

NORMAS DE PRODUÇÃO E CONTROLE DE QUALIDADE DA ANATOXINA DIFTÉRICA

1. DEFINIÇÕES

1.1. DENOMINAÇÃO

Anatoxina Diftérica

1.2. DEFINIÇÃO DESCRITIVA

A Anatoxina Diftérica é uma Toxina Diftérica que destoxicada perde sua capacidade toxigênica, porém mantém atividade imunogênica.

1.3. PADRÕES INTERNACIONAIS DE REFERÊNCIA

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

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

1.3.2. A Quinta Preparação Internacional de Referência de Antitoxina Diftérica (estabelecida em 1971) para provas de floculação, é constituída por soro equino hiperimune, distribuída aos Laboratórios de Produção e Controle em ampolas que contêm 1800 equivalentes Lf (Limite de Floculação) de material liofilizado.

1.3.3. O Segundo Padrão Internacional do Toxóide Diftérico Adsorvido (estabelecido em 1978), é distribuído aos Laboratórios de Produção e Controle na forma liofilizada, em ampolas contendo 132 UI.

1.3.4. O Primeiro Padrão Internacional de Referência para Anatoxina Diftérica para provas de floculação (estabelecido em 1988), é distribuído aos laboratórios de Produção e Controle, e contém 900 equivalentes Lf/ampola.

1.4. TERMINOLOGIA

1.4.1. LOTE-SEMENTE

Quantidade de ampolas contendo *Corynebacterium diphtheriae* liofilizado, de composição uniforme, obtido a partir de uma cepa liofilizada de procedência conhecida.

1.4.2. INÓCULO DE PRODUÇÃO

Quantidade de *Corynebacterium diphtheriae* obtida a partir de uma ampola do Lote-Semente liofilizado.

1.4.3. CULTIVO DE PRODUÇÃO

Suspensão de *Corynebacterium diphtheriae* produzida em um único processo.

1.4.4. TOXINA DIFTÉRICA

Filtrado tóxico, obtido a partir do meio de cultura para preparação de Toxina, inoculado com Inóculo de Produção e coletado em um único processo.

1.4.5. TOXINA DIFTÉRICA CONCENTRADA

Toxina diftérica concentrada, por método físico e obtida em um único processo.

1.4.6. ANATOXINA DIFTÉRICA A GRANEL

Filtrado atóxico, obtido de uma Toxina ou Toxina diftérica concentrada por destoxificação com formaldeído, à temperatura de 35°C.

1.4.7. ANATOXINA DIFTÉRICA PRODUTO ACABADO A GRANEL

Anatoxina Diftérica purificada e concentrada, homogênea, obtida de uma partida ou da mistura de partidas de Anatoxina Diftérica a Granel, terminadas e contidas em um único recipiente, aprovada e liberada, com as características de qualidade estabelecidas por estas Normas.

1.4.8. LOTE

Quantidade de Anatoxina Diftérica Produto Acabado a Granel identificada e produzida de acordo com um único protocolo de produção.

1.4.9. SUB-LOTE

Fração específica e identificada de um Lote de Anatoxina Diftérica Produto Acabado a Granel.

2. NORMAS GERAIS DE PRODUÇÃO E CONTROLE

O trabalho na produção da Anatoxina Diftérica requer o cumprimento de Boas Práticas de Fabricação e Normas de Biossegurança.

O pessoal do laboratório deve ser alertado quanto aos riscos potenciais a que estão submetidos durante seu trabalho rotineiro. Para minimizar esses riscos, o pessoal de laboratório deve:

- ser previamente imunizado contra difteria e ter controlada sua resposta imune por soroneutralização, pelo menos uma vez ao ano, e apresentar um título mínimo de 0,1 UI/ml da antitoxina diftérica circulante;
- receber treinamento sobre a correta utilização e manejo dos equipamentos de produção e de contenção primária e secundária, com que conta a Unidade Produtora.

As atividades de Produção e Controle devem seguir os Manuais de Procedimentos aprovados pela Instituição Produtora.

3. CONTROLE DAS OPERAÇÕES DE PRODUÇÃO

A preparação da Anatoxina Diftérica baseia-se no sistema de Lote-Semente. O Lote-Semente empregado em sua produção deve ter as mesmas características da cepa da qual procede o Lote-Semente liofilizado inicial.

3.1. CONTROLE DA MATÉRIA-PRIMA

3.1.1. CEPAS DE PRODUÇÃO

As cepas de *Corynebacterium diphtheriae*, utilizadas na produção de anatoxina, devem ser liofilizadas e mantidas à temperatura não maior que 4°C e suas características registradas em protocolos.

3.1.2. MEIOS DE CULTURA

3.1.2.1. MEIOS DE CULTURA PARA A PREPARAÇÃO DO LOTE-SEMENTE

Estes meios de cultura devem permitir o crescimento de *Corynebacterium diphtheriae* em 24 horas a 35°C.

3.1.2.2. MEIOS DE CULTURA PARA A PREPARAÇÃO DO INÓCULO DE PRODUÇÃO

Este meio de cultura, deve ser capaz de permitir o crescimento do *Corynebacterium diphtheriae* em 24 horas a 35°C.

3.1.2.3. MEIOS DE CULTURA PARA A PREPARAÇÃO DA TOXINA

Os componentes destes meios de cultura devem permitir o crescimento de *Corynebacterium diphtheriae* e assegurar a produção da Toxina Diftérica, com título mínimo de 40 U/ml. Não deve conter proteínas de origem animal e nem provocar reações tóxicas e/ou alérgicas.

3.2. CONTROLE DO LOTE-SEMENTE

3.2.1. CONTROLE DA PUREZA (PM.2)

3.2.1.1. CONTROLE MICROSCÓPICO

Um esfregaço do Lote-Semente, corado pelo método de Gram, deve ser submetido a exame microscópico. Deverá ser observado somente população uniforme de bacilos gram positivos.

3.2.1.2. PROVA DE AUSÊNCIA DE MICROORGANISMOS CONTAMINANTES

Uma amostra do Lote-Semente é submetida à prova de Ausência de Microorganismos Contaminantes, inoculando-se em meios de cultura recomendados. Após incubação a 35°C, deve haver somente crescimento de *Corynebacterium diphtheriae*.

3.2.2. DETERMINAÇÃO DO LIMITE DE FLOCULAÇÃO (PB.1)

Uma amostra do Lote-Semente, inoculada e incubada em meio de produção de toxina, é submetida à prova de floculação de Ramon. Deve produzir concentração de Toxina semelhante à concentração indicada no lote original.

3.3. CONTROLE DO INÓCULO DE PRODUÇÃO

3.3.1. CONTROLE DA PUREZA (PM.2)

Uma amostra do Inóculo de Produção é submetido a prova indicada no Item 3.2.1.

3.4. CONTROLE DO CULTIVO DE PRODUÇÃO DE TOXINA

3.4.1. CONTROLE DE PUREZA (PM.2)

Uma amostra do Cultivo é submetida à prova indicada no Item 3.2.1.

3.4.2. DETERMINAÇÃO DO LIMITE DE FLOCULAÇÃO (PB.1)

Uma amostra do Cultivo da produção de toxina após filtração é submetida à prova de floculação de Ramon. Deve ter no mínimo 40 U/ml, para sua utilização como matéria prima

3.4.3. DETERMINAÇÃO DE pH (PFQ.1)

Uma amostra do Cultivo é submetida à determinação de pH.

3.5. CONTROLE DA TOXINA DIFTÉRICA

3.5.1. DETERMINAÇÃO DO LIMITE DE FLOCULAÇÃO (PB.1)

Uma amostra da Toxina é submetida à prova indicada no Item 3.4.2.

3.5.2. DETERMINAÇÃO DE pH (PFQ.1)

Uma amostra da Toxina é submetida à determinação de pH.

3.6. CONTROLE DA TOXINA DIFTÉRICA CONCENTRADA

3.6.1. DETERMINAÇÃO DO LIMITE DE FLOCULAÇÃO (PB.1)

Uma amostra de Toxina concentrada é submetida à prova indicada no Item 3.4.2.

3.6.2. DETERMINAÇÃO DE pH (PFQ.1)

Uma amostra de Toxina concentrada é submetida à determinação de pH.

3.7. CONTROLE DA ANATOXINA DIFTÉRICA A GRANEL

3.7.1. PROVA DE TOXICIDADE ESPECÍFICA (PB.2)

Uma amostra da Anatoxina a Granel é submetida à prova de Toxicidade Específica (PB.2.1).

3.7.1.1. PROVA INTRADÉRMICA

Não devem ocorrer reações dermonecroticas no local de inoculação.

3.7.1.2. PROVA SUBCUTÂNEA

Pelo menos 80% dos animais inoculados devem sobreviver durante o período de observação, sem apresentar qualquer sinal de intoxicação diftérica.

3.7.2. DETERMINAÇÃO DO LIMITE DE FLOCULAÇÃO (PB.1)

Uma amostra da Anatoxina a Granel é submetida à prova indicada no Item 3.4.2.

3.7.3. DETERMINAÇÃO DE pH (PFQ.1)

Uma amostra da Anatoxina a Granel é submetida à determinação de pH.

3.8. CONTROLE DA ANATOXINA DIFTÉRICA PRODUTO ACABADO GRANEL

3.8.1. DETERMINAÇÃO DO LIMITE DE FLOCULAÇÃO (PB.1)

Uma amostra da Anatoxina Diftérica Produto Acabado a Granel é submetida à prova indicada no item 3.4.2.

3.8.2. DETERMINAÇÃO DA PUREZA ANTIGÊNICA

Uma amostra da Anatoxina Diftérica Produto Acabado a Granel é submetida ao método Micro-Kjeldahl para determinação da quantidade de nitrogênio protéico (PFQ.6). A pureza antigênica é obtida da relação do valor em Lf/ml (PB1) e a concentração em mg de nitrogênio protéico/ml. A Anatoxina Diftérica Produto Acabado a Granel, deverá ter, pelo menos, 1500 Lf por mg de nitrogênio protéico.

3.8.3. PROVA DE TOXICIDADE ESPECÍFICA (PB.2)

Uma amostra da Anatoxina Diftérica Produto Acabado a Granel deve ser submetida à prova de Toxicidade específica (P.B.2.2). Pelo menos 80% dos animais inoculados devem sobreviver durante o período de observação, sem apresentar sinal de intoxicação diftérica.

3.8.4. PROVA DE ESTERILIDADE BACTERIANA E FÚNGICA (PM.1)

Uma amostra da Anatoxina Diftérica Produto Acabado a Granel é submetida à prova de Esterilidade Bacteriana e Fúngica. Não deve apresentar crescimento de bactérias ou fungos ao final da prova.

3.8.5. DETERMINAÇÃO DE pH (PFQ.1)

A Anatoxina Diftérica Produto Acabado a Granel é submetida à determinação de pH, devendo ter um pH de 6,0 a 7,0.

3.8.6. DETERMINAÇÃO DO TEOR DE FORMALDEÍDO RESIDUAL (PFQ.4)

Uma amostra da Anatoxina Diftérica Produto Acabado a Granel é submetida à determinação de Formaldeído Residual, sendo o máximo permitido 200 ppm.

3.8.7. DETERMINAÇÃO DO TEOR DE TIMEROSAL (PFQ.2)

Uma amostra da Anatoxina Diftérica Produto Acabado a Granel é submetida à determinação de Timerosal, sendo o máximo permitido 200 ppm.

3.8.8. DETERMINAÇÃO DO TEOR DE SULFATO DE AMÔNIO (PFQ.8)

Uma amostra da Anatoxina Diftérica Produto Acabado a Granel é submetida à determinação de Sulfato de Amônio, sendo o máximo permitido 200 ppm de sulfato.

3.8.9. DETERMINAÇÃO DO TEOR DE CLORETO DE SÓDIO (PFQ.7)

Uma amostra da Anatoxina Diftérica Produto Acabado a Granel é submetida à determinação de Cloreto de Sódio, sendo o máximo permitido de 0,90g %

3.8.10. PROVA DE REVERSÃO DE TOXICIDADE (PB.4)

Uma amostra da Anatoxina Diftérica Produto Acabado a Granel é diluída e inoculada em cobaias. Os animais não devem apresentar perda de peso, sintomas de intoxicação diftérica local ou sistêmica término da prova.

3.8.11. PROVA DE ATIVIDADE IMUNOGÊNICA (PB.5)

Uma amostra da Anatoxina Diftérica Produto Acabado a Granel é diluída em solução fisiológica esterilizada à concentração de uma Dose Individual Humana (DIH) e adsorvida.

3.8.11.1. MÉTODO AMERICANO (NIH)

Uma amostra da Anatoxina Diftérica Produto Acabado a Granel, adsorvida é inoculada em cobaias. A atividade antitóxica do soro dos animais vacinados deve ter, no mínimo 2 UI/dose.

3.8.11.2. MÉTODO DESAFIO (OMS)

A Atividade Imunogênica da Anatoxina Diftérica Produto Acabado a Granel adsorvida, é comprovada por comparação com um Toxóide Diftérico de Referência. A atividade Imunogênica do produto não deve ser inferior a 30 UI/Dose Individual Humana.

4. ESTOCAGEM

A Anatoxina Diftérica Produto Acabado a Granel deve ser acondicionada em frascos de vidro classe farmacêutica e mantida à temperatura de 4°C a 8°C.

5. ROTULAGEM

O rótulo do frasco que contém a Anatoxina Diftérica Produto Acabado a Granel deve apresentar, no mínimo, as seguintes informações:

- nome do produtor
- nome do produto
- número do lote
- volume total
- concentração (Lf/ml)
- preservativo (nome e concentração)
- data da filtração esterilizante

6. REGISTROS

Os dados do processo de fabricação de cada Lote de Anatoxina Diftérica Produto Acabado a Granel e os resultados das provas de controle são registrados em Protocolo e arquivados.

7. ARQUIVO DE AMOSTRA

Deverá ser conservada na Seção Produtora uma amostra de cada Lote/ou Sub-lote do Produto Acabado a Granel, à temperatura de 4°C a 8°C, devidamente identificados, até 36 meses a partir da data da última diluição para Vacina Dupla uso Infantil (DT), Vacina Dupla uso Adulto (dT) ou Vacina Tríplex (DTP).

8. UTILIZAÇÃO

A utilização dos Lotes ou Sub-lotes da Anatoxina Diftérica Produto Acabado a Granel somente poderá ser autorizada após liberação pelo Controle de Qualidade Interno.

1. DEFINIÇÕES

1.1. DENOMINAÇÃO

Vacina Pertussis

1.2. DEFINIÇÃO DESCRITIVA

A Vacina Pertussis é uma suspensão homogênea de células inteiras mortas de uma ou mais cepas de *Bordetella pertussis*, em solução fisiológica.

1.3. PADRÕES INTERNACIONAIS DE REFERÊNCIA E DE UNIDADE DE OPACIDADE

1.3.1. O Segundo Padrão Internacional de Referência da Vacina Pertussis (estabelecido em 1980) mantido no Statens Serum Institut of Copenhagen - Dinamarca, é distribuído aos Laboratórios de Produção e Controle em ampolas que contém 46 UI/ampola.

1.3.2. A Quinta Preparação Internacional de Referência de Opacidade (estabelecida em 1975) mantida no National Institute for Biological and Control of London - Inglaterra, é distribuída aos Laboratórios de Produção e Controle. Consiste em uma barra de material plástico que simula as propriedades ópticas de uma suspensão bacteriana de 10 Unidades de Opacidade. Uma unidade de Opacidade corresponde a 10^9 germes/ml.

1.4. TERMINOLOGIA

1.4.1. LOTE-SEMENTE

Quantidade de ampolas contendo *Bordetella pertussis* liofilizada, de composição uniforme, obtido a partir de uma cepa liofilizada de procedência conhecida.

1.4.2. INÓCULO DE PRODUÇÃO

Suspensão de *Bordetella pertussis*, de composição uniforme, obtida a partir de uma ampola do Lote-Semente.

1.4.3. COLETA INDIVIDUAL

Suspensão de bactérias obtidas a partir de um Inóculo de Produção de *Bordetella pertussis*, que tenha sido inoculada em um meio de cultura para produção e coletada em um único processo.

1.4.4. COLETA INDIVIDUAL INATIVADA

Suspensão de bactérias mortas, obtidas a partir de uma Coleta Individual de *Bordetella pertussis* e submetida a processo físico químico.

1.4.5. VACINA PERTUSSIS CONCENTRADA ACABADA A GRANEL

Concentrado homogêneo de *Bordetella pertussis* mortas, contido em recipiente único, obtido de uma ou várias Coletas Individuais inativadas, processado de acordo com um único Protocolo de Produção, aprovado e liberado conforme os critérios estabelecidos por estas Normas.

1.4.6. LOTE

Quantidade da Vacina como Produto Concentrado Acabado a Granel, identificado e produzido de acordo com um único protocolo de produção.

1.4.7. SUB-LOTE

Fração específica e identificada de um Lote de Vacina Pertussis Concentrada Acabada a Granel.

2. NORMAS GERAIS DE PRODUÇÃO E CONTROLE

O trabalho na produção da Vacina Pertussis requer o cumprimento de Boas Práticas de Fabricação e Normas de Biossegurança.

O pessoal do laboratório deve ser alertado quanto aos riscos potenciais a que estão submetidos durante seu trabalho rotineiro. Para minimizar esses riscos, o pessoal de laboratório deve: receber treinamento sobre a correta utilização e manejo dos equipamentos de produção e de contenção primária e secundária, com que conta a Unidade Produtora.

As atividades de Produção e Controle devem seguir os Manuais de Procedimentos aprovados pela Instituição Produtora.

3. CONTROLE DAS OPERAÇÕES DE PRODUÇÃO

A preparação da Vacina Pertussis baseia-se no sistema de Lote Semente. O Lote Semente empregado em sua produção deve ter as mesmas características da cepa da qual procede o Lote Semente liofilizado inicial.

3.1. CONTROLE DA MATÉRIA PRIMA

3.1.1. CEPAS DE PRODUÇÃO

As cepas de *Bordetella pertussis* utilizadas para produção devem ser liofilizadas na fase I, contendo pelo menos os aglutinógenos 1, 2 e 3, mantidas à temperatura mínima não maior que 4°C e suas características devem ser registradas em protocolos.

3.1.2. MEIOS DE CULTURA

3.1.2.1. MEIOS DE CULTURA PARA PREPARAÇÃO DO LOTE-SEMENTE

Estes Meios de Cultura devem permitir o crescimento de *Bordetella pertussis*, a manutenção dos aglutinógenos, da atividade imunogênica e não devem aumentar a toxicidade específica da cepa, em 24 horas a 35°C.

3.1.2.2. MEIOS DE CULTURA PARA PREPARAÇÃO DO INÓCULO DE PRODUÇÃO

Estes Meios de Cultura devem permitir o crescimento de *Bordetella pertussis*, a manutenção dos aglutinógenos, da atividade imunogênica e não devem aumentar a toxicidade específica da cepa, em 18 horas a 35°C.

3.1.2.3. MEIOS DE CULTURA PARA PRODUÇÃO DA VACINA

Os componentes destes meios devem permitir o crescimento de *Bordetella pertussis*, a manutenção dos

aglutinógenos, da atividade imunogênica, não devem aumentar a toxicidade específica da cepa, não deve conter proteínas de origem animal e nem induzir reações tóxicas e/ou alérgicas.

3.2. CONTROLE DO LOTE-SEMENTE

3.2.1. CONTROLE DA PUREZA (PM.2)

3.2.1.1. CONTROLE MICROSCÓPICO

Um esfregaço do Lote-Semente, corado pelo método de Gram, deve ser submetido a exame microscópico. Deverá ser observado somente população de cocobacilo Gram negativo.

3.2.1.2. PROVA DE AUSÊNCIA DE MICROORGANISMOS CONTAMINANTES

Uma amostra do Lote-Semente é submetida à Prova de Ausência de Microorganismos Contaminantes inoculando em meios de cultura recomendados, após incubação a 35° C, deve haver somente crescimento de *Bordetella pertussis*.

3.2.2. CONTROLE DE AGLUTINÓGENOS (PB.6)

Uma amostra do Lote-Semente deve ser testada por aglutinação com antissoros mono-específicos, para a verificação da presença dos aglutinógenos 1, 2 e 3. As cepas utilizadas na produção devem conter os aglutinógenos especificados.

3.3. CONTROLE DO INÓCULO DE PRODUÇÃO

3.3.1. CONTROLE DA PUREZA (PM.2)

Uma amostra do Inóculo de Produção é submetida às provas indicadas no Item 3.2.1.

3.3.2. DETERMINAÇÃO DE pH (PFQ.1)

Uma amostra do Inóculo de Produção é submetida à determinação de pH.

3.3.3. PROVA DE IDENTIDADE (PB.7)

Uma amostra do Inóculo de Produção é identificada por aglutinação com soro antipertussis específico da cepa do Lote-Semente. Deve apresentar aglutinação específica.

3.3.4. CONTROLE DE OPACIDADE (PM.4)

Uma amostra do Inóculo de Produção é submetida ao Controle de Opacidade, por comparação à Preparação de Referência de Opacidade.

3.4. CONTROLE DA COLETA INDIVIDUAL

3.4.1. CONTROLE DA PUREZA (PM.2)

Uma amostra da Coleta Individual é submetida à prova indicada no Item 3.2.1.

3.4.2. DETERMINAÇÃO DE pH (PFQ.1)

Uma amostra da Coleta Individual é submetida à determinação do pH. O pH não deve ser superior a 8,3.

3.4.3. DETERMINAÇÃO DO TEOR DE FORMALDEÍDO RESIDUAL (PFQ.4)

Uma amostra da Coleta Individual é submetida à determinação do teor de Formaldeído Residual sendo o máximo permitido 200 ppm.

3.4.4. PROVA DE IDENTIDADE (PB.7)

Uma amostra da Coleta Individual é submetida à prova indicada no Item 3.3.3.

3.4.5. CONTROLE DA OPACIDADE (PM.4)

Uma amostra da Coleta Individual é submetida à prova indicada no Item 3.3.4.

3.5. CONTROLE DA COLETA INDIVIDUAL INATIVADA

3.5.1. PROVA DE INATIVAÇÃO BACTERIANA (PM.3)

Uma amostra da Coleta Individual Inativada é semeada em meio de cultura recomendado para verificar a ausência de crescimento de *Bordetella pertussis*.

3.5.2. PROVA DE TOXICIDADE ESPECÍFICA (PB.2)

Uma amostra da Coleta Individual Inativada é submetida à Prova de Toxicidade específica (Ganho de Peso) em camundongos albinos suíços suscetíveis. Os animais ao final da prova devem apresentar ganho de peso.

3.6. CONTROLE DA VACINA PERTUSSIS CONCENTRADA ACABADA A GRANEL

3.6.1. PROVA DE ESTERILIDADE BACTERIANA E FÚNGICA (PM.1)

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

3.6.2. PROVA DE TOXICIDADE ESPECÍFICA (PB.2)

Uma amostra da Vacina Pertussis Produto Acabado a Granel é submetida à Prova indicada no Item 3.5.2.

3.6.3. CONTROLE DA PUREZA (PM.2)

Uma amostra da Vacina Pertussis Produto Acabado a Granel é submetida à prova indicada no Item 3.2.1.1

3.6.4. DETERMINAÇÃO DE pH (PFQ.1)

Uma amostra da Vacina Pertussis Produto Acabado a Granel é submetida ao determinação de pH. O pH deve estar entre 6,7 a 7,3.

3.6.5. DETERMINAÇÃO DO TEOR DE FORMALDEÍDO RESIDUAL (PFQ.4)

Uma amostra da Vacina Pertussis Produto Acabado a Granel é submetida à prova indicada no Item 3.4.3.

3.6.6. PROVA DE IDENTIDADE (PB.7)

Uma amostra da Vacina Pertussis Produto Acabado a Granel é submetida à Prova de Identidade indicada no item 3.3.3.

3.6.7. CONTROLE DA OPACIDADE (PM.4)

Uma amostra da Vacina Pertussis Produto Acabado a Granel é submetida à prova indicada no item 3.3.4.

3.6.8. PROVA DE ATIVIDADE IMUNOGÊNICA (PB.5)

Uma amostra da Vacina Pertussis Produto Acabado a Granel, diluída em Solução fisiológica à concentração de uma Dose Individual Humana (DIH), é submetida a prova de Atividade Imunogênica em camundongos albinos suíços suscetíveis. A Atividade Imunogênica do produto não deve ser inferior a 4 UI/Dose Individual Humana.

4. ESTOCAGEM

A Vacina Pertussis Produto Acabado a Granel deve ser acondicionada em frascos de vidro classe farmacêutica e mantida à temperatura de 4°C a 8°C.

5. ROTULAGEM

O rótulo do frasco que contem a Vacina Pertussis Produto Acabado a Granel deve apresentar, no mínimo, as seguintes informações:

- nome do produtor
- nome do produto
- número do lote
- volume total
- concentração (unidade opacimétrica por mililitro)
- data do último teste da atividade imunogênica

6. REGISTROS

Os dados do processo de fabricação de cada Lote da Vacina Pertussis Produto Acabado a Granel e os resultados das provas de controle devem ser registrados em Protocolos e arquivados.

7. ARQUIVO DE AMOSTRA

Deve ser conservada na Unidade Produtora uma amostra de cada Lote/ou Sub-lote do Produto Acabado a Granel à temperatura de 4°C a 8°C devidamente identificada, até 36 meses a partir da data da última diluição para a obtenção da Vacina Tríplice (DTP).

8. UTILIZAÇÃO

A utilização dos Lotes da Vacina Pertussis Produto Acabado a Granel somente poderá ser autorizada após a liberação pelo Controle da Qualidade Interno.

NORMAS DE PRODUÇÃO E CONTROLE DE QUALIDADE DA ANATOXINA

TETÂNICA

1. DEFINIÇÕES

1.1. DENOMINAÇÃO

Anatoxina Tetânica

1.2. DEFINIÇÃO DESCRITIVA

A Anatoxina Tetânica é uma Toxina Tetânica que destoxificada perde sua capacidade toxigênica, porém mantém sua atividade imunogênica.

1.3. PADRÕES INTERNACIONAIS DE REFERÊNCIA

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

1.3.1. O Segundo Padrão Internacional de Referência de Antitoxina Tetânica (estabelecido em 1969), é distribuído aos Laboratórios de Produção e Controle em ampolas que contêm soro equino hiperimune liofilizado com 1.400 UI/ampola, equivalente a 1.000 LI/ampola.

1.3.2. O Segundo Padrão Internacional do Toxóide Tetânico adsorvido (estabelecido em 1981), é distribuído aos Laboratórios de Produção e Controle na forma liofilizada, em ampolas contendo 340 UI.

1.3.3. O Primeiro Padrão Internacional de Referência para Anatoxina Tetânica para provas de floculação (estabelecido em 1988), é distribuído aos laboratórios de Produção e Controle, e contém 1.000 LI/ampola.

1.4. TERMINOLOGIA

1.4.1. LOTE-SEMENTE

Quantidade de ampolas contendo *Clostridium tetani* liofilizado, de composição uniforme, obtido a partir de uma cepa liofilizada de procedência conhecida.

1.4.2. INÓCULO DE PRODUÇÃO

Quantidade de *Clostridium tetani* obtido a partir de uma ampola do Lote-Semente liofilizado.

1.4.3. CULTIVO DE PRODUÇÃO

Suspensão de *Clostridium tetani* produzida em um único processo.

1.4.4. TOXINA TETÂNICA

Filtrado tóxico, obtido a partir do meio de cultura para preparação de Toxina, inoculado com Inoculo de Produção e coletado em um único processo.

1.4.5. TOXINA TETÂNICA CONCENTRADA

Toxina Tetânica concentrada, por método físico e obtida em um único processo.

1.4.6. ANATOXINA TETÂNICA A GRANEL

Filtrado atóxico, obtido de uma Toxina ou Toxina Tetânica Concentrada por destoxificação com formaldeído à temperatura de 35°C.

1.4.7. ANATOXINA TETÂNICA PRODUTO ACABADO A GRANEL

Anatoxina Tetânica purificada e concentrada, homogênea, obtida de uma partida ou da mistura de mais partidas de Anatoxina Tetânica a Granel, terminadas e contidas em um único recipiente, aprovada e liberada, com características de qualidade estabelecidas por estas Normas.

1.4.8. LOTE

Quantidade de Anatoxina Tetânica Produto Acabado a Granel identificada e produzida de acordo com um único protocolo de produção.

1.4.9. SUB-LOTE

Fração específica e identificada de um Lote de Anatoxina Tetânica Produto Acabado a Granel.

2. NORMAS GERAIS DE PRODUÇÃO E CONTROLE

O trabalho na produção da Anatoxina Tetânica requer o cumprimento de Boas Práticas de Fabricação e Normas de Biossegurança.

O pessoal do laboratório deve ser alertado quanto aos riscos potenciais a que estão submetidos durante seu trabalho rotineiro. Para minimizar esses riscos, o pessoal do laboratório deve:

- Ser previamente imunizado contra tétano e ter controlada sua resposta imune por soro neutralização pelo menos uma vez ao ano, e apresentar um título mínimo de 0,01 UI/ml de Antitoxina Tetânica circulante.
 - Receber treinamento sobre a correta utilização e manejo dos equipamentos de produção e de contenção primária e secundária, com que conta a Unidade Produtora.
 - Todas as operações de produção até o final da destoxificação, deverão realizar-se em locais apropriados, completamente isolados e utilizando equipamentos exclusivos da Unidade.
- As atividades de Produção e Controle devem seguir os Manuais de Procedimentos aprovados pela Instituição Produtora.

3. CONTROLE DAS OPERAÇÕES DE PRODUÇÃO

A preparação da Anatoxina Tetânica baseia-se no sistema de Lote-Semente. O Lote-Semente empregado em sua produção deve ter as mesmas características da cepa da qual procede o Lote-Semente liofilizado inicial.

3.1. CONTROLE DA MATÉRIA-PRIMA

3.1.1. CEPAS DE PRODUÇÃO

As cepas de *Clostridium tetani*, utilizadas na produção de Anatoxina, devem ser liofilizadas e mantidas à temperatura não maior que 4°C e suas características registradas em protocolos.

3.1.2. MEIOS DE CULTURA

3.1.2.1. MEIOS DE CULTURA PARA PREPARAÇÃO DO LOTE-SEMENTE

Estes meios de cultura devem permitir o crescimento de *Clostridium tetani* em 24 horas a 35°C.

3.1.2.2. MEIOS DE CULTURA PARA PREPARAÇÃO DO INÓCULO DE PRODUÇÃO

Este meio de cultura deve ser capaz de permitir o crescimento de *Clostridium tetani* em 24 horas a 35°C.

3.1.2.3. MEIOS DE CULTURA PARA PREPARAÇÃO DA TOXINA

Os componentes destes meios de cultura devem permitir o crescimento de *Clostridium tetani* e assegurar a produção de Toxina Tetânica, com título mínimo de 30 LI/ml. Não deve conter proteínas de origem animal e nem induzir reações tóxicas e/ou alérgicas.

3.2. CONTROLE DO LOTE-SEMENTE

3.2.1. CONTROLE DA PUREZA (PM.2)

3.2.1.1. CONTROLE MICROSCÓPICO

Um esfregaço do Lote-Semente corado pelo método de Gram, deve ser submetido a exame microscópico. Deverá ser observado somente população uniforme de bacilos Gram positivos.

3.2.1.2. PROVA DE AUSÊNCIA DE MICROORGANISMOS CONTAMINANTES

Uma amostra do Lote-Semente é submetida à Prova de Ausência de Microorganismos Contaminantes, inoculando-se em meios de culturas recomendados. Após incubação em condições de anaerobiose, deve haver somente crescimento de *Clostridium tetani*. Quando incubado em condições de aerobiose, não deve haver crescimento de bactérias ou fungos.

3.2.2. DETERMINAÇÃO DO LIMITE DE FLOCULAÇÃO (PB.1)

Uma amostra do Lote-Semente, inoculada e incubada em meio de produção de toxina, é submetida à prova de floculação de Ramon. Deve produzir concentração de Toxina semelhante a concentração indicada no lote original.

3.3. CONTROLE DO INÓCULO DE PRODUÇÃO

3.3.1. CONTROLE DA PUREZA (PM.2)

Uma amostra do Inóculo de Produção é submetida à prova indicada no item 3.2.1.

3.4. CONTROLE DO CULTIVO DE PRODUÇÃO DE TOXINA

3.4.1. CONTROLE DE PUREZA (PM.2)

Uma amostra do cultivo é submetida à prova indicada no item 3.2.1.

3.4.2. DETERMINAÇÃO DO LIMITE DE FLOCULAÇÃO (PB.1)

Uma amostra do Cultivo de produção da Toxina após filtração é submetida à prova indicada de floculação de Ramon. Deve ter no mínimo 30 LI/ml, para sua utilização como matéria-prima

3.4.3. DETERMINAÇÃO DE pH (PFQ.1)

Uma amostra do cultivo é submetida a determinação de pH.

3.5. CONTROLE DE TOXINA TETÂNICA

3.5.1. DETERMINAÇÃO DO LIMITE DE FLOCULAÇÃO (P.B.1)

Uma amostra de Toxina é submetida à prova indicada no Item 3.4.2.

3.5.2. DETERMINAÇÃO DE pH (PFQ.1)

Uma amostra de Toxina é submetida à determinação de pH.

3.6. CONTROLE DE TOXINA TETÂNICA CONCENTRADA

3.6.1. DETERMINAÇÃO DO LIMITE DE FLOCULAÇÃO (PB.1)

Uma amostra de Toxina concentrada é submetida à prova indicada no Item 3.4.2.

3.6.2. DETERMINAÇÃO DE pH (PFQ.1)

Uma amostra de Toxina concentrada é submetida à determinação de pH.

3.7. CONTROLE DA ANATOXINA TETÂNICA A GRANEL

3.7.1 PROVA DE TOXICIDADE ESPECÍFICA (PB.2)

Uma amostra da Anatoxina a Granel é submetida à prova de Toxicidade Específica. Pelo menos 80% dos animais inoculados devem sobreviver durante o período de observação, sem apresentar sinal de intoxicação tetânica.

3.7.2. DETERMINAÇÃO DO LIMITE DE FLOCULAÇÃO (PB.1)

Uma amostra da Anatoxina a Granel é submetida à prova indicada no item 3.4.2.

3.7.3. DETERMINAÇÃO DE pH (PFQ.1)

Uma amostra da Anatoxina a Granel é submetida a determinação de pH.

3.8. CONTROLE DA ANATOXINA TETÂNICA PRODUTO ACABADO A GRANEL

3.8.1. DETERMINAÇÃO DO LIMITE DE FLOCULAÇÃO (PFQ.1)

Uma amostra da Anatoxina Tetânica Produto Acabado a Granel é submetida à prova indicada no item 3.4.2.

3.8.2. DETERMINAÇÃO DA PUREZA ANTIGÊNICA

Uma amostra da Anatoxina Tetânica Produto Acabado a Granel é submetida ao Método de Micro-Kjeldhal para a determinação da quantidade de nitrogênio protéico (PFQ.6). A Pureza Antigênica é obtida da relação do valor em Lf/ml (PB.1) e a concentração em mg de nitrogênio protéico/ml. A Anatoxina Tetânica Produto Acabado a Granel deverá ter, pelo menos 1.000 Lf/mg de nitrogênio protéico.

3.8.3. PROVA DE TOXICIDADE ESPECÍFICA (PB.2)

Uma amostra da Anatoxina Tetânica Produto Acabado a Granel deve ser submetida à prova de Toxicidade Específica. Pelo menos 80% dos animais inoculados devem sobreviver durante o período de observação, sem apresentar sinal de intoxicação tetânica.

