

Ministério da Saúde

**FIOCRUZ**

**Fundação Oswaldo Cruz**

Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca



## **Desenvolvimento Tecnológico de Vacinas em Bio-Manguinhos/ FIOCRUZ: Uma Proposta de Gestão.**

Por

Maria da Luz Fernandes Leal

*Dissertação de Mestrado Profissional em Gestão de C&T em Saúde*

Escola Nacional de Saúde Pública - ENSP

Fundação Oswaldo Cruz - FIOCRUZ

Orientador Principal: Carlos Augusto Grabois Gadelha

Segundo Orientador: Ana Paula Brum Pizarro

Rio de Janeiro, 2004.

Título da Dissertação:

**Desenvolvimento Tecnológico de Vacinas em Bio-Manguinhos/ FIOCRUZ:  
Uma Proposta de Gestão.**

Dissertação apresentada como requisito do Mestrado Profissional em Gestão de C&T em Saúde da Escola Nacional de Saúde Pública (ENSP) / Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ).

Autor

**Maria da Luz Fernandes Leal**

Orientador Principal

**Carlos Augusto Grabois Gadelha**

Segundo Orientador

**Ana Paula Brum Pizarro**

Local e data da defesa

**Rio de Janeiro, 04 de junho de 2004**

**Desenvolvimento Tecnológico de Vacinas em Bio-Manguinhos/ FIOCRUZ:  
Uma Proposta de Gestão.**

Maria da Luz Fernandes Leal

Dissertação apresentada como requisito  
do Mestrado Profissional em Gestão de  
C&T em Saúde da Escola Nacional de  
Saúde Pública (ENSP) / Fundação  
Oswaldo Cruz (FIOCRUZ).

Orientador Principal: Carlos Augusto Grabois Gadelha

Segundo Orientador: Ana Paula Brum Pizarro

BANCA EXAMINADORA

Dr. Akira Homma  
Bio-Manguinhos/FIOCRUZ

Dra. Cristiane Quental  
ENSP/FIOCRUZ

SUPLENTES

Dr. Ricardo Galler  
IOC/FIOCRUZ

Dr. José Gomes Temporão  
ENSP/FIOCRUZ

Rio de Janeiro, 2004.

## FICHA CATALOGRÁFICA

Catologação na fonte

Centro de Informação Científica e Tecnológica

Biblioteca da Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca

L435d Leal, Maria da Luz Fernandes  
Desenvolvimento tecnológico de vacinas em Bio-  
Manguinhos/ FIOCRUZ: uma proposta de gestão. / Maria  
da Luz Fernandes Leal. Rio de Janeiro: s.n., 2004.  
148p., ilus., tab.

Orientador: Gadelha, Carlos Augusto Grabois  
Dissertação de Mestrado apresentada à Escola Nacional  
de Saúde Pública.

1.Desenvolvimento tecnológico. 2.Inovação  
organizacional. 3.Vacinas. 4.Academias e Institutos.  
I.Título.

CDD - 20.ed. – 615.372

Aos meus filhos, Ana Paula e Edison,  
minha mãe, Ana e ao neto João  
Pedro.

## AGRADECIMENTOS

Ao Professor Carlos Gadelha pela orientação e motivação para realização deste trabalho.

A Akira Homma, meu agradecimento especial, pelos ensinamentos, incentivo constante na busca de melhoramento e de novos desafios, e com quem aprendi que encontramos facilmente a solução para um problema quando arrumamos outro maior.

Ao Dr. Paulo Buss, Carlos Gadelha, Cristiane Quental pela idealização e incansável luta pela realização deste mestrado, projeto inovador no âmbito da FIOCRUZ.

Aos colegas Mario e Mauricio pelas discussões constantes e troca de idéias que muito contribuíram para este trabalho.

Aos colegas Fernando Pina, Rosicele, Mônica, Luiz Antonio, Andréa Good, Gilcélia, Solange, Marcos Henrique, Josmar, Marcos Freire, Laise e Gustavo, pela fundamental contribuição no levantamento de dados.

Aos entrevistados Ellen Jessouroun, Marcos Freire, Ricardo Galler, Geraldo Armoa, João Quental, Jussara nascimento, Ana Paula Brum e Akira Homma, cuja colaboração, mais do que uma entrevista foi uma troca de experiências e gratificantes momentos de aprendizado.

A todos os colegas de Bio-Manguinhos, pela compreensão e estímulo, especialmente Darcy, Mariza, Rita e Helena, que ao primeiro sinal de desânimo, tinham sempre um “vamos lá, está quase acabando”.

Às colegas Soraya, Fernanda e Beatriz pela ajuda constante na solução de problemas lingüísticos e com as geniosas impressoras.

À minha família, pela compreensão, paciência, carinho e apoio incondicional que sempre me deram ao longo da vida e da realização deste trabalho.

## RESUMO

Este trabalho tem por objetivo discutir as práticas de gestão atuais do desenvolvimento tecnológico de vacinas em Bio-Manguinhos /FIOCRUZ, para identificar os obstáculos existentes na transformação dos conhecimentos gerados pela atividade de P&D em produtos, almejando desenhar uma proposta de gestão e operação da Planta de Protótipos, em fase de implantação na instituição. Dentro desta perspectiva, foram levantadas as fontes e o estabelecimento das bases e capacitação tecnológica do Instituto, a evolução, lacunas e o “estado da arte” de seu programa de P&D, do ponto de vista organizacional, de sua infra-estrutura, recursos humanos e projetos em desenvolvimento na área de vacinas. Foram também abordados as bases tecnológicas para a produção de vacinas, o processo de desenvolvimento tecnológico, etapas e requisitos colocados pelos conceitos, normas e legislação que regulamenta o licenciamento de novos produtos. No intuito de gerar parâmetros comparativos com os mecanismos adotados pelo Instituto, captar as melhores práticas e adaptá-las para o contexto de Bio-Manguinhos /FIOCRUZ, buscou-se estudar uma empresa da indústria farmacêutica, líder na produção e desenvolvimento tecnológico, com alta taxa de inovação na área de vacinas, do ponto de vista de sua infra-estrutura, organização e práticas de gestão em P&D de forma a contribuir para a elaboração de uma proposta de gestão e operação da nova Planta.

A análise da capacitação e do potencial do Instituto permitiu tecer algumas recomendações para a reorganização do Departamento de Desenvolvimento Tecnológico e das atividades de P&D em vacinas, dentro dos conceitos apresentados neste trabalho e das transformações que vem ocorrendo a nível mundial.

Concluiu-se que a Planta de Protótipos é estratégica para Bio-Manguinhos /FIOCRUZ e para o país, preenchendo uma importante lacuna na cadeia de inovação, tão necessária para diminuir a distancia tecnológica e a dependência de importação de insumos estratégicos para a saúde, onde o domínio das tecnologias do futuro é elemento estratégico para a competitividade da Unidade a curto, médio e longo prazo. Como resultado final foi elaborada uma proposta para operação e gestão dessa Planta, dentro de um arranjo institucional voltado para o desenvolvimento e inovação de produtos biotecnológicos para a saúde.

**Palavras-chave:** desenvolvimento tecnológico, gestão de ciência e tecnologia, gestão da inovação; pesquisa e desenvolvimento de vacinas.

## ABSTRACT

This work has discussed current management practices of technological development of vaccines in Bio-Manguinhos/FIOCRUZ, in order to identify existing obstacles to transform the knowledge generated by R&D activities into products, aiming to design a proposal of operation and management of the Prototypes Plant that is being implemented in the Institution. Within this perspective, it has been raised the sources, established basis and the Institute technological capability, the evolution, gaps and the state-of-art of its R&D program, from organizational point of view, infrastructure, human resources and projects on development on vaccines area. It has also been addressed the technological basis for vaccines production, technological development process, steps and concepts requirements, standards and legislation that rule new products licensing. In order to generate comparative parameters to the mechanisms adopted in the Institute, take the best practices and adapt them to Bio-Manguinhos/FIOCRUZ context, the structure, organization, management practices on R&D of a pharmaceutical industry, which is on the lead of production and technological development with high rate of vaccines innovation, was scrutinized, contributing to the elaboration of a management and operation proposal of the new Plant.

The analysis of the Institute capability and potential provided some recommendations to reorganizing the Technological Development Department and vaccines R&D activities, within the concepts presented herein and changes that have been taking place worldwide.

It has been concluded that the Prototypes Plant is strategic for Bio-Manguinhos/FIOCRUZ and the country, filling an important gap of the innovation chain, which is necessary to reduce technological distance and dependence on the import of materials, which are strategic for health, where future technology dominion is a strategic element for the Unit competitiveness in a short, medium and long term. As a final result, a proposal has been made for operation and management of this Plant, within an institutional arrangement focused on the development and innovation of biotechnological products for health.

**Key words:** technological development, science and technology management, innovation management; vaccines research and development.



## SUMÁRIO

APRESENTAÇÃO	01
Objetivo	05
Metodologia	05
CAPÍTULO I – Bases conceituais, Tecnológicas e o “Estado da Arte”	08
1 – O Processo de Inovação Tecnológica: Conceitos básicos	08
2 – Tecnologias de Produção de Vacinas	12
3 - O Processo de Desenvolvimento Tecnológico de vacinas	16
4 – Desenvolvimento Tecnológico de Vacinas: “O Estado da Arte”	29
CAPÍTULO II – Estudo de Caso: A Empresa	38
1 – Apresentação	38
2 – A Área de Biológicos	43
2.1 – Gestão de P&D em Biológicos	44
3 – Comentários adicionais	51
CAPÍTULO III – O Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos	53
A – A Evolução do Instituto	53
A.1 – Apresentação	53
A.2 – Histórico	55
A.3 – Estrutura Organizacional	68
A.4 – Estrutura Física	69
A.5– Processo Decisório	70
A.6 – Recursos Humanos	73
B – P&D em Bio-Manguinhos na área de vacinas	75
B.1 – Antecedentes	76
B.2 – Recursos Humanos	87
B.3 – Infra-estrutura de P&D	90
B.4 – Gestão de P&D em vacinas	93
C – Comentários adicionais	100

CAPÍTULO IV – A Planta de Protótipos	104
1 – Apresentação	104
2 – Conceito e concepção do projeto construtivo	108
3 – Localização da Planta de Protótipos	113
4 – Proposta de gestão	114
4.1 – Vinculação	114
4.2 – Estrutura organizacional e processo decisório	116
4.3 – Gerenciamento de P&D	117
4.4 – Segurança da informação e propriedade intelectual	118
4.5 – Recursos humanos	118
4.6 – Seleção de projetos	119
4.7 – Custeio das atividades da Planta de Protótipos	120
COMENTÁRIOS FINAIS	121
GLOSSÁRIO	126
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	130
ANEXO I - Relação de entrevistados	141
ANEXO II – (WHO/IVR) Current research and development advancement status for new vaccines and biologicals	143

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES (QUADROS E FIGURAS)

### QUADROS

QUADRO 01 – Vacinas utilizadas em diferentes mercados	31
QUADRO 02 – Histórico de vendas e investimentos em P&D da Empresa.	39
QUADRO 03 – Evolução dos recursos humanos por setor de atividade da Empresa	39
QUADRO 04 – Série histórica de fornecimento de vacinas ao Ministério da Saúde. 1987-2003. Bio-Manguinhos/FIOCRUZ	62
QUADRO 05 – Exportação da vacina contra a Febre Amarela. 2001-2003. Bio-Manguinhos/FIOCRUZ	65
QUADRO 06 – Principais indicadores de Bio-Manguinhos/FIOCRUZ. 1997-2003	67
QUADRO 07 – Força de Trabalho segundo qualificação, vínculo empregatício e o setor de ocupação. Bio-Manguinhos /FIOCRUZ	74
QUADRO 08 – Fonte de Tecnologias da linha de produção atual Bio-Manguinhos /FIOCRUZ	77
QUADRO 09 – Principais inovações introduzidas nas vacinas atualmente produzidas 1980-2002. Bio-Manguinhos /FIOCRUZ	78
QUADRO 10 – Produtos e processos atualmente em desenvolvimento em Bio-Manguinhos /FIOCRUZ	83
QUADRO 11 – Principais cartas compromisso estabelecidas por Bio-Manguinhos e unidades da FIOCRUZ no período de 1999-2003	86
QUADRO 12 – Recursos humanos do Departamento de Desenvolvimento Tecnológico de Bio-Manguinhos/FIOCRUZ	88
QUADRO 13 – Qualificação dos recursos humanos do Departamento de Desenvolvimento Tecnológico de Bio-Manguinhos /FIOCRUZ	89
QUADRO 14 – Vínculo empregatício dos recursos humanos do Departamento de Desenvolvimento Tecnológico de Bio-Manguinhos /FIOCRUZ	89
QUADRO 15 – Gastos diretos de Bio-Manguinhos com o Departamento de Desenvolvimento Tecnológico	98
QUADRO 16 – Principais plataformas tecnológicas – Planta de Protótipos	113

## FIGURAS

FIGURA 01 – Etapas da pesquisa e desenvolvimento de vacinas	18
FIGURA 02 – Vacinas em desenvolvimento ou em uso	29
FIGURA 03 – Organograma geral de Bio-Manguinhos /FIOCRUZ	68
FIGURA 04 – Diagrama da cadeia de inovação tecnológica na FIOCRUZ	106
FIGURA 05 - Concepção da Planta de Protótipos	110
FIGURA 06 – Estrutura de Desenvolvimento Tecnológico Bio-Manguinhos /FIOCRUZ	116

## **LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

- AIDS - Acquired Immune Deficiency Syndrome
- ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária.
- BCG – Vacina contra a tuberculose (Bacilo Calmette Guérin)
- BNDES – Banco Nacional de Desenvolvimento Econômico e Social
- BPF – Boas Práticas de Fabricação
- BPL – Boas Práticas de Laboratório
- BMT – Biologicals Management Time
- CD – Conselho Deliberativo
- CDI – Conselho de Desenvolvimento Inicial
- CDF – Conselho de Desenvolvimento Final
- CDTS - Centro de Desenvolvimento Tecnológico em Saúde
- CEDD – Centro de Excelência para o Desenvolvimento de Drogas
- CEO – Chief Executive Officer
- CEP – Comitê de Ética em Pesquisa
- CHO - Chinese hamster ovary
- CI – Conselho Interno
- CIG – Conselho Interno de Gestão
- CMV - Citomegalovírus
- CNPq – Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
- CNS – Conselho Nacional de Saúde
- CONEP – Comitê Nacional de Ética em Pesquisa
- CSA – Conselho Superior de Administração
- CTV – Complexo Tecnológico de Vacinas
- CVI – Children’s Vaccine Initiative
- DEDT – Departamento de Desenvolvimento Tecnológico
- DNA – Ácido Desoxirribonucléico
- DTP – Vacina tríplice bacteriana (Difteria, Tétano e Pertussis)
- DT&I – Desenvolvimento Tecnológico e Inovação
- FDA – Food and Drug Administration
- FINEP – Financiadora de Estudos e Projetos
- FIOCRUZ – Fundação Oswaldo Cruz
- FIOTEC – Fundação para o Desenvolvimento Científico e Tecnológico em Saúde

FUNASA – Fundação Nacional de Saúde  
GAVI – Global Alliance for Vaccines and Immunization  
ICH – International Conference on Harmonization  
IDRC – International Development Research Center  
IOC – Instituto Oswaldo Cruz  
LADER – Laboratório de Desenvolvimento de Reativos  
MBA – Master Business Administration  
MCT – Ministério de Ciência e Tecnologia  
MS – Ministério da Saúde  
NIBSC – National Institute for Biological Standards and Control  
OECD – Organization for Economic Co-operation and Development  
OMS – Organização Mundial da Saúde  
OPAS – Organização Panamericana da Saúde  
PASNI – Programa Nacional de Autosuficiencia em Imunobiológicos  
PDTIS – Programa de Desenvolvimento Tecnológico de Insumos para a Saúde  
PNI – Programa Nacional de Imunizações  
POP – Procedimento Operacional Padronizado  
P&D – Pesquisa e Desenvolvimento  
R&D – Research and Development  
SIN – Sistema de Inovação Nacional  
SNC – Sistema Nervoso Central  
SVS – Secretaria de Vigilância em Saúde  
UNDP – United Nation Development Program  
UNICEF – United Nations Children’s Fund  
WHO – World Health Organization

## APRESENTAÇÃO

O uso de vacinas é uma das principais estratégias das políticas de saúde pública para o controle, prevenção e erradicação /eliminação de doenças infecciosas.

*“A vaccine is by far the most cost-effective weapon we have against disease and it should be given highest priority”. (CVI, 1992).*

O número de vacinas desenvolvidas nos últimos 40 anos é superior ao número de novas vacinas que foram obtidas em 164 anos, desde a descoberta da primeira vacina em 1796 por Jenner, até a década de 1960. A descoberta da penicilina e dos quimioterápicos, desencadeou uma revolução tecnológica e grande otimismo em relação ao potencial desses novos instrumentos da medicina para o controle de doenças imunopreveníveis. Este clima adiou o surgimento de novos produtos baseados em vacinas por até duas décadas. Nesse período, a maior parte dos recursos disponíveis para pesquisa e desenvolvimento foram destinados ao desenvolvimento daqueles novos instrumentos, antibióticos e quimioterápicos, chegando-se inclusive a pensar que as novas drogas tornariam as vacinas desnecessárias (Temporão, 2002).

A era de ouro no desenvolvimento de vacinas, começa em 1949 ou período pós Segunda Guerra Mundial, com a propagação de vírus em cultivo de células “in vitro”. Enders, Weller e Robbins, dedicados à pesquisa em cultivo de células, ao final dos anos 1940, obtiveram seu primeiro sucesso com a replicação de Poliovírus tipo II em cultura de células humanas. O primeiro produto licenciado utilizando a técnica de cultivo de células de Enders, Weller e Robbins, foi a vacina trivalente inativada contra a Poliomielite em 1955, desenvolvida por Salk, e posteriormente, em 1960 a vacina atenuada, oral trivalente contra a Poliomielite, desenvolvida por Sabin. A capacidade de propagação de vírus fora de um hospedeiro vivo, por métodos relativamente simples e seguros, levou a uma explosão na criatividade em vacinologia. A partir do final dos anos 1950, surge uma série de vacinas como a vacina oral contra a Poliomielite, Sarampo, Caxumba, Rubéola, varicela, entre outras (Plotkin & Plotkin, 1999). Por cerca de 20 anos, a maior parte das vacinas foi desenvolvida pelo setor público próximo da indústria farmacêutica. As vacinas utilizadas em 1980 incluíam BCG, DTP, Sarampo e

vacina oral contra a Poliomielite, todas que vinham sendo usadas por mais de uma década e algumas por até meio século.

Os anos 80 e 90 são marcados pelo surgimento das primeiras vacinas modernas baseadas na tecnologia de DNA e da genética molecular, surgindo em 1986 a primeira vacina de DNA recombinante contra a Hepatite B. As tecnologias tradicionais continuam sendo usadas para o desenvolvimento de novas vacinas como é o caso da vacina inativada contra a Raiva em cultura de células diplóides humanas desenvolvida por Koprowski, Wiktor e associados, e a vacina contra a influenza. Porém, a maioria das atuais vacinas em desenvolvimento utiliza tecnologias modernas, com foco em subunidades (proteínas purificadas ou polissacarídeos), geneticamente engenheiradas ou antígenos vetorizados, pela possibilidade de oferecerem maior segurança do que aquelas com organismos vivos (Plotkin & Plotkin, 1999).

Ao longo dos anos 90 observa-se um crescimento exponencial que parece estar inclusive se acelerando, havendo um grande esforço para a obtenção de vacinas conjugadas quimicamente (ex: *Haemophilus influenzae* tipo b conjugada - Hib) de vacinas combinadas (ex: DTP/ Hib – Difteria, Tétano, Coqueluche e *Haemophilus influenzae* tipo b) de antígenos obtidos por engenharia genética (ex: Hepatite B) e outras formas de aplicação. Com esta onda de inovações e o potencial para aplicação das novas tecnologias, as empresas farmacêuticas identificam no setor de vacinas uma “porta de entrada” nas novas biotecnologias e como consequência, uma atividade que durante muitos anos tinha ficado concentrada em instituições públicas, acadêmicas ou privadas com ações de caráter social, passa a ser objeto de investimentos privados de grande magnitude (WHO, 2002s; Gadelha, 2002o).

Os produtos resultantes destas novas tecnologias têm alto valor agregado e custo elevado, em virtude, entre outros fatores, do investimento em seu desenvolvimento, constituindo-se em restrição econômica sua incorporação aos programas de imunização da maioria dos países em desenvolvimento, levando a uma assimetria dos programas destes países e de países industrializados (Milstien, 2001).

O crescente processo de globalização, associado à conformação do paradigma da nova Era da Informação e do Conhecimento, onde o conhecimento é colocado como recurso principal, considera-se que quanto mais forte for a base e multidisciplinaridade



de recursos humanos, maior a possibilidade de acelerar o processo de inovação e quanto mais forte o potencial para inovação, maior a probabilidade de o sistema atrair e absorver pressões competitivas (Cassiolato & Lastres, 1999). No contexto deste novo paradigma e, conforme já apontado por Gadelha e Temporão, nos diversos estudos relativos à dinâmica e mercado do segmento de vacinas dentro do Complexo Industrial da Saúde, não só a produção como as atividades de pesquisa e desenvolvimento tecnológico de imunológicos concentram-se nas grandes empresas industriais e o sucesso, cada vez mais, depende das possibilidades de cooperação e de inserção nas redes mundiais de geração e difusão do processo técnico. Estas empresas investem vultuosos recursos no desenvolvimento de novos produtos e adotam estratégias complexas de P&D, através do estabelecimento de associações e parcerias, como alianças estratégicas, redes tecnológicas com instituições de pesquisa e desenvolvimento tecnológico e firmas de biotecnologia.

Tanto este dinamismo quanto as crescentes exigências colocadas pelas normas nacionais e internacionais de Boas Práticas de Laboratório – BPL (WHO, 2001) e Boas Práticas de Fabricação – BPF (ANVISA, 2003; WHO, 2002g e WHO, 2003g), as quais demandam base científica e infra-estrutura adequada e conseqüentemente, investimentos elevados, para o desenvolvimento tecnológico e produção de imunobiológicos, colocam grande desafio para empresas de pequeno porte e para os países menos desenvolvidos. Se até recentemente era possível identificar inúmeras iniciativas “independentes” de produção de vacinas, atualmente, a concentração regional parece estar sendo ampliada. Dos antigos produtores da América Latina, somente o Brasil e Cuba conseguiram manter sua produção nacional, sendo o processo de inovação em biotecnologia liderado por este último.

Apesar dos avanços da ciência e os resultados alcançados na situação de saúde do país nas últimas décadas, resultado da combinação de políticas setoriais, dedicação de trabalhadores e pesquisadores, ainda se observam problemas como a baixa capacidade de definição de prioridades e não só em pesquisa como em desenvolvimento tecnológico. É baixa a articulação entre as ações de fomento científico tecnológico e a política de saúde, com ausência de mecanismos de coordenação adequados entre as múltiplas instancias de indução, especialmente entre os dois atores especiais, o Ministério de Ciência e Tecnologia – MCT e o Ministério da Saúde (Guimarães, 2003).

Os países da América Latina, onde se inclui o Brasil, apresentam seus sistemas de inovação nacionais imaturos, caracterizados, segundo Cassiolato & Lastres (2000), por: níveis extremamente reduzidos de gastos em pesquisa e desenvolvimento tecnológico, particularmente se comparados com os países da OCDE e do Sudeste Asiático; a maioria significativa das atividades de P&D realizadas por institutos de pesquisa e universidades públicas e por laboratórios de P&D de empresas públicas, com participação extremamente reduzida de empresas privadas; as universidades públicas tem tido papel fundamental no treinamento de recursos humanos especializados. Portanto, de maneira geral, o setor público tem desempenhado o papel mais importante no desenvolvimento dos sistemas nacionais de inovação desses países.

A Fundação Oswaldo Cruz – FIOCRUZ, principal instituição do Ministério da Saúde, possui uma complexa e abrangente organização com atuação em pesquisa e ensino nas áreas: biomédica, saúde pública, desenvolvimento tecnológico e produção de insumos para a saúde, controle de qualidade, prestação de serviços de referência e informação em saúde. A FIOCRUZ possui conhecimento e capacitação técnica acumulada, o que lhe possibilita ainda subsidiar a função regulatória do Estado, desenvolvimento tecnológico e a produção de insumos como medicamentos e imunobiológicos demandados pelos programas do Ministério da Saúde, e vem, ao longo dos anos desempenhando papel fundamental na formulação, orientação e suporte das políticas de Saúde Pública.

A atuação na área de imunobiológicos vem desde sua origem, o Instituto Soroterápico Federal criado em 1900 com o objetivo de fabricar soros e vacinas contra a peste. Atualmente, por intermédio de seu Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos – Bio-Manguinhos, é a principal instituição de suporte do Programa Nacional de Imunizações do Ministério da Saúde. No entanto, apesar do grande conhecimento e competência técnico-científica acumulados ao longo de seus 104 anos, o desenvolvimento tecnológico autóctone, nas últimas décadas, tem possibilitado a Bio-Manguinhos introduzir inúmeras e importantes inovações incrementais em seus produtos, porém não tem levado ao alcance de novas vacinas para uso humano.

Bio-Manguinhos é um dos principais centros de produção e desenvolvimento tecnológico em imunobiológicos da América do Sul. Com seu parque industrial e laboratórios, tem participado do esforço nacional em direção à auto-suficiência na

produção de vacinas e reagentes para diagnóstico atendendo aos programas formulados pelo Ministério da Saúde e assumindo hoje um papel de destaque e estratégico de inovação tecnológica.

## **Objetivo**

Este trabalho tem por objetivo central discutir as práticas de gestão atuais do desenvolvimento tecnológico de vacinas em Bio-Manguinhos/FIOCRUZ, para identificar os obstáculos existentes na transformação dos conhecimentos gerados pela atividade de P&D em produtos, almejando desenhar uma proposta de organização e gestão da Planta de Protótipos, em fase de implantação na instituição. Dentro desta perspectiva, procurou-se: abordar as bases tecnológicas para a produção de vacinas, o processo de desenvolvimento tecnológico, etapas e requisitos colocados pelos conceitos, normas e legislação que regulamenta o licenciamento de novos produtos; mapear as fontes e o estabelecimento das bases e capacitação tecnológica do Instituto, a evolução e o “estado da arte” de seu programa de P&D, do ponto de vista organizacional, de sua infra-estrutura, recursos humanos e projetos em desenvolvimento. Adicionalmente, buscou-se conhecer a estrutura, organização e práticas de gestão em P&D de uma empresa da indústria farmacêutica, líder na produção e desenvolvimento tecnológico, com alta taxa de inovação na área de vacinas, no intuito de gerar parâmetros comparativos com os mecanismos adotados por Bio-Manguinhos/FIOCRUZ, contribuindo para a elaboração de uma proposta de operação e de gestão da estrutura de P&D em vacinas.

