

# MINISTÉRIO DA AGRICULTURA, PECUÁRIA E ABASTECIMENTO

## GABINETE DO MINISTRO

### INSTRUÇÃO NORMATIVA Nº 7, DE 10 DE MARÇO DE 2006

O MINISTRO DE ESTADO DA AGRICULTURA, PECUÁRIA E ABASTECIMENTO, no uso da atribuição que lhe confere o art. 87, parágrafo único, inciso II, da Constituição, tendo em vista o disposto no Decreto-Lei nº 467, de 13 de fevereiro de 1969, no Decreto nº 5.053, de 22 de outubro de 2004, e o que consta do Processo nº 21000.010027/2003-13, resolve:

Art. 1º Aprovar o REGULAMENTO TÉCNICO PARA A PRODUÇÃO, O CONTROLE E O USO DE VACINAS E DILUENTES PARA USO NA AVICULTURA, em anexo.

Art. 2º A Secretaria de Defesa Agropecuária expedirá atos complementares regulamentando o controle de qualidade oficial de vacinas e diluentes para uso na avicultura.

Art. 3º Esta Instrução Normativa entra em vigor na data de sua publicação.

Art. 4º Fica revogada a [Portaria Ministerial nº 186, de 13 de maio de 1997](#).

ROBERTO RODRIGUES

## ANEXO

### REGULAMENTO TÉCNICO PARA A PRODUÇÃO, O CONTROLE E O USO DE VACINAS E DILUENTES PARA A AVICULTURA

#### CAPÍTULO I

##### 1) OBJETIVO

Estabelecer os requisitos técnicos para a produção, a importação, o controle, a comercialização e o uso de vacinas e diluentes para a avicultura, destinados à utilização no território nacional.

##### 2) CLASSIFICAÇÃO E DEFINIÇÕES

###### DEFINIÇÕES

a) ANTÍGENOS: são componentes biológicos, purificados, padronizados, vivos ou inativados, específicos e sensíveis, capazes de estimular uma resposta imune e também utilizados como reagentes para diagnóstico imunológico nas reações quantitativas ou qualitativas de antígeno - anticorpo, in vitro ou in vivo.

b) DILUENTE: líquido usado para reidratar um produto liofilizado ou um líquido usado para diluir outra substância; é inócuo, estável e capaz de manter viável a integridade de um ou mais antígenos vacinais durante a sua preparação e administração, direta ou indiretamente, no organismo dos animais alvos.

c) VACINAS OU IMUNÓGENOS: são produtos biológicos, imunogênicos, inócuos e específicos, vivos ou inativados, elaborados a partir de unidades ou subunidades antigênicas de cepas vacinais cultivadas em substratos especiais e utilizados como auxiliares na prevenção de doenças nos animais alvos.

d) RETESTE INTERNO: repetição do teste realizado com as amostras disponíveis no laboratório oficial de controle.

e) CONTRAPROVA: repetição do teste realizado com as amostras do retém oficial disponível na indústria, mediante a solicitação do interessado.

f) SEMENTE MÃE: toda e qualquer amostra de semente inicial, seja de vírus, bactéria, micoplasma, parasitos, células ou outro substrato destinado à fabricação de vacinas ou antígenos, multiplicada ou replicada, mantidas as condições de segurança, pureza, imunogenicidade e potência, destinada à fabricação da semente de produção.

g) SEMENTE DE PRODUÇÃO OU SEMENTE DE TRABALHO: toda e qualquer amostra derivada da semente mãe, multiplicada ou replicada segundo os mesmos métodos da semente mãe, mantidas as condições de segurança, pureza, imunogenicidade e potência, destinada à fabricação de vacinas ou antígenos.

h) CÉLULA MÃE: toda e qualquer amostra de célula de linhagem destinada à fabricação de vacinas ou antígenos.

i) OVOS LIVRES DE PATÓGENOS ESPECIFICADOS (SPF): ovos obtidos de aves livres de patógenos especificados, mantidos em ambiente com sistemas de ar filtrado, pressão positiva e biossegurança.

j) MAPA: Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento.

k) AVES SPF: Animais livres de patógenos especificados pelo MAPA.

