Parte V - Complexo produtivo da saúde no Brasil: a experiência das instituições

17 - Desenvolvimento e Produção de Vacinas e Soros no Instituto Butantan

Hisako Gondo Higashi
Isaías Raw
Otávio Azevedo Mercadante

SciELO Books / SciELO Livros / SciELO Libros

HIGASHI, H.G., RAW, I., and MERCADANTE, O.A. Desenvolvimento e Produção de Vacinas e Soros no Instituto Butantan. In: BUSS, P.M., TEMPORÃO, J.G., and CARVALHEIRO, J.R., orgs. *Vacinas, soros e imunizações no Brasil* [online]. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, 2005, pp. 336-348. ISBN: 978-85-7541-606-8. Available from: doi: [10.7476/9788575416068.0018](https://doi.org/10.7476/9788575416068.0018). Also available in ePUB from: <http://books.scielo.org/id/wmw76/epub/buss-9788575416068.epub>.

All the contents of this work, except where otherwise noted, is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International license](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

Todo o conteúdo deste trabalho, exceto quando houver ressalva, é publicado sob a licença [Creative Commons Atribuição 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

Todo el contenido de esta obra, excepto donde se indique lo contrario, está bajo licencia de la licencia [Creative Commons Reconocimiento 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

Parte V

COMPLEXO PRODUTIVO DA SAÚDE NO BRASIL: A EXPERIÊNCIA DAS INSTITUIÇÕES

Desenvolvimento e Produção de Vacinas e Soros no Instituto Butantan

Hisako Gondo Higashi
Isaías Raw
Otávio Azevedo Mercadante

No período entre o final do século XIX e início do século XX, o Brasil enfrentava graves problemas sanitários, com surtos de febre amarela, cólera e outras doenças infecciosas. A origem do Instituto Butantan está ligada a um grave surto de peste bubônica que tomou conta da cidade de Santos de 1898 a 1899. Na época, o tratamento das vítimas da doença baseava-se na administração de um soro contendo anticorpos que reconheciam e combatiam a bactéria causadora. Em virtude da dificuldade para se obter o soro, o governo de São Paulo decidiu instalar um laboratório e prepará-lo com urgência, na área de uma fazenda nas cercanias da capital paulista – Fazenda Butantan. O laboratório começou a funcionar em dezembro de 1899, sob a direção de Vital Brazil Mineiro da Campanha. A produção nacional foi decisiva para o controle da peste trazida pelos navios que chegavam de países onde grassava a infecção.

Em fevereiro de 1901, o laboratório, desvinculado do Instituto Bacteriológico, passou a se chamar Instituto Serumtherápico do Estado de São Paulo.

Vital Brazil, percebendo a necessidade de combater também os sintomas de envenenamento por animais peçonhentos, enviou estudos nesse sentido e, em agosto de 1901, foram entregues as primeiras partidas de soros antipestosos e antipeçonhentos. Nos anos seguintes, o Instituto passou a estender suas pesquisas sobre problemas ligados ao preparo de produtos para a defesa da saúde da população paulista e brasileira.

Vital Brazil retirou-se da direção do órgão em 1919, retornando em 1924. Neste ano, intensificou o trabalho no campo da microbiologia e imunologia, desenvolveu novos estudos e produziu a vacina para prevenção da febre tifóide que atingiu São Paulo na época. Com a reorganização do Serviço Sanitário do Estado, em 1925, o Instituto Serumtherápico passou a chamar-se Instituto Butantan.

Ao longo de sua história, além de estudos sobre diferentes doenças causadas por agentes patogênicos e da produção de soros e vacinas para o controle e a prevenção de diversos males, o Instituto Butantan sempre manteve, entre suas atribuições, a pesquisa sobre os venenos de animais peçonhentos e a produção de soros para neutralizá-los, que era um dos principais interesses de Vital Brazil.

Em 1930, foi iniciada a produção de vacinas, destacando-se na época a antivaricélica.

O desenvolvimento científico, particularmente em áreas que servem de suporte para a solução de problemas de saúde pública, é hoje um dos princípios fundamentais de atuação do Instituto Butantan. Em face dos avanços tecnológicos, a pesquisa e a produção nesse setor exigem equipes multidisciplinares, que colaborem em diferentes áreas e níveis de conhecimentos.