3.8.4. PROVA DE ESTERILIDADE BACTERIANA E FÚNGICA (PM.1)

Uma amostra da Anatoxina Tetânica Produto Acabado a Granel é submetida à prova de Esterilidade Bacteriana e Fúngica. Não deve apresentar crescimento de bactérias ou fungos ao final da prova.

3.8.5. DETERMINAÇÃO DE pH (PFQ.1)

Anatoxina Tetânica Produto Acabado a Granel é submetida à determinação de pH, deve ter um pH de 6,0 a 7,0.

3.8.6. DETERMINAÇÃO DO TEOR DE FORMALDEÍDO RESIDUAL (PFQ.4)

Uma amostra da Anatoxina Tetânica Produto Acabado a Granel é submetida à determinação de Formaldeído Residual, sendo o máximo permitido 200 ppm.

3.8.7. DETERMINAÇÃO DO TEOR DE TIMEROSAL (PFQ.2)

Uma amostra da Anatoxina Tetânica Produto Acabado a Granel é submetida à determinação de Timerosal, sendo o máximo permitido 200 ppm.

3.8.8. DETERMINAÇÃO DO TEOR DE SULFATO DE AMÔNIO (PFQ.8)

Uma amostra da Anatoxina Tetânica Produto Acabado a Granel é submetida à Determinação de Sulfato de Amônio, sendo o máximo permitido 200 ppm de sulfato.

3.8.9. DETERMINAÇÃO DO TEOR DE CLORETO DE SÓDIO (PFQ.7)

Uma amostra da Anatoxina Tetânica Produto Acabado a Granel é submetida à Determinação de Cloreto de Sódio, sendo o máximo permitido 0,90g %.

3.8.10. PROVA DE REVERSÃO DE TOXICIDADE (PB.4)

Uma amostra de Anatoxina Tetânica Produto Acabado a Granel é diluída e inoculada em cobaias. Os animais não devem apresentar perda de peso, sintomas de intoxicação tetânica ao término da prova.

3.8.11. PROVA DE ATIVIDADE IMUNOGÊNICA (PB.5)

Uma amostra da Anatoxina Tetânica Produto Acabado a Granel é diluída em solução fisiológica esterilizada à concentração de uma Dose Individual Humana (DIH) e adsorvida.

3.8.11.1. MÉTODO AMERICANO (NIH)

Uma amostra da Anatoxina Tetânica Produto Acabado a Granel adsorvida é inoculada em cobaias. A atividade antitóxica do soro dos animais vacinados deve ter, no mínimo 2 UI/dose.

3.8.11.2. MÉTODO DESAFIO (OMS)

A Atividade Imunogênica da Anatoxina Tetânica Produto Acabado a Granel adsorvida é comprovada por comparação com um Toxóide Tetânico de Referência. A atividade Imunogênica do produto não deve ser inferior a 40 UI/Dose Individual Humana.

4. ESTOCAGEM

A Anatoxina Tetânica Produto Acabado a Granel deve ser acondicionada em frascos de vidro classe farmacêutica e mantida a uma temperatura de 4°C a 8°C.

5. ROTULAGEM

O rótulo do frasco que contém a Anatoxina Tetânica Produto Acabado a Granel deve apresentar, no mínimo, as seguintes informações:

- nome do produtor
- nome do produto
- número de lote
- volume total
- concentração (Lf/ml)
- preservativo (nome do preservativo e concentração)
- data da filtração esterilizante

6. REGISTROS

Os dados do processo de fabricação de cada Lote da Anatoxina Tetânica Produto Acabado a Granel e os resultados das provas de controle são registrados em Protocolos e arquivados.

7. ARQUIVO DE AMOSTRA

Deverá ser conservada, na Seção Produtora; uma amostra de cada Lote/ou Sub-lote do Produto Acabado a Granel a uma temperatura de 4°C a 8°C, devidamente identificada, até 36 meses a partir da data da última diluição para Toxóide Tetânico adsorvido (TT), Vacina Dupla uso Infantil (DI), Vacina Dupla uso Adulto (DA) ou Vacina Tríplice (DTP).

8. UTILIZAÇÃO

A utilização dos Lotes ou Sub-lotes da Anatoxina Tetânica Produto Acabado a Granel somente poderá ser autorizada após liberação pelo Controle de Qualidade Interno.

NORMAS DE PRODUÇÃO E CONTROLE DE QUALIDADE DO TOXÓIDE TETÂNICO (TT)

1. DEFINIÇÕES

1.1. DENOMINAÇÃO

Toxóide Tetânico (Vacina Tetânica Adsorvida)

1.2. DEFINIÇÃO DESCRITIVA

O Toxóide Tetânico é uma Anatoxina Tetânica Produto Acabado a Granel diluída em Solução Salina Tamponada e adsorvida pelo Hidróxido de Alumínio ou Fosfato de Alumínio, contendo como preservativo Timerosal.

1.3. PADRÕES INTERNACIONAIS DE REFERÊNCIA

Os Padrões Internacionais são mantidos e distribuídos pelo Statens Seruminstitut, 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 1.400 UI/ampola, equivalente a 1.000 Lf/ampola.

1.3.2. O Segundo Padrão Internacional de Referência de Toxóide Tetânico Adsorvido (estabelecido em 1981), é distribuído aos Laboratórios de Produção e Controle na forma liofilizada, em ampolas contendo 340 UI.

1.4. TERMINOLOGIA

1.4.1. LOTE DE TOXÓIDE TETÂNICO(TT) PRODUTO ACABADO A GRANEL

Anatoxina Tetânica Produto Acabado a Granel diluída e adsorvida, contida em um único recipiente e com as características de qualidade dentro dos limites estabelecidos por estas Normas.

1.4.2. LOTE FINAL DO TOXÓIDE TETÂNICO (TT)

Quantidade de Toxóide Tetânico (TT) Produto Acabado a Granel, devidamente envasado em ampolas ou frascos-ampola, identificado e produzido de acordo com um único Protocolo de produção.

1.4.3. SUB-LOTE

Fração específica e identificada de um Lote final de Toxóide Tetânico (TT).

2. NORMAS GERAIS DE PRODUÇÃO E CONTROLE

O trabalho na produção do Toxóide Tetânico (TT) requer o cumprimento de Boas Práticas de Fabricação. As atividades de Produção e Controle devem seguir os Manuais de Procedimentos aprovados pela Instituição Produtora.

3. CONTROLE DAS OPERAÇÕES DE PRODUÇÃO

3.1. CONTROLE DA MATÉRIA-PRIMA

3.1.1. LOTE DA ANATOXINA TETÂNICA PRODUTO ACABADO A GRANEL

A Anatoxina Tetânica Produto Acabado a Granel a ser utilizada deve estar liberada pelo Controle de Qualidade Interno.

3.1.2. HIDRÓXIDO DE ALUMÍNIO OU FOSFATO DE ALUMÍNIO

O Lote de gel de Hidróxido de Alumínio ou Fosfato de Alumínio a ser utilizado, deve estar liberado pelo Controle de Qualidade Interno.

3.1.3. TIMEROSAL

O Lote de Timerosal e o lote da solução de timerosal a serem utilizados devem estar liberados pelo Controle de Qualidade Interno.

3.1.4. SOLUÇÃO SALINA TAMPONADA

O Lote de Solução Salina Tamponada a ser utilizado deve estar liberado pelo Controle de Qualidade Interno.

3.2. CONTROLE DO TOXÓIDE TETÂNICO (TT) PRODUTO ACABADO A GRANEL

3.2.1. PROVA DE ESTERILIDADE BACTERIANA E FÚNGICA (PM.1)

Uma amostra do Toxóide Tetânico (TT) Produto Acabado a Granel é submetida à prova de Esterilidade Bacteriana e Fúngica. Não deve apresentar crescimento de bactérias ou fungos ao final da prova.

3.2.2. PROVA DE INOCUIDADE (TOXICIDADE INESPECÍFICA) (PB.3)

Uma amostra do Toxóide Tetânico (TT) Produto Acabado a Granel é submetida à prova de Inocuidade, utilizando-se camundongos albinos suíços e cobaias. Para que o produto seja considerado aprovado, os animais devem sobreviver e apresentar ganho de peso ao final da prova.

3.2.3. PROVA DE ATIVIDADE IMUNOGÊNICA (PB.5)

Uma amostra do Toxóide Tetânico (TT) Produto Acabado a Granel é submetida à prova de Atividade Imunogênica.

3.2.3.1. MÉTODO AMERICANO (NIH)

Uma amostra do Toxóide Tetânico (TT) Produto Acabado a Granel, é inoculada em cobaias. A atividade antitóxica do soro dos animais vacinados deve ter, no mínimo 2 UI/dose.

3.2.3.1. MÉTODO DESAFIO (OMS)

A atividade Imunogênica do Toxóide Tetânico (TT) Produto Acabado a Granel, é comprovada por comparação com um Toxóide Tetânico de Referência. A atividade Imunogênica do produto não deve ser inferior a 40 UI/Dose Individual Humana.

3.2.4. CONTROLE DE pH (PFQ.1)

Uma amostra do Toxóide Tetânico (TT) Produto Acabado a Granel é submetida ao controle de pH, deve ter um pH de 6,0 a 7,0.

3.2.5. CONTROLE DE TIMEROSAL (PFQ.2)

Uma amostra do Toxóide Tetânico (TT) Produto Acabado a Granel é submetida ao controle de Timerosal, sendo o máximo permitido 200 ppm.

3.2.6. CONTROLE DE FORMALDEÍDO RESIDUAL (PFQ.4)

Uma amostra do Toxóide Tetânico (TT) Produto Acabado a Granel é submetida ao controle de Formaldeído Residual, sendo o máximo permitido 200 ppm.

3.2.7. CONTROLE DE ALUMÍNIO (PFQ.5)

Uma amostra do Toxóide Tetânico (TT) Produto Acabado a Granel é submetida ao controle de Alumínio, sendo o máximo permitido 1,25 mg de Al³⁺/Dose Individual Humana.

3.3. CONTROLE DO LOTE FINAL DE TOXÓIDE TETÂNICO (TT)

3.3.1. PROVA DE ESTERILIDADE BACTERIANA E FÚNGICA (PM.1)

Uma amostra do Lote Final de Toxóide Tetânico (TT) é submetida à prova indicada no item 3.2.1.

3.3.2. PROVA DE INOCUIDADE (TOXICIDADE INESPECÍFICA) (PB.3)

Uma amostra do Lote Final de Toxóide Tetânico (TT) é submetida à prova indicada no item 3.2.2.

3.3.3. PROVA DE ATIVIDADE IMUNOGÊNICA (PB.5)

Uma amostra do Lote Final de Toxóide Tetânico (TT) é submetida à prova indicada no item 3.2.3.

3.3.4. CONTROLE DE pH (PFQ.1)

Uma amostra do Lote Final de Toxóide Tetânico (TT) é submetida à prova indicada no item 3.2.4.

3.3.5. CONTROLE DE TIMEROSAL (PFQ.2)

Uma amostra do Lote Final de Toxóide Tetânico (TT) é submetida à prova indicada no item 3.2.5.

3.3.6. CONTROLE DE FORMALDEÍDO RESIDUAL (PFQ.4)

Uma amostra do Lote Final de Toxóide Tetânico (TT) é submetida à prova indicada no item 3.2.6.

3.3.7. CONTROLE DE ALUMÍNIO (PFQ.5)

Uma amostra do Lote Final de Toxóide Tetânico (TT) é submetida à prova indicada no item 3.2.7.

3.3.8. CONTROLE DO VOLUME MÉDIO POR AMPOLA OU FRASCO-AMPOLA (PFQ.3)

Uma amostra do Lote Final de Toxóide Tetânico (TT) é submetida a determinação do Volume Médio por medida direta. O volume mínimo de cada apresentação é dado de acordo com a tabela indicada no procedimento de controle

3.3.9. INSPEÇÃO VISUAL

Todo o Lote Final de Toxóide Tetânico (TT) deve ser inspecionado visualmente frente a um fundo escuro e claro. O produto é uma suspensão opalescente, ligeiramente acastanhada, que não deve apresentar grumos ou partículas estranhas.

4. ESTOCAGEM

O Lote Final do Toxóide Tetânico (TT) deve ser mantido à temperatura de 4°C a 8°C.

5. ROTULAGEM

Os rótulos do Lote Final do Toxóide Tetânico (TT) devem estar de acordo com a Lei 6.360/76 Decreto 79.094/77.

6. REGISTROS

Os dados do processo de produção de cada Lote Final ou Sub-lote de Toxóide Tetânico (TT) e os resultados das provas de controle devem ser registrados em Protocolos e arquivados.

7. ARQUIVO DE AMOSTRA

7.1. TOXÓIDE TETÂNICO PRODUTO ACABADO A GRANEL

Deve ser conservada na unidade produtora uma amostra do Toxóide Tetânico Produto Acabado a Granel, à temperatura de 4°C a 8°C, devidamente identificado, até 36 meses a partir da última prova de Atividade Imunogênica.

7.2. LOTE FINAL DE TOXÓIDE TETÂNICO (TT)

Deve ser conservada no Controle da Qualidade Interno, amostras do Lote Final ou Sub-lotes de Toxóide Tetânico (TT), à temperatura de 4°C a 8°C, devidamente identificadas, durante no mínimo 12 meses após a data de vencimento.

8. EXPEDIÇÃO

A expedição do Lote Final ou Sub-lote de Toxóide Tetânico (TT) 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 é de 24 meses a partir da data de início da última prova de Atividade Imunogênica realizada pelo Laboratório Produtor.

NORMAS DE PRODUÇÃO E CONTROLE DE QUALIDADE DA VACINA DUPLA USO INFANTIL (DT)

1. DEFINIÇÕES

1.1. DENOMINAÇÃO

Vacina Dupla - Uso Infantil (DT)

1.2. DEFINIÇÃO DESCRITIVA

A Vacina Dupla - Uso Infantil (DT) é uma mistura de Anatoxina Diftérica Produto Acabado a Granel e Anatoxina Tetânica Produto Acabado a Granel, diluídas em Solução Salina Tampônada, adsorvidas pelo Hidróxido de Alumínio ou Fosfato de Alumínio, contendo como preservativo Timerosal.

1.3. PADRÕES INTERNACIONAIS DE REFERÊNCIA

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

1.3.1. TOXÓIDE DIFTÉRICO

1.3.1.1. O Padrão Internacional de Antitoxina Diftérica (estabelecido em 1934) 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 uma concentração de 10 UI/ml. A Unidade Internacional é definida como a atividade correspondente a 0,0628 mg do material dessecado, contido nas ampolas onde se conserva o Padrão Internacional.

1.3.1.2. O Segundo Padrão Internacional do Toxóide Diftérico Adsorvido (estabelecido em 1978), é distribuído aos Laboratórios de Produção e Controle na forma liofilizada, em ampolas contendo 132 UI.

1.3.2. TOXÓIDE TETÂNICO

1.3.2.1. 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 1.400 UI/ampola, equivalente a 1000 Lf/ampola.

1.3.2.2. O Segundo Padrão Internacional do Toxóide Tetânico Adsorvido (estabelecido em 1981), é distribuído aos Laboratórios de Produção e Controle na forma liofilizada, em ampolas contendo 340 UI.

1.4.1. VACINA DUPLA - USO INFANTIL (DT) PRODUTO ACABADO A GRANEL

Mistura de Anatoxinas Diftérica e Tetânica Produto Acabado a Granel diluídas e adsorvidas, contidas em um único recipiente e com as características de qualidade dentro dos limites estabelecidos por esta Norma.

1.4.2. LOTE FINAL DA VACINA DUPLA - USO INFANTIL (DT)

Quantidade da Vacina Dupla - Uso Infantil (DT) Produto Acabado a Granel, devidamente envasada em ampolas ou frascos-ampola, identificadas e produzidas de acordo com um único protocolo de produção.

1.4.3. SUB-LOTE

Fração específica e identificada de um Lote Final da Vacina Dupla - Uso Infantil (DT).

2. NORMAS GERAIS DE PRODUÇÃO E CONTROLE

O trabalho na produção da Vacina Dupla-Uso Infantil (DT) requer o cumprimento de Boas Práticas de Fabricação.

As atividades de Produção e Controle devem seguir os Manuais de Procedimentos aprovados pela Instituição Produtora.

3. CONTROLE DAS OPERAÇÕES DE PRODUÇÃO

3.1. CONTROLE DA MATÉRIA-PRIMA

3.1.1. LOTE DA ANATOXINA DIFTÉRICA PRODUTO ACABADO A GRANEL

A Anatoxina Diftérica Produto Acabado a Granel, a ser utilizada deve estar liberada pelo Controle de Qualidade Interno.

3.1.2. LOTE DA ANATOXINA TETÂNICA PRODUTO ACABADO A GRANEL

A Anatoxina Tetânica Produto Acabado a Granel, a ser utilizada deve estar liberada pelo Controle de Qualidade Interno.

3.1.3. LOTE DE HIDRÓXIDO DE ALUMÍNIO OU FOSFATO DE ALUMÍNIO

O Lote de gel de Hidróxido de Alumínio ou Fosfato de Alumínio, a ser utilizada deve estar liberado pelo Controle de Qualidade Interno.

3.1.4. TIMEROSAL

O Lote de Timerosal e o lote da solução de timerosal, a serem utilizados devem estar liberado pelo Controle de Qualidade Interno.

3.1.5. SOLUÇÃO SALINA TAMPONADA

O Lote da Solução Salina Tamponada, a ser utilizada deve estar liberado pelo Controle de Qualidade Interno.

3.2. CONTROLE DA VACINA DUPLA - USO INFANTIL (DT) PRODUTO ACABADO A GRANEL

3.2.1. PROVA DE ESTERILIDADE BACTERIANA E FÚNGICA (PM.1)

Uma amostra da Vacina Dupla - Uso Infantil (DT) Produto Acabado a Granel é submetido à prova de Esterilidade Bacteriana e Fúngica. Não deve apresentar crescimento de bactérias ou fungos ao final da prova.

3.2.2. PROVA DE INOCUIDADE (TOXICIDADE INESPECÍFICA) (PB.3)

Uma amostra da Vacina Dupla - Uso Infantil (DT) Produto Acabado a Granel 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.

3.2.3. PROVA DE ATIVIDADE IMUNOGÊNICA (PB.5)

Uma amostra de Vacina Dupla - Uso Infantil (DT) Produto Acabado a Granel é submetida a prova de Atividade Imunogênica.

3.2.3.1. MÉTODO AMERICANO (NIH)

3.2.3.1.1. COMPONENTES TETÂNICO E DIFTÉRICO

Uma amostra da Vacina Dupla - Uso Infantil (DT) Produto Acabado a Granel é inoculada em cobaias. A atividade do soro dos animais vacinados deve ter, no mínimo 2 UI/dose para os componentes Tetânico e Diftérico.

3.2.3.2. MÉTODOS DESAFIO (OMS)

3.2.3.2.1. COMPONENTE TETÂNICO

A atividade Imunogênica da Vacina Dupla - Uso Infantil (DT) Produto Acabado a Granel é comprovada por comparação com um Toxóide Tetânico de Referência. A atividade Imunogênica do produto não deve ser inferior a 40 UI/Dose Individual Humana.

3.2.3.2.2. COMPONENTE DIFTÉRICO

A atividade Imunogênica da Vacina Dupla - Uso Infantil (DT) Produto Acabado a Granel é comprovada por comparação com um Toxóide Diftérico de Referência. A atividade Imunogênica do produto não deve ser inferior a 30 UI/Dose Individual Humana.

3.2.4. CONTROLE DE pH (PFQ.1)

A Vacina Dupla - Uso Infantil (DT), Produto Acabado a Granel é submetida ao controle de pH, deve ter pH de 6,0 a 7,0.

3.2.5. CONTROLE DE TIMEROSAL (PFQ.2)

Uma amostra da Vacina Dupla - Uso Infantil (DT) Produto Acabado a Granel é submetida ao controle de Timerosal, sendo o máximo permitido 200 ppm.

3.2.6. CONTROLE DE FORMALDEÍDO RESIDUAL (PFQ.4)

Uma amostra da Vacina Dupla - Uso Infantil (DT) Produto Acabado a Granel é submetida ao controle de Formaldeído Residual, sendo o máximo permitido 200 ppm.

3.2.7. CONTROLE DE ALUMÍNIO (PFQ.5)

Uma amostra da Vacina Dupla - Uso Infantil (DT) Produto Acabado a Granel, é submetida ao controle de Alumínio, sendo o máximo permitido 1,25 mg de Al³⁺/Dose Individual Humana.

3.3. CONTROLE DO LOTE FINAL DE VACINA DUPLA - USO INFANTIL (DT)

3.3.1. PROVA DE ESTERILIDADE BACTÉRIANA E FÚNGICA (PM.1)

Uma amostra do Lote Final de Vacina Dupla - Uso Infantil (DT) é submetida à prova indicada no item 3.2.1.

3.3.2. PROVA DE INOCUIDADE (Toxicidade Inespecífica) (PB.3)

Uma amostra do Lote Final de Vacina Dupla - Uso Infantil (DT) é submetida à prova indicada no item 3.2.2.

3.3.3. PROVA DE ATIVIDADE IMUNOGÊNICA (PB.5)

Uma amostra do Lote Final de Vacina Dupla - Uso Infantil (DT) é submetida à prova indicada no item 3.2.3.

3.3.4. CONTROLE DE pH (PFQ.1)

Uma amostra do Lote Final de Vacina Dupla - Uso Infantil (DT) é submetida à prova indicada no item 3.2.4.

3.3.5. CONTROLE DE TIMEROSAL (PFQ.2)

Uma amostra do Lote Final de Vacina Dupla - Uso Infantil (DT) é submetida à prova indicada no item 3.2.5.

3.3.6. CONTROLE DE FORMALDEÍDO RESIDUAL (PFQ.4)

Uma amostra do Lote Final de Vacina Dupla - Uso Infantil (DT) é submetida à prova indicada no item 3.2.6.

3.3.7. CONTROLE DE ALUMÍNIO (PFQ.5)

Uma amostra do Lote Final de Vacina Dupla - Uso Infantil (DT) é submetida à prova indicada no item 3.2.7.

3.3.8. DETERMINAÇÃO DO VOLUME MÉDIO POR AMPOLA OU FRASCO-AMPOLA (PFQ.3)

Uma amostra do Lote Final da Vacina Dupla - Uso Infantil (DT) é submetida a determinação do Volume Médio por medida direta. O volume mínimo de cada apresentação é dado de acordo com a tabela indicada no procedimento de Controle de Qualidade.

3.3.9. INSPEÇÃO VISUAL

Todo o Lote Final de Vacina Dupla - Uso Infantil (DT), deve ser inspecionado visualmente, frente a um fundo escuro e claro. O produto é uma suspensão opalescente, ligeiramente acastanhada que não deve apresentar grumos ou partículas estranhas.

4. ESTOCAGEM

O Lote Final de Vacina Dupla - Uso Infantil (DT) deve ser mantido à temperatura de 4°C a 8°C.

5. ROTULAGEM

Os rótulos do Lote Final de Vacina Dupla - Uso Infantil (DT), devem estar de acordo com a Lei 6.630/76 Decreto 79.094/77.

6. REGISTROS

Os dados dos processo de produção de cada Lote Final ou Sub-lote de Vacina Dupla - Uso Infantil (DT) e os resultados das provas de controle devem ser registrados em Protocolos e arquivados.

7. ARQUIVO DE AMOSTRA

7.1. VACINA DUPLA - USO INFANTIL (DT) PRODUTO ACABADO A GRANEL

Deve ser conservado na unidade produtora, uma amostra de Vacina Dupla - Uso Infantil (DT) Produto Acabado a Granel a temperatura de 4°C a 8°C devidamente identificada, por 36 meses a partir da data da última prova de Atividade Imunogênica.

7.2. LOTE FINAL DA VACINA DUPLA - USO INFANTIL (DT)

Deve ser conservado no Controle de Qualidade Interno, amostras do Lote Final ou Sub-lotes de Vacina Dupla - Uso Infantil (DT) à temperatura de 4°C a 8°C, devidamente identificada, durante no mínimo 12 meses após a data de vencimento.

8. EXPEDIÇÃO

A expedição do Lote Final ou Sub-lote de Vacina Dupla - Uso Infantil (DT) somente pode ser autorizada após liberação pelo Controle da Qualidade Interno e sua utilização após aprovação pelo Controle da Qualidade Nacional.

9. PRAZO DE VALIDADE

O Prazo de Validade é de 24 meses a partir do início da última prova de Atividade Imunogênica realizada pelo Laboratório Produtor.

NORMAS DE PRODUÇÃO E CONTROLE DE QUALIDADE DA VACINA DUPLA USO ADULTO (dT)

1. DEFINIÇÕES

1.1. DENOMINAÇÃO

Vacina Dupla - Uso Adulto (dT)

1.2. DEFINIÇÃO DESCRITIVA

A Vacina Dupla - Uso Adulto (dT) é uma mistura de Anatoxina Diftérica Produto Acabado a Granel e Anatoxina Tetânica Produto Acabado a Granel, diluídas em Solução Salina Tamponada, adsorvidas pelo Hidróxido de Alumínio ou Fosfato de Alumínio contendo como preservativo Timerosal. A concentração final de Anatoxina Diftérica não deve ser superior a 2 LI/Dose Individual Humana.

1.3. PADRÕES INTERNACIONAIS DE REFERÊNCIA

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

1.3.1. TOXÓIDE DIFTÉRICO

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

1.3.1.2. O Segundo Padrão Internacional de Toxóide Diftérico Adsorvido (estabelecido em 1978), é distribuído aos Laboratórios de Produção e Controle na forma liofilizada, em ampolas contendo 132 UI.

1.3.2. TOXÓIDE TETÂNICO

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

1.3.2.2. O Segundo Padrão Internacional do Toxóide Tetânico Adsorvido (estabelecido em 1981), é distribuído aos Laboratórios de Produção e Controle na forma liofilizada, em ampolas contendo 340 UI.

1.4. TERMINOLOGIA

1.4.1. VACINA DUPLA - USO ADULTO (dT) PRODUTO ACABADO A GRANEL

Mistura de Anatoxinas Diftérica e Tetânica Produto Acabado a Granel diluídas e adsorvidas, contidas em um único recipiente e com características de qualidade dentro dos limites estabelecidos por estas Normas.

1.4.2. LOTE FINAL DE VACINA DUPLA - USO ADULTO (dT)

Quantidade da Vacina Dupla - Uso Adulto (dT) Produto Acabado a Granel, devidamente envasada em ampolas ou frascos-ampola, identificada e produzida de acordo com um único protocolo de produção.

1.4.3. SUB-LOTE

Fração específica e identificada de um Lote Final de Vacina Dupla - Uso Adulto (dT).

2. NORMAS GERAIS DE PRODUÇÃO E CONTROLE

O trabalho na produção da Vacina Dupla - Uso Adulto (dT) requer o cumprimento de Boas Práticas de

Fabricação.

As atividades de Produção e Controle devem seguir os Manuais de Procedimentos aprovados pela Instituição Produtora.

3. CONTROLE DAS OPERAÇÕES DE PRODUÇÃO

3.1. CONTROLE DA MATÉRIA-PRIMA

3.1.1. LOTE DA ANATOXINA DIFTÉRICA PRODUTO ACABADO A GRANEL

A Anatoxina Diftérica Produto Acabado a Granel a ser utilizada deve estar liberada pelo Controle de Qualidade Interno.

3.1.2. LOTE DA ANATOXINA TETÂNICA PRODUTO ACABADO A GRANEL

A Anatoxina Tetânica Produto Acabado a Granel a ser utilizada deve estar liberada pelo Controle de Qualidade Interno.

3.1.3. HIDRÓXIDO DE ALUMÍNIO OU FOSFATO DE ALUMÍNIO

O Lote de gel de Hidróxido de Alumínio ou Fosfato de Alumínio a ser utilizado deve estar liberado pelo Controle de Qualidade Interno.

3.1.4. TIMEROSAL

O Lote de Timerosal e o lote da solução de timerosal a serem utilizados devem estar liberados pelo Controle de Qualidade Interno.

3.1.5. SOLUÇÃO SALINA TAMPONADA

O Lote da Solução Salina Tampoadada a ser utilizados deve estar liberado pelo Controle de Qualidade Interno.

3.2. CONTROLE DA VACINA DUPLA - USO ADULTO (dT) PRODUTO ACABADO A GRANEL

3.2.1. PROVA DE ESTERILIDADE BACTERIANA E FÚNGICA (PM.1)

Uma amostra da Vacina Dupla - Uso adulto (dT) Produto Acabado a Granel é submetida a prova de Esterilidade Bacteriana e Fúngica. Não deve apresentar crescimento de bactérias ou fungos ao final da prova.

3.2.2. PROVA DE INOCUIDADE (TOXICIDADE INESPECÍFICA) (PB.3)

Uma amostra da Vacina Dupla - Uso Adulto (dT) Produto Acabado a Granel 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.

3.2.3. PROVA DE ATIVIDADE IMUNOGÊNICA (PB.5)

Uma amostra da Vacina Dupla - Uso Adulto (dT) Produto Acabado a Granel é submetida à prova de Atividade Imunogênica.

3.2.3.1. MÉTODO AMERICANO (NIH)

Uma amostra da Vacina Dupla - Uso Adulto (dT) Produto Acabado a Granel é submetida à prova de Atividade Imunogênica.

3.2.3.1.1. COMPONENTE TETÂNICO

Uma amostra da Vacina Dupla - Uso Adulto (dT) Produto Acabado a Granel, é inoculada em cobaias. A atividade antitóxica do soro dos animais vacinados deve ter, no mínimo 2 UI/dose.

3.2.3.1.2. COMPONENTE DIFTÉRICO

Uma amostra da Vacina Dupla - Uso adulto Produto Acabado a Granel é inoculado em cobaias. A atividade antitóxica do soro dos animais vacinados deve ter, no mínimo 0,5 UI/dose.

3.2.3.2. MÉTODO DESAFIO (OMS)

3.2.3.2.1. COMPONENTE TETÂNICO

A atividade Imunogênica da Vacina Dupla - Uso Adulto (dT) Produto Acabado a Granel é comprovada por comparação com um Toxóide Tetânico de Referência. A atividade Imunogênica do produto não deve ser inferior a 40 UI/Dose Individual Humana.

3.2.4. CONTROLE DE pH (PFQ.1)

Uma amostra da Vacina Dupla - Uso adulto (dT) Produto Acabado a Granel é submetida a determinação do pH, devendo ter um pH de 6,0 a 7,0.

3.2.5. CONTROLE DE TIMEROSAL (PFQ.2)

Uma amostra da Vacina Dupla - Uso adulto (dT) Produto Acabado a Granel é submetida ao controle de Timerosal, sendo o máximo permitido 200 ppm.

3.2.6. CONTROLE DE FORMALDEÍDO RESIDUAL (PFQ.4)

Uma amostra da Vacina Dupla - Uso adulto (dT) Produto Acabado a Granel é submetida ao controle de Formaldeído Residual, sendo o máximo permitido 200 ppm.

3.2.7. CONTROLE DE ALUMÍNIO (PFQ.5)

Uma amostra da Vacina Dupla - Uso adulto (dT) Produto Acabado a Granel é submetida ao controle de Alumínio, sendo o máximo permitido 1,25 mg de Al /Dose Individual Humana.

3.3. CONTROLE DO LOTE FINAL DE VACINA DUPLA - USO ADULTO (dT)

3.3.1. PROVA DE ESTERILIDADE BACTERIANA E FÚNGICA (PM.1)

Uma amostra do Lote Final de Vacina Dupla - Uso Adulto (dT) é submetida à prova indicada no Item 3.2.1.

3.3.2. PROVA DE INOCUIDADE (TOXICIDADE INESPECÍFICA) (PB.3)

Uma amostra do Lote Final de Vacina Dupla - Uso Adulto (dT) é submetida à prova indicada no Item 3.2.2.

3.3.3. PROVA DE ATIVIDADE IMUNOGÊNICA (PB.5)

Uma amostra do Lote Final de Vacina Dupla - Uso Adulto (dT) é submetida à prova indicada no Item 3.2.3.

3.3.4. CONTROLE DE pH (PFQ.1)

Uma amostra do Lote Final de Vacina Dupla - Uso Adulto (dT) é submetida à prova indicada no Item 3.2.4.

3.3.5. CONTROLE DE TIMEROSAL (PFQ.2)

Uma amostra do Lote Final de Vacina Dupla - Uso Adulto (dT) é submetida à prova indicada no Item 3.2.5.

3.3.6. CONTROLE DE FORMALDEÍDO RESIDUAL (PFQ.4)

Uma amostra do Lote Final de Vacina Dupla - Uso Adulto (dT) é submetida à prova indicada no Item 3.2.6.

3.3.7. CONTROLE DE ALUMÍNIO (PFQ.5)

Uma amostra do Lote Final de Vacina Dupla - Uso Adulto (dT) é submetida à prova indicada no Item 3.2.7.

3.3.8. CONTROLE DO VOLUME MÉDIO POR AMPOLA OU FRASCO-AMPOLA (PFQ.3)

Uma amostra do Lote Final da Vacina Dupla - Uso Adulto (dT) é submetida a determinação do Volume Médio por medida direta. O volume mínimo de cada apresentação é dado de acordo com a tabela indicada no procedimento de controle.

3.3.9. INSPEÇÃO VISUAL

Todo o Lote Final de Vacina Dupla - Uso Adulto (dT) envasado, deve ser inspecionado visualmente, frente a um fundo escuro e claro. O produto é uma suspensão opalescente, ligeiramente acastanhada, que não deve apresentar grumos ou partículas estranhas.

4. ESTOCAGEM

O Lote Final de Vacina Dupla - Uso Adulto (dT) deve ser mantido à temperatura de 4°C a 8°C.

5. ROTULAGEM

Os rótulos do Lote Final de Vacina Dupla - Uso Adulto (dT) 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 Vacina Dupla - Uso Adulto (dT) e os resultados das provas de controle devem ser registrados em Protocolos e arquivados.

7. ARQUIVO DE AMOSTRA

7.1. VACINA DUPLA - USO ADULTO (DT) PRODUTO ACABADO A GRANEL

Deve ser conservada na unidade produtora, uma amostra da Vacina Dupla - Uso adulto (dT) Produto Acabado a Granel à temperatura de 4°C a 8°C, devidamente identificada, por 36 meses a partir da última prova de Atividade Imunogênica.

7.2. LOTE FINAL DA VACINA DUPLA - USO ADULTO (dT)

Deve ser conservada no Controle de Qualidade Interno, amostra do Lote Final ou Sub-lote da Vacina Dupla - Uso Adulto (dT) 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 da Vacina Dupla - Uso Adulto (dT) somente pode ser autorizada após a liberação pelo Controle de Qualidade Interno e sua utilização após aprovação pelo Controle de Qualidade Nacional.

9. PRAZO DE VALIDADE

O Prazo de Validade é de 24 meses a partir do início da última prova de Atividade Imunogênica realizada pelo laboratório Produtor.

NORMAS DE PRODUÇÃO E CONTROLE DE QUALIDADE DA VACINA TRÍPLICE (DTP)

1. DEFINIÇÕES

1.1. DENOMINAÇÃO

Vacina Tríplice (DTP)

1.2. DEFINIÇÃO DESCRITIVA

A Vacina Tríplice (DTP) é uma mistura de Anatoxina Diftérica Produto Acabado a Granel, Anatoxina Tetânica Produto Acabado a Granel e Vacina Pertussis Produto Acabado a Granel, diluídas em Solução Salina Tampoadada e adsorvidas pelo Hidróxido de Alumínio ou Fosfato de Alumínio, contendo como preservativo Timerosal.

1.3. PADRÕES INTERNACIONAIS DE REFERÊNCIA

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

1.3.1. TOXÓIDE DIFTÉRICO

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

1.3.1.2. O Segundo Padrão Internacional de Toxóide Diftérico Adsorvido (estabelecido em 1978), é distribuído aos Laboratórios de Produção e Controle, na forma liofilizada, em ampolas contendo 132 UI.