## CAPÍTULO II

### DA PRODUÇÃO

#### 3) Origem dos substratos utilizados

##### 3.1) Biológicos

Os substratos utilizados na produção e controle de qualidade de produtos biológicos aviários deverão ser Livres de Patógenos Especificados (SPF) para a espécie (ovos, células e animais). Outros substratos poderão ser utilizados na produção e controle, mediante comprovação científica junto ao MAPA.

##### 3.1.1) Ovos SPF de Galinhas:

O status SPF de uma partida será testado a partir de esquema de testes, conforme regulamentação específica do MAPA e, a seu critério, outros agentes e procedimentos poderão ser estabelecidos.

Ovos, embriões e aves usados no controle e na produção da vacina devem originar-se de lotes de animais livres de patógenos e anticorpos especificados para os seguintes microorganismos:

Adenovírus aviário;

vírus da síndrome da queda de postura (EDS-76);

vírus da encefalomielite aviária;

*Haemophilus paragallinarum*;

Reovírus aviário;

vírus da bronquite infecciosa das Galinhas;

vírus da doença infecciosa da Bolsa (doença de Gumboro);

vírus da laringotraqueíte infecciosa;

vírus da doença de Newcastle;

vírus da influenza Aviária;

vírus da doença de Marek;

vírus da leucose Aviária;

vírus da rinotraqueíte dos Perus;

vírus da reticuloendoteliose;

vírus da boubá aviária;

Mycoplasma gallisepticum;

Mycoplasma synoviae;

Salmonella sp.

3.1.1.1) Ovos, embriões e aves SPF, usados no controle e na produção de vacinas, devem estar livres da presença do vírus da anemia infecciosa das galinhas.

3.1.2) Ovos SPF de outras espécies:

Nestes casos seguir a relação de agentes especificados para as espécies em questão, a ser definida pelo MAPA.

3.1.3) Ovos Controlados para patógenos especificados de galinhas:

Os estabelecimentos avícolas produtores de ovos controlados devem ser certificados pelo MAPA conforme regulamento específico.

O monitoramento dos plantéis será efetuado obrigatoriamente pela empresa fornecedora, devendo ser mantidos os registros para efeitos de fiscalização por parte do MAPA.

A utilização de ovos e aves provenientes de estabelecimentos avícolas controlados para patógenos especificados será permitida desde que exclusivamente para a produção de antígenos destinados à formulação de vacinas inativadas, sem qualquer prejuízo nas etapas de controle estabelecidas para cada fração antigênica, que serão realizados necessariamente com ovos, células e aves provenientes de plantéis SPF.

3.1.3.1) Os plantéis controlados deverão estar isentos de agentes e anticorpos, para os seguintes agentes patogênicos:

vírus da influenza aviária;

vírus da leucose aviária;

vírus da laringotraqueíte infecciosa aviária

vírus da reticuloendoteliose

Mycoplasma gallisepticum;

Salmonella sp (exceto anticorpos para S. Enteritidis).

3.1.3.2) Os plantéis controlados deverão estar isentos dos seguintes agentes patogênicos:

Adenovírus aviário;

vírus da síndrome da queda de postura (EDS-76);

vírus da encefalomielite aviária;

Haemophilus paragallinarum;

Mycoplasma synoviae;

Reovírus aviário;

vírus da bronquite infecciosa das galinhas;

vírus da doença infecciosa da bolsa;

vírus da doença de Newcastle;

vírus da influenza Aviária;

vírus da doença de Marek;

vírus da leucose Aviária;

vírus da rinotraqueíte dos perus;

vírus da reticuloendoteliose;

vírus da boubá aviária.

3.1.4) Ovos controlados de outras espécies:

Nestes casos seguir a relação de agentes especificados para as espécies em questão, a ser definida pelo MAPA.

3.2) Ingredientes:

Todos os ingredientes estarão de acordo com os padrões preestabelecidos de pureza e qualidade, com base na Farmacopéia, não apresentando toxicidade na dose recomendada de uso do produto final. As combinações usadas não devem desnaturar substâncias específicas no produto nem diminuir a potência mínima aceitável dentro do prazo de validade, quando armazenado na temperatura recomendada.

