



Universidade de São Paulo
Escola de Engenharia de Lorena
Departamento de Biotecnologia



Curso: Engenharia Bioquímica

Biossegurança na produção de fármacos e Vacinas

Prof: Tatiane da Franca Silva

tatianedafanca@usp.br

1

- Segurança para o consumidor e para o trabalhador da indústria

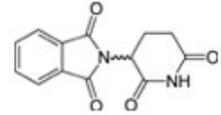


2

Segurança de fármaco

Talidomida

1954: Alemanha desenvolve droga destinada a controlar a ansiedade, tensão e náuseas



1960: descobertos os efeitos teratogênicos

1965: descobre efeitos benéficos da droga no tratamento da hanseníase.



3

Segurança de imunobiológicos

Década de 30: vacina BCG contaminada com o *Mycobacterium tuberculosis*

1955 EUA: aplicação de vacina contra a poliomielite contendo vírus inadequadamente inativado

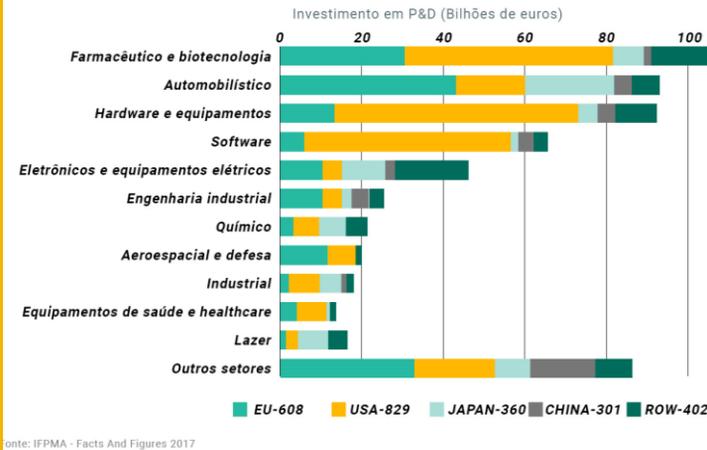


Edward Jenner criador da vacina 1796



4

INVESTIMENTOS EM P&D POR SETOR



Biossegurança na Produção de Vacinas e Medicamentos

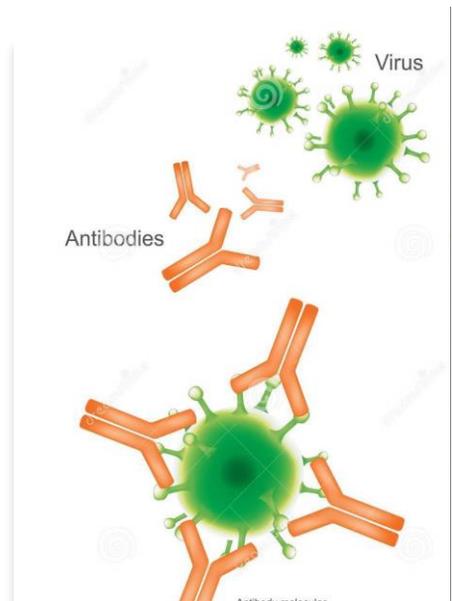


5

Biossegurança na Produção de Vacinas

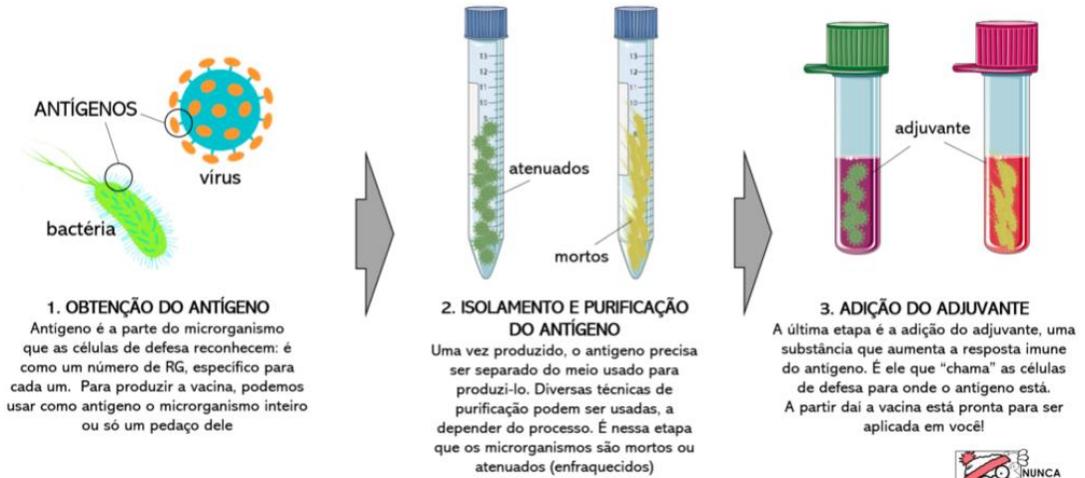
Princípios da Vacina

- Imunidade humoral
- Reconhecimento de antígenos
- Diferença de Soro X Vacina



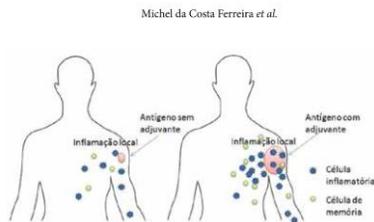
6

COMO SÃO PRODUZIDAS AS VACINAS?



8

Elementos adicionais nas vacinas



Devem ser estáveis e não apresentar toxicidade

- **Adjuvantes exemplos:** hidróxido de alumínio, saponina
- **Conservantes exemplos:** mercúrio (bactericida)
- **Estabilizantes exemplos:** albumina, gelatina, açúcares. Mantém a eficácia

9

Tecnologias de produção de vacinas

- ❑ **Subunidades:** partes do patógenos. Obtidas por modificação genética ou por método de purificação. Proteínas, enzimas, capas virais, etc.

