



# Seminário Complexo: Econômico – Industrial da Saúde

“Em busca de uma única articulação  
entre Inovação, Acesso e  
Desenvolvimento Industrial”

19 à 21 de maio de 2008



**Instituto Butantan**  
**Divisão Bioindustrial – Centro de**  
**Biotecnologia**  
**Contribuição para Saúde Pública**

**Dr. Isaias Raw**

**Dra. Hisako Gondo Higashi**



# Introdução

O Ministério da Saúde utiliza produtores oficiais de imunobiológicos, para obter vacinas e soros, que são distribuídos por intermédio das Secretarias de Saúde, que os ministram gratuitamente para toda a população alvo. Este programa, amparado pelo custo reduzido evoluiu do PASNI (Programa de Auto Suficiência Nacional em Imunobiológicos, 1985) para INOVACINAS (Programa de inovação em vacinas, 2004) programa associado ao BNDES, desenvolvimento tecnológico.



Estes programas visam garantir o desenvolvimento tecnológico, suprindo o Ministério com biológicos essenciais, garantindo sua independência em pesquisa, desenvolvimento e o acesso a produtos estratégicos como as vacinas de influenza aviária e dengue.

O programa PASNI foi lançado após o fechamento de um laboratório privado/multinacional, que levou a falta de soros anti-peçonhentos existentes no País. Realizou-se, então, uma análise da situação dos produtores públicos, que somavam a quase duas dezenas de laboratórios, quando ficou demonstrada



que os processos e instalações eram obsoletos, evidenciou-se assim a necessidade de a necessidade de investimentos e a criação de um parque nacional produtor.

O Instituto Butantan implantou o Centro de Biotecnologia, mobilizando 24 doutores que assumiram dedicar a maior parte de seu tempo em pesquisas destinadas a atender os problemas de saúde pública. E com o entrosamento deste Centro com a Divisão de Produção (hoje Divisão Bioindustrial - DB), possibilitou um salto tecnológico e na capacidade de produção, que hoje atende cerca de 80% de todas as vacinas produzidas no País que corresponde a 150 milhões



de doses de antígenos vacinais e 65% dos soros hiperimunes.

A Divisão Bioindustrial além da atividade central de produzir imunobiológicos, desenvolveu uma especial e única competência para planejar instalações industriais específicas, atendendo as exigências regulatórias nacionais e internacionais, incluindo desde o projeto básico da planta, especificação e interligação de equipamentos, manutenção de áreas bio-limpas e instalações de infra estruturas requeridas.



# Produção de Soros Hiperimunes

- Planta implantada em 1987, otimizada permitindo atender a demanda nacional.
- Processo artesanal substituído por uma nova planta, num sistema completamente fechado, sem contato com o ambiente e sem manipulação direta do produto.
- Processo aperfeiçoado com a introdução de uma fase por cromatografia (2006-2007).
- Desenvolvimento e Produção em escala piloto de soros específicos para serpentes e escorpiões do continente Africano. O soro antiofídico específico para serpentes de Moçambique já foi produzido e enviado para os testes clínicos na África.



- Desenvolvimento de novos produtos como: soro Antiabelha Africana, novo soro antiloxoscélico utilizando proteína recombinante.
- Exportação de soros como: antidiftérico, botulínico tipos AB e E para vários países como Canadá, USA, Inglaterra. O soro Anti-rábico para os países da América do Sul, Marrocos, Argélia e Tunísia, e com perspectiva de exportação para Índia.



# Vacinas

A estratégia da Fundação Butantan / Instituto Butantan para capacitação tecnológica permanente está baseada:

- desenvolvimento próprio (DTP / Vacina Recombinante contra Hepatite B);
- desenvolvimento em parcerias com outras instituições (Rotavirus, Dengue, Pneumococo e outros);
- na absorção de tecnologia de ponta através da transferência (Influenza sazonal – gripe).



- **DTP<sub>L</sub>** (pertussis com baixo teor de LPS)

A fração *pertussis* tem sido responsabilizada por eventos adversos na vacinação com DTP.

O Instituto Butantan desenvolveu uma vacina celular potencialmente menos reatogênica, preparada a partir de células de *B. pertussis*, onde extraímos o LPS da membrana. A vantagem inicial dessa vacina celular modificada (DTP<sub>L</sub>) está no baixo valor agregado do produto final. A Unicamp comparou a imunogenicidade da referida vacina com a tradicional, chegando a conclusão que a vacina é segura e imunogênica em lactantes.



- **Vacina *pertussis* acelular**

Sobrenadante da cultura de *B. pertussis* tinha todos os antígenos usados nas vacinas acelulares.

- Foi desenvolvido metodologia separação e concentração.
- Purificação e inativação da toxidez.
- Obtenção de 3 lotes consecutivos.
- Formulação.
- A **DTP** foi a primeira vacina combinada a ser desenvolvida com base para as demais combinações:
  - Tetravalente \_\_\_\_\_ DTP + Vacina Haemophilus influenzae b
  - Pentavalente \_\_\_\_\_ DTPHp + Haemophilus influenzae b que se encontra em teste clínico.



# **VACINAS VIRAIS EM CÉLULAS VERO PRODUÇÃO E DESENVOLVIMENTO NO INSTITUTO BUTANTAN**

- Vacina contra Raiva**
  - . Tecnologia desenvolvida no IB**
  - . Produto já registrado em fase de produção industrial para fornecimento ao MS**



- **Vacina contra Rotavírus**

Em 2005 o Butantan assinou acordo com NIH, com aval do MS, para produzir uma Vacina Pentavalente que cobre todos os rotavírus presentes na América Latina.

