticaseína Soja
- Capela de Fluxo Laminar
- Pipetador automático
- Gaze esterilizada
- Estufas reguladas a 20-25°C e 30-35°C
- Cuba para descarte de material
- Equipamento de contenção primária

1.4.1.2. PROCEDIMENTO

- O material a ser utilizado na área biolimpa deve ter condições que assegurem a sua assepsia.
- Deve ser usado equipamento completo de contenção primária.
- A prova deve ser executada em Capela de Fluxo Laminar, que deverá ter sido acionada 15 minutos antes do início da prova.
- Coletar e misturar as amostras em Erlenmeyer.
- Homogeneizar e pipetar 5,0 ml da amostra em cada um dos tubos de Caldo Tioglicolato de Sódio e Caldo Caseína Soja, até esgotamento total da amostra.
- Fazer controle microbiológico dos procedimentos realizados em Capela de Fluxo Laminar, com placas de Agar Tripticaseína Soja.
- Para controle de esterilidade dos Meios de Cultura utilizados na prova, reservar um tubo de Caldo Tioglicolato de Sódio e Caldo Caseína Soja.
- Incubar os tubos de Caldo Tioglicolato de Sódio à temperatura de 30 a 35°C e os tubos de Caldo Caseína Soja à temperatura de 20 a 25°C, durante 14 dias.
- Observar os tubos diariamente.

1.4.2. FILTRAÇÃO POR MEMBRANA

1.4.2.1. MATERIAL

- Amostra a testar
- Equipamento esterilizado de filtração para prova de esterilidade em membrana
- Membrana filtrante de porosidade não maior do que 0,45 micra
- Tesouras esterilizadas
- Pinças esterilizadas
- Seringas de 10 ml, 20 ml, 50 ml e 100 ml esterilizadas
- Kitazato de 1000 ml esterilizado
- Tubos com 100 ml de Caldo Tioglicolato de Sódio
- Tubos com 100 ml de Caldo Caseína Soja
- Placas de Petri com Agar Tripticaseína Soja

- Capela de Fluxo Laminar
- Solução de água peptonada 0,1% esterilizada
- Bomba de vácuo
- Estufas reguladas a 20-25°C e 30-35°C
- Cuba para descarte de material
- Equipamento de contenção primária esterilizado

1.4.2.2. PROCEDIMENTO

- O material a ser utilizado na área biolimpa, deve ter condições que assegurem sua assepsia.
- Deve ser usado equipamento completo de contenção primária.
- A prova deve ser executada em Capela de Fluxo Laminar, que deverá ter sido acionada 15 minutos antes do início da prova.
- Coletar e misturar as amostras com seringa e colocá-las no copo de filtração.
- Filtrar a vácuo (70 mm Hg) todo o volume da amostra.
- Após o término da filtração da amostra, lavar as membranas com um volume de solução de água peptonada 0,1%, igual ao volume da amostra.
- Dividir a membrana em duas partes iguais.
- Colocar uma metade no tubo com Caldo Tioglicolato de Sódio e a outra no tubo com Caldo Caseína Soja.
- Fazer controle microbiológico dos procedimentos realizados dentro da Capela de Fluxo Laminar, com placas de Agar Tripticaseína Soja.
- Para controle de esterilidade dos Meios de Cultura utilizados na prova, reservar um tubo de cada um dos meios Caldo Tioglicolato de Sódio e Caldo Caseína Soja.
- Incubar os tubos de Caldo Tioglicolato de Sódio à temperatura de 30 a 35°C e os tubos de Caldo Caseína Soja à temperatura de 20 a 25°C durante 14 dias.
- Observar os tubos diariamente.

- INTERPRETAÇÃO DOS RESULTADOS

| Prova 1 ($0,4\sqrt{n}$) | Prova 2 ($0,4\sqrt{n}$) | Reprova ($0,8\sqrt{n}$) | Resultado |
|---------------------------|---------------------------|---------------------------|----------------|
| - | - | - | Satisfatório |
| + | - | - | Satisfatório |
| + | - | + | Insatisfatório |
| + | + | - | Insatisfatório |

1.5. ESPECIFICAÇÃO

A amostra em prova não deve apresentar crescimento bacteriano ou fúngico

PROVAS FÍSICO-QUÍMICAS

1. DETERMINAÇÃO DO pH (PFQ.1)

A Determinação Potenciométrica do pH, é realizada pela medida da diferença de potencial entre dois eletrodos, imersos na solução em exame. Um destes eletrodos é sensível aos íons hidrogênio e o outro é o eletrodo de referência, de potencial constante.

1.1. MÉTODO

Potenciométrico

1.2. MATERIAL

- Amostra a testar
- Soluções tampão pH 4,0; 7,0 e 9,0
- Potenciômetro e eletrodos
- Béqueres de 25 ml
- Papel de filtro
- Frasco lavador com água bidestilada

1.3. PROCEDIMENTO

- Transferir para Béqueres de 25 ml cerca de 10 ml das soluções padrão pH 4,0 e 7,0, e da amostra a testar.
- Calibrar o aparelho, utilizando as soluções tampão.
- Lavar o eletrodo com água bidestilada e secar suavemente com papel filtro.
- Determinar o pH da amostra a testar.
- Registrar os dados em protocolo.

1.4. ESPECIFICAÇÃO

O pH da amostra deve estar compreendido entre 6,0 e 7,0.

2. DETERMINAÇÃO DA CONCENTRAÇÃO DE NITROGÊNIO E PROTEÍNAS (PFQ.2)

Esta determinação tem por objetivo a avaliação quantitativa de nitrogênio protéico e do nitrogênio não protéico.

2.1. MÉTODO

Micro-Kjeldahl

2.2. MATERIAL

- Amostra a testar
- Manta de aquecimento para digestão, com sistema de neutralização para gases liberados
- Destilador
- Balança analítica
- Balão de microKjeldahl
- Bureta de 25ml (1/100)
- Ácido sulfúrico concentrado 37%
- Solução de hidróxido de sódio 20%
- Solução de ácido bórico 5%
- Solução de ácido clorídrico (HCl) 0,1M padronizada
- Solução indicadora mista (vermelho de metila e azul de metileno)
- Solução de ácido tricloroacético (TCA) 33%
- Catalisador
- Pérolas de vidro
- Centrífuga
- Pipetador automático
- Tubos de centrífuga
- Pinças graduadas e volumétricas próprias
- Água bidestilada

2.3. PROCEDIMENTO

2.3.1. DIGESTÃO PARA DETERMINAÇÃO DO NITROGÊNIO TOTAL

- Pipetar a amostra em balão de microKjeldhal, de maneira que a concentração de proteínas esteja em torno de 5% (P/V).
- Preparar um branco com água bidestilada.
- Adicionar 10 ml de ácido sulfúrico concentrado e catalisador.
- Digerir à temperatura de 300° C, até que a amostra esteja límpida e transparente.

2.3.2. DIGESTÃO PARA DETERMINAÇÃO DO NITROGÊNIO NÃO PROTÉICO

- Em tubo de centrifuga, adicionar 2 ml da amostra.
- Adicionar 8 ml de ácido tricloroacético 33%.
- Centrifugar a 1500 x g durante 10 minutos.
- Transferir 2,5 ml do sobrenadante, para balão de microKjeldhal.
- Adicionar 10 ml de ácido sulfúrico concentrado e catalisador.
- Digerir, à temperatura de 300° C, até que a amostra esteja límpida e transparente.

2.4. DESTILAÇÃO

- Levar os balões de microKjeldhal para o destilador e adicionar, gota a gota, hidróxido de sódio 20%, até que a solução fique ligeiramente azulada.
- Recolher cerca de 25 ml do destilado em um Erlenmeyer contendo 5 ml de solução de ácido bórico 5%, 25 ml de água destilada e 5 gotas de indicador misto.

2.5. TITULAÇÃO

- Titular, com ácido clorídrico 0,1M, até o ponto de viragem (coloração violeta indica o ponto final).

2.6. CÁLCULOS

$$\text{Nitrogênio Protéico} = B \times C \times Fc \times Fd$$

onde:
 B= diferença entre o volume de HCl gasto na titulação e o volume de HCl gasto na titulação do branco
 C= 0,1 M x 14,007
 Fc= fator de correção
 Fd= fator de diluição da precipitação com TCA Nitrogênio não protéico

$$\text{NITROGÊNIO PROTÉICO} = N \text{ total} - N \text{ não Protéico}$$

onde:
 N= Nitrogênio

$$\text{PROTEÍNAS} = \text{Nitrogênio Protéico} \times 6,25$$

2.7. ESPECIFICAÇÃO

- A concentração máxima de Nitrogênio não protéico é de 0,3 g%.
- A concentração máxima de proteínas é de 15 g%

3 - DETERMINAÇÃO DE FENOL (PFQ.3)

Esta determinação tem por objetivo a quantificação de fenol.

3.1. MÉTODO

Espectrofotométrico

3.2. MATERIAL

- Amostra a testar
- Espectrofotômetro VIS
- Cubeta de vidro
- Pipeta volumétrica 5 ml, pró-pipeta
- Pipeta graduada 5 ml, pró-pipeta
- Béquer 25 ml
- Pró-pipeta
- Potenciômetro, eletrodo
- Solução tampão pH 9,0
- Solução de 4-aminoantipirina 0,1%
- Solução de ferricianeto de potássio 5%

3.3. PROCEDIMENTO

- Diluir a amostra prova de tal forma que a concentração de fenol encontre-se na faixa de 5 a 30 ppm;
- Adicionar 5 ml da solução tampão borato pH 9,0;
- Adicionar 5 ml da solução de 4-aminoantipirina 0,1%;
- Adicionar 5 ml da solução de ferricianeto de potássio 5%;
- Determinar a absorbância da solução resultante, após 10 minutos, a 546 nm.
- Fazer um ensaio em branco;
- Fazer uma curva de calibração e determinar o teor de fenol da amostra por interpolação ou regressão linear.

3.4. PREPARO DE SOLUÇÕES E REAGENTES NA DETERMINAÇÃO DO FENOL

- Solução tampão borato pH 9,0

Solução A - Dissolver 6,18g de ácido bórico p.a. em solução de cloreto de potássio 0,1 M e levar a 1000 ml com a mesma solução.

A solução de cloreto de potássio 0,1 M equivalente a 7,46 g de KCl em 1000 ml de água destilada.

Solução B - Diluir 2,0 g de hidróxido de sódio p.a. em água destilada, completando o volume a 500 ml.