3.3) Células primárias:

Cada partida de produto biológico somente será liberada se as células primárias utilizadas estiverem satisfatórias, em conformidade com os testes descritos abaixo:

Amostras do produto final ou amostras de um pool de material colhido ou amostras de cada subcultura de células usadas para preparar o produto biológico devem ser livres de Mycoplasma sp, bactérias, fungos, agentes citopatogênicos, hemoadsorvíveis ou estranhos.

3.4) Linhagens celulares:

Um número específico de passagem de uma célula-mãe será estabelecido para cada linhagem celular com a finalidade de constituir os estoques de semente de produção. O nível de passagens, a identidade da

célula-mãe e um maior nível de passagens para uso na preparação de produtos biológicos devem ser especificados na ficha de produção do produto.

Alíquotas de Células de Produção serão preparadas e mantidas congeladas para a realização dos testes.

Cada partida de células deve ser monitorado para características determinadas como normais para a linhagem celular, tais como: morfologia, velocidade de crescimento ou comportamento metabólico.

Após apresentarem um crescimento de pelo menos 80% de confluência, as monocamadas devem ser examinadas para detecção de agentes citopatogênicos ou hemoadsorvíveis.

### CAPÍTULO III

#### DO CONTROLE DE QUALIDADE

4) A semente-mãe, a de produção, os substratos, os produtos intermediários e produtos finais serão submetidos, quando aplicável, aos seguintes procedimentos de controle de qualidade:

##### 4.1) Esterilidade

Teste de esterilidade e pureza para bactérias e fungos em sementes, substratos, vacinas e diluentes:

Utilizar técnica e procedimento previsto em farmacopéias ou referências nacionais ou internacionais aceita pelo MAPA, visando agentes aeróbios, anaeróbios e fungos. A esterilidade e a sensibilidade dos meios utilizados devem ser comprovadas.

##### 4.1.1) Critérios de interpretação:

Para vacinas de uso parenteral ou semente: deve ser estéril.

Para vacinas de uso não parenteral: é tolerado até o limite de 01 (uma) colônia não patogênica por dose do produto final.

##### 4.2) Teste de Mycoplasma spp

Utilizar técnica e procedimento previsto em farmacopéias ou referências nacionais ou internacionais aceita pelo MAPA.

O resultado é considerado insatisfatório ocorrendo a detecção de Mycoplasma spp no material testado.

##### 4.3) Titulação:

Utilizar técnica e procedimento específico para cada agente, previsto em farmacopéias ou referências e monografias nacionais ou internacionais aceitas pelo MAPA.

4.3.1) Os resultados devem ser expressos em título por dose de vacina, com uma casa decimal significativa quando expresso em logaritmo decimal, e os valores compreendidos entre 0,01 e 0,05 = 0 (zero) e os valores compreendidos entre 0,06 e 0,09 = 0,1 (zero vírgula um).

4.3.2) Quando os valores forem expressos em unidades (unidade formadora de placa - PFU, unidade formadora de colônia - UFC ou unidades de viragem de cor - CCU por dose) devem ser grafados em números inteiros.

4.3.3) Critérios para aprovação de uma partida no teste de titulação:

Vacina	Título mínimo para liberação (por dose)	Título mínimo ao vencimento (por dose)
--------	---	--

doença de Newcastle	10 <sup>6,2</sup> DIE <sub>50</sub>	10 <sup>5,5</sup> DIE <sub>50</sub>
Bronquite infecciosa das galinhas	10 <sup>3,0</sup> DIE <sub>50</sub>	10 <sup>2,0</sup> DIE <sub>50</sub>
doença de Gumboro - cepa intermediária	10 <sup>2,5</sup> DIE/DICT <sub>50</sub>	10 <sup>2,0</sup> DIE/DICT <sub>50</sub>
doença de Gumboro - cepa forte	10 <sup>2,0</sup> DIE <sub>50</sub>	10 <sup>1,3</sup> DIE <sub>50</sub>
doença de Marek	1.500 PFU	1.000 PFU
Bouba aviária	10 <sup>2,5</sup> DIE/DICT <sub>50</sub>	10 <sup>2,0</sup> DIE/DICT <sub>50</sub>
Encefalomielite Aviária	10 <sup>1,2</sup> DIE <sub>50</sub>	10 <sup>0,5</sup> DIE <sub>50</sub>
Reovírus aviário	10 <sup>2,7</sup> DIE/DICT <sub>50</sub>	10 <sup>2,0</sup> DIE/DICT <sub>50</sub>
Pneumovírus aviário	10 <sup>2,3</sup> DICT <sub>50</sub>	10 <sup>1,6</sup> DICT <sub>50</sub>
Salmonella	2x10 <sup>7,0</sup> UFC	-
Mycoplasma gallisepticum	10 <sup>5,0</sup> UFC/CCU	-

4.3.4) Para os agentes não especificados na tabela constante do item 4.3.3, devem ser considerados os valores especificados no relatório técnico, comprovados por testes de eficácia.