TECNOLOGIA PARA A PRODUÇÃO DE SOROS: SISTEMAS FECHADOS E BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO (BPF)

Em 1985, o governo federal constatou que os soros anti-peçonhentos produzidos por laboratórios públicos e algumas empresas particulares no Brasil não possuíam a qualidade necessária para os produtos injetáveis. A fim de enfrentar o problema, já que não podia ocorrer a importação, o Ministério da Saúde (MS) decidiu tomar uma série de medidas; entre elas, determinou que os imunobiológicos só poderiam ser liberados depois de uma análise independente pelo Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS), trazendo, dessa maneira, uma garantia de qualidade.

Em sua visão simplista, o MS decidiu investir num número limitado de institutos públicos de porte maior para aquisição de equipamentos novos. O problema não residia só na aquisição desses equipamentos, mas na tecnologia empregada, tecnologia esta que definiria as instalações necessárias. Obviamente, a prioridade seria desenvolver a tecnologia e reinstalar a planta de produção de soros hiperimunes.

Obtenção do antígeno

Com procedimentos rudimentares, as serpentes eram mantidas em ambiente único e seu veneno, após extração, era seco em dessecador. Dentro do programa de reestruturação, foi construído um laboratório especial, onde as serpentes, depois de uma quarentena, eram transferidas para as caixas plásticas (as gaiolas anteriores eram de madeira, de difícil higienização); em seguida, estas eram colocadas em ambiente com ar filtrado, com temperatura e umidade controladas. As serpentes selecionadas se reproduzem em cativeiro; logo, o Butantan, que por décadas dependeu de serpentes capturadas ou doadas, tornou-se independente. Neste particular, os antígenos ofídicos, escorpiônicos e aracní-

dicos eram colhidos e dessecados; hoje, após sofrerem uma filtração, são liofilizados, tornando o produto mais estável.

A composição da mistura atual do veneno utilizado na imunização dos cavalos para as diferentes espécies de serpentes, escorpiões e aranhas é decorrente de um estudo desenvolvido pela área de produção e pelos laboratórios de herpetologia e artrópodes, cujo objetivo era obter um soro antipeçonhento que atendesse a acidentes em nível nacional. Os esquemas de imunização com adjuvantes adequados também foram objeto de longos estudos. O conjunto dessas ações nos possibilitou melhorar a eficiência dos antígenos empregados na imunização de cavalos soro-produtores, resultando no aumento da quantidade e qualidade do plasma obtido.

Um importante desenvolvimento que deve ser destacado foi a descoberta, no veneno laquétrico, de uma fração imunossupressora (patente depositada) que dificultava a produção de soro laquétrico, mas que poderia dar origem a um novo imunossupressor para uso clínico.

Obtenção de plasmas hiperimunes

Até 1985, o sangue era coletado em latões de leite, um sistema totalmente aberto, sujeito a contaminações ambientais; depois de separado, o plasma era depositado em recipientes plásticos e transportado para a área de processamento. Desenvolveu-se, então, uma bolsa plástica dupla onde, em um dos compartimentos, é coletado o sangue e, após uma noite em câmara fria, separam-se os elementos figurados do plasma, que é recolhido no segundo compartimento, em um sistema totalmente fechado e esterilizado. Esse procedimento possibilita, ainda, devolver as hemácias ao cavalo, num processo denominado de plasmaferese, o que permite uma recuperação mais rápida do animal.

Com as inovações introduzidas tanto no antígeno, como nos esquemas de imunização e na obtenção de plasma, hoje temos na Fazenda cerca de 380 cavalos que produzem maior volume de plasmas hiperimunes do que os 2.000 que tínhamos em 1985.

Produção de soros hiperimunes

A urgência da solução para um grave problema de fornecimento de soro à população não permitiu que a experiência que começava a ser adquirida no isolamento – por cromatografia para obtenção de hemoderivados a partir da placenta humana – pudesse ser empregada na produção de soros hiperimunes. A estratégia foi adaptar a tecnologia tradicional a um sistema totalmente autocontido, evitando a contaminação do plasma e a manipulação dos produtos nas fases intermediárias, em que as operações se sucedem usando equipamentos adequados.

O sistema foi desenvolvido na Divisão de Produção do Instituto Butantan e construído por empresas nacionais especializadas em tanques de aço inoxidável. O único equipamento importado desse sistema foi a ultracentrífuga de pratos, que permite a centrifugação contínua de grandes volumes separando simultaneamente precipitados e sobrenadante.