Preparo do tampão pH 9,0 - Para 1000 ml da solução A, adicionar 420 ml da solução B. Verificar o pH no potenciômetro.

- Solução de 4-aminoantipirina 0,1%

- Dissolver 0,1g de 4-aminoantipirina em tampão borato pH 9,0, completando o volume a 100 ml.

- Solução de ferricianeto de potássio 5%

- Dissolver 5 g de ferricianeto de potássio p.a. com um pouco de água destilada, completando o volume para 100 ml com água destilada.

3.5. ESPECIFICAÇÃO

- O teor de fenol deve ser menor ou igual a 0,35 g%.

4 - DETERMINAÇÃO DE SÓLIDOS TOTAIS (PFQ.4)

Esta determinação tem por objetivo a quantificação de sólidos totais.

4.1. MÉTODO

Termogravimétrico

4.2. MATERIAL

- Amostra a testar
- Pipetas graduadas de 1 ml e pró-pipeta
- Pesa filtro
- Balança analítica
- Dessecador
- Estufa a 105° C
- Placa de aquecimento
- Placa de Petri
- Capela de exaustão

4.A.3. PROCEDIMENTO

- Pesar em um pesa filtro, previamente tarado, 1g da amostra em duplicata.
- Colocar na capela de exaustão sobre uma placa de aquecimento, até a evaporação do líquido.
- Transferir o pesa filtro com amostra para a estufa a 105° C e deixar por uma hora.
- Transferir a amostra dessecada para um dessecador, deixar por 30 minutos e pesar.
- Repetir o processo de dessecação até peso constante.
- Proceder os cálculos

4.4. CÁLCULOS

$$\% \text{ de sólidos totais} = \frac{B \times 100}{C}$$

Onde:

B = diferença entre o pesa filtro dessecado e o pesa filtro vazio
 C = peso da amostra

4.5. ESPECIFICAÇÃO

A concentração máxima de sólidos totais é de 20%.

5 - DETERMINAÇÃO DE SULFATO DE AMÔNIO (PFQ.5)

Esta determinação tem por objetivo a avaliação quantitativa de sulfato de amônio.

5.1. MÉTODO

Colorimétrico

5.2. MATERIAL

- Amostra a testar
- Pipetador automático
- Pipetas volumétricas de 1 ml e 10 ml, pró-pipetas
- Balão volumétrico de 100 ml
- Tubos de ensaio de 16 x 160 mm (ópticamente iguais)
- Solução padrão estoque de Sulfato de Amônio 0,6%
- Reagente de Nessler
- Água bidestilada

5.A.3. PROCEDIMENTO

- Preparação da amostra a testar

- Transferir 1 ml da amostra a testar para balão volumétrico de 100 ml.
- Completar o volume com água bidestilada.
- Transferir uma alíquota de 10 ml da solução para um tubo de ensaio.

- Preparação de Padrões

- Transferir 1 ml da solução padrão estoque de sulfato de amônio balão volumétrico de 100 ml.
- Completar o volume com água bidestilada.
- Fazer diluições da solução acima em proporções de 1:2, 1:3, 1:4.
- Transferir para tubos de ensaio, alíquotas de 10 ml das diluições acima.

5.4. TÉCNICA

- Adicionar 1 ml do reagente de Nessler aos tubos com a amostra a testar e com os padrões.
- Comparar a cor entre a amostra e os padrões.
- A intensidade da cor da amostra deve ser igual ou menor à da solução padrão diluída 1:A.3.

5.5. ESPECIFICAÇÃO

O limite máximo permitido de sulfato de amônio é 0,2%.

6. DETERMINAÇÃO DE CLORETO DE SÓDIO (PFQ.6)

Esta determinação tem por objetivo a avaliação quantitativa de cloreto de sódio.

6.1. MÉTODO

Volumétrico

6.2. MATERIAL

- Amostra a testar
- Pipetas graduadas 1,0 ml e 10,0 ml
- Pipetador automático
- Erlenmeyer de 50,0 ml
- Solução de ácido nítrico 0,2 N
- Água bidestilada

- Solução indicadora
- Solução de nitrato de mercúrio II 0,01N titulada
- Bureta de 50,0 ml (1/100)

6.A.3. PROCEDIMENTO

- Transferir 1,0 ml da amostra a testar para um Erlenmeyer de 50,0 ml.
- Adicionar 9,0 ml de água bidestilada.
- Adicionar, com agitação, 3 gotas da solução indicadora.
- Adicionar algumas gotas de ácido nítrico 0,2 N, até que a solução fique amarela esverdeada.
- Preparar uma solução branco contendo água bidestilada no lugar da amostra.

6.4. TITULAÇÃO

- Titular, com nitrato de mercúrio II 0,01N, até o ponto de viragem (coloração violeta indica o ponto final).

6.5. CÁLCULOS

A concentração de cloreto de sódio é dada pela fórmula:

$$\text{NaCl (mg/ml)} = \frac{(VA - VB)Fc \times 0,585}{V}$$

onde:

VA= volume de nitrato de mercúrio II 0,01N gasto na titulação da amostra
 VB= volume de nitrato de mercúrio II 0,01N gasto na titulação do branco
 Fc= fator de correção
 V = volume da amostra a testar (ml)

6.6. PREPARO DAS SOLUÇÕES REAGENTES

- Solução de Nitrato de mercúrio II 0,01N titulada

- Dissolver 1,623 g de Nitrato de mercúrio II em 150,0 ml de água bidestilada.
- Adicionar 14,0 ml de ácido nítrico 2 N.
- Completar o volume para 1.000,0 ml em balão volumétrico com água bidestilada.
- Titular

- Solução de Ácido nítrico 0,2N

- Transferir 3,5 ml de ácido nítrico p.a. para um balão volumétrico de 250,0 ml.
- Completar o volume com água bidestilada.

- Solução Indicadora

- Em balão volumétrico de 25,0 ml, dissolver 12,0 mg de Difenilcarbazona (DFC) e 12,5 mg de azul de bromofenol (ABF) em 15,0 ml de álcool etílico.
- Completar o volume com álcool etílico p.a.
- Guardar a solução em frasco âmbar e à temperatura de 4°C a 8°C.

6.7. ESPECIFICAÇÃO

A concentração de Cloreto de Sódio permitida é de 0,70 a 0,90 g%.

7. DETERMINAÇÃO DE VOLUME MÉDIO POR AMPOLA OU FRASCO- AMPOLA (PFQ.7)

Esta determinação tem por objetivo quantificar o volume médio.

7.1. MÉTODO

Medida direta

7.2. MATERIAL

- Amostra a testar
- Proveta de 50 ml e 100 ml
- Seringas de 10 ml e 20 ml
- Agulhas 40 x 1,0 mm

7.A.3. PROCEDIMENTO

- Abrir, no mínimo, 5 ampolas ou frasco-ampolas da amostra a testar e retirar, individualmente, com seringa seca o conteúdo de cada ampola ou frasco-ampola.
- Esgotar o conteúdo da seringa em uma proveta seca em que o volume final a ser medido ocupe, no mínimo, 40% da capacidade total da proveta.
- O volume médio é dado pelo volume determinado na proveta, dividido pelo número de ampolas ou frasco-ampolas utilizados.

7.4. ESPECIFICAÇÃO

Nenhuma ampola ou frasco-ampola deverá conter volume menor do que o declarado e o volume médio deverá ter excesso mínimo, conforme tabela abaixo.

| volume declarado (ml) | excesso mínimo para líquidos móveis (ml) |
|-----------------------|--|
| 0,5 | 0,10 |
| 1,0 | 0,10 |
| 2,0 | 0,15 |
| 5,0 | 0,30 |
| 10,0 | 0,50 |
| 20,0 | 0,60 |
| 50,0 ou mais | 2,0% |

8. DETERMINAÇÃO DE ASPECTO DE AMOSTRAS (PFQ.8)

Esta determinação tem por objetivo verificar o aspecto

8.1. MÉTODO

Visual

8.2. MATERIAL

- Amostra a testar
- Balões volumétricos de 100 ml
- Balão volumétrico de 25 ml
- Tubos de ensaio
- Pipetas volumétricas de 1ml e 2 ml, pró-pipetas
- Pipeta graduada de 10 ml, pró-pipeta

8.A.3. REAGENTES E SOLUÇÕES

- Ácido clorídrico 0,01 M
- Nitrato de prata 0,1 M
- Água destilada
- Solução I - solução opalescente:
Solução de ácido clorídrico diluída 1:100.
- Solução II - solução levemente turva:
Solução de ácido clorídrico diluída 2:100.
- Solução III - Solução turva:
Solução de ácido clorídrico diluído 4:100.

8.4. PROCEDIMENTO

- Pipetar, com auxílio de pipeta volumétrica, 5 ml de cada solução (I, II e III) em três tubos de ensaio de igual diâmetro.
 - Adicionar em cada tubo 0,5 ml de solução de nitrato de prata 0,1M e homogeneizar.
- Essas soluções corresponderão a: levemente turva, opalescente e turva, respectivamente.
- Pipetar com auxílio de pipeta volumétrica, 5,5 ml da amostra de soro em um tubo de ensaio de mesmo diâmetro.
 - Comparar aos padrões obtidos observando-se no eixo vertical dos tubos contra uma superfície escura.

8.5. INTERPRETAÇÃO DOS RESULTADOS

A amostra testada deverá ser límpida ou levemente turva.

BIBLIOGRAFIA

1. Biological Substances: International Standards and References Reagents, Technical Report Series 840 (1994) WHO.
2. General Requirements for the Sterility of Biological Substances, Technical Report Series 530 (1973) WHO.
3. Good Manufacturing Practices for Biological Products, Technical Report Series 822 (1992) WHO.
4. Farmacopéia Brasileira 4ª edição, Parte I (1988).
5. Pharmacopea USP XXII (1993).
6. Requirements for the Immune Sera of Animal Origem, Technical Report Series 413 (1969) WHO.
7. Requirements for Snake Antivenins, Technical Report Series 463 (1971) WHO.

CERTIFICADO DE LIBERAÇÃO

Certificamos que o Lote _____, de SORO ANTI-BOTRÓPICO cujo número aparece nos rótulos de cada recipiente final, satisfaz todas as Normas Brasileiras vigentes, as Normas preconizada pela OMS Série de Informes Técnicos nº 413-Anexo 2 - 1969- e as Boas Práticas de Manufatura da OMS, estabelecidas na Série de Informe Técnico, nº 823-Anexo I - 1992.