## **Metodologia**

A pesquisa desenvolveu-se a partir de diferentes formas e fontes de informação que pudessem embasar os aspectos abordados no trabalho. Levantamento de artigos em revistas e livros, monografias, relatórios e documentos localizados nos “sites” de empresas e diversas instituições como FIOCRUZ, ANVISA, OMS, e publicações em revistas nacionais e internacionais.

A coleta de dados referentes ao estudo de caso apresentado no capítulo II foi por meio de entrevista com um dos diretores da empresa, e de relatório de atividades e informações disponíveis via Internet no “site” da Empresa.

Algumas informações e dados numéricos de Bio-Manguinhos foram obtidos diretamente junto a diversos departamentos, pesquisa em arquivos e relatórios da Unidade. As informações relativas à evolução do Instituto e seu programa de P&D foram obtidas por meio de entrevistas semi-estruturadas, seguindo um roteiro mínimo e compostas por questões abertas, que variaram de acordo com a característica e a atuação do entrevistado em Bio-Manguinhos. Os pontos abordados nas entrevistas objetivaram: levantar a evolução do Departamento de Desenvolvimento Tecnológico, tanto em termos de infra-estrutura, recursos humanos quanto dos resultados alcançados que possibilitaram a introdução de inovações nas vacinas produzidas por Bio-Manguinhos; sua estrutura organizacional e operacional; pontos críticos e obstáculos para o desenvolvimento das atividades de P&D e alcance de novos produtos; como ocorre a seleção e priorização de projetos, definição de investimentos e estabelecimento de parcerias. Foram entrevistados dois grupos de pessoas, um com atuação em gestão e outro com atuação em tecnologia (Anexo 1).

A dissertação está organizada em quatro capítulos, além da apresentação. No capítulo I são apresentadas as bases conceituais do processo de inovação tecnológica que referenciam este trabalho, as tecnologias empregadas para a produção de vacinas, o processo de desenvolvimento tecnológico, as etapas e requisitos colocados pelos conceitos, normas e legislação que regulamenta o licenciamento de novos produtos e o “estado da arte” em desenvolvimento tecnológico de vacinas.

O capítulo II apresenta as estratégias, infra-estrutura, práticas e forma de gestão do programa de P&D de uma empresa multinacional da área farmacêutica, líder no mercado e no desenvolvimento tecnológico de vacinas, selecionada como estudo de caso, no intuito de gerar parâmetros comparativos com os mecanismos de gestão adotados por Bio-Manguinhos/FIOCRUZ, acreditando que por se tratar de uma empresa de grande porte, por conseguinte, possui uma estrutura complexa de P&D, o que poderá contribuir para o objetivo deste trabalho.

O capítulo III é dedicado ao Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos – Bio-Manguinhos /FIOCRUZ onde são apresentadas e discutidas as fontes e o estabelecimento das bases e capacitação tecnológica do Instituto, a evolução, lacunas e o “estado da arte”

de seu programa de P&D, do ponto de vista organizacional, de sua infra-estrutura, recursos humanos e projetos em desenvolvimento na área de vacinas.

No capítulo IV é apresentada a Planta de Protótipos, cujo projeto está em fase final de elaboração, conceitos e concepção do projeto construtivo, e uma proposição para operação e gestão dessa planta, dentro de um arranjo institucional voltado para o desenvolvimento e inovação de produtos biotecnológicos para a saúde.

Por fim, a título de conclusão, são feitos comentários gerais sobre a capacitação e potencial de Bio-Manguinhos /FIOCUZ, e tecidas algumas recomendações para a reorganização do Departamento de Desenvolvimento Tecnológico e das atividades de P&D em vacinas, dentro dos conceitos apresentados neste trabalho e das transformações que vem ocorrendo a nível mundial .

# CAPÍTULO I

## BASES CONCEITUAIS, TECNOLÓGICAS E O ESTADO DA ARTE.

### 1 - O Processo de inovação tecnológica: conceitos básicos

Ao longo das últimas décadas tem sido intensa a discussão sobre a inovação, tendo sido enfocada sua importância no desenvolvimento de empresas e economias como elemento crítico da competitividade.

Muito embora as vantagens da capacidade tecnológica inovadora para a performance competitiva de empresas e países tenham sido observadas desde a Revolução Industrial, por diversos autores como Adam Smith e Karl Marx, foi Joseph Schumpeter que na década de 1930, destacou a importância da inovação como “*fonte crucial de efetiva competição, desenvolvimento econômico e transformação da sociedade*” (Freeman, 2003 p:4).

Numa abordagem evolucionista do pensamento de Schumpeter, o conceito inovação é ampliado, surgindo a expressão “Sistema de Inovação”, a qual é difundida pelos autores neo-Schumpeterianos nos anos 1980. Lundvall (1985) ressalta a interação produtor – consumidor dentro de uma economia nacional, apontando que os fluxos de tecnologia e a cooperação interfirmas eram muito mais frequentes e intensos em nível nacional do que internacional. Já Freeman (1988) reforça a relevância das inovações técnicas serem acompanhadas por reformulações das instituições políticas e sociais.

De acordo com Freeman & Perez (1988), as inovações podem ser radicais ou incrementais. A **inovação radical** pode ser entendida como o desenvolvimento de um novo produto ou processo inteiramente novo para a organização e que muitas vezes pode levar à extinção de processos existentes, envolvendo mudança de padrões tecnológicos anteriores e valores da organização. A inovação radical envolve muito mais incertezas, resistências e, conseqüentemente riscos. A **inovação incremental** refere-se à introdução de qualquer tipo de melhoria em um produto ou processo, sem alteração estrutural, necessitando de pequenas adaptações nos processos existentes para sua implementação.

Os economistas neo-schumpeterianos desenvolveram a concepção de “Sistemas de Inovação Nacionais” (SIN), como um processo interativo entre diversos atores. Essa concepção enfatiza a interação entre diversos elementos participantes do processo de inovação – consumidor, produtor, universidades, institutos de pesquisa, agências governamentais, etc. - que é percebido como um processo cumulativo, de permanente retro-alimentação, tendo em seu centro a empresa.

Segundo Freeman (1988), os Sistemas de Inovação Nacionais são redes de instituições nos setores público e privado cujas atividades e interações iniciam, importam, modificam e difundem novas tecnologias. O ponto central do SIN é a articulação entre os agentes públicos e privados “*learning by interacting*”, com vistas ao maior desenvolvimento e incorporação de tecnologia por parte das empresas.

As transformações no processo inovativo ao longo das últimas duas décadas acontecem no sentido de que ele passa a depender cada vez mais de processos interativos de natureza explicitamente social. Tais interações ocorrem em diferentes níveis. Observa-se, inicialmente, uma crescente interação entre as diferentes fases do processo inovativo. Pesquisa, desenvolvimento tecnológico e difusão constituem parte de um mesmo processo. Mais ainda, o processo inovativo caracteriza-se também por necessárias interações entre diferentes instâncias departamentais dentro de uma dada organização (produção, marketing, P&D, etc.) e entre diferentes organizações e instituições (Cassiolato & Lastres, 2000).

Com os novos paradigmas da Era do Conhecimento e Informação e a crescente tendência à conformação de quadros macroeconômicos, surge um novo padrão de acumulação do conhecimento onde se destaca o papel da inovação – entendida em suas dimensões tecnológica, organizacional, institucional e social – como fator estratégico de sobrevivência e competitividade para empresas e demais organizações. A capacidade de gerar e absorver inovações – tanto incrementais quanto radicais – é, portanto, vista como elemento chave da competitividade dinâmica e sustentável. O caráter crescentemente complexo e dinâmico dos novos conhecimentos requer uma ênfase especial no aprendizado permanente e interativo, como forma de indivíduos, empresas e demais instituições se tornarem aptos a enfrentar os novos desafios e capacitarem-se para uma inserção mais positiva no novo cenário (Lastres & Cassiolato, 2003.).

A cooperação entre diferentes agentes tem sido uma das marcas do processo global de competição. Novos formatos organizacionais que privilegiam a interação e atuação conjunta dos mais variados agentes vêm se consolidando como os mais adequados para promover o aprendizado intensivo e a geração de conhecimento e inovações, sendo importante fonte de vantagem competitiva, tais como redes, *clusters*, arranjos, sistemas produtivos, entre outros (Staub, 2001).

Como forma de aceleração do processo de inovação é premente a adoção de formas de produção de conhecimento mais voltadas para um contexto de aplicação, definida como Modo 2 de geração de conhecimento, frente ao Modo 1 que enfatiza a lógica endógena, acadêmica e disciplinar de produção de conhecimento (Gibbons et al., 1994). Para Gibbons, as principais diferenças dizem respeito:

1) à aquisição do conhecimento, onde o modo 2 enfatiza a necessidade maior de um **enfoque transdisciplinar**, ao contrário do que ocorre no modo anterior, centrado numa perspectiva disciplinar, e voltado, basicamente, a interesses estritamente acadêmicos;

2) a uma maior diversificação e heterogeneidade quanto aos tipos de atores e interesses que condicionam o atual contexto científico-tecnológico, comparativamente ao contexto anterior;

3) ao surgimento de **novas formas de articulação** entre as organizações que integram a atual prática científico-tecnológica, como por exemplo, a interação entre universidades, institutos de pesquisa e indústrias; e da criação de departamentos e centros de pesquisa dentro de algumas indústrias, fazendo parte de conglomerados econômicos;

4) à formulação de **novos critérios e indicadores de qualidade** para os produtos gerados pela prática científico-tecnológica, não se restringindo apenas a expectativas de pares de cientistas - do contexto universitário, por exemplo -, mas buscando atender, também, a exigências de um público bem mais diversificado, incluindo aspectos como redução de custos, qualidade ambiental e maior acesso às inovações e informações provenientes dos ambientes de pesquisa;

5) a uma redução na influência de critérios hierárquicos, no novo modo de produção do conhecimento, significando, esta mudança, a possibilidade de distribuição e participação mais ampliada no processo de produção e difusão do conhecimento, passando a incluir grupos emergentes de pesquisadores;



6) à maior aproximação entre o contexto da produção e o da aplicação dos conhecimentos, no novo modo 2, diferentemente de como se dava no contexto anterior, o qual evidenciava rígida separação entre essas duas fases típicas da geração e da utilização prática dos novos conhecimentos, isto é, a pesquisa básica e a aplicada passam a fazer parte de um mesmo contexto de produção de conhecimentos, condicionando-se reciprocamente e articulando-se para soluções práticas concretas, mantidas as especificidades e a relativa independência de cada um desses tipos de pesquisa.

Segundo Brito, (Mimeo, 2002), os relacionamentos entre ciência e tecnologia são usualmente descritos como referencia a um modelo que compreende o processo inovativo - consubstanciado em atividades de P&D – como resultante da articulação “linear” de três etapas qualitativamente distintas, definidas pelo Manual Frascati (OECD, 1994) como: a etapa de **pesquisa básica** objetiva uma ampliação do conhecimento genérico e/ou um melhor entendimento acerca do objeto investigado, sem que isso implique considerações sobre as possíveis aplicações dos avanços perseguidos. Em geral esta etapa busca o aprofundamento do conhecimento genérico sobre novas tecnologias, movendo-se muitas vezes na fronteira do conhecimento científico, gerando como resultado um fluxo de informações de caráter geral, que não se encontram vinculadas a uma inovação pontual claramente identificada. A etapa de **pesquisa aplicada** visa o aprofundamento do conhecimento necessário à determinação dos meios através dos quais um objetivo específico, e pré-determinado pode ser atingido. Os resultados nesta etapa são, em geral, mais concretos, podendo-se identificar com relativa precisão o grau de sucesso ou fracasso para o esforço realizado. Finalmente, a etapa de **desenvolvimento** compreende o uso sistemático dos conhecimentos gerados através de atividades de pesquisa no sentido de viabilizar determinada produção, incluindo o desenvolvimento de métodos, o “design” do produto a elaboração de protótipos e o aperfeiçoamento de processos. Esta etapa objetiva a obtenção de um novo produto ou processo em condições mais próximas possível daquelas que vigoram após a incorporação dos avanços às atividades produtivas.

O desenvolvimento tecnológico e inovação de vacinas está longe de se dar de forma linear, mas sim por meio de uma cadeia de inovação tecnológica com importante interface entre as diversas etapas que compõem este processo. Ainda no contexto de um sistema de inovação, em redes ou programas tecnológicos integrados, com a

participação de atores variados, desde os diretamente envolvidos com atividades de P&D até agentes produtores, comerciais, instituições de fomento, etc., torna-se preponderante a adoção de formas de gestão voltadas para resultados.

## **2 - Tecnologias de produção de vacinas**

O desenvolvimento de vacinas depende do conhecimento do conjunto de mecanismos imunológicos envolvidos em resposta às infecções bem como dos mecanismos de patogênese das infecções. O objetivo primário da imunização é a prevenção da doença em indivíduos vacinados contra a infecção específica, que ocorre por neutralização do antígeno infeccioso pelos anticorpos induzidos pela vacina, ou seja, *a imunidade individual*. Não menos importante, o objetivo secundário da imunização, especialmente quando altas coberturas vacinais são alcançadas, é diminuir ou eliminar a circulação dos agentes causadores da doença do meio ambiente proporcionando uma *imunidade coletiva*, também conhecida como *imunidade de rebanho* (Orenstein et al., 1999), e que se constitui numa barreira à propagação geográfica da infecção. Tanto sob a perspectiva teórica quanto prática, a doença usualmente desaparece antes mesmo dos níveis de cobertura vacinal atingirem 100%, como ocorreu com a erradicação da varíola, e a eliminação da Poliomielite e do Sarampo no Brasil.

Segundo Ebbert et al. (1999), os tipos de vacinas e principais tecnologias empregadas para a sua produção são como segue:

*Vacinas Atenuadas* - São vacinas produzidas através do cultivo e purificação de microorganismos adaptados ou estruturados para eliminar sua patogenicidade, ou seja, a sua capacidade de causar a doença, porém mantendo suas características de imunogenicidade. Neste grupo, podem ser citadas as vacinas contra o Sarampo, Caxumba, Rubéola, Poliomielite oral (tipo Sabin), Febre Amarela e BCG.

A tecnologia de produção e controle de qualidade tem variações de acordo com características próprias de cada microorganismo, principalmente no que diz respeito ao sistema ou substrato utilizado para sua propagação (cultivo celular, ovos embrionados de galinha, etc.), porém seguindo o mesmo esquema básico. Como exemplo podemos citar a vacina oral contra a Poliomielite oral. Esta é uma vacina composta por uma mistura dos três tipos de Poliovírus atenuados (Sabin) preparados em culturas de células

primárias de rim de macaco ou de células diplóides humanas. Estas células são cultivadas *in vitro* utilizando meios de cultura contendo solução salina balanceada e tamponada, glicose, vitaminas, aminoácidos, antibióticos e soro fetal bovino. Após o crescimento das células “*in vitro*”, - monocamada ou bio-reatores utilizando “microbeads” (microesferas de sepharose) - o meio de cultura é removido, um tipo de poliovírus inoculado, adicionado novo meio de cultivo sem o soro fetal bovino e incubadas para replicação do vírus. As suspensões de Poliovírus monovalentes, testadas, são misturadas em concentrações pré-determinadas para a formulação da vacina trivalente. Todos os lotes de vacina devem ser produzidos a partir de um mesmo “lote semente” de cada tipo de Poliovírus, submetido a todos os testes de controle de qualidade, como identificação de vírus, esterilidade, potência, toxicidade e neurovirulência em primatas não humanos.

Estes tipos de vacinas apresentam algumas vantagens importantes sobre as demais. A principal delas é o envolvimento de todos os componentes do sistema imune no desenvolvimento da imunidade contra a partícula vacinal íntegra, e que se multiplica no organismo do indivíduo vacinado. Com isso a resposta imune é completa mantendo-se por longos períodos, reproduzindo muito a resposta à infecção natural. Outra vantagem importante é a *imunidade de rebanho*. Os vírus da vacina de vírus vivos atenuados contra a Poliomielite são ingeridos por via oral, replicam-se a nível intestinal e são excretados para o meio ambiente, nas fezes de um indivíduo vacinado. Podem infectar outro indivíduo o qual desenvolverá anticorpos contra a doença, e assim sucessivamente. Entre as desvantagens destaca-se a possibilidade de eventos adversos que surgem quando da replicação no hospedeiro, seja por fatores individuais, seja por uma reversão genética da amostra vacinal, que quando existem muitas passagens, pode tornar-se mais virulenta.

*Vacinas Inativadas* - São vacinas produzidas a partir de microorganismos mortos, utilizados de forma integral ou parcial (frações da superfície do microorganismo), para induzir a resposta imunológica. Neste grupo, podem ser citadas as vacinas contra a Poliomielite inativada (tipo Salk), Influenza, Difteria, Tétano, Coqueluche e Raiva. A tecnologia de produção dessas vacinas segue os mesmos conceitos básicos da produção de vacinas atenuadas, para propagação dos microorganismos, passando, posteriormente, no caso de vacinas baseadas na utilização de microorganismos completos, pela etapa de inativação do microorganismo por calor ou quimicamente (ex: formol) e as baseadas em

frações, passam pelas etapas de extração e purificação de sub-unidades das células (ex: polissacarídeos capsulares) ou etapas de detoxificação (ex: toxóides). Dependendo das etapas envolvidas, uma série de complexos testes de controle em processo, devem ser adicionalmente incorporados.

*Vacinas Conjugadas* - São vacinas produzidas a partir de tecnologias de ponta que utilizam frações de microorganismos purificadas (ex: polissacarídeos) e conjugadas, através de ligação química, com proteínas (toxóides, tetânico ou diftérico), de forma a potencializar a resposta imune, principalmente em crianças de baixa idade. Neste grupo podem ser citadas as vacinas modernas contra *Haemophilus influenzae* tipo b conjugada (Hib), pneumococos e vacina contra *Neisseria meningitidis* tipo C conjugada.

*Vacinas Recombinantes* - São vacinas produzidas a partir de microorganismo geneticamente modificados, que utilizam um fragmento de DNA derivado de um microorganismo que codifica uma proteína protetora. O DNA é derivado diretamente do genoma do microorganismo ou pela transcrição do RNA mensageiro. As proteínas podem ser produzidas pela inserção do DNA numa variedade de vetores de expressão, tais como *Escherichia coli*, baculovírus, ou certas linhagens de células como as de ovário de hamster chinês (CHO) ou pela injeção direta no músculo, de um plasmídeo carregando o DNA. Com exceção desta última tecnologia, as proteínas produzidas por DNA recombinante devem ser purificadas após a expressão. Neste grupo pode ser citada a vacina contra a Hepatite B.

Com a disponibilidade da tecnologia de DNA recombinante, uma abordagem promissora, a quimerização de vírus, vem sendo utilizada para o desenvolvimento de vacina atenuada contra a Dengue, onde genes do envelope e pré-membrana do vírus vacinal de Febre Amarela (cepa 17D) são substituídos por genes de vírus de Dengue. Quimeras monovalentes para vírus Dengue sorotipo 4 demonstraram ser seguras e imunogênicas em modelos animais e humanos e, formulações de vacinas tetravalentes de vírus quimérico Febre Amarela-Dengue, demonstraram sua segurança e imunogenicidade em primatas não humanos (Guirakhoo et al., 2004), estando atualmente já na fase de estudos clínicos. Outro exemplo é o desenvolvimento de vacina contra a malária, utilizando o vírus vacinal da Febre Amarela (cepa 17DD) como um vetor de expressão. Pela inserção de epitopos de uma proteína de *Plasmodium falciparum* na proteína estrutural E do envelope do vírus da Febre Amarela, obteve-se

uma construção geneticamente estável e que demonstrou ser mais atenuada nos testes de neurovirulência em camundongos do que a vacina 17DD e resultados de imunogenicidade promissores (Bonaldo et al., 2002).

*Vacinas Combinadas* - A combinação de vacinas consiste na agregação de dois ou mais microorganismos atenuados, microorganismos inativados ou antígenos purificados combinados no processo de fabricação ou imediatamente antes da administração. A combinação de vacinas visa prevenir várias doenças ou prevenir uma doença causada por vários sorotipos do mesmo microorganismo em uma única injeção. Neste grupo podem ser consideradas a vacina tríplice bacteriana – DTP (Difteria, Coqueluche e Tétano), vacina tríplice viral (Sarampo, Caxumba e Rubéola), vacina tetravalente DTP + Hib (Difteria, Coqueluche, Tétano e *Haemophilus influenzae* tipo b).

*Vacinologia reversa* – Esta é a mais moderna tecnologia, desenvolvida nos últimos três anos, com potencial aplicação nos processos de desenvolvimento de vacinas. É feito o sequenciamento do genoma do agente, a análise de suas proteínas, previstas através da bioinformática e com base nas características hidrofóbicas ou hidrofílicas, determinando-se a posição provável das proteínas dentro do microorganismo. Os peptídeos selecionados, aqueles com capacidade teórica de induzir resposta imune, podem então ser sintetizados ou expressos em vetores para a comprovação de sua real capacidade de induzir imunidade em animais. Esta estratégia baseada na genômica vem sendo aplicada para desenvolvimento de vacinas contra *N. meningitidis* sorogrupo B, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* entre outros (Adu-Bobie et al., 2003).

*Vacinas para uso terapêutico* – Vacinas terapêuticas, diferente das vacinas profiláticas, visam à eliminação de uma doença estabelecida, como por exemplo, a vacina contra a Raiva humana para evitar que o vírus atinja o sistema nervoso central, a infecção por Papilomavírus humano (HPV) e lesões associadas ao vírus. Inúmeras estratégias de vacinas contra tumores vem sendo investigadas. Estudos realizados e publicados nos últimos 30 anos têm demonstrado que a imunização de pacientes, utilizando-se suas próprias células tumorais é extremamente difícil, uma vez que os antígenos tumorais são fracos imunógenos e frequentemente induzem tolerância, bloqueando a resposta imune (Berd, 2003). Uma outra abordagem é resultado da observação, em modelos animais, do papel efetivo dos linfócitos T, CD8+ e CD4+, por reconhecem proteínas específicas

expressas pelo tumor. As células CD8+ lisam as células tumorais e as células CD4+ estimulam uma resposta inflamatória na área do tumor. Tais proteínas não são expressas pelas células normais e estão sendo identificadas em larga variedade de tumores, como melanomas e tumores de mama, próstata, ovário pâncreas, leucemias entre outros. Essas proteínas podem ser expressas em vetores e administradas aos pacientes na forma de vacinas, visando estimular a resposta imune contra as células tumorais. Entretanto, resultados de estudos clínicos em humanos tem sido, na maior parte, desapontadores, atribuindo-se, em parte, ao fato de que estudos no estágio inicial são conduzidos em pacientes em estágio avançado da doença, com sério comprometimento do sistema imune. Um número de variáveis ainda precisa ser otimizado para a aplicação de vacinas contra o câncer baseadas em células T, em particular metodologia e via de administração, uso de adjuvantes, etc. (Kalos, 2003).

Vacinas terapêuticas, baseadas em células T, também vem sendo estudadas como opção adicional de tratamento para a AIDS, visando impedir ou retardar a progressão da doença, diminuir a carga viral em pessoas infectadas pelo HIV, com indução de imunidade celular (Klein, 2003; Lisziewicz et al., 2003).

### **3 - O processo de desenvolvimento tecnológico de vacinas.**

Com o passar do tempo e o avanço científico e tecnológico, os requisitos técnicos para o desenvolvimento e licenciamento de uma vacina para uso humano tornam-se cada vez mais minuciosos e complexos. As normas, regulamentos e exigências para o registro de novos produtos estão em constante evolução, com o objetivo de assegurar maior segurança em termos de inocuidade /reatogenicidade, eficácia /efetividade, antes de sua utilização rotineiramente em seres humanos (Homma et al., 2003).

