



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

tatianedafranca@usp.br

1

- Segurança para o consumidor e para o trabalhador da indústria

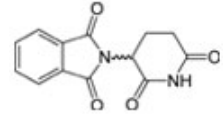


2

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

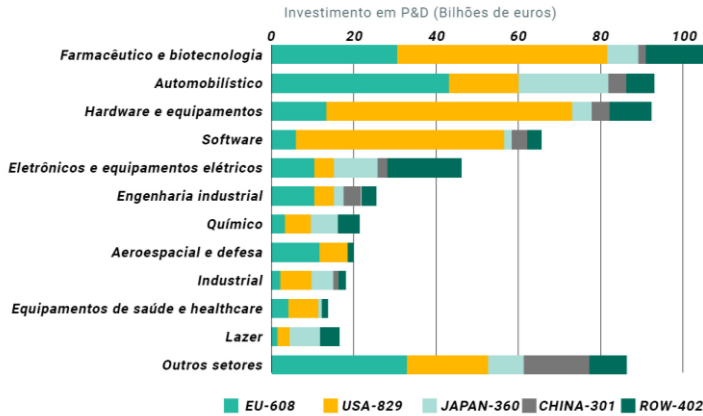


Edward Jenner criador da vacina 1796



4

INVESTIMENTOS EM P&D POR SETOR



Biossegurança na Produção de Vacinas e Medicamentos

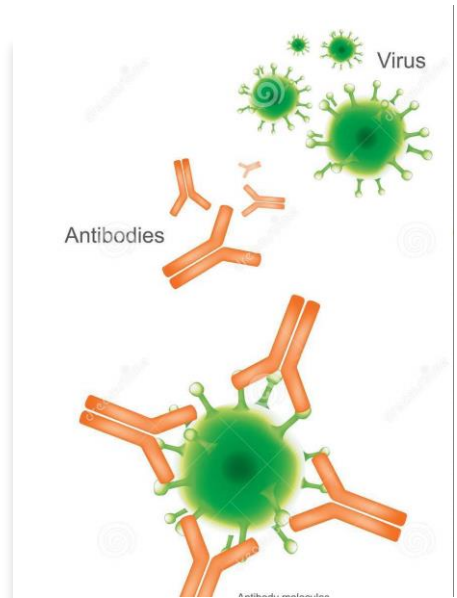


5

Biossegurança na Produção de Vacinas

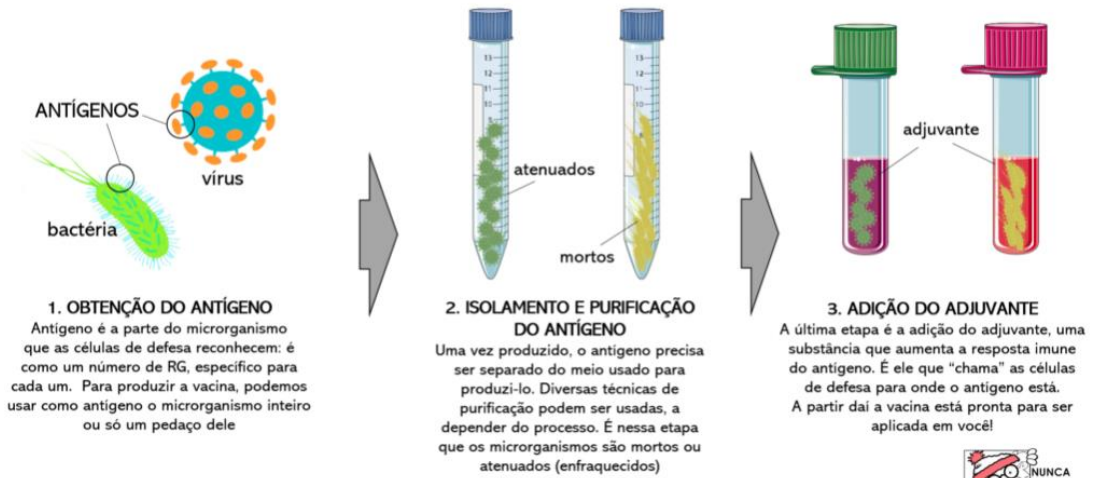
Princípios da Vacina

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



