

ANÁLISE DOS RESULTADOS DE ENDOTOXINAS BACTERIANAS DECLARADOS NOS PROTOCOLOS DE CONTROLE DE QUALIDADE DOS FABRICANTES DAS VACINAS COVID-19 E COMPARAÇÃO COM OS RESULTADOS OBTIDOS NO INCQS.

Vidal, A.P., Fíngola, F.F., Albertino, S.R.G, Farias, H.F., Seródio, L.R., Maciel-Magalhães, M.

INTRODUÇÃO:

Dentre as quatro vacinas distribuídas no Brasil, dois fabricantes utilizam a tecnologia de vetores virais, sendo uma com adenovírus símio e outra com vetor de adenovírus humano. O terceiro produtor utiliza o vírus inteiro inativado e o quarto fabricante utiliza RNA mensageiro.

O INCQS, no início da vacinação, realizou análises dos Protocolos de Produção e Controle de Qualidade (PRPCQ) para a liberação das vacinas, no início de 2022, foram implantados e validados alguns ensaios laboratoriais das vacinas no INCQS.

OBJETIVO:

Avaliar as especificações para o limite de endotoxinas bacterianas dos quatro fabricantes das vacinas Covid-19 utilizadas no Brasil, verificar os resultados declarados pelos produtores em todos os PRPCQ e comparar com os lotes testados no INCQS.

METODOLOGIA:

Todos os PRPCQ foram analisados de Janeiro/2021 a Agosto/2022. Nos ensaios realizados no INCQS foram utilizados os métodos farmacopeicos de coagulação em gel (Gel-clot) que indica presença ou ausência de endotoxina, semi-quantitativo, e é utilizado somente por um dos fabricantes. O cromogênico-cinético (K-QCL™), que é um método quantitativo e, portanto, mais sensível, foi utilizado pelos outros três fabricantes. Todos os resultados declarados pelos fabricantes e a comparação com os lotes testados no INCQS foram demonstrados como média \pm erro padrão da média, utilizando o programa *GraphPad Prism*, 6.0.

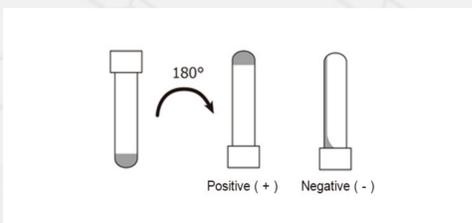


Figura 1: Esquema de leitura do método Gel-Clot, através de tubos de ensaio.



Figura 2: Esquema de leitura do método Cromogênico cinético, através de placa.

RESULTADOS E DISCUSSÃO:

O fabricante “B” foi o maior fornecedor, com 523 lotes, enquanto os produtores “A”, “C” e “D” forneceram, respectivamente, 374, 50 e 130 lotes. Na Tabela 1, estão descritas as diferentes especificações de cada fabricante. Nos resultados das determinações de endotoxinas das 1.077 amostras recebidas para análise de protocolo, verifica-se que os fabricantes obtiveram valores diferentes entre os lotes, mas todos se mantiveram abaixo das especificações (Figura 3)

Tabela 1: Especificações dos fabricantes do limite máximo de endotoxinas nas vacinas Covid-19 utilizadas no Brasil.

Fabricante	Método do ensaio	Limite máximo (EU/mL)
A	Coagulação em Gel	≤ 10
B	Cromogênico cinético	≤ 25
C	Cromogênico cinético	≤ 10
D	Cromogênico cinético	$\leq 12,5$

Fonte: PRPCQ dos produtores das vacinas enviadas ao INCQS.

Resultados dos Fabricantes nos PRPCQ

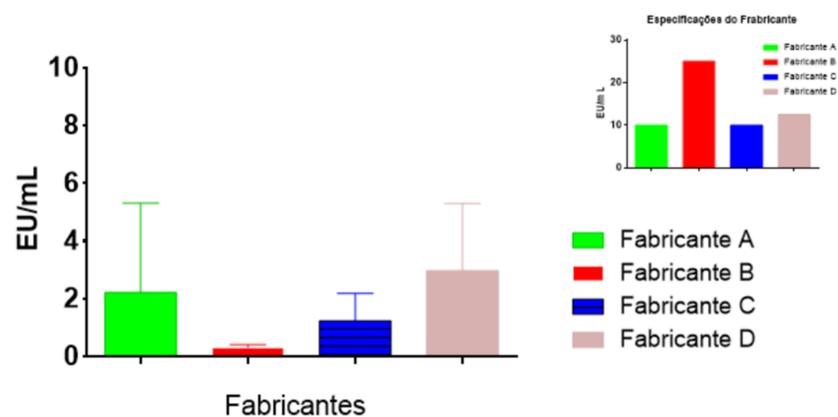


Figura 3: Valores das médias e EPM dos fabricantes declarados no PRPCQ de 1.077 amostras. Fabricante A = $2,2 \pm 0,16$ EU/mL; Fabricante B = $0,3 \pm 0,004$ EU/mL; Fabricante C = $1,2 \pm 0,13$ EU/mL; Fabricante D = $2,9 \pm 0,20$ EU/mL. Inserido na Figura estão representas as especificações de cada fabricante.

Nas amostras analisadas no INCQS, as concentrações de endotoxinas foram significativamente inferiores em comparação com todos os fabricantes (Figura 4).

Resultados de endotoxinas INCQS e Fabricantes

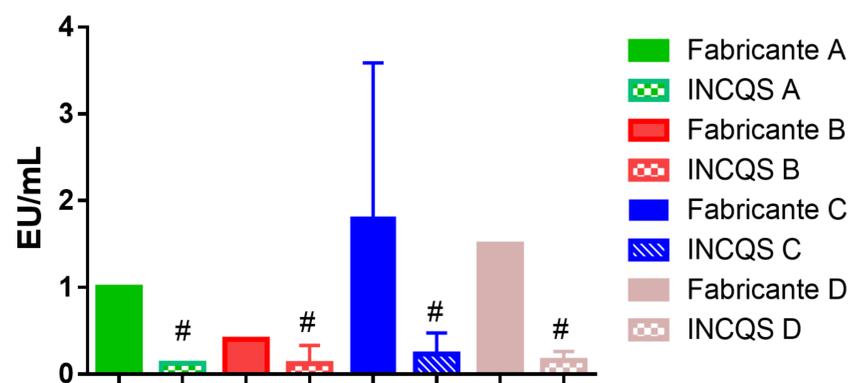


Figura 4 – Comparação dos resultados de endotoxinas determinados pelos Fabricantes A (N = 5), B (N = 8), C (N = 5) e D (N = 6) e o INCQS. Os dados foram expressos como média \pm EPM. Estatística pela Análise de Variância *one Way* seguido do teste Bartlett's. # P < 0,001 *versus* Fabricante A, B, C e D

O INCQS utilizou os mesmos métodos dos fabricantes, e essa diferença foi significativa, pois utilizamos o ponto mais baixo da curva (0,005 EU/mL) em busca de resultados quantitativos mais próximos da concentração real de endotoxinas.

CONCLUSÕES

Na análise de PRPCQ, todos os resultados declarados pelos produtores ficaram abaixo dos limites preconizados para endotoxinas nas vacinas. Contudo, as análises laboratoriais ainda estão sendo realizadas no DFT/INCQS, e novos resultados serão obtidos com um maior número de amostras.