Hoje existem centenas de vacinas em estudos clínicos no mundo. Muitas dessas vacinas candidatas contém novos adjuvantes; novas formas de aplicação – nasal, oral, adesivos; novas combinações; novas formulações; novas indicações; novas metodologias de produção – cultivo de células VERO; algumas são vacinas DNA e outras são vacinas de subunidades recombinantes. O Food and Drug Administration (FDA), OMS, National Institute of Biologicals Standardization and Control (NIBSC) e as Agências Regulatórias têm a difícil tarefa de regulamentação destas vacinas para garantir que sejam seguras e eficazes. Continuamente deparam-se com novos desafios,

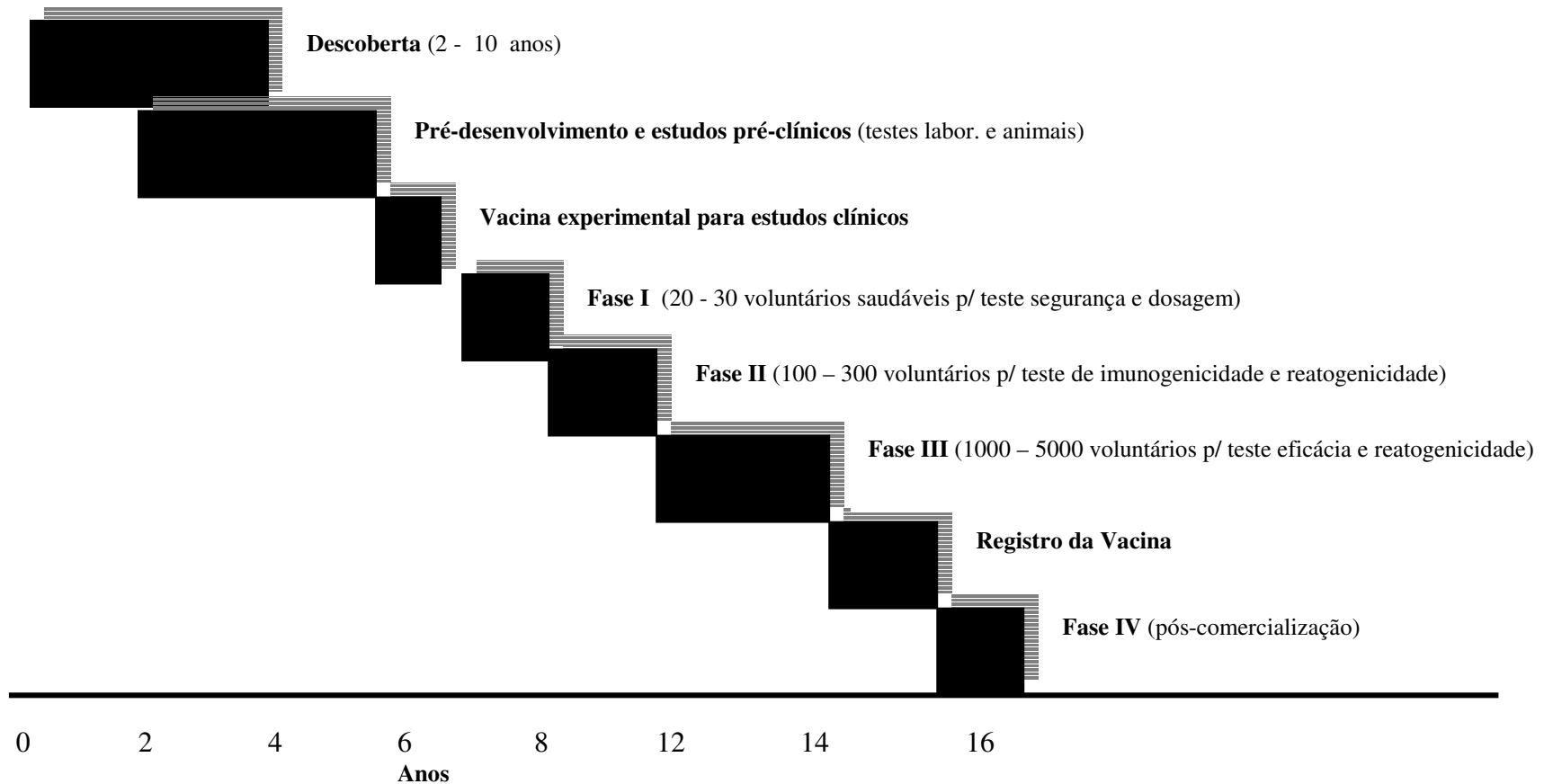
lidando com assuntos concernentes à segurança, como é o uso de novos substratos celulares e a avaliação destes para agentes adventícios conhecidos e desconhecidos. Os documentos de regulação e normas desses organismos continuarão evoluindo em resposta as novas tecnologias (Baylor & McVittie, 2002). A experiência tem mostrado que organismos como o FDA, Farmacopéias Européia e Americana têm se constituído como referência para as Autoridades Regulatórias de outros países. Além disso, em 1990 foi estabelecida a “International Conference on Harmonization” (ICH), como iniciativa conjunta entre agências regulatórias e indústria farmacêutica do Japão, União Européia e Estados Unidos da América, com o propósito de harmonizar a interpretação e aplicação dos requerimentos técnicos e requerimentos para o registro de produtos, eliminando duplicação de requerimentos regulatórios e testes executados durante a pesquisa e desenvolvimento de novos medicamentos, o que demonstra a tendência de harmonização das recomendações e normas hoje existentes (WHO, 1999).

O desenvolvimento tecnológico e inovação em vacinas está longe de se dar de forma linear, mas sim através de uma cadeia de inovação tecnológica com importante interface entre as diversas etapas. Muitas vezes é necessário voltar à etapa anterior para realizar novos estudos. Existe a possibilidade – e não é pequena - de se chegar a resultados não satisfatórios quando se aumenta a escala do experimento, ou mesmo identificar a necessidade de realizar estudos adicionais. Essa operação se repete tantas vezes quantas forem necessárias, até a obtenção de resultados satisfatórios e a demonstração da potencialidade de transformação do experimento em produto (Homma et al., 2003).

Após a descoberta de um antígeno com potencialidade para se transformar em produto candidato, sua caracterização e demonstração da estabilidade genética, tem início o longo processo de desenvolvimento tecnológico, onde são despendidos anos de testes laboratoriais e clínicos. Antes da vacina poder ser disponibilizada para uso geral, tem que ser licenciada e para garantir a licença, o produtor tem que demonstrar sua qualidade, segurança, e eficácia para prevenir a doença para a qual foi desenvolvida. Este processo nunca é inferior a 7-8 anos e pode levar a mais de 15 anos (Figura 01).

**FIGURA 01**

**ETAPAS DA PESQUISA E DESENVOLVIMENTO DE VACINAS**



Fonte: Adaptado de Ernst & Young LLP, *Biotechnology Industry Report: Convergence*, 2000



O processo de DT&I de vacinas é bastante complexo, típico do Modo 2 de geração do conhecimento, podendo ser dividido em fases distintas que se sobrepõem no tempo e normalmente apresentado em etapas seqüenciais para melhor entendimento (Homma et al., 2003 e WHO, 1996).

#### **- Primeira etapa: descoberta/ invenção**

A fase de descoberta é aquela em que são identificados componentes que interferem no mecanismo da doença e que tem potencial como candidatos para futuro desenvolvimento de novos medicamentos, vacinas ou bio-fármacos. Há uma concentração no entendimento e caracterização de alvos, receptores de novas drogas.

A inovação tecnológica pressupõe a existência de uma capacitação científica de alto nível em diferentes áreas do conhecimento, com destacada participação das ciências básicas, aliando os campos mais avançados da ciência biológica, como biologia molecular, genética molecular, imunologia molecular, genômica, proteômica, bioinformática, engenharia genética e biotecnologia em geral.

Nos dias atuais, a biologia, a genética e bioquímica molecular, têm propiciado um grande avanço na vacinologia moderna. São utilizados a tecnologia de DNA recombinante, a vacina genética e os peptídeos sintéticos. A pesquisa de novos adjuvantes forma um capítulo especial da vacinologia, na intensa procura por uma nova substância melhor que o tradicional gel de hidróxido de alumínio. Mais recentemente a genômica e a bioinformática têm sido utilizadas para a identificação de epitopos de vírus, componentes de bactérias ou produtos de expressão, antígenos de parasitos, etc. Com o auxílio de computadores, buscam-se identificar moléculas e seqüências de aminoácidos com potencial para servir como vacina.

A identificação inicial de componentes potenciais normalmente tem origem em instituições de pesquisa médica ou científica e universidades. Requer infra-estrutura adequada com equipamentos modernos e adoção de normas de biossegurança. Nesta primeira etapa, a descoberta de componentes potenciais ainda não está submetida a um padrão regulatório (WHO, 2001). A descoberta com dados científicos de bancada é o primeiro passo de um longo processo de desenvolvimento de uma vacina.

## **- Segunda etapa: estudos de pré-desenvolvimento**

Uma vez descoberto o antígeno, não só cabe padronizar a metodologia de produção, como também especificar todos os insumos necessários, visando já a posterior avaliação da possibilidade de reprodução do processo. A mesma abordagem deve ser adotada para o adjuvante, que eventualmente deve ser testado de forma completa, incluindo as provas de toxicidade.

Nesta etapa de pré-desenvolvimento, cumpre estudar alguns procedimentos laboratoriais que incluem os parâmetros para o escalonamento da cultura, rendimento de produção em novas condições de cultura, procedimentos de purificação em volumes maiores, com o objetivo de verificar o potencial para transformar a descoberta em produto. Deve ser demonstrada a repetibilidade e reprodutibilidade.

A caracterização físico-química e biológica do antígeno em questão é fundamental para comparação posterior do antígeno obtido nas etapas seguintes, em escala piloto e na produção propriamente dita. Alguns aspectos referentes ao antígeno a serem considerados são, se o antígeno for vivo: meios de cultura e/ou substrato celular utilizados; estudo de metabolismo do microorganismo; estabilidade genética. Se o antígeno for clonado: estabilidade da construção; análise da seqüência de aminoácidos, quando couber; estabilidade térmica; análise bioquímica, físico-química, química; análise imunológica, imunoquímica, imunoenzimática e cromatográfica; estudos iniciais de imunogenicidade em animais de experimentação.

No estudo de escalonamento da cultura deve ser considerada a reprodutibilidade dos resultados da experimentação em escala maior; caracterização do antígeno obtido em escala maior; estudo de estabilidade do antígeno – genética, química, bioquímica, molecular e térmica; estudo da termoestabilidade acelerada: temperatura ambiente, 37°C, 45°C e estabilidade em tempo real; estudo do rendimento de produção; estudo dos procedimentos de purificação. Se os antígenos forem produzidos em cultura de células, estudo do DNA residual; estudo dos procedimentos de formulação com e sem adjuvantes. Se liofilizados estudos de ciclos e suportes de liofilização. Para cada abordagem tecnológica empregada, são necessários dados específicos, tais como: se forem antígenos virais ou bacterianos vivos atenuados, estabelecimento dos limites de passagens para produção da vacina; possibilidade de eliminação no meio ambiente; ação sobre os contatos. Se forem vetorizados, testes específicos da estabilidade da

construção. Se forem vacinas combinadas, estudo de compatibilidade entre os antígenos.

Não há exigência para que os estudos da descoberta sejam pautados segundo normas de BPL, ainda que normalmente os laboratórios de pesquisas os adotem. As BPLs preconizam a existência de organização e instalação laboratorial para que as atividades de pesquisa possam ser realizadas de forma adequada: equipamentos e instrumentos de trabalho validados e calibrados, utilização de sais, reagentes, meios de cultura e outros insumos certificados, animais de laboratório de sanidade reconhecida e cumprimento das normas de biossegurança.

Deve ser preparado um protocolo de estudo bem detalhado, com a descrição da metodologia, insumos, condições de trabalho, resultados e outras informações.

#### **- Terceira etapa: estudos pré-clínicos**

Estes estudos são também chamados de “não-clínicos” uma vez que não são feitos em humanos. Seu propósito primário é verificar a segurança. Estudos de toxicologia e segurança farmacológica, farmacocinética e biodisponibilidade, são estudos onde o cumprimento de BPL é requerido (WHO, 2001).

O objetivo desta fase é verificar se a descoberta – cujo potencial para transformação em produto foi demonstrada na fase anterior – poderá ser aplicada em seres humanos. Esta resposta é obtida nos chamados estudos pré-clínicos, realizados em animais de laboratório, buscando responder às questões relacionadas com toxicidade geral e específica do antígeno.

Geralmente utilizam-se coelhos, cobaias, ratos ou camundongos. A experiência e a regulamentação para realização e avaliação de vacinas em estudos “não-clínicos” é escassa. A resolução N°251 do conselho Nacional de Saúde (CNS, 1997) preconiza, de forma geral, que nos estudos de toxicidade sejam utilizadas três espécies animais, de ambos os sexos, das quais uma deverá ser de mamíferos não roedores, sem nenhuma orientação mais específica. Estão em fase de elaboração pela OMS recomendações para avaliação não clínica de vacinas para orientação de Autoridades Regulatórias Nacionais e produtores de vacinas. De acordo com essas recomendações, o perfil de segurança de um produto deve ser caracterizado em espécies de animais sensíveis aos efeitos biológicos da vacina, idealmente sensível ao organismo patogênico ou toxina e devem

desenvolver resposta imune. Geralmente uma espécie relevante é suficiente para os estudos de toxicidade. Entretanto pode haver situações onde duas ou mais espécies são necessárias para caracterizar o produto, por exemplo, quando o mecanismo de proteção induzido pela vacina não é bem conhecido, como é o caso das vacinas contra Influenza e Sarampo intranasais (WHO, 2003w).

Esta etapa é realizada em laboratórios especializados em atividades de desenvolvimento tecnológico, com pessoal especializado e instalações específicas para essa finalidade. Cumpra observar os procedimentos e as normas de BPL, e deve haver preocupação no preparo das informações para compor a monografia do produto e respectivo dossiê com os dados, as metodologias de produção, o controle de qualidade, os resultados experimentais de laboratório e testes pré-clínicos.

Devem-se levar em conta alguns aspectos nessa fase: desenvolvimento de um protocolo específico; existência de laboratório de experimentação animal em condições adequadas; existência de pessoal treinado em manejo e experimentação animal; utilização de animais com qualidade sanitária certificada; existência de quantidade de animais na idade desejada, e conforme o caso, o sexo selecionado; geralmente utilização de dose máxima preconizada para uso humano; realização de múltiplas aplicações, sobretudo se o estudo for para uso humano; se o produto for para uso em mulheres em idade fértil, realização de estudos para verificar a possível ação sobre o feto; teste de várias formas de aplicação; estudo da teratogenicidade, isolada ou de forma combinada com o produto, de qualquer nova substância química utilizada no preparo do antígeno ou na formulação da vacina; monitoramento clínico dos animais durante o estudo e análise de qualquer anormalidade, em busca do efeito causal; coleta de amostras de sangue para análise bioquímica dos elementos figurados e estudos enzimáticos, quando for o caso; estudo anatomopatológico para a conclusão do estudo.

Também cabe realizar estudos pré-clínicos quando se fizer qualquer alteração importante no processo produtivo – por exemplo, mudança do termoestabilizador, mudança de um insumo básico-, ou quando se introduzir um novo adjuvante.

#### **- Quarta etapa: vacina experimental para estudos clínicos**

A legislação para desenvolvimento de produtos farmacêuticos para uso humano pode variar de país para país; em alguns deles (Alemanha, Estados Unidos e outros),

estes produtos são fabricados e inspecionados como produtos já licenciados (WHO, 1996).

Os princípios de BPF devem ser aplicados pelas seguintes razões: para assegurar a consistência entre e dentro dos lotes do produto e assim assegurar a confiabilidade dos estudos clínicos; para assegurar a consistência entre o produto a ser testado e o produto comercial futuro e conseqüentemente a relevância da eficácia e segurança do produto introduzido no mercado; para proteger os sujeitos do estudo clínico de produtos de baixa qualidade resultando de erros de produção (omissão de etapas críticas como esterilização, contaminação e contaminação cruzada, mistura, rotulagem errada, etc.), ou a partir de insumos e componentes de qualidade inadequada; e documentar todas as mudanças no processo de produção.

A vacina destinada aos estudos clínicos deve ser produzida em instalações que atendam aos procedimentos e normas de BPF, as chamadas plantas pilotos. Essas normas preconizam um padrão das instalações envolvidas na atividade, o controle e a validação de todas as operações, a utilização de insumos com certificado de qualidade, a validação dos equipamentos e instalações, a calibração de instrumentos de medição, os Procedimentos Operacionais Padronizados (POPs). O objetivo é ter ao final do processo um produto de alta qualidade. Assim, o obrigatório controle de qualidade do produto final seria apenas uma formalidade, tal a segurança garantida pelas normas de BPF, quando plenamente desenvolvidas e incorporadas.

Um laboratório que possua essas características também é utilizado para realizar parâmetros de produção, escalonamento, rendimento e outros estudos que definem a viabilidade econômica e tecnológica da produção do que estiver sendo testado.

Este laboratório além de atender a todas as normas de BPF, em termos de suas características construtivas e barreiras de contenção, fluxos de pessoal, material limpo, material sujo, deve dispor de equipamentos para estudos em pequenos volumes (10 – 20 litros) e equipamentos que permitam fazer o escalonamento (50 – 100 litros). Deve ter laboratórios de apoio, permitindo todos os estudos necessários e controle de processos. As atividades de uma planta piloto se iniciam depois que se demonstrar que há potencial para antígenos/proteínas se transformarem em vacina.

#### **- Quinta etapa: estudos clínicos – segurança, imunogenicidade, eficácia.**

Estudos Clínicos são estudos controlados de produtos farmacêuticos em seres humanos, pacientes ou voluntários, para verificar que são seguros e eficazes para a população a que se destinam.

São poucos os grupos com experiência nesta área no país. Este fato exige uma atenção especial na organização destes estudos, especialmente em identificar e formar equipe multidisciplinar; alguns estudos, pela exigência amostral e/ou parâmetros muito específicos, requer a organização de estudos multicêntricos, aumentando a complexidade do estudo.

Quando se tratar de uma vacina aperfeiçoada, a vacina existente deve ser utilizada como referência, o que não elimina a inclusão de placebo.

A preparação do protocolo de estudo, a organização do grupo e a subsequente implementação do estudo, obriga a formação de grupos de peritos em diferentes áreas. A coordenação do estudo deve ter controle de todas as atividades do estudo, de tal forma a não haver descontinuidade do processo.

Os estudos clínicos, divididos em fases (Fases I-IV) devem ser previamente, aprovados pela Autoridade Regulatória, ANVISA e o protocolo submetido e aprovado por Comitês de Ética em Pesquisa (CEP) institucional, onde o estudo será conduzido e se for um novo produto, deve ser examinado também pelo Comitê Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) do Conselho Nacional de Saúde (CNS, 1996).

#### **- Estudos clínicos de Fase I: segurança**

Esta primeira fase de estudos clínicos tem, como objetivo primário, o estudo da segurança e como objetivo secundário, a resposta imunológica. A Fase I é realizada em geral, primeiramente em pequeno número de jovens adultos e saudáveis (20-30 pessoas); obtendo-se resultados satisfatórios, as vacinas que tem indicação para crianças, são estudadas na faixa de idade indicada para utilização da vacina.

Ao mesmo tempo em que se busca determinar a segurança da vacina, também é realizado estudo da imunogenicidade, mas pelo pequeno número de pessoas envolvidas, serve apenas como orientação da capacidade de resposta do produto e para buscar a melhoria da formulação da vacina.

Um protocolo de estudo de Fase I, deve contemplar os seguintes aspectos:

- Descrição detalhada do objetivo do estudo, com dados epidemiológicos e o impacto da doença que se pretende prevenir/tratar, taxas de morbidade, mortalidade, formas de transmissão, dados clínicos, e outros relevantes que justificam a introdução de uma nova vacina, como custo do tratamento a curto, médio e longo prazo;
- A especificação da vacina, com os métodos de produção, controle de qualidade, e outras características do produto;
- O protocolo deve descrever também a população a ser estudada; critérios de inclusão e de exclusão; os procedimentos de vacinação, via e regime de aplicação; os procedimentos laboratoriais, desde a coleta até a análise dos soros; procedimentos para monitoramento dos vacinados com definição de formas de coleta, de informações sobre eventos adversos; indicação de procedimentos para atendimento imediato ao paciente vacinado, no caso de ocorrer algum evento adverso, inclusive no caso de haver necessidade de hospitalização; constituição de um Comitê Técnico formado por clínicos especializados para analisar e definir o encaminhamento de um evento adverso de maior severidade, inclusive decidir pela parada do estudo.

No conjunto do protocolo do estudo clínico, deve também ser incluído o *Termo de Consentimento Livre e Esclarecido* com informações detalhadas sobre os objetivos, o mérito do estudo, a metodologia, os riscos para o participante, explicitado o espírito de adesão voluntária e esclarecida ao estudo, sendo facultado ao participante sua desistência em qualquer etapa do estudo.

#### **- Estudos clínicos de fase II: imunogenicidade e reatogenicidade**

Com as informações da Fase I, a vacina é agora testada em algumas centenas de pessoas de um grupo etário ao qual a vacina se destina, isto é, idosos, bebês ou crianças.

O objetivo desta etapa é a busca de dados de imunogenicidade do novo produto e dando-se continuidade aos estudos de eventos adversos.

Os resultados obtidos na Fase I são acrescidos à documentação e também os procedimentos estabelecidos para a fase anterior. A população voluntária a ser incluída

no estudo é ampliada de forma a obter dados estatisticamente significativos tanto para os estudos de imunogenicidade como para os eventos adversos.

O estudo deve, na medida do possível, ser desenhado como duplo-cego, randomizado, com utilização de placebo e o número de voluntários deve ser de tal magnitude, que possibilite a aplicação de testes de significância, havendo a necessidade da participação de estatístico e epidemiologista, para orientarem o tamanho e outras características das amostras.

Deve ser dada especial atenção para o procedimento de cegamento do estudo, que inclui a codificação das vacinas e placebo, operação de vacinação, seguimento para monitoração e coleta de dados de eventos adversos e os exames laboratoriais, acondicionando-se os tubos de soros.

O produto a ser estudado, deve ser o mesmo utilizado na fase anterior. A existência no mercado, de um produto similar, este produto deve ser incluído no estudo como referência.

Nesta fase, a idade da população voluntária é gradativamente diminuída para incluir os mais jovens, e se a população alvo da nova vacina são crianças lactentes e abaixo de dois anos de idade, o estudo deve incluir crianças nesta idade; esta inclusão deve ser feita de forma gradual – jovens adultos, adolescentes, crianças, e finalmente os lactentes e os abaixo de dois anos de idade.

O tempo de duração do estudo também é mais longo, tanto pelo aumento da amostragem como pela complexidade que pode envolver esta fase, quando alguns novos parâmetros são estudados, tais como: diferentes dosagens do agente imunizante, as vias de administração, regime de aplicação, e outros aspectos relevantes para melhor conhecimento do novo produto.

Nos estudos de fase I e II, deve ser dada especial atenção à observação e detecção de reações adversas, tanto em termos numéricos quanto de severidade, o que orientará a decisão de prosseguir com fases de estudos mais ampliados.



### **- Estudos clínicos de Fase III - eficácia**

Esta fase usa milhares de voluntários do grupo de faixa etária relevante. O propósito é mostrar que a vacina funciona com segurança na prevenção da doença para a qual foi desenvolvida, com o mínimo de efeitos colaterais.

O estudo da eficácia da vacina classicamente é desenhado como duplo-cego, com placebo e randomizado.

A eficácia é medida pela diferença na incidência da doença entre os vacinados e não vacinados e, expressa como percentagem (Clemens et al., 1997 apud Homma et al., 2003). O tamanho da população de voluntários depende da taxa de incidência da enfermidade, do nível de proteção e do respectivo limite de confiabilidade que se deseja obter. Quanto menor a prevalência da doença, maior o tamanho da amostra requerida para verificar a eficácia da vacina e aumentar a possibilidade de detecção de reações adversas.

Aos documentos e procedimentos estabelecidos para esta fase devem ser adicionados os resultados dos estudos obtidos na fase anterior de imunogenicidade e reatogenicidade com a definição da melhor formulação da vacina, a via e regime de aplicação, e outros aspectos relevantes.

Em geral as condições em que estes estudos são conduzidos, devem ser o mais próximo possível das condições normais de uso.

No caso de algumas vacinas que têm um produto similar registrado e em que já se conhecem os níveis de anticorpos que conferem proteção (“surrogate” ou marcador sorológico de proteção), não é necessário realizar estudos de Fase III, sendo suficiente estudos de fase II ampliada e estabelecer a taxa de soroproteção, incluindo ou não o nível (título ou concentração) de anticorpos obtidos. Neste estudo, é recomendável se incluir a vacina existente registrada, como controle.

### **- Sexta etapa: Registro da vacina**

Com a obtenção de resultados satisfatórios na fase III, é preparada a documentação de acordo com a DRC N° 80 de 18/03/2002 da ANVISA para registro da vacina. Esta documentação deve conter basicamente:

- Monografia do produto, com descrição detalhada do produto, caracterização do antígeno, formulação e especificação da vacina, metodologias de produção e controle de qualidade, e os resultados obtidos nos estudos pré-clínicos e os da Fase I, II e III de estudos clínicos.
- A documentação deve trazer ainda informação sobre a termoestabilidade da vacina, com resultados de termoestabilidade acelerada ou dentro do possível em tempo real de modo a sustentar o prazo de validade;
- O prazo de validade da vacina;
- A bula da vacina com todas as informações pertinentes;
- O responsável técnico pela vacina;
- Outras informações pertinentes.

#### **- Sétima etapa: Estudos de Fase IV (*pós-comercialização*)**

Os estudos desta fase são feitos após a comercialização do produto. São baseados nas características do produto nas quais a autorização de comercialização foi dada e normalmente tem a forma de vigilância pós-comercialização. Apesar dos métodos poderem ser diferentes, os mesmos padrões científicos e éticos devem ser aplicados nos estudos de Fase IV conforme são aplicados em estudos pré-comercialização (WHO, 1996).

Esta fase é organizada para acompanhar e monitorar os efeitos da vacinação com o novo produto, especialmente os eventos adversos raros e os eventos adversos que podem acontecer depois de algum tempo da aplicação da vacina e que podem não ser detectadas nos estudos de Fase I, II e III; nesta fase também se busca determinar a efetividade da vacina, ou seja, o impacto determinado pela uso da vacina na morbidade da doença, sendo fundamental a rastreabilidade dos lotes de vacina utilizados.

As várias questões que podem surgir nesta área envolvem os pediatras clínicos, mas também profissionais de neurologia, imunologia, imunopatologia, virologia, microbiologia, e outros.

Os profissionais de saúde, públicos ou privados, devem relatar todos os efeitos colaterais através do sistema de Vigilância de Eventos Adversos Pós-vacinação organizado junto ao Programa nacional de Imunizações (PNI), que inicia as atividades buscando rastrear a vacina, coleta de dados e material para estudos laboratoriais, para avaliação da associação temporal, causa e efeito.

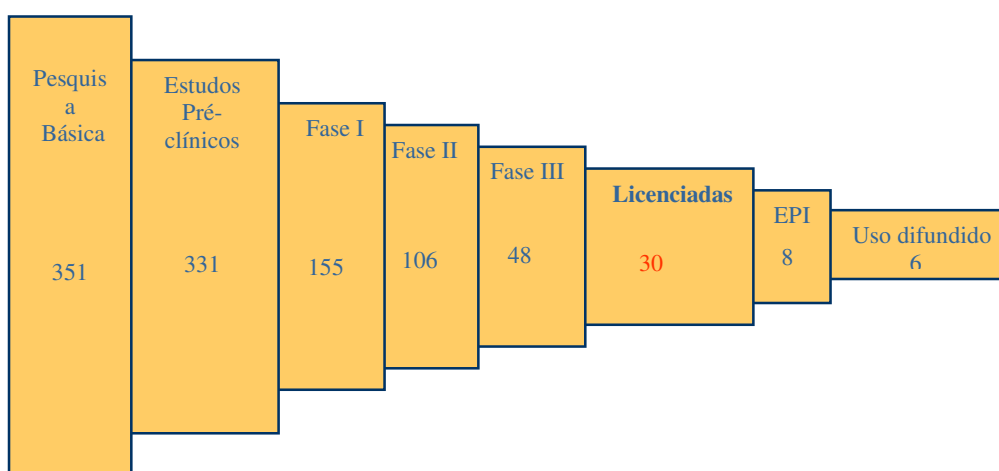
#### 4 - Desenvolvimento Tecnológico de Vacinas: O Estado da Arte

A pesquisa e desenvolvimento tecnológico de vacinas são caracterizados pela alta complexidade, longo período de tempo, requerendo persistência por parte dos investigadores, e contínuo investimento por parte das empresas, das agências de fomento e governos. O desenvolvimento de uma nova vacina, pode custar mais de US\$ 500 milhões e levar um período superior a 12 – 15 anos (Asian Development Bank, 2001; WHO, 2002s). As fases de estudos clínicos e licenciamento são as mais dispendiosas, em virtude do tamanho desses estudos de forma a estabelecer a tolerância clínica e segurança, demonstrar a eficácia, bem como a consistência de produção que deve ter níveis comparáveis de resposta clínica com diferentes lotes de vacina, além da crescente necessidade de documentação requerida (Milstien & Candries, 2002).