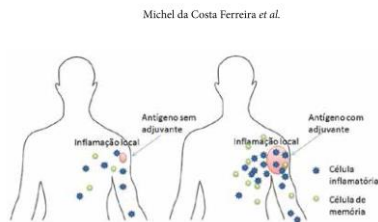
6

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, gelyna, 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.

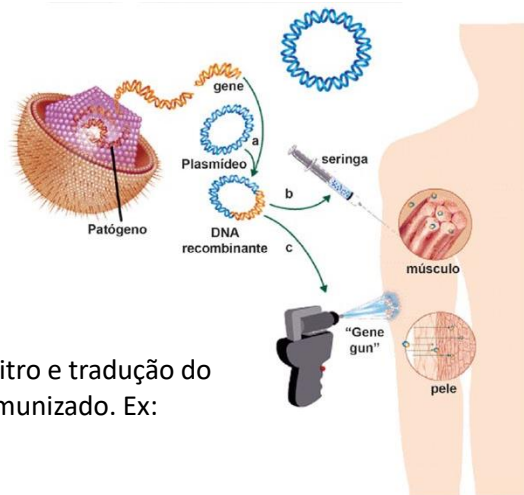
Risco : Risco de Inativação incompleta



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

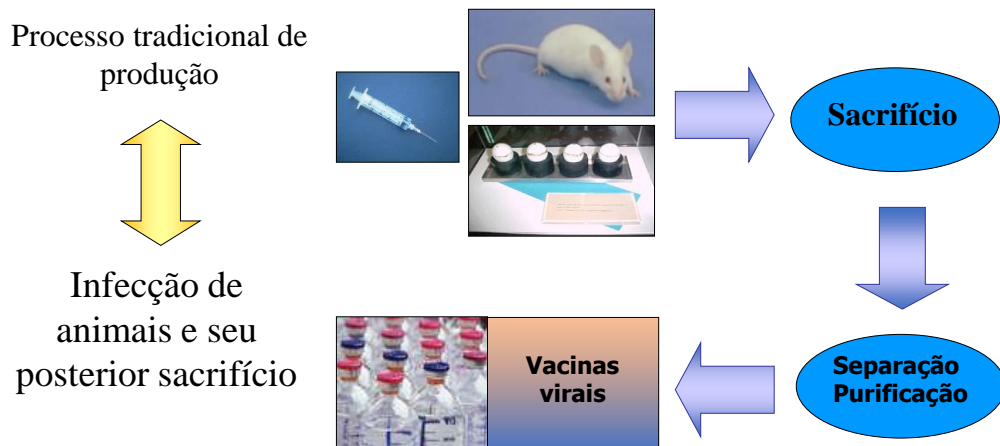
15



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.



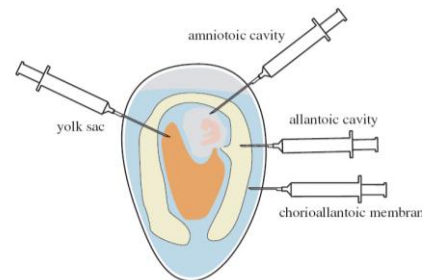
18

Métodos de produção de vírus

☐ Ovos embrionados

☐ Cultura de Células animais

Ex: Biorreatores

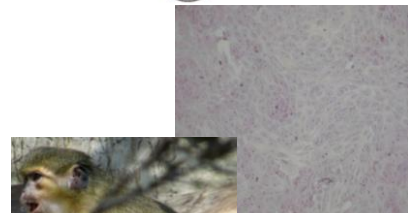
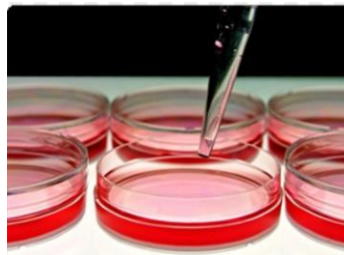