O Instituto Butantan com experiência em:

- a) trabalhar com células Vero e bancos já estabelecidos;
- b) experiência em cultivo de células Vero em larga escala;
- c) controles de Qualidade para o substrato celular já estabelecidos;



- Iniciou o preparo das Vacinas Monovalentes dos sorotipos G<sub>1</sub>, G<sub>2</sub>, G<sub>3</sub>, G<sub>4</sub> e G<sub>9</sub>.
- Obtido os monovalentes.
- Formulação da Vacina Pentavalente.
- Produzimos 3 lotes seqüenciais.
- Processo de liofilização já estabelecido.
- Envasados em frascos com 4 doses.
- Testes pré-clínicos já efetuados.
- Testes clínicos:
  - Aprovado pelo Comitê de Ética
  - Aguardando anuência da Anvisa para realização da avaliação clínica.



# Vacina Pentavalente de Rotavírus do Instituto Butantan



4 doses/frasco (1,0 x 10<sup>6</sup> FFU/dose)



# **Cronograma para Produção da Vacina da Dengue no Instituto Butantan**

**Até Novembro/2008: Preparo dos Bancos de Células e Vírus**

**Dezembro/2008: Início da Produção do Lote Experimental**

**Abril/2009: Produção de três lotes consecutivos de vacina da Dengue**

**Junho/2009: Avaliação pré-clínica**

**Julho/2009: Avaliação Clínica**



- **Influenza**

Projeto cepa H<sub>5</sub>N<sub>1</sub> produzir lotes piloto e 2<sup>a</sup> etapa testes clínicos.

- Planta Piloto.
- Cepas constituídas por engenharia reversa do:
  - Vietnã produzida no NIBSC na Inglaterra.
  - Indonésia produzida no CDC
- Vietnã: preparado os lotes de trabalho no próximo mês início da produção com a cepa Vietnã.



- **Adjuvante**
- Em colaboração com pesquisadores da USP e com a Escola Paulista de Medicina iniciamos o desenvolvimento para produzir o monofosforil lipídico A (MPLA).
- Consiste na extração do LPS de *B. pertussis* e sua hidrólise para obter o MPLA e sua purificação.



## Estudo de adjuvante para a Vacina contra Influenza

- . MPLA testado como adjuvante da Vacina contra Influenza Sazonal com ótimos resultados em camundongos, o mesmo ocorrendo com o Al (OH)<sub>3</sub>.
- . Mistura do MPLA + Al (OH)<sub>3</sub> resulta num equilíbrio entre resposta humoral e celular, com melhores resultados.



# Outros Produtos

## I. Vacina a base de BCG

### a) Associação da Vacina BCG hepatite B

- No Brasil o BCG/ID é ministrado em bebês recém nascido, bem como a Vacina contra hepatite B.
- Desenvolvido a combinação BCG hepatite B, onde o BCG atua como vacina para tuberculose e como adjuvante da hepatite.
- Vacina está testada com sucesso pela equipe médica da Unicamp.



## II. Surfactante Pulmonar

- Reduzir a mortalidade neonatal, devido a imaturidade pulmonar que pode ser tratada injetando ao nascer o surfactante pulmonar.
- Desenvolvimento inovador da tecnologia que permite reduzir o custo de 2 à 3 vezes do atual.
- Processo de produção está concluído e permitiu a montagem de uma planta de produção que poderá atender a demanda nacional.
- Aguardando registro da Anvisa para iniciar o fornecimento.

## III. Toxina Botulínica tipo A

# Desenvolvimento de Novos Produtos

Vacinas / Produtos	Cooperação	Estágio
Necator	Sabin Vaccine Institute (desenvolvimento)	Produção de 3 lotes GMP (piloto)
Pneumococo Celular Multivalente	Universidade Harvard Children's Hospital Fundação Path	Desenvolvimento 3 lotes GMP (piloto)
Leishmania Leishmania – Raiva Raiva – tecnologia do IB Leishmania – tecnologia IDRI	IDRI – Infectious Disease Research Institute USA, UFMG e UFBa para ensaios clínicos Fiocruz	Formulação (combinação) Produção de 3 lotes (piloto)
BCG pertussis recombinante	Institute Pasteur, Paris, France Chiron, Italy Albert Einstein College of Medicine, NY, USA	Finalização de desenvolvimento. Produção de 3 lotes (piloto)



- Previsão de economia de divisas da ordem de US\$ 100 milhões apenas com a introdução das vacinas contra influenza sazonal (gripe) e Rotavirus e surfactante pulmonar
- A divisão científica do IB conseguiu uma caracterização farmacológica de uma substância analgésica contida no veneno da cascável com poder analgésico 600 vezes maior do que a morfina. Foi realizado um estudo das moléculas responsáveis por esse efeito em conjunto com o Coinfar (consórcio dos laboratórios Biolab-Sanus, União Química e Biossintética). – em fase de estudo pré-clínicos.
- Outros produtos estão em fase de estudo com parcerias diversas.
- Foi firmado parceria entre a FB e o laboratório Ouro Fino para o desenvolvimento de produtos veterinários.



**MUITO OBRIGADO !**  
**Dra. Hisako Gondo Higashi**  
**Av. Vital Brasil, 1.500**  
**e-mail: [hisa@butantan.gov.br](mailto:hisa@butantan.gov.br)**  
**Fone: (11) 3726-3816**