 Nome e Assinatura do Gerente
 Produção

 Nome e Assinatura do Gerente
 Controle de Qualidade

 Nome e Assinatura do Farmacêutico Responsável CRF _____ Nº _____

 NOME E ASSINATURA DO DIRETOR
 DA
 INSTITUIÇÃO

Data ____/____/____

CERTIFICADO DE LIBERAÇÃO

Certificamos que o Lote _____, de SORO ANTI-CROTÁLICO cujo número aparece nos rótulos de cada recipiente final, satisfaz todas as Normas Brasileiras vigentes, as Normas preconizada pela OMS Série de Informes Técnicos nº 413-Anexo 2 - 1969- e as Boas Práticas de Manufatura da OMS, estabelecidas na Série de Informe Técnico, nº 823-Anexo I - 1992.

Nome e Assinatura do Gerente
Produção

Nome e Assinatura do Gerente
Controle de Qualidade

Nome e Assinatura do Farmacêutico Responsável CRF _____ Nº _____

NOME E ASSINATURA DO DIRETOR
DA
INSTITUIÇÃO

Data ____/____/____

CERTIFICADO DE LIBERAÇÃO

Certificamos que o Lote _____, de SORO ANTI-BOTRÓPICO CROTÁLICO cujo número aparece nos rótulos de cada recipiente final, satisfaz todas as Normas Brasileiras vigentes, as Normas preconizada pela OMS Série de Informes Técnicos nº 413-Anexo 2 - 1969- e as Boas Práticas de Manufatura da OMS, estabelecidas na Série de Informe Técnico, nº 823-Anexo I - 1992.

Nome e Assinatura do Gerente
Produção

Nome e Assinatura do Gerente
Controle de Qualidade

Nome e Assinatura do Farmacêutico Responsável CRF _____ Nº _____

NOME E ASSINATURA DO DIRETOR
DA
INSTITUIÇÃO

Data ____/____/____

CERTIFICADO DE LIBERAÇÃO

Certificamos que o Lote _____, de SORO ANTI-LAQUÉTICO cujo número aparece nos rótulos de cada recipiente final, satisfaz todas as Normas Brasileiras vigentes, as Normas preconizada pela OMS Série de Informes Técnicos nº 413-Anexo 2 - 1969- e as Boas Práticas de Manufatura da OMS, estabelecidas na Série de Informe Técnico, nº 823-Anexo I - 1992.

Nome e Assinatura do Gerente
Produção

Nome e Assinatura do Gerente
Controle de Qualidade

Nome e Assinatura do Farmacêutico Responsável CRF _____ Nº _____

NOME E ASSINATURA DO DIRETOR
DA
INSTITUIÇÃO

Data ____/____/____

CERTIFICADO DE LIBERAÇÃO

Certificamos que o Lote _____, de SORO ANTI-BOTRÓPICO LAQUÉTICO cujo número aparece nos rótulos de cada recipiente final, satisfaz todas as Normas Brasileiras vigentes, as Normas preconizada pela OMS Série de Informes Técnicos nº 413-Anexo 2 - 1969- e as Boas Práticas de Manufatura da OMS, estabelecidas na Série de Informe Técnico, nº 823-Anexo I - 1992.

Nome e Assinatura do Gerente
Produção

Nome e Assinatura do Gerente
Controle de Qualidade

Nome e Assinatura do Farmacêutico Responsável CRF _____ Nº _____

NOME E ASSINATURA DO DIRETOR
DA
INSTITUIÇÃO

Data ____/____/____

CERTIFICADO DE LIBERAÇÃO

Certificamos que o Lote _____, de SORO ANTI-ELAPÍDICO cujo número aparece nos rótulos de cada recipiente final, satisfaz todas as Normas Brasileiras vigentes, as Normas preconizada pela OMS Série de Informes Técnicos nº 413-Anexo 2 - 1969- e as Boas Práticas de Manufatura da OMS, estabelecidas na Série de Informe Técnico, nº 823-Anexo I - 1992.

Nome e Assinatura do Gerente
Produção

Nome e Assinatura do Gerente
Controle de Qualidade

Nome e Assinatura do Farmacêutico Responsável CRF _____ Nº _____

NOME E ASSINATURA DO DIRETOR
DA
INSTITUIÇÃO

Data ____/____/____

CERTIFICADO DE LIBERAÇÃO

Certificamos que o Lote _____, de SORO ANTI-DIFTÉRICO cujo número aparece nos rótulos de cada recipiente final, satisfaz todas as Normas Brasileiras vigentes, as Normas preconizada pela OMS Série de Informes Técnicos nº 413-Anexo 2 - 1969- e as Boas Práticas de Manufatura da OMS, estabelecidas na Série de Informe Técnico, nº 823-Anexo I - 1992.

Nome e Assinatura do Gerente
Produção

Nome e Assinatura do Gerente
Controle de Qualidade

Nome e Assinatura do Farmacêutico Responsável CRF _____ Nº _____

NOME E ASSINATURA DO DIRETOR
DA
INSTITUIÇÃO

Data ____/____/____

CERTIFICADO DE LIBERAÇÃO

Certificamos que o Lote _____, de SORO ANTI-TETÂNICO cujo número aparece nos rótulos de cada recipiente final, satisfaz todas as Normas Brasileiras vigentes, as Normas preconizada pela OMS

Nome e Assinatura do Gerente
Produção

Nome e Assinatura do Gerente
Controle de Qualidade

Nome e Assinatura do Farmacêutico Responsável CRF Nº _____

NOME E ASSINATURA DO DIRETOR
DA
INSTITUIÇÃO

Data / /

CERTIFICADO DE LIBERAÇÃO

Certificamos que o Lote _____, de SORO ANTI-BOTULIMO TIPO A cujo número aparece nos rótulos de cada recipiente final, satisfaz todas as Normas Brasileiras vigentes, as Normas preconizada pela OMS Série de Informes Técnicos nº 413-Anexo 2 - 1969- e as Boas Práticas de Manufatura da OMS, estabelecidas na Série de Informe Técnico, nº 823-Anexo I - 1992.

Nome e Assinatura do Gerente
Produção

Nome e Assinatura do Gerente
Controle de Qualidade

Nome e Assinatura do Farmacêutico Responsável CRF Nº _____

NOME E ASSINATURA DO DIRETOR
DA
INSTITUIÇÃO

Data / /

CERTIFICADO DE LIBERAÇÃO

Certificamos que o Lote _____, de SORO-ANT-BOTULIMO TIPO B cujo número aparece nos rótulos de cada recipiente final, satisfaz todas as Normas Brasileiras vigentes, as Normas preconizada pela OMS Série de Informes Técnicos nº 413-Anexo 2 - 1969- e as Boas Práticas de Manufatura da OMS, estabelecidas na Série de Informe Técnico, nº 823-Anexo I - 1992.

Nome e Assinatura do Gerente
Produção

Nome e Assinatura do Gerente
Controle de Qualidade

Nome e Assinatura do Farmacêutico Responsável CRF Nº _____

NOME E ASSINATURA DO DIRETOR
DA
INSTITUIÇÃO

Data / /

Certificamos que o Lote _____, de SORO ANTI-BOTULIMO TIPO E cujo número aparece nos rótulos de cada recipiente final, satisfaz todas as Normas Brasileiras vigentes, as Normas preconizada pela OMS Série de Informes Técnicos nº 413-Anexo 2 - 1969- e as Boas Práticas de Manufatura da OMS, estabelecidas na Série de Informe Técnico, nº 823-Anexo I - 1992.

Nome e Assinatura do Gerente
Produção

Nome e Assinatura do Gerente
Controle de Qualidade

Nome e Assinatura do Farmacêutico Responsável CRF Nº _____

NOME E ASSINATURA DO DIRETOR
DA
INSTITUIÇÃO

Data / /

CERTIFICADO DE LIBERAÇÃO

Certificamos que o Lote _____, de SORO ANTI-RÁBICO cujo número aparece nos rótulos de cada recipiente final, satisfaz todas as Normas Brasileiras vigentes, as Normas preconizada pela OMS Série de Informes Técnicos nº 413-Anexo 2 - 1969- e as Boas Práticas de Manufatura da OMS, estabelecidas na Série de Informe Técnico, nº 823-Anexo I - 1992.

Nome e Assinatura do Gerente
Produção

Nome e Assinatura do Gerente
Controle de Qualidade

Nome e Assinatura do Farmacêutico Responsável CRF Nº _____

NOME E ASSINATURA DO DIRETOR
DA
INSTITUIÇÃO

Data / /

Folha S/OFD _____/16

PROTOCOLO RESUMIDO DE PRODUÇÃO
SOROS ANTIOFÍDICOS
SORO: ANTI-_____

NÚMERO DO LOTE FINAL: _____

DATA DA PRODUÇÃO: / /

NÚMERO DO LOTE DO PRODUTO ACABADO A GRANEL _____

COMPOSIÇÃO DO SORO

SORO CONCENTRADO A GRANEL
SORO CONCENTRADO A GRANEL
CONSERVANTE:
CLORETO DE SÓDIO
ÁGUA APIROGÊNICA

LOTE Nº: _____
LOTE Nº: _____
LOTE Nº: _____
LOTE Nº: _____
LOTE Nº: _____

VOLUME TOTAL DO LOTE (l) _____

DATA DE ENVASE: _____

NÚMERO DE AMPOLAS ENVASADAS: _____

VOLUME ENVASADO POR AMPOLA (ml): _____

PRAZO DE VALIDADE: _____ ANOS - ATÉ / /

OBSERVAÇÕES: _____

NOME E ASSINATURA DO RESPONSÁVEL PELA PRODUÇÃO

Folha S/OFD _____/16

SOROS ANTIOFÍDICOS
SORO: ANTI-
LOTE FINAL Nº
CONTROLE E INSPEÇÃO DO LOTE FINAL

1-PROVA DE IDENTIDADE

PROTOCOLO Nº _____

MÉTODO: _____
CONCLUSÃO: _____ DATA / /

2. PROVA DE ESTERILIDADE BACTERIANA E FÚNGICA

Protocolo nº: _____

Número de ampolas/frascos testados ($0,4\sqrt{n}$): _____
Método: _____
Meios de cultura: Meio Líquido de Tioglicolato Lote nº: _____
Meio Líquido de Caseína Soja Lote nº: _____
Data início: / / Data término: / /

Conclusão: _____
Observações: _____

3. PROVA DE INOCUIDADE (TOXICIDADE INESPECÍFICA)

Protocolo nº: _____

| Método | Animais | Cantidades utilizada | Via inoculação | Volume inoculado |
|--------|-------------|----------------------|----------------|------------------|
| | Camundongos | | | |
| | Cobaías | | | |