☐ Recombinantes

Ex: Leveduras

Bactérias

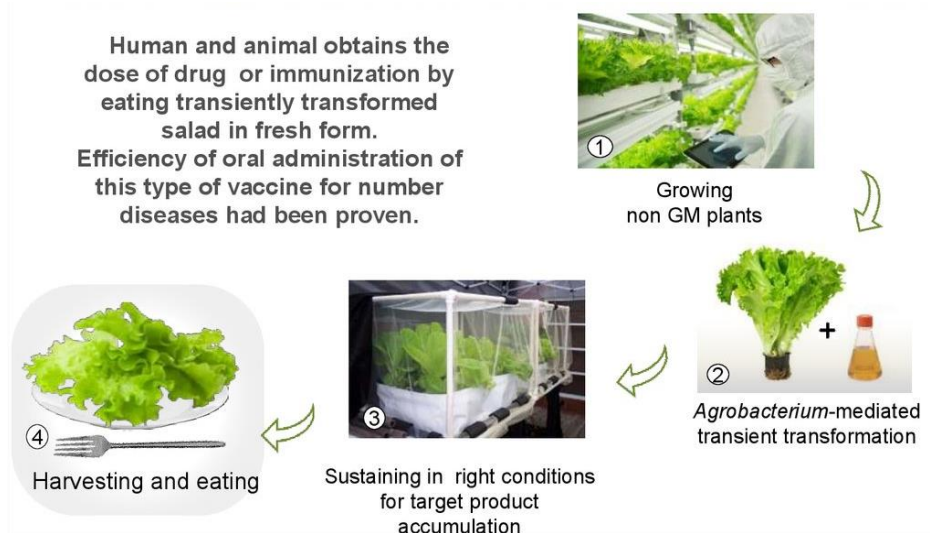
Plantas



Cercopithecus aethiops

19

Produção de Vacinas em Plantas



20

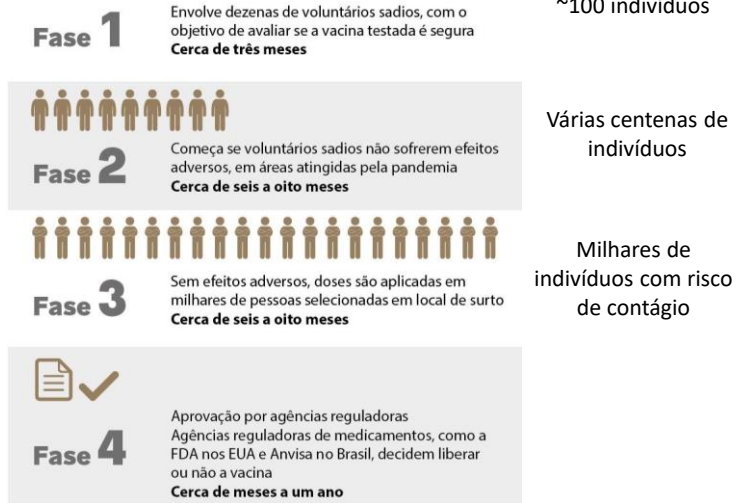
Workflow produção de Vacinas

Fase Pré-Clinica

Testes em animais 



Fase Clínica

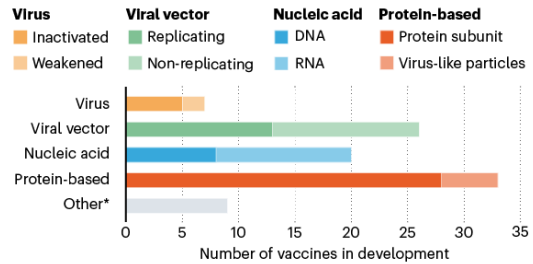


Fonte: FDA

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

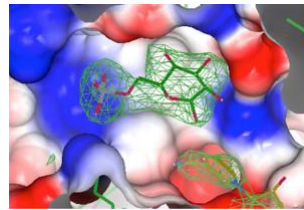
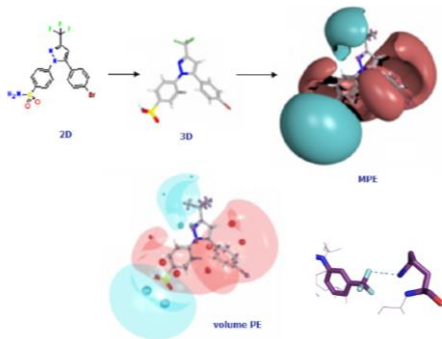
- ✓ Busca em origem natural (Solos, plantas e animais)
- ✓ Medicina popular (Etinobotânica)
- ✓ Modificação fármacos existentes