A Figura 02 abaixo permite caracterizar tal complexidade, demonstrando que o processo de P&D que vai desde a pesquisa básica à introdução de uma nova vacina de forma ampliada, é bastante rígido, envolvendo grande incerteza e risco. O número de vacinas licenciadas representa cerca de 10% das vacinas na fase de pesquisa básica ou na fase de estudos pré-clínicos, e destas, menos de 2% são utilizadas pelos Programas Nacionais de grande parte dos países em desenvolvimento e em países pobres cujos programas de imunizações vem sendo apoiados pela OMS, por intermédio do GAVI, Banco Mundial e UNICEF.

FIGURA 02

VACINAS EM DESENVOLVIMENTO OU EM USO – 2002



Fonte: Quadro (1998) atualizado para 2002 utilizando o The Jordan Report 2002 (Não inclui desenvolvimento de vacinas contra HIV)

A partir da década de 1980 a indústria de vacinas transformou-se em importante negócio onde os principais produtores, grandes empresas farmacêuticas, cuja estratégia competitiva concentra-se no estabelecimento de estruturas complexas de atividades de P&D, domínio de novas linhas de produtos protegidos por patentes e sua difusão internacional. As empresas líderes investem mais de 10% de seu faturamento em P&D.

De acordo com The Jordan Report, (2002) e WHO, (2003s) grande parte das vacinas atualmente em desenvolvimento no mundo, contam com o envolvimento dos grandes produtores internacionais como GSK, Merck, Wyeth, Aventis Pasteur e Chiron, sozinhas, ou associadas a empresas de biotecnologia e instituições públicas ou até mesmo entre si (ver anexo 2).

Os produtos modernos respondem pela parcela substantiva das receitas, e, sobretudo, dos lucros das grandes empresas, constituindo claramente o segmento de maior dinamismo, respondendo por 54% do crescimento de vendas no mercado mundial no período 1992/2000, tendência que reflete a relação entre inovação, crescimento de mercado, lucratividade e investimentos. Por outro lado, enquanto o mercado em países em desenvolvimento é potencialmente alto – 132 milhões de crianças nascidas por ano – atualmente contabiliza apenas 18% dos US\$ 6 bilhões do mercado global de vacinas (WHO, 2002s). Em termos de produtos disponíveis e acessibilidade às vacinas existentes, há uma clara assimetria de mercado dividido em dois grandes grupos: o dos produtos com tecnologia difundida, utilizados em larga escala e de baixo preço, composto por reduzido número de vacinas pediátricas básicas e algumas de uso regional (ex: vacina contra a Febre Amarela), denominado de vacinas tradicionais, usualmente garantidas pelo Estado, e o das vacinas geradas a partir de tecnologias modernas, com preço bem superior, normalmente protegidos por patente, conforme pode ser visto no Quadro 01 (Milstien, 2001).

**QUADRO 01**  
**UTILIZAÇÃO DE VACINAS EM DIFERENTES MERCADOS**

<b>Vacinas</b>	<b>Países em Desenvolvimento</b>	<b>Países Industrializados</b>
Sarampo	Sarampo	MMR (Sarampo, Caxumba, Rubéola).
DTP	DTwP*	DTaP* <sup>1</sup>
Poliomielite	OPV	IPV
Hep B	Monovalente DTwP+Hep B	Monovalente DTa P–Hep B DTaP–Hep B–IPV–Hib Hep B–Hib Hep A–Hep B
Hib	Monovalente DTwP–Hib DTwP–Hep B–Hib	Monovalente DTaP–Hep B–IPV–Hib Hep B–Hib
Meningite A/C Polissacarídeo	Meningite A/C conjugada (requerida)	Meningite C conjugada (Meningite B/C conjugada)
Pneumococos Polissacarídica	11-valente conjugada (requerida)	7-valente conjugada 11-valente conjugada (em desenvolvimento)
Apresentação	Multidose Com timerosal	Monodose Sem timerosal

Fonte: Milstien, J. 2001.

\* Célula inteira do componente Coqueluche

\*<sup>1</sup> Componente Coqueluche acelular

Ao final do século passado, a P&D em vacinas se encontra com uma enorme gama de tecnologias para preparo de antígenos vacinais e de possibilidades para aumentar a resposta do sistema imune no desenvolvimento de proteção contra doenças. Estas tecnologias incluem sistemas de expressão recombinante; vetores recombinantes; plasmídeo contendo DNA; e sistemas de liberação de antígenos que induzem as respostas humoral e celular. Os novos conhecimentos da genômica e proteômica e tecnologias de informação, junto com ensaios rápidos para a identificação de antígenos apropriados, serão a base do desenvolvimento de novas vacinas (Hilleman, 2002) e terão grande impacto nas atividades futuras de P&D em vacinas.

Apesar do grande avanço em desenvolvimento de vacinas nas últimas duas décadas, a população de países em desenvolvimento está em desvantagem nas agendas de P&D em vacinas, voltadas para atender as necessidades da população em países ricos: primeiro pela baixa utilização de novas vacinas em países em desenvolvimento;

segundo pelas vacinas negligenciadas e de baixa lucratividade para a maioria dos mercados de países em desenvolvimento; e terceiro pelas diferenças na prevalência dos agentes causadores da doença em países em desenvolvimento e em países desenvolvidos (WHO, 2002s). Este processo coloca grande desafio para as instituições dos países em desenvolvimento como é o caso do Brasil, um dos poucos da América Latina, que vem conseguindo manter sua produção e disponibilidade nacional de vacinas.

O Brasil, ao longo da década de 1950, inicia um movimento de estruturação de sua atividade industrial e nesta mesma época começaram a ser criadas agências de fomento à pesquisa. A indução da pesquisa via fomento estatal encontrou um campo fértil nas universidades, fundações e institutos especiais, inclusive na FIOCRUZ. De acordo com o “LIVRO BRANCO – Ciência, Tecnologia e Inovação” (MCT, 2002), o país nos últimos 50 anos constituiu uma base científica complexa, não obstante às dificuldades inerentes a um país em desenvolvimento. No período mais recente, houve significativa expansão da produção científica, cuja qualidade tem sido cada vez mais reconhecida internacionalmente. Entre 1997 e 1999 os grupos com linhas de pesquisa em saúde apresentaram um volume apreciável de produção científica e tecnológica, sendo ressaltado o caráter predominantemente bibliográfico-acadêmico da produção, com uma relação de cerca de mais de 10 produtos bibliográficos para cada produção técnica que mereceu algum tipo de registro, inclusive uma patente (ABRASCO, 2002).

Em 2002, o número de pesquisadores envolvidos com pesquisa em saúde, ciências da saúde e ciências biológicas era cerca de 18.000 pesquisadores e 11.000 doutores, o que corresponde a cerca de 30% do esforço global da pesquisa no país. Tomando como referência o número de linhas de pesquisa, a percentagem corresponde a 27% (Guimarães, 2003).

Se o país desenvolveu grande capacidade na pesquisa científica na área da saúde, por outro lado, o desenvolvimento e inovação tecnológica têm ficado bem abaixo de seu potencial, em virtude de razões como: a) falta de uma política específica e baixo investimento em P&D. Levantamento preliminar do fluxo de recursos públicos para a pesquisa em 2001 atinge o volume de R\$ 500 milhões (Guimarães, 2003), valores estes, insuficientes para a pesquisa e podendo ser considerados inexpressivos para desenvolvimento tecnológico quando comparados ao custo de desenvolvimento de uma vacina; b) as características históricas do sistema de fomento à pesquisa onde a

seletividade é baixa em virtude do desconhecimento do que é desenvolvimento tecnológico, significando uma insuficiente capacidade de indução. Para uma política mais indutiva, na perspectiva do interesse do país, há necessidade de organização de acordo com prioridades; c) os indicadores de produtividade que historicamente têm sido adotados pelas instituições e agências de fomento, como o número de publicações ou o número de estudantes de iniciação científica orientados. Embora se tratando de projetos de P&D, no momento da avaliação final, o pesquisador é avaliado por estes indicadores de pesquisa, e o produto ou processo que precisa ser trabalhado, mas não gera tais indicadores, acaba sendo deixado de lado.

Na área de vacinas, até o final dos anos 70, as necessidades do país eram, em grande maioria, atendidas por importações e por produção privada. No início da década de 80, quando a demanda de vacinas se ampliou, como consequência da criação do Programa nacional de Imunizações em 1973, ficou evidente a insuficiente capacidade produtiva e que as vacinas produzidas localmente eram de baixa qualidade. Frente aos novos requisitos da política de saúde, os laboratórios privados interromperam sua produção, gerando uma crise de desabastecimento de soros e vacinas no país.

Atualmente, diferente do que se observa para medicamentos, a produção de soros e vacinas é essencialmente pública, e focada nas necessidades nacionais, sustentada por um reduzido número de instituições, basicamente o Instituto Butantan e Bio-Manguinhos/ FIOCRUZ, que apesar do esforço em P&D, têm conseguido a introdução de novos produtos, em grande medida, por meio de acordos e contratos de transferência de tecnologia.

O maior desafio para a política de tecnologia e inovação em saúde e para essas instituições talvez seja o de não deixar aumentar excessivamente a distância entre o Brasil e o conjunto de produtores mundiais no que se refere à tecnologia de novas gerações de vacinas, e “produtos órfãos” com definição de alvos prioritários, arranjos institucionais e mecanismos de financiamento adequados.

Neste sentido, como consequência das mudanças que vêm ocorrendo, com tendência a maior aplicação da ciência, e cobrança da própria sociedade, a FIOCRUZ, é levada a iniciar um movimento mais voltado para o desenvolvimento tecnológico, estabelecendo programas horizontais de P&D, e adequação de sua infra-estrutura, na

busca de maior efetividade no desenvolvimento de insumos para a saúde, das quais destacamos:

**Programa de Desenvolvimento Tecnológico em Insumos de Saúde (PDTIS) – O** PDTIS, coordenado pela Vice-Presidência de Pesquisa e Desenvolvimento Tecnológico, visa estimular a pesquisa aplicada e o desenvolvimento tecnológico com vistas ao alcance de novos fármacos, vacinas, reagentes para diagnóstico e produtos para controle de vetores, assim como o aperfeiçoamento dos produtos já existentes; e induzir projetos científicos e tecnológicos através da formação de redes cooperativas para otimização de recursos e articulação das etapas que compõem o processo de P&D através da interação das equipes de profissionais multidisciplinares de diferentes unidades (FIOCRUZ, 2002p). Já estão implantadas as primeiras 3 redes cooperativas do Programa: de Medicamentos, de vacinas recombinantes e de DNA e a rede de Genoma e Proteoma, financiadas por recursos orçamentários da FIOCRUZ e diretamente arrecadados, principalmente através do retorno das unidades de produção e desenvolvimento tecnológico, Bio-Manguinhos e Farmanguinhos.

A rede de vacinas está apoiando 15 projetos, que contemplam 7 doenças e novos adjuvantes para melhorar a resposta imunológica das vacinas, onde foram investidos até o momento, cerca de R\$ 4 milhões. Dos projetos aprovados, o da vacina contra a Esquistossomose está em estágio de desenvolvimento mais avançado, porém ainda no estágio de prova de conceito. Os demais estão em fase de aquisição de conhecimento básico, muitos ainda buscando a definição de um alvo, como exemplo Hepatite C e Leptospirose, e outros em estágio inicial e médio de pré-desenvolvimento (entrevista grupo de tecnologia). Enfrenta dificuldades de entendimento da linguagem de P&D por parte dos pesquisadores, contando, depois de dois anos, com alguns grupos trabalhando em conjunto na busca de um produto comum, mas ainda longe de ser uma situação ideal, apesar do grande esforço da Coordenação. Um outro problema do PDTIS diz respeito a recursos humanos que estão incorporados com bolsas de pesquisador visitante. A estrutura que julga a produtividade do pesquisador visitante e dos tecnologistas é uma estrutura acostumada a julgar cientistas. O sistema de bolsas está sendo útil para captar lideranças, mas o vínculo é muito frágil podendo levar à descontinuidade de projetos (entrevista grupo de tecnologia).



O PDTIS é uma iniciativa inovadora na instituição, porém ainda insuficiente como um programa de indução ou uma diretriz sólida e focada em P&D. Sua implantação deu-se com base na seleção de cartas de adesão, ou seja, com base na oferta de projetos ao invés da demanda, o que pode levar o programa, cujo objetivo pretende ser indução de projetos, a tornar-se mais uma fonte de fomento a projetos de pesquisa. As dificuldades enfrentadas retratam a cultura acadêmica da instituição, sem foco e sem priorização na alocação dos poucos recursos de P&D.

**Centro de Desenvolvimento Tecnológico em Saúde (CDTS)** - O CDTS destina-se ao desenvolvimento de produtos prioritários do Plano Estratégico de Desenvolvimento Tecnológico da FIOCRUZ, prioritariamente aqueles oriundos do PDTIS. Estes produtos candidatos serão submetidos a etapas de processamento experimental, visando determinar e a apurar suas melhores características e a analisar sua segurança, imunogenicidade /reatogenicidade e eficácia com vistas ao aumento da capacidade do país para produzir bens e insumos de natureza biotecnológica, atendendo necessidades de saúde da população. Trata-se de um investimento na ordem de R\$ 60 milhões (FIOCRUZ, 2002). Contará com estruturas laboratoriais voltadas para o desenvolvimento tecnológico, em particular, com plataformas tecnológicas da área de genômica e proteômica, além de uma sólida área de bioinformática.

O projeto do CDTS está em discussão na instituição e sua implantação irá requerer equipes multidisciplinares, uma profunda reflexão e mudança de cultura e prática institucional e a preparação de um projeto com definição de plataformas tecnológicas, projeto físico, formas de financiamento e gerencial para garantir eficiência, otimização de recursos e conclusão de metas em prazos adequados.

**Planta de Protótipos** - Articulada ao CDTS uma Planta de Protótipos tem como objetivo principal transformar os conhecimentos científicos em produtos, fechando o ciclo do processo de inovação, e atender a demanda nacional de insumos estratégicos para a Saúde – imunobiológicos para uso humano, reagentes para diagnóstico e biofármacos – a partir de produtos candidatos que em etapas experimentais já tenham alcançado, com sucesso, a fase de estudos pré-clínicos, demonstração de princípio e viabilidade e um potencial para se transformar em um produto. Nesta planta serão produzidos os lotes semente e os lotes experimentais para os estudos clínicos em seres humanos.

**Projeto Inovação em Saúde** – O Projeto de Inovação em Saúde, financiado por meio de convênio entre a Fiocruz, o Ministério da Saúde e a Fiotec, começou a ser elaborado no início de 2003 e é resultado do amadurecimento da discussão no campo da pesquisa e desenvolvimento, não só na Fiocruz, como em outras instituições do país, na busca da definição das prioridades da saúde nos próximos anos, juntamente com o Ministério da Saúde, as agências financiadoras de pesquisa, o BNDES e outras instituições e empresas públicas e privadas que produzem insumos, visando fornecer subsídios para a formulação de uma política multisetorial, envolvendo a gestão, o desenvolvimento científico e tecnológico e a produção de insumos críticos, de modo que o Brasil se aproxime do padrão dos países mais avançados no campo da saúde.

O projeto foi estruturado em três áreas de atuação: vacinas, medicamentos e reagentes para diagnósticos e, além dessas três áreas de investigações verticais, existem estudos complementares feitos paralelamente (estudos horizontais). Entre esses, inclui-se um estudo de carga de doença e uma análise da lei de propriedade intelectual e as implicações da legislação internacional; além da análise da infra-estrutura de ciência e tecnologia em saúde.

Tem por objetivos o planejamento de médio e longo prazo para a inovação, o desenvolvimento e a produção de insumos, atendendo aos programas de saúde pública; fornecer subsídio à formulação e implementação de políticas industriais e de inovação para as atividades produtivas em saúde; identificação e promoção de oportunidade para capacitar o País no desenvolvimento de insumos de saúde de alto conteúdo tecnológico; e promoção de um processo de discussão e definição de prioridades no âmbito do Estado, do setor produtivo e da academia.

Na área de vacinas, foram elaborados estudos diagnóstico-propositivos por consultores nacionais e internacionais, seminários com grupos técnicos, discussão com gestores públicos do Ministério da Saúde, Ministério da Ciência e Tecnologia, Ministério do Desenvolvimento, Indústria e Comércio, Agências de promoção e regulação (ANVISA, FUNASA, FINEP, CNPq, BNDES), indústria privada nacional, produtores públicos de bens e serviços de saúde, comunidade científica e tecnológica em saúde, e organismos internacionais (OMS/OPAS), para definição de prioridades.

Durante o ano de 2003, foram realizados estudos os quais foram discutidos em oficinas de trabalho: Desenvolvimento Tecnológico de Vacinas: projeções para 2015; Avaliação Tecnológica da Produção Envolvendo os Produtores Públicos de Vacinas e Definição de Nichos de Atuação; Potencialidades para o Desenvolvimento de Vacinas no Brasil; e Avaliação Gerencial dos Produtores de Vacinas do País.

O relatório final está em fase de elaboração pela Coordenação do Projeto, já tendo sido discutida na última oficina uma lista preliminar de vacinas prioritárias a serem desenvolvidas no país a curto, médio e longo prazo, com base em critérios que perpassam pelo interesse epidemiológico, necessidades colocadas pelas autoridades sanitárias e aprimoramento das vacinas hoje existentes.

Como decorrência do Projeto Inovação, está sendo criado o Programa INOVACINA, o qual será brevemente lançado pelo Presidente Lula, com recursos assegurados pelo Fundo Setorial de Biotecnologia e Saúde.

As iniciativas da FIOCRUZ mostram a clara disposição em reestruturar sua forma de atuação no sentido de se adaptar às transformações que vem ocorrendo a nível mundial e da efetiva disponibilização dos produtos para a sociedade através do desenvolvimento tecnológico e de sua produção industrial. Para tal ainda necessitará enfrentar questões cruciais como transformar as prioridades levantadas em ações efetivas de P&D, consolidar a prática de priorização e foco de seus programas, e intensificar o acompanhamento e avaliação dos resultados com maior profissionalização da gestão de projetos de P&D.

No capítulo a seguir, serão apresentadas a organização e práticas de gestão de P&D de uma empresa multinacional da área farmacêutica, com forte liderança em desenvolvimento tecnológico e produção de vacinas para uso humano. Apesar de se tratar de instituições completamente distintas, uma empresa privada de um país industrializado e uma instituição pública de um país em desenvolvimento, com objetivos e missão distintos, acreditamos, que poderão ser obtidos conhecimentos, captar as melhores práticas e adaptá-las à gestão de P&D de uma unidade, parte de uma instituição com as características da FIOCRUZ.

## **CAPÍTULO II**

### **ESTUDO DE CASO: A EMPRESA**

Buscando demonstrar como uma organização atua na gestão de P&D, no intuito de gerar parâmetros comparativos com os mecanismos adotados por Bio-Manguinhos/FIOCRUZ, foi selecionada uma empresa multinacional, denominada “Empresa”, líder na produção e desenvolvimento tecnológico de vacinas, com alta taxa de inovação e uma das primeiras a obter e comercializar produtos a partir de tecnologias modernas, como vacinas recombinantes, acreditando que por se tratar de uma empresa de grande porte, por conseguinte, possui uma estrutura complexa de P&D, o que promoverá o enriquecimento deste trabalho.

A Empresa é um dos maiores conglomerados mundiais farmacêuticos, desenvolve produz e comercializa vacinas para a prevenção de infecções bacterianas e virais, e medicamentos para o tratamento de doenças dermatológicas, doenças cardiovasculares e do sistema respiratório, úlceras estomacais, câncer, AIDS entre outras doenças.

#### **1 – Apresentação**

Trata-se de uma das líderes da indústria de vacinas e a segunda maior companhia farmacêutica do mundo, detendo aproximadamente 7% do mercado. No ano de 2002 teve um total de vendas de US\$ 31,8 bilhões e lucro de US\$ 9,7 bilhões antes da taxação. A venda de medicamentos somou US\$ 27 bilhões com novos produtos representando 27% desse total. A cada minuto foram feitas mais de 1.100 prescrições com seus produtos. Sua liderança se dá em cinco áreas terapêuticas – anti-infecciosos, sistema nervoso central (SNC), respiratória, gastrintestinal /metabólica e vacinas. Em vacinas, a companhia é líder dividindo 26% do mercado mundial, com vendas acima de US\$ 1,7 bilhões, representando cerca de 6% do total de suas vendas, e mais de 800 milhões de doses de vacina distribuídos anualmente. Desses 800 milhões de doses, 87% foram distribuídos para países em desenvolvimento.

Ocupa uma posição de liderança de pesquisa em genômica/genética e tecnologias para descoberta de novas drogas e seu investimento em 2002 em P&D foi na ordem de US\$ 4 bilhões (Quadro 02), dos quais, US\$ 480 milhões foram investidos

em P&D na área de vacinas, o que corresponde a 27% do seu faturamento com estes produtos.

## QUADRO 02

### HISTÓRICO DE VENDAS E INVESTIMENTOS EM P&D DA EMPRESA 1998-2003.

US\$ milhões\*

Ano	Volume Total de Vendas	Volume vendas vacinas	Gastos com P&D	% Gastos P&D/ Total Vendas
2003	38.124	1.997	4.925	13
2002	34.124	1.738	4.395	13
2001	29.739	1.376	3.708	12
2000	26.995	1.257	3.748	14
1999	26.101	1.253	3.690	14
1998	24.748	1.203	3.433	14

Fonte: Internet – Relatório Anual da Empresa

\* Conversão da moeda feita pela cotação frente ao dólar americano em dezembro de cada ano, fornecida pelo Banco Central.

O quadro acima demonstra claramente uma das estratégias adotadas pelas grandes empresas em garantir importantes fatias de mercado que são os gastos substanciais em P&D, os quais têm sido crescentes ao longo dos anos, e que têm demandado de 12% a 14% do seu faturamento.

Em recursos humanos, a Empresa conta com mais de 100.000 empregados (Quadro 03) espalhados pelo mundo. Destes mais de 14.000 atuam em P&D baseados em 24 localidades em sete países.

## QUADRO 03

### EVOLUÇÃO DOS RECURSOS HUMANOS POR SETOR DE ATIVIDADE DA EMPRESA.

Setor Atividade	1998		1999		2000		2001		2002		2003	
	Número	%	Número	%	Número	%	Número	%	Número	%	Número	%
Produção	44.780	38	37.420	34	35.681	33	36.849	34	35.503	34	32.459	32
Vendas	41.095	35	41.775	38	43.325	40	44.499	41	43.994	42	43.978	44
Administração	15.064	13	12.767	12	11.980	11	11.081	10	10.378	10	9.550	9
P&D	15.882	14	17.079	16	16.531	15	15.041	14	14.624	14	14.932	15
Total	116.821		109.041		107.517		107.470		104.499		100.919	

Fonte: Internet – Relatórios Anuais da Empresa – 2002 e 2003.

O quadro anterior, mostra a manutenção ou mesmo redução do número de funcionários em quase todas as áreas de atividades da Empresa, produção, administração e P&D, exceto na área de vendas, onde houve crescimento ao longo dos anos e hoje já representa 44% do total de funcionários.

Os dados apresentados nos quadros 02 e 03 corroboram com as tendências apontadas por Gadelha (2002), Temporão (2002) e Quental et al. (2001) das estratégias competitivas das grandes empresas, as quais concentram-se em alto investimento e estabelecimento de estruturas complexas de atividades de P&D, articulação com parcerias, domínio de novas linhas de produtos protegidos por patentes e sua difusão internacional a partir de marketing elevado.

### **Estrutura organizacional**

As maiores corporações multinacionais do setor farmacêutico atuam de forma diversificada, tanto em termos de produto como de mercado, adotando uma estrutura caracterizada por Chandler (1962) como multidivisional e introduzida nos Estados Unidos, após a Primeira Guerra Mundial, pela General Motors, Du Pont e Standard Oil. O sucesso desta inovação organizacional foi imitado nas décadas seguintes por outras grandes empresas multiprodutos. Na organização multidivisional, um escritório central planeja, coordena e avalia o trabalho de diversas divisões operacionais e aloca pessoal, instalações, capital e demais recursos necessários para realizar a produção. Os executivos responsáveis por estas divisões, por sua vez, têm sob seu comando a maioria das funções necessárias para gerir uma linha de produtos ou serviços em uma ampla área geográfica sendo responsáveis pela lucratividade de sua divisão e seu sucesso no mercado.

Chandler, buscando entender como as empresas familiares e tradicionais se tornaram empresas modernas e multidivisionais, destaca a importância da integração vertical das empresas, a qual consiste na forma de organizar a produção, que envolve desde a pesquisa básica e provimento da matéria prima até à industrialização e a comercialização dos produtos finais. Esta estratégia foi adotada por algumas empresas modernas em virtude da necessidade de assumir todas estas etapas, visando garantir a sua vantagem competitiva. A integração vertical reduzia custos de estocagem e de transporte e estendia suas operações de comercialização a um conjunto maior e mais diversificado de itens, isto é, distribuindo uma quantidade de produtos semelhantes, a

partir de um único conjunto de instalações. Após estudar um grande conjunto de empresas norte-americanas, Chandler aprimora o conceito e passa a definir a empresa moderna como:

*"(...) a moderna empresa industrial pode ser definida como um conjunto de unidades operacionais, cada qual com suas instalações e seu quadro de pessoal, cuja totalidade de recursos e atividades é coordenada, monitorada e alocada por uma hierarquia de executivos de segunda e primeira linhas (...) Somente a existência e a capacidade dessa hierarquia pode tornar as atividades e operações de toda a empresa algo mais que a mera soma de suas unidades". (apud McCraw, 1998 p. 305).*

Atualmente, outros autores vêm introduzindo novos conceitos para caracterização de empresas com base na fonte de competição. Segundo Hannes & Fjeldstad (2000), as empresas da indústria farmacêutica podem ser classificadas, de acordo com o nível de competição, como: a) *competição empresarial*, onde se enquadram as firmas de biotecnologia, com intensa atividade de pesquisa em busca de novas tecnologias, produtos potenciais e inovação; b) *competição contratual*, estratégia que vem sendo cada vez mais adotada pelas grandes empresas farmacêuticas que, além das atividades de P&D próprio, estabelecem contratos com empresas de biotecnologia, "joint ventures" ou terceirização de parte de sua produção, na busca de novos negócios e novos produtos; e c) *competição operacional*, onde se enquadram os produtores de medicamentos genéricos. Normalmente não tem atividades de P&D e buscam preços competitivos e excelência de qualidade utilizando tecnologias já estabelecidas.