- Data do início do prova / / Data do término do prova / /

Conclusão: _____ Data / /

Observações: _____

Folha S/OFD 3/16

SOROS ANTIOFÍDICOS
SORO: ANTI-
LOTE FINAL Nº
CONTROLE E INSPEÇÃO DO LOTE FINAL

4-PROVA DE ATIVIDADE (POTÊNCIA)

PROTOCOLO Nº _____

MÉTODO: _____
NÚMERO DE ANIMAIS POR PONTO: _____
VOLUME INOCULADO (ml): _____
VIA DE INOCULAÇÃO: _____
DATA DO INÍCIO _____ DATA DO TÉRMINO _____
VENENO DE REFERÊNCIA: _____
LOTE: _____ DL₅₀ _____
RESULTADO: (mg/ml) _____
CONCLUSÃO: _____
OBSERVAÇÕES _____

5-PROVA DE PIROGÊNIO

PROTOCOLO Nº _____

MÉTODO: _____
ANIMAIS UTILIZADOS: _____ () _____ () _____ ()
VOLUME INOCULADO _____ /kg
CONCLUSÃO: _____ DATA / /

6-DETERMINAÇÃO DE pH

PROTOCOLO Nº _____

MÉTODO: _____
RESULTADO: _____
CONCLUSÃO: _____ DATA / /

SOROS ANTIOFÍDICOS
SORO: ANTI-
LOTE FINAL Nº
CONTROLE E INSPEÇÃO DO LOTE FINAL

Folha S/OFD 4/16

7.- CONTROLE DE FENOL

PROTOCOLO Nº _____

MÉTODO: _____
RESULTADO (g%): _____
CONCLUSÃO: _____ DATA / /

8.- CONTROLE DE SULFATO DE AMÔNIO

PROTOCOLO Nº _____

MÉTODO: _____
RESULTADO (g%): _____
CONCLUSÃO: _____ DATA / /

9.- CONTROLE DE CLORETO DE SÓDIO

PROTOCOLO Nº _____

MÉTODO: _____
RESULTADO (g%): _____
CONCLUSÃO: _____ DATA / /

OBSERVAÇÕES: _____

Folha S/OFD 5/16

SOROS ANTIOFÍDICOS
SORO: ANTI-
LOTE FINAL Nº
CONTROLE E INSPEÇÃO DO LOTE FINAL

10.- CONTROLE DE NITROGÊNIO

PROTOCOLO Nº _____

MÉTODO: _____
RESULTADO
TOTAL _____ mg/ml
PROTEICO _____ mg/ml
NÃO PROTEICO _____ mg/ml
CONCLUSÃO: _____ DATA / /

11.- CONTROLE DE PROTEÍNA

MÉTODO: _____
RESULTADO (g%): _____
CONCLUSÃO: _____ DATA / /

12.- DETERMINAÇÃO DE SÓLIDOS TOTAIS

PROTOCOLO Nº _____

MÉTODO: _____
RESULTADO (g%): _____
CONCLUSÃO: _____ DATA / /

Folha S/OFD 6/16

SOROS ANTIOFÍDICOS
SORO: ANTI-
LOTE FINAL Nº
CONTROLE E INSPEÇÃO DO LOTE FINAL

13.- CONTROLE DE VOLUME MÉDIO

PROTOCOLO Nº _____

MÉTODO: _____
RESULTADO (ml/ampola): _____
CONCLUSÃO: _____ DATA / /

14.- INSPEÇÃO VISUAL

PROTOCOLO Nº _____

MÉTODO: _____
RESULTADO: _____
CONCLUSÃO: _____ DATA / /

NOME E ASSINATURA DO RESPONSÁVEL PELO CONTROLE DE QUALIDADE

Folha S/OFD 7/16

SOROS ANTIOFÍDICOS
SORO: ANTI- _____ LOTE FINAL Nº _____

PREPARAÇÃO DO PRODUTO ACABADO A GRANEL

LOTE Nº _____

DATA DA FORMULAÇÃO: / /

COMPOSIÇÃO:

1.- SORO CONCENTRADO A GRANEL:

| PRODUTO | LOTE Nº | TÍTULO | VOLUME AGREGADO |
|---------|---------|--------|-----------------|
| | | /ml | ml |
| | | /ml | ml |

2.- CONSERVANTE: _____ LOTE Nº _____ VOLUME _____ ml

3.- CLORETO DE SÓDIO p.a. LOTE Nº _____ CANTIDADE _____ g

4.- ÁGUA APIROGÊNICA LOTE Nº _____ VOLUME _____ ml

VOLUME DA FORMULAÇÃO: _____ ml

FILTRAÇÃO CLARIFICANTE

DATA: _____ MEMBRANA/CARTUCHO: _____

FILTRAÇÃO ESTERILIZANTE:

DATA: _____ MEMBRANA/CARTUCHO: _____ POROSIDADE _____

VOLUME FINAL APÓS FILTRAÇÃO (l) _____

NÚMERO DE AMPOLAS TEÓRICAS: _____

FRACIONAMENTO DO LOTE EM SUB-LOTES

| IDENTIFICAÇÃO | VOLUME | Nº DE AMPOLAS TEÓRICAS |
|---------------|----------|------------------------|
| 1. _____ | _____ ml | _____ |
| 2. _____ | _____ ml | _____ |
| 3. _____ | _____ ml | _____ |
| 4. _____ | _____ ml | _____ |

CONSERVAÇÃO (C°) _____

DATA DE ENVIO AO ENVASE: / /

NOME E ASSINATURADO DO RESPONSÁVEL DA PRODUÇÃO

Folha S/OFD 8/16

SOROS ANTIOFÍDICOS
SORO: ANTI- _____ LOTE FINAL Nº _____

CONTROLE DO PRODUTO ACABADO À GRANEL

LOTE Nº _____

1.- PROVA DE ESTERILIDADE BACTERIANA E FÚNGICA

PROTOCOLO Nº: _____

NÚMERO DE AMPOLAS/FRASCOS TESTADOS ($0,4\sqrt{n}$): _____

MÉTODO: _____

MEIOS DE CULTURA: MEIO LÍQUIDO DE TIÓGLICOLATO LOTE Nº: _____

MEIO LÍQUIDO DE CASEÍNA SOJA LOTE Nº: _____

DATA INÍCIO: / / DATA TÉRMINO: / /

CONCLUSÃO: _____

OBSERVAÇÕES: _____

2-PROVA DE ATIVIDADE (POTÊNCIA)

PROTOCOLO Nº _____

MÉTODO: _____
NÚMERO DE ANIMAIS POR PONTO: _____
VOLUME INOCULADO (ml): _____
VIA DE INOCULAÇÃO: _____
DATA DO INÍCIO _____ DATA DO TÉRMINO _____
VENENO DE REFERÊNCIA: _____
LOTE: _____ DL₅₀ _____
RESULTADO: (mg/ml) _____
CONCLUSÃO: _____
OBSERVAÇÕES _____

SOROS ANTIOFÍDICOS

SORO: ANTI- _____ LOTE FINAL Nº _____
CONTROLE DO PRODUTO ACABADO À GRANEL

LOTE Nº _____

3.- PROVA DE PIROGÊNIO

MÉTODO: _____
ANIMAIS UTILIZADOS: _____ PESO ANIMAIS (1) _____ (2) _____ (3) _____
VOLUME INOCULADO _____ ml
CONCLUSÃO: _____ DATA / / _____
OBSERVAÇÕES: _____

PROTOCOLO Nº _____

4.- DETERMINAÇÃO DE pH

MÉTODO: _____
RESULTADO: _____
CONCLUSÃO: _____ DATA / / _____
OBSERVAÇÕES: _____

PROTOCOLO Nº _____

5.- DETERMINAÇÃO DO FENOL

MÉTODO: _____
RESULTADO (g%): _____
CONCLUSÃO: _____ DATA / / _____
OBSERVAÇÕES: _____

PROTOCOLO Nº _____

SOROS ANTIOFÍDICOS

SORO: ANTI- _____ LOTE FINAL Nº _____
CONTROLE DO PRODUTO ACABADO À GRANEL

LOTE Nº _____

6.- DETERMINAÇÃO DE SULFATO DE AMÔNIO

MÉTODO: _____
RESULTADO (g%): _____
CONCLUSÃO: _____ DATA / / _____
OBSERVAÇÕES: _____

PROTOCOLO Nº _____

7.- DETERMINAÇÃO DE CLORETO DE SÓDIO

MÉTODO: _____
RESULTADO (g%): _____
CONCLUSÃO: _____ DATA / / _____
OBSERVAÇÕES: _____

PROTOCOLO Nº _____

8.- DETERMINAÇÃO DE NITROGÊNIO

MÉTODO: _____
RESULTADO: _____
TOTAL _____ mg/ml
PROTEICO _____ mg/ml
NÃO PROTEICO _____ mg/ml
CONCLUSÃO: _____ DATA / / _____

PROTOCOLO Nº _____

SOROS ANTIOFÍDICOS

SORO: ANTI- _____ LOTE FINAL Nº _____
CONTROLE DO PRODUTO ACABADO À GRANEL

LOTE Nº _____

9.- DETERMINAÇÃO DE PROTEÍNA

MÉTODO: _____
RESULTADO (g%): _____
CONCLUSÃO: _____ DATA / / _____
OBSERVAÇÕES: _____

PROTOCOLO Nº _____

10.- DETERMINAÇÃO DE SÓLIDOS TOTAIS

MÉTODO: _____
RESULTADO (g%): _____
CONCLUSÃO: _____ DATA / / _____
OBSERVAÇÕES: _____

PROTOCOLO Nº _____

NOME E ASSINATURA DO RESPONSÁVEL PELO CONTROLE DE QUALIDADE

SOROS ANTIOFÍDICOS

SORO: ANTI- _____ LOTE FINAL Nº _____
CONTROLE DO CONCENTRADO A GRANEL

LOTE Nº _____

1-PROVA DE ATIVIDADE (POTÊNCIA)

MÉTODO: _____
NÚMERO DE ANIMAIS POR PONTO: _____
VOLUME INOCULADO (ml): _____
VIA DE INOCULAÇÃO: _____
DATA DO INÍCIO _____ DATA DO TÉRMINO _____
VENENO DE REFERÊNCIA: _____
LOTE: _____ DL₅₀ _____
RESULTADO: (mg/ml) _____
CONCLUSÃO: _____
OBSERVAÇÕES: _____