O processo converte as imunoglobulinas (IgT do cavalo que tem um domínio a mais do que os IgG) em Fab2, removendo, assim, o Fc, que, ligado ao antígeno, desencadearia a reação de complemento. A utilização da pepsina em pH ácido apropriado e o uso de ácido caprílico são, por si, tratamentos que eliminam possível presença de vírus. Esta foi a primeira planta industrial construída no Butantan, usando empresas especializadas para fornecer os tanques e outros equipamentos em aço inoxidável de qualidade para fins farmacêuticos; o processo foi definido pela equipe de produção, sem necessidade de contratação externa. Essa experiência bem-sucedida permitiu ao Instituto produzir sua cota de soros. Hoje, a purificação de alguns soros é completada por cromatografia, sendo o Butantan o segundo produtor a utilizar o processo cromatográfico no mundo.

Soros antitóxicos, anti-rábico, terapêutico e monoclonais

Os soros antitetânico e antidiftérico são produzidos pelo mesmo processo, com pequenas alterações mais adequadas para as imunoglobulinas neutralizantes. Recentemente, o Butantan retomou a produção de toxinas botulínicas, em ambientes de biossegurança, o que permitiu a produção do soro antibotulínico A e B e, a partir de 2004, do anti-E (cuja toxina está presente em pescados).

A produção de soro anti-rábico dependeu da produção de vírus para imunização, resultando numa planta especial em que os vírus são cultivados em células BHK. Esse processo produz uma vacina eficaz não apenas para imunização de cavalos, mas também para uso veterinário, e a sua tecnologia está sendo transferida para uma empresa privada. A raiva é a única infecção para a qual o tempo de incubação permite (como foi descoberto por Louis Pasteur) a imunização protetora com a vacina. Para neutralizar a maior parte dos vírus decorrentes do acidente provocado por cães ou morcegos, a vacina é administrada simultaneamente com o soro anti-rábico.

A produção de soro anti-rábico é fundamental, principalmente para países menos desenvolvidos onde a vacinação de cães não tem cobertura suficiente ou quando a raiva é transmitida por morcegos. Como a produção desse soro em cavalos, fornecido por empresas européias, foi descontinuada, o Butantan tem recebido um grande volume de pedidos de outros países, os quais começará a atender tão logo seu soro seja registrado nos países solicitantes.

O Butantan iniciará também a produção de soro antidigitálico, empregado para o tratamento de intoxicações causadas por medicamentos específicos, o que é comum, em virtude da diferença pequena entre a dose terapêutica e tóxica destes medicamentos.

O Butantan, em colaboração com o Incor, vem produzindo uma pequena quantidade de soro antitímocitário humano, usando tímócitos isolados de cirurgias neonatais praticadas para corrigir defeitos congênitos. O soro antitímocitário (e alguns outros) são purificados por cromatografia em coluna. Um substituto para o soro antitímocitário são anticorpos monoclonais. O Instituto tem a única planta de produção de anticorpos monoclonais em escala média, que utiliza vários tipos de biorreatores. Cultivos em reatores

perfundidos e de fibra oca permitem a produção contínua por muitos meses. O anti-CD3 vem sendo suprido para uso no Hospital das Clínicas e no Incor e tem aplicações definidas, não substituindo totalmente o soro antitimocitário humano. Proximamente estaremos ampliando a produção, bem como investigando sua imobilização para remover linfócitos CD3 de amostras para transplante medular.

O uso de monoclonais é indicado quando se pretende remover um determinado tipo de célula do organismo pela ação do monoclonal ou de uma toxina a ele ligado, ou ainda pela ligação de um complexo anticorpo monoclonal com um marcador para detectar a presença de metástases. Este é um investimento tecnológico para o futuro, que, entretanto, jamais substituirá o anticorpo policlonal, como os antivenenos (proposta ingênua sempre repetida), que tem uma atividade contra vários antígenos tóxicos, nos quais anticorpos diferentes atuam adequadamente para componentes antigênicos. Obviamente, o custo de um coquetel de monoclonais seria milhares de vezes mais alto e menos eficaz do que o tradicional soro hiperimune.