- ✓ Banco de substâncias sintéticas
- ✓ Síntese combinatória
- ✓ Planejamento com ajuda de Computadores



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



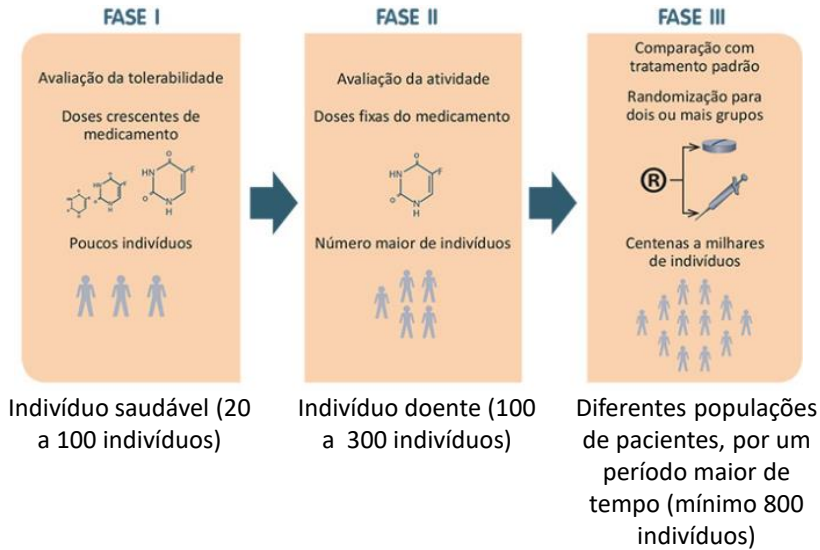
Fase Pré-Clínica:

- 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)

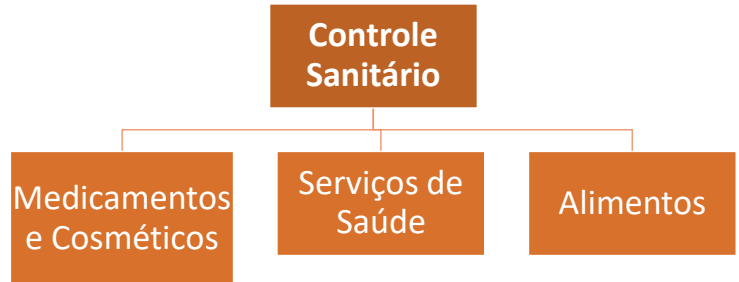
- estabelecer valor terapêutico
- surgimento de novas reações adversas e/ou confirmação da frequência das já conhecidas
- estudos de suporte ao marketing;
- estudos adicionais comparativos com produtos competidores;
- novas formulações (palatabilidade, facilidade de ingestão)