PROTOCOLO Nº _____

2.- DETERMINAÇÃO DE PROTEÍNA

MÉTODO: _____
RESULTADO (g%): _____
CONCLUSÃO: _____ DATA / / _____
OBSERVAÇÕES: _____

PROTOCOLO Nº _____

SOROS ANTIOFÍDICOS

SORO: ANTI- _____ LOTE FINAL Nº _____
CONTROLE DO CONCENTRADO A GRANEL

LOTE Nº _____

3.- DETERMINAÇÃO DE pH

MÉTODO: _____
RESULTADO: _____
CONCLUSÃO: _____ DATA / / _____
OBSERVAÇÕES: _____

PROTOCOLO Nº _____

NOME E ASSINATURA DO RESPONSÁVEL PELO CONTROLE DE QUALIDADE

SOROS ANTIOFÍDICOS

SORO: ANTI- _____ LOTE FINAL Nº _____
PROTOCOLO RESUMIDO DA PRODUÇÃO DE PLASMA A GRANEL

LOTE Nº _____

PURIFICAÇÃO
DATA DO INÍCIO _____ DATA DO TÉRMINO _____
VOLUME DE PLASMA (l) _____ NÚMERO DE BOLSAS/FRASCOS _____
POTÊNCIA DO PLASMA: _____ PROTOCOLO Nº _____
PROTEÍNA DO PLASMA (g%): _____ PROTOCOLO Nº _____
OBSERVAÇÕES: _____

FASE: _____
DATA _____
CONCENTRAÇÃO SULFATO DE AMÔNIO (pv) _____ % LOTE Nº _____
MÉTODO DE SEPARAÇÃO DOS SÓLIDOS: _____
OBSERVAÇÕES: _____

FASE: _____
DATA _____
CONCENTRAÇÃO PEPSINA (g/l SOLUÇÃO) _____ LOTE Nº _____
CONCENTRAÇÃO SULFATO DE AMÔNIO (pv) _____ % LOTE Nº _____
MÉTODO DE SEPARAÇÃO DOS SÓLIDOS: _____
OBSERVAÇÕES: _____

DESSALINIZAÇÃO (DIÁLISIS)
DATA _____
MÉTODO _____
OBSERVAÇÕES: _____

CONCENTRAÇÃO _____
DATA _____
MÉTODO _____
VOLUME INICIAL (l) _____ VOLUME FINAL _____
POTÊNCIA DO CONCENTRADO: _____ PROTOCOLO Nº _____
OBSERVAÇÕES: _____

NOME E ASSINATURA DO RESPONSÁVEL DA PRODUÇÃO

SOROS ANTIOFÍDICOS

SORO: ANTI- _____ LOTE FINAL Nº _____
CONTROLE DO PLASMA A GRANEL

LOTE Nº _____

1-PROVA DE ATIVIDADE (POTÊNCIA)

MÉTODO: _____
NÚMERO DE ANIMAIS POR PONTO: _____
VOLUME INOCULADO (ml): _____
VIA DE INOCULAÇÃO: _____
DATA DO INÍCIO _____ DATA DO TÉRMINO _____
VENENO DE REFERÊNCIA: _____
LOTE: _____ DL₅₀ _____

PROTOCOLO Nº _____

RESULTADO: (mg/ml) _____
CONCLUSÃO: _____
OBSERVAÇÕES: _____

2.- DETERMINAÇÃO DE PROTEÍNA

MÉTODO: _____
RESULTADO (g%): _____
CONCLUSÃO: _____ DATA / / _____
OBSERVAÇÕES: _____

PROTOCOLO Nº _____

3.- DETERMINAÇÃO DE pH

MÉTODO: _____
RESULTADO: _____
CONCLUSÃO: _____ DATA / / _____
OBSERVAÇÕES: _____

PROTOCOLO Nº _____

NOME E ASSINATURA DO RESPONSÁVEL PELO CONTROLE DE QUALIDADE

SOROS ANTIOFÍDICOS

SORO: ANTI- _____ LOTE FINAL Nº _____
PROTOCOLO RESUMIDO DA PRODUÇÃO DE PLASMA INDIVIDUAL

CAVALO Nº _____

IMUNIZAÇÃO
DATA DO INÍCIO _____ DATA DO TÉRMINO _____
VENENO (ANTÍGENO) _____ LOTE Nº _____
DL50 DO VENENO: _____ PROTOCOLO Nº _____
OBSERVAÇÕES: _____

SANGRIA
NÚMERO DE SANGRIAS POR CICLO: _____
DATA DO INÍCIO _____ DATA DO TÉRMINO _____
VOLUME DE PLASMA/SANGRIA _____ ml
VOLUME TOTAL DE PLASMA/CICLO _____ ml
POTÊNCIA DO PLASMA: _____ PROTOCOLO Nº _____
PROTEÍNA DO PLASMA (g%): _____ PROTOCOLO Nº _____
OBSERVAÇÕES: _____

COMPOSIÇÃO DO VENENO (ANTÍGENO)

| NOME ESPECIE | PROPORÇÃO % |
|--------------|-------------|
| 1.- _____ | _____ |
| 2.- _____ | _____ |
| 3.- _____ | _____ |
| 4.- _____ | _____ |
| 5.- _____ | _____ |

NOME E ASSINATURA DO RESPONSÁVEL DA PRODUÇÃO

PROTOCOLO RESUMIDO DE PRODUÇÃO
SOROS ANTITÓXICOS
SORO: ANTI- _____

Folha S/TOX ___/1/15

NÚMERO DO LOTE FINAL: _____

DATA DA PRODUÇÃO: ___/___/___

NÚMERO DO LOTE DO PRODUTO ACABADO A GRANEL _____

COMPOSIÇÃO DO SORO

| | |
|---------------------------|----------------|
| SORO CONCENTRADO A GRANEL | LOTE Nº: _____ |
| SORO CONCENTRADO A GRANEL | LOTE Nº: _____ |
| CONSERVANTE: | LOTE Nº: _____ |
| CLORETO DE SÓDIO | LOTE Nº: _____ |
| ÁGUA APIROGÊNICA | LOTE Nº: _____ |
| VOLUME TOTAL DO LOTE (l) | _____ |

DATA DE ENVASE: _____

NÚMERO DE AMPOLAS ENVASADAS: _____

VOLUME ENVASADO POR AMPOLA (ml): _____

PRAZO DE VALIDADE: ___ ANOS - ATÉ ___/___/___

OBSERVAÇÕES: _____

NOME E ASSINATURA DO RESPONSÁVEL PELA PRODUÇÃO

SOROS ANTITÓXICOS
SORO: ANTI- _____
LOTE FINAL Nº _____
CONTROLE E INSPEÇÃO DO LOTE FINAL

Folha S/TOX ___/2/15

1.- PROVA DE IDENTIDADE

PROTOCOLO Nº _____

MÉTODO: _____
CONCLUSÃO: _____ DATA ___/___/___
OBSERVAÇÕES: _____

2.- PROVA DE ESTERILIDADE BACTERIANA E FÚNGICA

Protocolo nº: _____

Número de ampolas/frascos testados ($0,4\sqrt{n}$): _____
Método: _____
Meios de cultura: Meio Líquido de Tioglicolato Lote nº: _____
Meio Líquido de Caseína Soja Lote nº: _____
Data início: ___/___/___ Data término: ___/___/___

Conclusão: _____

OBSERVAÇÕES: _____

3.- PROVA DE INOCUIDADE (TOXICIDADE INESPECÍFICA)

Protocolo nº: _____

| Método | Animais | Cantidad utilizada | Via inoculação | Volume inoculado |
|--------|-------------|--------------------|----------------|------------------|
| | Camundongos | | | |
| | Cobaías | | | |

- Data do início do prova ___/___/___ Data do término do prova ___/___/___

Conclusão: _____

OBSERVAÇÕES: _____

Folha S/TOX ___/3/15

SOROS ANTITÓXICOS
SORO: ANTI- _____
LOTE FINAL Nº _____
CONTROLE E INSPEÇÃO DO LOTE FINAL

4.- PROVA DE ATIVIDADE (POTÊNCIA)

PROTOCOLO Nº _____

MÉTODO: _____
NÚMERO DE ANIMAIS (_____) POR DILUIÇÃO: _____ PESO(g) _____
VIA DE INOCULAÇÃO: _____ VOLUME INOCULADO (ml): _____
SORO DE REFERÊNCIA: ORIGEM: _____
LOTE Nº _____ TÍTULO (UI/ml): _____
TOXINA: ORIGEM: _____
LOTE Nº _____ TÍTULO (L+): _____
DE50% DO SORO PADRÃO: _____
DE50% DO SORO PROVA: _____
RESULTADOS (UI/ml): _____

CONCLUSÃO: _____

OBSERVAÇÕES: _____

5.- PROVA DE PIROGÊNIO

PROTOCOLO Nº _____

MÉTODO: _____
ANIMAIS UTILIZADOS: _____ PESO DOS ANIMAIS _____ () _____ () _____ ()
VOLUME INOCULADO _____ /kg
CONCLUSÃO: _____ DATA ___/___/___
OBSERVAÇÕES: _____

SOROS ANTITÓXICOS
SORO: ANTI- _____
LOTE FINAL Nº _____
CONTROLE E INSPEÇÃO DO LOTE FINAL

Folha S/TOX ___/4/15

6.- CONTROLE DE pH

PROTOCOLO Nº _____

MÉTODO: _____
RESULTADO: _____
CONCLUSÃO: _____ DATA ___/___/___
OBSERVAÇÕES: _____

7.- CONTROLE DE FENOL

PROTOCOLO Nº _____

MÉTODO: _____
RESULTADO (g%): _____
CONCLUSÃO: _____ DATA ___/___/___
OBSERVAÇÕES: _____

8.- CONTROLE DE SULFATO DE AMÔNIO

PROTOCOLO Nº _____

MÉTODO: _____
RESULTADO (g%): _____
CONCLUSÃO: _____ DATA ___/___/___
OBSERVAÇÕES: _____

SOROS ANTITÓXICOS
SORO: ANTI- _____
LOTE FINAL Nº _____
CONTROLE E INSPEÇÃO DO LOTE FINAL

Folha S/TOX ___/5/15

9.- CONTROLE DE CLORETO DE SÓDIO

PROTOCOLO Nº _____

MÉTODO: _____
RESULTADO (g%): _____
CONCLUSÃO: _____ DATA ___/___/___
OBSERVAÇÕES: _____

10.- CONTROLE DE NITROGÊNIO

PROTOCOLO Nº _____

MÉTODO: _____
RESULTADO
: TOTAL _____ mg/ml
PROTEICO _____ mg/ml
NÃO PROTEICO _____ mg/ml
CONCLUSÃO: _____ DATA ___/___/___