4.3.5) Os antígenos destinados à fabricação de vacinas inativadas devem ser previamente titulados antes da sua inativação.

#### 5) Identidade:

Utilizar técnica e procedimento previsto em farmacopéias ou referências nacionais ou internacionais aceitas pelo MAPA.

##### 5.1) Identidade para bactérias

Demonstrar a caracterização bioquímica ou de cultura.

##### 5.2) Identidade para vírus

Utilizar teste de soroneutralização, usando o método de decréscimo constante de vírus com anti-soro específico.

#### 6) Inocuidade

Todas as partidas de produto acabado deverão ser submetidas à prova de inocuidade.

Vacinar no mínimo 10 (dez) aves alojadas em isolamento.

Manter no mínimo 10 (dez) aves controles de mesma idade e origem.

##### 6.1) Vacinas vivas

Inocular o equivalente a 10 (dez) doses por ave na via e idade mínima indicadas pelo fabricante.

Após observação por 21 (vinte e um) dias, não devem ser observadas reações anormais locais ou sistêmicas atribuíveis ao produto.

##### 6.2) Vacinas inativadas

Inocular 2 (duas) doses por ave SPF de 14 (quatorze) a 28 (vinte e oito) dias de idade, em pontos

diferentes, na via indicada pelo fabricante. Após 3 (três) partidas sequenciais aprovadas por este critério, fica facultada a utilização de 1 (um) dose por ave.

Após observação por 21 (vinte e um) dias, não devem ser observadas reações anormais locais ou sistêmicas atribuíveis ao produto.

#### 7) Detecção de agentes estranhos:

Utilizar técnica e procedimento previsto em farmacopéias ou referências nacionais ou internacionais aceitas pelo MAPA.

7.1) Para o produto acabado ou no produto intermediário antes da inativação, deve ser realizada ao menos uma das seguintes provas de detecção de agentes estranhos:

7.1.A) Detecção de agentes estranhos pela inoculação em culturas celulares;

7.1.B) Detecção de agentes estranhos utilizando ovos embrionados;

7.1.C) Detecção de agentes estranhos utilizando aves (podem ser utilizadas as aves empregadas na prova de inocuidade).

7.2) Para o produto acabado ou no produto intermediário antes da inativação, deve ser realizada prova de detecção para os agentes específicos:

7.2.A) Detecção do vírus da leucose aviária;

7.2.B) Detecção de Vírus de reticuloendoteliose (REV);

7.2.C) Detecção do vírus da anemia infecciosa das galinhas (CAV).

#### 8) Inativação:

Testar cada partida de antígeno para preparação de vacinas inativadas em substratos específicos para comprovar a inativação, conforme descrito no relatório técnico do produto e específico para cada agente.

#### 9) Eficácia:

Para aferir a eficácia do produto final em vacinas vivas ou inativadas, utilizar um teste em aves de origem SPF e quantificado por sorologia, potência (DP50 ou % de proteção) ou outros testes validados.

As provas de eficácia para as vacinas vivas são dispensadas desde que seja comprovada a correlação com outras provas indiretas.

#### 10) Sorologia

Vacinar 10 (dez) aves SPF na via e idade mínima indicadas pelo fabricante. Manter no mínimo 10 (dez) aves controles de mesma idade e origem. Sangrar as aves antes da vacinação e entre 21 (vinte e um) e 28 (vinte e oito) dias após, para avaliação sorológica.