1.3.2. VACINA PERTUSSIS

1.3.2.1. O Segundo Padrão Internacional de Referência da Vacina Pertussis (estabelecido em 1980), é

distribuído aos Laboratórios de Produção e Controle em ampolas contendo 25 mg da Vacina liofilizada. Cada ampola contém 46 UI.

1.3.3. TOXÓIDE TETÂNICO

1.3.3.1. 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 1.400 UI/ampola, equivalente a 1.000 LI/ampola.

1.3.3.2. O Segundo Padrão Internacional do Toxóide Tetânico Adsorvido (estabelecido em 1981) é distribuído aos Laboratórios de Produção e Controle na forma liofilizada, em ampolas contendo 340 UI.

1.4. TERMINOLOGIA

1.4.1. VACINA TRÍPLICE (DTP) PRODUTO ACABADO A GRANEL

Mistura de Anatoxinas Diftérica e Tetânica Produtos Acabados a Granel e Vacina Pertussis Produto Acabado a Granel, diluídas e adsorvidas, contidas em um único recipiente e com as características de qualidade dentro dos limites estabelecidos por estas Normas.

1.4.2. LOTE FINAL DE VACINA TRÍPLICE (DTP)

Quantidade da Vacina Tríplice (DTP) Produto Acabado a Granel, devidamente envasada em ampolas ou frascos-ampola, identificada e produzida de acordo com um único protocolo de fabricação.

1.4.3. SUB-LOTE

Fração específica e identificada de um Lote Final de Vacina Tríplice (DTP).

2. NORMAS GERAIS DE PRODUÇÃO E CONTROLE

O trabalho na produção da Vacina Tríplice (DTP) requer o cumprimento de Boas Práticas de Fabricação. As atividades de Produção e Controle devem seguir os Manuais de Procedimentos aprovados pela Instituição Produtora.

3. CONTROLE DAS OPERAÇÕES DE PRODUÇÃO

3.1. CONTROLE DA MATÉRIA-PRIMA

3.1.1. LOTE DA ANATOXINA DIFTÉRICA PRODUTO ACABADO A GRANEL

A Anatoxina Diftérica Produto Acabado a Granel a ser utilizado deve estar liberada pelo Controle de Qualidade Interno.

3.1.2. LOTE DA VACINA PERTUSSIS PRODUTO ACABADO A GRANEL

A Vacina Pertussis Produto Acabado a Granel a ser utilizado deve estar liberada pelo Controle de Qualidade Interno.

3.1.3. LOTE DA ANATOXINA TETÂNICA PRODUTO ACABADO A GRANEL

A Anatoxina Tetânica Produto Acabado a Granel a ser utilizado deve estar liberada pelo Controle de Qualidade Interno.

3.1.4. HIDRÓXIDO DE ALUMÍNIO OU FOSFATO DE ALUMÍNIO

O Lote de gel de Hidróxido de Alumínio ou Fosfato de Alumínio a ser utilizado deve estar liberado pelo Controle de Qualidade Interno.

3.1.5. TIMEROSAL

O Lote de Timerosal e o lote da solução de timerosal a ser utilizado deve estar liberado pelo Controle de Qualidade Interno.

3.1.6. SOLUÇÃO SALINA TAMPONADA

O Lote da Solução Salina Tamponada a ser utilizado deve estar liberado pelo Controle de Qualidade Interno.

3.2. CONTROLE DE VACINA TRÍPLICE (DTP) PRODUTO ACABADO A GRANEL

3.2.1. PROVA DE ESTERILIDADE BACTERIANA E FÚNGICA (PM.1)

Uma amostra da Vacina Tríplice (DTP) Produto Acabado a Granel é submetida à prova de Esterilidade Bacteriana e Fúngica. Não deve apresentar crescimento de bactérias ou fungos.

3.2.2. PROVA DE INOCUIDADE (TOXICIDADE INESPECÍFICA) (PB.3)

Uma amostra da Vacina Tríplice (DTP) Produto Acabado a Granel é submetida à prova de inocuidade, utilizando-se cobaias e camundongos albinos suíços. Para que o produto seja considerado inócuo, os animais devem sobreviver e apresentar ganho de peso ao final da prova.

3.2.3. PROVA DE ATIVIDADE IMUNOGÊNICA (PB.5)

Uma amostra da Vacina Tríplice (DTP) Produto Acabado a Granel é submetida à prova de atividade imunogênica.

3.2.3.1. COMPONENTE DIFTÉRICO

3.2.3.1.1. MÉTODO AMERICANO (NIH)

Uma amostra da Vacina Tríplice (DTP), Produto Acabado a Granel, é inoculada em cobaias. A atividade antitóxica do soro dos animais vacinados deve ter, no mínimo 2 UI/dose.

3.2.3.1.2. MÉTODO DESAFIO (OMS)

A atividade imunogênica da Vacina Tríplice (DTP) Produto Acabado a Granel, é comprovada por comparação com um Toxóide Diftérico de Referência. A atividade imunogênica do produto não deve ser inferior a 30 UI/Dose Individual Humana.

3.2.3.2. COMPONENTE PERTUSSIS

Uma amostra da Vacina Tríplice (DTP) Produto Acabado a Granel, é submetida a prova de Atividade Imunogênica em camundongos albinos suíços susceptíveis, é comprovado por comparação com uma Vacina Pertussis de Referência. A atividade imunogênica do produto não deve ser inferior a 4 UI/Dose Individual Humana.

3.2.3.3. COMPONENTE TETÂNICA

3.2.3.3.1. MÉTODO AMERICANO (NIH)

Uma amostra da Vacina Tríplice (DTP), Produto Acabado a Granel, é inoculada em cobaias. A atividade antitóxica do soro dos animais vacinados deve ter, no mínimo 2 UI/dose.

3.2.3.3.2. MÉTODO DESAFIO (OMS)

A Atividade Imunogênica da Vacina Tríplice (DTP) Produto Acabado a Granel é comprovada por comparação com um Toxóide Tetânico de Referência. A atividade Imunogênica do produto não deve ser inferior a 60 UI/Dose Individual Humana.

3.2.4. CONTROLE DE pH (PFQ.1)

Uma amostra da Vacina Tríplice (DTP) Produto Acabado a Granel é submetida a determinação do pH. O pH deve ser 6,0 a 7,0

3.2.5. CONTROLE DE TIMEROSAL (PFQ.2)

Uma amostra da Vacina Tríplice (DTP) Produto Acabado a Granel é submetida ao controle de Timerosal, sendo o máximo permitido 200 ppm.

3.2.6. CONTROLE DE FORMALDEÍDO RESIDUAL (PFQ.4)

Uma amostra da Vacina Tríplice (DTP) Produto Acabado a Granel é submetida ao controle de Formaldeído Residual, sendo o máximo permitido 200 ppm.

3.2.7. CONTROLE DE ALUMÍNIO (PFQ.5)

Uma amostra da Vacina Tríplice (DTP) Produto Acabado a Granel é submetida ao controle de Alumínio, sendo o máximo permitido 1,25 mg de Al³⁺ /Dose Individual Humana.

3.3. CONTROLE DO LOTE FINAL DE VACINA TRÍPLICE (DTP)

3.3.1. PROVA DE ESTERILIDADE BACTERIANA E FÚNGICA (PM.1)

Uma amostra do Lote Final de Vacina Tríplice (DTP) é submetida à prova indicada no Item 3.2.1.

3.3.2. PROVA DE INOCUIDADE (TOXICIDADE INESPECÍFICA) (PB.3)

Uma amostra do Lote Final de Vacina Tríplice (DTP) é submetida à prova indicada no Item 3.2.2.

3.3.3. PROVA DE ATIVIDADE IMUNOGÊNICA (PB.5)

Uma amostra do Lote Final de Vacina Tríplice (DTP) é submetida à prova indicada no Item 3.2.3.

3.3.4. CONTROLE DE pH (PFQ.1)

Uma amostra do Lote Final de Vacina Tríplice (DTP) é submetida à prova indicada no Item 3.2.4.

3.3.5. CONTROLE DE TIMEROSAL (PFQ.2)

Uma amostra do Lote Final de Vacina Tríplice (DTP) é submetida à prova indicada no Item 3.2.5.

3.3.6. CONTROLE DE FORMALDEÍDO RESIDUAL (PFQ.4)

Uma amostra do Lote Final de Vacina Tríplice (DTP) é submetida à prova indicada no Item 3.2.6.

3.3.7. CONTROLE DE ALUMÍNIO (PFQ.5)

Uma amostra do Lote Final de Vacina Tríplice (DTP) é submetida à prova indicada no Item 3.2.7.

3.3.8. CONTROLE DO VOLUME MÉDIO POR AMPOLA OU FRASCO AMPOLA (PFQ.3)

Uma amostra do Lote Final da Vacina Tríplice (DTP) é submetida a determinação do Volume Médio por medida direta. O volume mínimo de cada apresentação é dado de acordo com a tabela indicada no procedimento de controle.

3.3.9. INSPEÇÃO VISUAL

Todo o Lote Final de Vacina Tríplice (DTP) deve ser inspecionado visualmente, frente a um fundo escuro e claro. O produto é uma suspensão opalescente, ligeiramente acastanhada, que não deve apresentar grumos ou partículas estranhas.

4. ESTOCAGEM

O Lote Final de Vacina Tríplice (DTP) deve ser mantido à temperatura de 4°C a 8°C.

5. ROTULAGEM

Os rótulos do Lote Final de Vacina Tríplice (DTP) devem estar de acordo com a Lei 6360/76 Decreto 79094/77.

6. REGISTROS

Os dados dos processos de produção de cada Lote Final ou Sub-lote de Vacina Tríplice (DTP) e os resultados das provas de controle devem ser registrados em Protocolos e arquivados.

7. ARQUIVO DE AMOSTRA

7.1. VACINA TRÍPLICE (DTP) PRODUTO ACABADO A GRANEL

Deve ser conservada na unidade produtora, uma amostra de Vacina Tríplice (DTP) Produto Acabado a Granel à temperatura de 4°C a 8°C, devidamente identificada, por 36 meses a partir da última prova da Atividade Imunogênica.

7.2. LOTE FINAL DA VACINA TRÍPLICE (DTP)

Deve ser conservado no Controle de Qualidade Interno, amostra do Lote Final ou Sub-lote da Vacina Tríplice (DTP) 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 da Vacina Tríplice (DTP) somente pode ser autorizada após a

liberação pelo Controle de Qualidade Interno e sua utilização após aprovação pelo Controle de Qualidade Nacional.

9. PRAZO DE VALIDADE

O Prazo de validade é de 24 meses a partir do início da última prova de Atividade Imunogênica realizada pelo Laboratório Produtor.

PROCEDIMENTOS DE CONTROLE I- PROVAS BIOLÓGICAS

1. DETERMINAÇÃO DO LIMITE DE FLOCULAÇÃO (Lf) PARA TOXINA E ANATOXINA (PB.1)

Esta prova tem por objetivo determinar, mediante a técnica de Ramon, a concentração em Lf/ml de uma Toxina ou Anatoxina.

1.1. MATERIAL

- Amostra de Toxina ou Anatoxina
- Antitoxina Padronizada em Lf
- Solução fisiológica esterilizada
- Pipetas de 0,2 ml, 1,0 ml, 5,0 ml e 10,0 ml esterilizadas - pró-pipetas
- Tubos de ensaio esterilizados
- Estante para tubos
- Banho-maria a 45°C
- Cuba para descarte de material
- Agitador de tubos
- Pipetas automáticas.

1.2. PROCEDIMENTO

- Distribuir, em tubos de ensaio, volumes variáveis de Antitoxina Padronizada.
- Adicionar a cada tubo um volume constante de 1,0 ml de Toxina ou Anatoxina.
- Completar com Solução fisiológica a um volume final constante.
- Homogeneizar e colocar em Banho-maria a 45°C.
- Observar os tubos constantemente.
- Registrar no protocolo o primeiro tubo que apresentar floculação (Lf) e o tempo para esta reação se apresentar (Kf).

1.3. INTERPRETAÇÃO DA PROVA

O Lf/ml da Toxina ou Anatoxina será determinado pelo primeiro tubo com mistura que flocular. O valor em Lf/ml será dado pelo volume de Antitoxina Padronizada presente no tubo multiplicado por sua concentração em equivalente Lf/ml.

2. TOXICIDADE ESPECÍFICA (PB.2)

Esta prova consiste na verificação da ausência de Toxicidade Específica.

2.1. ANATOXINA DIFÉTERICA

2.1.1. MATERIAL

- Amostra a testar
- Tubos de ensaio esterilizados
- Solução fisiológica esterilizada
- Seringas de 1 ml e 5 ml esterilizadas
- Agulhas de 13 X 4,5 mm e 25 X 7,0 mm esterilizadas
- Cobaías de 250 a 350g
- Caixa para cobaías
- Cuba para descarte de material
- Agitador de tubos
- Estante para tubos
- Pipetas de 0,2 ml, 1 ml, 5 ml e 10 ml esterilizadas - pró-pipetas
- Pipetas automáticas
- Equipamento de contenção primária

2.1.2. PROCEDIMENTO

2.1.2.1. ANATOXINA DIFÉTERICA A GRANEL (PB.2.1)

Não diluir a Anatoxina quando a mesma não estiver concentrada.

Prova Intradérmica

- Diluir a amostra de Anatoxina Difétera a Granel a uma concentração de 100 Lf/ml em Solução fisiológica.
- Inocular 0,2 ml da amostra, por via intradérmica, em uma cobaia previamente depilada.
- Inocular 0,2 ml de solução fisiológica, por via intradérmica, como controle negativo na mesma cobaia
- Observar o animal por um período de 48 horas.

Interpretação da Prova

No local da inoculação, não deve ser observada reação dermonecróticas mais intensa que o controle negativo.

Prova Subcutânea

- Diluir a amostra de Anatoxina Difétera a Granel a uma concentração de 100 Lf/ml em Solução fisiológica.
- Inocular 5,0 ml, da amostra, por via subcutânea, em cada uma das 5 cobaías.
- Inocular 5,0 ml de solução fisiológica, por via subcutânea, em cada uma das 2 cobaías, como controle negativo.
- Observar os animais por um período de 4 semanas.

Interpretação da Prova

Para que a prova seja considerada satisfatória, os animais não devem apresentar, sintomatologia de intoxicação difétera e pelo menos 80% dos animais inoculados devem sobreviver.

2.1.2.2. ANATOXINA DIFÉTERICA PRODUTO ACABADO A GRANEL (PB.2.2)

- Diluir a amostra de Anatoxina Difétera Produto Acabado a Granel a uma concentração de 500 Lf/ml em solução fisiológica.
- Inocular 1,0 ml da diluição, por via subcutânea, em cada uma das 5 cobaías.
- Inocular 1,0 ml de solução fisiológica, por via subcutânea, em cada uma das 2 cobaías, como controle

negativo.

- Observar os animais por um período de 4 semanas.

Interpretação da Prova

Para que a prova seja considerada satisfatória, os animais não devem apresentar, sintomatologia de intoxicação difétera e pelo menos 80% dos animais inoculados devem sobreviver.

2.2. ANATOXINA TETÂNICA

2.2.1. MATERIAL

- Amostra a testar
- Solução fisiológica esterilizada
- Seringas de 5 ml esterilizadas
- Agulhas de 25 X 7,0 mm esterilizadas
- Cobaías de 250 a 350g
- Caixa para cobaías
- Cuba para descarte de material
- Tubos de ensaio esterilizados
- Agitador de tubos
- Estante de tubos
- Pipetas de 0,2 ml, 1 ml, 5 ml e 10 ml esterilizadas - pró-pipetas
- Pipetas automáticas
- Equipamento de contenção primária

2.2.2. PROCEDIMENTO

2.2.2.1. ANATOXINA TETÂNICA A GRANEL (PB.2.1)

Não diluir a Anatoxina quando a mesma não estiver concentrada.

- Diluir a amostra de Anatoxina Tetânica a Granel a uma concentração de 100 Lf/ml em Solução fisiológica.
- Inocular 5,0 ml da diluição, por via subcutânea, em cada uma das 5 cobaías.
- Inocular 5,0 ml de solução fisiológica, por via subcutânea, em cada um das 2 cobaías, como controle negativo.
- Observar os animais por um período de 4 semanas.

Interpretação da Prova

Para que a prova seja considerada satisfatória, os animais não devem apresentar, sintomatologia de intoxicação tetânica e pelo menos 80% dos animais inoculados devem sobreviver.

2.2.2.2. ANATOXINA TETÂNICA PRODUTO ACABADO A GRANEL (PB.2.2)

- Diluir a amostra de Anatoxina Tetânica Produto Acabado a Granel a uma concentração de 500 Lf/ml em Solução fisiológica.
- Inocular 1,0 ml da diluição, por via subcutânea, em cada uma das 5 cobaías.
- Inocular 1,0 ml de solução fisiológica, por via subcutânea, em cada uma das 2 cobaías, como controle negativo.
- Observar os animais por um período de 4 semanas.

Interpretação da Prova

Para que a prova seja considerada satisfatória, os animais não devem apresentar, sintomatologia de intoxicação tetânica e pelo menos 80% dos animais inoculados devem sobreviver.

2.3. VACINA PERTUSSIS (GANHO DE PESO)

2.3.1. MATERIAL

- Amostra a testar
- Padrão de opacidade
- Solução fisiológica esterilizada
- Solução fisiológica contendo 100 ppm de timerosal
- Seringas de 1 ml esterilizadas
- Agulhas de 13 X 4,5 mm esterilizadas
- Camundongos albinos suíços susceptíveis de 14 a 16g, do mesmo sexo
- Caixa para camundongos
- Balança para pesagem de animais
- Cuba para descarte de material
- Tubos de ensaio esterilizados
- Agitador de tubos
- Estante para tubos
- Pipetas de 0,2 ml, 1 ml, 5 ml e 10 ml esterilizadas - pró-pipetas
- Pipetas automáticas
- Equipamento de contenção primária

2.3.2. PROCEDIMENTO

- Diluir a amostra a uma concentração de 20 unidades opacimétricas por ml em solução fisiológica, por comparação visual frente ao padrão opacimétrico.
- Utilizar 2 grupos com pelo menos 10 camundongos albinos suíços cada.
- Registrar no protocolo o peso total dos camundongos albinos suíços de cada grupo.
- Inocular 0,5 ml da amostra diluída, por via intraperitoneal, cada camundongo do primeiro grupo.
- Inocular 0,5 ml da Solução fisiológica com timerosal, por via intraperitoneal, cada camundongo do segundo grupo, como controle negativo.
- Registrar em protocolo o peso total de cada grupo de camundongos albinos suíços, às 72h.
- Registrar no protocolo o peso total de cada grupo de camundongos albinos suíços, no 7º dia.

2.3.3. INTERPRETAÇÃO DA PROVA

O produto é considerado satisfatório se:

- ao final das 72h, o peso total de cada grupo de camundongos albinos suíços não for menor que seu peso inicial;
- ao final do 7º dia, a média de ganho de peso do grupo inoculado com a amostra não for menor que 60% da média de ganho de peso do grupo controle negativo;
- não morrerem mais que 5% dos animais inoculados com a amostra.

3. INOCUIDADE (TOXICIDADE INESPECÍFICA) (PB.3)

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

3.1. MATERIAL

- Amostragem
 - Produto acabado a granel - uma amostra
 - Lote final - mistura de 15 ampolas ou 5 frascos-ampola
- Seringas de 1 ml, 3 ml e 5 ml esterilizadas
- Agulhas de 13 X 4,5 mm e 25 X 7 mm esterilizadas
- Camundongos albinos suíços de 17 a 22g
- Cobaías de 250 a 350g
- Caixa para camundongos
- Caixa para cobaías
- 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

3.2. PROCEDIMENTO

- Pesos os animais e identificá-los com corante
- Inocular 0,5 ml do produto, por via intraperitoneal, em cada um dos 5 camundongos albinos suíços
- Inocular 1,0 ml do produto, por via intraperitoneal, em cada uma das 2 cobaías
- Manter os animais em observação por um período mínimo de 7 dias.
- Pesos individualmente os animais ao término da prova e registrar os dados no protocolo.

3.3. 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.

4. REVERSÃO DA TOXICIDADE (PB.4)

4.1. ANATOXINA DIFÉTERICA PRODUTO ACABADO A GRANEL

Uma amostra de Anatoxina Difétera Produto Acabado a Granel é submetida a prova de Reversão da Toxicidade.

4.1.1. MATERIAL

- Amostra a testar
- Solução fisiológica esterilizada
- Erlenmeyers de 100 ml esterilizados
- Provetas de 100 ml e 500 ml esterilizadas
- Pipetas de 1 ml, 5 ml e 10 ml esterilizadas - pró-pipetas
- Seringas de 5 ml esterilizadas
- Agulhas de 25 X 7 mm esterilizadas
- Cobaías de 250 a 350g
- Caixa para cobaías
- Balança para pesagem de animais
- Cuba para descarte de material
- Estante para tubos
- Estufa 37°C
- Câmara fria 4°C a 8°C
- Pipetas automáticas
- Equipamento de contenção primária

4.1.2. PROCEDIMENTO

- Diluir a Anatoxina Difétera Produto Acabado a Granel a 25 Lf/ml, em Solução fisiológica, para um volume final de 200 ml.
- Distribuir alíquotas de 100 ml em dois Erlenmeyers.
- Manter um dos Erlenmeyers à temperatura 4°C a 8°C, e outro a 37°C por 6 semanas.
- Inocular 5 ml da diluição mantida a 4°C a 8°C, por via subcutânea, em cada uma das 5 cobaías.
- Inocular 5 ml da diluição mantida a 37°C, por via subcutânea, em cada uma das 5 cobaías.
- Pesos os animais nos 1º, 2º, 7º dias e semanalmente até o 21º dia.
- Registrar em protocolo os pesos dos animais.

4.1.3. INTERPRETAÇÃO DA PROVA

O animais não devem apresentar sintomas de intoxicação difétera e devem ganhar peso.

4.2. ANATOXINA TETÂNICA PRODUTO ACABADO A GRANEL

Uma amostra de Anatoxina Tetânica Produto Acabado a Granel é submetida a prova de Reversão de Toxicidade.

4.2.1. MATERIAL

- Amostra a testar
- Solução fisiológica esterilizada
- Erlenmeyers de 100 ml esterilizados
- Provetas de 100 ml e 500 ml esterilizadas
- Pipetas de 1 ml, 5 ml e 10 ml esterilizadas - pró-pipetas
- Seringas de 5 ml esterilizadas
- Agulhas de 25 X 7 mm esterilizadas
- Cobaías de 250 a 350g
- Caixa para cobaías
- Balança para pesagem de animais
- Cuba para descarte de material
- Estante para tubos
- Estufas 37°C
- Câmara fria 4°C a 8°C
- Pipetas automáticas
- Equipamento de contenção primária

4.2.2. PROCEDIMENTO

- Diluir a Anatoxina Difétera Produto Acabado a Granel a 25 Lf/ml, em Solução fisiológica, para um volume final de 200 ml.
- Distribuir alíquotas de 100 ml em dois Erlenmeyers.
- Manter um dos Erlenmeyers à temperatura 4°C a 8°C, e outro a 37°C por 6 semanas.
- Inocular 5 ml de diluição mantida a 4°C a 8°C, por via subcutânea, em cada uma das 5 cobaías.
- Inocular 5 ml da diluição mantida a 37°C, por via subcutânea, em cada uma das 5 cobaías.

- Pesos os animais nos 1º, 2º, 7º dias e semanalmente até o 21º dia.
- Registrar em protocolo os pesos dos animais.

4.2.3. INTERPRETAÇÃO DA PROVA

Os animais não devem apresentar sintomas de intoxicação tetânica e devem ganhar peso.

5. ATIVIDADE IMUNOGÊNICA (POTÊNCIA) (PB.5)

5.1. TOXÓIDE DIFÉTERICO

5.1.1. MÉTODO AMERICANO (NIH)

Esta prova tem por objetivo comprovar a Atividade Imunogênica do Toxóide Difétera, mediante a determinação do título antitóxico em UI/ml dos soros de cobaías previamente imunizadas.

5.1.1.1. IMUNIZAÇÃO DOS ANIMAIS

5.1.1.1.1. MATERIAL

- Amostragem
 - Produto Acabado a Granel 01 amostra
 - Lote Final mistura de 15 ampolas ou 05 frascos-ampola
- Tubos de ensaio esterilizados
- Estante para tubos
- Seringas de 1 ml e 5 ml esterilizadas
- Agulhas de 25 X 7 mm esterilizadas
- Balança para pesagem de animais
- Cobaías de 450 a 550g
- Caixa para cobaías
- Corante para identificação dos animais
- Cuba para descarte de material
- Equipamento de contenção primária

5.1.1.1.2. PROCEDIMENTO

- Pesos e identificar individualmente as cobaías
- Inocular 0,75 ml (metade da Dose Total Humana) de amostra, por via subcutânea, em cada um dos 06 cobaías
- Manter os animais imunizados por 04 semanas

5.1.1.2. SANGRIA

5.1.1.2.1. MATERIAL

- Cobaías imunizadas
- Pipetas de 1 ml, 2 ml e 5 ml esterilizadas - pró-pipetas
- Pipetas Pasteur esterilizadas
- Tubos de ensaio esterilizados
- Estante para tubos
- Seringas de 10 ml esterilizadas
- Agulhas de 40 X 1 mm esterilizadas
- Balança para pesagem de animais
- Estufa a 37°C
- Centrífuga clínica
- Tubo de centrífuga
- Congelador a -20°C
- Cuba para descarte de material
- Pipetas automáticas
- Equipamento de contenção primária

5.1.1.2.2. PROCEDIMENTO

- Pesos individualmente as cobaías imunizadas.
- Selecionar exclusivamente as cobaías que apresentarem peso superior ao inicial.
- Coletar por punção cardíaca, 5 ml de sangue de cada animal e depositar o sangue nos tubos de centrífuga.
- Incubar os tubos de centrífuga a 37°C por 60 minutos.
- Centrífuga a 1.000xg por 15 minutos.
- Extrair o soro utilizando pipeta Pasteur.
- Misturar volumes iguais dos soros de, no mínimo 04 cobaías.
- Acondicionar a mistura de soro a -20°C.

5.1.1.3. TITULAÇÃO DO SORO

5.1.1.3.1. MATERIAL

- Soro a testar
- Antitoxina Difétera Padrão (UI/ml)
- Toxina Difétera Padronizada (L+/10/50)
- Solução salina esterilizada
- Pipetas de 1 ml, 2 ml e 5 ml esterilizadas - pró-pipetas
- Tubos de ensaio esterilizados
- Estante para tubos
- Seringas de 1 ml esterilizadas
- Agulhas de 25 X 7 mm esterilizadas
- Cobaías de 250 a 300g
- Caixa para cobaías
- Estufa a 37°C
- Cuba para descarte de material
- Agitador de tubos
- Pipetas automáticas
- Equipamento de contenção primária

5.1.1.3.2. PROCEDIMENTO

- Separar grupos de 4 cobaías por diluição.
- Distribuir, em uma série de tubos, volumes variáveis de soro a testar.
- Acrescentar volumes constantes de Toxina Difétera Padronizada de tal maneira que o volume a inocular por animal contenha uma L+/10/50.
- Igualar os volumes de cada um dos tubo com solução salina.
- Homogeneizar e incubar a 37°C por 45 minutos.
- Inocular um volume constante de cada diluição, por via subcutânea, em cada uma das 4 cobaías.
- Observar diariamente os animais por um período de 96h.
- Registrar os dados em protocolo.

5.1.1.3.3. CONTROLE DE L+/10/50 DA TOXINA DIFÉTERICA PADRONIZADA

- Separar grupos de 4 cobaias por diluição.
- Distribuir, em uma série de tubos, volumes constante antitoxina padrão de tal maneira que o volume a inocular por animal contenha 0,1UI de soro a testar.
- Acrescentar volumes variáveis de Toxina Diftérica Padronizada.
- Igualar os volumes de todos os tubos com solução salina.
- Homogeneizar e incubar a 37°C por 45 minutos.
- Inocular um volume constante de cada diluição, por via subcutânea,, em cada uma das 4 cobaias.
- Observar diariamente os animais por um período de 96h.
- Registrar os dados em protocolo.

5.1.1.4. CÁLCULO DA DL50

O valor da DL50 da amostra a testar é determinada mediante um método de análise estatística que compreenda a transformação dos dados obtidos em regressão linear. Para obter esta transformação é útil o emprego de Probitos, Logit e Transformações angulares.

5.1.1.5. CÁLCULO DA ATIVIDADE IMUNOGÊNICA (POTÊNCIA)

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

onde:

- A = DE50 Antitoxina Diftérica Padrão
- B = DL50 do soro a testar
- C = UI/ml da Antitoxina Diftérica de Referência

5.1.1.6. INTERPRETAÇÃO DA PROVA

O mistura dos soros das cobaias imunizadas devem ter no mínimo 2 UI/ml.

5.1.2. MÉTODO DESAFIO (OMS)

Esta prova tem por objetivo comprovar a Atividade Imunogênica do Toxóide Diftérico, por comparação frente a um Toxóide Diftérico de Referência.

5.1.2.1. IMUNIZAÇÃO DOS ANIMAIS

5.1.2.1.1. MATERIAL

- Amostragem
 - Produto Acabado a Granel - 01 amostra
 - Lote Final - mistura de 15 ampolas ou 05 frascos-ampola
- Toxóide Diftérico de Referência
- Solução fisiológica esterilizada
- Pipetas de 1 ml, 2 ml, 5 ml e 10 mm esterilizadas - pró-pipetas
- Tubos de ensaio esterilizados
- Estante para tubos
- Seringas esterilizadas
- Agulhas de 25 X 7 mm esterilizadas
- Cobaias de 250 a 300g
- Caixa para cobaias
- Cuba para descarte de material
- Pipetas automáticas
- Equipamento de contenção primária

5.1.2.1.2. PROCEDIMENTO

- Separar 8 grupos, de no mínimo, 16 cobaias cada.
- Separar 1 grupo de 5 cobaias para controle da Dose Desafio.
- Fazer 4 diluições do produto a testar e da Vacina Padrão com fator de diluição 2 em solução fisiológica.
- Inocular, por via subcutânea, 1ml de cada diluição em cada cobaia.
- Manter os animais em observação por 28 dias.

5.1.2.2. DESAFIO

5.1.2.2.1. MATERIAL

- Cobaias imunizadas
- Cobaias controle
- Toxina Diftérica Padronizada em DL50
- Solução salina tamponada, peptonada a 1%, esterilizada
- Pipetas de 1 ml e 5 ml esterilizadas - pró-pipetas
- Tubos de ensaio esterilizados
- Estante para tubos
- Seringas de 3 ml esterilizadas
- Agulhas de 25 X 7 mm esterilizadas
- Cuba para descarte de material
- Pipetas automáticas
- Equipamento de contenção primária

5.1.2.2.2. PROCEDIMENTO

- Diluir a Toxina Diftérica Padronizada em solução salina tamponada peptonada de modo a conter 100 DL50/ml
- Desafiar por via subcutânea, cada cobaia com 1,0ml da Toxina Diftérica Padronizada com 100 DL50/ml
- Observar os animais 2 vezes ao dia por um período de 96h.
- Registrar em protocolo a sintomatologia e morte dos animais.

5.1.2.2.3. CONTROLE DA DOSE DESAFIO

- Diluir a Toxina Diftérica Padronizada com 100 DL50/ml a 1:100 em Solução salina.
- Inocular 1,0ml da Toxina Diftérica Padronizada diluída, por via subcutânea, em cada uma das 05 cobaias.

5.1.2.3. CÁLCULO DA DE50

O valor da DE50 da amostra a testar é determinada mediante um método de análise estatística que compreenda a transformação dos dados obtidos em regressão linear. Para obter esta transformação é útil o emprego de Probitos, Logit e Transformações angulares.

5.1.2.4. CÁLCULO DA ATIVIDADE IMUNOGÊNICA (POTÊNCIA)

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

onde:

- A = DE50 Toxóide Diftérico de Referência
- B = DE50 do Produto a Testar

5.1.2.5. VALIDADE DA PROVA

- Nem todas as cobaias do controle devem morrer.
- A menor diluição do produto a testar deve proteger mais da metade dos animais.
- A maior diluição do produto a testar deve proteger menos da metade dos animais.
- As curvas da resposta às doses do produto a testar e do Toxóide Diftérico de Referência não devem diferir significativamente quanto ao paralelismo e linearidade ($p \leq 0,05$).

5.1.2.6. INTERPRETAÇÃO DA PROVA

O produto não deve conter menos de 30 UI/Dose Individual Humana.

5.2. TOXÓIDE TETÂNICO

5.2.1. MÉTODO AMERICANO (NIH)

Esta prova tem por objetivo comprovar a Atividade Imunogênica do Toxóide Tetânico, mediante a determinação do título antitóxico em UI/ml dos soros de cobaias previamente imunizados.

5.2.1.1. IMUNIZAÇÃO DOS ANIMAIS

5.2.1.1.1. MATERIAL

- Amostragem
 - Produto Acabado a Granel - 01 amostra
 - Lote Final - mistura de 15 ampolas ou 05 frascos-ampola
- Tubos de ensaio esterilizados
- Estante para tubos
- Seringas de 1 ml e 5 ml esterilizadas
- Agulhas de 25 X 7mm esterilizadas
- Balança para pesagem de animais
- Cobaias de 450 a 550g
- Caixa para cobaias
- Corante para identificação dos animais
- Cuba para descarte de material
- Equipamento de contenção primária

5.2.1.1.2. PROCEDIMENTO

- Pesar e identificar individualmente as cobaias.
- Inocular 0,75ml (metade da Dose Total Humana) da amostra, por via subcutânea, em cada uma das 6 cobaias.
- Manter os animais imunizados por 06 semanas.

5.2.1.2. SANGRIA

5.2.1.2.1. MATERIAL

- Cobaias imunizadas
- Pipetas de 1 ml, 2 ml e 5 ml esterilizadas - pró-pipetas
- Pipetas Pasteur esterilizadas
- Tubos de ensaio esterilizados
- Estante para tubos
- Seringas de 10 ml esterilizadas
- Agulhas de 4 X 1 mm esterilizadas
- Balança para pesagem de animais
- Estufa a 37°C
- Centrífuga clínica
- Tubo de centrífuga
- Congelador a -20°C
- Cuba para descarte de material
- Pipetas automáticas
- Equipamento de contenção primária

5.2.1.2.2. PROCEDIMENTO

- Pesar individualmente as cobaias imunizadas.
- Selecionar exclusivamente as cobaias que apresentarem peso superior ao inicial.
- Coletar por punção cardíaca, 5,0 ml de sangue de cada animal e depositar o sangue nos tubos de centrífuga.
- Colocar os tubos de centrífuga a 37°C por 60 minutos.
- Centrifugar a 1000xg por 15 minutos.
- Extrair o soro utilizando pipeta Pasteur.
- Misturar volumes iguais dos soros de no mínimo, 04 cobaias.
- Acondicionar o soro a -20°C.

5.2.1.3. TITULAÇÃO DO SORO

5.2.1.3.1. MATERIAL

- Soro a testar
- Antitoxina Tetânica de Referência
- Toxina Tetânica Padronizada em L+/10/50
- Solução salina tamponada peptonada 1%, esterilizada
- Pipetas de 1 ml, 2 ml e 5 ml esterilizadas - pró-pipetas
- Tubos de ensaio esterilizados
- Estante para tubos
- Seringas de 1ml esterilizadas
- Agulhas de 13 X 4,5 mm esterilizadas
- Camundongos albinos suíços de 17 a 22g
- Caixa para camundongos albinos suíços
- Estufa a 37°C
- Cuba para descarte de material
- Agitador de tubos
- Pipetas automáticas
- Equipamento de contenção primária

5.2.1.3.2. PROCEDIMENTO

- Distribuir, em uma série de tubos, volumes variáveis de soro a testar.
- Acrescentar volume constante de Toxina Tetânica Padronizada, de tal maneira que o volume a inocular por animal contenha uma L+/10/50.
- Igualar os volumes de todos os tubos com solução salina tamponada peptonada 1%.