11.- CONTROLE DE PROTEÍNA

PROTOCOLO Nº _____

MÉTODO: _____
RESULTADO (g%): _____
CONCLUSÃO: _____ DATA ___/___/___
OBSERVAÇÕES: _____

SOROS ANTITÓXICOS
SORO: ANTI- _____
LOTE FINAL Nº _____
CONTROLE E INSPEÇÃO DO LOTE FINAL

Folha S/TOX ___/6/15

12.- CONTROLE DE SÓLIDOS TOTAIS

PROTOCOLO Nº _____

MÉTODO: _____
RESULTADO (g%): _____
CONCLUSÃO: _____ DATA ___/___/___
OBSERVAÇÕES: _____

13.- CONTROLE VOLUME MÉDIO

PROTOCOLO Nº _____

MÉTODO: _____
RESULTADO (ml/ampola): _____
CONCLUSÃO: _____ DATA ___/___/___
OBSERVAÇÕES: _____

14.- INSPEÇÃO VISUAL

PROTOCOLO Nº _____

MÉTODO: _____
RESULTADO: _____
CONCLUSÃO: _____ DATA ___/___/___
OBSERVAÇÕES: _____

NOME E ASSINATURA DO RESPONSÁVEL PELO CONTROLE DE QUALIDADE

Folha S/TOX ___/7/15

SOROS ANTITÓXICOS
SORO: ANTI- _____ LOTE FINAL Nº _____
PREPARAÇÃO DO PRODUTO ACABADO A GRANEL
LOTE Nº _____

DATA DA FORMULAÇÃO: ___/___/___

COMPOSIÇÃO

1.- SORO CONCENTRADO A GRANEL:
 PRODUTO _____ LOTE Nº _____ TÍTULO _____ /ml VOLUME AGREGADO _____ ml
 _____ /ml _____ ml

2.- CONSERVANTE: _____ LOTE Nº _____ VOLUME _____ ml

3.- CLORETO DE SÓDIO p.a. LOTE Nº _____ CANTIDADE _____ g

4.- ÁGUA APIROGÊNICA LOTE Nº _____ VOLUME _____ ml

VOLUME DA FORMULAÇÃO: _____ ml

FILTRAÇÃO CLARIFICANTE
 DATA: _____ MEMBRANA/CARTUCHO: _____

FILTRAÇÃO ESTERILIZANTE:
 DATA: _____ MEMBRANA/CARTUCHO: _____ POROSIDADE _____

VOLUME FINAL APÓS FILTRAÇÃO (l) _____

NÚMERO DE AMPOLAS TEÓRICAS: _____

FRACIONAMENTO DO LOTE EM SUB-LOTES

| IDENTIFICAÇÃO | VOLUME | Nº DE AMPOLAS TEÓRICAS |
|---------------|----------|------------------------|
| 1. _____ | _____ ml | _____ |
| 2. _____ | _____ ml | _____ |
| 3. _____ | _____ ml | _____ |
| 4. _____ | _____ ml | _____ |

CONSERVAÇÃO (C°) _____

DATA DE ENVIO AO ENVASE: _____

MÉTODO: _____

RESULTADO
 TOTAL _____ mg/ml
 PROTEICO _____ mg/ml
 NÃO PROTEICO _____ mg/ml

CONCLUSÃO: _____ DATA ____/____/____

OBSERVAÇÕES: _____

PROCOLO Nº _____

Folha S/TOX ____ 11/15

ASSINATURADO DO RESPONSÁVEL DA PRODUÇÃO DO SOROS _____ NOME _____ E _____

SOROS ANTITÓXICOS LOTE FINAL Nº _____
 SORO: ANTI- _____
 CONTROLE DO PRODUTO ACABADO À GRANEL

SOROS ANTITÓXICOS LOTE FINAL Nº _____
 SORO: ANTI- _____
 CONTROLE DO PRODUTO ACABADO À GRANEL

9.- DETERMINAÇÃO DE PROTEÍNA

MÉTODO: _____

RESULTADO (g%): _____

CONCLUSÃO: _____ DATA ____/____/____

OBSERVAÇÕES: _____

10.- DETERMINAÇÃO DE SÓLIDOS TOTAIS

MÉTODO: _____

RESULTADO (g%): _____

CONCLUSÃO: _____ DATA ____/____/____

OBSERVAÇÕES: _____

1.- PROVA DE ESTERILIDADE BACTERIANA E FÚNGICA

Número de ampolas/frascos testados (0,4 √n): _____

Método: _____

Meios de cultura: Meio Líquido de Tioglicolato Lote nº: _____
 Meio Líquido de Caseína Soja Lote nº: _____

Data início: ____/____/____ Data término: ____/____/____

Conclusão: _____

Observações: _____

NOME E ASSINATURA DO RESPONSÁVEL PELO CONTROLE DE QUALIDADE _____

2.- PROVA DE ATIVIDADE (POTÊNCIA)

SOROS ANTITÓXICOS LOTE FINAL Nº _____
 SORO: ANTI- _____
 CONTROLE DO CONCENTRADO A GRANEL

MÉTODO: _____

NÚMERO DE ANIMAIS () POR DILUIÇÃO: _____ PESO(g) _____

VIA DE INOCULAÇÃO: _____ VOLUME INOCULADO (ml): _____

SORO DE REFERÊNCIA: ORIGEM: _____

LOTE Nº _____ TÍTULO (UI/ml): _____

TOXINA: ORIGEM: _____

LOTE Nº _____ TÍTULO (L+): _____

DE50% DO SORO PADRÃO: _____

DE50% DO SORO PROVA: _____

RESULTADOS (UI/ml): _____

CONCLUSÃO: _____

OBSERVAÇÕES: _____

1-PROVA DE ATIVIDADE (POTÊNCIA)

MÉTODO: _____

NÚMERO DE ANIMAIS () POR DILUIÇÃO: _____ PESO(g) _____

VIA DE INOCULAÇÃO: _____ VOLUME INOCULADO (ml): _____

SORO DE REFERÊNCIA: ORIGEM: _____

LOTE Nº _____ TÍTULO (UI/ml): _____

TOXINA: ORIGEM: _____

LOTE Nº _____ TÍTULO (L+): _____

DE50% DO SORO PADRÃO: _____

DE50% DO SORO PROVA: _____

RESULTADOS (UI/ml): _____

CONCLUSÃO: _____ DATA ____/____/____

OBSERVAÇÕES: _____

SOROS ANTITÓXICOS LOTE FINAL Nº _____
 SORO: ANTI- _____
 CONTROLE DO PRODUTO ACABADO À GRANEL

2.- DETERMINAÇÃO DE PROTEÍNA

MÉTODO: _____

RESULTADO (g%): _____

CONCLUSÃO: _____ DATA ____/____/____

OBSERVAÇÕES: _____

3.- PROVA DE PIROGÊNIO

MÉTODO: _____

ANIMAIS UTILIZADOS: _____ PESO DOS ANIMAIS (1) _____ (2) _____ (3) _____

VOLUME INOCULADO _____ /kg

CONCLUSÃO: _____ DATA ____/____/____

OBSERVAÇÕES: _____

3.- DETERMINAÇÃO DE pH

MÉTODO: _____

RESULTADO: _____

CONCLUSÃO: _____ DATA ____/____/____

OBSERVAÇÕES: _____

4.- DETERMINAÇÃO DE pH

MÉTODO: _____

RESULTADO: _____

CONCLUSÃO: _____ DATA ____/____/____

OBSERVAÇÕES: _____

NOME E ASSINATURA DO RESPONSÁVEL PELO CONTROLE DE QUALIDADE _____

5.- DETERMINAÇÃO DE FENOL

MÉTODO: _____

RESULTADO (g%): _____

CONCLUSÃO: _____ DATA ____/____/____

OBSERVAÇÕES: _____

SOROS ANTITÓXICOS LOTE FINAL Nº _____
 SORO: ANTI- _____
 PROCOLO RESUMIDO DA PRODUÇÃO DE PLASMA A GRANEL

SOROS ANTITÓXICOS LOTE Nº _____
 SORO: ANTI- _____
 CONTROLE DO PRODUTO ACABADO À GRANEL

PURIFICAÇÃO

DATA DO INÍCIO _____ DATA DO TÉRMINO _____

VOLUME DE PLASMA (l) _____ NÚMERO DE BOLSAS/FRASCOS _____

POTÊNCIA DO PLASMA: _____ PROCOLO Nº _____

PROTEÍNA DO PLASMA (g%): _____ PROCOLO Nº _____

OBSERVAÇÕES: _____

FASE: _____

DATA _____

CONCENTRAÇÃO SULFATO DE AMÔNIO (pv) _____ % LOTE Nº _____

MÉTODO DE SEPARAÇÃO DOS SÓLIDOS: _____

OBSERVAÇÕES: _____

FASE: _____

DATA _____

CONCENTRAÇÃO PEPSINA (g/l SOLUÇÃO) _____ LOTE Nº _____

CONCENTRAÇÃO SULFATO DE AMÔNIO (pv) _____ % LOTE Nº _____

METODO DE SEPARAÇÃO DOS SÓLIDOS: _____

OBSERVAÇÕES: _____

DESSALINIZAÇÃO (DIÁLISIS)

DATA _____

MÉTODO _____

OBSERVAÇÕES: _____

CONCENTRAÇÃO _____

DATA _____

MÉTODO _____

VOLUME INICIAL (l) _____ VOLUME FINAL _____

POTÊNCIA DO CONCENTRADO: _____ PROCOLO Nº _____

OBSERVAÇÕES: _____

6.- DETERMINAÇÃO DE SULFATO DE AMÔNIO

MÉTODO: _____

RESULTADO (g%): _____

CONCLUSÃO: _____ DATA ____/____/____

OBSERVAÇÕES: _____

7.- DETERMINAÇÃO DE CLORETO DE SÓDIO

MÉTODO: _____

RESULTADO (g%): _____

CONCLUSÃO: _____ DATA ____/____/____

OBSERVAÇÕES: _____

8.- DETERMINAÇÃO DE NITROGÊNIO

Folha S/TOX ____ 13/15

NOME E ASSINATURA DO RESPONSÁVEL DA PRODUÇÃO

Folha S/TOX 14/15

SOROS ANTITÓXICOS
SORO: ANTI- LOTE FINAL Nº
CONTROLE DO PLASMA A GRANEL
LOTE Nº

1-PROVA DE ATIVIDADE (POTÊNCIA)