Risco: Podem gerar imunidade fraca

- ❑ **Vacina atenuado**, elimina a patogenicidade, mantendo a imunogenicidade. Métodos químicos, modificações genéticas.

Risco: Risco de Reversão

- ❑ **Vacina inativado** microrganismos mortos por processos físicos ou químicos.

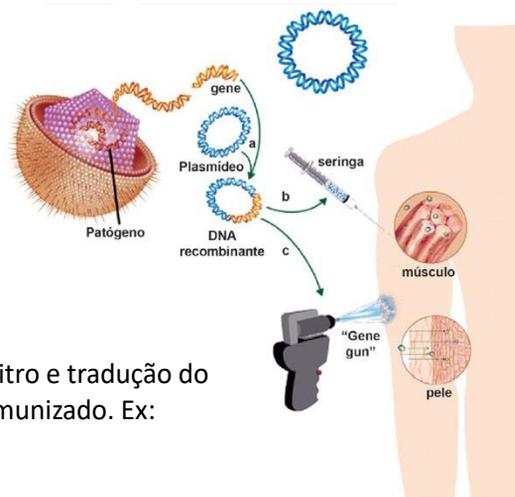
Risco : Risco de Inativação incompleta



11

Novas Tecnologias de Vacina

- ❑ **Vacina de DNA:** plasmídeo codificando genes virais que podem ser expressos dentro da célula. Ex: Em testes para HIV, Influenza



- ❑ **Vacina de RNAm:** Transcrição in vitro e tradução do antígeno na célula do indivíduo imunizado. Ex: Covid-19

13

Exemplos de Tipos de Vacinas

Vacinas atenuadas:

- ✓ Tuberculose (BCG).....(bacteriana)
- ✓ Polio oral (VOP)
- ✓ Sarampo
- ✓ Caxumba
- ✓ Rubéola
- ✓ Varicela
- ✓ Rotavírus
- ✓ Febre amarela



Vacinas Inativadas:

- ✓ Pertussis.....(bacteriana)
- ✓ Polio inativada (VIP)
- ✓ Raiva
- ✓ Influenza

Subunidades (antígeno purificado)

- ✓ Meningocócica
- ✓ Pneumocócica
- ✓ Haemophilus influenza (Hib)
- ✓ Tétano
- ✓ Difteria
- ✓ Pertussis acelular
- ✓ Hepatite B.....(viral)
- ✓ Papiloma (HPV).....(viral)

14

Modificações genéticas na Produção de Vacinas

| TIPO VACINAL | ESTRATÉGIA BIOTECNOLÓGICA | VACINAS |
|--------------------------------|--|---|
| Vacinas de subunidades | Produção de proteínas recombinantes em sistemas heterólogos | Hepatite B, pertússis acelular, HPV |
| Patógenos atenuados bivalentes | Manipulação genética para inserção de genes que codifiquem antígenos | Dengue, BCG, Salmonella typhi, Adenovírus |
| Vacinas de DNA | Imunização com plasmídeos recombinantes | Vacina contra melanoma* |