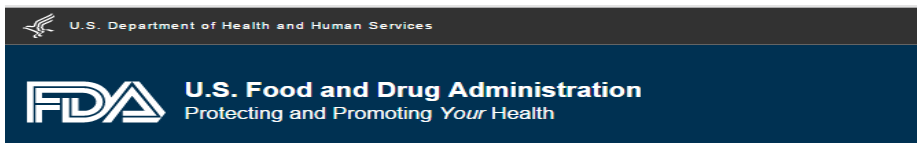
29

Agências reguladoras

✓ Promover a saúde da população



30

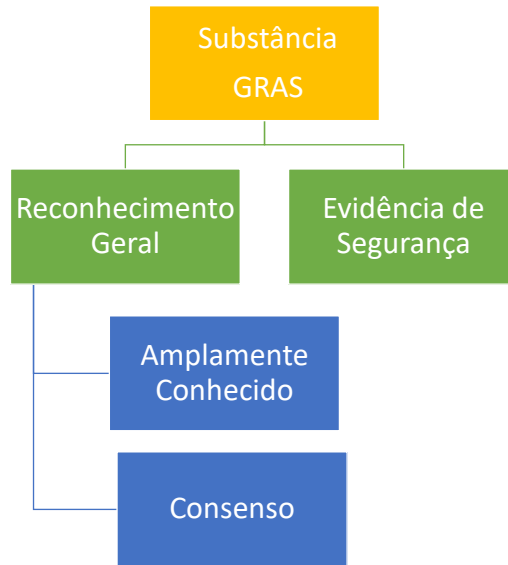


❖ **Generally Recognized As Safe (GRAS):** Reconhecimento de segurança para uma substância e para uma utilização a que se destina



31

Critérios para *status* GRAS



32

Exemplo Etapa de Downstream

Dependendo da natureza do produto e do método de síntese

1- Colheita

- Filtragem
- Centrifugação
- Lise de Ácido/Surfactante, Absorção de Fase Orgânica
- Floculação e Precipitação

3- Coleta

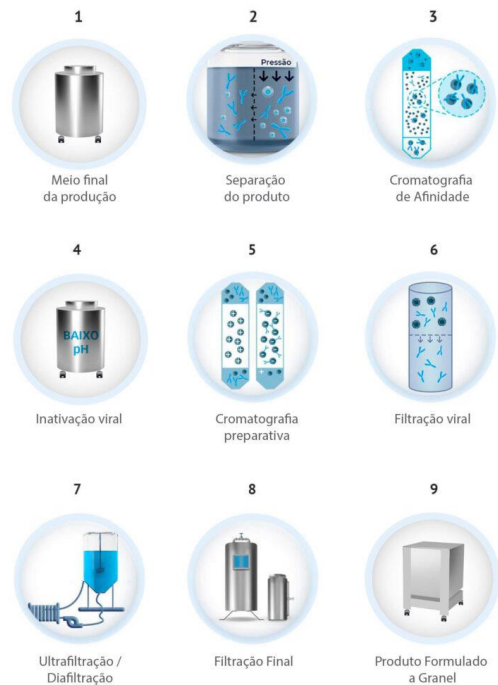
- Cromatografia

4- Troca de Buffer e Aumento de Concentração

- Ultrafiltração e diafiltração

5- Purificação (Eliminação de Contaminantes ou Impurezas)

- Filtração



36

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**.



37

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



38

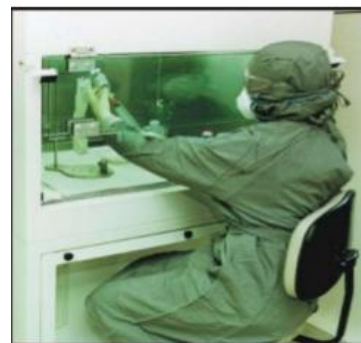
Avaliação da Exposição



39

Equipamentos de Proteção

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



40