PROTOCOLO Nº

MÉTODO:
NÚMERO DE ANIMAIS () POR DILUIÇÃO: PESO(g)
VIA DE INOCULAÇÃO: VOLUME INOCULADO (ml):
SORO DE REFERÊNCIA: ORIGEM:
LOTE Nº TÍTULO (UI/ml):
TOXINA: ORIGEM:
LOTE Nº TÍTULO (L+);
DE50% DO SORO PADRÃO:
DE50% DO SORO PROVA:
RESULTADOS (UI/ml):
CONCLUSÃO: DATA / /
OBSERVAÇÕES:

2.- DETERMINAÇÃO DE PROTEÍNA

PROTOCOLO Nº

MÉTODO:
RESULTADO (g%):
CONCLUSÃO: DATA / /
OBSERVAÇÕES:

3.- DETERMINAÇÃO DE pH

PROTOCOLO Nº

MÉTODO:
RESULTADO:
CONCLUSÃO: DATA / /
OBSERVAÇÕES:

NOME E ASSINATURA DO RESPONSÁVEL PELO CONTROLE DE QUALIDADE

Folha S/TOX 15/15

SOROS ANTITÓXICOS
SORO: ANTI- LOTE FINAL Nº
PROTOCOLO RESUMIDO DA PRODUÇÃO DE PLASMA INDIVIDUAL

CAVALO Nº

IMUNIZAÇÃO
DATA DO INÍCIO DATA DO TÉRMINO
ANTÍGENO LOTE Nº
TÍTULO DO ANTÍGENO: PROTOCOLO Nº
OBSERVAÇÕES:

SANGRIA
NÚMERO DE SANGRIAS POR CICLO:
DATA DO INÍCIO DATA DO TÉRMINO
VOLUME DE PLASMA/SANGRIA ml
VOLUME TOTAL DE PLASMA/CICLO ml
POTÊNCIA DO PLASMA: PROTOCOLO Nº
PROTEÍNA DO PLASMA (g%): PROTOCOLO Nº
OBSERVAÇÕES:

NOME E ASSINATURA DO RESPONSÁVEL DA PRODUÇÃO

Folha S/RBC 1/15

PROTOCOLO RESUMIDO DE PRODUÇÃO
SORO ANTI-RÁBICO

NÚMERO DO LOTE FINAL:
DATA DA PRODUÇÃO: / /
NÚMERO DO LOTE DO PRODUTO ACABADO A GRANEL

COMPOSIÇÃO DO SORO
SORO CONCENTRADO A GRANEL LOTE Nº:
CONSERVANTE: LOTE Nº:
CLORETO DE SÓDIO LOTE Nº:
ÁGUA APIROGÊNICA LOTE Nº:

VOLUME TOTAL DO LOTE (l)
DATA DE ENVASE:
NÚMERO DE AMPOLAS ENVASADAS:
VOLUME ENVASADO POR AMPOLA (ml):

PRAZO DE VALIDADE: ANOS - ATÉ / /
OBSERVAÇÕES:

NOME E ASSINATURA DO RESPONSÁVEL PELA PRODUÇÃO

Folha S/RBC 2/15

SORO ANTI-RÁBICO
LOTE FINAL Nº
CONTROLE E INSPEÇÃO DO LOTE FINAL

1. PROVA DE ESTERILIDADE BACTERIANA E FÚNGICA

Protocolo nº:

Número de ampolas/frascos testados (0,4√n):
Método:
Meios de cultura: Meio Líquido de Tioglicolato Lote nº:
Meio líquido de Caseína Soja Lote nº:
Data início: / / Data término: / /
Conclusão:
Observações:

2. PROVA DE INOCUIDADE (TOXICIDADE INESPECÍFICA)

Protocolo nº:

Table with 4 columns: Método, Animais, Quantidade utilizada, Via inoculação, Volume inoculado. Rows include Camundongos and Cobaias.

- Data do início do prova / / Data do término do prova / /
Conclusão: Data / /
Observações:

Folha S/RBC 3/15

SORO ANTI-RÁBICO
LOTE FINAL Nº
CONTROLE E INSPEÇÃO DO LOTE FINAL

3.- PROVA DE ATIVIDADE (POTÊNCIA)

PROTOCOLO Nº

MÉTODO:
NÚMERO DE CAMUNDONGOS DE a g INOCULADOS/ DILUIÇÃO:
VIA DE INOCULAÇÃO: VOLUME INOCULADO (ml):
SORO DE REFERÊNCIA: ORIGEM:
LOTE Nº TÍTULO (UI/ml):
ANTÍGENO: CEPA: ORIGEM:
LOTE Nº TÍTULO PARA SORONEUTRALIZAÇÃO:
DATA INÍCIO: / / DATA TÉRMINO: / /
RESULTADOS: TÍTULO OBTIDO PARA ANTÍGENO:
Nº DE DL50% FINAIS/0,03%ml IC EM CAMUNDONGOS:
DE50% REF.: 1/ DE50% PROVA: 1/ POTÊNCIA (UI/ml):
CONCLUSÃO: UI/ml.
OBSERVAÇÕES:

4.- PROVA DE PIROGÊNIO

PROTOCOLO Nº

MÉTODO:
ANIMAIS UTILIZADOS: PESO DOS ANIMAIS () () ()
VOLUME INOCULADO /kg
CONCLUSÃO: DATA / /
OBSERVAÇÕES:

5.- PROVA DE IDENTIDADE

PROTOCOLO Nº

MÉTODO:
CONCLUSÃO: DATA / /
OBSERVAÇÕES:

Folha S/RBC 4/15

SORO ANTI-RÁBICO
LOTE FINAL Nº
CONTROLE E INSPEÇÃO DO LOTE FINAL

6.- CONTROLE DE pH

PROTOCOLO Nº

MÉTODO:
RESULTADO:
CONCLUSÃO: DATA / /
OBSERVAÇÕES:

7.-CONTROLE DO FENOL

PROTOCOLO Nº

MÉTODO:
RESULTADO (g%):
CONCLUSÃO: DATA / /
OBSERVAÇÕES:

8.-CONTROLE DE NITROGÊNIO

PROTOCOLO Nº

MÉTODO:
RESULTADO
TOTAL mg/ml
PROTEICO mg/ml
NÃO PROTEICO mg/ml
CONCLUSÃO: DATA / /

7.- CONTROLE DE PROTEÍNA

PROTOCOLO Nº

MÉTODO:
RES II TAPO (%)
CONCLUSÃO: DATA / /
OBSERVAÇÕES:

Folha S/RBC 5/15

SORO ANTI-RÁBICO
LOTE FINAL Nº
CONTROLE E INSPEÇÃO DO LOTE FINAL

8.- CONTROLE DE SULFATO DE AMÔNIO

PROTOCOLO Nº

MÉTODO:
RESULTADO (g%):
CONCLUSÃO: DATA / /
OBSERVAÇÕES:

9.- CONTROLE DE CLORETO DE SÓDIO

PROTOCOLO Nº

MÉTODO:
RESULTADO (g%):
CONCLUSÃO: DATA / /

10.- CONTROLE DE SÓLIDOS TOTAIS

PROTOCOLO Nº

MÉTODO:
RESULTADO (g%):
CONCLUSÃO: DATA / /
OBSERVAÇÕES:

11.- CONTROLE DO VOLUME MÉDIO

PROTOCOLO Nº

MÉTODO:

RESULTADO (ml/ampola): _____
CONCLUSÃO: _____ DATA / /
OBSERVAÇÕES: _____

Folha S/RBC 6/15

SORO ANTI-RÁBICO
LOTE FINAL Nº _____
CONTROLE E INSPEÇÃO DO LOTE FINAL

12.- INSPEÇÃO VISUAL

PROTOCOLO Nº _____

MÉTODO: _____
RESULTADO: _____
CONCLUSÃO: _____ DATA / /
OBSERVAÇÕES: _____

NOME E ASSINATURA DO RESPONSÁVEL PELO CONTROLE DE QUALIDADE

Folha S/RBC 7/15

SORO ANTI-RÁBICO LOTE FINAL Nº _____
PREPARAÇÃO DO PRODUTO ACABADO A GRANEL
LOTE Nº _____

DATA DA FORMULAÇÃO: / /
COMPOSIÇÃO

1.- SORO CONCENTRADO A GRANEL:

| PRODUTO | LOTE Nº | TÍTULO | VOLUME AGREGADO |
|---------|---------|----------|-----------------|
| _____ | _____ | _____/ml | _____ml |

2.- CONSERVANTE: LOTE Nº _____ VOLUME _____ ml

3.- CLORETO DE SÓDIO p.a. LOTE Nº _____ CANTIDADE _____ g

4.- ÁGUA APIROGÊNICA LOTE Nº _____ VOLUME _____ ml

VOLUME DA FORMULAÇÃO: _____ ml

FILTRAÇÃO CLARIFICANTE

DATA: _____ MEMBRANA/CARTUCHO: _____

FILTRAÇÃO ESTERILIZANTE:

DATA: _____ MEMBRANA/CARTUCHO: _____ POROSIDADE _____

VOLUME FINAL APÓS FILTRAÇÃO (l)

NÚMERO DE AMPOLAS TEÓRICAS: _____

FRACIONAMENTO DO LOTE EM SUB-LOTES

| IDENTIFICAÇÃO | VOLUME | Nº DE AMPOLAS TEÓRICAS |
|---------------|----------|------------------------|
| 1. _____ | _____ ml | _____ |
| 2. _____ | _____ ml | _____ |
| 3. _____ | _____ ml | _____ |
| 4. _____ | _____ ml | _____ |

CONSERVAÇÃO (Cº)

DATA DE ENVIO AO ENVASE: / /

NOME E

ASSINATURADO DO RESPONSÁVEL DA PRODUÇÃO DO SOROS

Folha S/RBC 8/15

SORO ANTI-RÁBICO LOTE FINAL Nº _____
CONTROLE DO PRODUTO ACABADO A GRANEL
LOTE Nº _____

1.- PROVA DE ESTERILIDADE BACTERIANA E FÚNGICA

Protocolo nº: _____

Número de ampolas/frascos testados ($0,4 \sqrt{n}$): _____

Método: _____

Meios de cultura: Meio Líquido de Tioglicolato Lote nº: _____

Meio Líquido de Caseína Soja Lote nº: _____

Data início: / / Data término: / /

Conclusão: _____

Observações: _____

2.- PROVA DE ATIVIDADE (POTÊNCIA)

PROTOCOLO Nº _____

MÉTODO: _____

NÚMERO DE CAMUNDONGOS DE A g INOCULADOS/ DILUIÇÃO: _____

VIA DE INOCULAÇÃO: _____ VOLUME INOCULADO (ml): _____

SORO DE REFERÊNCIA: ORIGEM: _____

LOTE Nº _____ TÍTULO (UI/ml): _____

ANTÍGENO: CEPA: _____ ORIGEM: _____

LOTE Nº _____ TÍTULO PARA SORONEUTRALIZAÇÃO: _____

DATA INÍCIO: / / DATA TÉRMINO: / /

RESULTADOS: TÍTULO OBTIDO PARA ANTÍGENO: _____

Nº DE DL50% FINAIS/0,03%ml IC EM CAMUNDONGOS: _____

DE50% REF.: 1/ DE50% PROVA: 1/ POTÊNCIA (UI/ml): _____

CONCLUSÃO: _____ UI/ml.

