MINISTÉRIO DA AGRICULTURA, PECUÁRIA E ABASTECIMENTO

GABINETE DO MINISTRO.

PORTARIA N° 228, DE 25 DE OUTUBRO DE 1988.

O Ministro de Estado da Agricultura, no uso de suas atribuições, considerando proposições da Nacional de Defesa Agropecuária, RESOLVE:

I - Aprovar as "Instruções referentes ao Controle da Produção e Comercialização de Vacinas e Soro Anti-rábico para uso veterinário", em anexo;

II - Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação, ficando revogadas as Portarias n° 881, de 01 de dezembro de 1975 e 828, de 22 de novembro de 1977.

ÍRIS REZENDE MACHADO

INSTRUÇÕES REFERENTE AO CONTROLE DA PRODUÇÃO E COMERCIALIZAÇÃO DE VACINAS E SORO ANTI-RÁBICOS PARA USO VETERINÁRIO

1. DOS LABORATÓRIOS

1.1 INSTALAÇÕES - Para efeito de fabricação de vacinas e/ou soro contra a raiva de uso veterinário, os laboratórios devem atender, no que couber, o disposto na legislação especifica vigente.

1.2 - Biotério e Infectório - Os laboratórios, devem dispor de infectório e biotério capaz de supri-los dos animais necessários ao controle de qualidade dos produtos que elaborarem

1.3 - Da responsabilidade técnica

1.3.1 - Contrato de responsável técnico - Os laboratórios que fabricarem vacinas ou soro contra a raiva dos animais, estão obrigados a manter, permanentemente um médico veterinário especializado como Responsável. Técnico da preparação e controle destes produtos, devendo o mesmo apresentar documentos que permitam julgar sua habilitação, na forma do Art. 11 do Decreto n° 64.499 de 14 de maio de 1969.

1.3.2 - Orientação técnica - A Secretaria de Defesa Sanitária Animal do Ministério da Agricultura, quando solicitada e sempre que possível, proporcionará orientação aos responsáveis técnicos dos laboratórios fabricantes de vacinas e soro anti-rábicos, tendo em vista o cumprimento das normas estabelecidas nestas Instruções.

2. DAS VACINAS ANTI-RÁBICAS

2.1 - Tipos de Vacinas - admitida a fabricação de vacinas anti-rábicas com vírus inativado e modificado.

2.2 - Vacina com vírus inativado

2.2.1 - Características - deve ser estéril inócua e eficiente.

2.2.2 - Provas a que deve ser submetida

2.2.2.1 - Esterilidade - Verificada em meios aeróbios e anaeróbios, com leitura após permanência em estufa a 37°C, durante 7 dias, no primeiro caso e a 20° a 25°C, durante 14 dias, no segundo, bem como semeadura em meio para fungos (Sabouraud Iíquído) a temperatura ambiente durante 14 dias, não devendo haver crescimento de germes de contaminação ou de fungos.

2.2.2.2 - Vírus residual - Testada em camundongos adultos e Iactentes:

a) Inoculação de 0,01 ml na diluição de 10-1 em 16 camudongos de (dois grupos de 8) de 4 e 6 dias de idade, por via intra-cerebral. Os camundongos devem permanecer normais, pelo período de 21 dias de observação.

b) lnocuIação de 0,03 m1 da vacina pura, bem como na diluição de 10-1 em 20 camundongos (dois grupos de 10) de 11 a 14gr, por via intra-cerebral. Os camundongos devem permanecer normais, pelo período de 21 dias de observação.

2.2.2.3 - Inocuidade - Testada com a inoculação de 0,5 m1 de vacina em dois grupos de 10 camundongos de 14 a 16 gr., por via intra-peritoneal, bem como, em 05 cobaios de 300 a 400 gr. por via subcutânea e. observar os camundongos durante 14 dias e as cobaios durante 21. dias, os quais deverão permanecer normais.