A produção de anticorpos humanos é obviamente uma meta importante e depende da implantação do programa de hemoderivados no Butantan. Atualmente, o Instituto está desenvolvendo um processo e uma pequena planta para a separação de IgG de doadores de sangue que foram imunizados (contra tétano, raiva ou hepatite B) pelo uso de vacinas ou que sofreram infecção e têm alto nível de anticorpos (vírus sincicial respiratório). Este programa, desenvolvido em cooperação com alguns centros de coleta de plasma humano, deverá ser implementado em 2005.

BUTANTAN E A PRODUÇÃO DE SOROS

Hoje o Butantan produz 50% dos soros que a Fundação Nacional de Saúde (Funasa/MS) tem distribuído no território nacional (Gráfico 1). A capacidade seria de atender toda a demanda nacional, e em condições BPF, a cujas normas as presentes instalações dos outros produtores ainda não obedecem (Quadro 1). Em adição, esses soros incluem outros que os demais produtores também ainda não fornecem: antilonomia, antidiftérico, antiaracnídico, além dos soros especiais como o soro antitimocitário, usado no controle de rejeição de transplante.

Para maior elasticidade produtiva, o Butantan tomou duas decisões: 1) terceirizar parte da produção de plasmas hiperimunes para o Instituto de Biologia do Exército e o Instituto de Química do Estado de Goiás (Iquego); 2) suprir a falta de soros que outros produtores não fornecem e utilizar o excedente de capacidade de produção para exportação. Alguns países do continente latino-americano já adquirem soros antipeçonhentos e outros; o mesmo ocorre com o soro anti-rábico no norte da África. A exportação de soros deve duplicar a produção nos próximos dois anos e apenas aguarda o longo processo de registro em vários países.

O Butantan, por sua planta e experiência na produção de soros, foi escolhido pela Organização Mundial de Saúde (OMS) para validação do processo de purificação de soros hiperimunes e verificação de que estes processos eliminam o risco de contaminação por vírus que eventualmente infectam os cavalos.

Gráfico 1 – Produção de soros – 1986-2002

Quadro 1 – Produção de soros hiperimunes no Butantan

Produtos	Produção
Soros antiofídicos	Atende a demanda nacional e exportação
Soros antitoxinas de artrópodes - 2 tipos	Atende a demanda nacional
Soros antitoxinas bacterianas - 3 tipos	Atende a demanda nacional e exportação
Soro anti-rábico	Atende mercado nacional e exportação
Soro antitímocitário	Em ensaio clínico ampliado
Soro monoclonal anti-CD3	Em ensaio clínico ampliado
Soro antidigítálico	Em imunização

BUTANTAN E A PRODUÇÃO DE VACINAS

As plantas de produção das vacinas e soros foram otimizadas, sofreram modificações para melhorar a produção e adequar-se às BPF, somando ao sistema autocontido, com automatização e o mínimo de manipulação, áreas biolimpas e outros critérios internacionais necessários para a certificação (Gráfico 2 e Quadro 2). As plantas de vacinas foram inspecionadas pela primeira vez em 1990 por um grupo de especialistas estrangeiros escolhidos pela Organização Pan-Americana da Saúde (Opas), os quais atestaram o cumprimento das exigências do Canadá e dos Estados Unidos. Ainda em 2004 teremos uma nova inspeção, sob a égide da OMS, que deve atestar se as plantas e processos atendem às suas exigências.

Gráfico 2 – Produção de vacinas – 1986-2002

Quadro 2 – Produção de vacinas no Butantan

Produtos	Produção
Pertussis	Capacidade instalada 60,8 milhões
Toxóide e toxina tetânica	Capacidade instalada 156 milhões
Toxóide e toxina diftérica	Capacidade instalada 222,5 milhões
BCG - vacina e intravesical	Capacidade instalada 8 milhões
Hepatite B	Capacidade instalada 72 milhões
Raiva	Capacidade instalada 1,2 milhões
Influenza	Planta em construção para 20 milhões

Vacinas DTP e DT

A partir de 1986, foram construídas três plantas para, respectivamente, produção da vacina *pertussis* (celular inativada), da anatoxina tetânica e da anatoxina diftérica.