Ainda não se observa claramente a atuação das empresas dentro dos conceitos apresentados por Hannes & Fjeldstad (2000), podendo um grande laboratório farmacêutico atuar nos três níveis de competição. As multinacionais farmacêuticas atuam de forma verticalizada, ou seja, atuam em todos os estágios da produção. Porém, os estágios demandantes de maior esforço tecnológico estão concentrados nos seus países de origem. As demais atividades são estendidas a outros países, havendo um componente de dependência entre as filiais e a matriz, levando ao monopólio derivado das inovações tecnológicas. Na maioria das vezes, o desenvolvimento de P&D está localizado no país de origem do capital, porque a tecnologia representa um ativo

estratégico para a empresa. O grau de transferência de tecnologia da matriz para a filial, ou ainda, o próprio investimento estrangeiro em P&D, vai depender da função representada pela filial (Chesnais, 1996), como manufatura ou P&D.

Na apresentação das atividades realizadas pelas companhias integrantes da Empresa, objeto deste estudo (Relatório Anual da Empresa, 2002), observa-se que as atividades de P&D encontram-se fortemente concentradas em países industrializados ou no país de origem. As filiais instaladas em países em desenvolvimento, como é o caso do Brasil, atuam como bases produtivas locais com importação de princípios ativos e produtos fabricados no país de origem (Quental et al., 2001). A Empresa organiza-se geograficamente de acordo com o segmento – farmacêuticos e produtos para a saúde e higiene – e as atividades tais como P&D, produção exportação e “marketing”. Tem uma rede composta de 91 locais de produção, distribuídos em 38 países. Atua em 191 mercados, diretamente ou através de parcerias. Tem presença em todos os países da América Latina e Caribe com exceção de Cuba. Vem fornecendo anualmente mais de 1.200 diferentes produtos, quase 4 bilhões de embalagens; cerca de 6.900 toneladas de princípios ativos em “bulk” e 600 milhões de unidades de outros produtos para a saúde e higiene.

De acordo com os conceitos de Chandler acima, a Empresa apresenta uma estrutura multidivisional e caracteriza-se como uma empresa industrial moderna verticalizada. Sua estrutura organizacional voltada para a área de biológicos é como segue:

1) CEO (Chief Executive Officer) ao qual reportam-se os Presidentes de P&D, Financeiro, Recursos Humanos, Gestão Corporativa e Legal, Operações Comerciais Farmacêuticas, Operações Comerciais de Consumos de Atenção à Saúde e Produção.

2) Presidente de Farmacêuticos ao qual se reportam, entre outros os Presidentes das áreas Farmacêuticas EUA, Europa, Japão e Internacional, bem como o Presidente da Área de Biológicos.

3) Presidente da Área de Biológicos ao qual se reporta o Grupo Gerencial, que consiste de Vice Presidente de P&D, Clínico, Regulatório, Mercado, Produção, Recursos Humanos, Finanças e Gestão Corporativa.



## **Processo decisório da Empresa**

As operações da companhia são administradas por um Comitê Executivo da Corporação, coordenado pelo CEO. Este Comitê Executivo da Corporação, o qual se reporta ao Conselho de Diretores, consiste de líderes de várias partes de negócios da companhia. O papel do Comitê Executivo da Corporação é revisar e dirigir os negócios globais e progresso financeiro. Incluído aqui estão as maiores decisões, decisões estratégicas como associações /aquisições e licenciamento, maior dispêndio de capital e decisões de alocação de recursos, revisão do plano financeiro e políticas da Corporação.

Na área de Biológicos o Grupo de Gestão de Biológicos (BMT – Biologicals Management Time), é responsável pelo mesmo tipo de decisões como no caso do Comitê Executivo da Corporação no nível de biológicos, exceto para associações/aquisições.

## **2 – A Área de Biológicos**

A sede da área de Biológicos é totalmente integrada, contando com P&D, pesquisa clínica, produção, controle de qualidade /garantia de qualidade, assuntos regulatórios, mercado, almoxarifado, logística e distribuição, bem como todas as funções de suporte administrativo e gerenciamento geral no mesmo local. Fora do país de origem tem uma planta totalmente integrada, dedicada à produção de uma única vacina. Recentemente adquiriu outra planta para a produção de uma das vacinas básicas da infância e tem uma “joint venture” em um país asiático para a produção de vacinas combinadas.

## **Recursos Humanos**

A área de Biológicos conta, na sede, com 3.700 funcionários, 330 em duas outras plantas e 60 na “joint venture” em país asiático, totalizando 4.090 funcionários. Sua rede de pesquisa clínica à volta do mundo, incluindo os maiores países da América Latina, tem 380 pessoas. Sua área de pesquisa clínica faz todo o gerenciamento dos dados clínicos em um centro onde estão baseados 50 especialistas em gerenciamento de dados e estatísticos.

A força de trabalho em venda de vacinas nos países é composta por cerca de 1.400 profissionais, a maioria atuando nos mercados dos Estados Unidos e Europa. No Brasil a força de venda de vacinas, incluindo o departamento de treinamento conta com 35 pessoas.

## **2.1 – Gestão de P&D em biológicos**

A P&D na área de biológicos é operacionalmente organizada por projetos. O grupo de um determinado projeto é integrado por profissionais de todas as maiores áreas funcionais, isto é, descoberta, pesquisa, desenvolvimento, escalonamento, controle de qualidade /garantia da qualidade, assuntos regulatórios, P&D clínica, mercado e gerenciamento de projetos. O líder do projeto é substituído de acordo com a fase em que o projeto se encontra. Inicialmente, o projeto é coordenado por um profissional de P&D, e na fase de estudos clínicos por profissional de pesquisa clínica, e finalmente por profissional de mercado. Além do líder, todos os projetos são acompanhados e monitorados por um gerente profissional sênior, em todas as fases do desenvolvimento até o lançamento do produto nos maiores mercados.

A evolução dos projetos é acompanhada por um Comitê de Desenvolvimento Inicial (CDI) ou por um Comitê de Desenvolvimento Final (CDF), que analisa e aprova os relatórios e decisões operacionais. Estes comitês são compostos por líderes das áreas funcionais e alguns especialistas externos. As maiores decisões destes comitês, de investimento ou estratégicas, como por exemplo, um projeto passar da prova de princípio para o desenvolvimento clínico integral, o que requer um maior investimento de capital, ou finalização de projetos, tem que ser submetidas para aprovação final ao BMT.

Para garantir a qualidade da decisão tomada, a Empresa usa essencialmente três diferentes métodos: a) avaliação científica por conselho consultor externo, consistindo de especialistas da área que se reúnem duas vezes por ano para rever e avaliar os projetos; b) verificação de adequação à estratégica interna, usando o modelo “Business-Chess”. Em negócios, a liderança de mercado é sempre perseguida e não se pode relaxar por um momento com receio de que uma posição favorável no mercado seja rapidamente perdida. O jogo de Xadrez é uma simulação do ciclo de negócios empregando muitas das mesmas táticas e estratégias. Estudos sérios deste antigo esporte

servem como um método interativo para calcular a dinâmica dos negócios (Shabazz, 2004); e c) consultoria externa, tomadores de decisão externos e corpo de cientistas.

Recentemente a Empresa reorganizou as atividades de P&D com o estabelecimento de Centros de Excelência para o Desenvolvimento de Drogas (CEDD's). Após dois anos da nova organização, ao final de 2002 a empresa tinha 177 projetos em desenvolvimento de medicamentos e vacinas, sendo 123 em diversas fases de estudos clínicos, dos quais 61 eram novos químicos e 23 eram novas vacinas. Neste mesmo ano, submeteu 17 novos produtos para registro e obteve 19 aprovações entre novos produtos e novas indicações ou formulações de produtos existentes. Em 2003, a lista de produtos em desenvolvimento era composta por 201 projetos na área de medicamentos e vacinas, sendo 148 na fase de estudos clínicos:

- 83 novos químicos ( 12 em fase III ou registro, 34 em fase II e 37 em fase I);
- 45 extensão da linha de produtos;
- 20 vacinas.

Por razões competitivas, novos projetos em desenvolvimento pré-clínico e outros tipos de projetos não têm sido abertos e identificados (Relatório Anual de Atividades da Empresa, 2002 e 2003).

Toda a P&D tem um risco de fracasso técnico mensurado pela extensão do conhecimento científico de um componente e seus efeitos. Nem todos os componentes identificados com potencial de atividade em um determinado alvo, demonstram segurança para sua utilização em seres humanos ou viabilidade de produção em escala comercial. Por algumas destas razões, a Empresa descontinuou, em 2002, 4 projetos, alguns deles já no estágio final de desenvolvimento (Relatório Anual de Atividades da Empresa, 2002).

### **Recursos Humanos**

Dos 3.700 funcionários da área de biológicos, cerca de 1.000 têm grau acadêmico. Este número inclui pessoas atuando principalmente em P&D, pesquisa clínica, controle de qualidade /garantia da qualidade, assuntos regulatórios e mercado. O grau varia muito dependendo da área de atuação. Na área de P&D, o critério mínimo da Empresa para contratação é o grau de bacharel. Para progredir para nível sênior, é requerido o grau de mestre ou doutor (PhD). Em pesquisa clínica, a liderança tem que

ser médico MD e doutor (PhD). Na área de mercado, o grau MD e/ou MBA (ou equivalente) é requerido para o líder da unidade de negócios.

### **Infra-estrutura de P&D**

A companhia tem uma estrutura única. Existe uma grande unidade de descoberta por toda a organização, porém o desenvolvimento está organizado em 7 Centros de Excelência em Desenvolvimento de Drogas (CEDD's), localizados nos Estados Unidos e Europa, onde os produtos são desenvolvidos até o estágio da prova de princípio, de acordo com a área de atuação ou licenciamento – cardiovascular & doenças urogenitais, doenças virais e metabólicas, doenças microbianas e músculoesqueléticas & proliferativas incluindo câncer, neurologia, psiquiatria, respiratória e inflamatória. Estes centros são responsáveis pela identificação de drogas candidatas com o efeito biológico desejado, demonstrando sua potência, eficácia, segurança e características moleculares intrínsecas em estudos pré-clínicos. A vantagem dos CEDD's é serem unidades pequenas onde há uma rápida resposta às mudanças ambientais, otimização da interação de cientistas. Garantem eficiência e rápida validação de produtos candidatos por meio de estudos pré-clínicos e prova de conceito, antes do novo componente ser submetido ao desenvolvimento de novo produto e estudos clínicos de larga escala. Funcionam como uma empresa de biotecnologia, são independentes, e são financiados de acordo com sua produção. Há uma competição saudável entre os CEDD's pelas fontes de recursos para a pesquisa.

Na próxima etapa de desenvolvimento, há novamente um grande departamento de pesquisa clínica que executa as etapas dos estudos clínicos. O conceito atrás desta estrutura é usar todas as sinergias de uma grande companhia, tanto na fase inicial da descoberta, quanto no estágio posterior de pesquisa clínica. Na fase intermediária, uma aproximação mais empresarial é feita através dos CEDD's.

O programa de P&D em biológicos é muito extenso para ser desenvolvido em um único local. Desde a década de 1980 a área de P&D tem estabelecido acordos com universidades, instituições públicas e empresas de biotecnologia à volta do mundo, especialmente Europa, Estados Unidos, América Central (Cuba) e Japão. Mais de 100 projetos foram iniciados nos últimos 10 anos.

A área de biológicos é, portanto, estruturada de forma heterogênea e transdisciplinar definida como Modo 2 de geração do conhecimento (Gibbons, 1994). Existe uma plataforma tecnológica universal e o grupo de descoberta trabalha de forma matricial com outros grupos de desenvolvimento baseados no cliente - vacinas pediátricas, vacinas para adolescentes, vacinas para idosos, vacinas para viajantes, vacinas para doenças crônicas, vacinas para doenças emergentes - e não de acordo com o patógeno, seguido por um amplo grupo de pesquisa clínica para executar os estudos para todos os projetos.

A maioria dos estudos pré-clínicos é realizada internamente, com exceção dos estudos em primatas, estudos de toxicidade específica e alguns estudos de reprodução.

No mesmo local da produção e desenvolvimento de biológicos existe uma planta dedicada ao escalonamento de produtos e desenhada para a produção dos primeiros lotes de novas vacinas, antes da transferência para o local final de produção industrial.

O escalonamento é feito pela equipe de P&D trabalhando em conjunto com o pessoal da produção, de forma a garantir o máximo possível a transferência do conhecimento obtido. Os estudos clínicos iniciais, até a Fase II são sempre realizados com os lotes piloto e o primeiro lote da escala de consistência para ganhar tempo. Uma vez produzidos os lotes de consistência, freqüentemente é incluído o lote piloto usado inicialmente nos estudos clínicos.

Da mesma forma, a grande maioria dos estudos clínicos é feita pela própria Empresa, uma vez que apresenta maior custo benefício e rapidez. Possui um sistema remoto que permite a entrada direta dos dados em um laptop, e as análises estatísticas podem ser feitas dentro de algumas horas. Cerca de 60% de todos os estudos são feitos utilizando esse sistema. O restante é processado em um Centro onde estão baseados especialistas em gerenciamento de dados e estatísticos.

Os protocolos são todos escritos pelo grupo de pesquisa clínica da Empresa, e os relatórios elaborados pelo pessoal do Centro de gerenciamento de dados ou por fonte externa “free-lancers”.

O uso de organizações especializadas em pesquisa clínica, as CRO's (Contract Research Organizations) normalmente é muito caro e demanda treinamento extensivo, razão pela qual a Empresa evita utilizá-las como recurso externo. Um aspecto crítico são os laboratórios externos para avaliação dos soros dos voluntários que participam dos estudos clínicos. Estes laboratórios devem ser identificados e acordados com as autoridades antes do início do estudo (especialmente quando se trata de ensaios de atividade biológica não padronizados). É importante que estes laboratórios e metodologias de análise, estejam validados com a antecedência necessária.

### **Parcerias em P&D**

A empresa investe 40% dos recursos de P&D em parcerias externas. O foco destas parcerias é na descoberta de novos princípios ativos, novas abordagens tecnológicas e em novas tecnologias. No momento, a Empresa tem cerca de 40 parcerias. O processo de seleção é baseado na análise das lacunas internas, patenteabilidade do objeto e imagem externa do parceiro.

Para Chesnais (1996), os acordos de P&D normalmente ocorrem em nível mundial, no âmbito das matrizes, proporcionando aos grandes oligopólios internacionais, vantagens competitivas diante de seus concorrentes. Assim, também sob este aspecto a centralização se coloca na relação entre matrizes e filiais.

### **Gerenciamento de projetos**

O gerenciamento de projetos é feito por um grupo independente, o qual se reporta ao Vice Presidente de Desenvolvimento. Eles são envolvidos desde bem cedo no processo e acompanham o projeto através de seu ciclo de vida. A maior responsabilidade é tempo e habilidade gerencial, montagem da equipe do projeto, análise de lacunas, alocação de recursos de acordo com a NPV ("Net Present Value", medida de lucratividade e retorno) entre projetos. Como ferramenta gerencial é utilizado um software "project manager" que possibilita organizar e acompanhar os projetos quanto às diversas equipes envolvidas, escopo, custos, recursos humanos necessários, riscos e prazos.

## **Segurança da informação e propriedade intelectual**

A segurança da informação é considerada fator crítico para a estratégia e competitividade. Cada gerente e cientista têm em seu contrato um acordo de confidencialidade.

Os assuntos de propriedade intelectual são tratados para toda a Empresa por um grupo central de advogados de patente. A Empresa considera propriedade intelectual como ponto chave, e sua proteção legal, através de patente ou marca registrada, como crítica para assegurar o efetivo retorno dos investimentos em P&D. Tem como política obter proteção por patente de todos os produtos resultantes de suas atividades de P&D – novos produtos, novas formulações farmacêuticas e processos de produção e novo uso de um medicamento – bem como reforçar os direitos de patente sempre que apropriado. Quando trabalha em parceria e obtém uma inovação, a Empresa paga “royalties” ao parceiro. Um exemplo pode ser o desenvolvimento conjunto de uma vacina utilizando um antígeno da Empresa e um adjuvante do parceiro. Uma vez obtida a patente para esta inovação, a companhia paga “royalties” ao parceiro sobre as vendas do produto.

Seus 18 produtos mais importantes são patenteados nos Estados Unidos e na Europa. Além da proteção por patente, todos são protegidos por marca registrada (Relatório Anual de Atividades da Empresa, 2002).

As publicações em revistas e jornais científicos e conferências são reduzidas e focadas nos resultados dos estudos clínicos. Em 2002 a Empresa teve 364 publicações e 437 em 2003. Estes números são função do número de estudos clínicos concluídos ou aceitos para publicação a cada ano (Relatório Anual de Atividades da Empresa, 2003).

## **Alocação de recursos de P&D**

A alocação de recursos é feita de acordo com o status de prioridade do projeto. O gerenciamento de recursos é feito de forma a se ter 3 projetos prioritários em estágio final de desenvolvimento, 6 a 7 projetos em estágio inicial de desenvolvimento clínico, e cerca de 12 a 20 projetos em vários estágios de desenvolvimento pré-clínico. Com isso tenta-se otimizar os recursos ao máximo. Em determinadas fases específicas do projeto, como por exemplo, documentação regulatória, todos os recursos são focados em um único projeto por um período de tempo limitado (ex. estatísticos, elaboração dos

documentos). Tanto pesquisadores quanto gerentes geralmente recebem bônus de acordo com o cumprimento das metas.

### **Crítérios para a seleção de projetos**

Os projetos são priorizados de acordo com os seguintes critérios:

- a) Viabilidade técnica, disponibilidade de modelo animal para provar o princípio, viabilidade e custos para demonstrar a eficácia clínica (por exemplo, o estudo de uma vacina para CMV na indicação da prevenção de infecção na gravidez, terá que incluir cerca de 250.000 mulheres para demonstração de eficácia);
- b) Necessidade médica (falta ou inexistência de alternativas médicas adequadas disponíveis);
- c) Tendências da doença, social e demográfica;
- d) Viabilidade econômica (custos de desenvolvimento, investimento de capital, custo de oportunidade);
- e) Competição (no momento, no futuro, caminhos alternativos);
- f) Situação de propriedade intelectual.

### **Avaliação técnica e gerencial**

Duas vezes por ano ocorrem reuniões internas e de conselho consultor para avaliar a viabilidade médica e técnica dos projetos. Formalmente, o estudo de viabilidade técnica e econômica é feito no início do projeto e após a prova de princípio (pontos de decisão de investimento). Informalmente uma no máximo duas, vezes por ano no dia de revisão da P&D.

### **Decisão de continuidade ou interrupção de projetos**

A continuação ou interrupção de um projeto é proposta pelos comitês CDI ou CDF e a decisão é tomada pelo BMT. A decisão para início dos estudos clínicos em humanos também é do BMT. Este segue as recomendações do CDF após avaliação cuidadosa dos riscos. Em adição, para iniciar o uso em seres humanos, o projeto tem que ser aprovado por um Conselho de segurança da companhia, independente, e com membros externos independentes.



### 3 – Comentários adicionais

De uma forma geral, o porte das empresas influencia seu desempenho tecnológico. As maiores empresas são as que mais investem em P&D, a reconhecem como fonte de inovação e a utilizam como estratégia competitiva.

Estratégia pode ser definida como a determinação das metas e dos objetivos básicos de longo prazo de uma organização e a adoção de cursos de ação e a alocação de recursos para realizar estas metas (Chandler, 1962).

Da análise desenvolvida neste capítulo, destacam-se alguns fatores e características envolvidos na configuração e práticas de gestão do Programa de P&D que, determinam o sucesso da Empresa, caracterizada como multidivisional e oligopólio líder do setor farmacêutico e de vacinas:

1 – A gestão de P&D está indissociavelmente ligada à administração dos negócios e de cujo sucesso a Empresa depende. A gestão de P&D assume importância estratégica diferenciada, em virtude de sua atuação em uma área e mercado onde a inovação é o fator crítico de sucesso, ou o diferencial competitivo, que sustenta e confere vitalidade e liderança (Severino & Telles, 2001). Sua estrutura organizacional lhe confere flexibilidade administrativa e agilidade no processo de tomada de decisão, com a presença da alta gestão participando diretamente deste processo.

2 – Realiza investimentos elevados, destinando de forma global cerca de 13% de seu faturamento a P&D. Em vacinas vem investindo cerca de 27% do faturamento com estes produtos. Porém, a alocação de recursos aos seus próprios centros de desenvolvimento tecnológico e parcerias leva em consideração o alcance de resultados.

3 – Sua estrutura de P&D é complexa e matricial, com adoção do modo 2 de geração do conhecimento há mais de 10 anos, estabelecendo parcerias com universidades, institutos de pesquisa e empresas de biotecnologia, selecionadas com base na análise das lacunas internas, patenteabilidade do objeto e capacidade da parceria, sempre com vistas ao alcance de produto. Vem adequando sua estrutura de P&D, com o estabelecimento de diversas unidades pequenas os CEDD's, que permitem intensa interação entre os profissionais e agilidade nos processo de descoberta e caracterização de novos produtos.

4 – Possui alta capacidade crítica na gestão do portfólio de projetos, com avaliação constante, acentuada priorização na alocação dos recursos de P&D, com foco no alcance de novos produtos. Além do mercado, são ainda fortemente considerados a lucratividade, retorno dos investimentos e a posição de liderança da Empresa.

5 – Em propriedade intelectual tem como política a constante proteção do conhecimento por meio de patentes ou marcas registradas. As publicações da Empresa são basicamente focadas em resultados dos estudos clínicos de seus produtos, o que se torna mais uma forma de propaganda do que difusão do conhecimento científico obtido.

O próximo capítulo mostrará a origem e evolução do Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos - Bio-Manguinhos da Fundação Oswaldo Cruz, sua caracterização e configuração do programa de P&D em vacinas.

## CAPÍTULO III

### Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos – Bio-Manguinhos.

Este capítulo está dividido em três partes. A parte (A) mostrará a caracterização, origem e evolução como um instituto produtor de vacinas e reativos para diagnóstico. A parte (B) será dedicada ao seu programa de P&D na área de vacinas, onde são apresentadas e discutidas as fontes e o estabelecimento das bases e capacitação tecnológica do Instituto, a evolução, lacunas e o “estado da arte” de seu programa de P&D, do ponto de vista organizacional, de sua infra-estrutura, recursos humanos e projetos em desenvolvimento. Na parte (C) são tecidos comentários adicionais sobre o modelo Bio-Manguinhos/FIOCRUZ comparativamente com a Empresa apresentada no capítulo II.

#### A – A evolução do Instituto.

##### A.1 - Apresentação

O Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos - Bio-Manguinhos, Unidade Técnica da Fundação Oswaldo Cruz - FIOCRUZ, foi criado em 1976 através do desmembramento de setores do Instituto Oswaldo Cruz, até então, responsáveis pela produção de vacinas e soros. Essa produção de vacinas e soros se confunde com a própria gênese da FIOCRUZ e foi atividade de suma importância na sua consolidação e amadurecimento institucional, cumprindo importante papel na evolução das políticas e das práticas de saúde pública brasileira. A erradicação da Varíola e o controle da Febre Amarela contaram com vacinas produzidas no Instituto Oswaldo Cruz - IOC.

A Fundação Oswaldo Cruz, instituição de direito público, vinculada ao Ministério da Saúde, tem como missão:

*“gerar, absorver e difundir conhecimentos científicos e tecnológicos em saúde pelo desenvolvimento integrado da pesquisa, ensino, informação, tecnologia e produção de bens e serviços, com a finalidade de proporcionar apoio estratégico ao Sistema Único de Saúde e contribuir para a melhoria da qualidade de vida da população e para o exercício pleno da cidadania” (FIOCRUZ, 2003).*

A FIOCRUZ congrega 13 Unidades técnico-científicas, duas Unidades técnicas de apoio e três Unidades técnico-administrativas, além da Presidência e um escritório em Brasília. Suas atividades estão agrupadas em seis Programas distintos: Pesquisa e Desenvolvimento Tecnológico; Ensino em Saúde e Ciência e Tecnologia; Produção de Bens e Insumos para a Saúde; Prestação de Serviços de Referência em Saúde; Informação e Comunicação em Saúde e Ciência e Tecnologia; Desenvolvimento e Gestão Institucional, sendo cinco de caráter finalístico e um voltado para o campo da gestão institucional. São desempenhadas por uma força de trabalho de 8.515 pessoas, compostas por servidores, bolsistas, terceirizados, requisitados, comissionados e temporários. Movimenta recursos do Tesouro Nacional em Custeio e Capital (excluído o pagamento de pessoal) na ordem de R\$ 180 milhões (FIOCRUZ, 2003).

O Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos - Bio-Manguinhos, uma das 13 Unidades Técnico-Científicas da FIOCRUZ, é um dos maiores fornecedores de vacinas do Ministério da Saúde, além de único produtor nacional dos imunobiológicos que compõem sua linha de produtos que abrange vacinas pediátricas tradicionais, vacinas para aplicação em áreas geográficas endêmicas e reagentes e insumos para diagnóstico laboratorial.

De acordo com a classificação do mercado mundial de vacinas apresentada pelo Asian Development Bank (2001), Bio-Manguinhos se insere, a princípio, na categoria de produtor de países em desenvolvimento com produção significativa em vacinas tradicionais e potencial acesso às novas tecnologias através de acordos de transferência de tecnologia. Segundo o Banco, estes produtores são usualmente públicos, tendo como único cliente o próprio governo. As demais categorias correspondem a produtores multinacionais do setor privado em países industrializados, usualmente pertencentes a grandes companhias farmacêuticas, com alta taxa de inovação em produtos; e produtores do setor público em países industrializados, que produzem normalmente para uso doméstico, com capacidade na produção de vacinas tradicionais e acesso à produção de novos produtos através de licença. Estas definições precisam ser revistas em função do rápido crescimento de laboratórios em países em desenvolvimento como é o caso de Brasil e Indonésia, onde a predominância dos produtores de vacinas continua sendo pública, mas já possuem em sua linha vacinas mais modernas como Hepatite B recombinante e *Haemophilus influenzae* tipo b conjugada, pré-qualificados pela

Organização Mundial da Saúde como fornecedores para Agências das Nações Unidas e que começam a colocar seu excedente de produção em outros mercados.

A missão de Bio-Manguinhos é:

“contribuir para a melhoria dos padrões de saúde pública brasileira, através da pesquisa tecnológica e da produção de imunobiológicos necessários para atender à demanda gerada pelo quadro epidemiológico do país”  
(Bio-Manguinhos, 2002).