##### 10.1) Critérios para aprovação de uma partida no teste de sorologia:

Vacina	Título (GMT)
Doença de Newcastle	HI > 1:16
Bronquite infecciosa das galinhas	SN > 1:20
Doença de gumboro	SN > 1:32

Síndrome da Queda de Postura	HI > 1:16
Reovírus Aviário	SN > 1:16
Pneumovírus Aviário	SN/ELISA > 70%
Coriza Infecciosa	HI > 1:5

10.2) Para os agentes não especificados na tabela do item 10.1, devem ser considerados os valores especificados no relatório técnico.

#### 11) Potência

Utilizar técnica e procedimento previsto em farmacopéias ou referências nacionais ou internacionais aceita pelo MAPA, específicas para cada agente.

As amostras empregadas para o desafio devem estar padronizadas pelo MAPA e validadas pelo grupo controle.

#### 11.1) Critérios para aprovação de uma partida no teste de potência:

Vacina	Grupo Controle (Não protegidos)	Grupo Vacinado (Protegidos)
Doença de Newcastle	90%	90%
Bronquite Infecciosa	80%	80%
Doença de gumboro - vacina viva	90%	90%
Doença de gumboro - vacina inativada	80%	80%
Doença de Marek	70%	80%
Bouba aviária	90%	90%
Encefalomielite Aviária	70%	80%
Reovírus aviário - vacina viva	90%	90%
Pneumovírus Aviário - vacina viva	80%	80%
Salmonella sp - vacina viva	80%	80%
Salmonella sp - vacina inativada	75%	75%
Coriza Infecciosa	70%	70%
Colibacilose aviária	80%	80%
Pasteurella multocida	80%	70%

11.1.1) Entende-se no grupo controle como não proteção: ocorrência de sinais clínicos, ou ocorrência de sinais clínicos e mortalidade, ou mortalidade, ou reisolamento do agente da amostra de desafio.

11.1.2) Entende-se no grupo vacinado como proteção: ausência de sinais clínicos, ou ausência de sinais clínicos e mortalidade, ou ausência de isolamento do agente da amostra de desafio.

## CAPÍTULO IV

### DA COMERCIALIZAÇÃO E USO

#### 15) Validade:

O prazo máximo de validade definido na tabela para cada tipo de vacina deve ser comprovado com estudos de estabilidade, na condição de armazenagem indicada pelo fabricante. No caso de produtos associados ou combinados, prevalecerá o menor prazo.



## 12) Imunogenicidade

12.1) Testar a semente mãe conforme técnica e procedimento previsto em Farmacopéias ou referências nacionais ou internacionais aceitas pelo MAPA, específicas para cada agente.

12.2) Testar quando houver alteração na metodologia de obtenção ou multiplicação da semente mãe.

## 13) Teste de reversão da virulência

13.1) Testar a semente mãe conforme técnica e procedimento previsto em Farmacopéias ou referências nacionais ou internacionais aceitas pelo MAPA, específicas para cada agente.

13.2) Testar quando houver alteração na metodologia de obtenção ou multiplicação da semente mãe.

## 14) Testes físico-químicos

14.1) Umidade residual em apresentações liofilizadas Verificar a umidade residual por meio de métodos convencionais, que deve ser < 5%.

14.2) Vácuo ou gás inerte em apresentações liofilizadas Pesquisar o vácuo ou gás inerte por meio de metodologia específica.

### 14.3) pH

Determinar o pH por meio de peagômetro aferido com solução tampão padrão antes do uso. O pH será específico para produtos líquidos aquosos e deverá ser de  $7,0 \pm 1,0$  ou de acordo com o relatório técnico do fabricante.

### 14.4) Volume

Todo produto líquido, medido entre 22°C a 25°C, deve conter o volume indicado no rótulo, aferido por metodologia validada.

### 14.5) Estabilidade da emulsão

Ser compatível com o tipo de emulsão e validade do produto, definida pelo fabricante.

Tipo de vacina	Prazo máximo de validade
Vacinas vivas liofilizadas	24 meses
Vacinas vivas resfriadas	12 meses
Vacinas vivas líquidas congeladas	24 meses
Vacinas vivas congeladas em nitrogênio líquido	36 meses
Vacinas inativadas	24 meses
Diluentes (exceto água)	36 meses

15.1) Outros critérios de aferição do prazo máximo de validade poderão ser aceitos pelo órgão oficial desde que fundamentados em critérios técnicos e resultados obtidos a partir de testes realizados em ao menos 03 (três) partidas comerciais e mantidos os critérios mínimos de eficácia e potência no vencimento do produto.