2.2.2.4 - Eficiência - Deve ser comprovada por um dos seguintes testes:

a) Teste de Habel. - As vacinas preparadas em tecido cerebral devem ser diluídas a 0,5% e as vacinas preparadas em cultura celular a 10.000 antes de vacinar os camundongos. A vacina será considerada eficiente se conferir proteção à inoculação de 10.000 DL50 do vírus "padrão" de prova;

b) Método NIH - O poder imunizante da vacina deve ser 0,3 ou mais em relação a vacina de referência, conforme os métodos gravimétrico e volumétrico.

c) Teste de proteção em cobaios - Este teste deve ser realizado para as vacinas tipo Formidogel de acordo com o seguinte roteiro:

a - serão escolhidas 20 cobaios do mesmo sexo, de peso entre 300 e 400;

b - 10 cobaios do lote serão inoculadas pela via subcutânea com 1 ml da vacina;

c - os 10 cobaios restantes serão reservados como testemunhas

d - os 1.0 oo1Eos vacinados serão reinoculados com a mesma dose, também por via subcutânea, 7 dias após a primeira vacinação;

e - 14 dias após a segunda vacinação, os 10 cobaios vacinados e os 10 cobaios testemunhos serão inoculados na coxa, pela via intra-muscular, com uma suspensão de vírus rábico capaz de matar 80% dos cobaios não vacinados;

f - os animais serão observados durante 21 dias após a inoculação, esperando-se que 70% dos vacinados tenham resistido a inoculação do vírus de prova e 80% dos testemunhos tenham morrido com sintomatologia rábica.

2.2.2.5 - Controle de ph - O pH das vacinas inativadas deve estar entre 6.8 e 8.5.

2.2.2.6- Controle de Vácuo - As vacinas anti-rábicas liofilizadas, devem estar sob vácuo total, quando assim forem envasadas.

2.2.2.7 - Controle do tempo de reconstituição - Quando adicionado o diluente na vacina anti-rábica liofilizada, o tempo de reconstituição não deve ultrapassar de 60 segundos.

2.2.2.8 - Umidade - Nesta vacina quando liofilizada, o teor da umidade não deve ultrapassar de 3%.

2.2.3 - Validade - A vacina inativada deve ser conservada em temperatura de 2 a 8°C, podendo ser utilizada, ate 12 meses após a data de sua fabricação, quando se tratar de vacina em estado líquido e até 2 anos quando liofilizada O laboratório produtor estimando que sua vacina possa alcançar validade mais prolongada, deverá demonstrá-la em provas oficiais correspondente. Paralelamente o Ministério da Agricultura, realizará testes para registro em 3 partidas. Caso as 3 partidas comprovem ser eficientes,

serão mantidos os registros. As vacinas que não tiverem reslli13do satisfutório comprovado, terão seus registros provisórios cancelados após 12 meses. O prazo de validade deve ser contado a partir da data de fabricação do produto.

2.2.4 - Imunidade - Serão observadas as recomendações do Grupo de Especialistas em Raiva da Organização MundiaI da Saúde, na fixação do período de proteção conferido pelos diferentes tipos de vacina anti-rábicas.

2.3 - Vacina com vírus modificado (atenuada)

2.3.1 - Características - Não deve conter germes de contaminação, deve ser inócua para a espécie a que se destina e deve ser eficiente. Para fins de comercialização a vacina com vírus modificado deve ser liofilizada Quanto a vacina Flury, destinada a imunização de cães, poderá ser elaborada com vírus de alta passagem (HEP), mas deverá, também obrigatoriamente, ser elaborada com vírus de baixa passagem (LEP) e comercializada, não só em doses múltiplas como em doses individuais e acompanhadas de diluente.

2.3.2 - Provas a que deve ser submetida

2.3.2.1 - Esterelidade - A vacina não deverá conter germes de contaminação, quando se tratar de vacina avianizada e antes da adição de antibióticos, deverá ser feito o teste bacteriológico para verificar a presença de Salmonella, bem como semeadura em meios para fungos (Sabouraud líquido) a temperatura ambiente durante 14 dias, não devendo haver crescimento de fungos.

2.3.2.2 - Inocuidade - Inocular a vacina reconstituída na dose de 0,5 mI pela via subcutânea ou in1rnperitoneal em 8 camundongos adultos de 11 a 14 gr. Pelo menos 7 dos 8 camundongos devem sobreviver após 7 dias de observação.