## **A.2 – Histórico**

As atividades de produção de imunobiológicos na Fundação Oswaldo Cruz, tem sido levantadas e documentadas por Benchimol (2001) e datam do início do século passado, quando foi criado, em Julho de 1900, o Instituto Soroterápico Federal, originalmente para produzir soro e vacina contra a peste bubônica. Suas atividades foram se expandindo no desenvolvimento tecnológico e produção de insumos para combate de epidemias que assolavam o Rio de Janeiro, como a Febre Amarela, Varíola e outras. Era caracterizado como uma instituição pública para estudo das doenças infecciosas tropicais e seguia as linhas do Instituto Pasteur de Paris.

Em 1908, passa a se chamar Instituto Oswaldo Cruz (IOC) e seu regulamento redigido por Oswaldo Cruz consolidava as atividades de produção de imunobiológicos, pesquisa e ensino, bem como o retirava do organograma da Direção Geral de Saúde Pública, subordinando-o diretamente ao ministro da Justiça. O Instituto tinha autorização para auferir rendas próprias com a venda de serviços e produtos o que lhe permitia enfrentar a tradicional penúria de recursos públicos. Seus pesquisadores precisavam atender às demandas de saúde pública, mas tinham liberdade para escolher seus objetos de pesquisa. Face ao dinamismo e visão empreendedora de seu diretor, Oswaldo Cruz, e realizações do Instituto, reconhecidas internacionalmente, na primeira década do século, o Rio de Janeiro se tornara a “Paris das Américas”.

Já em 1908 um dos pesquisadores do Instituto, Alcides Godoy, desenvolveu, a pedido de pecuaristas de Minas Gerais, a vacina contra o carbúnculo sintomático, ou peste da manqueira, a qual patenteou e cedeu seus direitos ao Instituto Oswaldo Cruz,

na condição de que a exploração industrial do produto revertesse em favor de suas atividades científicas. O Instituto tinha autonomia e podia gerir esses recursos no financiamento de pesquisas de novos produtos, pagamento de salário de pesquisadores, investimento em infra-estrutura com a construção de novos prédios e aquisição de equipamentos e outros itens.

Vários outros insumos, tanto para uso humano quanto para uso veterinário foram sendo desenvolvidos e produzidos pelo Instituto, sendo a lista de produtos comercializados composta por 11 produtos em 1907, 26 produtos em 1918 e 36 produtos em 1925, entre soros, vacinas, medicamentos e outras substâncias biológicas usadas em diagnóstico ou como insumos laboratoriais. Dentre estes itens, podem ser citados alguns exemplos como: soros antipestoso, antitetânico, antidiftérico e anticolérico; vacinas contra peste, carbúnculo verdadeiro, manqueira, diarreia de bezerros, espirilose de galinhas e febre tifóide. Não fazia parte desta lista a vacina antivariólica porque se destinava exclusivamente à saúde pública. Os trabalhos científicos do IOC estiveram direcionados, principalmente para as endemias brasileiras, e, em menor medida, para doenças veterinárias.

O desenvolvimento, produção de vacinas e produção científica foi bastante profícua nas primeiras décadas do século. Porém, na década de 1920, o IOC começa a enfrentar dificuldades financeiras. Os recursos que arrecadava, eram corroídos pela inflação e, além disso, enfrentava a concorrência de outros laboratórios produtores de imunobiológicos. Cada vez mais os recursos da pesquisa eram consumidos pelas despesas correntes de custeio. A infra-estrutura e os equipamentos ficaram desgastados, os baixos salários levaram ao duplo emprego prejudicando a produção científica e levando à gradativa obsolescência tecnológica.

Em 1930, no primeiro governo de Getúlio Vargas, onde a estrutura descentralizada foi substituída pela forte presença do Estado e criado o Ministério da Educação e Saúde Pública, o IOC passa a ser subordinado ao novo ministério com o nome de Departamento de Medicina Experimental e no ano seguinte, tem suprimida sua verba “material” e reduzidas em quase 25% as dotações orçamentárias do Instituto.

Nas décadas seguintes, por razões de ordem política, como a centralização administrativa do governo, proibição de fabricar produtos veterinários, aprofunda-se a

crise financeira que deixa seqüelas como a insatisfação de funcionários, evasão de pesquisadores, deterioração da infra-estrutura e queda de qualidade na produção científica. Aliado a tudo isso, o sucesso obtido com o aperfeiçoamento da penicilina em 1939, - primeiro antibiótico descoberto por Alexandre Fleming em 1928 – direcionou o foco da pesquisa para a busca de antibióticos. Os grandes laboratórios internacionais começam a se constituir nesse período. A chegada desses novos produtos ao mercado acarretou a súbita extinção de grande número de produtos biológicos fabricados por Manguinhos e outras instituições públicas. Segue-se a tudo isso, os problemas gerenciais e conflitos internos no início da década de 1950. A relação 36 produtos fabricados em 1925 ficou bastante reduzida em 1968, sendo composta por vacinas contra peste, varíola, Febre Amarela, gripe, Coqueluche, raiva, cólera, febre tifóide, toxóide tetânico, toxóide diftérico, soro antitetânico e antidiftérico.

Em maio de 1970 o Instituto recebe a denominação atual de fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), incorporando dentro de sua estrutura o Instituto Oswaldo Cruz e outras instituições de saúde. Com a erradicação da Varíola em 1971, e interrupção da produção desta vacina, a maior expressão das atividades produtivas da FIOCRUZ era a vacina contra a Febre Amarela.

Em meados da década de 70, um surto de Meningite meningocócica assolou algumas regiões do Estado de S.Paulo e Rio de Janeiro. Dificuldades na obtenção de vacinas adequadas contra *Neisseria meningitidis* sorogrupos A e C, produzida na época apenas pelo Instituto Merieux da França, mostraram às autoridades sanitárias do País a fragilidade de uma exagerada dependência de importações. A fim de atender a necessidade de um maior foco nas atividades produtivas, foi criado Bio-Manguinhos com a missão específica de produzir vacinas e, posteriormente, reagentes para diagnóstico (Benchimol, 2001).

Quando de sua criação em 04 de maio de 1976, Bio-Manguinhos herdou do IOC instalações de produção de vacinas contra a Febre Amarela, Cólera e Febre Tifóide, tendo sido a produção destas duas últimas vacinas interrompida há alguns anos (vide Quadro 04). Com a instalação de uma Usina Piloto de vacina Antimeningocócica naquele ano, Bio-Manguinhos, por intermédio do Instituto Merieux, obteve a tecnologia da produção de vacina polissacarídica contra *Neisseria meningitidis* sorogrupos A e C.

Estratégia semelhante se deu na transferência da tecnologia de produção da vacina contra o Sarampo, obtida no início da década de 80 do Instituto Biken, da Universidade de Osaka no Japão. Foi também do Japão - Japan Poliomyelitis Research Institute, que Bio-Manguinhos absorveu a tecnologia de produção da vacina contra Poliomielite e passou a produzir esta vacina no país, a partir de concentrados virais importados, uma vez que nunca se mostrou economicamente viável a nacionalização de todas as etapas de produção. Estes processos de transferência, com total acesso à tecnologia, etapa por etapa, e equipamentos modernos, possibilitaram a Bio-Manguinhos criar competências em teste de neurovirulência em primatas não-humanos, cultivo celular em larga escala e processos de liofilização em escala industrial e processos de controle de qualidade, o que significou um grande aporte de conhecimentos, qualificação tecnológica e operacional, base indispensável para o processo de desenvolvimento hoje observado.

Ao final da década de 80 e início dos anos 90, depois de um longo período de crescimento, que permitiu a projeção nacional e internacional da imagem de uma instituição capaz de grandes feitos, através de uma indiscutível capacidade de absorver e colocar em prática, novas tecnologias de produção, Bio-Manguinhos passa a enfrentar uma fase de grandes dificuldades, com sérios problemas de ordem econômica, financeira e gerencial, em consequência talvez de uma estrutura emperrada que, por razões de ordem conjuntural, o levou a permanecer em um patamar muito aquém de sua real capacidade de trabalho, e não fazendo uso da experiência adquirida por seus técnicos. A falta de motivação levou à redução do quadro efetivo de pessoal tanto em virtude de aposentadorias como transferências para outras Unidades da FIOCRUZ que ofereciam mais benefícios como a possibilidade de pós-graduação. O número de servidores que era de 262 em 1990 passa para 210 em 1997, correspondendo a uma redução de 20%. As antigas instalações tornaram-se desgastadas e obsoletas. A lógica de distribuição do orçamento da FIOCRUZ às Unidades, não levava em conta as necessidades de uma unidade fabril. Os recursos para custeio da produção não permitiam a manutenção adequada dos equipamentos. Além dos frequentes atrasos, a inflação galopante corroía todos os valores repassados pelo Programa de Auto Suficiência em Imunobiológicos (PASNI) para a nova Planta Industrial, cuja construção se alongou demais, 1991 – 1998. Os primeiros recursos repassados, cerca de US\$ 12 milhões destinaram-se à modernização do Biotério Central, atual Centro de Criação de Animais de Laboratório da FIOCRUZ, que, até o final de 1998 era um Departamento de



Bio-Manguinhos (entrevista com grupo de gestão). O conjunto desses fatores levou Bio-Manguinhos não só ao não cumprimento dos compromissos como também a perdas de produção que chegaram a atingir níveis na ordem de 50% (Benchimol 2001).

Por maiores que tenham sido os esforços da Unidade, na tentativa de recomposição de seus quadros de pessoal e o estabelecimento de um planejamento estratégico, a crise atinge o seu auge em 1996. Um grupo de trabalho, composto por profissionais da Unidade, do Planejamento Estratégico da FIOCRUZ e liderados pelo ex-Diretor de Bio-Manguinhos, Akira Homma, analisam a situação e elaboram um documento intitulado *Reforma, fortalecimento do Estado e legitimidade Social: proposta de um novo modelo de gestão para Bio-Manguinhos*. (Gadelha et al., 1997 e FIOCRUZ, 1997). O Novo Modelo de Gestão é então aprovado por todas as instancias de Bio-Manguinhos, pelo Conselho Deliberativo da FIOCRUZ, e passa a ser implantado no final de 1997 e início de 1998, tendo como base o estabelecimento de um novo padrão de articulação com a FIOCRUZ: funcionamento com base em contratos de gestão, passando a haver um compromisso com metas em troca de maior liberdade no gerenciamento dos meios. Até então Bio-Manguinhos recebia orçamento e financiamento para a produção, não importando se produzisse ou não; retorno direto para a Unidade dos recursos provenientes das vendas, sendo elaborado um cronograma ao longo do qual a Unidade passaria a se auto-sustentar; profissionalização da gestão, eliminando-se os processos eleitorais para escolha dos dirigentes e instituindo-se um Conselho Superior de Administração (CSA), com participação externa majoritária e que, entre outras responsabilidades, teria a atribuição de indicar o diretor de Bio-Manguinhos; e instituição de formas gerenciais alternativas para viabilizar o cumprimento de metas, destacando-se a criação de uma fundação de apoio que, progressivamente, passaria a realizar todas as atividades comerciais da Instituição e a conferir flexibilidade na gestão orçamentária e financeira e na política de recursos humanos (Gadelha et al. 1997 e Gadelha & Temporão 1999).

A base filosófica foi a de que as atividades produtivas seriam geradas e sustentadas com os resultados de sua produção. Desde então, Bio-Manguinhos não recebe nenhum recurso para tal. O novo modelo de gestão teve apoio, pois significava um ganho inclusive para as demais Unidades Técnicas da FIOCRUZ que passariam a ter seus orçamentos reforçados com os recursos do Tesouro Nacional anteriormente destinados a Bio-Manguinhos.

A existência do Programa Nacional de Imunizações atuante e demandante determinou o crescimento e a diversificação da produção em Bio-Manguinhos. Em 1984, foi criado o Programa de Auto-Suficiência Nacional em Imunobiológicos (PASNI), visando estimular a produção nacional por um conjunto de instituições públicas que possuíam base tecnológica e tradição na produção de algumas vacinas, dentre eles Bio-Manguinhos. O Governo Federal investiu nessas instituições um montante de recursos de cerca de US\$ 150 milhões entre 1986 e 1998 em infraestrutura, capacitação e qualificação desses produtores, dos quais, US\$ 66,4 milhões foram investidos na FIOCRUZ (Temporão 2002). Foi modernizado o Biotério Central e construída a Planta Industrial para a produção de vacinas que compreendia: Centro Processamento Final, Centro de Produção de Antígenos - originalmente projetado para a implantação da produção da vacina DTP (Difteria, Tétano e Coqueluche) e atualmente adequado à produção de outras vacinas bacterianas, em virtude do aumento significativo da capacidade de produção desta vacina pelo Instituto Butantan; Oficina de Manutenção e a Central de Utilidades composta por 8 prédios. O investimento feito pelo PASNI, não ficou restrito à criação de infra-estrutura para a produção de vacinas. Os recursos disponibilizados anualmente e que eram “carimbados” para a construção da planta industrial, foram incorporados ao orçamento da FIOCRUZ, permitindo-lhe a ampliação de outras áreas.

Apesar das metas de auto-suficiência não terem sido alcançadas, o PASNI foi o diferencial que permitiu hoje o país ter a maior capacidade de produção de vacinas da América Latina – atualmente todas as vacinas do calendário básico, soros e vacinas essenciais estão sendo produzidos pelos laboratórios nacionais ou estão em processo de nacionalização. A produção nacional é hoje liderada por Bio-Manguinhos /FIOCRUZ e pelo Instituto Butantan (Gadelha, 2002e; Temporão, 2002; Homma, 2002 e Moreira, 2002). Os impactos positivos e sucesso do Programa Nacional de Imunizações – PNI vêm aumentando a demanda de vacinas ao longo dos últimos anos. Entre 1995 e 2000, foi disponibilizado 1,6 bilhão de doses de vacinas à população, saltando de 214 milhões em 1995, para 329 milhões em 2000, representando 54% de acréscimo. Os investimentos na compra de imunobiológicos saltaram de R\$ 60 milhões em 1995, para R\$ 234 milhões, em 2000, representando um acréscimo de 290%. O acréscimo percentual se deve não só ao quantitativo, como também à incorporação de vacinas mais modernas e de maior valor agregado (SVS/MS, 2004).

Em 2000, o Instituto Butantan e Bio-Manguinhos supriram mais de 50% da demanda pública. Bio-Manguinhos respondeu por 29,3%, seguida pela SmithKline Beecham, com 22,2%, Instituto Butantan, com 21,6% e Aventis com 8,1% (Moreira, 2002).

A entrada em operação do Centro de Processamento Final da nova planta industrial no final de 1998, aliado à implantação do Novo Modelo de Gestão, ainda que parcial – a flexibilidade pretendida com a criação da fundação de apoio não foi aprovada pelo Congresso Interno da FIOCRUZ – porém, teve como ponto marcante o Planejamento Estratégico, a produção de imunobiológicos obteve um escalonamento significativo no volume de doses e, conseqüentemente no faturamento, à medida do crescimento da demanda da vacina contra a Febre Amarela. (Quadros 04 e 06). O aumento da demanda desta vacina ocorreu a partir da estratégia adotada pelo PNI em 1998, de imunização de toda a população, para controle da doença e diminuição do eminente risco de reintrodução da Febre Amarela urbana. A partir de 2000 observa-se uma diminuição destes quantitativos, quando Bio-Manguinhos desenvolve e passa a fornecer esta vacina na apresentação de cinco doses por frasco. Esta nova apresentação tem uma série de vantagens, destacando-se a significativa diminuição das perdas no campo, que eram superiores a 60% com a apresentação de 50 doses por frasco, pois uma vez aberto um frasco, este deve ser utilizado dentro de quatro horas, ou então descartado.

**QUADRO 04**  
**SÉRIE HISTÓRICA DE FORNECIMENTO DE VACINAS AO MINISTÉRIO DA SAÚDE 1987 - 2003**  
**BIO-MANGUINHOS/FIOCRUZ**  
(Em 1000 doses)

Vacinas	Apres.	1987	1988	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003
Febre Amarela	50 d	28.000	5.000	10.000	6.000	17.994	8.800	18.239	20.077	7.979	10.080	24.402	53.440	65.000	32.387	9.284	2.884	0
	05 d	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	6.051	1.173	19.141	29.120
Meningite <i>N. meningitidis</i> sorogrupos A/C	50 d	1.205	3.000	3.000	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	500	0	488	0
Meningite <i>N. meningitidis</i> sorogrupo C	50 d				4.000	8.389	1.280	5.571	4.384	4.218	1.253	0	0	0	0	0	0	0
Cólera	40 d	50	50	50	50	23	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Febre Tifóide	40 d	50	100	100	120	74	94	68	70	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Poliomielite (oral trivalente)	25 d	3.903	3.509	5.765	0	0	0	0	1.818	8.945	0	20.688	47.339	41.131	18.968	24.117	64.194	32.163
Sarampo	05 d	12.500	5.783	11.840	15.163	6.208	2.298	205	5.544	6.697	3.700	6.054	5.053	5.900	7.500	10.000	3.694	0
Sarampo	20 d	8.054	0	2.000	1.186	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hib <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b	05 d	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	7.500	14.577	7.867	2.066	1
Hib /DTP (tetraivalente)	05 d	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	22.174	8.007
<b>TOTAL</b>		<b>53.762</b>	<b>17.442</b>	<b>32.755</b>	<b>26.519</b>	<b>32.688</b>	<b>12.472</b>	<b>24.083</b>	<b>32.793</b>	<b>27.839</b>	<b>15.033</b>	<b>51.144</b>	<b>105.832</b>	<b>119.531</b>	<b>79.983</b>	<b>52.441</b>	<b>114.641</b>	<b>69.291</b>

Fonte: APO/Bio-Manguinhos.

Mais recentemente, no final da década de 1990 e início da década de 2000, já no processo de transformação institucional, alternando a sua forma de gestão, Bio-Manguinhos busca a incorporação de vacinas mais modernas e de maior valor agregado ao seu portfólio, possibilitando-lhe a sustentabilidade de suas atividades produtivas e, ainda que timidamente, a ampliação da aplicação de recursos em desenvolvimento tecnológico autóctone.

Em 1999, a partir de um contrato de transferência de tecnologia com a SmithKline Beecham - SKB, Bio-Manguinhos, iniciou o fornecimento da vacina conjugada contra *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) ao Programa Nacional de Imunizações. Esta vacina vem sendo formulada em Bio-Manguinhos a partir do concentrado de polissacarídeo conjugado importado e o estabelecimento do ciclo completo de produção, está previsto para o decorrer de 2004. Em associação com o Instituto Butantan, Bio-Manguinhos iniciou em 2001 o fornecimento da vacina tetravalente (DTP + Hib) e está se preparando para a introdução em sua linha de produção da vacina tríplice viral -Sarampo, Caxumba e Rubéola, única do calendário básico de vacinação ainda totalmente importada pelo Ministério da Saúde. Será produzida por Bio-Manguinhos a partir de 2004, por intermédio de contrato de transferência de tecnologia com a GlaxoSmithKline -GSK assinado em outubro de 2003. Este contrato inclui, além de todas as metodologias, procedimentos, informações de propriedade intelectual, treinamento de pessoal na produção, controle e garantia da qualidade, a transferência do lote semente mãe da cepa de Caxumba RIT 4385, similar à cepa Jeryl Lynn, considerada como a que apresenta menor reatogenicidade, promovendo alta taxa de proteção contra a doença.

Há anos que já havia o esforço para incorporação da tecnologia de produção da vacina tríplice viral – e foi inclusive objeto de assinatura de um documento neste sentido com o Instituto Biken do Japão em 1997, quando foi realizado estudo de imunogenicidade da Rubéola comparado com a cepa RA27/13, tendo esta última se mostrado mais imunogênica. As reações adversas com as cepas de Caxumba URABE e Leningrado Zagreb fizeram com que o PNI solicitasse que a produção da vacina tríplice viral utilizasse a cepa Jeryl Lynn.

A capacitação científica e tecnológica e a longa experiência de Bio-Manguinhos em produção de vacinas virais foram essenciais para que a GSK decidisse pela

transferência de tecnologia para Bio-Manguinhos, que, há mais de 20 anos, vem produzindo continuamente a vacina contra o Sarampo em cultura de tecidos, tecnologia semelhante àquela utilizada pela GSK na produção da vacina tríplice viral.

Como desdobramento tecnológico do processo de transferência de tecnologia, porém de suma importância e que merece ser ressaltado, foi o patamar alcançado por Bio-Manguinhos e que também serviu de condição fundamental para o processo de transferência tecnológica da vacina Tríplice Viral. Foram feitos investimentos expressivos na área de Garantia da Qualidade, principalmente em Boas Práticas de Fabricação e metrologia e validação. Elevaram-se os padrões de qualidade não só de instalações dos laboratórios de produção como também de treinamento e qualificação de pessoal, aprimoramento de processos e procedimentos operacionais, padrões estes que foram ampliados e estendidos para outras vacinas. Impulsionado por este aprendizado, Bio-Manguinhos obteve em 2001 o certificado de Boas Práticas de Fabricação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e neste mesmo ano foi qualificado pela Organização Mundial da Saúde como fornecedor da vacina contra a Febre Amarela para as Agências das Nações Unidas (UNICEF, OMS, OPAS), certificados estes, renovados em dezembro de 2003 após ter sofrido inspeção pelas duas organizações.

Como toda instituição pública, Bio-Manguinhos tem seu funcionamento regulado pelas normas do direito público, leis que engessam o setor, como o Regime Jurídico Único na área de recursos humanos, que não permite a valorização de pessoal e a Lei 8.666 para aquisição de insumos e contratação de serviços, por processos licitatórios, morosos, e, que por vezes não permite a aquisição de materiais de melhor qualidade, conforme vivenciado por nós, há dez anos à frente da produção de vacinas e evidenciado em diversos estudos (Gadelha & Temporão, 1999; Castanhar, 2003). Mas nem por isso deixa de buscar eficiência e competitividade no setor onde atua. Procurando alcançar novos mercados para fazer face aos desafios da auto-sustentabilidade, Bio-Manguinhos iniciou em 2001 a exportação do excedente de produção da vacina contra a Febre Amarela, tendo fornecido, de 2001 a 2003 mais de 14 milhões de doses (Quadro 05). Estes novos mercados geraram receitas adicionais de cerca de US\$ 6,3 milhões.

## QUADRO 05

### EXPORTAÇÃO DA VACINA CONTRA A FEBRE AMARELA 2001-2003

#### BIO-MANGUINHOS/FIOCRUZ

(Em doses)

CLIENTE	2001	2002	2003	TOTAL
OMS	-	2.027.700	190.000	2.217.700
OPAS	-	1.655.050	7.351.100	9.006.150
UNICEF	-	1.671.850	1.287.050	2.958.900
GOVERNOS	232.000	6.000	-	238.000
OUTROS <sup>a</sup>	-	-	128.000	128.000
TOTAL	232.000	5.360.600	8.956.150	14.548.750

Fonte: DCO/Bio-Manguinhos

<sup>a</sup> ONG's ou Instituições sem fins lucrativos e. g. Médicos sem Fronteiras

Os contratos de transferência de tecnologia constituem uma ferramenta para diminuição do “gap” tecnológico, mas também uma “aposta” de alto risco, considerando-se que se não houver um grande esforço para o desenvolvimento tecnológico, é possível que no momento em que o ciclo da tecnologia tiver sido transferido, a fronteira do conhecimento já tenha se deslocado, recolocando a situação de dependência, situação esta vivida nos anos 80 (Gadelha,1990).

Guimarães et al. (1985) ressaltam que não é a importação de tecnologia que caracteriza a dependência tecnológica: todos os países centrais importam tecnologia, beneficiando-se de especializações recíprocas e, como demonstra o caso japonês, a importação de tecnologia pode ser um importante instrumento de aprendizado e emancipação tecnológica, desde que articulada a um investimento local em P&D. Permite diversificar a produção introduzindo inovações em tempo rápido e com risco reduzido. Isto porque em geral as tecnologias importadas já foram testadas por quem as desenvolveu originalmente e o sucesso comercial de uma tecnologia é um dos critérios usuais de escolha para a sua aquisição. É, portanto, necessário saber avaliar que produtos transferir e se há condições e capacitação para receber a tecnologia.

No horizonte de curto prazo esta estratégia tem se mostrado eficiente e permitiu que Bio-Manguinhos obtivesse ganhos de escala – o setor de vacinas é marcado pelo alto custo fixo e necessita, portanto, de escalas de produção suficientes para diluí-los - e,

ampliasse seu portfólio entrando rapidamente no mercado de vacinas com maior valor agregado e já licenciadas. Ademais, a estratégia de incorporação de tecnologias via contratos de transferência somente tem se aplicado com o objetivo de introduzir a produção de vacinas já utilizadas pelo PNI, para as quais seriam consumidos alguns anos para desenvolvê-las. Para as vacinas ainda não disponíveis, como Rotavírus, Malária e Dengue, ou para aquelas de preço proibitivo para programas públicos de países em desenvolvimento, como Pneumococos e Hepatite A, Bio-Manguinhos tem estratégias diferenciadas, priorizando o desenvolvimento autóctone ou parcerias, porém ainda limitadas aos recursos (pequenos) disponíveis.

Atualmente, Bio-Manguinhos está envolvido na produção de vacinas contra Febre Amarela, *Neisseria meningitidis* sorogrupos A e C, Sarampo, Poliomielite, Hib e vacina combinada DTP/Hib, esta última resultante de parceria entre Bio-Manguinhos e o Instituto Butantan atendendo 23% das vacinas demandadas do Programa Nacional de Imunizações – PNI /SVS/MS. O valor agregado de seus produtos, introduzidos nos últimos anos, permitiu aumento significativo em seu orçamento, tendo passado de cerca de R\$27 milhões em 1998 para R\$ 208,7 milhões em 2003, o que lhe assegura a auto-suficiência financeira da atividade produtiva e possibilita o pagamento do Termo de Gestão com a FIOCRUZ, o qual vem sendo crescente, tendo sido cerca de R\$ 4,9 milhões em 1999 e R\$ 9,4 milhões em 2003. A FIOCRUZ repassa a Bio-Manguinhos recursos do Tesouro Nacional apenas para custear atividades de Desenvolvimento Tecnológico, valor este que tem sido na ordem de R\$ 1,15 milhões em 1998 passando a R\$ 2,3 milhões em 2003, conforme informação obtida do Departamento de Administração/ Bio-Manguinhos.

A evolução dos principais indicadores de Bio-Manguinhos é apresentada abaixo (Quadro 06).