## 16) Conservação e estocagem:

Definida de acordo com a indicação do fabricante.

16.1) Para vacinas mantidas sob refrigeração: conservar a temperatura entre 2°C a 8°C. Não congelar.

16.2) Para vacinas congeladas em nitrogênio líquido: conservar em nitrogênio líquido, em recipientes apropriados, até o momento do uso.

16.3) Para outras vacinas congeladas: conservar em temperatura inferior a  $-12^{\circ}\text{C}$ , em recipientes apropriados, até o momento do uso.

16.4) Para diluentes: conservar à temperatura de  $15^{\circ}\text{C}$  a  $25^{\circ}\text{C}$  ao abrigo da luz.

17) Transporte:

Definida de acordo com a indicação do fabricante.

17.1) Para vacinas mantidas sob refrigeração: transportar em embalagem ou veículo isotérmico à temperatura de  $2^{\circ}\text{C}$  a  $8^{\circ}\text{C}$ . Não congelar.

17.2) Para vacinas congeladas em nitrogênio líquido: transportar em recipiente apropriado contendo nitrogênio líquido.

17.3) Para vacinas congeladas: transportar em embalagem ou veículo isotérmico à temperatura inferior a  $-12^{\circ}\text{C}$ .

18) Biossegurança:

Definida de acordo com a indicação do fabricante. As indicações de biossegurança devem ser informadas na bula do produto.

18.1) Para manuseio e administração dos produtos, é obrigatório o uso de equipamento de proteção individual, conforme recomendação do fabricante, constante das respectivas bulas.

18.2) Após a utilização, os resíduos de embalagem devem ser incinerados ou descontaminados por processos físicos ou químicos adequados.

18.3) Reações adversas, contra-indicações, precauções e efeitos colaterais devem constar da bula que acompanha a embalagem.

18.4) Outras precauções de biossegurança devem ser recomendadas de acordo com item específico de cada agente.

19) Dose e vias de aplicação

Aplicar a dose vacinal nas vias especificadas pelo fabricante.

19.1) O diluente para aplicação pelas vias intramuscular, subcutânea ou intra-ovo deverá ser necessariamente produzido pelo mesmo laboratório produtor da vacina, para garantir a segurança, inocuidade e eficiência da mesma.

## CAPÍTULO V

### DAS VACINAS

20) Na fabricação de vacinas, utilizar amostras comprovadamente eficazes na profilaxia das doenças para as quais a vacina é indicada.

#### 20.1) DAS VACINAS CONTRA DOENÇA DE NEWCASTLE

##### 20.1.1) VACINA VIVA

A semente mãe utilizada na produção de vacinas vivas atenuadas contra a doença de Newcastle serão preparadas com semente com índice de patogenicidade intracerebral (IPIC) menor que 0,4 se cada ave recebeu pelo menos 107,0 DI50 por teste ou menor que 0,5 se cada ave recebeu pelo menos 108,0 DI50 por teste.

#### 20.1.2) VACINA INATIVADA

As vacinas inativadas da Doença de Newcastle serão preparadas com semente mãe com índice de patogenicidade intracerebral (IPIC) menor que 0,7 se cada ave recebeu pelo menos 108,0 DI50 por teste.

### 20.2) DA VACINA CONTRA DOENÇA DE GUMBORO

#### 20.2.1) Teste de imunossupressão em vacina viva:

Vacinar no mínimo 10 aves SPF na idade mínima recomendada pelo fabricante com uma dose vacinal. Manter um grupo controle com a mesma quantidade de aves.

Após 14 dias da vacinação, as aves do grupo teste e do grupo controle recebem uma dose de vacina contra a Doença de Newcastle (amostra HB1 ou La Sota) pela via ocular.

Após 14 dias da vacinação, coletar amostras de sangue dos grupos para avaliação da resposta sorológica contra a Doença de Newcastle pelo método de inibição da hemaglutinação. Não deve existir diferença significativa entre os resultados obtidos com o grupo controle daqueles obtidos com o grupo teste.

Pode ser realizado o desafio contra a Doença de Newcastle para avaliação da resposta imune dos grupos teste e controle. Não deve existir diferença significativa entre os resultados obtidos com o grupo controle daqueles obtidos com o grupo teste.