- Homogeneizar e incubar a 37°C por 45 minutos.
- Inocular, por via subcutânea, no mínimo dez camundongos albinos suíços com cada mistura.
- Observar diariamente os animais por um período de 96h.
- Registrar os dados em protocolo.

5.2.1.3.3. CONTROLE L+10/50 DA TOXINA TETÂNICA PADRONIZADA

- Distribuir, em uma série de tubos, volumes constantes de Antitoxina Tetânica de tal maneira que o volume a inocular contenha 0,1UI.
- Acrescentar volume variáveis de Toxina Tetânica Padronizada.
- Igualar os volumes de todos os tubos com solução salina tamponada peptonada 1%.
- Homogeneizar e incubar a 37°C por 45 minutos.
- Inocular, por via subcutânea, no mínimo dez camundongos albinos suíços com cada mistura.
- Observar diariamente os animais por um período de 96h.
- Registrar os dados em protocolo.

5.2.1.4. CÁLCULO DA DL50

O valor da DL50 da amostra a testar é determinada mediante um método de análise estatística que compreenda a transformação dos dados obtidos em regressão linear. Para obter esta transformação é útil o emprego de Probitos, Logit e Transformações angulares.

5.2.1.5. CÁLCULO DA ATIVIDADE IMUNOGÊNICA

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

onde:

- A = DL50 Antitoxina tetânica de Referência
- B = DL50 do Soro a Testar
- C = UI/ml da Antitoxina Tetânica de Referência

5.2.1.6. INTERPRETAÇÃO DA PROVA

Os soros das cobaias imunizadas devem ter no mínimo 2 UI/ml.

5.2.2. MÉTODO DESAFIO (OMS)

Em Camundongos albinos suíços
Esta prova tem por objetivo comprovar a Atividade Imunogênica do Toxóide Tetânico por comparação frente a um Toxóide Tetânico de Referência.

5.2.2.1.1. IMUNIZAÇÃO DOS ANIMAIS

5.2.2.1.1. MATERIAL

- Amostragem
 - Produto Acabado a Granel - uma amostra
 - Lote Final - mistura de 15 ampolas ou 05 frascos-ampola
- Toxóide Tetânico de Referência
- Solução fisiológica estéril
- Pipetas de 1 ml, 2 ml, 5 ml e 10 ml esterilizadas - pró-pipetas
- Tubos de ensaio esterilizados
- Estante para tubos
- Seringas de 3 ml esterilizadas
- Agulhas de 13 X 4,5 mm esterilizadas
- Camundongos albinos suíços de 11 a 14g
- Caixa para camundongos
- Cuba para descarte de material
- Agitador de tubos
- Pipetas automáticas
- Equipamento de contenção primária

5.2.2.1.2. PROCEDIMENTO

- Separar 9 grupos de, no mínimo, 20 camundongos albinos suíços cada.
- Fazer 4 diluições do produto a testar com fator de diluição 2, em solução fisiológica.
- Fazer 4 diluições do Toxóide Tetânico de Referência com fator de diluição 2, em solução fisiológica.
- Inocular 0,5ml de cada diluição, por via subcutânea, os camundongos albinos suíços
- Manter um grupo de 12 animais sem inocular, para controle da toxina de desafio.
- Manter os animais por 28 dias.

5.2.2.2. DESAFIO

5.2.2.2.1. MATERIAL

- Camundongos albinos suíços imunizados
- Camundongos albinos suíços para controle
- Toxina Tetânica Padronizada em DL50
- Solução salina tamponada peptonada 1%, esterilizados
- Pipetas de 1 ml e 5 ml esterilizadas - pró-pipetas
- Tubos de ensaio esterilizados
- Estante para tubos
- Seringas de 3 ml esterilizadas
- Agulhas de 13 X 4,5 mm esterilizadas
- Cuba para descarte de material
- Pipetas automáticas
- Equipamento de contenção primária

5.2.2.2.2. PROCEDIMENTO

- Diluir a Toxina Tetânica Padronizada em solução salina tamponada peptonada 1%, de modo a conter 200 DL50/ml.
- Desafiar, por via subcutânea, cada camundongo imunizado, com 0,5ml da Toxina Tetânica Padronizada com 200 DL50/ml.
- Observar os animais 2 vezes ao dia por um período de 96h.
- Registrar os dados em protocolo.

5.2.2.2.3. CONTROLE DA DOSE DESAFIO

- Diluir a Toxina Tetânica Padronizada com 200 DL50/ml a 1:50, 1:100 e 1:200 com Solução salina tamponada peptonada 1%.
- Inocular 0,5 ml de cada diluição, por via subcutânea, em cada grupo de 4 camundongos albinos suíços.
- Observar os animais 2 vezes ao dia por um período de 96h.
- Registrar os dados em protocolo.

5.2.2.3. CÁLCULO DA DE50

O valor da DE50 da amostra a testar é determinada mediante um método de análise estatística que compreenda a transformação dos dados obtidos em regressão linear. Para obter esta transformação é útil o emprego de Probitos, Logit e Transformações angulares.

5.2.2.4. CÁLCULO DA ATIVIDADE IMUNOGÊNICA (POTÊNCIA)

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

onde:

- A = DE50 Toxóide Tetânico de Referência
- B = DE50 do Produto a Testar
- C = UI/ml do Toxóide Tetânico de Referência

5.2.2.5. VALIDADE DA PROVA

- Todos os camundongos albinos suíços de controle do desafio inoculados com a diluição 1:50 devem morrer.
- Nenhum camundongo de Controle do Desafio inoculado com a diluição 1:200 deve morrer.
- A menor diluição do produto a testar deve proteger mais da metade dos animais.
- A maior diluição do produto a testar deve proteger menos da metade dos animais.
- As curvas de resposta às doses do produto testar e do Toxóide Tetânico de Referência não devem diferir significativamente quanto ao paralelismo e linearidade ($p \leq 0,05$).

5.2.2.6. INTERPRETAÇÃO DA PROVA

O produto não deve conter menos de 40 UI/Dose Individual Humana em caso de Toxóide Tetânico e Vacina Dupla (DT e dT). Em caso de Vacina Triplíce (DTP), não deve conter menos de 60 UI/Dose Individual Humana.

5.2.3. MÉTODO DESAFIO (OMS)

Em Cobaias

Esta prova tem por objetivo comprovar a Atividade Imunogênica do Toxóide Tetânico por comparação a um Toxóide Tetânico de Referência.

5.2.3.1. IMUNIZAÇÃO DOS ANIMAIS

2.3.1.1. MATERIAL

- Amostragem
 - Produto Acabado a Granel - 01 amostra
 - Lote Final - mistura de 15 ampolas ou 05 frascos-ampola
- Toxóide Tetânico de Referência
- Solução fisiológica estéril
- Pipetas de 1 ml, 2 ml, 5 ml e 10 ml esterilizadas - pró-pipetas
- Tubos de ensaio esterilizados
- Estante para tubos
- Seringas de 3ml esterilizadas
- Agulhas de 25 X 7 mm esterilizadas
- Cobaias 250 a 350g
- Caixa para cobaias
- Cuba para descarte de material
- Agitador de tubos
- Pipetas automáticas
- Equipamento de contenção primária

5.2.3.1.2. PROCEDIMENTO

- Separar 8 grupos de, no mínimo, 16 cobaias cada.
- Separar um grupo de 12 cobaias para controle da Dose Desafio.
- Fazer 4 diluições do produto a testar com fator de diluição 2, em solução fisiológica.
- Fazer 4 diluições do Toxóide Tetânico de Referência com fator de diluição 2, em solução fisiológica.
- Inocular 1,0 ml de cada diluição, por via subcutânea, em cada cobaia.
- Manter os animais por 28 dias.

5.2.3.2. DESAFIO

5.2.3.2.1. MATERIAL

- Cobaias imunizadas
- Cobaias para controle
- Toxina Tetânica Padronizada (DL50)
- Solução salina tamponada peptonada 1%, esterilizada
- Pipetas de 1 ml e 5 ml esterilizadas - pró-pipetas
- Estante para tubos
- Seringas de 3 ml esterilizadas
- Agulhas de 25 X 7 mm esterilizadas
- Cuba para descarte de material
- Tubos de ensaio esterilizados
- Agitador de tubos
- Pipetas automáticas
- Equipamento de contenção primária

5.2.3.2.2. PROCEDIMENTO

- Diluir a Toxina Tetânica Padronizada em solução salina tamponada peptonada 1% de modo a conter 100 DL50/ml.
- Desafiar por via subcutânea, cada cobaia imunizada com 1 ml da Toxina Tetânica Padronizada com 100 DL50/ml.
- Observar os animais 2 vezes ao dia por um período de 96h.
- Registrar os dados em protocolo.

5.2.3.2.3. CONTROLE DO DESAFIO

- Diluir a Toxina Tetânica Padronizada com 100 DL50/ml a 1:50, 1:100 e 1:200 com Solução salina tamponada peptonada 1%.
- Inocular, subcutaneamente, 04 cobaias com 1,0ml de cada diluição.
- Observar os animais 2 vezes ao dia por um período de 96h.
- Registrar as mortes em protocolo.

5.2.3.3. CÁLCULO DA DE50

O valor da DE50 da amostra a testar é determinada mediante um método de análise estatística que compreenda a transformação dos dados obtidos em regressão linear. Para obter esta transformação é útil o emprego de Probitos, Logit e transformações angulares.

5.2.3.4. CÁLCULO DA ATIVIDADE IMUNOGÊNICA (POTÊNCIA)

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

onde:

A = DE50 Toxóide Tetânico de Referência
B = DE50 do Produto a Testar
C = UI/ml do Toxóide Tetânico de Referência

5.2.3.5. VALIDADE DA PROVA

- Todas as cobaias de Controle do Desafio inoculadas com a diluição 1:50 devem morrer.
- Nenhuma cobaia de Controle do Desafio inoculada com a diluição 1:200 deve morrer.
- A menor diluição do produto a testar deve proteger mais da metade dos animais.
- A maior diluição do produto a testar deve proteger menos da metade dos animais.
- As curvas de resposta às doses do produto a testar e do Toxóide Tetânico de Referência não devem diferir significativamente quanto ao paralelismo e linearidade ($p \leq 0,05$).

5.2.3.6. INTERPRETAÇÃO DA PROVA

O produto não deve conter menos de 40 UI/Dose Individual Humana em caso de Toxóide Tetânico e Vacina Dupla (DT e dT). Em caso de Vacina Tríplice (DPT), não deve conter menos de 60 UI/Dose Individual Humana.

5.3. VACINA PERTUSSIS

A Atividade Imunogênica da Vacina Pertussis é determinada pela avaliação comparativa frente a uma Vacina Pertussis de Referência.

5.3.1. IMUNIZAÇÃO

5.3.1.1. MATERIAL

- Amostragem
 - Vacina Pertussis Produto Acabado a Granel - 01 amostra
 - Vacina Tríplice Produto Acabado a Granel(DTP) - 01 amostra
- Lote Final (DTP) - mistura de 15 ampolas ou 5 frascos-ampola
- Vacina Pertussis de Referência
- Solução fisiológica tamponada pH 7,0 esterilizadas
- Pipetas de 1 ml, 5 ml e 10 ml esterilizadas - pró-pipetas
- Tubos de ensaio esterilizados
- Estante para tubos
- Seringas de 3 ml esterilizadas
- Agulhas de 13 X 4,5 mm esterilizadas
- Camundongos albinos suíços susceptíveis de 12 a 16g
- Caixa para camundongos
- Cuba para descarte de material
- Agitador de tubos
- Pipetas automáticas
- Equipamento de contenção primária

5.3.1.2. PROCEDIMENTO

- Todos os camundongos albinos suíços devem estar sadios e serem preferencialmente do mesmo sexo. Quando de sexos diferentes, distribuí-los em proporção igual por diluição.
- Separar 6 grupos de no mínimo, 20 camundongos albinos suíços cada.
- Separar 4 grupos de no mínimo, 10 camundongos albinos suíços cada para controle da Dose Desafio.
- A Vacina Pertussis Produto Acabado a Granel, deve ser diluída em Solução fisiológica tamponada à concentração de uma Dose Individual Humana.
- Fazer três diluições seriadas da amostra a ser testada e da Vacina Pertussis de Referência, com fator de diluição 5, em solução fisiológica tamponada de modo que as diluições assegurem uma proteção de 70 a 80%, 40 a 50% e 10 a 20%, respectivamente.
- Inocular, por via intraperitoneal, 0,5 ml das diluições da amostra e da Vacina Pertussis de Referência nos grupos de camundongos albinos suíços.
- Manter os animais do grupo controle sem inocular.
- O intervalo entre a vacinação e o desafio deve ser de 14 a 17 dias.
- Pelo menos 94% dos camundongos albinos suíços vacinados e dos grupos controle devem sobreviver saudáveis ao final deste período. Caso contrário, a prova não será válida.

5.3.2. PREPARAÇÃO DA SUSPENSÃO DE *Bordetella pertussis*

5.3.2.1. MATERIAL

- *Bordetella pertussis* ATCC 18323 liofilizada
- 5º Padrão Internacional de Opacidade
- Diluente esterilizado (10g/l de peptona de caseína e 6g/l de NaCl, pH 7,0 a 7,2)
- Placas de Petri e tubos com Ágar Bordet-Gengou Sangue
- Pipetas Pasteur esterilizadas
- Pipetas de 1 ml, 5 ml e 10 ml esterilizadas - pró-pipetas
- Tubo de ensaio esterilizados
- Estante para tubos
- Estufa a 35°C
- Cuba para descarte de material
- Antissor específico
- Pipetas automáticas
- Equipamento de contenção primária

5.3.2.2. PROCEDIMENTO

- A cultura de *Bordetella pertussis* deve ser iniciada quatro dias antes da data do desafio.
- Abrir e ressuspender com diluente uma ou mais ampolas de um lote de *Bordetella pertussis* ATCC 18323.
- Semear em tubos e placas com ágar Bordet - Gengou e incubar a 35°C por 48h.
- Fazer um primeiro repique do crescimento obtido nos tubos em placas e tubos com Ágar Bordet - Gengou e incubar a 35°C por 24h.
- Fazer um segundo repique do crescimento obtido nos tubos, em placas e tubos com Ágar Bordet-Gengou e incubar a 35°C por 18h.
- Preparar uma suspensão de *Bordetella pertussis* com o cultivo obtido nos tubos incubados a 35°C por 18 horas de modo a conter 10 UOP/ml por comparação com 5º Padrão Internacional de Opacidade.
- O cultivo obtido nas placas, serve para observar as colônias e identificá-las por soroaaglutinação contra um antissor específico para a cepa.
- Em todas as etapas deve ser realizado o Controle da Pureza.

5.3.2.3. ESQUEMA DE PREPARAÇÃO DA DOSE DE DESAFIO

Número do tubo	Suspensão bacteriana (ml)	Diluído	Diluição
1	1,0ml suspensão com 10UOP/ml	2,0	1/3
2	0,5ml do tubo 1	4,5	1/30
3	0,5ml do tubo 2	4,5	1/300
4	2,0ml do tubo 3	18,0	1/3000 (Dose de Desafio)
Controle Dose de Desafio			
5	0,5ml do tubo 4	4,5	1/5
6	1,0ml do tubo 5	4,0	1/50
7	1,0ml do tubo 6	4,0	1/250
8	1,0ml do tubo 7	4,0	1/1.250

5.3.3. DESAFIO

5.3.3.1. MATERIAL

- Camundongos albinos suíços imunizados
- Camundongos albinos suíços controle
- Dose de Desafio de *Bordetella pertussis* diluição 1/3000
- Placas de Petri com Ágar Bordet-Gengou Sangue
- Seringas de 1,0ml esterilizadas
- Agulhas de 13 X 4,5mm esterilizadas
- Cuba para descarte de material
- Equipamento de contenção primária

5.3.3.2. PROCEDIMENTO

- O intervalo entre a coleta do cultivo para preparar a suspensão e a inoculação do último camundongo da prova, não deve ser superior a 2 hs e 30 minutos. Manter a Dose de Desafio a temperatura 4°C a 8°C.
- Desafiar os camundongos albinos suíços vacinados, via intracerebral, com 0,03ml da Dose de Desafio de *Bordetella pertussis*.

- Como controle da DL50 da Dose de Desafio de *Bordetella pertussis*, inocular 3 grupos com 10 camundongos albinos suíços cada, via intracerebral, com 0,03ml das diluições 1/50, 1/250 e 1/1.250.
- Os animais devem ser observados diariamente por 14 dias.
- Os camundongos albinos suíços que morrerem até 72h após ao desafio, devem ser excluídos da prova.
- No 14º dia, os animais que apresentarem paralisia serão considerados mortos.
- Registrar em protocolo a sintomatologia e morte dos animais.

5.3.3.3. CONTROLE DA VIABILIDADE DA DOSE DESAFIO

- Semear as três placas de Petri com Ágar Bordet-Gengou, com 0,1ml/placa da diluição 1/1250 e incubar a 35°C por 96h, para controle do número de Unidades Formadoras de Colônias.
- O somatório das colônias das três placas, deve ser dividido por 10, para se ter o número de colônias correspondente a 0,03ml.

5.3.4. CÁLCULO DA DE50

O valor da DE50 da amostra a testar é determinada mediante um método de análise estatística que compreenda a transformação dos dados obtidos em regressão linear. Para obter esta transformação, é útil o emprego de Probitos, Logit e Transformações angulares. Para determinar a DL50 se utiliza métodos análogos de análise.

5.3.5. CÁLCULO DA ATIVIDADE IMUNOGÊNICA (POTÊNCIA)

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

onde:

A = DE50 Vacina Pertussis de Referência
B = DE50 Vacina a Testar
C = UI/ml da Vacina Pertussis de Referência

5.3.6. VALIDADE DA PROVA

A prova é válida se:

- A DE50 da vacina estiver compreendida entre a maior e a menor dose imunizante.
- O Desvio Padrão da DE50 estiver entre 64% e 156%.
- A diluição 1/1.250 tiver no mínimo 10 e no máximo 50 Unidades Formadoras de Colônias em 0,03ml.
- A Dose de Desafio estiver entre 100 e 1000 DL50
- A DL50 contiver no máximo 300 Unidades Formadoras de Colônias.
- As curvas de resposta às doses do produto a testar e da Vacina Pertussis de Referência não diferirem significativamente quanto ao paralelismo e linearidade ($p \leq 0,05$).

5.3.7. ATIVIDADE DA VACINA

- A Vacina deve conter no mínimo 4 UI no máximo 18 UI/Dose Individual Humana.
- Se o valor encontrado for inferior a 4 UI/Dose Individual Humana, poderá ser repetido o teste, e neste caso, só será considerado que o produto cumpre os requisitos de potência, se a média geométrica de dois, três ou quatro provas válidas for igual ou superior a 4 UI/Dose Individual Humana.

6 CONTROLE DE AGLUTINÓGENOS (PB.6)

6.1. MATERIAL

- Amostra a testar (cepa de *Bordetella pertussis*)
- Antissoros Mono-específicos de aglutinógenos 1,2,3 de *Bordetella pertussis*.
- Lâminas de vidro para microscopia
- Cuba para descarte de material
- Pipeta Pasteur

6.2. PROCEDIMENTO

- Colocar 50 microlitros da amostra a testar em três (3) Lâminas de vidro.
- Colocar 50 microlitros dos Soros Mono-específicos de aglutinógenos 1, 2 e 3, sobre as amostras em cada uma das Lâminas de vidro.
- Homogeneizar a mistura com movimentos circulares por 1 minuto.
- Deixar o material em repouso por 3 minutos.
- Observar a aglutinação da amostra nas 3 lâminas por, no máximo, 5 minutos.

6.3. RESULTADO

- A cepa de *Bordetella pertussis* deve apresentar aglutinação com os três (3) Soros Mono-específicos.

7. PROVA DE IDENTIDADE (PB.7)

Bordetella pertussis

7.1. MATERIAL

- Amostra a testar
- Antissoro polivalente específico para cada cepa de *Bordetella pertussis*
- Lâminas de vidro para microscopia
- Cuba para descarte de material
- Pipeta Pasteur

7.2. PROCEDIMENTO

- Colocar 50 microlitros da amostra a testar em Lâmina de vidro.
- Colocar 50 microlitros do Soro polivalente de *Bordetella pertussis* sobre a amostra na Lâmina de vidro.
- Homogeneizar a mistura com movimentos circulares, por 1 minuto.
- Deixar o material em repouso por 3 minutos.
- Observar a aglutinação da amostra por, no máximo, 5 minutos.

7.3. RESULTADO

- A amostra deve apresentar aglutinação.

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 de 30°C a 35°C por 48h. Selecionar os tubos que não apresentam crescimento bacteriano armazená-los à temperatura ambiente.

1.1.2. CONTROLE DA FERTILIDADE DOS MEIOS DE CULTURA

1.1.2.1. CALDO TIOGLICOLATO 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 79% de transmitância a um comprimento de onda de 480nm.
- Da suspensão calibrada, fazer diluições seriadas com fator 10, de 10⁻¹ a 10⁻⁸ em Caldo BHI.
- Semear 1,0 ml da diluição 10⁻⁶ em tubos com 100 ml de Caldo Tioglicolato de Sódio e incubar a 30-35°C por 48h.
- Semear 0,1 ml da diluição 10⁻⁶ em placas de Petri com ágar BHI.
- Incubar em anaerobiose a temperatura de 30°C a 35°C por 48h.
- 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 microorganismo se após o período de incubação apresentar crescimento característico, confirmado por exame microscópico.

1.1.2.1.2. UTILIZAÇÃO DO *Micrococcus 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 N° 1 da Escala MacFarland (3x10⁻⁸ 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 100 ml de Caldo Tioglicolato de Sódio e incubar a temperatura de 30°C a 35°C por 48h.
- Semear 0,1 ml da diluição 10⁻⁶ em placas de Petri com Ágar Nutriente e incubar a 30°C -35°C por 48h.
- 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 microorganismo 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 00006)

- De uma cultura de *Candida albicans* de 96h em Yeast Morphology Ágar (YMA) incubada a temperatura de 20°C 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 a temperatura de 20°C 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 a temperatura de 20°C a 25°C por 7 dias.
- Semear 0,1 ml da diluição final em placas com YMA e incubar a temperatura de 20°C a 25°C por 72h.
- Proceder à 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 microorganismo se, após o período de incubação, apresentar crescimento característico confirmado por exame microscópico.

1.2. SALA DE TESTES

A Prova de Esterilidade Bacteriana e Fúngica deve ser executada em Capela de Fluxo Laminar classe 100, devidamente instalado em uma área biolimpa classe 10.000. O manejo requer o cumprimento estrito de Boas Práticas de Laboratório e de Normas de Biossegurança.

1.3. AMOSTRAGEM

A amostragem utilizada na prova é de no mínimo 0,4√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

- Amostras a testar
- Erlenmeyers esterilizados
- Pipetas de 5 ml e 10 ml esterilizadas
- Seringas de 10 ml, 20 ml, 50 ml e 100ml 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 Ágar Tripticaseína Soja
- Capela de Fluxo Laminar classe 100
- Pipetador automático
- Gaze esterilizada
- Estufas reguladas a 20°C -25°C e 30°C -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 dentro da Capela de Fluxo Laminar classe 100 que deverá ter sido acionada 15 minutos antes do início da prova.
- Coletar e misturar as amostras em Erlenmeyer.
- Homogeneizar e pipetar 5,0ml 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 dentro do gabinete de biossegurança, com placas de Ágar 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 a temperatura de 30°C a 35°C e os tubos de Caldo Caseína Soja a temperatura de 20°C a 25°C, durante 14 dias.
- Observar os tubos diariamente e registrar em protocolo.

1.4.2. FILTRAÇÃO POR MEMBRANA

1.4.2.1. MATERIAL

- Amostras
- Equipamento de filtração para prova de esterilidade em membrana
- Membrana pré-filtro
- Membrana filtrante 0,45 micra
- Tesouras esterilizadas
- Pinças esterilizadas
- Seringas de 10 ml, 20 ml, 50 ml e 100ml 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 Ágar Tripticaseína Soja
- Capela de Fluxo Laminar classe 100
- Solução de água peptonada 1% esterilizada
- Bomba de vácuo
- Estufas reguladas a 20°C -25°C e 30°C -35°C
- Cuba para descarte de material
- Equipamento de contenção primária

1.4.2.2. PROCEDIMENTO

- O material a ser utilizado na área biolimpa, deve ter condições que garantam sua assepsia.
- Deve ser usado equipamento completo de contenção primária.
- A prova deve ser executada dentro da Capela de Fluxo Laminar classe 100, 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 mmHg), todo o volume da amostra.
- Após o término da filtração da amostra, lavar as membranas com um volume de solução de água peptonada 1%, igual ao volume da amostra.
- Dividir as membranas 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 classe I ou II, com placas de Ágar 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 a temperatura de 30 a 35°C e os tubos de Caldo Caseína Soja a temperatura de 20 a 25°C durante 14 dias.
- Observar os tubos diariamente e registrar em protocolo.

INTERPRETAÇÃO DOS RESULTADOS

Teste 1(0,4√n)	Teste 2(0,4√n)	Reteste(0,8√n)	Resultado
-	-	-	satisfatório
+	-	-	satisfatório
+	-	+	insatisfatório
+	+	-	insatisfatório

1.5. ESPECIFICAÇÃO

As amostras em teste não devem apresentar crescimento bacteriano ou fungico.

2. PROVA DE PUREZA (PM.2)

2.1. CONTROLE MICROSCÓPICO (MÉTODO DE COLORAÇÃO DE GRAM)

2.1.1. MATERIAL

- Amostra a testar
- Solução de Cristal Violeta
- Solução de Lugol
- Solução de Fucsina ou Safranina
- Álcool a 95°
- Lâmina de vidro para microscopia
- Bico de Bunsen
- Microscópio
- Cuba para descarte de material

2.1.2. PROCEDIMENTO

- Fazer esfregaço da amostra a testar sobre a lâmina de vidro.
- Fixar o esfregaço com calor.
- Corar 1 minuto com solução de Cristal Violeta.
- Escorrer o corante e cobrir durante 1 minuto com, solução de Lugol.
- Descorar com álcool a 95° por aproximadamente 30 segundos.
- Lavar com água corrente.
- Corar 1 minuto com solução de Fucsina ou Safranina.
- Lavar com água corrente.
- Secar com calor.
- Observar em microscópio com objetiva de Imersão (100).

2.1.3. RESULTADO

As bactérias Gram Negativas se apresentam vermelhas (fucsina), ao passo que as Gram Positivas se apresentam roxas.

2.2. PROVA DE AUSÊNCIA DE MICROORGANISMOS CONTAMINANTES

2.2.1. COMPONENTE PERTUSSIS

2.2.2. MATERIAL

- Amostra a testar
- Placas de Petri com Ágar Bordet-Gengou Suplementado com 25% de sangue de carneiro defibrinado.
- Estufa a 35°C
- Gabinete de Biossegurança Classe II B
- Microscópio
- Cuba para descarte de material

2.2.2.3. PROCEDIMENTO

- Inocular 0,1 ml da amostra a testar em placas de Petri com Ágar Bordet-Gengou Sangue.
- Incubar à 35°C por 72 horas.
- Certificar as características morfológicas das colônias.
- Fazer esfregaço das colônias, corar pelo método de Gram e observar em microscópio.

2.2.2.4. RESULTADO

As características morfológicas das colônias devem corresponder às descritas para *Bordetella pertussis*. Somente devem aparecer no exame microscópico cocobacilos Gram Negativos.

2.3. COMPONENTE DIFTÉRICO

2.3.1. MATERIAL

- Amostra a testar
- Placas de Petri com meio de Leoëffler
- Estufa a 37° C
- Gabinete de Biossegurança Classe II B
- Microscópio
- Cuba para descarte de material

2.3.2. PROCEDIMENTO

- Inocular 0,1 ml da amostra a testar em cada placa de Petri com Meio de Leoëffler.
- Incubar a 37°C por 24 horas.
- Certificar as características morfológicas das colônias.
- Fazer esfregaço das colônias, corar pelo método de Gram e observar em microscópio.

2.3.3. RESULTADO

- As características morfológicas das colônias devem corresponder às descritas para *Corynebacterium diphtheriae*.
- Somente deve aparecer no exame microscópico formas bacterianas Gram Positivas.

2.4. COMPONENTE TETÂNICO

2.4.1. MATERIAL

- Amostra a testar
- Placas de Petri com Ágar Sangue
- Estufa a 37°C
- Gabinete de Biossegurança Classe II B
- Microscópio
- Jarra de Anaerobiose
- Cuba para descarte de material

2.4.2. PROCEDIMENTO

- Inocular 0,1 ml da amostra a testar em duas placa de Petri com Ágar Sangue.
- Incubar uma placa em Jarra de Anaerobiose e outra placa em Aerobiose a 37°C por 24 horas.
- Certificar as características morfológicas das colônias.
- Fazer esfregaços do material incubado, corar pelo método de Gram e observar em microscópio.

2.4.3. RESULTADO

- Em Aerobiose:
- A amostra não deve apresentar crescimento bacteriano na placa de Petri com Ágar Sangue.
- Em Anaerobiose:
- As características morfológicas das colônias devem corresponder às descritas para *Clostridium tetani*.

- Somente deve aparecer no exame microscópico formas bacterianas bacilos Gram Positivas.

3. PROVA DE INATIVAÇÃO BACTERIANA (*Bordetella pertussis*) (PM.3)

3.1. MATERIAL

- Amostra a testar
- Pipetas de 1,0 ml esterilizadas
- Placas de Petri com Ágar Bordet-Gengou Sangue
- Estufa a 35°C
- Gabinete de Biossegurança Classe II
- Cuba para descarte de material

3.2. PROCEDIMENTO

- Inocular 0,1 ml da amostra a testar em placas de Petri com Ágar Bordet-Gengou Sangue.
- Incubar à 35°C por 72 horas.

3.2.RESULTADO

- A amostra não deve apresentar crescimento *Bordetella pertussis*.

4. CONTROLE DE OPACIDADE (PM.4)

4.1. MATERIAL

- Amostra a testar
- Quinta Preparação de Referência de Opacidade
- Solução salina fisiológica esterilizada
- Pipetas de 1 ml, 2 ml e 5 ml esterilizadas
- Tubos de ensaio de 16 X 160 mm
- Gabinete de Biossegurança Classe II
- Cuba para descarte de material

4.2.-PROCEDIMENTO

- Colocar 1,0ml da amostra a testar em um tubo de ensaio de 16 X 160mm.
- Diluir a amostra com solução salina fisiológica até uma opacidade semelhante ao padrão.
- Comparar a Opacidade visualmente contra a Quinta Preparação de Referência de Opacidade.

4.3. RESULTADO

A Unidade de Opacidade (Uop) é expressada pela formula

$$Uop/ml = \frac{\text{volumefinal}}{\text{volumeinicial}} \times 10$$

III- PROVAS FÍSICO-QUÍMICAS

1. DETERMINAÇÃO POTENCIOMÉTRICA DO pH (PFQ.1)

A Determinação Potenciométrica do pH, é feita pela medida da diferença de potencial entre dois eletrodos adequados, imerso na solução em exame. Um deste eletrodo é sensível aos Ions hidrogênio e o outro é o eletrodo de referência, de potencial constante.

1.1. MATERIAL

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

1.2. PROCEDIMENTO

- Transferir para Béqueres de 25 ml cerca de 10 ml das soluções padrão pH 4,0, pH 7,0 e pH 9,0 e da amostra a testar.
- Calibrar o aparelho, utilizando as soluções tampão.
- Lavar o eletrodo com água bidestilada e secar suavemente com papel de filtro após cada medição.
- Determinar o pH da amostra a testar. A amostra deve estar na mesma temperatura das soluções tampão utilizadas na calibração
- Registrar os dados em protocolo.

2. DETERMINAÇÃO DE TIMEROSAL (PFQ.2)

Esta determinação tem pôr objetivo a avaliação quantitativa de timerosal, em ppm.

2.1. MÉTODO ESPECTROFOTOMÉTRICO

A concentração de timerosal (meriolate, timerosal, etil-mercúritiosalisilato) é determinada espectrofotometricamente através da absorbância do produto resultante da reação do mercúrio nele contido com a difenilcarbazona (ditizona), previamente purificada.

2.1.1. MATERIAL

- Amostra a testar
- Solução padrão de timerosal com 200 ppm
- Funis de separação de 50 ou 100 ml
- Balão volumétrico de 10 ml
- Pipeta graduada de 10 ml
- Erlenmeyer com rolha esmerilhada de 50 ml
- Cubetas de vidro ou de quartzo
- Funil de vidro
- Papel filtro
- Espectrofotômetro ou colorímetro
- Centrífuga
- Tubos de centrífuga
- Solução de ditizona em tetracloreto de carbono a 0,05% (solução estoque)
- Solução de hidróxido de amônio 0,013 M e 0,075 M
- Solução de ácido acético 15%

- Solução de ácido sulfúrico 0,25 M e 0,5 M
- Água bidestilada
- Tetracloreto de carbono p.a.
- Ditizona
- Ácido nítrico (1:3)
- Papel de alumínio

Observação: toda vidraria utilizada deve ser lavada com HNO₃ (1:3) e enxaguada com água deionizada.

2.1.2. PROCEDIMENTO

- Transferir alíquotas de 2,5, 5,0 e 7,5 ml de uma solução padrão de timerosal com 200 ppm para balões volumétricos de 10 ml e completar o volume com água bidestilada.
- Transferir, de cada solução preparada no item anterior, alíquotas de 0,5 ml para três funis de separação e, a todos, acrescentar 4,5 ml de água bidestilada e 5,0 ml de solução de ácido sulfúrico 0,5 M.
- Preparar a solução estoque de ditizona em tetracloreto de carbono.
- Diluir a 1:50 a solução-estoque de ditizona.
- Adicionar 15 ml de solução extratora de ditizona a cada um dos funis de separação e agitar por 5 minutos. Proteger da luz, recobrimo os funis com papel de alumínio.
- Recolher a fase orgânica, e lavá-la primeiramente com 10 ml de solução de hidróxido de amônio 0,013 M e em seguida com 10 ml de solução de ácido acético 15%. Agitar ao final de cada lavagem.
- Filtrar a fase orgânica através de papel filtro, caso ocorra opalescência.
- Determinar a absorbância do filtrado a 480 nm. Estas leituras correspondem às soluções de timerosal, de concentração 50, 100 e 150 ppm.
- Tratar, de maneira similar, duas alíquotas da amostra a testar. Se necessário, a separação das fases deve ser feita por centrifugação.
- Fazer um ensaio em branco.
- Determinar a concentração de timerosal das amostras por interpolação gráfica ou regressão linear.

2.1.2.1 PREPARO DA SOLUÇÃO ESTOQUE DE DITIZONA

- Dissolver cerca de 0,1g de ditizona em 150 ml de tetracloreto de carbono, com agitação, por um período de 4 a 6 horas, protegendo da luz.
- Filtrar a solução em funil de separação de 500 ml e extrair, com porções de 50 ml de solução de hidróxido de amônia a 0,075 M a fase orgânica. Este procedimento deverá ser repetido até que a solução amoniacal deixe a fase orgânica com coloração amarelo alaranjada.
- Juntar os extratos aquosos em funil de separação de 1000 ml e extrair a fase orgânica com 02 (duas) porções de 2 ml de tetracloreto de carbono, desprezando-as.
- Adicionar 200 ml de tetracloreto de carbono a fase aquosa, e acidificar com 10 ml de ácido sulfúrico a 0,5 M.
- Recolher a fase orgânica e guardar em frasco âmbar contendo 10 ml de água deionizada e 1 ml de ácido sulfúrico a 0,5 M.