OBSERVAÇÕES: _____

Folha S/RBC 9/15

SORO ANTI-RÁBICO LOTE FINAL Nº _____
CONTROLE DO PRODUTO ACABADO A GRANEL

LOTE Nº _____

3.- PROVA DE PIROGÊNIO

PROTOCOLO Nº _____

MÉTODO: _____

ANIMAIS UTILIZADOS: _____ PESO DOS ANIMAIS () () ()

VOLUME INOCULADO _____/kg

CONCLUSÃO: _____ DATA / /

OBSERVAÇÕES: _____

4.- DETERMINAÇÃO DE pH

PROTOCOLO Nº _____

MÉTODO: _____

RESULTADO: _____

CONCLUSÃO: _____ DATA / /

OBSERVAÇÕES: _____

5.- DETERMINAÇÃO DO FENOL

PROTOCOLO Nº _____

MÉTODO: _____
RESULTADO (g%): _____
CONCLUSÃO: _____ DATA / /
OBSERVAÇÕES: _____

Folha S/RBC 10/15

SORO ANTI-RÁBICO LOTE FINAL Nº _____
CONTROLE DO PRODUTO ACABADO A GRANEL

LOTE Nº _____

6.- DETERMINAÇÃO DE SULFATO DE AMÔNIO

PROTOCOLO Nº _____

MÉTODO: _____
RESULTADO (g%): _____
CONCLUSÃO: _____ DATA / /
OBSERVAÇÕES: _____

7.- DETERMINAÇÃO DE CLORETO DE SÓDIO

PROTOCOLO Nº _____

MÉTODO: _____
RESULTADO (g%): _____
CONCLUSÃO: _____ DATA / /
OBSERVAÇÕES: _____

8.- DETERMINAÇÃO DE NITROGÊNIO

PROTOCOLO Nº _____

MÉTODO: _____
RESULTADO
TOTAL _____ mg/ml
PROTEICO _____ mg/ml
NÃO PROTEICO _____ mg/ml
CONCLUSÃO: _____ DATA / /
OBSERVAÇÕES: _____

Folha S/RBC 11/15

SORO ANTI-RÁBICO LOTE FINAL Nº _____
CONTROLE DO PRODUTO ACABADO A GRANEL

LOTE Nº _____

9.- DETERMINAÇÃO DE PROTEÍNA

PROTOCOLO Nº _____

MÉTODO: _____
RESULTADO (g%): _____
CONCLUSÃO: _____ DATA / /
OBSERVAÇÕES: _____

10.- DETERMINAÇÃO DE SÓLIDOS TOTAIS

PROTOCOLO Nº _____

MÉTODO: _____
RESULTADO (g%): _____
CONCLUSÃO: _____ DATA / /
OBSERVAÇÕES: _____

NOME E ASSINATURA DO RESPONSÁVEL PELO CONTROLE DE QUALIDADE

Folha S/RBC 12/15

SORO ANTI-RÁBICO LOTE FINAL Nº _____
CONTROLE DO CONCENTRADO A GRANEL

LOTE Nº _____

1-PROVA DE ATIVIDADE (POTÊNCIA)

PROTOCOLO Nº _____

MÉTODO: _____
NÚMERO DE CAMUNDONGOS DE A g INOCULADOS/ DILUIÇÃO: _____
VIA DE INOCULAÇÃO: _____ VOLUME INOCULADO (ml): _____
SORO DE REFERÊNCIA: ORIGEM: _____
LOTE Nº _____ TÍTULO (UI/ml): _____
ANTÍGENO: CEPA: _____ ORIGEM: _____
LOTE Nº _____ TÍTULO PARA SORONEUTRALIZAÇÃO: _____
DATA INÍCIO: / / DATA TÉRMINO: / /
RESULTADOS: TÍTULO OBTIDO PARA ANTÍGENO: _____
Nº DE DL50% FINAIS/0,03%ml IC EM CAMUNDONGOS: _____
DE50% REF.: 1/ DE50% PROVA: 1/ POTÊNCIA (UI/ml): _____
CONCLUSÃO: _____ UI/ml.
OBSERVAÇÕES: _____

2.- DETERMINAÇÃO DA CONCENTRAÇÃO DE PROTEÍNA

PROTOCOLO Nº _____

MÉTODO: _____
RESULTADO (g%): _____
CONCLUSÃO: _____ DATA / /
OBSERVAÇÕES: _____

3.- DETERMINAÇÃO DE pH

PROTOCOLO Nº _____

MÉTODO: _____
RESULTADO: _____
CONCLUSÃO: _____ DATA / /
OBSERVAÇÕES: _____

NOME E ASSINATURA DO RESPONSÁVEL PELO CONTROLE DE QUALIDADE

Folha S/RBC 13/15

SORO ANTI-RÁBICO LOTE FINAL Nº _____
PROTOCOLO RESUMIDO DA PRODUÇÃO DE PLASMA A GRANEL

LOTE Nº _____

PURIFICAÇÃO
DATA DO INÍCIO _____ DATA DO TÉRMINO _____
VOLUME DE PLASMA (l) _____ NÚMERO DE BOLSAS/FRASCOS _____
POTÊNCIA DO PLASMA: _____ PROTOCOLO Nº _____

PROTEÍNA DO PLASMA (g%): _____ PROTOCOLO Nº _____

OBSERVAÇÕES: _____

FASE: _____

DATA _____

CONCENTRAÇÃO SULFATO DE AMÔNIO (pv) _____ % LOTE Nº _____

MÉTODO DE SEPARAÇÃO DOS SÓLIDOS: _____

OBSERVAÇÕES: _____

FASE: _____

DATA _____

CONCENTRAÇÃO PEPSINA (g/l SOLUÇÃO) _____ LOTE Nº _____

CONCENTRAÇÃO SULFATO DE AMÔNIO (pv) _____ % LOTE Nº _____

MÉTODO DE SEPARAÇÃO DOS SÓLIDOS: _____

OBSERVAÇÕES: _____

DESSALINIZAÇÃO (DIÁLISIS)

DATA _____

MÉTODO _____

OBSERVAÇÕES: _____

CONCENTRAÇÃO

DATA _____

MÉTODO _____

VOLUME INICIAL (l) _____ VOLUME FINAL _____

POTÊNCIA DO CONCENTRADO: _____ PROTOCOLO Nº _____

OBSERVAÇÕES: _____

NOME E ASSINATURA DO RESPONSÁVEL DA PRODUÇÃO

Folha S/RBC _____ 14/15

SORO ANTI-RÁBICO _____ LOTE FINAL Nº _____

CONTROLE DO PLASMA A GRANEL

LOTE Nº _____

1- PROVA DE ATIVIDADE (POTÊNCIA)

PROTOCOLO Nº _____

MÉTODO: _____

NÚMERO DE CAMUNDONGOS DE A g INOCULADOS/ DILUIÇÃO: _____

VIA DE INOCULAÇÃO: _____ VOLUME INOCULADO (ml): _____

SORO DE REFERÊNCIA: ORIGEM: _____

LOTE Nº _____ TÍTULO (UI/ml): _____

ANTÍGENO: CEPA: _____ ORIGEM: _____

LOTE Nº _____ TÍTULO PARA SORONEUTRALIZAÇÃO: _____

DATA INÍCIO: ____/____/____ DATA TÉRMINO: ____/____/____

RESULTADOS: TÍTULO OBTIDO PARA ANTÍGENO: _____

Nº DE DL50% FINAIS/0,03%ml IC EM CAMUNDONGOS: _____

DE50% REF.: 1/ _____ DE50% PROVA: 1/ _____ POTÊNCIA (UI/ml): _____

CONCLUSÃO: _____ UI/ml.

OBSERVAÇÕES: _____

2.- DETERMINAÇÃO DA CONCENTRAÇÃO DE PROTEÍNA

PROTOCOLO Nº _____

MÉTODO: _____

RESULTADO (g%): _____

CONCLUSÃO: _____ DATA ____/____/____

OBSERVAÇÕES: _____

3.- DETERMINAÇÃO DE pH

PROTOCOLO Nº _____

MÉTODO: _____

RESULTADO: _____

CONCLUSÃO: _____ DATA ____/____/____

OBSERVAÇÕES: _____

NOME E ASSINATURA DO RESPONSÁVEL PELO CONTROLE DE QUALIDADE

Folha S/RBC _____ 15/15

SORO ANTI-RÁBICO _____ LOTE FINAL Nº _____

PROTOCOLO RESUMIDO DA PRODUÇÃO DE PLASMA INDIVIDUAL

CAVALO Nº _____

IMUNIZAÇÃO

DATA DO INÍCIO _____ DATA DO TÉRMINO _____

ANTÍGENO _____ LOTE Nº _____

TÍTULO DO ANTÍGENO: _____ PROTOCOLO Nº _____

OBSERVAÇÕES: _____

SANGRIA

NÚMERO DE SANGRIAS POR CICLO: _____

DATA DO INÍCIO _____ DATA DO TÉRMINO _____

VOLUME DE PLASMA/SANGRIA _____ ml

VOLUME TOTAL DE PLASMA/CICLO _____ ml

POTÊNCIA DO PLASMA: _____ PROTOCOLO Nº _____

PROTEÍNA DO PLASMA (g%): _____ PROTOCOLO Nº _____

OBSERVAÇÕES: _____

NOME E ASSINATURA DO RESPONSÁVEL DA PRODUÇÃO