2.3.2.3 - Eficiência - Será verificada através do teste de Koprowsky conforme roteiro a seguir:

a) Serão escolhidos 20 cobaios do mesmo sexo de peso variando entre 300 e 400 gr;

b) Toma-se dois frascos da vacina de prova reconstitui-se com água destilada estéril que contenha 2% de soro normal de eqüino (2 mI do diluente em cada dose de vacina), misturam-se os dois frascos da vacina reconstituída, toma-se uma dose e acrescenta-se 18 mI de água destilada com soro normal de eqüino a 2%. Esta diluição será utilizada para vacinar os cobaios;

c) 10 cobaios do lote serão inocuIados com 0,25 ml da vacina diluída. pela via intramuscular (no membro posterior direito);

d) Os 10 cobaios restantes do lote serão mantidos sem vacinação e separados do grupo vacinado.

e) 21 dias após a vacinação, os 10 cobaios vacinados, e os 10 testemunhos serão desafiados pela via intramuscular no membro posterior esquerdo, com uma suspensão de vírus titulado, capaz de matar pelo menos 80% dos cobaios testemunhos;

f) Os cobaios serão observados durante 21 dias após a inoculação do vírus de prova;

g) Será considerada eficaz a vacina que protege 70% ou mais dos cobaios vacinados contra o vírus que matou pelo menos 80% dos testemunhos.

2.3.2.4 - Controle do pH - O pH das vacinas vivas deve estar entre 6,8 e 7,6.

2.3.2.5 - Controle de vácuo - O mesmo citado em 2.2.2.6.

2.3.2.6- Controle do tempo de reconstituição - O mesmo citado em 2.2.2.7.

2.3.2.7 - Umidade - O mesmo citado em 2.2.2.8.

2.3.2.8 - Antigenicidade (Titulação): Tratando-se de vacina Flury, de baixa passagem (LEP), a sua potência vírica será verificada em camundongos de 3 semanas de idade peIa inoculação de 0,03 mI via intracraniana. Será aceita a vacina que atingir pelo menos 103,3 DL50/0,03 mI O tempo de observação deve ser de 21. dias.

Tratando-se de vacina Flury, de alta passagem (HEP), a sua potência vírica será verificada em camundongos de 4 a 6 dias de idade, pela inoculação de 0,01 mI via intracraniana Para este tipo de vacina o mínimo exigido é de 103,3 DL50/0,01 mI.

O tempo de observação deve ser de 21 dias. Tratando-se de vacina de cultivo celular (ERA) não será admitido título inferior a 103,3 DL50/0,03 ml em camundongos de 3 semanas de idade pela inoculação de 0,03 ml via intracraniana O tempo de observação deve ser de 21 dias.

2.3.2.9 - Identificação de vírus - Este teste deve ser usado para a vacina Flury, para verificação de vírus de alta passagem (HEP) ou baixa passagem (LEP) contido na mesma.

A vacina FIury deve ser inoculada em 08 camundongos adultos e 8 lactentes, por via intra-cerebral nas doses de 0,03 mI e 0,01 mI, respectivamente, observando-se durante 14 dias. A vacina contendo amostras Flury HEP, somente mata os camundongos latentes e a Flury LEP, mata ambos camundongos, lactentes e adultos.

2.3.3 - Validade - As vacinas tipo FIury devem ser conservados em temperatura situada entre 2 a 8ºC, com validade de um ano. Tratando-se de vacina anti-rábica amostra ERA, o prazo de validade será de 18 meses. O prazo de validade, deve ser contado a partir da data de fabricação do produto. O laboratório produtor estimando que sua vacina possa alcançar validade mais prolongada, deverá demonstrá-Ia em provas oficiais correspondentes. Paralelamente o Ministério da Agricultura, realizará testes para registro em 3 partidas. Caso as 3 partidas comprovem ser eficientes, serão mantidos os registros. As vacinas que não tiverem resultado satisfatório comprovado terão seus registros provisórios cancelados após 12 meses. O prazo de validade deve ser contado a partir da data de fabricação do produto.

2.3.4 - lmunidade - O mesmo período citado no item 2.2.4, das vacinas com vírus inativado.

3. DO SORO ANTI-RÁBTCO

3.1 - Característica - O soro anti-rábico deve ser um produto estéril, inócuo e eficiente.

3.2 - ESTERELIDADE - Testada através de sua semeadura em meios aeróbio e anaeróbio e em Sabouraud líquido.

- Inocuidade - Verificada mediante a inoculação de uma dose de 0,05 ml pela via subcutânea em 8 camundongos adultos de 16 a 20g, devendo permanecer normais durante 15 dias de observação.