*Vacina para uso em cães

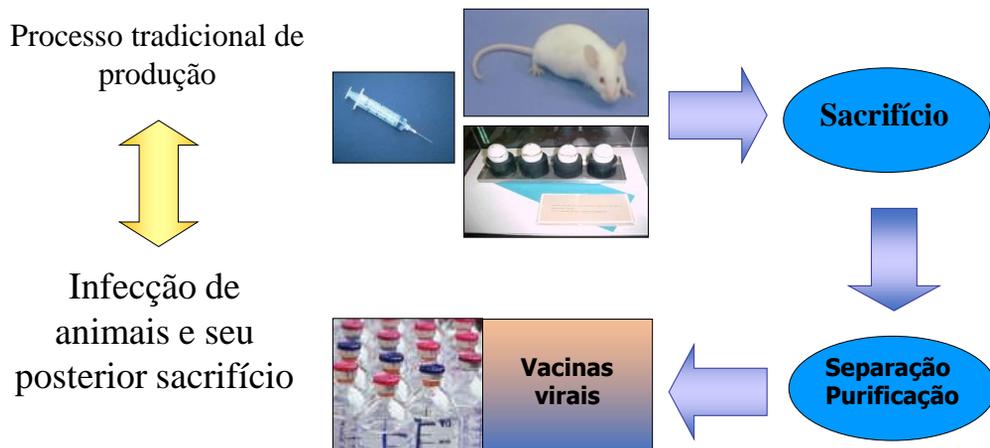
15



16

Produção de Vacinas com Microrganismos : Método Tradicional

Exemplo Vírus: Maquinário metabólico de células



17

Crescimento de Microrganismos

- ❑ Suspensão de células
- ❑ Ovos embrionados



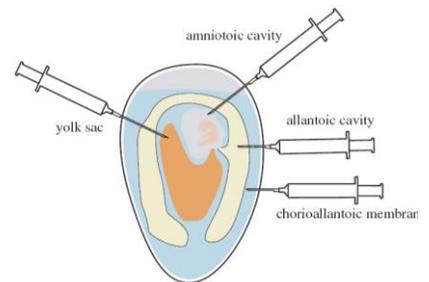
O Butantan conta com modernos laboratórios de produção de vacinas e soros para a população.



18

Métodos de produção de vírus

- ❑ Ovos embrionados
- ❑ Cultura de Células animais
Ex: Biorreatores
- ❑ Recombinantes
Ex: Leveduras
Bactérias
Plantas

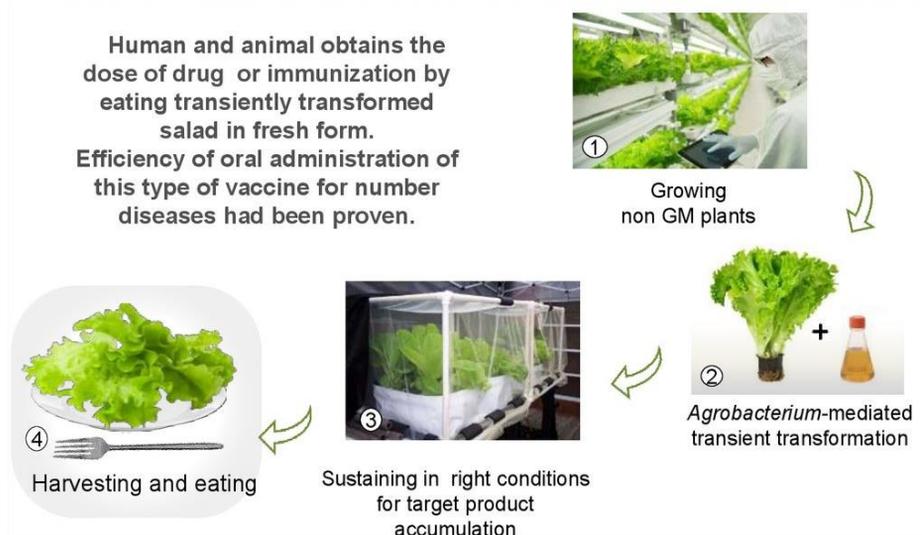


Cercopithecus aethiops

Células Vero

19

Produção de Vacinas em Plantas



20

Workflow produção de Vacinas

Fase Pré-Clinica

Testes em animais



Fase Clínica

Fase 1

Envolve dezenas de voluntários saudáveis, com o objetivo de avaliar se a vacina testada é segura
Cerca de três meses