**QUADRO 06**

**PRINCIPAIS INDICADORES DE BIO-MANGUINHOS/ FIOCRUZ 1997 – 2003.**

Indicadores	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003
<b>Desempenho Operacional</b>							
Entregas de vacinas (milhões de doses)	51,1	105,8	119,5	80,0	52,4	114,6	69,1
Entregas de reagentes (milhões de reações)	1,8	2,0	2,1	2,1	2,2	2,1	1,7
<b>Cumprimento do objeto social</b>							
Atendimento à demanda estatal de vacinas (%)	17	44	38	29	18	43	23
<b>Recursos Humanos</b>							
Custo de pessoal na receita líquida (%)	77	43	15	15	13	9	12,8
Faturamento líquido p/ empregado (R\$ 1,00)	27.753	50.239	151.539	191.539	215.188	280.119	314.569
Índice Desenvolvimento de RH – IDRH (%)	0,9	0,8	1,3	1,7	0,6	1,3	2,6
<b>Desenvolvimento Tecnológico</b>							
Número de produtos lançados.	2	0	2	5	3	4	0
Índice de P&D.	1,0	1,1	1,6	1,7	1,8	2,3	1,7
<b>Segurança</b>							
Taxa de frequência de acidentes de trabalho			5	5	n.d.	3,4	n.d.

Fonte: APO /Bio-Manguinhos

No quadro acima, dois indicadores chamam a atenção. O custo de pessoal na receita líquida que era de 77% em 1997, diminuiu drasticamente e vem se mantendo em índices que variam de 12 a 13%. No cálculo deste indicador, é considerada toda a força de trabalho de Bio-Manguinhos, incluindo os funcionários RJU. O faturamento líquido por empregado, também vem num crescente contínuo, passando de R\$ 27 mil em 1997 para R\$ 314 mil em 2003. Isto deve-se não só à introdução de produtos de maior valor agregado, mas também ao modelo gerencial, com o planejamento, estabelecimento de metas claras, mas principalmente à política de estímulo e motivação de seus recursos humanos. Observa-se também uma variação com relação ao número de doses de vacinas entregues anualmente, fruto das estratégias adotadas pelo PNI/SVS/MS. Os mais de 100 milhões de doses entregues em 1998 e 1999, são em virtude da demanda da vacina contra a Febre Amarela, com vistas à imunização de toda a população. A redução dos quantitativos entregues em 2001, 52,4 milhões de doses, deve-se à introdução da vacina contra a Febre Amarela na apresentação de 5 doses/frasco, diminuindo as perdas no campo. Em 2002, com a intensificação da vacinação contra a Poliomielite, com vistas à erradicação mundial da doença até o ano de 2005, o GAVI (Global Alliance for Vaccines and Immunization) realiza aquisições vultuosas desta vacina e Bio-

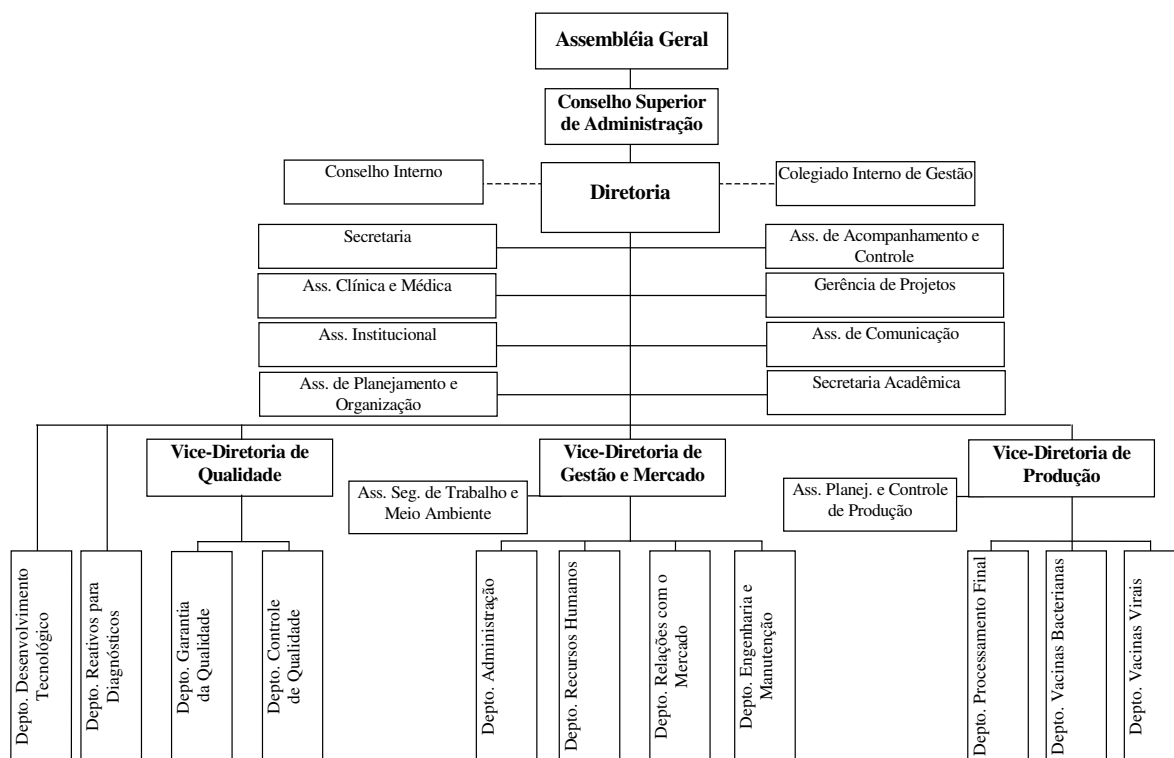
Manguinhos é solicitado a atender praticamente toda a demanda nacional, tendo fornecido mais de 64 milhões de doses ao PNI. Os índices de entrega de vacinas voltam a sofrer redução em 2003 em virtude da substituição completa da vacina contra o Sarampo, fornecida por Bio-Manguinhos, pela vacina Tríplice Viral (Sarampo, Caxumba e Rubéola), a qual foi totalmente importada.

### A.3 - Estrutura Organizacional

A estrutura organizacional de Bio-Manguinhos foi revista em 2003 com ajuda de consultoria externa, em função da necessidade de reorganização de algumas áreas e implementação de outras que se constituíam em lacunas importantes dentro do processo de crescimento e desenvolvimento de Bio-Manguinhos, como a Assessoria Clínica de forma a acompanhar e responder a possíveis reações de suas vacinas no campo, elaboração de protocolos e coordenação de estudos clínicos; Assessoria de Gerência de Projetos; Assessoria de Acompanhamento e Controle e Secretaria Acadêmica (Figura 03).

FIGURA 03

## Organograma Geral de Bio-Manguinhos



Fonte: APO/Bio-Manguinhos

#### A.4 - Estrutura Física

Bio-Manguinhos ocupa hoje cerca de 22 mil metros quadrados de área construída dentro do campus da FIOCRUZ. O Pavilhão Henrique Aragão abriga o Laboratório de produção da suspensão viral e formulação da vacina contra a Febre Amarela. Este laboratório dedicado à produção desta vacina tem passado por diversas reformas e adequações e cumpre hoje as Boas Práticas de Fabricação, sendo uma das áreas de Bio-Manguinhos certificadas pela ANVISA e OMS. No Pavilhão Rockefeller e anexo, estão localizados a Central de Envasamento e Liofilização, hoje dedicada ao processamento da vacina contra a Febre Amarela; laboratório de produção de vacinas bacterianas, a antiga Usina Piloto da vacina antimeningocócica, a qual foi remodelada e abriga a produção da vacina polissacarídica contra a Meningite sorogrupos A e C; laboratórios de produção e desenvolvimento de reativos para diagnóstico; laboratórios de Controle de Qualidade Físico-Químico, Experimentação Animal e Neurovirulência em primatas não humanos; e laboratório de Desenvolvimento Tecnológico de Vacinas Bacterianas. Dos seis pavimentos do Pavilhão Rocha Lima, dois são ocupados por departamentos do IOC e os outros quatro, bem como seus anexos, por departamentos e laboratórios de bio-Manguinhos: departamento de Garantia da qualidade; Divisão de Mercado; laboratório de Sarampo, aonde vem sendo produzida a vacina por mais de 20 anos; laboratório de Poliomielite; laboratórios de desenvolvimento de Tecnologia de Vacinas Virais, Tecnologia de Vacinas Recombinantes e Hibridomas; laboratório de Controle Microbiológico; Diretoria, Departamento de Administração e Divisão de Recursos Humanos.

Bio-Manguinhos está em fase de crescimento tecnológico e produtivo, o que gera a necessidade de um crescimento físico correspondente. Por esta razão, iniciou em 1991 a construção do Complexo Tecnológico de Vacinas - CTV, onde estão localizados: Centro de Processamento Final, com capacidade para formulação, envasamento, liofilização, rotulagem e embalagem das vacinas produzidas por Bio-Manguinhos; O Centro de Produção de antígenos Bacterianos, o qual passou por recente adequação para a produção da vacina contra *Haemophilus influenzae* tipo b -Hib. Encontrando-se em fase de validação e entrará em operação no início de 2004; Centro de Estocagem e Expedição de produtos Acabados; oito prédios menores destinados às utilidades, como vapor, ar comprimido água purificada, etc. e oficina de manutenção.

Adjacente ao CTV há ainda o almoxarifado. É um dos centros mais modernos do mundo, com capacidade de processamento de 200 milhões de doses por ano. O CTV está sendo ampliado, com a construção do Centro de Produção de Antígenos Virais, Laboratórios de Controle e Garantia da Qualidade e Laboratório de Experimentação Animal. Este novo centro permitirá a Bio-Manguinhos a reorganização e otimização de suas atividades e a produção a princípio da vacina Tríplice Viral (Sarampo, Caxumba e Rubéola), e posteriormente outras vacinas em processo de desenvolvimento e demandadas pelo PNI, como Rotavírus, Varicela, Hepatite A, etc., dentro das normas nacionais e internacionais de Boas Práticas de Fabricação.

#### **A.5 – Processo Decisório**

Desde a implantação do Novo Modelo de Gestão no início de 1998, o relacionamento operacional se faz através de Termo de Gestão, entre Bio-Manguinhos e a FIOCRUZ, o qual é discutido anualmente. Com relação às questões institucionais, o Diretor de Bio-Manguinhos se reporta ao Presidente e às instancias colegiadas da FIOCRUZ, sendo a estrutura do poder decisório como segue:

#### **FIOCRUZ**

**Congresso Interno** - Ao Congresso Interno, órgão máximo de representação da comunidade da Fundação Oswaldo Cruz, compete deliberar sobre assuntos estratégicos relacionados ao macroprojeto institucional, bem como sobre matérias que possam interferir nos rumos da Instituição. O Congresso Interno é presidido pelo Presidente da Fiocruz e composto por delegados eleitos pelas unidades, em número proporcional ao de servidores das mesmas.

**Conselho Deliberativo** - O Conselho Deliberativo é um órgão colegiado, presidido pelo Presidente da Fiocruz e integrado pelos dirigentes máximos das unidades e por um representante dos funcionários. Entre suas principais atribuições incluem-se as deliberações sobre as diretrizes estratégicas e sobre a política de desenvolvimento institucional e a aprovação da programação das atividades e da proposta orçamentária anual da Instituição.

**Presidência** - A Presidência, principal órgão executivo da Fiocruz, é integrada por um Presidente e pelas Vice-Presidências de: Pesquisa e Desenvolvimento Tecnológico;

Desenvolvimento Institucional; Informação e Comunicação; Ensino e Recursos Humanos; e de Serviços de Referência e Ambiente. Ao Presidente é atribuída a direção das atividades da Fiocruz, em acordo com as diretrizes definidas pelas instâncias deliberativas. Aos Vice-Presidentes cabe assessorar o Presidente na administração da Instituição e coordenar, implementar e avaliar os programas horizontais de pesquisa, ensino, desenvolvimento tecnológico, produção, serviços, informação em saúde e desenvolvimento institucional.

### **Bio-Manguinhos**

O Novo Modelo de Gestão de Bio-Manguinhos, implementado em 1998, sofreu alteração em 2001, quando por decisão do III Congresso Interno da FIOCRUZ, o Diretor de Bio-Manguinhos voltou a ser eleito pelos funcionários, conforme as demais Unidades da FIOCRUZ. O poder decisório do Instituto ficou como segue:

**Assembléia Geral** - À Assembléia Geral de Bio-Manguinhos, órgão máximo de representação dos servidores e funcionários da Unidade, compete deliberar sobre questões institucionais relacionadas ao Congresso Interno da FIOCRUZ, ao Conselho Superior de Administração e às atividades de Bio-Manguinhos e sua comunidade. É composta pelos servidores públicos e funcionários terceirizados submetidos ao regime administrativo de pessoal da Unidade com mais de um ano de atividade contínua em Bio-Manguinhos.

**Conselho Superior de Administração (CSA)** - O CSA é o órgão responsável pela orientação político-estratégica em temas relacionados a desenvolvimento tecnológico, produção, controle e garantia da qualidade e gestão de Bio-Manguinhos. Entre suas principais atribuições inclui-se aprovar e encaminhar ao Presidente da FIOCRUZ o Plano Diretor Estratégico de Bio-Manguinhos; a proposta orçamentária e o respectivo programa de investimentos da Unidade compatibilizados com o Plano Diretor Estratégico e com o Termo Anual de Compromisso de Gestão; homologar a inscrição dos candidatos à eleição para Diretor de Bio-Manguinhos e propor ao Presidente a demissão do Diretor, por insuficiência de desempenho, conduta contrária às diretrizes da FIOCRUZ ou improbidade moral, ética ou administrativa. É composto por um representante indicado pelo Ministério da Saúde; um representante indicado pelo Presidente da FIOCRUZ e aprovado pelo CD/FIOCRUZ; dois representantes eleitos dos

Servidores Públicos de Bio-Manguinhos; três representantes externos aos quadros da FIOCRUZ, escolhidos dentre pessoas de notória capacidade profissional e idoneidade moral e o Diretor de Bio-Manguinhos. O CSA é propositivo em relação ao CD/FIOCRUZ que poderá, dissolvê-lo quando do não cumprimento de suas competências ou por ações que contrariem os princípios institucionais.

**Diretoria** - A Diretoria de Bio-Manguinhos integrada pelo Diretor e Vice-Diretores de: Gestão e Mercado; Produção; e Qualidade. Ao diretor são atribuídas a direção das atividades de Bio-Manguinhos, a implementação e execução das políticas explicitadas no Plano Diretor Estratégico, no Termo Anual de Compromisso de Gestão firmado com a FIOCRUZ e representar a Unidade nas instancias colegiadas da FIOCRUZ, externamente, bem como junto a outras instituições. Aos Vice-Diretores compete assessorar o Diretor na administração da Unidade e coordenar as atividades de sua área. O cumprimento integral do mandato estará condicionado à obtenção dos resultados propostos no Termo Anual de Compromisso de Gestão, ou equivalente, à observância às diretrizes institucionais e à sua conduta.

**Colegiado Interno de Gestão (CIG)** - O CIG é o órgão de assessoramento da Direção e acompanhamento da gestão da Unidade, composto por todos os Gestores da Unidade em todos os níveis hierárquicos e quatro representantes eleitos pela comunidade de Bio-Manguinhos. Tem como principais atribuições assessorar a Direção na discussão dos problemas e encaminhamento de ações que envolvam os grandes objetivos de Bio-Manguinhos; participar do planejamento anual e plurianual, apontando carências e óbices aos objetivos da Unidade; e capilarizar os fluxos horizontal e vertical de informações no interior de Bio-Manguinhos.

**Conselho Interno (CI)** – O CI, órgão de assessoramento da Direção, integra o CIG e é composto pelo Diretor, os quatro representantes da comunidade e quatro membros indicados pelo Diretor, dentre os Gestores da Unidade. Tem como atribuição garantir representatividade da comunidade, maior funcionalidade e uma dinâmica que permita uma melhor articulação do CIG com a Direção da Unidade.

Um aspecto importante, e que merece ser objeto de discussão e revisão é o modelo de escolha dos dirigentes, por meio de processos eleitorais, hoje praticados de maneira generalizada na FIOCRUZ, desconsiderando características, especificidades e necessidades de cada uma de suas Unidades. Apesar de ser um processo legítimo que

teve sua importância para a redemocratização de muitas instituições ao final dos governos militares, não se adequa a unidades produtivas atuando numa área de ponta como a de vacinas e de biotecnologia, em que a agilidade no processo decisório, capacidade e profissionalismo gerencial é um fator crítico para a competitividade.

#### **A.6 - Recursos Humanos**

Bio-Manguinhos conta atualmente com 572 funcionários, dos quais 269 (47%) são de nível superior. No topo da pirâmide, conta com 21 doutores e 42 mestres, o que demonstra a crescente preocupação na qualificação de seus recursos humanos, tendo, nos últimos cinco anos, aumentado em 225% o número de pós-graduados se comparado a 1998 quando tinha apenas 13 mestres e um doutor (Gadelha & Temporão, 1999). Foi nesta perspectiva também que em 2003, Bio-Manguinhos criou, em parceria com o IOC, o Curso de Mestrado Profissional em Tecnologia de Imunobiológicos, onde estão sendo formados 20 profissionais, a maior parte gerentes de áreas técnicas da Unidade. Para fazer frente às restrições de contratação impostas pelo governo federal, Bio-Manguinhos vem conseguindo ampliar seu quadro através de vínculos não permanentes (bolsistas, consultores e terceirizados), chegando ao final de 2003 a um número de 396 pessoas, representando 69% do quadro total. A atuação dos profissionais com vínculo não permanente perpassa, de forma intensa (mais de 60%), por todos os setores de atividades da Unidade (Quadro 07). Esta situação é um dos pontos fracos de Bio-Manguinhos e constitui um quadro de extrema fragilidade e risco não só para a incorporação e consolidação das tecnologias mais modernas que vem sendo absorvidas, bem como para a manutenção do patamar alcançado e desempenho de seu papel estratégico para a Política Nacional de Imunizações e processo de desenvolvimento do Setor dentro do Complexo Industrial da Saúde, hoje representado apenas por instituições públicas.

**QUADRO 07****FORÇA DE TRABALHO SEGUNDO QUALIFICAÇÃO, VINCULO EMPREGATÍCIO E O SETOR DE OCUPAÇÃO.****BIO-MANGUINHOS/FIOCRUZ**

Setor	Nível Médio			Graduação			Mestrado			Doutorado			Total Geral <sup>b</sup>		
	Servidor	Outros <sup>a</sup>	Total	Servidor	Outros	Total	Servidor	Outros	Total	Servidor	Outros	Total	Servidor	Outros	Total
P&D	3	13	16	6	18	24	5	11	16	9	6	15	23 (32%)	48 (68%)	71
Engenharia	4	30	34	4	15	19	0	0	0	0	0	0	8 (15%)	45 (85%)	53
Gestão	9	41	50	13	22	55	2	3	5	1	1	2	25 (22%)	87 (78%)	112
Produção	38	105	143	34	24	55	10	5	15	1	0	1	80 (37%)	134 (63%)	214
Qualidade	14	46	60	19	34	40	5	1	6	2	1	3	40 (33%)	82 (67%)	122
<b>TOTAL</b>	<b>68</b>	<b>235</b>	<b>303</b>	<b>73</b>	<b>133</b>	<b>168</b>	<b>22</b>	<b>20</b>	<b>42</b>	<b>13</b>	<b>8</b>	<b>21</b>	<b>176 (31%)</b>	<b>396 (69%)</b>	<b>572</b>

Fonte: DRH /Bio-Manguinhos

<sup>a</sup> Inclui terceirizados, bolsistas e pessoal temporário.

<sup>b</sup> Bio-Manguinhos ainda conta com 199 pessoas nas atividades de apoio (manutenção predial, equipamentos e instalações), através de contrato com empresa especializada, totalizando 743 pessoas.



Desde sua criação, em 1976, Bio-Manguinhos vem contribuindo para o esforço nacional de alcançar uma posição de independência estratégica na produção das vacinas demandadas. Baseada em tais preceitos, a instituição vem construindo uma imagem comprometida com o bem-estar da população e com o avanço da ciência e da tecnologia. Este compromisso tem orientado o esforço do Instituto na busca incessante do desenvolvimento de novos produtos e de novas técnicas. No entanto, limitações de recursos fizeram com que a evolução da capacitação em desenvolvimento tecnológico do Instituto se desse em ritmo mais lento que o desejável. Apesar de sua abrangência e organização complexa, a FIOCRUZ, em virtude do processo de desenvolvimento institucional, possui um viés cultural fortemente voltado para a pesquisa científica, e que de alguma forma condicionou a atuação de Bio-Manguinhos que, ainda hoje, carece de infra-estrutura e equipes com maior grau de multi-disciplinaridade voltadas para desenvolvimento tecnológico propriamente dito.

## **B – P&D em Bio-Manguinhos na área de vacinas**

A rápida evolução das inovações tecnológicas no cenário mundial, as ações de novos atores no mercado internacional, a pressão dos grandes laboratórios multinacionais, as necessidades colocadas pelo quadro epidemiológico brasileiro, e a lógica de mercado dos grandes laboratórios, sem interesse por produtos pouco lucrativos, impõem aos laboratórios produtores nacionais enormes responsabilidades e desafios na busca da efetividade, auto-sustentabilidade das operações, das atividades de desenvolvimento tecnológico e inovação, dando suporte as políticas estabelecidas pelo Programa Nacional de Imunizações PNI/MS. Ter competitividade tecnológica é fundamental para sua sobrevivência, e neste sentido devem buscar, não só, estrutura administrativa e gerencial compatível e requerida por uma atividade industrial para continuar a oferta de produtos dentro dos padrões de qualidade nacionais e internacionais, bem como acelerar o desenvolvimento tecnológico autóctone e o estabelecimento de alianças tecnológicas para o desenvolvimento e incorporação de novos produtos importantes para as ações de saúde pública.

É neste contexto, e na visão de futuro de “*ser referência em desenvolvimento, inovação e produção de imunobiológicos requeridos para a saúde pública*” (Akira Homma), que Bio-Manguinhos, vem investindo em desenvolvimento próprio, através de seu Departamento de Desenvolvimento Tecnológico – DEDT e o Laboratório de Desenvolvimento de Reativos – LADER, e buscando alianças estratégicas com outras

instituições, principalmente outras Unidades da FIOCRUZ e universidades através do estabelecimento de cartas compromisso.

### **B.1 – Antecedentes**

Desde sua criação, em 1976 e ao longo da década de 80, as atividades de desenvolvimento tecnológico de Bio-Manguinhos em vacinas estiveram focadas no aperfeiçoamento das vacinas que produzia, sem ter levado ao alcance de um novo produto, com exceção da vacina contra a Febre Amarela, a qual resultou de um trabalho conjunto de pesquisadores da Fundação Rockefeller e o governo brasileiro. A cepa 17DD foi trazida da fundação Rockefeller /Estados Unidos em 1937 pelo Dr. H.H. Smith, na 195<sup>a</sup> passagem em cultura “in vitro” de polpa de embrião de pinto. No Brasil foram feitas passagens adicionais nesse mesmo sistema, e posteriormente, estabelecido o cultivo em ovos embrionados de galinha, por H. Penna, tecnologia empregada até os dias de hoje para a produção desta vacina (Homma, 2002). Os acordos e contratos de transferência tem sido a maior fonte de tecnologia para a ampliação de seu portfólio (Quadro 08).

**QUADRO 08**  
**FONTE DE TECNOLOGIAS DA LINHA DE PRODUÇÃO ATUAL**  
**BIO-MANGUINHOS/FIOCRUZ**

Produto/ Processo	Atividade Tecnológica	Fonte da Tecnologia (Instituição/País)	Desenvolvimento Tecnológico		Início da Produção	Tipo de Acordo
			Início	Término		
Vacina contra Febre Amarela	CEPA 17DD – Tecnologia de Produção e Controle de Qualidade	Fundação Rockfeller /Estados Unidos e FIOCRUZ	1937	1942	1937	Acordo de Cooperação e Desenvolvimento conjunto sem custo Específico
Vacina contra Sarampo	CEPA CAM 70 – Tecnologia de Produção e Controle de Qualidade	Instituto Biken /Japão	1980	1984	1983	Acordo de Cooperação sem Custo Específico
Vacina contra Poliomielite	Formulação, Envase e Controle de Qualidade	Japan Poliomyelitis Research Institute/ Japão	1980	1984	1984	Acordo de Cooperação sem Custo Específico
Vacina contra Meningite A/C	Lote Semente - Tecnologia de Produção e Controle de Qualidade	Instituto Merieux /França	1975	1976	1976	Compra de vacina com Tecnologia incluída
Vacina contra <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b conjugada - Hib	Lote Semente - Tecnologia de Produção e Controle de Qualidade	SmithKline Beecham/Bélgica	1999	2004 <sup>b</sup>	1999	Contrato de Transferência de Tecnologia e importação de “bulk” nos primeiros 4/5 anos
Vacina Tetravalente DTP/Hib	Envase e Controle de Qualidade da vacina DTP e Formulação, Envase e Controle de Qualidade da Vacina Hib	SmithKline Beecham /Bio-Manguinhos e Instituto Butantan/ Bélgica e Brasil	2000	2001	2002	Contrato de suprimento de vacina DTP a Granel pelo Instituto Butantan a Bio-Manguinhos
Vacina Tríplice Viral (Sarampo, Caxumba e Rubéola)	CEPAS CHWARZ, RIT4385 <sup>c</sup> e RA27/3 - Tecnologia de Produção e Controle de Qualidade	GlaxoSmithKline /Bélgica	2003	2008 <sup>b</sup>	2004	Contrato de Transferência de Tecnologia e importação de “bulk” nos primeiros 4/5 anos

Fonte: Gadelha & Temporão, 1999, atualizado.

<sup>a</sup> Inclui modalidade de pagamento.

<sup>b</sup> Previsão de início da produção a partir do Lote Semente.

<sup>c</sup> A cepa RIT 4385 de Caxumba é similar à cepa Jeryl Lynn (pertencente à Merck Sharp & Dohme), considerada a menos reatogênica e com alta taxa de proteção contra a doença

Com a capacitação adquirida através das transferências de tecnologia e o domínio dos processos produtivos, Bio-Manguinhos vem realizando importantes inovações incrementais nas vacinas que produz, como o aperfeiçoamento de produtos e processos, busca de novos processos, preparo de novas apresentações, o desenvolvimento de novos estabilizadores, etc. (Quadro 09).