### 20.3) VACINAS CONTRA COCCIDIOSE

#### 20.3.1) DA PRODUÇÃO

Preparar a partir de oocistos esporulados, multiplicados em aves, ovos SPF ou outros substratos.

#### 20.3.2) DA SEMENTE MÃE

20.3.2.1) Amostras: utilizar amostras comprovadamente eficazes na profilaxia da coccidiose aviária.

#### 20.3.2.2) Identificação da amostra:

Observar as características morfológicas, período pré-patente e sítio de lesão para cada espécie de Eimeria. Outras avaliações podem ser realizadas: reação da cadeia de polimerase (PCR) ou isoenzimas.

#### 20.3.3) DO CONTROLE DE QUALIDADE DO PRODUTO FINAL

##### 20.3.3.1) Inocuidade:

Utilizar 10 (dez) aves SPF ou comerciais com 1 (um) dia de idade. Manter 10 (dez) aves controle de mesma idade e origem. Estas aves devem ser mantidas isoladas e alimentadas com dieta contendo droga anticoccidiana de 7-14 dias.

Retirar a droga 48 (quarenta e oito) horas antes da administração da vacina.

Administrar 1 (uma) a 10 (dez) vezes a dose recomendada individualmente pela via ingluvívio (0,5 mL/ave).

Nº 5º dia pós-vacinação, as aves são sacrificadas e analisadas as alterações na mucosa intestinal. A

avaliação dos resultados deve seguir a seguinte escala:

- 0 ponto = sem alterações patológicas;
- 1 ponto = petéquias, parede intestinal sem espessamento;
- 2 pontos = hemorragia extensa, parede intestinal levemente edemaciada;
- 3 pontos = parede intestinal severamente edemaciada, severa hemorragia intestinal, intestinos dilatados;
- 4 pontos = parede intestinal severamente edemaciada, severa hemorragia intestinal, cilindro fibroso nos cecos, intestino altamente dilatado, morte por coccidiose.

A vacina será aprovada quando:

- \* Não ocorrerem alterações classificadas como 4 pontos;
- \* O número de pintinhos classificados como 2 pontos não for maior do que 6; e
- \* A média das alterações não for maior do que 2 pontos, mesmo na dosagem de 10 vezes a mais da dose recomendada.

Não devem ser observadas alterações no grupo controle.

#### 20.3.3.2) Potência:

Utilizar 50 aves SPF sendo 20 aves vacinadas/desafiadas (grupo 1), 20 aves não vacinadas/desafiadas (grupo 2) e 10 aves controle vacinadas/não desafiadas (grupo 3).

Antes de iniciar o teste, coletar amostras de fezes a fim de certificar a ausência de contaminação por oocistos estranhos.

Desafiar as aves dos grupos 1 e 2 após 14 dias da vacinação pela via oral com uma suspensão de oocistos esporulados de amostra virulenta cuja dose deve ser determinada previamente por meio do teste de pré-patência, sendo a dose padrão determinada a partir da quantidade de oocistos esporulados inoculados suficientes para provocar grau de lesões > 2,0 conforme classificação de Johnson & Reid, 1970.

Normalmente estes índices podem ser obtidos inoculando-se as seguintes quantidades:

- \* E. acervulina = 200.000-300.000 oocistos;
- \* E. máxima = 30.000-50.000 oocistos;
- \* E. tenella = 20.000-30.000 oocistos;
- \* E. necatrix = 10.000 oocistos.

Aos 5-7 dias após desafio, as aves dos grupos 1 e 2 são necropsiadas para avaliação da presença do grau de lesões (conforme Johnson & Reid, 1970). As aves do grupo 1 (vacinado e desafiado) devem apresentar escores de lesões com graus < 2 em 80% das aves avaliadas, conforme classificação de Johnson & Reid, 1970, e as aves do grupo 2 (não vacinado e desafiado) devem apresentar escores de lesões com graus > 2 em 80% das aves avaliadas.

Não devem ser observadas alterações nas aves do grupo controle.

#### 20.3.3.3) Titulação

A vacina deve conter no prazo final da validade ao menos o título mínimo protetor demonstrado na prova

de eficácia.