2.2. MÉTODO POLAROGRAFICO

2.2.1. MATERIAL

- Amostra a testar
- Polarógrafo
- Eletrólito suporte concentrado (KCl 2M; HCl 0.2 M; Triton X 100 a 0,004%)
- Solução estoque de timerosal com 200 ppm
- Balão volumétrico de 10 ml e 20 ml
- Pipetas graduadas de 5 ml e 10 ml
- Água bidestilada

2.2.2. PROCEDIMENTO

2.2.2.1. PREPARAÇÃO DO BRANCO E DOS PADRÕES DE TIMEROSAL

A preparação dos padrões de timerosal deve realizar-se imediatamente antes de seu uso.

- Preparação do branco
- Transferir 5 ml da solução de eletrólito suporte concentrada para balão volumétrico de 10 ml e completar o volume com água bidestilada.
- Preparação do Padrão de Timerosal com 20 ppm
- Transferir 2 ml da solução estoque de timerosal, para balão volumétrico de 20 ml, adicionar 10 ml do eletrólito e completar o volume com água bidestilada.
- Preparação do Padrão de Timerosal com 40 ppm
- Transferir 4 ml da solução estoque de timerosal, para balão volumétrico de 20 ml, adicionar 10 ml do eletrólito e completar o volume com água bidestilada.
- Preparação de Padrão Timerosal com 100 ppm
- Transferir 10 ml da solução estoque de timerosal, para balão volumétrico de 20 ml e completar o volume com eletrólito.

2.2.2.2. CURVA DE CALIBRAÇÃO

- Leitura do branco
- Transferir 5 ml do branco para a célula polarográfica.
- Efetuar a análise polarográfica por pulso diferencial. A análise é efetuada utilizando os seguintes parâmetros.

Energia inicial (EI) -0,3V
 Energia final (Ef) -1,0V
 Tempo de purgação 4 minutos
 Tempo de gota 1 segundo
 Velocidade de varredura 4 mV/seg.

- Leitura dos padrões
- Efetuar a análise polarográfica, por pulso diferencial, com os padrões de timerosal de 20, 40 e 100 ppm, sob as mesmas condições do branco.
- Traçar a curva de calibração.

2.2.2.3. LEITURA DA AMOSTRA

- Transferir 5 ml da amostra a testar para balão volumétrico de 10 ml e completar o volume com eletrólito.
- Transferir 5 ml da diluição para a célula polarográfica.
- Efetuar a análise polarográfica por pulso diferencial, utilizando os mesmos parâmetros da curva de calibração.

2.3. CÁLCULOS

A concentração de timerosal é dada pela fórmula:

$$T(\text{g}\%) = 2 \times 10^{-4} \times C$$

Onde:

C = concentração analisada fornecida pela curva de calibração (microgramas/ml)

T = concentração de timerosal(g%)

Observação: O resultado deve ser expresso em ppm e registrado em protocolo.

2.3 MÉTODO DE ABSORÇÃO ATÔMICA

2.3.1 MATERIAL

- Amostra a testar
- Espectrofotômetro de absorção atômica
- Ácido nítrico concentrado p.a.
- Solução de ácido nítrico a 1,5%
- Solução padrão de titrisol a 1000 ppm
- Solução de borohidreto de sódio a 3%
- Solução de permanganato de potássio a 5%
- Balão volumétrico de 50 e 1000 ml
- Pipetas graduadas de 5 e 10 ml
- Água bidestilada

2.3.2 PROCEDIMENTO

- Transferir, quantitativamente, 1 ml da amostra a testar para um balão volumétrico de 50 ml, adicionar 0,5 ml de ácido nítrico concentrado e completar o volume, até o traço de referência, com água bidestilada.
- Preparar o branco substituindo a amostra a testar por água bidestilada e seguindo o procedimento descrito acima.
- A partir de uma solução estoque de 1000 ppm de Hg, preparar um padrão intermediário de 1 ppm de Hg e deste retirar alíquotas diferentes, de acordo com o intervalo de trabalho, transferindo-as para as células de reação contendo solução de permanganato de potássio.
- Determinar a absorbância a 253,6 nm em espectrofotômetro de absorção atômica com as seguintes especificações: Fonte de energia com lâmpada (6 mA) de cátodo ôco de mercúrio, fenda H07 e nitrogênio como gás de arraste.

3. DETERMINAÇÃO DO VOLUME MÉDIO POR AMPOLA OU FRASCO-AMPOLA (PFQ.3)

3.1 MÉTODO

- Medida direta

3.2. MATERIAL

- Amostra a testar
- Proveta de 10 ml, 25 ml, 50 ml e 100 ml
- Seringas de 2 ml, 5 ml e 10 ml
- Agulhas 40 X 1,0 mm

3.3. PROCEDIMENTOS

- Abrir, no mínimo, 10 ampolas ou 5 frascos-ampola da amostra a testar e retirar individualmente, com seringa seca o conteúdo de cada ampola ou frasco-ampola.
- Esgotar os conteúdos 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 frascos-ampola utilizados.
- Registrar os dados em protocolo.

3.4. ESPECIFICAÇÕES

- 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	2,00

4. DETERMINAÇÃO DE FORMALDEÍDO RESIDUAL (PFQ.4)

Esta determinação tem por objetivo a determinação quantitativa de formaldeído, em ppm.

4.1. MÉTODO ESPECTROFOTOMÉTRICO

4.1.1. MATERIAL

- Amostra a testar
- Espectrofotômetro, cubetas de vidro ou quartzo
- Centrifuga
- Tubo para centrifuga
- Pipetas volumétricas de 1 ml, 3 ml e 4 ml
- Tubos de ensaio
- Banho-maria
- Solução de ácido tricloroacético 2.5%
- Solução estoque de formaldeído com 100 ug/ml, titulada
- Reagente de Hantzsch
- Acetilacetona p.a
- Acetato de amônio p.a
- Ácido acético glacial p.a.
- Água bidestilada

4.1.2. PROCEDIMENTO

4.1.2.1. DESPROTEINIZAÇÃO

- Adicionar, lentamente e com agitação, a 1 ml da amostra, 3 ml de ácido tricloroacético 2.5%.
- Deixar em repouso por cinco minutos.
- Centrifugar por 10 minutos a aproximadamente 2.000xg.
- Transferir o sobrenadante para um tubo de ensaio.

4.1.2.2. PREPARAÇÃO DO BRANCO

- Colocar em um tubo de ensaio 1,0 ml de água bidestilada e adicionar 3 ml de ácido tricloroacético a 2.5%.

4.1.2.3. PREPARAÇÃO DOS PADRÕES DE FORMALDEÍDO

- Diluir a 10 ug/ml a solução estoque de formaldeído.
- Transferir 4 ml da diluição com 10 ug/ml de formaldeído para um tubo de ensaio.
- Transferir 3 ml da diluição com 10 ug/ml de formaldeído para um tubo de ensaio e completar o volume para 4 ml com água bidestilada.
- Transferir 2 ml da diluição com 10 ug/ml de formaldeído para um tubo de ensaio e completar o volume para 4 ml com água bidestilada.
- Transferir 1 ml da diluição com 10 ug/ml de formaldeído para um tubo de ensaio e completar o volume para 4 ml com água bidestilada.

4.1.2.4. TÉCNICA

- Adicionar 4 ml de reagente de Hantzsch em cada um dos tubos de ensaio.
- Colocar os tubos de ensaio em banho-maria a 58°C por cinco minutos.
- Deixá-los esfriar a temperatura ambiente.

4.1.2.5. LEITURA

- A amostra e o padrão devem ser lidos imediatamente após terem sido resfriados à temperatura ambiente para evitar mudança na coloração.
- Ler os valores de absorbância a 412 nm.
- A leitura dos padrões será utilizada para fazer a curva de calibração.
- Determinar a concentração de formaldeído residual das amostras, por interpolação gráfica ou regressão linear.
- Registrar os dados em protocolo.

Observações:

* Reagente de Hantzsch

- Dissolver 150g de acetato de amônio p.a., 3 ml de ácido acético p.a. e 2 ml de acetilacetona em um frasco de 1.000 ml, contendo 500 ml de água destilada.
- Completar o volume para 1.000 ml.
- Guardar a solução em frasco âmbar.

* A concentração de formaldeído residual deve ser expressa em ppm e os dados registrados em protocolo.

5. DETERMINAÇÃO DE ALUMÍNIO (PFQ.5)

Esta determinação tem por objetivo a avaliação quantitativa de Alumínio (Al³⁺) em mg/ml.

5.1. MÉTODO ESPECTROFOTOMÉTRICO

5.1.1. MATERIAL

- Amostra a testar
- Espectrofotômetro
- Cúbetas de vidro ou quartzo
- Pipetas graduadas de 1 ml, 2 ml e 15 ml
- Pipetador automático
- Balão Kjeldahl
- Balão volumétrico de 25 ml e 50 ml
- Ácido nítrico p.a.
- Manta de aquecimento
- Solução tampão de acetato
- Solução de ácido tioglicólico 1%
- Solução reagente aluminon
- Banho-maria
- Solução tampão de carbonato
- Capela de segurança química
- Água bidestilada
- Gelatina p.a.

5.1.2. PROCEDIMENTO

- Colocar 1 ml da amostra a testar em balão de Kjeldahl e adicionar 2 ml de ácido nítrico p.a.
- Aquecer em manta de aquecimento até que a solução fique límpida.
- Transferir a solução para um balão volumétrico de 25 ml e completar o volume com tampão acetato.
- Pipetar 2 ml desta solução e transferir para balão volumétrico de 50 ml.
- Adicionar 2 ml da solução de ácido tioglicólico 1% recém-preparada.
- Aguardar 2 minutos.
- Adicionar 15 ml da solução reagente de aluminon e aquecer em banho-maria (100°C) por 15 minutos.
- Esfriar.
- Adicionar 10 ml da solução tampão de carbonato e completar o volume com água bidestilada.
- Preparar uma solução branco contendo água bidestilada no lugar da amostra.
- Determinar a absorbância a 530 nm, do branco e da amostra.
- Determinar a concentração de Al³⁺ da amostra, por interpolação gráfica ou regressão linear.
- Registrar os dados em protocolo.

Observações:

* Preparo das soluções reagentes.

- Reagente de Aluminon
- Solução 1
- Dissolver 250g de acetato de amônio p.a. em 500 ml de água bidestilada.
- Adicionar 40 ml de ácido acético glacial, 0,5g de aluminon dissolvido em 50 ml de água bidestilada, 1,0 g de ácido benzóico p.a. dissolvido em 150 ml de 2-propanol p.a. e 225 ml de 2-propanol p.a.
- Completar o volume a 1000 ml com água bidestilada.
- Solução 2
- Dissolver 5,0 g de gelatina p.a. em 125 ml de água bidestilada quente e misturar com 250 ml de água bidestilada fria.
- Filtrar e completar a 500 ml com água bidestilada.
- Solução Final de Aluminon
- Misturar com agitação as soluções 1 e 2. A mistura deve estar completamente límpida quando fria.
- Guardar em frasco de polietileno, protegidas da luz.
- Tampão acetato
- Dissolver 27,5 g de acetato de amônio p.a. em 50 ml de água bidestilada e 0,5 ml de ácido clorídrico 25%.
- Completar a 100 ml com água bidestilada.

5.2. MÉTODO ESPECTROFOTOMÉTRICO DE ABSORÇÃO ATÔMICA

5.2.1. MATERIAL

- Amostra a testar
- Pipetas volumétricas de 2 ml e 4 ml
- Balão de Kjeldahl
- Balão volumétrico de 25 ml
- Ácido nítrico p.a.
- Manta de aquecimento
- Espectrofotômetro de absorção atômica
- Capela de segurança química
- Solução de nitrato de potássio a 100 mg/ml
- Água bidestilada

5.2.2. PROCEDIMENTO

- Pipetar 2 ml da amostra a testar em balão de Kjeldahl.
- Adicionar 4 ml de ácido nítrico p.a.
- Digerir a mistura até que a solução fique límpida.
- Transferir quantitativamente a mistura para balão volumétrico de 25 ml completando o volume com água bidestilada.
- Em paralelo, preparar uma curva de calibração padrão de alumínio com as concentrações de 20 ppm, 40 ppm, 60 ppm e 80 ppm.
- Adicionar à amostra, a curva padrão e ao branco, uma determinada quantidade de supressor de ionização, de modo a conter no final a concentração de 2000 ppm de potássio.
- Preparar uma solução branco contendo água bidestilada no lugar da amostra.
- Determinar em espectrofotômetro de absorção atômica, a concentração de Al³⁺ da amostra, com as seguintes condições:
 - comprimento de onda: 309,3 nm
 - abertura da fenda: 0,2 nm
 - corrente da lâmpada para Al: 10 mA
 - chama: óxido nítrico/acetileno

Observação: A concentração de alumínio (Al³⁺) deve ser expressa em mg/ml e registrar os dados em protocolo.

6. DETERMINAÇÃO DO NITROGÊNIO PROTEÍCO (PFQ.6)

Esta determinação tem por objetivo a avaliação quantitativa de nitrogênio protéico e do nitrogênio não protéico em mg/ml.

6.1 MÉTODO DE MICRO-KJELDHAL

6.1.1 MATERIAL

- Amostra a testar
- Manta de aquecimento para digestão, com sistema de neutralização para gases liberados
- Destilador
- Balança analítica
- Balão de Kjeldhal
- Bureta de 50 ml (1/100)
- Ácido sulfúrico concentrado 37%
- Solução de hidróxido de sódio 20%
- Solução de ácido bórico 5%
- Solução de ácido clorídrico 0,1M padronizada
- Solução indicadora mista (vermelho de metila e azul de metileno)
- Solução de ácido tricloroacético 33%
- Catalisador
- Pérolas de vidro
- Centrífuga
- Pipetador automático
- Tubos de centrífuga
- Pipetas graduadas 10 ml, 50 ml e 100 ml
- Água bidestilada

6.1.2 PROCEDIMENTO

6.1.2.1 DIGESTÃO PARA DETERMINAÇÃO DO NITROGÊNIO TOTAL

- Pipetar a amostra em balão de Kjeldhal, 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 1,0 g de catalisador.
- Digerir, à temperatura de 300°C, por 30 minutos ou até que a amostra esteja límpida e transparente.

6.1.2.2 DIGESTÃO PARA DETERMINAÇÃO DO NITROGÊNIO NÃO PROTÉICO

- Em tubo de centrífuga, adicionar 2 ml da amostra.
- Adicionar 8 ml de ácido tricloroacético 33%.
- Centrifugar a 1500xg durante 10 minutos.
- Transferir 2,5 ml do sobrenadante, para balão de Micro-Kjeldhal.
- Adicionar 10 ml de ácido sulfúrico concentrado e 1,0 g de catalisador.
- Digerir, à temperatura de 300°C, por 30 minutos ou até a amostra esteja límpida e transparente.

6.1.2.3 DESTILAÇÃO

- Levar os balões de Kjeldhal para o destilador, 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.

6.1.2.4 TITULAÇÃO

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

6.1.3 CÁLCULOS

$$\text{Nitrogênio Total} = (VA - VB) \times 0,1M \times Eqg N \times FC \times FD$$

onde:

VA = volume de HCl gasto na titulação da amostra
VB = volume de HCl gasto na titulação do branco
FC = fator de correção
FD = fator de diluição da precipitação em TCA (nitrogênio não protéico)
NITROGÊNIO PROTÉICO = N total - N não Protéico

onde: N = Nitrogênio
PROTEÍNAS(mg/ml) = Nitrogênio Protéico x 6,25

6.2 MÉTODO

- Biureto

6.2.1 MATERIAL

- Amostra a testar
- Espectrofotômetro
- Agitador de tubos
- Cubetas de vidro ou de quartzo
- Tubos de ensaio 16 X 160 mm
- Pipetas volumétricas de 1 ml e 5 ml - pró-pipetas
- Pipeta graduada de 5 ml - pró-pipeta
- Reagente de Biureto
- Solução de cloreto de sódio a 0,85%
- Solução de cloreto de sódio a 0,85%, contendo albumina bovina (4 mg/ml)

6.2.2 PROCEDIMENTO

- Transferir com o auxílio de pipeta volumétrica, 1 ml da amostra a testar um tubo de ensaio.
- Adicionar com auxílio de pipeta graduada, 4 ml de solução de cloreto de sódio a 0,85%.
- Adicionar com auxílio de pipeta volumétrica, 5 ml de reagente de biureto.
- Homogeneizar e deixar em ambiente escuro durante um período de 30 minutos.
- Preparar um branco com 5 ml de solução de cloreto de sódio 0,85% mais 5 ml de reativo de Biureto.
- Em paralelo preparar uma curva de calibração padrão com as seguintes concentrações de albumina: 0,8 mg/ml; 1,6 mg/ml; 2,4 mg/ml e 3,2 mg/ml.
- Determinar a absorbância a 545 nm

7. DETERMINAÇÃO DE CLORETO DE SÓDIO (PFQ.7)

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

7.1. MÉTODO VOLUMÉTRICO

7.1.1. MATERIAL

- Amostra a testar
- Pipetas graduadas 1 ml e 10 ml
- Pipetador automático
- Erlenmeyer de 50 ml
- Solução de ácido nítrico 0,2 M
- Água bidestilada
- Solução indicadora
- Solução de nitrato de mercúrio II 0,005M titulada
- Bureta de 50 ml (1/100)

7.1.2. PROCEDIMENTO

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

7.1.3. TITULAÇÃO

- Titular, com nitrato de mercúrio II 0,005 M, até o ponto de viragem (coloração violeta indica o ponto final).

7.1.4. CÁLCULOS

A concentração de cloreto de sódio é dada pela fórmula:

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

onde:

VA = volume de nitrato de mercúrio II, 0,005 M gasto na titulação da amostra
VB = volume de nitrato de mercúrio II, 0,005 M gasto na titulação do branco
FC = fator de correção
V = volume da amostra a testar (ml)

Observações:

Preparação das Soluções Reagentes

- Solução de Nitrato de mercúrio II, 0,005M titulada
- Dissolver 1,623 g de Nitrato de mercúrio II em 150 ml de água bidestilada.
- Adicionar 14 ml de ácido nítrico 2 M
- Completar o volume para 1.000 ml em balão volumétrico com água bidestilada.
- Titular.
- Solução de Ácido nítrico 0,2 M
- Transferir 3,5 ml de ácido nítrico p.a. para um balão volumétrico de 250 ml.
- Completar o volume com água bidestilada.
- Solução Indicadora
- Em balão volumétrico de 25 ml, dissolver 12 mg de Difenilcarbazona (DFC) e 12,5 mg de azul de bromofenol (ABF) em 15 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.
- A concentração de cloreto deverá ser expressa em ppm e registrar os dados em protocolo.

8. DETERMINAÇÃO DE SULFATO DE AMÔNIO (PFQ.8)

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

8.1. MÉTODO COLORIMÉTRICO

8.1.1. MATERIAL

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

- Água bidestilada

8.1.2. 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 (0,6.g%) para 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.

8.1.3. 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 à da solução padrão.

BIBLIOGRAFIA

1. Requirements for Diphtheria, Tetanus, Pertussis and Combined Vaccines, Technical Report series nº 800 (1990) WHO.
2. General Requirements for the Sterility of Biological Substance, Technical Report Series nº 530 (1973) WHO.
3. Biological Substances: International Standards and References reagents, Technical Report Series nº 840 (1994) WHO.
4. Code of Federal Regulations, Title 21 (1995) Food and Drugs Administration - USA
5. Good Manufacturing Practices for Biological Products, Technical Report Series nº 822 (1992) WHO.
6. Prácticas Adecuadas para la Fabricación de Productos Farmacéuticos, Serie de Informes Técnicos nº 823 (1992) OMS.
7. Farmacopeia Brasileira 4ª edição, parte I (1988)
8. Pharmacopeia USP XXIII (1994)

CERTIFICADO DE LIBERAÇÃO

Certificamos que o Lote _____, de TOXÓIDE TETÂNICO (TT) ADSORVIDO (Vacina contra Tétano) cujo número aparece nos rótulos de cada recipiente final, satisfaz todas as Normas Brasileiras vigentes, as Normas preconizadas pela OMS - Série de Informes Técnicos nº 800-Anexo 2 - 1990 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 _____, da VACINA DUPLA (DT) ADSORVIDA PARA USO INFANTIL (Vacina Contra Difteria e Tétano) cujo número aparece nos rótulos de cada recipiente final, satisfaz todas as Normas Brasileiras vigentes, as Normas preconizadas pela OMS - Série de Informes Técnicos nº 800-Anexo 2 - 1990 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 _____ da VACINA DUPLA (dT) ADSORVIDA PARA USO ADULTO (Vacina Contra Difteria e Tétano) cujo número aparece nos rótulos de cada recipiente final, satisfaz todas as Normas Brasileiras vigentes, as Normas preconizadas pela OMS - Série de Informes Técnicos nº 800-Anexo 2 - 1990 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 _____ da Vacina TRÍPLICE (DPT) ADSORVIDA (Vacina contra Tétano, Difteria e Coqueluche) cujo número aparece nos rótulos de cada recipiente final, satisfaz todas as Normas Brasileiras vigentes, as Normas preconizadas pela OMS - Série de Informes Técnicos nº 800-Anexo 2 - 1990 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 TT1/18

PROTOCOLO RESUMIDO DE TOXÓIDE TETÂNICO (VACINA) - TT (ADSORVIDA)

Número do Lote: _____

Data da Produção: / /

Número do Lote do Produto Acabado a Granel: _____

COMPOSIÇÃO	Lote nº	CONCENTRAÇÃO FINAL/DOSE
1. Anatoxina Tetânica		Lf/dose
2. Gel de Hidróxido de Alumínio		mg/dose
3. Timerosal solução a 10%:		mg/dose
4. Solução Fisiológica Tamponada pH		q.s.p (1 dose) ml

Volume total do Lote (l): _____

Volume da dose individual humana (ml): _____

Número de doses por frasco: _____

Data de início de envase: / /

Data término envase: / /

Número de ampolas/frascos envasados: _____

Número de doses envasadas: _____

Observações: _____

Prazo de Validade: _____ anos -

Até: / /

NOME E ASSINATURA DO RESPONSÁVEL PELA PRODUÇÃO DA INSTITUIÇÃO

Folha TT2/18

Produto: TOXÓIDE TETÂNICO (TT)

Lote: _____

CONTROLE E INSPEÇÃO DO PRODUTO FINAL

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: _____ Data: / /
Observações: _____

3. PROVA DE INOCUIDADE (TOXICIDADE INESPECÍFICA)

Protocolo nº _____

Método _____

Animais	Cantidade utilizada	Via inoculação	Volume inoculado
Camundongos			
Cobaías			

- Data do início do teste: / / Data do término do teste: / /
Conclusão: _____ Data: / /
- Observações: _____

Produto: TOXÓIDE TETÂNICO (TT)

Lote: _____

Folha TT3/18

CONTROLE E INSPEÇÃO DO PRODUTO FINAL

4. PROVA DE ATIVIDADE IMUNOGÊNICA

Protocolo nº _____

Método: N.I.H
- IMUNIZAÇÃO
- Data da inoculação: / /
- Número de cobaías: _____ Peso médio (g): _____
- Volume inoculado (ml): _____ Via de inoculação: _____
- Observações: _____

SANGRIA
- Data da sangria: / /
- Número de cobaías sangradas: _____ Peso médio (g): _____
- Volume da mistura de soro (ml): _____
- Observações: _____

TITULAÇÃO DO SORO Protocolo nº _____

- Método: _____
- Data de início: / / Data de término: / /
- Animais: _____ Peso médio (g): _____
- Número de animais por diluição: _____
- Toxina Tetânica padronizada Lote nº _____
- Título da toxina padronizada (L+/10): _____ Data: / /
- Soro padrão utilizado: _____ Lote nº: _____
- Diluição do soro padrão (UI/ml): _____
- Tempo de incubação: _____ minutos
- Controle de toxina padronizada: Lote nº: _____ Título: _____
- Unidades antitóxicas inoculadas por animais (UI): _____
- Tempo de observação dos animais: _____ horas
- Resultado (UI/ml): _____

Conclusão: _____ Data: / /

- Observações: _____

Produto: TOXÓIDE TETÂNICO (TT)

Lote: _____

Folha TT4/18

CONTROLE E INSPEÇÃO DO PRODUTO FINAL

5. CONTROLE DE pH

Protocolo nº _____

Método: Potenciométrico
- Resultado: _____
Conclusão: _____ Data: / /
- Observações: _____

6. CONTROLE DE TIMEROSAL

Protocolo nº _____

Método: _____
- Resultado (p.p.m): _____
Conclusão: _____ Data: / /
Observações: _____

7. CONTROLE DE ALUMÍNIO

Protocolo nº _____

Método: _____
Resultado (mg/dose): _____
Conclusão: _____ Data: / /
Observações: _____

CONTROLE E INSPEÇÃO DO PRODUTO FINAL

8. CONTROLE DE FORMALDEÍDO RESIDUAL

Protocolo nº _____

Método: _____

Resultado (p.p.m.): _____

Conclusão: _____ Data: __/__/__

Observações: _____

9. CONTROLE DO VOLUME MÉDIO

Protocolo nº _____

Método: Medida Direta

Resultado (ml/ampola ou frasco ampolas): _____

Conclusão: _____ Data: __/__/__

Observações: _____

10. INSPEÇÃO VISUAL

Protocolo nº _____

Método: Visual

Resultado: _____

Conclusão: _____ Data: __/__/__

Observações: _____

NOME/ASSINATURA DO RESPONSÁVEL PELO CONTROLE QUALIDADE

PREPARAÇÃO DO PRODUTO ACABADO A GRANEL

Lote nº _____

Data: __/__/__

Volume total (l): _____

Número de doses totais teóricas: _____

Composição do Toxóide Tetânico TT

- a) - Anatoxina tetânica:
Lote nº: _____ Volume adicionado (ml): _____
- b) - Gel de Hidróxido de Alumínio:
Lote nº: _____ Volume adicionado (ml): _____
- c) - Solução de Timerosal à 10%
Lote nº: _____ Volume adicionado (ml): _____
- d) - Solução fisiológica tamponada pH 6,4:
Lote nº: _____ Volume adicionado (l): _____

Lote de Produto Acabado a Granel fracionado em _____ Sub-lotes

Identificação do Sub-lote	Volume do Sub-Lote	Data de envase	nº de doses teóricas
1.-			
2.-			
3.-			
4.-			
5.-			
6.-			
7.-			
8.-			
9.-			
10.-			

NOME E ASSINATURA DO RESPONSÁVEL: _____

CONTROLE DO PRODUTO ACABADO A GRANEL

Lote nº _____

Data da diluição: __/__/__

Resumo dos Sub-lotes

Identificação do Sub-lote	Est	Inoc	Actv	pH	Timer s	Form l	Al
1.-							
2.-							
3.-							
4.-							
5.-							
6.-							
7.-							
8.-							
9.-							
10.-							

1. PROVA DE ESTERILIDADE BACTERIANA E FÚNGICA

Protocolos nº _____ à _____

Método: _____

Volume testado (ml): _____

Meios de cultura: meio líquido de tioglicolato lote: _____

meio líquido de caseína soja lote: _____

Data início __/__/__ Data término: __/__/__

Conclusão: _____

Observações: _____

CONTROLE DO PRODUTO ACABADO A GRANEL

Lote nº _____

2. PROVA DE INOCUIDADE (TOXICIDADE INESPECÍFICA)

Protocolos nº _____ à _____

Método: _____

Animais	Cantidade utilizada	Via inoculação	Volume inoculado
Camundongos			
Cobaías			

- Data do início do teste __/__/__ Data do término do teste __/__/__

Conclusão: _____ Data: __/__/__

- Observações: _____

3. PROVA DE ATIVIDADE IMUNOGÊNICA

Protocolo nº: _____

Método: N.I.H

- IMUNIZAÇÃO

- Data da inoculação: __/__/__

- Número de cobaías: _____ Peso médio (g): _____

- Volume inoculado (ml): _____ Via de inoculação: _____

- Observações: _____

SANGRIA

- Data da sangria: __/__/__

- Número de cobaías sangradas: _____ Peso médio (g): _____

- Volume da mistura de soro (ml): _____

- Observações: _____

TITULAÇÃO DO SORO

Protocolo nº _____

- Método: _____

- Data de início: __/__/__ Data de término: __/__/__

- Animais: _____ Peso médio (g): _____

CONTROLE DO PRODUTO ACABADO A GRANEL

Lote nº _____

- Número de animais por diluição: _____

- Toxina Tetânica padronizada Lote nº: _____

- Título da toxina padronizada (L+/10): _____ Data: __/__/__

- Soro padrão utilizado: _____ Lote nº: _____

- Diluição do soro padrão (UI/ml): _____

- Tempo de incubação: _____ minutos

- Controle de toxina padronizada: Lote nº: _____ Título: _____

- Unidades antitóxicas inoculadas por animais (UI): _____

- Tempo de observação dos animais: _____ horas

- Resultado (UI/ml): _____

Conclusão: _____ Data: __/__/__

- Observações: _____

4. CONTROLE DE pH

Protocolos nº: _____ à _____

Método: Potenciométrico

Resultado: _____

Conclusão: _____ Data: __/__/__

Observações: _____

5. CONTROLE DE TIMEROSAL

Protocolo nº: _____ à _____

Método: _____

Resultado (p.p.m) _____

Conclusão: _____ Data: __/__/__

Observações: _____

CONTROLE DO PRODUTO ACABADO A GRANEL

Lote nº _____

6. CONTROLE DE ALUMÍNIO

Protocolos nº _____ à _____

Método: _____

Resultado (mg/dose): _____

Conclusão: _____ Data: __/__/__

Observações: _____

7. CONTROLE DE FORMALDEÍDO RESIDUAL

Protocolos nº _____ à _____

Método: _____

Resultado (p.p.m): _____

Conclusão: _____ Data: __/__/__

Observações: _____

NOME E ASSINATURA DO RESPONSÁVEL PELO CONTROLE DE QUALIDADE

PROTOCOLO RESUMIDO DA PRODUÇÃO DE ANATOXINA TETÂNICA

PRODUTO ACABADO A GRANEL

Lote nº _____

A) - NÚMERO DOS LOTES DA TOXINA DESTOXIFICADA _____

Volume final da mistura a purificar(l): _____

Título (L/ml): _____ Protocolo nº: _____

B).- MÉTODO DE PURIFICAÇÃO E CONCENTRAÇÃO
Sulfato de amônio: _____ Concentração % _____ Data ____/____/____
Ultrafiltração molecular: _____ Porosidade _____ KD _____ Data ____/____/____
Cromatografia: _____ Tipo Gel _____ Data ____/____/____
Observação: _____

C).- PRODUTO CONCENTRADO E PURIFICADO
Volume total (l): _____
Filtração esterilizante: _____ Data: ____/____/____
Acondicionado: _____ frascos
Identificação dos frascos: _____
Volume dos frascos: _____
Título (Lf/ml): _____ Protocolo nº: _____
Quantidade de Lf totais: _____
Número de doses totais (____ Lf/dose): _____

NOME/ASSINATURA DO RESPONSÁVEL PELA PRODUÇÃO DE TOXÓIDE TETÂNICO:

Produto: TOXÓIDE TETÂNICO (TT) Lote: _____ Folha TT12/18

ANATOXINA TETÂNICA PRODUTO ACABADO A GRANEL
RESULTADOS DO CONTROLE DE CALIDADE INTERNO
Lote nº _____

1.- PROVA DE ESTERILIDADE BACTERIANA E FÚNGICA

Método: _____ Protocolo nº _____
Volume testado (ml): _____
Meios de cultura: Meio Líquido de Tioglicolato Lote _____
Meio Líquido de Caseína-Soja Lote _____
Data início: ____/____/____ Data término: ____/____/____
Conclusão: _____
Observações: _____

2. DETERMINAÇÃO DO LIMITE DE FLOCULAÇÃO

Método: _____ Protocolo nº _____
Resultado (Lf/ml): _____ Kf _____ min
Conclusão: _____ Data ____/____/____
Observações: _____

3. TOXICIDADE ESPECÍFICA

Método: _____ Protocolo nº _____
Animais utilizados _____ Peso médio (g) _____
Número de animais _____ Volume inoculado (ml) _____
Via de inoculação _____

Produto: TOXÓIDE TETÂNICO (TT) Lote: _____ Folha TT13/18

ANATOXINA TETÂNICA PRODUTO ACABADO A GRANEL
RESULTADOS DO CONTROLE INTERNO
Lote nº _____

Concentração da Anatoxina (Lf/ml) _____
- Data do início do teste ____/____/____ Data do término do teste ____/____/____
Conclusão: _____ Data ____/____/____
- Observações: _____

4. PROVA DE REVERSÃO DE TOXICIDADE

Método: _____ Protocolo nº _____
Concentração em Lf da Anatoxina: _____ Lf/ml
Temperatura de incubação da Anatoxina: _____ °C
Tempo de incubação da Anatoxina: _____ dias
Número de cobaias: _____ Volume inoculado (ml): _____
Via de inoculação: _____
Data início: ____/____/____ Data término: ____/____/____
Conclusão: _____
Observações: _____

5. PROVA DE ATIVIDADE IMUNOGÊNICA

Método: _____ Protocolo nº _____
A) Diluição e adsorção da Anatoxina
- Volume preparado _____ ml Concentração de Lf/ml _____
- Concentração do Hidróxido de Alumínio ou Fosfato de alumínio (mg/ml) _____

Produto: TOXÓIDE TETÂNICO (TT) Lote: _____

ANATOXINA TETÂNICA PRODUTO ACABADO A GRANEL
RESULTADOS DO CONTROLE INTERNO
Lote nº _____

B) Prova
Método: N.I.H
- IMUNIZAÇÃO
- Data da inoculação: ____/____/____
- Número de cobaias: _____ Peso médio (g): _____
- Volume inoculado (ml): _____ Via de inoculação: _____
- Observações: _____
SANGRIA
- Data da sangria: ____/____/____
- Número de cobaias sangradas: _____ Peso médio (g): _____
- Volume da mistura de soro (ml): _____
- Observações: _____
TITULAÇÃO DO SORO Protocolo nº _____
- Método: _____
- Data de início: ____/____/____ Data de término: ____/____/____
- Animais: _____ Peso médio (g): _____
- Número de animais por diluição: _____
- Toxina Tetânica padronizada Lote nº _____

- Título da toxina padronizada (L+/10): _____ Data: ____/____/____
- Soro padrão utilizado: _____ Lote nº: _____
- Diluição do soro padrão (UI/ml): _____
- Tempo de incubação: _____ minutos
- Controle de toxina padronizada: Lote nº: _____ Título: _____
- Unidades antitóxicas inoculadas por animais (UI): _____
- Tempo de observação dos animais: _____ horas
- Resultado (UI/ml): _____
Conclusão: _____ Data ____/____/____
- Observações: _____

Produto: TOXÓIDE TETÂNICO (TT) Lote: _____

ANATOXINA TETÂNICA PRODUTO ACABADO A GRANEL
RESULTADOS DO CONTROLE INTERNO
Lote nº _____

6. DETERMINAÇÃO DO PH

Método: Potenciométrico Protocolo nº _____
Resultado: _____
Conclusão: _____ Data ____/____/____
Observações: _____

7. DETERMINAÇÃO DO TEOR DE FORMALDEÍDO RESIDUAL

Método: _____ Protocolo nº _____
Resultado(p.p.m.): _____
Conclusão: _____ Data ____/____/____
Observações: _____