- Eficiência - Será verificada de acordo com o IV informe do Grupo Especialista em Raiva, da Organização Mundial da Saúde, publicada na "Serie de Informações Técnicas, nº 201/1960, item 5, pág. 10.

3.3 - Validade - Será de 3 aos, contadas da data de produção da partida, desde que mantido à temperatura situada entre 2 a 2ºC.

4. DO CONTROLE DA PRODUÇÃO.

4.1 - Protocolo da partida. - O controle qualitativo e quantitativo das vacinas e soro contra raiva dos animais de fabricação no País , deve ser registrado em forma de protocolo, padronizado durante todas as fases de elaboração e os testes de cada partida produzida. Uma via do protocolo deve ser remetida ao Serviço de Defesa Sanitária Animal através da Delegacia Federal de Agricultura da Jurisdição.

4.2 - Registros de dados - De cada partida de vacina ou soro fabricado, devem ser registrados os seguintes dados:

a. nome do produto;

b. número da partida;

c. material usado da fabricação;

d data do início e fim da fabricação;

e. número de doses produzidas e liberadas;

f. resultado das provas empregadas, e;

g. data da liberação para embalagem;

h. quanto ao nome do produto, as vacinas devem ser indicadas pelo nome oficial (Vacina anti-rábica ou contra raiva), seguido pelo nome comercial, quando assim for desejado e nunca o contrário.

4.3 - Controle da produção - O controle das diversas fases de elaboração de cada partida de vacina e/ou soro, deve ser realizado pelo laboratório produtor, sob a supervisão do Órgão Oficial de Fiscalização. O laboratório será obrigado a comunicar à Delegacia Federal de Agricultura, o dia e a hora do início de cada partida com antecedência de 48 horas.

4.4 - Lotes mínimos de produção:

4.4.1 - Vacinas com dose individual - O lote mínimo de produção de cada partida ser de 5.000 doses.

4.4.2 - Vacina com dose múltipla - O lote mínimo de produção de cada partida deve ser de 50.000 doses.

4.5 - Fiscalização da produção - Os laboratórios produtores devem proporcionar todas as facilidades para acesso imediato aos setores de produção e controle da vacina e do soro, aos técnicos oficiais designados para fiscalizar as atividades dos mesmos. Caso ocorra impedimento ao exercício da ação fiscalizadora do representante do Governo, provocado pelo laboratório, será suspensa ou cancelada a atividade do estabelecimento, independente da aplicação de outras sanções previstas na legislação vigente.

4.6 - Coleta e remessa de amostras - De acordo com as diretrizes especificadas nas instruções para coleta e remessa de amostras de produtos para controle de qualidade oficial.

4.7 - Fornecimento dos Animais - Os laboratórios produtores estão obrigados a fornecer os animais necessários aos testes de inocuidade e eficiência do produto quando programados pelo órgão oficial de fiscalização, cabendo-lhes, inclusive, fornecer os meios para manutenção dos animais durante as provas.

4.8 - Realização dos testes:

4.8.1 - Pelo laboratório produtor - O laboratório produtor deve realizar todos os testes com as vacinas anti-rábicas e remeter os correspondentes resultados à Unidade de Controle Oficial, mediante protocolo em modelo padronizado.

4.8.2 - Pela unidade de controle oficial - Toda partida de vacina anti-rábica produzida pelos laboratórios particulares ou oficiais deve ser submetida aos testes pela Unidade de Controle Oficial.

4.8.3 - Do resultado dos testes: De acordo com as diretrizes especificadas nas instruções para coleta e remessa de produtos para controle de qualidade oficial.

4.9 - Produtos importados - As vacinas ou soros importados estão sujeitos às normas aqui estabelecidas, exceto as mencionadas no item 4.3. A firma importadora deve comunicar ao órgão competente do Ministério da Agricultura na Jurisdição, o dia e a hora da chegada da vacina anti-rábica ou do produto bruto importado, com antecedência de 10 (dez) dias.

5. DAS DISPOSIÇÕES FINAIS

5.1. - Nos impressos das vacinas com vírus modificado, devem constar obrigatoriamente, que não podem ser utilizadas em animais silvestres.

5.2 - Os casos omissos e as dúvidas suscitadas na interpretação destas Instruções, serão resolvidos pelo Secretário de Defesa Sanitária Animal, mediante a aprovação do Secretario Nacional de Defesa Agropecuária.

D.O.U., 31/10/1988