## CAPÍTULO VI

### DILUENTES PARA USO NA AVICULTURA

#### 21) DA PRODUÇÃO

21.1) Usar água destilada ou água deionizada ou osmose reversa ou uma solução formulada estéril.

21.2) O volume total de diluente preparado de uma única vez corresponde a uma partida numerada e será submetida aos testes específicos.

#### 22) DO CONTROLE DE QUALIDADE DO PRODUTO FINAL

##### 22.1) Esterilidade

Utilizar técnica e procedimento previsto em Farmacopéias ou referências nacionais ou internacionais aceitas pelo MAPA, visando agentes aeróbios, anaeróbios e fungos. A esterilidade e a sensibilidade dos meios utilizados devem ser comprovadas antes do início do teste.

##### 22.2) Compatibilidade biológica

O diluente deve assegurar o título mínimo exigido, por dose, e a prova de compatibilidade biológica será aplicada aos produtos que se destinam às vacinas injetáveis.

#### 23) DO MODO DE USAR

De acordo com a indicação de uso de cada vacina.

O diluente deve ser utilizado somente com os produtos do estabelecimento proprietário da vacina para garantir a segurança, inocuidade e eficácia da mesma.

23.1) Incluir no rótulo-bula ou bula das vacinas que requeiram diluente específico a referência: Utilizar somente o diluente fornecido pelo proprietário desta vacina, visto que todas as provas de controle de qualidade foram realizadas com diluente próprio. Mantenha um registro das vacinas e diluentes utilizados.

23.2) Incluir no rótulo das vacinas que requeiram diluente específico a referência: Utilizar somente o diluente específico fornecido pelo proprietário desta vacina.

23.3) Incluir no rótulo do diluente a referência: Utilizar somente em vacinas produzidas pelo proprietário do diluente.

## CAPÍTULO VII

### DISPOSIÇÕES GERAIS

24) Para efeito de fabricação, manipulação, importação, controle, comercialização e uso de vacinas e diluentes para a avicultura, serão observados o disposto na legislação vigente.

25) Para efeito de registro, deverá constar a descrição dos seguintes testes de controle de qualidade no relatório técnico:

Testes realizados	Semente mãe	Produto final	
		Viva	Inativada
Teste de esterilidade e pureza para			

bactérias e fungos	X	X	X	
Teste de Mycoplasma spp	X	X	X	
Titulação	X	X	-	
Identidade	X	-	-	
Inocuidade	X	X	X	
Detecção de agentes estranhos	X	X	X	
Detecção de leucose aviária	X	-	-	
Detecção de Vírus de Reticuloendoteliose (REV)	X	-	-	
Detecção do vírus da Anemia Infecciosa das Galinhas(CAV)	X	-	-	
Inativação	-	-	X	
Teste de reversão de virulência	X	-	-	
Eficácia	Sorologia	X	-	X
	Potência	X	-	-
	Imunogenicidade	X	-	-
Testes físico-químicos	Umidade residual	-	X	-
	Vácuo ou gás inerte	-	X	-
	pH	-	X	X
	Volume	-	X	X
	Estabilidade da emulsão	-	-	X

26) Outros meios e metodologias validadas para a produção ou controle de qualidade de vacinas e diluentes poderão ser utilizados após aprovação pelo órgão oficial.

27) Para efeito de registro, serão utilizadas metodologias próprias previstas em Farmacopéias ou referências nacionais ou internacionais aceitas pelo MAPA.

28) Para efeito de complementação do Decreto nº 5.053, com base no art. 126, fica definido que cada frasco de produto acondicionado em embalagens coletivas, para venda unitária ou fracionada, deve estar acompanhada da respectiva bula, somente quando o produto for comercializado em vendas.

29) Para a comercialização direta ao consumidor final, fica facultada a colocação de apenas uma bula por embalagem coletiva, devendo constar a seguinte observação na parte externa, em local visível: VENDA FRACIONADA PROIBIDA.

30) As técnicas oficiais para controle de qualidade dos produtos de que trata este regulamento serão regulamentadas por normas específicas.

31) Os casos omissos e as dúvidas suscitadas na aplicação deste regulamento serão resolvidos pelo órgão oficial.

D.O.U., 20/03/2006

RET., 22/03/2006