A produção das toxinas é feita em biorreatores de 600 e 500 litros em sistema autocontido. A otimização do processo durante estes últimos anos permitiu produzir muito mais do que seria a demanda nacional de 156 milhões a 222 milhões de doses. A definição de que todos os idosos acima de sessenta anos seriam revacinados contra difteria e tétano foi atendida pela entrega de 22 milhões de doses em prazo curto, sem maiores dificuldades. As anatoxinas produzidas são purificadas por cromatografia e atingem um altíssimo grau de pureza, o que permite o seu uso na conjugação de polisacarídeos para a produção de vacinas contra *Haemophilus* tipo b e pneumococo.

A capacidade hoje instalada para produzir *pertussis*, em biorreatores de mil litros, levou em conta a demanda nacional, mas o processo de otimização permite produzir uma quantidade acima do necessário. A produção anual de *pertussis* celular é estimada em 40 milhões de doses, mas novos desenvolvimentos devem permitir até dobrar essa capacidade, usando os mesmos biorreatores. O sistema autocontido separa as bactérias por um processo de filtração tangencial controlado, que evita a perda dos antígenos de superfície. O sobrenadante deverá permitir a produção, por ano, de 4 milhões a 8 milhões de doses da vacina *pertussis* acelular, acoplada à produção da vacina celular, bem como a produção de um adjuvante para a vacina *pertussis* acelular e outras vacinas. Com a implantação desse processo, espera-se produzir não só vacina DTP, da qual grande parte do efeito tóxico foi removido, como também o DTPa.

A vacina tríplice DTP é fornecida ao MS por apenas R\$ 0,18 a dose. Uma parte dela já está sendo convertida em vacina quádrupla, isto é, a vacina DTP do Butantan é utilizada para diluir a vacina Hib importada por Bio-Manguinhos/Fiocruz.

Vacina recombinante contra hepatite B

A partir de 1997, o Butantan desenvolveu a tecnologia de produção da vacina recombinante contra hepatite B, produto que sofreu uma campanha longa para ser finalmente aprovado depois de um megaensaio patrocinado pela Funasa. Esse ensaio clínico revelou que a dose infantil da vacina (10 microgramas) é suficiente para pessoas até vinte anos. A fábrica instalada permite a produção de 72 milhões de doses por ano, o que vem atendendo a demanda nacional, que inclui 10 milhões referentes às três doses para recém-nascidos e 16 milhões para proporcionar, em poucos anos, a vacinação de jovens que atingem a maturidade sexual e estão sujeitos à infecção (por atividade sexual ou múltiplo uso de seringas). Está previsto o ensaio clínico da vacina quádrupla DTP-hepatite B – que, combinada à Hib de Bio-Manguinhos, será convertida na vacina pêntupla brasileira.

Vacinas virais: influenza e raiva

Em 2000, o Butantan fez um acordo de transferência de tecnologia de influenza, da Aventis, acoplada à importação da vacina a granel. A vacina, contendo três cepas, foi definida pela OMS no fim do ano, poucos meses antes do prazo para a sua administração, que no Brasil ocorreu em abril. Numa primeira etapa, dominamos o envase e ensaio da vacina, envasando inicialmente 14 milhões de doses; em 2003 foram 16,6 milhões, num verdadeiro recorde.

Nesse intermédio, a equipe de produção, controle e engenharia recebeu da Aventis toda a informação detalhada que permitiu projetar a planta de produção, cuja construção está sendo iniciada (com recursos do governo estadual) junto com a encomenda de equipamentos importados e nacionais para esse processo (com recursos federais). A montagem dessa fábrica não é trivial e, além da tecnologia de produção, que utiliza um

ovo fecundado por vacina, implica a utilização de cerca de 17 milhões de ovos em cerca de noventa dias, que devem ser produzidos por empresas privadas, assim como o descarte com inativação viral.

A vacina contra raiva produzida em células Vero foi desenvolvida pela divisão de produção. Lotes iniciais da vacina já foram produzidos e usados em ensaio clínico, demonstrando ser esta muito mais eficaz do que a vacina produzida em cérebro de camundongo (três doses contra dez, respectivamente). Enquanto estendemos o ensaio clínico, estamos já instalando o laboratório de produção da vacina que deverá iniciar a produção no segundo semestre de 2004. Neste intervalo, estamos adquirindo vacina a granel, testando e envasando. Simultaneamente, devemos iniciar a liofilização, com a instalação da central de liofilização.