8. DETERMINAÇÃO DO TEOR DE TIMEROSAL

Método: _____ Protocolo nº _____
Resultado(p.p.m.): _____
Conclusão: _____ Data ____/____/____
Observações: _____

Produto: TOXÓIDE TETÂNICO (TT) Lote: _____ Folha TT16/18
ANATOXINA TETÂNICA - PRODUTO ACABADO A GRANEL
RESULTADOS DO CONTROLE INTERNO
Lote nº _____

9. DETERMINAÇÃO DO NITROGÊNIO

Método: Micro-Kjeldahl Protocolo nº _____
Nitrogênio total (mg/ml): _____
Nitrogênio protéico (mg/ml): _____
Nitrogênio não protéico (mg/ml): _____
Conclusão: _____ Data ____/____/____
Observações: _____

10. DETERMINAÇÃO DA PUREZA ANTIGÊNICA

Resultado (Lf/mg Nitrogênio protéico): _____ Protocolo nº _____
Conclusão: _____ Data ____/____/____
Observações: _____

11. DETERMINAÇÃO DO TEOR DE CLORETO DE SÓDIO

Método: _____ Protocolo nº _____
Resultado (g%): _____
Conclusão: _____ Data ____/____/____
Observações: _____

12. DETERMINAÇÃO DA CONCENTRAÇÃO DE SULFATO DE AMÔNIO

Método: _____ Protocolo nº _____
Resultado (g%): _____
Conclusão: _____ Data ____/____/____
Observações: _____

NOME/ASSINATURA DO RESPONSÁVEL PELO CONTROLE DE QUALIDADE

Produto: TOXÓIDE TETÂNICO (TT) Lote: _____

PRODUÇÃO DE ANATOXINA TETÂNICA A GRANEL
Lote nº _____

TOXINA TETÂNICA Lote nº _____

1.- PRODUÇÃO DE TOXINA

Cepa: _____ Nº do Lote semente: _____
Data da reconstituição da ampola liofilizada do Lote semente: ____/____/____
Meio de cultura: _____
Volume do meio de cultura (l): _____
Método de cultivo: _____
Data da inoculação: ____/____/____
Tipo de agitação: _____
Temperatura de incubação: _____ °C
Data de coleta: ____/____/____
Controle da Pureza Protocolo nº _____
Determinação do Limite de Floculação Protocolo nº _____
Método de filtração: _____ Data: ____/____/____
Porosidade da membrana de filtração: _____
Volume coletado (l): _____

2.- CONCENTRAÇÃO DA TOXINA

Método de concentração: _____ Membrana: _____ Kd
 Volume final do concentrado (l): _____ Data: ____/____/____
 Determinação do Limite de Floculação _____ Protocolo nº _____
 Determinação do pH _____ Protocolo nº _____
 Método de filtração: _____ Data: ____/____/____
 Porosidade da membrana de filtração estéril: _____
 Volume do filtrado estéril (ml): _____ Data ____/____/____
 Acondicionado em _____ frascos
 Identificação _____ Volume dos frascos: _____
 Título da toxina concentrada (Lf/ml): _____ Protocolo nº _____

Produto: VACINA DUPLA PARA USO INFANTIL DT Lote: _____

CONTROLE E INSPEÇÃO DO PRODUTO FINAL

1. PROVA DE IDENTIDADE Protocolo nº _____
 Método: _____
 Conclusão: _____
 Componente Diftérico _____ Data ____/____/____
 Componente Tetânico _____ Data ____/____/____
 Observações: _____

2. PROVA DE ESTERILIDADE BACTERIANA E FÚNGICA Protocolo nº: _____
 Número de ampolas/frascos testados (0,4Vn): _____
 Método: _____
 Meios de cultura: Meio Líquido de Tioglicolato Lote nº: _____
 Meio Líquido de Caseína Soja Lote nº _____
 Data início: ____/____/____ Data término: ____/____/____
 Conclusão: _____
 Observações: _____

Folha TT17/18

Produto: TOXÓIDE TETÂNICO (TT) Lote: _____

PRODUÇÃO DE ANATOXINA TETÂNICA A GRANEL

Lote nº _____
 TOXINA TETÂNICA Lote nº _____

1.- PRODUÇÃO DE TOXINA

Cepa: _____ Nº do Lote semente: _____
 Data da reconstituição da ampola liofilizada do Lote semente: ____/____/____
 Meio de cultura: _____
 Volume do meio de cultura (l): _____
 Método de cultivo: _____
 Data da inoculação: ____/____/____
 Tipo de agitação: _____
 Temperatura de incubação: _____ °C
 Data de coleta: ____/____/____
 Controle da Pureza _____ Protocolo nº _____
 Determinação do Limite de Floculação _____ Protocolo nº _____
 Método de filtração: _____ Data: ____/____/____
 Porosidade da membrana de filtração: _____
 Volume coletado (l): _____

Produto: VACINA DUPLA PARA USO INFANTIL DT Lote: _____

CONTROLE E INSPEÇÃO DO PRODUTO FINAL

3. PROVA DE INOCUIDADE (TOXICIDADE INESPECÍFICA) Protocolo nº: _____
 Método _____

Animais	Cantidad utilizada	Via inoculação	Volume inoculado
Camundongos			
Cobaías			

- Data do início do teste ____/____/____ Data do término do teste ____/____/____
 Conclusão: _____ Data ____/____/____
 Observações: _____

Folha DT3/29

2.- CONCENTRAÇÃO DA TOXINA

Método de concentração: _____ Membrana: _____ Kd
 Volume final do concentrado (l): _____ Data: ____/____/____
 Determinação do Limite de Floculação _____ Protocolo nº _____
 Determinação do pH _____ Protocolo nº _____
 Método de filtração: _____ Data: ____/____/____
 Porosidade da membrana de filtração estéril: _____
 Volume do filtrado estéril (ml): _____ Data ____/____/____
 Acondicionado em _____ frascos
 Identificação _____ Volume dos frascos: _____
 Título da toxina concentrada (Lf/ml): _____ Protocolo nº _____

Folha TT18/18

Produto: TOXÓIDE TETÂNICO (TT) Lote: _____

PRODUÇÃO DE ANATOXINA TETÂNICA A GRANEL

Lote nº _____
 TOXINA TETÂNICA Lote nº _____

3.- DESTOXIFICAÇÃO

Formaldeído: _____ % Lote nº: _____
 Bicarbonato de Sódio: _____ % Lote nº: _____
 Glicina/Lisina: _____ M Lote nº: _____
 Temperatura: _____ °C
 Data início: ____/____/____ Data término: ____/____/____

Produto: VACINA DUPLA PARA USO INFANTIL DT Lote: _____

CONTROLE E INSPEÇÃO DO PRODUTO FINAL

TITULAÇÃO DO SORO Protocolo nº _____
 Método: _____
 Data: ____/____/____
 Animais: _____ Peso médio: _____
 Número de animais por diluição: _____
 Toxina Tetânica padronizada Lote nº _____
 Título da toxina padronizada (L+/10): _____ Data: ____/____/____
 Soro padrão utilizado: _____ Lote nº _____
 Diluição do soro padrão (UI/ml): _____
 Tempo de incubação: _____ minutos
 Controle de toxina padronizada: Lote nº _____ Título: _____
 Unidades antitóxicas inoculadas por animais (UI): _____
 Tempo de observação dos animais: _____ horas
 Resultado (UI/ml): _____
 Conclusão: _____
 Observações: _____

4.2. Fração Diftérica Protocolo nº _____
 Método: N.I.H
 IMUNIZAÇÃO
 Data da inoculação: ____/____/____
 Número de cobaías: _____ Peso médio: _____
 Volume inoculado (ml): _____ Via de inoculação: _____
 SANGRIA
 Data da sangria: ____/____/____
 Número de cobaías sangradas: _____ Peso médio: _____
 Volume da mistura de soro (ml): _____
 Observações: _____

Folha DT4/29

NOME E ASSINATURA DO RESPONSÁVEL PELA PRODUÇÃO DO TOXÓIDE TETÂNICO

Folha DT1/29

PROTOCOLO RESUMIDO DE VACINA DUPLA PARA USO INFANTIL- DT

Número do Lote: _____
 Data da Produção: ____/____/____
 Número do Lote do Produto Acabado a Granel: _____

COMPOSIÇÃO	Lote nº	CONCENTRAÇÃO FINAL/DOSE
1. Anatoxina Tetânica		Lf/dose
2. Anatoxina Diftérica		Lf/dose
3. Gel de Hidróxido de Alumínio		mg/dose
4. Timerosal solução à 10%		mg/dose
5. Solução Fisiológica Tamponada pH		q.s.p (1 dose) ml

Volume total do Lote (l): _____
 Volume da dose individual humana (ml): _____
 Número de doses por frasco/ampola: _____

Data de início do Envase: _____ Data de término do envase: _____
 Número de frascos/ampolas envasados: _____
 Número de doses envasadas: _____
 Observações: _____

Prazo de Validade: _____ anos Até: ____/____/____

NOME E ASSINATURA DO RESPONSÁVEL PELA PRODUÇÃO DA INSTITUIÇÃO:

Produto: VACINA DUPLA PARA USO INFANTIL DT Lote: _____

CONTROLE E INSPEÇÃO DO PRODUTO FINAL

TITULAÇÃO DO SORO Protocolo nº _____
 Método: _____
 Data: ____/____/____
 Número de cobaías por diluição: _____ Peso médio: _____
 Toxina Diftérica padronizada Lote nº _____
 Título da toxina padronizada (L+): _____ Data: ____/____/____
 Soro padrão utilizado: _____ Lote nº _____
 Diluição do soro padrão (UI/ml): _____
 Tempo de incubação: _____ minutos
 Controle de toxina padronizada Lote nº: _____ Título: _____
 Unidades antitóxicas inoculadas por animais (UI): _____
 Tempo de observação dos animais: _____ horas

Folha DT5/29

Resultado (UI/ml): _____
 Conclusão: _____
 Observações: _____

Produto: VACINA DUPLA PARA USO INFANTIL DT Lote: _____

CONTROLE DO PRODUTO ACABADO A GRANEL

Lote nº _____

Data da diluição: ___/___/___
 Resumo dos Sub-Lotes

Identificação do Sub-lote	Est	Inoc	Actv	pH	Timer s	Form l	Al
1.-							
2.-							
3.-							
4.-							
5.-							
6.-							
7.-							
8.-							
9.-							
10.-							

5. CONTROLE DE pH

Protocolo nº _____

Método: Potenciométrico _____
 Resultado: _____
 Conclusão: _____ Data ___/___/___
 Observações: _____

Folha DT6/29

Produto: VACINA DUPLA PARA USO INFANTIL DT Lote: _____

CONTROLE E INSPEÇÃO DO PRODUTO FINAL

6. CONTROLE DE TIMEROSAL

Protocolo nº: _____

Método: _____
 Resultado: _____
 Conclusão: _____ Data ___/___/___
 Observações: _____

7. CONTROLE DE ALUMÍNIO

Protocolo nº: _____

Método: _____
 Resultado (mg/dose): _____
 Conclusão: _____ Data ___/___/___
 Observações: _____

8. CONTROLE DE FORMALDEÍDO RESIDUAL

Protocolo Nº: _____

Método: _____
 Resultado (ppm): _____
 Conclusão: _____ Data ___/___/___
 Observações: _____

Folha DT7/29

Produto: VACINA DUPLA PARA USO INFANTIL DT Lote: _____

CONTROLE E INSPEÇÃO DO PRODUTO FINAL

9. CONTROLE DO VOLUME MÉDIO

Protocolo nº _____

Método: Medida direta _____
 Resultado (ml/ampola ou frasco-ampola): _____
 Conclusão: _____ Data ___/___/___
 Observações: _____

10. INSPEÇÃO VISUAL

Protocolo nº _____

Método: Visual _____
 Resultado: _____
 Conclusão: _____ Data ___/___/___
 Observações: _____

NOME E ASSINATURA DO RESPONSÁVEL PELO CONTROLE DE QUALIDADE

Folha DT8/29

Produto: VACINA DUPLA PARA USO INFANTIL DT Lote: _____

PREPARAÇÃO DO PRODUTO ACABADO A GRANEL

Lote nº _____

Data: ___/___/___

Volume total (l): _____

Número de doses totais teóricas: _____

Composição da Vacina Dupla para uso Infantil - DT

- Anatoxina tetânica
Lote nº _____ Volume adicionado (ml): _____
- Anatoxina diftérica
Lote nº _____ Volume adicionado (ml): _____
- Gel de Hidróxido de Alumínio
Lote nº _____ Volume adicionado (ml): _____
- Solução de Timerosal à 10%
Lote nº _____ Volume adicionado (ml): _____
- Solução fisiológica tamponada pH _____
Lote nº _____ Volume adicionado (l): _____

Lote de Produto Acabado a Granel fracionado em _____ Sub-lotes

Identificação do Sub-lote	Volume do Sub-Lote	Data de envase	nº de doses teóricas
1.-			
2.-			
3.-			
4.-			
5.-			
6.-			
7.-			
8.-			
9.-			
10.-			

NOME E ASSINATURA DO RESPONSÁVEL: _____

1. PROVA DE ESTERILIDADE BACTERIANA E FÚNGICA

Protocolos nº: _____ à _____

Método: _____
 Volume Testado (ml): _____
 Meios de cultura: Meio Líquido de Tioglicolato Lote nº: _____
 Meio líquido de Caseína Soja Lote nº _____
 Data início: ___/___/___ Data término: ___/___/___
 Conclusão: _____
 Observações: _____

Folha DT10/29

Produto: VACINA DUPLA PARA USO INFANTIL DT Lote: _____

CONTROLE DO DO PRODUTO ACABADO A GRANEL

Lote nº _____

2.-PROVA DE INOCUIDADE (TOXICIDADE INESPECÍFICA)

Protocolo nº: _____

Método _____

Animais	Quantidade utilizada	Via inoculação	Volume inoculado
Camundongos			
Cobaías			

- Data do início do teste ___/___/___ Data do término do teste ___/___/___
 Conclusão: _____ Data ___/___/___
 Observações: _____

3. PROVA DE ATIVIDADE IMUNOGÊNICA

Protocolo nº _____

3.1 Fração Tetânica
 Método: N.I.H
 IMUNIZAÇÃO
 Data da inoculação: ___/___/___
 Número de cobaías: _____ Peso médio: _____
 Volume inoculado (ml): _____ Via de inoculação: _____
 SANGRIA
 Data da sangria: ___/___/___
 Número de cobaías sangradas: _____ Peso médio: _____
 Volume da mistura de soro (ml): _____
 Observações: _____

Folha DT11/29

Produto: VACINA DUPLA PARA USO INFANTIL DT Lote: _____

CONTROLE DO DO PRODUTO ACABADO A GRANEL

Lote nº _____

Protocolo nº _____

TITULAÇÃO DO SORO
 Método: _____
 Data: ___/___/___
 Animais: _____ Peso médio: _____
 Número de animais por diluição: _____
 Toxina Tetânica padronizada Lote nº _____
 Título da toxina padronizada (L+/10): _____ Data: ___/___/___
 Soro padrão utilizado: _____ Lote nº _____
 Diluição do soro padrão (UI/ml): _____
 Tempo de incubação: _____ minutos
 Controle de toxina padronizada: Lote nº _____ Título: _____
 Unidades antitóxicas inoculadas por animais (UI): _____
 Tempo de observação dos animais: _____ horas
 Resultado (UI/ml): _____
 Conclusão: _____
 Observações: _____

3.2. Fração Diftérica Protocolo nº _____

Método: N.I.H
 IMUNIZAÇÃO
 Data da inoculação: ___/___/___
 Número de cobaías: _____ Peso médio: _____
 Volume inoculado (ml): _____ Via de inoculação: _____
 SANGRIA
 Data da sangria: ___/___/___
 Número de cobaías sangradas: _____ Peso médio: _____
 Volume da mistura de soro (ml): _____
 Observações: _____

Folha DT12/29

Produto: VACINA DUPLA PARA USO INFANTIL DT Lote: _____

CONTROLE DO DO PRODUTO ACABADO A GRANEL

Lote nº _____

TITULAÇÃO DO SORO Protocolo nº _____

Método: _____
Data: ____/____/____
Número de cobaios por diluição: _____ Peso médio: _____
Toxina Diftérica padronizada Lote nº: _____
Título da toxina padronizada (L+): _____ Data: ____/____/____
Soro padrão utilizado: _____ Lote nº _____
Diluição do soro padrão (UI/ml): _____
Tempo de incubação: _____ minutos
Controle de toxina padronizada Lote nº: _____ Título: _____
Unidades antitóxicas inoculadas por animais (UI): _____
Tempo de observação dos animais: _____ horas
Resultado (UI/ml): _____
Conclusão: _____
Observações: _____

4. CONTROLE DE pH

Método: Potenciométrico _____
Resultado: _____
Conclusão: _____ Data ____/____/____
Observações: _____

5. CONTROLE DE TIMEROSAL

Método: _____
Resultado: _____
Conclusão: _____ Data ____/____/____
Observações: _____

Produto: VACINA DUPLA PARA USO INFANTIL DT Lote: _____

CONTROLE DO DO PRODUTO ACABADO A GRANEL

6. CONTROLE DE ALUMÍNIO

Método: _____
Resultado (mg/dose): _____
Conclusão: _____ Data ____/____/____
Observações: _____

7. CONTROLE DE FORMALDEÍDO RESIDUAL

Método: _____
Resultado: _____
Conclusão: _____ Data ____/____/____
Observações: _____

NOME E ASSINATURA DO RESPONSÁVEL PELO CONTROLE DE QUALIDADE

Produto: VACINA DUPLA PARA USO INFANTIL DT Lote: _____

PROTOCOLO RESUMIDO DA PRODUÇÃO DE ANATOXINA TETÂNICA PRODUTO ACABADO A GRANEL

A) - NÚMERO DOS LOTES DA TOXINA TETÂNICA DESTOXIFICADA: _____

Volume final da mistura a purificar (l): _____
Título (Lf/ml): _____ Protocolo nº: _____

B) - MÉTODO DE PURIFICAÇÃO E CONCENTRAÇÃO
Sulfato de amônia: _____ Concentração % _____ Data ____/____/____
Ultrafiltração molecular: _____ Porosidade Kd _____ Data ____/____/____
Cromatografia: _____ Tipo Gel _____ Data ____/____/____
Observação: _____

C) - PRODUTO CONCENTRADO E PURIFICADO

Volume total (l): _____
Filtração esterilizante: _____ Data: ____/____/____
Acondicionado: _____ frascos
Identificação dos frascos: _____
Volume dos frascos: _____
Título (Lf/ml): _____ Protocolo nº: _____
Quantidade de Lf totais: _____
Número de doses totais (): _____

NOME E ASSINATURA DO RESPONSÁVEL PELA PRODUÇÃO DE TOXÓIDE TETÂNICO

Produto: VACINA DUPLA PARA USO INFANTIL DT Lote: _____

ANATOXINA TETÂNICA PRODUTO ACABADO A GRANEL RESULTADOS DO CONTROLE INTERNO

1.- PROVA DE ESTERILIDADE BACTERIANA E FÚNGICA

Método: _____
Volume testado (ml): _____
Meios de cultura: Meio Líquido de Tioglicolato Lote _____
Meio Líquido de Caseína-Soja Lote _____

Data início: ____/____/____ Data término: ____/____/____
Conclusão: _____
Observações: _____

2. DETERMINAÇÃO DO LIMITE DE FLOCULAÇÃO

Método: _____
Resultado (Lf/ml): _____ Kf _____ min
Conclusão: _____ Data ____/____/____
Observações: _____

3. TOXICIDADE ESPECÍFICA

Método _____
Animais utilizados _____ Peso médio (g) _____
Número de animais _____ Volume inoculado (ml) _____
Via de inoculação _____

Produto: VACINA DUPLA PARA USO INFANTIL DT Lote: _____

ANATOXINA TETÂNICA PRODUTO ACABADO A GRANEL RESULTADOS DO CONTROLE INTERNO

Lote nº _____
Concentração da Anatoxina (Lf/ml) _____
- Data do início do teste ____/____/____ Data do término do teste ____/____/____
Conclusão: _____ Data ____/____/____
Observações: _____

4. PROVA DE REVERSÃO DE TOXICIDADE

Método _____
Concentração em Lf da Anatoxina: _____ Lf/ml
Temperatura de incubação da Anatoxina: _____ °C
Tempo de incubação da Anatoxina: _____ dias
Número de cobaios: _____ Volume inoculado (ml): _____
Via de inoculação: _____
Data início: ____/____/____ Data término: ____/____/____
Conclusão: _____
Observações: _____

5. PROVA DE ATIVIDADE IMUNOGÊNICA

A) Diluição e adsorção da Anatoxina
- Volume preparado _____ ml Concentração de Lf/ml _____
- Concentração do Hidróxido de Alumínio ou Fosfato de alumínio (mg/ml) _____

Produto: VACINA DUPLA PARA USO INFANTIL DT Lote: _____

ANATOXINA TETÂNICA PRODUTO ACABADO A GRANEL RESULTADOS DO CONTROLE INTERNO

Lote nº _____
B) Prova
Método: N.I.H
- IMUNIZAÇÃO
- Data da inoculação: ____/____/____
- Número de cobaios: _____ Peso médio (g): _____
- Volume inoculado (ml): _____ Via de inoculação: _____
- Observações: _____
SANGRIA
- Data da sangria: ____/____/____
- Número de cobais sangradas: _____ Peso médio (g): _____
- Volume da mistura de soro (ml): _____
- Observações: _____
TITULAÇÃO DO SORO
Protocolo nº _____
- Método: _____
- Data de início: ____/____/____ Data de término: ____/____/____
- Animais: _____ Peso médio (g): _____
- Número de animais por diluição: _____
- Toxina Tetânica padronizada Lote nº _____
- Título da toxina padronizada (L+/10): _____ Data: ____/____/____
- Soro padrão utilizado: _____ Lote nº: _____
- Diluição do soro padrão (UI/ml): _____
- Tempo de incubação: _____ minutos
- Controle de toxina padronizada: Lote nº: _____ Título: _____
- Unidades antitóxicas inoculadas por animais (UI): _____
- Tempo de observação dos animais: _____ horas
- Resultado (UI/ml): _____
Conclusão: _____ Data ____/____/____
- Observações: _____

Produto: VACINA DUPLA PARA USO INFANTIL DT Lote: _____

ANATOXINA TETÂNICA PRODUTO ACABADO A GRANEL RESULTADOS DO CONTROLE INTERNO

6. DETERMINAÇÃO DO PH

Método: Potenciométrico _____
Resultado: _____
Conclusão: _____ Data ____/____/____
Observações: _____

7. DETERMINAÇÃO DO TEOR DE FORMALDEÍDO RESIDUAL

Método: _____
Resultado (p.p.m): _____
Conclusão: _____ Data ____/____/____
Observações: _____

Método: _____
 Resultado(p.p.m.): _____
 Conclusão: _____ Data / /
 Observações: _____

Folha DT19/29

Produto: VACINA DUPLA PARA USO INFANTIL DT Lote: _____
 ANATOXINA TETÂNICA - PRODUTO ACABADO A GRANEL
 RESULTADOS DO CONTROLE INTERNO
 Lote nº _____

9. DETERMINAÇÃO DO NITROGÊNIO

Protocolo nº _____

Método: Micro-Kjeldahl _____
 Nitrogênio total (mg/ml): _____
 Nitrogênio protéico (mg/ml): _____
 Nitrogênio não protéico (mg/ml): _____
 Conclusão: _____ Data / /
 Observações: _____

10. DETERMINAÇÃO DA PUREZA ANTIGÊNICA

Protocolo nº _____

Resultado (Lf/mg Nitrogênio protéico): _____
 Conclusão: _____ Data / /
 Observações: _____

11. DETERMINAÇÃO DO TEOR DE CLORETO DE SÓDIO

Protocolo nº _____

Método: _____
 Resultado (g%): _____
 Conclusão: _____ Data / /
 Observações: _____

12. DETERMINAÇÃO DA CONCENTRAÇÃO DE SULFATO DE AMÔNIO

Protocolo nº _____

Método: _____
 Resultado (g%): _____
 Conclusão: _____ Data / /
 Observações: _____

NOME/ASSINATURA DO RESPONSÁVEL PELO CONTROLE DE QUALIDADE

Folha TT20/29

Produto: VACINA DUPLA PARA USO INFANTIL DT Lote: _____

PRODUÇÃO DE ANATOXINA TETÂNICA A GRANEL
 Lote nº _____

TOXINA TETÂNICA Lote nº _____

1.- PRODUÇÃO DE TOXINA

Cepa: _____ Nº do Lote semente: _____
 Data da reconstituição da ampola liofilizada do Lote semente: / /
 Meio de cultura: _____
 Volume do meio de cultura (l): _____
 Método de cultivo: _____
 Data da inoculação: / /
 Tipo de agitação: _____
 Temperatura de incubação: °C
 Data de coleta: / /
 Controle da Pureza _____ Protocolo nº _____
 Determinação do Limite de Floculação _____ Protocolo nº _____
 Método de filtração: _____ Data: / /
 Porosidade da membrana de filtração: _____
 Volume coletado (l): _____

2.- CONCENTRAÇÃO DA TOXINA

Método de concentração: _____ Membrana: _____ Kd
 Volume final do concentrado (l): _____ Data: / /
 Determinação do Limite de Floculação _____ Protocolo nº _____
 Determinação do pH _____ Protocolo nº _____
 Método de filtração: _____ Data: / /
 Porosidade da membrana de filtração estéril: _____
 Volume do filtrado estéril (ml): _____ Data / /
 Acondicionado em _____ frascos
 Identificação _____ Volume dos frascos: _____
 Título da toxina concentrada (Lf/ml): _____ Protocolo nº _____

Folha DT21/29

Produto: VACINA DUPLA PARA USO INFANTIL DT Lote: _____
 PRODUÇÃO DE ANATOXINA TETÂNICA A GRANEL
 Lote nº _____

TOXINA TETÂNICA Lote nº _____

3.- DESTOXIFICAÇÃO

Formaldeído: _____ % Lote nº: _____
 Bicarbonato de Sódio: _____ % Lote nº: _____
 Glicina/Lisina: _____ M Lote nº: _____
 Temperatura: _____ °C
 Data início: / / Data término: / /

NOME E ASSINATURA DO RESPONSÁVEL PELA PRODUÇÃO DO TOXÓIDE TETÂNICO

Produto: VACINA DUPLA PARA USO INFANTIL DT Lote: _____

PROCOLO RESUMIDO DA PRODUÇÃO DE ANATOXINA DIFÉTERICA
 PRODUTO ACABADO A GRANEL
 Lote nº _____

A) - NÚMERO DOS LOTES DA TOXINA DIFÉTERICA DESTOXIFICADA: _____

Volume final da mistura a purificar (l): _____
 Título (Lf/ml): _____ Protocolo nº: _____

B) - MÉTODO DE PURIFICAÇÃO E CONCENTRAÇÃO

Sulfato de amônia: _____ Concentração % _____ Data / /
 Ultrafiltração molecular: _____ Porosidade _____ Kd _____ Data / /
 Cromatografia: _____ Tipo Gel _____ Data / /
 Observação: _____

C) - PRODUTO CONCENTRADO E PURIFICADO

Volume total (l): _____
 Filtração esterilizante: _____ Data: / /
 Acondicionado: _____ frascos
 Identificação dos frascos: _____
 Volume dos frascos: _____
 Título (Lf/ml): _____ Protocolo nº: _____
 Quantidade de Lf totais: _____
 Número de doses totais (): _____

NOME E ASSINATURA DO RESPONSÁVEL PELA PRODUÇÃO DE TOXÓIDE TETÂNICO

Folha DT23/29

Produto: VACINA DUPLA PARA USO INFANTIL DT Lote: _____

ANATOXINA DIFÉTERICA PRODUTO ACABADO A GRANEL
 RESULTADOS DO CONTROLE INTERNO
 Lote nº _____

1.- PROVA DE ESTERILIDADE BACTERIANA E FÚNGICA

Protocolo nº _____

Método: _____
 Volume testado (ml): _____
 Meios de cultura: Meio Líquido de Tioglicolato Lote _____
 Meio Líquido de Caseína-Soja Lote _____
 Data início: / / Data término: / /
 Conclusão: _____
 Observações: _____

2. DETERMINAÇÃO DO LIMITE DE FLOCULAÇÃO

Protocolo nº _____

Método: _____
 Resultado (Lf/ml): _____ Kf _____ min
 Conclusão: _____ Data / /
 Observações: _____

3. TOXICIDADE ESPECÍFICA

Protocolo nº _____

Método _____
 Animais utilizados _____ Peso médio (g) _____
 Número de animais _____ Volume inoculado (ml) _____
 Via de inoculação _____

Folha DT24/29

Produto: VACINA DUPLA PARA USO INFANTIL DT Lote: _____

ANATOXINA DIFÉTERICA PRODUTO ACABADO A GRANEL
 RESULTADOS DO CONTROLE INTERNO
 Lote nº _____

Concentração da Anatoxina (Lf/ml) _____
 Data do início do teste / / Data do término do teste / /
 Conclusão: _____ Data / /
 Observações: _____

4. PROVA DE REVERSÃO DE TOXICIDADE

Protocolo nº _____

Método: _____
 Concentração em Lf da Anatoxina: _____ Lf/ml
 Temperatura de incubação da Anatoxina: _____ °C
 Tempo de incubação da Anatoxina: _____ dias
 Número de cobaias: _____ Volume inoculado (ml): _____
 Via de inoculação: _____
 Data início: / / Data término: / /
 Conclusão: _____
 Observações: _____

5. PROVA DE ATIVIDADE IMUNOGÊNICA

Protocolo nº _____

A) Diluição e adsorção da Anatoxina
 - Volume preparado _____ ml Concentração de Lf/ml _____
 - Concentração do Hidróxido de Alumínio ou Fosfato de alumínio (mg/ml) _____

Folha DT25/29

Produto: VACINA DUPLA PARA USO INFANTIL DT Lote: _____

ANATOXINA DIFÉTERICA PRODUTO ACABADO A GRANEL
 RESULTADOS DO CONTROLE INTERNO
 Lote nº _____

B) Prova
 Método: N.I.H

- IMUNIZAÇÃO
 - Data da inoculação: ___/___/___
 - Número de cobaias: _____ Peso médio (g): _____
 - Volume inoculado (ml): _____ Via de inoculação: _____
 - Observações: _____
SANGRIA
 - Data da sangria: ___/___/___
 - Número de cobaias sangradas: _____ Peso médio (g): _____
 - Volume da mistura de soro (ml): _____
 - Observações: _____
TITULAÇÃO DO SORO Protocolo nº _____
 - Método: _____
 - Data de início: ___/___/___ Data de término: ___/___/___
 - Animais: _____ Peso médio (g): _____
 - Número de animais por diluição: _____
 - Toxina Tetânica padronizada Lote nº _____
 - Título da toxina padronizada (L+/10): _____ Data: ___/___/___
 - Soro padrão utilizado: _____ Lote nº: _____
 - Diluição do soro padrão (UI/ml): _____
 - Tempo de incubação: _____ minutos
 - Controle de toxina padronizada: Lote nº: _____ Título: _____
 - Unidades antitóxicas inoculadas por animais (UI): _____
 - Tempo de observação dos animais: _____ horas
 - Resultado (UI/ml): _____
 Conclusão: _____ Data ___/___/___
 - Observações: _____

Folha DT26/29

Produto: VACINA DUPLA PARA USO INFANTIL DT Lote: _____
 ANATOXINA DIFTÉRICA PRODUTO ACABADO A GRANEL
 RESULTADOS DO CONTROLE INTERNO
 Lote nº _____

6. DETERMINAÇÃO DO PH Protocolo nº _____
 Método: Potenciométrico
 Resultado: _____
 Conclusão: _____ Data ___/___/___
 Observações: _____

7. DETERMINAÇÃO DO TEOR DE FORMALDEÍDO RESIDUAL Protocolo nº: _____
 Método: _____
 Resultado(p.p.m.): _____
 Conclusão: _____ Data ___/___/___
 Observações: _____

8. DETERMINAÇÃO DO TEOR DE TIMEROSAL Protocolo nº _____
 Método: _____
 Resultado(p.p.m.): _____
 Conclusão: _____ Data ___/___/___
 Observações: _____

Folha DT27/29

Produto: VACINA DUPLA PARA USO INFANTIL DT Lote: _____
 ANATOXINA DIFTÉRICA PRODUTO ACABADO A GRANEL
 RESULTADOS DO CONTROLE INTERNO
 Lote nº _____

9. DETERMINAÇÃO DO NITROGÊNIO Protocolo nº: _____
 Método: Micro-Kjeldahl
 Nitrogênio total (mg/ml): _____
 Nitrogênio protéico (mg/ml): _____
 Nitrogênio não protéico (mg/ml): _____
 Conclusão: _____ Data ___/___/___
 Observações: _____

10. DETERMINAÇÃO DA PUREZA ANTIGÊNICA Protocolo nº _____
 Resultado (Lf/mg Nitrogênio protéico): _____
 Conclusão: _____ Data ___/___/___
 Observações: _____

11. DETERMINAÇÃO DO TEOR DE CLORETO DE SÓDIO Protocolo nº: _____
 Método: _____
 Resultado (g%): _____
 Conclusão: _____ Data ___/___/___
 Observações: _____

12. DETERMINAÇÃO DA CONCENTRAÇÃO DE SULFATO DE AMÔNIO Protocolo nº _____
 Método: _____
 Resultado (g%): _____
 Conclusão: _____ Data ___/___/___
 Observações: _____

NOME/ASSINATURA DO RESPONSÁVEL PELO CONTROLE DE QUALIDADE

 Produto: VACINA DUPLA PARA USO INFANTIL DT Lote: _____
 PRODUÇÃO DE ANATOXINA DIFTÉRICA A GRANEL
 Lote nº _____
 TOXINA DIFTÉRICA Lote nº _____

1.- PRODUÇÃO DE TOXINA
 Cepa: _____ Nº do Lote semente: _____
 Data da reconstituição da ampola liofilizada do Lote semente: ___/___/___
 Meio de cultura: _____

Volume do meio de cultura (l): _____
 Método de cultivo: _____
 Data da inoculação: ___/___/___
 Tipo de agitação: _____
 Temperatura de incubação: _____ °C
 Data de coleta: ___/___/___
 Controle da Pureza _____ Protocolo nº _____
 Determinação do Limite de Floculação _____ Protocolo nº _____
 Método de filtração: _____ Data: ___/___/___
 Porosidade da membrana de filtração: _____
 Volume coletado (l): _____

2.- CONCENTRAÇÃO DA TOXINA
 Método de concentração: _____ Membrana: _____ Kd
 Volume final do concentrado (l): _____ Data: ___/___/___
 Determinação do Limite de Floculação _____ Protocolo nº _____
 Determinação do pH _____ Protocolo nº _____
 Método de filtração: _____ Data: ___/___/___
 Porosidade da membrana de filtração estéril: _____
 Volume do filtrado estéril (ml): _____ Data ___/___/___
 Acondicionado em _____ frascos
 Identificação _____ Volume dos frascos: _____
 Título da toxina concentrada (Lf/ml): _____ Protocolo nº _____

Folha DT29/29

Produto: VACINA DUPLA PARA USO INFANTIL DT Lote: _____
 PRODUÇÃO DE ANATOXINA DIFTÉRICA A GRANEL
 Lote nº _____
 TOXINA DIFTÉRICA Lote nº _____

3.- DESTOXIFICAÇÃO
 Formaldeído: _____ % Lote nº: _____
 Bicarbonato de Sódio: _____ % Lote nº: _____
 Glicina/Lisina: _____ M Lote nº: _____
 Temperatura: _____ °C
 Data início: ___/___/___ Data término: ___/___/___