~100 indivíduos



Fase 2

Começa-se com voluntários saudáveis que não sofreram efeitos adversos, em áreas atingidas pela pandemia
Cerca de seis a oito meses

Várias centenas de indivíduos



Fase 3

Sem efeitos adversos, doses são aplicadas em milhares de pessoas selecionadas em local de surto
Cerca de seis a oito meses

Milhares de indivíduos com risco de contágio



Fase 4

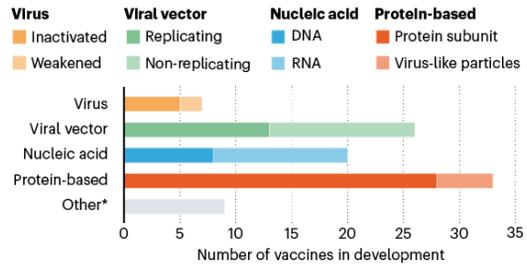
Aprovação por agências reguladoras. Agências reguladoras de medicamentos, como a FDA nos EUA e Anvisa no Brasil, decidem liberar ou não a vacina
Cerca de meses a um ano

Fonte: FDA

22

Vacinas Covid-19

AN ARRAY OF VACCINES



Fonte: The race for coronavirus vaccines: a graphical guide – Nature

Tabela 1: Descrição das seis vacinas candidatas contra a COVID-19 que estão na Fase 3 dos ensaios clínicos (conforme o panorama geral da OMS em 20 de agosto de 2020)

| Fabricante (país) | Sinovac (China) | Instituto de Produtos Biológicos de Wuhan/ Sinopharm (China) | Instituto de Produtos Biológicos de Pequim/ Sinopharm (China) | Universidade de Oxford/ AstraZeneca (Reino Unido) | Moderna/ NIAID (EUA) | BioNTech/ Fosun Pharma/ Pfizer (EUA) |
|--------------------------|-----------------|--|---|---|----------------------|--------------------------------------|
| Nome da vacina candidata | Vacina Sinovac | CNCG Wuhan | BBIBP-CorV | ChAdOx1-S | mRNA-1273 | BNT162b |
| Plataforma | Inativada | Inativada | Inativada | Vetor viral não replicante | RNA | RNA |

Fonte: Organização Pan-Americana da Saúde 2020.

23

Descobertas de Novos Fármacos

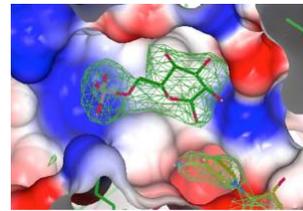
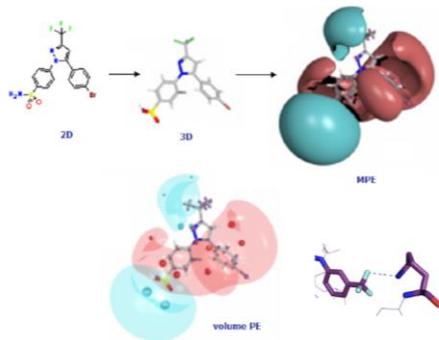
- ✓ Busca em origem natural (Solos, plantas e animais)
- ✓ Medicina popular (Etinobotânica)
- ✓ Modificação fármacos existentes
- ✓ Banco de substâncias sintéticas
- ✓ Síntese combinatória
- ✓ Planejamento com ajuda de Computadores



24

Planejamento Racional de Fármacos

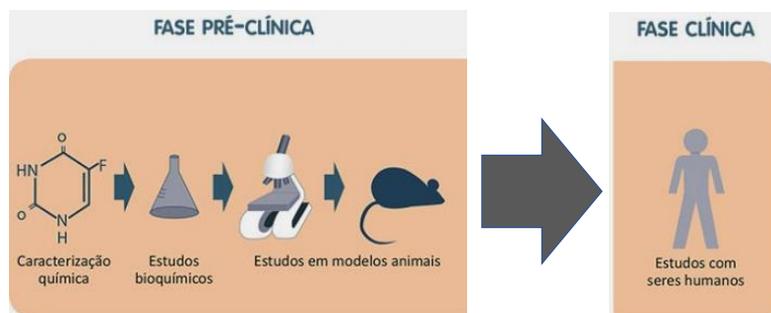
- ✓ Descoberta do alvo
- ✓ Descoberta do Fármaco (*high throughput screening*) ou desenho de moléculas candidatas a fármacos
- ✓ Fase Pré-clínica – Teste em animais (segurança e eficácia)
- ✓ Fase Clínica – Teste em seres humanos (segurança e eficácia)