VACINAS COMBINADAS

Um importante avanço foi a produção de vacinas combinadas baseadas em DTP. Esta vacina tríplice, adotada décadas atrás, tem sido base para produção de novas vacinas múltiplas (Quadro 3). Em cooperação com Bio-Manguinhos, a vacina DTP do Butantan está sendo utilizada como diluente da vacina conjugada contra *Haemophilus b* (Hib). A vacina tríplice do Butantan será convertida na vacina quádrupla, pela combinação com a vacina recombinante contra hepatite B. Os ensaios em animais estão completos e aguardam apenas o ensaio clínico, que será feito tanto para a vacina DTP-HpB, como DTP-HpB+Hib (Butantan – Bio-Manguinhos). Com isso, o Brasil deverá produzir a sua vacina pênupla e validar para exportação a vacina quádrupla, mais freqüentemente adotada pela maioria dos países.

Novos antígenos devem ser testados para ampliar ainda mais a vacina multivalente, que diminui o trabalho de imunização, reduzindo o número de picadas e visitas aos postos de vacinação, assim como o número de seringas, cujo custo é significativo e exige descarte apropriado.

Uma combinação totalmente nova, que já se encontra em teste clínico, é a BCG-hepatite B intradérmica, substituindo as duas vacinas separadas que devem ser administradas ainda na maternidade. A BCG, além de ser uma vacina, é um poderoso adjuvante e substituirá o hidróxido de alumínio para a vacina contra hepatite B. Essa combinação também poderá ser útil para a vacinação de pessoas acima de cinquenta anos (que não respondem adequadamente à vacina contra hepatite B e que por razões profissionais são expostos à contaminação por sangue) e estará entrando em ensaio clínico ao mesmo tempo em que a vacina contra hepatite B com adjuvante extraído de *Bordetella*.

Estão começando a ser produzidas as toxinas botulínicas A, B e E, essenciais para a produção do soro antibotulínico (Quadro 4). As toxinas, além do seu uso estético, têm um amplo uso clínico em doenças neurológicas.

Quadro 3 – Produção de vacinas combinadas no Butantan

Produtos	Produção
DTP	Em produção
DTP acelular	Ensaio clínico (2004)
DTP + hepatite B	Ensaio clínico (2004)
DTP + hepatite B + Hib	Com Hib Bio-Manguinhos para uso nacional: em produção
Hib	Escalonamento, para produção da pentavalente para exportação
BCG + hepatite B neonatal	Ensaio clínico
BCG + <i>pertussis</i>	Produção prevista para 2005
Hepatite B novo adjuvante	Para > 50 anos, prevista para 2005
BCG + <i>pertussis</i> neonatal	Prevista para 2005
DTP + vitamina A e DTP congelável	Prevista para 2005
Meningite B conjugada com C	Prevista para 2005
Pneumococo multivalente	Prevista para 2005
Pneumococo conjugado para cepas resistentes a antibióticos (BB)	Prevista para 2005
Esquistossomose Sm-14 (BB)*	Prevista para 2005

* BB: Butantan – Bio-Manguinhos

Quadro 4 – Produção de biofármacos no Butantan

Produtos	Produção
Toxinas botulínicas para uso clínico (A, B)	Produção em 2004
Eritropoetina	Em escalonamento final
Surfactante pulmonar padrão	Ensaio clínico, produção em 2004

ECONOMIA DE DIVISAS, CRIAÇÃO DE EMPREGOS DIRETOS

Essa produção representa domínio tecnológico e economia de importação da ordem de milhões de dólares, além da criação de 220 empregos diretos. Não está incluído, nesses dados, o custo da importação de vacinas a granel, que é de US\$ 35.578.000. Só na importação do granel da vacina contra influenza, o preço pago pelo Butantan é menos de 50% do preço oferecido através da Opas, representando uma economia anual da ordem de 30 milhões de dólares somados ao valor da tecnologia, que na época foi orçado em US\$ 18.400.000. Com o início da produção das vacinas de influenza e raiva, a economia em divisas poderá subir para cerca de 40 milhões de dólares.

Imaginamos que, dependendo da inspeção programada pela OMS, o Butantan deverá exportar cerca de 8 milhões de dólares em vacinas e soros.