NOME E ASSINATURA DO RESPONSÁVEL PELA PRODUÇÃO DO TOXÓIDE TETÂNICO

Folha dT1/29

PROTOCOLO RESUMIDO DE VACINA DUPLA PARA USO ADULTO- dT

Número do Lote: _____
 Data da Produção: ___/___/___
 Número do Lote do Produto Acabado a Granel: _____

COMPOSIÇÃO	Lote nº	CONCENTRAÇÃO FINAL/DOSE
1. Anatoxina Tetânica		Lf/dose
2. Anatoxina Diftérica		Lf/dose
3. Gel de Hidróxido de Alumínio		mg/dose
4. Timerosal solução à 10%		mg/dose
5. Solução Fisiológica Tamponada pH		q.s.p (1 dose) ml

Volume total do Lote (l): _____
 Volume da dose individual humana (ml): _____
 Número de doses por frasco/ampola: _____

Data de início do Envase: _____ Data de término do envase: _____
 Número de frascos/ampolas envasados: _____
 Número de doses envasadas: _____
 Observações: _____

Prazo de Validade: _____ anos Até: ___/___/___

NOME E ASSINATURA DO RESPONSÁVEL PELA PRODUÇÃO DA INSTITUIÇÃO:

Folha dT2/29

Produto: VACINA DUPLA PARA USO ADULTO dT Lote: _____
 CONTROLE E INSPEÇÃO DO PRODUTO FINAL

1. PROVA DE IDENTIDADE Protocolo nº _____
 Método: _____
 Conclusão: _____
 Componente Diftérico _____ Data ___/___/___
 Componente Tetânico _____ Data ___/___/___
 Observações: _____

2. 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: _____

CONTROLE E INSPEÇÃO DO PRODUTO FINAL

3. PROVA DE INOCUIDADE (TOXICIDADE INESPECÍFICA)

Método _____ Protocolo nº: _____

Animais	Cantidad utilizada	Via inoculação	Volume inoculado
Camundongos			
Cobaias			

- Data do início do teste: ___/___/___ Data do término do teste: ___/___/___
 Conclusão: _____ Data: ___/___/___
 Observações: _____

4. PROVA DE ATIVIDADE IMUNOGÊNICA

4.1 Fração Tetânica Protocolo nº _____
 Método: N.I.H
 IMUNIZAÇÃO
 Data da inoculação: ___/___/___
 Número de cobaias: _____ Peso médio (g): _____
 Volume inoculado (ml): _____ Via de inoculação: _____
 SANGRIA
 Data da sangria: ___/___/___
 Número de cobaias sangradas: _____ Peso médio: _____
 Volume da mistura de soro (ml): _____
 Observações: _____

Produto: VACINA DUPLA PARA USO ADULTO dT Lote: _____

CONTROLE E INSPEÇÃO DO PRODUTO FINAL

TITULAÇÃO DO SORO Protocolo nº _____

Método: _____
 Data: ___/___/___
 Animais: _____ Peso médio: _____
 Número de animais por diluição: _____
 Toxina Tetânica padronizada Lote nº _____
 Título da toxina padronizada (L+/10): _____ Data: ___/___/___
 Soro padrão utilizado: _____ Lote nº _____
 Diluição do soro padrão (UI/ml): _____
 Tempo de incubação: _____ minutos
 Controle de toxina padronizada: Lote nº _____ Título: _____
 Unidades antitóxicas inoculadas por animais (UI): _____
 Tempo de observação dos animais: _____ horas
 Resultado (UI/ml): _____
 Conclusão: _____
 Observações: _____

4.2. Fração Difterica Protocolo nº _____
 Método: N.I.H
 IMUNIZAÇÃO
 Data da inoculação: ___/___/___
 Número de cobaias: _____ Peso médio: _____
 Volume inoculado (ml): _____ Via de inoculação: _____
 SANGRIA
 Data da sangria: ___/___/___
 Número de cobaias sangradas: _____ Peso médio: _____
 Volume da mistura de soro (ml): _____
 Observações: _____

Produto: VACINA DUPLA PARA USO ADULTO dT Lote: _____

CONTROLE E INSPEÇÃO DO PRODUTO FINAL

TITULAÇÃO DO SORO Protocolo nº _____

Método: _____
 Data: ___/___/___
 Número de cobaias por diluição: _____ Peso médio: _____
 Toxina Difterica padronizada Lote nº _____
 Título da toxina padronizada (L+): _____ Data: ___/___/___
 Soro padrão utilizado: _____ Lote nº _____
 Diluição do soro padrão (UI/ml): _____
 Tempo de incubação: _____ minutos
 Controle de toxina padronizada Lote nº _____ Título: _____
 Unidades antitóxicas inoculadas por animais (UI): _____
 Tempo de observação dos animais: _____ horas
 Resultado (UI/ml): _____
 Conclusão: _____
 Observações: _____

5. CONTROLE DE pH

Protocolo nº _____

Método: Potenciométrico _____
 Resultado: _____
 Conclusão: _____ Data: ___/___/___
 Observações: _____

Produto: VACINA DUPLA PARA USO ADULTO dT Lote: _____

CONTROLE E INSPEÇÃO DO PRODUTO FINAL

6. CONTROLE DE TIMEROSAL

Protocolo nº: _____

Método: _____
 Resultado: _____
 Conclusão: _____ Data: ___/___/___
 Observações: _____

7. CONTROLE DE ALUMÍNIO

Método _____
 Resultado (mg/dose): _____
 Conclusão: _____ Data: ___/___/___
 Observações: _____

8. CONTROLE DE FORMALDEÍDO RESIDUAL

Protocolo Nº: _____

Método: _____
 Resultado (ppm): _____
 Conclusão: _____ Data: ___/___/___
 Observações: _____

Produto: VACINA DUPLA PARA USO ADULTO dT Lote: _____

CONTROLE E INSPEÇÃO DO PRODUTO FINAL

9. CONTROLE DO VOLUME MÉDIO

Protocolo nº _____

Método: Medida direta _____
 Resultado (ml/ampola ou frasco-ampola): _____
 Conclusão: _____ Data: ___/___/___
 Observações: _____

10. INSPEÇÃO VISUAL

Protocolo nº _____

Método: Visual _____
 Resultado: _____
 Conclusão: _____ Data: ___/___/___
 Observações: _____

NOME E ASSINATURA DO RESPONSÁVEL PELO CONTROLE DE QUALIDADE

Folha dT8/29

Produto: VACINA DUPLA PARA USO ADULTO dT Lote: _____

PREPARAÇÃO DO PRODUTO ACABADO A GRANEL

Lote nº _____

Data: ___/___/___
 Volume total (l): _____
 Número de doses totais teóricas: _____

Composição da Vacina Dupla para uso Adulto - dT

- Anatoxina tetânica Lote nº _____ Volume adicionado (ml): _____
- Anatoxina difterica Lote nº _____ Volume adicionado (ml): _____
- Gel de Hidróxido de Alumínio Lote nº _____ Volume adicionado (ml): _____
- Solução de Timersal à 10% Lote nº _____ Volume adicionado (ml): _____
- Solução fisiológica tamponada pH _____ Lote nº _____ Volume adicionado (l): _____

Lote de Produto Acabado a Granel fracionado em _____ Sub-lotes

Identificação do Sub-lote	Volume do Sub-Lote	Data de envase	nº de doses teóricas
1.-			
2.-			
3.-			
4.-			
5.-			
6.-			
7.-			
8.-			
9.-			
10.-			

NOME E ASSINATURA DO RESPONSÁVEL:

Folha dT9/29

Produto: VACINA DUPLA PARA USO ADULTO dT Lote: _____

CONTROLE DO PRODUTO ACABADO A GRANEL

Lote nº _____

Data da diluição: ___/___/___

Resumo dos Sub-Lotes

Identificação do Sub-lote	Est	Inoc	Actv	pH	Timer s	Form l	Al
1.-							
2.-							
3.-							
4.-							
5.-							
6.-							
7.-							
8.-							
9.-							
10.-							

1. PROVA DE ESTERILIDADE BACTERIANA E FÚNGICA

Protocolos nº: _____ à _____

Método: _____
 Volume Testado (ml): _____
 Meios de cultura: Meio Líquido de Tioglicolato Lote nº: _____
 Meio Líquido de Caseína Soja Lote nº: _____
 Data início: ___/___/___ Data término: ___/___/___
 Conclusão: _____
 Observações: _____

CONTROLE DO DO PRODUTO ACABADO A GRANEL
Lote nº _____

2.-PROVA DE INOCUIDADE (TOXICIDADE INESPECÍFICA)

Protocolo nº: _____

Método _____

Animais	Cantidade utilizada	Via inoculação	Volume inoculado
Camundongos			
Cobaías			

- Data do início do teste: ____/____/____ Data do término do teste: ____/____/____

Conclusão: _____ Data: ____/____/____

Observações: _____

3. PROVA DE ATIVIDADE IMUNOGÊNICA

3.1 Fração Tetânica

Protocolo nº _____

Método: N.I.H
IMUNIZAÇÃO

Data da inoculação: ____/____/____

Número de cobaías: _____ Peso médio: _____

Volume inoculado (ml): _____ Via de inoculação: _____

SANGRIA

Data da sangria: ____/____/____

Número de cobaías sangradas: _____ Peso médio: _____

Volume da mistura de soro (ml): _____

Observações: _____

CONTROLE DO DO PRODUTO ACABADO A GRANEL

Lote nº _____

TITULAÇÃO DO SORO

Protocolo nº _____

Método: _____

Data: ____/____/____

Animais: _____ Peso médio: _____

Número de animais por diluição: _____

Toxina Tetânica padronizada Lote nº _____

Título da toxina padronizada (L+/10): _____ Data: ____/____/____

Soro padrão utilizado: _____ Lote nº _____

Diluição do soro padrão (UI/ml): _____

Tempo de incubação: _____ minutos

Controle de toxina padronizada: Lote nº _____ Título: _____

Unidades antitóxicas inoculadas por animais (UI): _____

Tempo de observação dos animais: _____ horas

Resultado (UI/ml): _____

Conclusão: _____

Observações: _____

3.2. Fração Difterica

Protocolo nº _____

Método: N.I.H

IMUNIZAÇÃO

Data da inoculação: ____/____/____

Número de cobaías: _____ Peso médio: _____

Volume inoculado (ml): _____ Via de inoculação: _____

SANGRIA

Data da sangria: ____/____/____

Número de cobaías sangradas: _____ Peso médio: _____

Volume da mistura de soro (ml): _____

Observações: _____

CONTROLE DO DO PRODUTO ACABADO A GRANEL

Lote nº _____

TITULAÇÃO DO SORO

Protocolo nº _____

Método: _____

Data: ____/____/____

Número de cobaías por diluição: _____ Peso médio: _____

Toxina Difterica padronizada Lote nº _____

Título da toxina padronizada (L+): _____ Data: ____/____/____

Soro padrão utilizado: _____ Lote nº _____

Diluição do soro padrão (UI/ml): _____

Tempo de incubação: _____ minutos

Controle de toxina padronizada: Lote nº _____ Título: _____

Unidades antitóxicas inoculadas por animais (UI): _____

Tempo de observação dos animais: _____ horas

Resultado (UI/ml): _____

Conclusão: _____

Observações: _____

4. CONTROLE DE pH

Protocolo nº _____

Método: Potenciométrico _____

Resultado: _____

Conclusão: _____ Data: ____/____/____

Observações: _____

5. CONTROLE DE TIMEROSAL

Protocolo nº: _____

Método: _____

Resultado: _____

Conclusão: _____ Data: ____/____/____

Observações: _____

CONTROLE DO DO PRODUTO ACABADO A GRANEL

Lote nº _____

6. CONTROLE DE ALUMÍNIO

Protocolo nº: _____

Método: _____

Resultado (mg/dose): _____

Conclusão: _____ Data: ____/____/____

Observações: _____

7. CONTROLE DE FORMALDEÍDO RESIDUAL

Protocolo nº: _____

Método: _____

Resultado: _____

Conclusão: _____ Data: ____/____/____

Observações: _____

NOME E ASSINATURA DO RESPONSÁVEL PELO CONTROLE DE QUALIDADE

PROTOCOLO RESUMIDO DA PRODUÇÃO DE ANATOXINA TETÂNICA
PRODUTO ACABADO A GRANEL

Lote nº _____

A) - NÚMERO DOS LOTES DA TOXINA TETÂNICA DESTOXIFICADA: _____

Volume final da mistura a purificar (l): _____

Título (Lf/ml): _____ Protocolo nº: _____

B) - MÉTODO DE PURIFICAÇÃO E CONCENTRAÇÃO

Sulfato de amônia: _____ Concentração: _____ % Data: ____/____/____

Ultrafiltração molecular: _____ Porosidade: _____ Kd Data: ____/____/____

Cromatografia: _____ Tipo Gel: _____ Data: ____/____/____

Observação: _____

C) - PRODUTO CONCENTRADO E PURIFICADO

Volume total (l): _____

Filtração esterilizante: _____ Data: ____/____/____

Acondicionado: _____ frascos

Identificação dos frascos: _____

Volume dos frascos: _____

Título (Lf/ml): _____ Protocolo nº: _____

Quantidade de Lf totais: _____

Número de doses totais (): _____

NOME E ASSINATURA DO RESPONSÁVEL PELA PRODUÇÃO DE TOXOÍDE TETÂNICO

ANATOXINA TETÂNICA PRODUTO ACABADO A GRANEL
RESULTADOS DO CONTROLE INTERNO

Lote nº _____

1.- PROVA DE ESTERILIDADE BACTERIANA E FÚNGICA

Protocolo nº _____

Método: _____

Volume testado (ml): _____

Meios de cultura: Meio Líquido de Tioglicolato Lote _____

Meio Líquido de Caseína-Soja Lote _____

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

Conclusão: _____

Observações: _____

2. DETERMINAÇÃO DO LIMITE DE FLOCULAÇÃO

Protocolo nº _____

Método: _____

Resultado (Lf/ml): _____ Kf _____ min

Conclusão: _____ Data: ____/____/____

Observações: _____

3. TOXICIDADE ESPECÍFICA

Protocolo nº _____

Método _____

Animais utilizados _____ Peso médio (g) _____

Número de animais _____ Volume inoculado (ml) _____

Via de inoculação _____

ANATOXINA TETÂNICA PRODUTO ACABADO A GRANEL
RESULTADOS DO CONTROLE INTERNO

Lote nº _____

Concentração da Anatoxina (Lf/ml) _____

- Data do início do teste: ____/____/____ Data do término do teste: ____/____/____

Conclusão: _____ Data: ____/____/____

Observações: _____

4. PROVA DE REVERSÃO DE TOXICIDADE

Protocolo nº _____

Método _____

Concentração em Lf da Anatoxina: _____ Lf/ml

Temperatura de incubação da Anatoxina: _____ °C

Tempo de incubação da Anatoxina: _____ dias

Número de cobaías: _____ Volume inoculado (ml): _____

Via de inoculação: _____

Data início: ___/___/___ Data término: ___/___/___
Conclusão: _____
Observações: _____

5. PROVA DE ATIVIDADE IMUNOGÊNICA

Protocolo nº: _____

A) Diluição e adsorção da Anatoxina
- Volume preparado _____ ml Concentração de Lf/ml _____
- Concentração do Hidróxido de Alumínio ou Fosfato de alumínio (mg/ml) _____

Produto: VACINA DUPLA PARA USO ADULTO dT Lote: _____

Folha dT17/29

ANATOXINA TETÂNICA PRODUTO ACABADO A GRANEL
RESULTADOS DO CONTROLE INTERNO
Lote nº _____

B) Prova
Método: N.I.H
- IMUNIZAÇÃO
- Data da inoculação: ___/___/___
- Número de cobaias: _____ Peso médio (g): _____
- Volume inoculado (ml): _____ Via de inoculação: _____
- Observações: _____

SANGRIA
- Data da sangria: ___/___/___
- Número de cobaias sangradas: _____ Peso médio (g): _____
- Volume da mistura de soro (ml): _____
- Observações: _____

TITULAÇÃO DO SORO Protocolo nº _____

- Método: _____
- Data de início: ___/___/___ Data de término: ___/___/___
- Animais: _____ Peso médio (g): _____
- Número de animais por diluição: _____
- Toxina Tetânica padronizada Lote nº _____
- Título da toxina padronizada (L+/10): _____ Data: ___/___/___
- Soro padrão utilizado: _____ Lote nº: _____
- Diluição do soro padrão (UI/ml): _____
- Tempo de incubação: _____ minutos
- Controle de toxina padronizada: Lote nº: _____ Título: _____
- Unidades antitóxicas inoculadas por animais (UI): _____
- Tempo de observação dos animais: _____ horas
- Resultado (UI/ml): _____

Conclusão: _____ Data ___/___/___
- Observações: _____

Produto: VACINA DUPLA PARA USO ADULTO dT Lote: _____

Folha dT18/29

ANATOXINA TETÂNICA PRODUTO ACABADO A GRANEL
RESULTADOS DO CONTROLE INTERNO
Lote nº _____

6. DETERMINAÇÃO DO PH

Protocolo nº _____

Método: Potenciométrico
Resultado: _____
Conclusão: _____ Data ___/___/___
Observações: _____

7. DETERMINAÇÃO DO TEOR DE FORMALDEÍDO RESIDUAL

Protocolo nº: _____

Método: _____
Resultado (p.p.m.): _____
Conclusão: _____ Data ___/___/___
Observações: _____

8. DETERMINAÇÃO DO TEOR DE TIMEROSAL

Protocolo nº _____

Método: _____
Resultado (p.p.m.): _____
Conclusão: _____ Data ___/___/___
Observações: _____

Produto: VACINA DUPLA PARA USO ADULTO dT Lote: _____
ANATOXINA TETÂNICA - PRODUTO ACABADO A GRANEL
RESULTADOS DO CONTROLE INTERNO
Lote nº _____

Folha dT19/29

9. DETERMINAÇÃO DO NITROGÊNIO

Protocolo nº: _____

Método: Micro-Kjeldahl
Nitrogênio total (mg/ml): _____
Nitrogênio protéico (mg/ml): _____
Nitrogênio não protéico (mg/ml): _____
Conclusão: _____ Data ___/___/___
Observações: _____

10. DETERMINAÇÃO DA PUREZA ANTIGÊNICA

Protocolo nº _____

Resultado (Lf/mg Nitrogênio protéico): _____
Conclusão: _____ Data ___/___/___
Observações: _____

11. DETERMINAÇÃO DO TEOR DE CLORETO DE SÓDIO

Protocolo nº: _____

Método: _____
Resultado (g%): _____
Conclusão: _____ Data ___/___/___
Observações: _____

12. DETERMINAÇÃO DA CONCENTRAÇÃO DE SULFATO DE AMÔNIO

Protocolo nº _____

Método: _____
Resultado (g%): _____
Conclusão: _____ Data ___/___/___
Observações: _____

NOME/ASSINATURA DO RESPONSÁVEL PELO CONTROLE DE QUALIDADE

Folha dT20/29

Produto: VACINA DUPLA PARA USO ADULTO dT Lote: _____

PRODUÇÃO DE ANATOXINA TETÂNICA A GRANEL
Lote nº _____

TOXINA TETÂNICA Lote nº _____

1.- PRODUÇÃO DE TOXINA

Cepa: _____ Nº do Lote semente: _____
Data da reconstituição da ampola liofilizada do Lote semente: ___/___/___
Meio de cultura: _____
Volume do meio de cultura (l): _____
Método de cultivo: _____
Data da inoculação: ___/___/___
Tipo de agitação: _____
Temperatura de incubação: _____ °C
Data de coleta: ___/___/___
Controle da Pureza _____ Protocolo nº _____
Determinação do Limite de Floculação _____ Protocolo nº _____
Método de filtração: _____ Data: ___/___/___
Porosidade da membrana de filtração: _____
Volume coletado (l): _____

2.- CONCENTRAÇÃO DA TOXINA

Método de concentração: _____ Membrana: _____ Kd
Volume final do concentrado (l): _____ Data: ___/___/___
Determinação do Limite de Floculação _____ Protocolo nº _____
Determinação do pH _____ Protocolo nº _____
Método de filtração: _____ Data: ___/___/___
Porosidade da membrana de filtração estéril: _____
Volume do filtrado estéril (ml): _____ Data ___/___/___
Acondicionado em _____ frascos
Identificação _____ Volume dos frascos: _____
Título da toxina concentrada (Lf/ml): _____ Protocolo nº _____

Folha dT2: 29

Produto: VACINA DUPLA PARA USO ADULTO dT Lote: _____
PRODUÇÃO DE ANATOXINA TETÂNICA A GRANEL
Lote nº _____

TOXINA TETÂNICA Lote nº _____

3.- DESTOXIFICAÇÃO

Formaldeído: _____ % Lote nº: _____
Bicarbonato de Sódio: _____ % Lote nº: _____
Glicina/Lisina: _____ M Lote nº: _____
Temperatura: _____ °C
Data início: ___/___/___ Data término: ___/___/___

NOME E ASSINATURA DO RESPONSÁVEL PELA PRODUÇÃO DO TOXÓIDE TETÂNICO

Folha dT22/29

Produto: VACINA DUPLA PARA USO ADULTO dT Lote: _____

PROTOCOLO RESUMIDO DA PRODUÇÃO DE ANATOXINA DIFTÉRICA
PRODUTO ACABADO A GRANEL
Lote nº _____

A) - NÚMERO DOS LOTES DA TOXINA DIFTÉRICA DESTOXIFICADA: _____

Volume final da mistura a purificar (l): _____
Título (Lf/ml): _____ Protocolo nº: _____

B) - MÉTODO DE PURIFICAÇÃO E CONCENTRAÇÃO
Sulfato de amônia: _____ Concentração _____ % Data ___/___/___
Ultrafiltração molecular: _____ Porosidade _____ Kd Data ___/___/___
Cromatografia: _____ Tipo Gel _____ Data ___/___/___
Observação: _____

C) - PRODUTO CONCENTRADO E PURIFICADO

Volume total (l): _____
Filtração esterilizante: _____ Data: ___/___/___
Acondicionado: _____ frascos
Identificação dos frascos: _____
Volume dos frascos _____
Título (Lf/ml): _____ Protocolo nº: _____
Quantidade de Lf totais: _____
Número de doses totais (_____): _____

NOME E ASSINATURA DO RESPONSÁVEL PELA PRODUÇÃO DE TOXÓIDE TETÂNICO

ANATOXINA DIFTÉRICA PRODUTO ACABADO A GRANEL
RESULTADOS DO CONTROLE INTERNO

Lote nº _____

1.- PROVA DE ESTERILIDADE BACTERIANA E FÚNGICA

Protocolo nº _____

Método : _____
 Volume testado (ml): _____
 Meios de cultura: Meio Líquido de Tioglicolato Lote _____
 Meio Líquido de Caseína-Soja Lote _____
 Data início: ____/____/____ Data término: ____/____/____
 Conclusão: _____
 Observações: _____

2. DETERMINAÇÃO DO LIMITE DE FLOCULAÇÃO

Protocolo nº _____

Método: _____
 Resultado (Lf/ml): _____ Kf _____ min
 Conclusão: _____ Data ____/____/____
 Observações: _____

3. TOXICIDADE ESPECÍFICA

Protocolo nº _____

Método _____
 Animais utilizados _____ Peso médio (g) _____
 Número de animais _____ Volume inoculado (ml) _____
 Via de inoculação _____

ANATOXINA DIFTÉRICA PRODUTO ACABADO A GRANEL
RESULTADOS DO CONTROLE INTERNO

Lote nº _____

Concentração da Anatoxina (Lf/ml) _____
 Data do início do teste ____/____/____ Data do término do teste ____/____/____
 Conclusão: _____ Data ____/____/____
 Observações: _____

4. PROVA DE REVERSÃO DE TOXICIDADE

Protocolo nº _____

Método : _____
 Concentração em Lf da Anatoxina : _____ Lf/ml
 Temperatura de incubação da Anatoxina: _____ °C
 Tempo de incubação da Anatoxina: _____ dias
 Número de cobaies: _____ Volume inoculado (ml): _____
 Via de inoculação: _____
 Data início: ____/____/____ Data término: ____/____/____
 Conclusão: _____
 Observações: _____

5. PROVA DE ATIVIDADE IMUNOGÊNICA

Protocolo nº _____

A) Diluição e adsorção da Anatoxina
 - Volume preparado _____ ml Concentração de Lf/ml _____
 - Concentração do Hidróxido de Alumínio ou Fosfato de alumínio (mg/ml) _____

ANATOXINA DIFTÉRICA PRODUTO ACABADO A GRANEL
RESULTADOS DO CONTROLE INTERNO

Lote nº _____

B) Prova
 Método: N.I.H
 - IMUNIZAÇÃO
 - Data da inoculação: ____/____/____
 - Número de cobaies: _____ Peso médio (g): _____
 - Volume inoculado (ml): _____ Via de inoculação: _____
 - Observações: _____

SANGRIA
 - Data da sangria: ____/____/____
 - Número de cobaies sangradas: _____ Peso médio (g): _____
 - Volume da mistura de soro (ml): _____
 - Observações: _____

TITULAÇÃO DO SORO Protocolo nº _____
 - Método: _____
 - Data de início: ____/____/____ Data de término: ____/____/____
 - Animais: _____ Peso médio (g): _____
 - Número de animais por diluição: _____
 - Toxina Tetânica padronizada Lote nº _____
 - Título da toxina padronizada (L+/10): _____ Data: ____/____/____
 - Soro padrão utilizado: _____ Lote nº: _____
 - Diluição do soro padrão (UI/ml): _____
 - Tempo de incubação: _____ minutos
 - Controle de toxina padronizada: Lote nº: _____ Título: _____
 - Unidades antitóxicas inoculadas por animais (UI): _____
 - Tempo de observação dos animais: _____ horas
 - Resultado (UI/ml): _____
 Conclusão: _____ Data ____/____/____
 - Observações: _____

ANATOXINA DIFTÉRICA PRODUTO ACABADO A GRANEL
RESULTADOS DO CONTROLE INTERNO

Lote nº _____

6. DETERMINAÇÃO DO PH

7. DETERMINAÇÃO DO TEOR DE FORMALDEÍDO RESIDUAL

Protocolo nº: _____

Método : _____

Resultado(p.p.m): _____

Conclusão: _____ Data ____/____/____

Observações: _____

8. DETERMINAÇÃO DO TEOR DE TIMEROSAL

Protocolo nº _____

Método : _____

Resultado(p.p.m): _____

Conclusão: _____ Data ____/____/____

Observações: _____

ANATOXINA DIFTÉRICA PRODUTO ACABADO A GRANEL
RESULTADOS DO CONTROLE INTERNO

Lote nº _____

9. DETERMINAÇÃO DO NITROGÊNIO

Protocolo nº: _____

Método :Micro-Kjeldahl _____

Nitrogênio total (mg/ml): _____

Nitrogênio protéico (mg/ml): _____

Nitrogênio não protéico (mg/ml): _____

Conclusão: _____ Data ____/____/____

Observações: _____

10. DETERMINAÇÃO DA PUREZA ANTIGÊNICA

Protocolo nº _____

Resultado (Lf/mg Nitrogênio protéico): _____

Conclusão: _____ Data ____/____/____

Observações: _____

11. DETERMINAÇÃO DO TEOR DE CLORETO DE SÓDIO

Protocolo nº: _____

Método : _____

Resultado (g%): _____

Conclusão: _____ Data ____/____/____

Observações: _____

12.DETERMINAÇÃO DA CONCENTRAÇÃO DE SULFATO DE AMÔNIO

Protocolo nº _____

Método : _____

Resultado (g%): _____

Conclusão: _____ Data ____/____/____

Observações: _____

NOME/ASSINATURA DO RESPONSÁVEL PELO CONTROLE DE QUALIDADE

PRODUÇÃO DE ANATOXINA DIFTÉRICA A GRANEL

Lote nº _____

TOXINA DIFTÉRICA Lote nº _____

1.- PRODUÇÃO DE TOXINA

Cepa: _____ Nº do Lote semente: _____

Data da reconstituição da ampola liofilizada do Lote semente: ____/____/____

Meio de cultura: _____

Volume do meio de cultura (l): _____

Método de cultivo: _____

Data da inoculação: ____/____/____

Tipo de agitação: _____

Temperatura de incubação: _____ °C

Data de coleta: ____/____/____

Controle da Pureza _____ Protocolo nº _____

Determinação do Limite de Floculação _____ Protocolo nº _____

Método de filtração: _____ Data: ____/____/____

Porosidade da membrana de filtração: _____

Volume coletado (l): _____

2.- CONCENTRAÇÃO DA TOXINA

Método de concentração: _____ Membrana: _____ Kd

Volume final do concentrado (l): _____ Data: ____/____/____

Determinação do Limite de Floculação _____ Protocolo nº _____

Determinação do pH _____ Protocolo nº _____

Método de filtração: _____ Data: ____/____/____

Porosidade da membrana de filtração estéril: _____

Volume do filtrado estéril (ml): _____ Data ____/____/____

Acondicionado em _____ frascos

Identificação _____ Volume dos frascos: _____

Título da toxina concentrada (Lf/ml): _____ Protocolo nº _____

PRODUÇÃO DE ANATOXINA DIFTÉRICA A GRANEL

Lote nº _____

TOXINA DIFTÉRICA Lote nº _____

3.- DESTOXIFICAÇÃO

Formaldeído: _____ % Lote nº: _____

Bicarbonato de Sódio: _____ % Lote nº: _____
 Glicina/Lisina: _____ M Lote nº: _____
 Temperatura: _____ °C
 Data início: ____/____/____ Data término: ____/____/____

Produto: VACINA TRÍPLICE DPT Lote: _____

NOME E ASSINATURA DO RESPONSÁVEL PELA PRODUÇÃO DO TOXÓIDE TETÂNICO

Folha DPT1/41

PROTOCOLO RESUMIDO DE VACINA TRÍPLICE - DPT

Número do Lote: _____
 Data da Produção: ____/____/____
 Número do Lote do Produto Acabado a Granel: _____

COMPOSIÇÃO	Lote nº	CONCENTRAÇÃO FINAL/DOSE
1. Anatoxina Tetânica		Lf/dose
2. Anatoxina Diftérica		Lf/dose
3. Bordetella pertussis		Uop/dose
4. Gel de Hidróxido de Alumínio		mg/dose
5. Timerosal solução a 10%:		mg/dose
6. Solução Fisiológica Tamponada pH		q.s.p (1 dose) ml

Volume total do Lote (l): _____
 Volume da dose individual humana (ml): _____
 Número de doses por frasco/ampola: _____

Data de início do Envase: _____ Data de término do envase: _____
 Número de frascos/ampolas envasados: _____
 Número de doses envasadas: _____
 Observações: _____

Prazo de Validade: _____ anos Até: ____/____/____

NOME E ASSINATURA DO RESPONSÁVEL PELA PRODUÇÃO DA INSTITUIÇÃO:

Folha DPT2/41

Produto: VACINA TRÍPLICE DPT Lote: _____

CONTROLE E INSPEÇÃO DO PRODUTO FINAL

1. PROVA DE IDENTIDADE Protocolo nº _____
 Método: _____
 Conclusão: _____
 Componente Diftérico _____ Data ____/____/____
 Componente Tetânico _____ Data ____/____/____
 Componente Pertussis _____ Data ____/____/____
 Observações: _____

2. 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: _____

Produto: VACINA TRÍPLICE DPT Lote: _____

Folha DPT3/41

CONTROLE E INSPEÇÃO DO PRODUTO FINAL

3. PROVA DE INOCUIDADE (TOXICIDADE INESPECÍFICA) Protocolo nº: _____
 Método: _____

Animais	Cantidad utilizada	Via inoculação	Volume inoculado
Camundongos			
Cobaias			

 - Data do início do teste ____/____/____ Data do término do teste ____/____/____
 Conclusão: _____
 Observações: _____

4. PROVA DE ATIVIDADE IMUNOGÊNICA Protocolo nº _____
 4.1 Fração Tetânica
 Método: N.I.H
 IMUNIZAÇÃO
 Data da inoculação: ____/____/____
 Número de cobaias: _____ Peso médio (g): _____
 Volume inoculado (ml): _____ Via de inoculação: _____
 SANGRIA
 Data da sangria: ____/____/____
 Número de cobaias sangradas: _____ Peso médio: _____
 Volume da mistura de soro (ml): _____
 Observações: _____

Folha DPT7/41

CONTROLE E INSPEÇÃO DO PRODUTO FINAL Protocolo nº _____
 TITULAÇÃO DO SORO
 Método: _____
 Data: ____/____/____
 Animais: _____ Peso médio: _____
 Número de animais por diluição: _____
 Toxina Tetânica padronizada Lote nº _____
 Título da toxina padronizada (L+/10): _____ Data: ____/____/____
 Soro padrão utilizado: _____ Lote nº _____
 Diluição do soro padrão (UI/ml): _____
 Tempo de incubação: _____ minutos
 Controle de toxina padronizada: Lote nº _____ Título: _____
 Unidades antitóxicas inoculadas por animais (UI): _____
 Tempo de observação dos animais: _____ horas
 Resultado (UI/ml): _____
 Conclusão: _____
 Observações: _____
 4.2. Fração Diftérica Protocolo nº _____
 Método: N.I.H
 IMUNIZAÇÃO
 Data da inoculação: ____/____/____
 Número de cobaios: _____ Peso médio: _____
 Volume inoculado (ml): _____ Via de inoculação: _____
 SANGRIA
 Data da sangria: ____/____/____
 Número de cobaios sangrados: _____ Peso médio: _____
 Volume da mistura de soro (ml): _____
 Observações: _____

Produto: VACINA TRÍPLICE DPT Lote: _____

Folha DPT5/41

CONTROLE E INSPEÇÃO DO PRODUTO FINAL Protocolo nº _____
 TITULAÇÃO DO SORO
 Método: _____
 Data: ____/____/____
 Número de cobaios por diluição: _____ Peso médio: _____
 Toxina Diftérica padronizada Lote nº: _____
 Título da toxina padronizada (L+): _____ Data: ____/____/____
 Soro padrão utilizado: _____ Lote nº _____
 Diluição do soro padrão (UI/ml): _____
 Tempo de incubação: _____ minutos
 Controle de toxina padronizada Lote nº: _____ Título: _____
 Unidades antitóxicas inoculadas por animais (UI): _____
 Tempo de observação dos animais: _____ horas
 Resultado (UI/ml): _____
 Conclusão: _____
 Observações: _____
 4.3. Fração Pertussis Protocolo nº _____
 Método: _____
 Linhagem dos camundongos: _____
 Sexo: _____ Peso médio: _____
 Data de imunização: _____
 Volume inoculado por camundongo (ml): _____
 Concentração da vacina em prova (UOp/ml): _____
 Número de camundongos por diluição: _____
 Vacina de referência: Lote nº _____
 Data de desafio: _____

Produto: VACINA TRÍPLICE DPT Lote: _____
 CONTROLE E INSPEÇÃO DO PRODUTO FINAL
 Cepa de desafio: _____ Lote nº _____
 DL50 da dose desafio: _____
 Nº de unidades formadoras de colônia/dose desafio: _____
 Data de término da prova: _____

Folha DPT6/41

Vacina Referência	Diluição	Nº Sobreviventes / Nº Total Animais	DE50
Lote _____			
Tubo Nº 1			
Tubo Nº 2			
Tubo Nº 3			

Vacina em Prova	Diluição	Nº Sobreviventes / Nº Total Animais	DE50
Lote _____			
Tubo Nº 1			
Tubo Nº 2			
Tubo Nº 3			

Limite do intervalo de confiança de 95%: _____ - _____
 Resultado (UI/dose): _____
 Conclusão: _____
 Observações: _____