Inibidores da G6PDH *Trypanosoma cruzi*

25

Workflow produção de Fármacos



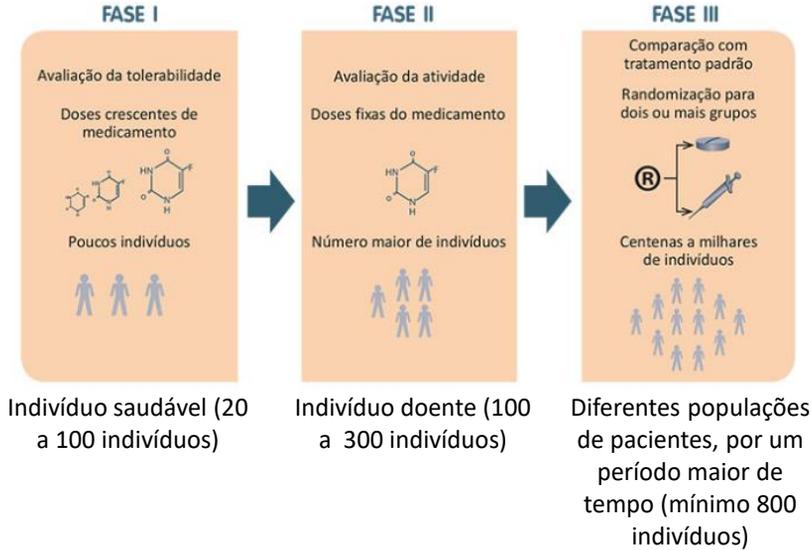
Fase Pré-Clínica:

- Pelo menos 3 anos de testes em laboratório e em cobaias
- Pelo menos 3 espécies de mamíferos
- De cada 50 substâncias que iniciam os testes pré-clínicos → apenas 1 chegará ao ponto de ser testado em humanos.

26

Workflow produção de Fármacos

Fase Clínica:



27

Workflow produção de Fármacos – Comercialização

Fase IV: Vigilância pós-comercialização

(Farmacovigilância)

- estabelecer valor terapêutico
- surgimento de novas reações adversas e/ou confirmação da frequência das já conhecidas
- estudos de suporte ao marketing;
- estudos adicionais comparativos com produtos competidores;
- novas formulações (palatabilidade, facilidade de ingestão)



29

Agências reguladoras

✓ Promover a saúde da população



30

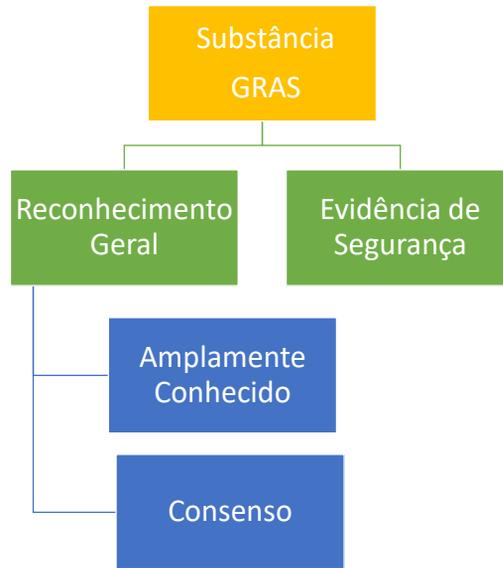


❖ **Generally Recognized As Safe (GRAS):** Reconhecimento de segurança para uma substância e para uma utilização a que se destina



31

Critérios para *status* GRAS



32

Evidência de Segurança

- ✓ **Razoável certeza** dos cientistas que a substância não é nociva nas condições de utilização previstas.
- ✓ **Impossível**, no estado atual do **conhecimento científico**, ter a **certeza** a absoluta inocuidade do uso de qualquer **substância**.



33

Risco Ocupacional na fabricação de fármacos

O perigo específico é a exposição ao **princípio ativo**. Em teoria todos são **biologicamente ativos** !

Exemplos:

❖ **Agentes citotóxico**

(carcinogênicos, mutagênicos e teratogênicos)

❖ **Antibióticos, antimicrobianos e antisépticos-** (resistência)

❖ **Manipulação de hormônios** – problemas hepáticos e endócrinos



34

Avaliação da Exposição



35

Equipamentos de Proteção

- ✓ Uso de Cabine de segurança biológica
- ✓ Uso de **EPIs** (protetor respiratório, óculos, luvas , avental e Touca)