ESTRANGULAMENTO DA INOVAÇÃO: DESENVOLVIMENTO, ENSAIO CLÍNICO E CAPITAL

A combinação de um instituto público com uma fundação sem fins lucrativos, bem gerenciada, demonstrou a capacidade de inovação e resposta à demanda oficial de imunobiológicos. Partindo da produção zero, em 1985, já somos uma empresa média, de alta tecnologia, que produz e entrega cerca de 50 milhões de reais em produtos, a preços irrisórios estabelecidos pelas multinacionais, para os fundos do Unicef, Opas e The Global Alliance for Vaccines and Immunization (GAVI) para os países subdesenvolvidos. O valor desse fornecimento representa menos de 10% do faturamento dessas multinacionais, que é decorrente de vacinas vendidas cerca de cem vezes mais caras para os usuários dos países ricos, onde essas empresas auferem seus lucros.

Nós temos de produzir, entregar e aguardar o pagamento ao preço que o MS determina, em torno de um ano após o início da produção. Mais ainda, temos de ser responsáveis iniciando a produção, com significativos investimentos, muitos meses antes que o próprio MS torne oficial seu pedido. O aumento de produção demanda um capital de giro que é inexistente e cujo custo financeiro criaria um déficit sem solução para um produtor sem fins lucrativos.

Neste contexto, não temos recursos de giro para produção, tampouco inexistem os recursos para manutenção dos atuais parques produtivos, que representam um investimento realizado há cerca de seis anos, com uma perspectiva de produção muito menor. O Butantan espera absorver recursos para estabelecer a planta para produzir a vacina de raiva em cultura celular. Obviamente não temos recursos para novas plantas; o auxílio para a aquisição do equipamento para a planta de influenza ainda não foi liberado e já planejamos a produção da vacinas contra o vírus do papiloma do colo do útero, cuja vacinação deve ser iniciada nos próximos anos.

Novas vacinas exigem outro investimento, que é o ensaio clínico. No Brasil, o ensaio clínico foi 'profissionalizado' por empresas que cobram grandes somas. Sem um sistema público, que mobilize voluntários em hospitais universitários e postos de saúde, utilizando médicos e enfermeiros dos quadros, realizando os ensaios para medir resposta e toxicidade em laboratórios oficiais, não lograremos os resultados que o estágio atual prevê.

PAPEL CENTRAL DO BUTANTAN NO PROGRAMA NACIONAL DE AUTO-SUFICIÊNCIA

O Butantan é o único laboratório que produz todos os tipos de soros hiperimunes, atendendo pelo menos a 50% da demanda nacional.

Dos sete antígenos vacinais para uso humano produzidos no país, o Butantan produz seis. O Instituto só não é o produtor principal de apenas um deles, o BCG, devendo manter o compromisso de dar à Fundação Ataulpho de Paiva o espaço para que esta continue suprindo a maior parte da demanda nacional, porém utilizando sua capacidade de produção da vacina combinada hepatite B com BCG. Implantará a produção da vacina conjugada contra *Haemophilus b*, criando sua vacina pentavalente reservada apenas

para exportação, respeitando o investimento que vem sendo feito por Bio-Manguinhos. Em 2003 a produção de antígenos vacinais pelo Butantan dobrou, e, com a certificação pela OMS, o Instituto deverá exportar para o Unicef e para vários outros países o produto a granel, o que provavelmente dobrará a produção de 2004-5.

Domínio tecnológico

O que se desenvolveu até agora e o que está em andamento incluem o domínio de um número de rotas tecnológicas, que fizeram progredir a competência dos profissionais da produção e desenvolvimento, permitindo prever um ritmo cada vez maior de novas tecnologias para os atuais e para os novos produtos, que mantêm viável o Instituto no futuro. As novas tecnologias incluem:

- fermentação aeróbica e anaeróbica em larga escala;
- ultrafiltração molecular e tangencial;
- centrifugação e ultracentrifugação contínua e em gradiente;
- cromatografia em larga escala;
- cultura em células animais em larga escala;
- produção e purificação em larga escala de vírus;
- produção e purificação em larga escala de toxinas bacterianas;
- produção em escala de membrana externa de bactérias;
- produção e purificação de proteínas recombinantes em leveduras;
- produção de proteínas recombinantes em células animais;
- controle biológico, microbiológico e físico-químico de vacinas e outros produtos para uso médico;
- planificação, *lay-out* e projetos de plantas de produções farmacêuticas e veterinárias;
- planificação e instalação de sistemas de água de qualidade injetável e outras utilidades para produtos farmacêuticos e veterinários.