Produto: VACINA TRÍPLICE DPT Lote: _____
 CONTROLE E INSPEÇÃO DO PRODUTO FINAL

5. TESTE DE TOXICIDADE ESPECÍFICA DA FRAÇÃO PERTUSSIS Protocolo nº _____
 Método: _____
 Animais utilizados: _____
 Volume inoculado (ml): _____ Via de inoculação: _____
 Concentração da vacina (UOp/ml): _____

Data do início: _____
 Peso total grupo controle: _____ Nº de animais: _____
 Peso total grupo teste: _____ Nº de animais: _____
 Após 72 horas Data: _____
 Peso total grupo controle: _____
 Peso total grupo teste: _____
 Data do término: _____
 Peso total grupo controle: _____ Nº de animais: _____
 Peso total grupo com vacina: _____ Nº de animais: _____
 Resultados: _____
 Conclusão: _____ Data _____
 Observações: _____

6. CONTROLE DE pH

Método : Potenciométrico _____ Protocolo nº _____
 Resultado: _____
 Conclusão: _____ Data / / _____
 Observações: _____

Folha DPT8/41

Produto: VACINA TRÍPLICE DPT Lote: _____

CONTROLE E INSPEÇÃO DO PRODUTO FINAL

7. CONTROLE DE TIMEROSAL

Método : _____ Protocolo nº: _____
 Resultado: _____
 Conclusão: _____ Data / / _____
 Observações: _____

8. CONTROLE DE ALUMÍNIO

Método _____ Protocolo nº: _____
 Resultado (mg/dose): _____
 Conclusão: _____ Data / / _____

9. CONTROLE DE FORMALDEÍDO RESIDUAL

Método: _____ Protocolo Nº: _____
 Resultado (ppm): _____
 Conclusão: _____ Data: / / _____
 Observações: _____

Folha DPT9/41

Produto: VACINA TRÍPLICE DPT Lote: _____

CONTROLE E INSPEÇÃO DO PRODUTO FINAL

10. CONTROLE DO VOLUME MÉDIO

Método : Medida direta _____ Protocolo nº _____
 Resultado (ml/ampola ou frasco-ampola): _____
 Conclusão: _____ Data / / _____
 Observações: _____

11. INSPEÇÃO VISUAL

Método: Visual _____ Protocolo nº _____
 Resultado: _____
 Conclusão: _____ Data / / _____
 Observações: _____

NOME E ASSINATURA DO RESPONSÁVEL PELO CONTROLE DE QUALIDADE

Folha DPT10/41

Produto: VACINA TRÍPLICE DPT Lote: _____
 PREPARAÇÃO DO PRODUTO ACABADO A GRANEL
 Lote nº _____

Data: / / _____
 Volume total (l): _____
 Número de doses totais teóricas: _____

Composição da Vacina TRÍPLICE - DPT

- Anatoxina tetânica
Lote nº _____ Volume adicionado (ml): _____
- Anatoxina diftérica
Lote nº _____ Volume adicionado (ml): _____
- Bordetella pertussis
Lote nº _____ Volume adicionado (ml): _____
- Gel de Hidróxido de Alumínio
Lote nº _____ Volume adicionado (ml): _____
- Solução de Timerosal à 10%
Lote nº _____ Volume adicionado (ml): _____
- Solução fisiológica tamponada pH _____
Lote nº _____ Volume adicionado (l): _____

Lote de Produto Acabado a Granel fracionado em _____ Sub-lotes

Identificação do Sub-lote	Volume do Sub-Lote	Data de envase	nº de doses teóricas
1.-			
2.-			
3.-			
4.-			
5.-			
6.-			
7.-			
8.-			
9.-			
10.-			

NOME E ASSINATURA DO RESPONSÁVEL: _____

Produto: VACINA TRÍPLICE DPT Lote: _____

CONTROLE DO PRODUTO ACABADO A GRANEL

Lote nº _____

Data da diluição: / / _____

Resumo dos Sub-Lotes

Identificação do Sub-lote	Est	Inoc	Actv	Toxc	pH	Timer s	For ml	AI
1.-								
2.-								
3.-								
4.-								
5.-								
6.-								
7.-								
8.-								
9.-								
10.-								

1. PROVA DE ESTERILIDADE BACTERIANA E FÚNGICA

Protocolos nº: _____ à _____

Método : _____
 Volume Testado (ml): _____
 Meios de cultura: Meio Líquido de Tioglicolato Lote nº: _____
 Meio líquido de Caseína Soja Lote nº _____
 Data início: / / _____ Data término: / / _____
 Conclusão: _____
 Observações: _____

Folha DPT12/41

Produto: VACINA TRÍPLICE DPT Lote: _____

CONTROLE DO DO PRODUTO ACABADO A GRANEL

Lote nº _____

2.-PROVA DE INOCUIDADE (TOXICIDADE INESPECÍFICA)

Protocolo nº: _____

Método _____

Animais	Cantidade utilizada	Via inoculação	Volume inoculado
Camundongos			
Cobaias			

- Data do início do teste / / _____ Data do término do teste / / _____
 Conclusão: _____ Data / / _____
 Observações: _____

3. PROVA DE ATIVIDADE IMUNOGÊNICA

Protocolo nº _____

3.1 Fração Tetânica
 Método : N.I,H
 IMUNIZAÇÃO
 Data da inoculação: / / _____
 Número de cobaias: _____ Peso médio: _____
 Volume inoculado (ml): _____ Via de inoculação: _____
 SANGRIA
 Data da sangria: / / _____
 Número de cobaias sangradas: _____ Peso médio: _____
 Volume da mistura de soro (ml): _____
 Observações: _____

Folha DPT13/41

Produto: VACINA TRÍPLICE DPT Lote: _____

CONTROLE DO DO PRODUTO ACABADO A GRANEL

Lote nº _____

TITULAÇÃO DO SORO

Protocolo nº _____

Método : _____
 Data: / / _____
 Animais: _____ Peso médio: _____
 Número de animais por diluição: _____
 Toxina Tetânica padronizada Lote nº _____
 Título da toxina padronizada (L+/10): _____ Data: / / _____
 Soro padrão utilizado: _____ Lote nº _____
 Diluição do soro padrão (UI/ml): _____
 Tempo de incubação: _____ minutos
 Controle de toxina padronizada: Lote nº _____ Título: _____
 Unidades antitóxicas inoculadas por animais (UI): _____
 Tempo de observação dos animais: _____ horas
 Resultado (UI/ml): _____
 Conclusão: _____
 Observações: _____
 3.2. Fração Difterica
 Método: N.I,H
 IMUNIZAÇÃO
 Data da inoculação: / / _____
 Número de cobaias: _____ Peso médio: _____
 Volume inoculado (ml): _____ Via de inoculação: _____
 SANGRIA
 Data da sangria: / / _____
 Número de cobaias sangradas: _____ Peso médio: _____
 Volume da mistura de soro (ml): _____
 Observações: _____

Folha DPT14/41

Produto: VACINA TRÍPLICE DPT Lote: _____

CONTROLE DO DO PRODUTO ACABADO A GRANEL

Lote nº _____

TITULAÇÃO DO SORO

Protocolo nº _____

Método : _____
 Data: / / _____

Número de cobaios por diluição: _____ Peso médio: _____
Toxina Difitérica padronizada Lote nº: _____
Título da toxina padronizada (L+): _____ Data: ____/____/____
Soro padrão utilizado: _____ Lote nº _____
Diluição do soro padrão (UI/ml): _____
Tempo de incubação: _____ minutos
Controle de toxina padronizada Lote nº: _____ Título: _____
Unidades antitóxicas inoculadas por animais (UI): _____
Tempo de observação dos animais: _____ horas
Resultado (UI/ml): _____

Conclusão: _____
Observações: _____

4.3. Fração Pertussis Protocolo nº _____
Método: _____
Linhagem dos camundongos: _____
Sexo: _____ Peso médio: _____
Data de imunização: _____
Volume inoculado por camundongo (ml): _____
Concentração da vacina em prova (UOp/ml): _____
Número de camundongos por diluição: _____
Vacina de referência: Lote nº _____

Folha DPT15/41

Produto: VACINA TRÍPLICE DPT Lote: _____
CONTROLE E INSPEÇÃO DO PRODUTO FINAL

Data de desafio: _____
Cepa de desafio: _____ Lote nº _____
DL50 da dose desafio: _____
Nº de unidades formadoras de colônia/dose desafio: _____
Data de término da prova: _____

Vacina Referência	Diluição	Nº Sobreviventes / Nº Total Animais	DE50
Lote _____			
Tubo Nº 1			
Tubo Nº 2			
Tubo Nº 3			

Vacina em Prova	Diluição	Nº Sobreviventes / Nº Total Animais	DE50
Lote _____			
Tubo Nº 1			
Tubo Nº 2			
Tubo Nº 3			

Limite do intervalo de confiança de 95%: _____
Resultado (UI/dose): _____

Conclusão: _____
Observações: _____

Folha DPT16/41

Produto: VACINA TRÍPLICE DPT Lote: _____
CONTROLE E INSPEÇÃO DO PRODUTO FINAL

5. TESTE DE TOXICIDADE ESPECÍFICA DA FRAÇÃO PERTUSSIS Protocolo nº _____

Método: _____
Animais utilizados: _____
Volume inoculado (ml): _____ Via de inoculação: _____
Concentração da vacina (UOp/ml): _____
Data do início: _____
Peso total grupo controle: _____ Nº de animais: _____
Peso total grupo teste: _____ Nº de animais: _____
Após 72 horas Data: _____
Peso total grupo controle: _____
Peso total grupo teste: _____
Data do término: _____
Peso total grupo controle: _____ Nº de animais: _____
Peso total grupo com vacina: _____ Nº de animais: _____
Resultados: _____
Conclusão: _____ Data _____
Observações: _____

6. CONTROLE DE pH Protocolo nº _____

Método: Potenciométrico _____
Resultado: _____
Conclusão: _____ Data ____/____/____
Observações: _____

7. CONTROLE DE TIMERSAL Protocolo nº _____

Método: _____
Resultado: _____

Folha DPT17/41

Produto: VACINA TRÍPLICE DPT Lote: _____
CONTROLE DO DO PRODUTO ACABADO A GRANEL

Lote nº _____
Conclusão: _____ Data ____/____/____
Observações: _____

8. CONTROLE DE ALUMÍNIO Protocolo nº _____

Método: _____
Resultado (mg/dose): _____
Conclusão: _____ Data ____/____/____
Observações: _____

9. CONTROLE DE FORMALDEÍDO RESIDUAL

Protocolo nº: _____

Método: _____
Resultado: _____
Conclusão: _____ Data ____/____/____

Observações: _____

NOME E ASSINATURA DO RESPONSÁVEL PELO CONTROLE DE QUALIDADE

Produto: VACINA TRÍPLICE DPT Lote: _____

Folha DPT18/41

PROTOCOLO RESUMIDO DA PRODUÇÃO DE ANATOXINA TETÂNICA
PRODUTO ACABADO A GRANEL
Lote nº _____

A) - NÚMERO DOS LOTES DA TOXINA TETÂNICA DESTOXIFICADA : _____

Volume final da mistura a purificar (l): _____
Título (Lf/ml): _____ Protocolo nº: _____

B) - MÉTODO DE PURIFICAÇÃO E CONCENTRAÇÃO
Sulfato de amônia: _____ Concentração _____ % Data ____/____/____
Ultrafiltração molecular: _____ Porosidade _____ Kd Data ____/____/____
Cromatografia: _____ Tipo Gel _____ Data ____/____/____
Observação: _____

C) - PRODUTO CONCENTRADO E PURIFICADO

Volume total (l): _____
Filtração esterilizante: _____ Data: ____/____/____
Acondicionado: _____ frascos
Identificação dos frascos: _____
Volume dos frascos _____
Título (Lf/ml): _____ Protocolo nº: _____
Quantidade de Lf totais: _____
Número de doses totais (_____): _____

NOME E ASSINATURA DO RESPONSÁVEL PELA PRODUÇÃO DE TOXÓIDE TETÂNICO

Folha DPT19/41

Produto: VACINA TRÍPLICE DPT Lote: _____

ANATOXINA TETÂNICA PRODUTO ACABADO A GRANEL
RESULTADOS DO CONTROLE INTERNO
Lote nº _____

1.- PROVA DE ESTERILIDADE BACTERIANA E FÚNGICA Protocolo nº _____

Método: _____
Volume testado (ml): _____
Meios de cultura: Meio Líquido de Tioglicolato Lote _____
Meio Líquido de Caseína-Soja Lote _____
Data início: ____/____/____ Data término: ____/____/____
Conclusão: _____
Observações: _____

2. DETERMINAÇÃO DO LIMITE DE FLOCULAÇÃO Protocolo nº _____

Método: _____
Resultado (Lf/ml): _____ Kf _____ min
Conclusão: _____ Data ____/____/____
Observações: _____

3. TOXICIDADE ESPECÍFICA Protocolo nº _____

Método _____
Animais utilizados _____ Peso médio (g) _____
Número de animais _____ Volume inoculado (ml) _____
Via de inoculação _____

Folha DPT20/41

Produto: VACINA TRÍPLICE DPT Lote: _____

ANATOXINA TETÂNICA PRODUTO ACABADO A GRANEL
RESULTADOS DO CONTROLE INTERNO
Lote nº _____

Concentração da Anatoxina (Lf/ml) _____
- Data do início do teste ____/____/____ Data do término do teste ____/____/____
Conclusão: _____ Data ____/____/____
Observações: _____

4. PROVA DE REVERSÃO DE TOXICIDADE Protocolo nº _____

Método _____
Concentração em Lf da Anatoxina: _____ Lf/ml
Temperatura de incubação da Anatoxina: _____ °C
Tempo de incubação da Anatoxina: _____ dias
Número de cobaios: _____ Volume inoculado (ml): _____
Via de inoculação: _____
Data início: ____/____/____ Data término: ____/____/____
Conclusão: _____
Observações: _____

5. PROVA DE ATIVIDADE IMUNOGÊNICA Protocolo nº _____

A) Diluição e adsorção da Anatoxina
- Volume preparado _____ ml Concentração de Lf/ml _____
- Concentração do Hidróxido de Alumínio ou Fosfato de alumínio (mg/ml) _____

ANATOXINA TETÂNICA PRODUTO ACABADO A GRANEL
RESULTADOS DO CONTROLE INTERNO
Lote nº _____

B) Prova
Método: N.I.H
- IMUNIZAÇÃO
- Data da inoculação: / /
- Número de cobaias: _____ Peso médio (g): _____
- Volume inoculado (ml): _____ Via de inoculação: _____
- Observações: _____
SANGRIA
- Data da sangria: / /
- Número de cobaias sangradas: _____ Peso médio (g): _____
- Volume da mistura de soro (ml): _____
- Observações: _____
TITULAÇÃO DO SORO Protocolo nº _____
- Método: _____
- Data de início: / / Data de término: / /
- Animais: _____ Peso médio (g): _____
- Número de animais por diluição: _____
- Toxina Tetânica padronizada Lote nº _____
- Título da toxina padronizada (L+/10): _____ Data: / /
- Soro padrão utilizado: _____ Lote nº _____
- Diluição do soro padrão (UI/ml): _____
- Tempo de incubação: _____ minutos
- Controle de toxina padronizada: Lote nº: _____ Título: _____
- Unidades antitóxicas inoculadas por animais (UI): _____
- Tempo de observação dos animais: _____ horas
- Resultado (UI/ml): _____
Conclusão: _____ Data / /
- Observações: _____

ANATOXINA TETÂNICA PRODUTO ACABADO A GRANEL
RESULTADOS DO CONTROLE INTERNO
Lote nº _____

6. DETERMINAÇÃO DO PH Protocolo nº _____
Método: Potenciométrico
Resultado: _____
Conclusão: _____ Data - / /
Observações: _____
7. DETERMINAÇÃO DO TEOR DE FORMALDEÍDO RESIDUAL Protocolo nº: _____
Método: _____
Resultado(p.p.m.): _____
Conclusão: _____ Data / /
Observações: _____
8. DETERMINAÇÃO DO TEOR DE TIMEROSAL Protocolo nº _____
Método: _____
Resultado(p.p.m.): _____
Conclusão: _____ Data / /
Observações: _____

Produto: VACINA TRÍPLICE DPT Lote: _____
ANATOXINA TETÂNICA - PRODUTO ACABADO A GRANEL
RESULTADOS DO CONTROLE INTERNO
Lote nº _____

9. DETERMINAÇÃO DO NITROGÊNIO Protocolo nº: _____
Método: Micro-Kjeldahl
Nitrogênio total (mg/ml): _____
Nitrogênio protéico (mg/ml): _____
Nitrogênio não protéico (mg/ml): _____
Conclusão: _____ Data / /
Observações: _____
10. DETERMINAÇÃO DA PUREZA ANTIGÊNICA Protocolo nº _____
Resultado (Lf/mg Nitrogênio protéico): _____
Conclusão: _____ Data / /
Observações: _____
11. DETERMINAÇÃO DO TEOR DE CLORETO DE SÓDIO Protocolo nº: _____
Método: _____
Resultado (g%): _____
Conclusão: _____ Data / /
Observações: _____

12. DETERMINAÇÃO DA CONCENTRAÇÃO DE SULFATO DE AMÔNIO Protocolo nº _____
Método: _____
Resultado (g%): _____
Conclusão: _____ Data / /
Observações: _____

NOME/ASSINATURA DO RESPONSÁVEL PELO CONTROLE DE QUALIDADE

PRODUÇÃO DE ANATOXINA TETÂNICA A GRANEL
Lote nº _____

TOXINA TETÂNICA Lote nº _____

1.- PRODUÇÃO DE TOXINA
Cepa: _____ Nº do Lote semente: _____
Data da reconstituição da ampola liofilizada do Lote semente: / /
Meio de cultura: _____
Volume do meio de cultura (l): _____
Método de cultivo: _____
Data da inoculação: / /
Tipo de agitação: _____
Temperatura de incubação: _____ °C
Data de coleta: / /
Controle da Pureza Protocolo nº _____
Determinação do Limite de Flocculação Protocolo nº _____
Método de filtração: _____ Data: / /
Porosidade da membrana de filtração: _____
Volume coletado (l): _____
2.- CONCENTRAÇÃO DA TOXINA
Método de concentração: _____ Membrana: _____ Kd
Volume final do concentrado (l): _____ Data: / /
Determinação do Limite de Flocculação Protocolo nº _____
Determinação do pH Protocolo nº _____
Método de filtração: _____ Data: / /
Porosidade da membrana de filtração estéril: _____
Volume do filtrado estéril (ml): _____ Data / /
Acondicionado em _____ frascos
Identificação _____ Volume dos frascos: _____
Título da toxina concentrada (Lf/ml): _____ Protocolo nº _____

Produto: VACINA TRÍPLICE DPT Lote: _____
PRODUÇÃO DE ANATOXINA TETÂNICA A GRANEL
Lote nº _____

TOXINA TETÂNICA Lote nº _____

3.- DESTOXIFICAÇÃO
Formaldeído: _____ % Lote nº: _____
Bicarbonato de Sódio: _____ % Lote nº: _____
Glicina/Lisina: _____ M Lote nº: _____
Temperatura: _____ °C
Data início: / / Data término: / /

NOME E ASSINATURA DO RESPONSÁVEL PELA PRODUÇÃO DO TOXÓIDE TETÂNICO

Produto: VACINA TRÍPLICE DPT Lote: _____
PROTOCOLO RESUMIDO DA PRODUÇÃO DE ANATOXINA DIFTÉRICA
PRODUTO ACABADO A GRANEL
Lote nº _____

A) - NÚMERO DOS LOTES DA TOXINA DIFTÉRICA DESTOXIFICADA: _____

Volume final da mistura a purificar (l): _____
Título (Lf/ml): _____ Protocolo nº: _____

B) - MÉTODO DE PURIFICAÇÃO E CONCENTRAÇÃO
Sulfato de amônia: _____ Concentração _____ % Data: / /
Ultrafiltração molecular: _____ Porosidade _____ Kd Data: / /
Cromatografia: _____ Tipo Gel _____ Data: / /
Observação: _____

C) - PRODUTO CONCENTRADO E PURIFICADO
Volume total (l): _____
Filtração esterilizante: _____ Data: / /
Acondicionado: _____ frascos
Identificação dos frascos: _____
Volume dos frascos: _____
Título (Lf/ml): _____ Protocolo nº: _____
Quantidade de Lf totais: _____
Número de doses totais (): _____

NOME E ASSINATURA DO RESPONSÁVEL PELA PRODUÇÃO DE TOXÓIDE TETÂNICO

ANATOXINA DIFTÉRICA PRODUTO ACABADO A GRANEL
RESULTADOS DO CONTROLE INTERNO
Lote nº _____

1.- PROVA DE ESTERILIDADE BACTERIANA E FÚNGICA Protocolo nº _____
Método: _____
Volume testado (ml): _____
Meios de cultura: Meio Líquido de Tioglicolato Lote _____
Meio Líquido de Caseína-Soja Lote _____

Data início: ___/___/___ Data término: ___/___/___
Conclusão: _____
Observações: _____

2. DETERMINAÇÃO DO LIMITE DE FLOCULAÇÃO

Método: _____
Resultado (Lf/ml): _____ Kf _____ min
Conclusão: _____ Data ___/___/___
Observações: _____

3. TOXICIDADE ESPECÍFICA

Método _____
Animais utilizados _____ Peso médio (g) _____
Número de animais _____ Volume inoculado (ml) _____
Via de inoculação _____

Produto: VACINA TRÍPLICE DPT Lote: _____ Folha DPT28/41

ANATOXINA DIFTÉRICA PRODUTO ACABADO A GRANEL RESULTADOS DO CONTROLE INTERNO

Concentração da Anatoxina (Lf/ml) _____
Data do início do teste ___/___/___ Data do término do teste ___/___/___
Conclusão: _____ Data ___/___/___
Observações: _____

4. PROVA DE REVERSÃO DE TOXICIDADE

Método: _____
Concentração em Lf da Anatoxina: _____ Lf/ml
Temperatura de incubação da Anatoxina: _____ °C
Tempo de incubação da Anatoxina: _____ dias
Número de cobaias: _____ Volume inoculado (ml): _____
Via de inoculação: _____
Data início: ___/___/___ Data término: ___/___/___
Conclusão: _____
Observações: _____

5. PROVA DE ATIVIDADE IMUNOGÊNICA

A) Diluição e adsorção da Anatoxina
- Volume preparado _____ ml Concentração de Lf/ml _____
- Concentração do Hidróxido de Alumínio ou Fosfato de alumínio (mg/ml) _____

Produto: VACINA TRÍPLICE DPT Lote: _____ Folha DPT29/41

ANATOXINA DIFTÉRICA PRODUTO ACABADO A GRANEL RESULTADOS DO CONTROLE INTERNO

B) Prova
Método: N.I.H
- IMUNIZAÇÃO
- Data da inoculação: ___/___/___
- Número de cobaias: _____ Peso médio (g): _____
- Volume inoculado (ml): _____ Via de inoculação: _____
- Observações: _____
SANGRIA
- Data da sangria: ___/___/___
- Número de cobaias sangradas: _____ Peso médio (g): _____
- Volume da mistura de soro (ml): _____
- Observações: _____
TITULAÇÃO DO SORO
- Método: _____
- Data de início: ___/___/___ Data de término: ___/___/___
- Animais: _____ Peso médio (g): _____
- Número de animais por diluição: _____
- Toxina Tetânica padronizada Lote nº _____
- Título da toxina padronizada (L+/10): _____ Data: ___/___/___
- Soro padrão utilizado: _____ Lote nº: _____
- Diluição do soro padrão (UI/ml): _____
- Tempo de incubação: _____ minutos
- Controle de toxina padronizada: Lote nº: _____ Título: _____
- Unidades antitóxicas inoculadas por animais (UI): _____
- Tempo de observação dos animais: _____ horas
- Resultado (UI/ml): _____
Conclusão: _____ Data ___/___/___
- Observações: _____

Produto: VACINA TRÍPLICE DPT Lote: _____ Folha DPT30/41

ANATOXINA DIFTÉRICA PRODUTO ACABADO A GRANEL RESULTADOS DO CONTROLE INTERNO

6. DETERMINAÇÃO DO PH
Método: Potenciométrico
Resultado: _____
Conclusão: _____ Data ___/___/___
Observações: _____

7. DETERMINAÇÃO DO TEOR DE FORMALDEÍDO RESIDUAL

Método: _____
Resultado (p.p.m.): _____
Conclusão: _____ Data ___/___/___
Observações: _____

8. DETERMINAÇÃO DO TEOR DE TIMEROSAL

Método: _____
Resultado (p.p.m.): _____
Conclusão: _____ Data ___/___/___
Observações: _____

Produto: VACINA TRÍPLICE DPT Lote: _____ Folha DPT31/41

ANATOXINA DIFTÉRICA PRODUTO ACABADO A GRANEL RESULTADOS DO CONTROLE INTERNO

9. DETERMINAÇÃO DO NITROGÊNIO
Método: Micro-Kjeldahl
Nitrogênio total (mg/ml): _____
Nitrogênio protéico (mg/ml): _____
Nitrogênio não protéico (mg/ml): _____
Conclusão: _____ Data ___/___/___
Observações: _____

10. DETERMINAÇÃO DA PUREZA ANTIGÊNICA

Resultado (Lf/mg Nitrogênio protéico): _____
Conclusão: _____ Data ___/___/___
Observações: _____

11. DETERMINAÇÃO DO TEOR DE CLORETO DE SÓDIO

Método: _____
Resultado (g%): _____
Conclusão: _____ Data ___/___/___
Observações: _____

12. DETERMINAÇÃO DA CONCENTRAÇÃO DE SULFATO DE AMÔNIO

Método: _____
Resultado (g%): _____
Conclusão: _____ Data ___/___/___
Observações: _____

NOME E ASSINATURA DO RESPONSÁVEL PELO CONTROLE DE QUALIDADE

Produto: VACINA TRÍPLICE DPT Lote: _____ Folha DPT32/41

PRODUÇÃO DE ANATOXINA DIFTÉRICA A GRANEL

Lote nº _____
TOXINA DIFTÉRICA Lote nº _____

1.- PRODUÇÃO DE TOXINA

Cepa: _____ Nº do Lote semente: _____
Data da reconstituição da ampola liofilizada do Lote semente: ___/___/___
Meio de cultura: _____
Volume do meio de cultura (l): _____
Método de cultivo: _____
Data da inoculação: ___/___/___
Tipo de agitação: _____
Temperatura de incubação: _____ °C
Data de coleta: ___/___/___
Controle da Pureza _____ Protocolo nº _____
Determinação do Limite de Floculação _____ Protocolo nº _____
Método de filtração: _____ Data: ___/___/___
Porosidade da membrana de filtração: _____
Volume coletado (l): _____

2.- CONCENTRAÇÃO DA TOXINA

Método de concentração: _____ Membrana: _____ Kd
Volume final do concentrado (l): _____ Data: ___/___/___
Determinação do Limite de Floculação _____ Protocolo nº _____
Determinação do pH _____ Protocolo nº _____
Método de filtração: _____ Data: ___/___/___
Porosidade da membrana de filtração estéril: _____
Volume do filtrado estéril (ml): _____ Data ___/___/___
Acondicionado em _____ frascos
Identificação _____ Volume dos frascos: _____
Título da toxina concentrada (Lf/ml): _____ Protocolo nº _____

Produto: VACINA TRÍPLICE DPT Lote: _____ Folha DPT33/41

PRODUÇÃO DE ANATOXINA DIFTÉRICA A GRANEL

Lote nº _____
TOXINA DIFTÉRICA Lote nº _____

3.- DESTOXIFICAÇÃO

Formaldeído: _____ % Lote nº: _____
Bicarbonato de Sódio: _____ % Lote nº: _____
Glicina/Lisina: _____ M Lote nº: _____
Temperatura: _____ °C
Data início: ___/___/___ Data término: ___/___/___

NOME E ASSINATURA DO RESPONSÁVEL PELA PRODUÇÃO DO TOXÓIDE TETÂNICO

Produto: VACINA TRÍPLICE DPT Lote: _____

Folha DPT34/41

4 DETERMINAÇÃO DO PH

Protocolo nº _____

VACINA PERTUSSIS CONCENTRADA ACABADA A GRANEL

Lote nº _____

Método: _____
Resultado: _____
Conclusão: _____ Data: _____
Observações: _____

A)- NÚMERO DOS LOTES DAS CÔLETAS INDIVIDUAIS INATIVADAS

5. DETERMINAÇÃO DA CONCENTRAÇÃO DE FORMALDEÍDO RESIDUAL

Protocolo nº _____

Método: _____
Resultado: (ppm) _____
Conclusão: _____ Data: _____
Observações: _____

Volume final do Lote (l) _____
Unidades de opacidade (ml) _____

Protocolo nº _____

6. DETERMINAÇÃO DA CONCENTRAÇÃO DE TIMEROSAL

Protocolo nº _____

Método: _____
Resultado: (ppm) _____
Conclusão: _____ Data: _____
Observações: _____

NOME E ASSINATURA DO RESPONSÁVEL PELA PRODUÇÃO DA VACINA PERTUSSIS

Folha DPT38/41

VACINA PERTUSSIS CONCENTRADA ACABADA A GRANEL
RESULTADOS DO CONTROLE INTERNO

Lote nº _____

Produto: VACINA TRÍPLICE DPT Lote: _____
VACINA PERTUSSIS CONCENTRADA ACABADA A GRANEL
RESULTADOS DO CONTROLE INTERNO
Lote nº _____

7. PROVA DE ESTERILIDADE

Protocolo nº _____

Método: _____
Meio de cultura: _____
Data início: _____ Data término: _____
Resultado: _____
Conclusão: _____ Data: _____
Observações: _____

1. PROVA DE TOXICIDADE ESPECÍFICA

Protocolo nº _____

Método: _____
Data início: ____/____/____ Término ____/____/____
Nº Animais: _____ Peso médio: _____
Volume inoculado (ml): _____
Via de inoculação: _____
Concentração da Suspensão destoxificada (UOp/ml): _____
Peso total dos camundongos no início do teste: _____
Peso total dos camundongos no final do teste: _____
Resultado: _____
Conclusão: _____ Data ____/____/____
Observações: _____

8. PROVA DE IDENTIDADE

Protocolo nº _____

Método: _____
Resultado: _____
Conclusão: _____ Data: _____

2.- PROVA ACTIVIDADE IMUNOGÊNICA

Protocolo nº _____

Método: _____
Linhagem dos camundongos: _____
Sexo: _____ Peso médio: _____
Data de imunização: _____
Volume inoculado por camundongo (ml): _____
Concentração da vacina em prova (UOp/ml): _____
Número de camundongos por diluição: _____
Vacina de referência: Lote nº _____
Data de desafio: _____

9. DETERMINAÇÃO DAS UNIDADES DE OPACIDADE

Protocolo nº _____

Método: _____
Resultado: _____
Conclusão: _____ Data: _____
Observações: _____

NOME E ASSINATURA DO RESPONSÁVEL PELO CONTROLE DE QUALIDADE INTERNO

Folha DPT39/41

VACINA PERTUSSIS CONCENTRADA ACABADA A GRANEL
RESULTADOS DO CONTROLE INTERNO

Lote nº _____

Produto: VACINA TRÍPLICE DPT Lote: _____
VACINA PERTUSSIS COLETA INDIVIDUAL INATIVADA
RESULTADOS DO CONTROLE INTERNO
Lote nº _____

1. DETERMINAÇÃO DA INATIVAÇÃO BACTERIANA

Protocolo nº _____

Método: _____
Resultado: (ppm) _____
Conclusão: _____ Data: _____
Observações: _____

Cepa de desafio: _____
DL50 da dose desafio: _____
Nº de unidades formadoras de colônia/dose desafio: _____
Data de término da prova: _____

2. PROVA DE TOXICIDADE ESPECÍFICA

Protocolo nº _____

Método: _____
Data início: ____/____/____ Término ____/____/____
Nº Animais: _____ Peso médio: _____
Volume inoculado (ml): _____
Via de inoculação: _____
Concentração da Suspensão destoxificada (UOp/ml): _____
Peso total dos camundongos no início do teste: _____
Peso total dos camundongos no final do teste: _____
Resultado: _____
Conclusão: _____ Data ____/____/____
Observações: _____

Vacina Referência	Diluição	Nº Sobreviventes / Nº Total Animais	DE50
Lote _____			
Tubo Nº 1			
Tubo Nº 2			
Tubo Nº 3			

Vacina em Prova	Diluição	Nº Sobreviventes / Nº Total Animais	DE50
Lote _____			
Tubo Nº 1			
Tubo Nº 2			
Tubo Nº 3			

Limite do intervalo de confiança de 95%: _____
Resultado (UI/dose): _____
Conclusão: _____
Observações: _____

NOME E ASSINATURA DO RESPONSÁVEL PELO CONTROLE DE QUALIDADE INTERNO

Folha DPT40/41

Produto: VACINA TRÍPLICE DPT Lote: _____

Folha DPT37/41

VACINA PERTUSSIS CONCENTRADA ACABADA A GRANEL
RESULTADOS DO CONTROLE INTERNO

Lote nº _____

Produto: VACINA TRÍPLICE DPT Lote: _____
VACINA PERTUSSIS COLETA INDIVIDUAL

Cepa: _____ Nº do Lote semente: _____
Data da reconstituição da(s) ampola(s) liofilizada(s)
do Lote semente: _____
Teste de identidade da cepa semente Protocolo nº _____
Meio de cultura: _____
Volume do meio de cultura (litros): _____
Método de cultivo: _____
Tipo de agitação: _____
Temperatura de incubação: _____ °C

3. CONTROLE DA PUREZA

Protocolo nº _____

Método: _____
Resultado: _____
Conclusão: _____ Data: _____
Observações: _____

Data da inoculação: _____
Data da coleta: _____
Volume coletado (litros): _____
Pureza bacteriana:
 Teste microscópico: _____ Protocolo nº _____
 Teste de cultivo: _____ Protocolo nº _____
Prova aglutinação: _____ Protocolo nº _____
 Sorotipo: _____ Data: _____
Quantidade de UOp/ml: _____ Protocolo nº _____
pH: _____
Método de separação das células: _____
Tempo de separação: _____ Volume final (litros): _____
Concentração final(UOp/ml): _____ Protocolo nº _____
Método de inativação: _____
Data início: _____ Data término: _____

NOME E ASSINATURA DO RESPONSÁVEL PELA PRODUÇÃO DE VACINA PERTUSSIS

Folha DPT41/41

Produto: VACINA TRÍPLICE DPT Lote: _____
VACINA PERTUSSIS COLETA INDIVIDUAL
RESULTADOS DO CONTROLE INTERNO
Lote nº _____

1. PROVA DE IDENTIDADE

Método: _____ Protocolo nº _____
Resultado: _____
Conclusão: _____ Data: _____

2. DETERMINAÇÃO DO PH

Método: _____ Protocolo nº _____
Resultado: _____
Conclusão: _____ Data: _____
Observações: _____

3. DETERMINAÇÃO DAS UNIDADES DE OPACIDADE

Método: _____ Protocolo nº _____
Resultado: _____
Conclusão: _____ Data: _____
Observações: _____

4. DETERMINAÇÃO DA CONCENTRAÇÃO DE FORMALDEÍDO RESIDUAL

Método: _____ Protocolo nº: _____
Resultado: (ppm) _____
Conclusão: _____ Data: _____
Observações: _____

Produto: VACINA TRÍPLICE DPT Lote: _____
VACINA PERTUSSIS COLETA INDIVIDUAL
RESULTADOS DO CONTROLE INTERNO
Lote nº _____

Folha DPT42/41

5. DETERMINAÇÃO DA CONCENTRAÇÃO DE FORMALDEÍDO RESIDUAL

Método: _____ Protocolo nº: _____
Resultado: (ppm) _____
Conclusão: _____ Data: _____
Observações: _____

NOME E ASSINATURA DO RESPONSÁVEL PELO CONTROLE DE QUALIDADE INTERNO