**QUADRO 09**

**PRINCIPAIS INOVAÇÕES INTRODUZIDAS NAS VACINAS ATUALMENTE PRODUZIDAS  
NO PERÍODO DE 1980 - 2002. BIO-MANGUINHOS/FIOCRUZ**

Vacina	Ano	Inovação	Resultados
Febre Amarela	1980	Introdução de novos procedimentos de Controle de Qualidade, principalmente o teste de potência em cultivo de células VERO, até então feito em camundongos.	Maior confiabilidade e redução dos custos de controle de qualidade.
	1982	Introdução de ovos SPF na produção de suspensão viral.	Melhoramento da qualidade e maior consistência na produção.
	1983	Introdução de nova apresentação de 50 doses, em substituição à de 200 doses por frasco.	Diminuição das perdas de vacina em campo.
	1984	Introdução de termo estabilizador na vacina.	Melhoramento da qualidade.
	1987	Introdução de água destilada como diluente para reconstituição da vacina.	Aumento da estabilidade da vacina após reconstituição.
	1993	Estabelecimento do ciclo de liofilização da vacina nos liofilizadores industriais.	Aumento da escala de produção, diminuição dos custos de produção e controle de qualidade.
	1999	Otimização do ciclo de produção da suspensão viral com antecipação da etapa de clarificação.	Diminuição do tempo de formulação da vacina e dos riscos de contaminação do produto final.
	2000	Introdução da apresentação 05 doses por frasco com novo termo estabilizador.	Diminuição das perdas de vacina em campo e aumento do período de utilização após reconstituição.
	2001	Estabelecimento de novo lote semente livre de vírus da leucose aviária, caracterização do novo lote semente a nível molecular pelo sequenciamento nucleotídico e Estudo Clínico para certificação do mesmo.	Melhoramento da qualidade e viabilidade de continuidade da produção da vacina.
Sarampo	1993	Aperfeiçoamento do ciclo de liofilização.	Melhoramento da estabilidade da vacina.
	1993	Introdução de novo estabilizador na vacina.	Melhoramento da qualidade.
	1994	Otimização do processo de cultivo de células e vírus.	Aumento de rendimentos e consistência de produção.
	1996	Estudo Clínico de dose resposta da vacina.	Certificação da dose empregada na formulação da vacina.
	1998	Introdução do sistema de cultivo de células e vírus em Garrafas Roller.	Aumento do rendimento e escala de produção.
Poliomielite	1984	Desenvolvimento de termo estabilizador e estabelecimento da vacina.	Estabelecimento da formulação e produção da vacina.
	1986	Estabelecimento da formulação da vacina potencializada para o Poliovírus tipo 3.	Adequação da formulação às condições do país, hoje adotada pela OMS para países de clima tropical.
Meningite A/C	2001	Otimização do processo de fermentação.	Aumento em 30% no rendimento de produção de polissacarídeo.

Fonte: DEDT/ DEPRO/Bio-Manguinhos

As atividades de P&D que resultaram nas inovações apresentadas no quadro acima, foram, em sua maioria, demandadas pela produção na busca de soluções tecnológicas para problemas advindos do processo produtivo, e muitas delas realizadas em conjunto por pessoal de P&D, produção e controle de qualidade. Na década de 80, Oscar Souza Lopes, funcionário do, na época chamado, Laboratório de Desenvolvimento em Virologia que ocupava o mesmo espaço físico do Laboratório de Controle de Qualidade Microbiológico de Bio-Manguinhos, foi o responsável, pelo desenvolvimento das inovações introduzidas na vacina contra a Febre Amarela, trabalhando em conjunto tanto com o pessoal do controle quanto da produção desta vacina.

Mantendo-se a devida proporção, estes fatos confirmam a opinião de Cruz, que ao discutir o papel da Universidade, da empresa e do Estado no processo de inovação, afirma que:

*“O senso comum no Brasil, de que pesquisa é assunto nosso e à empresa cabe fabricar produtos e vendê-los, é um equívoco de proporções oceânicas. É a empresa que entende de mercado, possui a cultura de analisar as demandas e sabe aproveitar as oportunidades. Ali nasce a inovação”* (Cruz, 2002 p.02).

Em 1982, com o objetivo de dar suporte a alguns projetos de P&D, especialmente na área de reativos para diagnóstico, e atender a necessidade de anticorpos monoclonais (proteínas produzidas para detectar ou combater antígenos específicos no microorganismo, usados como insumos de pesquisa, diagnóstico e mais recentemente, estando seu uso em terapia sendo difundido no mundo) foi criado o Laboratório de Hibridomas, hoje, Laboratório de Tecnologia em Anticorpos Monoclonais, o qual veio ao longo desses anos colaborando com projetos não só de Bio-Manguinhos, como também de outras Unidades da FIOCRUZ e Universidades. Bio-Manguinhos desenvolveu competência nessa área e possui hoje um dos maiores bancos de anticorpos monoclonais do país (Bio-Manguinhos, 2000).

Somente no final da década de 80 é que o Instituto passou a contar com uma estruturação mais definida para suas atividades de desenvolvimento. Nesta época é que foram criados o Laboratório de Tecnologia Viroológica, cujo principal foco de atividade era o desenvolvimento de novos termoestabilizadores para aperfeiçoamento das vacinas

virais que eram produzidas, e o Laboratório de Tecnologia Bacteriana, os quais só passaram a atuar efetivamente com sua organização atual em 1992.

No início dos anos 90, após a ocorrência no país, de um surto de meningite causado por *Neisseria meningitidis* sorogrupo B, houve, por iniciativa da OPAS, uma forte indução ao desenvolvimento de uma vacina contra essa doença. Bio-Manguinhos engajou-se neste processo, estabelecendo um programa de desenvolvimento em colaboração com o Instituto Butantan e Instituto Adolfo Lutz de São Paulo, os quais estão buscando o desenvolvimento desta vacina por metodologias diferentes, contando este programa com a consultoria do Dr. Carl Frasch do Food and Drug Administration - FDA. Depois de concluídas as etapas de pré-desenvolvimento, estudos pré-clínicos e produção dos lotes clínicos, estarão, neste ano, sendo iniciados os estudos clínicos de Fase I. Este projeto está sendo a primeira prioridade de Bio-Manguinhos na área de P&D, não só pela importância epidemiológica do produto, como também pelo fato desta representar a primeira vacina totalmente desenvolvida por Bio-Manguinhos.

Ainda na área de vacinas bacterianas estão sendo realizados importantes esforços para o domínio da tecnologia de conjugação de polissacarídeos com proteínas, base de algumas das vacinas mais modernas contra doenças bacterianas em crianças de pouca idade.

Em 1994, com a incorporação aos quadros do Instituto de profissional interessado em trabalhar na área de P&D de vacinas e com experiência em biologia molecular de micobactérias, Bio-Manguinhos insere em seu programa de P&D atividades de tecnologia de DNA recombinante. Nesta mesma época, o Children's Vaccine Initiative (CVI) criado em 1991 pelo Fundo das Nações Unidas para a Infância (UNICEF), o Programa de Desenvolvimento das Nações Unidas (UNDP), a Fundação Rockefeller, o Banco Mundial e a Organização Mundial da Saúde (OMS) para criar um compromisso global para o desenvolvimento de uma nova geração de vacinas para crianças, que fornecerão proteção duradoura contra uma gama ampla de doenças da infância, simples de administrar e com preço acessível (CVI, 1992), já apontava para a necessidade de obtenção de vacinas menos reatogênicas e mais eficazes obtidas a partir de tecnologias mais modernas como vacinas DNA, que possibilitam o desenvolvimento de imunidade em crianças mesmo na presença de anticorpos maternos. Além disso, os

avanços da biologia molecular e a disponibilidade de técnicas avançadas de investigação e manipulação estrutural de proteínas, apontam para a possibilidade do surgimento de antígenos com maior grau de especificidade e, provavelmente, com menor número de efeitos adversos. Estes fatos fizeram com que Bio-Manguinhos investisse no conhecimento e domínio dessas tecnologias, e incluisse em sua linha de desenvolvimento tecnológico programas de vacinas de DNA, vacinas recombinantes e programas de investigação de macromoléculas. Em 1998, foi acrescentado ao DEDT o Laboratório de Tecnologia Recombinante, cuja principal plataforma tecnológica é a utilização do Bacilo da Tuberculose, BCG (Bacilo de Calmette Guérin) como vetor de expressão de antígenos, cujos projetos em andamento podem ser vistos no Quadro 10. O CVI já preconizava a utilização do BCG recombinante para o desenvolvimento de novas vacinas (entrevista grupo técnico).

Em 1999, quando da realização de Estudo Clínico com a vacina Tríplice Viral (Sarampo, Caxumba e Rubéola), para avaliação de futuros parceiros tecnológicos, houve a necessidade de acelerar os ensaios laboratoriais para determinação do nível de anticorpos nos soros dos participantes do estudo. Nesta época, foi então criado o Laboratório de Tecnologia Imunológica.(entrevista grupo técnico). Este laboratório hoje desenvolve projetos de padronização de metodologia de controle “in vitro” buscando substituir o uso de animais no teste de potência da vacina DTP e avaliação sorológica da resposta imune a vacinas em soros de voluntários participantes dos estudos clínicos.

A forma de geração do conhecimento está mudando. De acordo com Sardenberg (2002), estamos vivendo uma década de mudanças no país, inclusive no campo da Ciência, Tecnologia e Inovação. Com a intensificação dos esforços mundiais a competição em CT&I torna-se impiedosa. Os países avançados se distanciam dos demais. As nações que ficarem para trás são, em última análise, engolidas. Torna-se, portanto, necessária a adoção de modelos organizacionais interativos que possam acelerar a geração de conhecimento. Staub (2001).

Aliado a complexidade crescente e dinamismo do processo de geração de novos conhecimentos na área bio-médica, o reconhecimento das diferenças entre a pesquisa científica e o desenvolvimento tecnológico, induziu Bio-Manguinhos, como forma de aceleração do seu processo de P&D a adotar um programa de formação de parcerias,

mais voltadas para um contexto de aplicação, transdisciplinares e organizacionalmente heterogêneas, definida por Gibbons (1994) como Modo 2 de geração de conhecimento.

Procurando focar as atividades internas em desenvolvimento tecnológico, Bio-Manguinhos vem, através da indução de projetos, procurando em Universidades e Institutos de Pesquisa o apoio necessário na área de pesquisa básica e na descoberta de potenciais produtos candidatos a desenvolvimento tecnológico.

A partir de abril de 1988, quando foi realizado um Seminário Internacional de prioridades para o desenvolvimento de vacinas, teve início uma série de encontros com diferentes Institutos de Pesquisa, no exterior e no Brasil, sobretudo no âmbito da FIOCRUZ. Tais encontros tiveram como objetivo investigar as várias linhas de trabalho de pesquisa em andamento e estimular aquelas que tivessem pontos de contato com os objetivos de produtos a serem alcançados por Bio-Manguinhos. O resultado foi bastante satisfatório e Bio-Manguinhos ampliou seu programa de P&D tendo hoje uma lista de 27 projetos voltados para aprimoramento das vacinas que produz e novas vacinas contra Malária, Dengue, Leishmaniose, Leptospirose, Meningites e Pneumococos, como apresentado no Quadro 10.



**QUADRO 10**  
**PRODUTOS E PROCESSOS ATUALMENTE EM DESENVOLVIMENTO EM**  
**BIO-MANGUINHOS/FIOCRUZ.**

<b>Projeto</b>	<b>Objeto /Produto</b>	<b>Estágio atual</b>	<b>Início</b>	<b>Recursos</b>	<b>Parcerias</b>
Otimização do processo de cultivo de <i>N.meningitidis</i> sorogrupos A e C em biorreatores.	Melhoramento processo produção	Pré -Desenv.	2001	Bio-Manguinhos	COPPE e Escola de Química /UFRJ.
Otimização de processos de cultivo de <i>N.meningitidis</i> sorogrupos Y e W 135 em biorreatores.	Vacina c/ <i>N. Meningitidis</i> Y e W135	Pré -Desenv.	2003	Bio-Manguinhos	Escola de Química /UFRJ.
Estabelecimento de processos fermentativos para obtenção de polissacarídeos pneumocócicos.	Vacina c/ <i>S. pneumoniae</i>	Pré -Desenv.	2003	Bio-Manguinhos	COPPE e Escola de Química /UFRJ.
Estabelecimento de processos fermentativos para obtenção de proteínas pneumocócicas com potencial vacinal.	Vacina c/ <i>S. pneumoniae</i> .	Pré -Desenv.	2003	PDTIS <sup>a</sup> Bio-Manguinhos	IOC/FIOCRUZ e Inst. Microbiologia /UFRJ.
Obtenção de vacina conjugada de polissacarídeo de <i>N. meningitidis</i> sorogrupo C com toxóide tetânico.	Vacina conjugada c/ <i>N. Meningitidis</i> C	Estudos pré -clínicos.	1994	Bio-Manguinhos	Escola de Química/ UFRJ e FDA/EUA.
Desenvolvimento de uma Vacina Aprimorada contra <i>N.meningitidis</i> Sorogrupo B.	Vacina c/ <i>N. Meningitidis</i> B	Estudo Clín. Fase I	1994	Bio-Manguinhos /Inst. Butantan	IOC/ IPEC /FIOCRUZ, Inst. Adolfo Lutz , Inst. Butantan e FDA/EUA.
Obtenção de vacinas conjugadas de polissacarídeos bacterianos	Tecnologia	Pré -Desenv.	2003	Bio-Manguinhos	Escola de Química /UFRJ.
Desenvolvimento de Vacinas Inativadas Contra os Vírus da Dengue tipo II e da Febre Amarela Vacinal.	Tecnologia	Pré -Desenv.	2002	Bio-Manguinhos	DBBM/IOC /FIOCRUZ, COPPE e Inst. Bioquímica./UFRJ.
Uso do vírus amarílico vacinal 17D para a expressão de antígenos de Dengue visando o desenvolvimento de novas vacinas vivas atenuadas.	Vacina c/ Dengue	Estudos pré -clínicos.	1998	Bio-Manguinhos /Outras fontes	DBBM/IOC e CECAL/FIOCRUZ.
Uso do vírus amarílico vacinal 17D para a expressão de antígenos de Plasmodium visando o desenvolvimento de novas vacinas vivas atenuadas.	Vacina c/ Malária	Pré -Desenv.	2001	Bio-Manguinhos /Outras fontes	DBBM/IOC e CECAL/FIOCRUZ.
Estudo para apresentação da vacina contra Febre Amarela em 1 e 10 doses.	Nova apresentação	Registro da vacina em 10 doses	2003	Bio-Manguinhos	-
Método para Produção da Vacina contra a Febre Amarela em CEF (cultura de fibroblasto de embrião de galinha)	Vacina c/ Febre Amarela	Estudos pré -clínicos.	1992	Bio-Manguinhos	DBBM/IOC /FIOCRUZ.
Avaliação do vírus da Caxumba, cepa Jeryl Lynn para a produção de um lote somente visando a formulação de uma tríplice viral.	Vacina c/ Caxumba	Pré -Desenv.	2002	Bio-Manguinhos	-
Caracterização genômica e biológica do vírus do Sarampo cepa CAM-70 e padronização de metodologias de expressão e purificação de proteínas do vírus de Sarampo.	Melhoramento de processo de produção e controle de qualidade.	Pré -Desenv.	2001	Bio-Manguinhos	-

Fonte: Gerência de Projetos /Bio-Manguinhos

**PRODUTOS E PROCESSOS ATUALMENTE EM DESENVOLVIMENTO EM  
BIO-MANGUINHOS/FIOCRUZ (Cont.)**

<b>Projeto</b>	<b>Objeto/ Produto</b>	<b>Estágio atual</b>	<b>Início</b>	<b>Recursos</b>	<b>Parcerias</b>
Melhoramento da Vacina BCG sub-cepa Moreau - Sub-projeto I: Avaliação das ORFs da região RD16 e RD1 e reintrodução seletiva de genes no BCG. Sub-projeto 2: Desenvolvimento e avaliação preliminar do BCG recombinante expressando listeriolisina como uma alternativa para a vacina contra a tuberculose.	Vacina Tuberculose c/	Pré -Desenv.	2002	PDTIS e Bio-Manguinhos	IOC/FIOCRUZ, UFPel e UFJF.
Avaliação do potencial protetor do BCG recombinante (BCGr) expressando o fragmento B da toxina diftérica.	Vacina c/ Difteria	Pré -Desenv.	1999	Bio-Manguinhos	UFPel e UERJ.
Desenvolvimento de vacina contra Leptospirose humana.	Vacina c/ Leptospirose	Estudos pré -clínicos.	2003	PDTIS e Bio-Manguinhos	DBBM/IOC e CPqGM /FIOCRUZ.
Desenvolvimento do protótipo vacinal BCG recombinante Coqueluche.	Vacina c/ Coqueluche	Pré -Desenv.	1998	PDTIS e Bio-Manguinhos	UFPel.
Produção e purificação em grande escala das proteínas recombinantes não-estruturais NS1 e NS3 do vírus da Dengue em <i>Pichia pastoris</i>	Tecnologia	Pré -Desenv.	2003	Bio-Manguinhos	LATER e Inst. Bioquími./UFRJ
Produção e purificação em larga escala do fragmento B da toxina diftérica (DTB) expressos em <i>E. coli</i> .	Tecnologia	Pré -Desenv.	1999	Bio-Manguinhos	-
Desenvolvimento de vacinas recombinantes candidatas contra Leishmaniose.	Vacina c/ Leishmaniose	Estudos pré -clínicos.	2001	Bio-Manguinhos	DI/FIOCRUZ e UFPel.
Indução de óxido nítrico, proliferação linfocitária e produção de anticorpos no controle de qualidade da imunogenicidade da fração Coqueluche da vacina DTP.	Melhoria de de processo controle qualidade	Pré -Desenv./ validação	2002	Bio-Manguinhos	IOC/FIOCRUZ e Inst. Butantan.
Padronização e validação de testes alternativos para determinação da imunogenicidade no controle de qualidade da vacina tríplice Difteria-Tétano-Coqueluche (DTP).	Melhoria de de processo controle qualidade	Pré -Desenv./ validação	2002	Bio-Manguinhos	Inst. Butantan.
Cinética das respostas imunes inespecíficas e específicas na vacinação contra a Febre Amarela	Avaliação da vacina	Estudo Clín. Fase IV	2002	Bio-Manguinhos	DI/IOC e IPEC/FIOCRUZ.
Estudo de vigilância ativa de Eventos Adversos associados à vacina tetravalente DTP/Hib.	Avaliação da vacina	Estudo Clín. Fase IV	2003	SVS/MS e Bio-Manguinhos	ENSP/FIOCRUZ, SVS/MS e OPAS.

Fonte: Gerência de Projetos/ Bio-Manguinhos

<sup>a</sup> Programa de Desenvolvimento Tecnológico de Insumos para a Saúde /FIOCRUZ.

Uma análise do quadro acima, frente às discussões ocorridas no Projeto Inovação permite afirmar que a grande maioria dos projetos de P&D em desenvolvimento no DEDT/Bio-Manguinhos estão inseridos nas prioridades do país,

seja pelo critério de necessidade do quadro epidemiológico, ou pela necessidade do Programa Nacional de Imunizações PNI/SVS/MS, no sentido não só do controle de doenças com alta taxa de incidência, como também para obtenção de produtos de menor reatogenicidade e menor número de doses por apresentação, colaborando para o aumento das coberturas vacinais e melhor operacionalização do programa com a redução de perdas de vacina no campo. Outros projetos são de caráter estratégico para Bio-Manguinhos, ou de desenvolvimento de tecnologias mais modernas ou de colocação de seus produtos em outros mercados constituídos por Agências das Nações Unidas.

Dentro de um novo contexto de atuação e buscando intensificar a interação com outras unidades, Bio-Manguinhos iniciou a adoção de uma estratégia mais formal para acompanhamento da cooperação em projetos de desenvolvimento tecnológico de vacinas e reativos para diagnóstico, bem como e contratação de outros serviços importantes para o desenvolvimento institucional. Foram estabelecidas parcerias e acordos de cooperação denominados “Cartas Compromisso” com diversas Unidades da FIOCRUZ (Quadro 11). Tais acordos pressupõem um objeto bem estabelecido, sempre com vistas a produto, um cronograma de realizações e sempre que necessário, e dentro do possível, financiamento dos trabalhos por parte de Bio-Manguinhos. De acordo com informações do Departamento de Administração, no período de 2000 a 2003 foram repassados a outras Unidades da FIOCRUZ por conta das Cartas Compromisso, cerca de R\$ 1 milhão.

Os investimentos de Bio-Manguinhos em P&D através deste instrumento vêm crescendo, e de forma integrada com o Programa de P&D da FIOCRUZ, o PDTIS, o investimento direto das Unidades de produção e desenvolvimento tecnológico, Bio-Manguinhos e Farmanguinhos, através de instrumentos formais, se constituirá no Programa PDTIS-plus (entrevista grupo de gestão).

**QUADRO 11**

**PRINCIPAIS CARTAS COMPROMISSO ESTABELECIDAS POR BIO-MANGUINHOS E UNIDADES DA FIOCRUZ NO PERÍODO DE 1999 A 2003.**

Ano	Instituição	Projeto	Período de Duração	Objetivo
1999	CPpGM	P&D reativos	1999	Aprimorar kit macroaglut. p/ Leptospirose. Desenv. novo kit p/ diagnóstico ambulatorial da Leptospirose.
	INCQS	Controle Qualidade	1999/ 2000	Padronização de teste de ovalbumina e endotoxina na vacina c/ Febre Amarela e treinamento de pessoal em teste potência de vacina tríplice viral.
	CPqGM	P&D reativos	1999/ 2000	Desenv. Kit (teste ELISA) e teste rápido p/ diagnóstico da Leishmaniose.
2000	CPqGM	P&D reativos	2000/2001	Desenv. Kit (teste ELISA) p/ diagnóstico laboratorial e ambulatorial da Leptospirose.
	CPqGM	P&D vacinas	2000/2001	Desenv. Vacina DNA recombinante c/ Leishmaniose visceral canina.
	IOC	P&D vacinas	2000/2001	Avaliação modelo animal a ser usado em testes pré-clínicos da vacina c/ <i>N. Meningitidis</i> sorogrupo B.
	CPqAM	P&D reativos	2000/2001	Avaliação da resposta imune (humoral e celular) dos antígenos recombinantes CRA e FRA de <i>T. Cruzi</i> em camundongos Balb/c e C57B1/10, visando sua utilização como marcadores de cura da doença.
	CPqAM	P&D reativos	2000/2001	Avaliação de antígenos p/ diagnóstico da Doença de Chagas por imunossensores.
	CPqAM	P&D reativos	2000/2001	Obtenção e avaliação de antígenos solúveis p/ diagnóstico de <i>Leishmania brazillensis</i> .
	CPqAM	P&D reativos	2000/2001	Desenv. de sistema de biosensores p/ diagnóstico da Doença de Chagas.
	CICT	Informação	2000/2001	Tratamento de acervo bibliográfico e documental do Laboratório de Febre Amarela.
	COC	Informação	2000/2001	Produção de Livro Bio-Manguinhos e a vacina c/ Febre Amarela em comemoração de seus 25 anos.
	IOC	P&D vacinas	2000/2001	Desenv. Vacina DNA e recombinante (BCG como vetor expressão) c/ Leishmaniase.
	IOC	P&D reativos	2000/2001	Desenv. Kit p/ diagnóstico da Dengue.
	IOC	P&D reativos	2000/2001	Aprimoramento e desenv. De kits p/ diagnóstico da Hepatite A e B.
2002	CPqGM	P&D reativos	2002/2003	Desenv. Kit p/ diagnóstico Leishmaniase visceral humana e canina.
	CPqGM	P&D vacinas	2002/2003	Desenv. Vacina c/ Leishmaniase visceral humana e canina.
	CPqGM	P&D reativos /vacinas	2002/2003	Desenv. Kit p/ diagnóstico e vacina c/ Leptospirose, utilizando antígenos recombinantes.
2003	CPqGM	P&D reativos /vacinas	2002/2003	Desenv. Kit p/ diagnóstico e vacina c/ Leptospirose, utilizando antígenos recombinantes.
	IOC	Informação	2003/2004	Publicação sobre insetos de interesse de saúde pública.
	IPEC	P&D vacinas	2003	Cooperação nos estudos pré-clínicos da vacina c/ <i>N. Meningitidis</i> sorogrupo B.

Fonte: GEPRO/Bio-Manguinhos

Esta estratégia tem se mostrado correta e já estão sendo obtidos resultados significativos, principalmente na área de P&D de reativos, cujo processo de desenvolvimento é menos complexo e, portanto menos demorado do que o de vacinas. Além dos melhoramentos no kit de macroaglutinação para diagnóstico da Leptospirose, produzido por Bio-Manguinhos, foram obtidos dois novos produtos, um para diagnóstico da Leptospirose pelo método de ELISA e outro para diagnóstico de Dengue.

Outros que não foi possível o alcance de produtos, resultaram em publicações e prêmios, como foi o caso do projeto que objetivava a utilização dos antígenos CRA e FRA como marcadores de cura da Doença de Chagas. Para 2004 estão sendo discutidas 14 cartas compromisso. Algumas são renovações das já estabelecidas e outras são novas visando o desenvolvimento de kits e vacinas como Rotavírus, Dengue, etc.

## **B.2 – Recursos Humanos**

O Departamento de Desenvolvimento Tecnológico de Bio-Manguinhos, o DEDT, conta hoje com um total de 71 funcionários, correspondendo a 12,4% da força de trabalho da Unidade. Considerando-se que quase 95% dos projetos e atividades do DEDT estão voltados para desenvolvimento tecnológico de vacinas, havendo apenas cooperações focais com o Laboratório de Desenvolvimento de Reativos para Diagnóstico, pode-se assumir que a totalidade desses profissionais é dedicada a P&D em vacinas.

O Quadro 12, mostra a evolução dos recursos humanos do DEDT, desde a sua estruturação mais definitiva como Departamento em 1992, em 1995, quando este número passa para 25, significando um aumento de mais de 50% em relação ao ano de sua estruturação e a partir de 1999, quando a Unidade passa por um processo de transformação, incorporando produtos de maior valor agregado e concentrando mais esforços em P&D.

A primeira metade da década de 90 coincide com a instauração da crise de Bio-Manguinhos, e que na tentativa de enfrentá-la, adota algumas medidas, como a implantação da Assessoria de Planejamento Estratégico, a contratação de consultores, profissionais aposentados com experiência na área de vacinas, em torno dos quais intensifica a agregação de pessoal, com vistas não só à busca da solução para os problemas técnicos enfrentados pela produção de vacinas, especialmente a vacina contra o Sarampo, mas também a estabelecer uma maior base técnico-científica que possibilitasse um maior conhecimento dos processos empregados e alavancar a área de P&D. Merece destaque e reconhecimento a contratação do Dr. George Forbes Mann, o qual havia sido funcionário do Laboratório Wellcome da Inglaterra e consultor, em vacinas virais, de organizações internacionais como OMS e IDRC (International Development Research Center – Canadá). No período em que esteve em Bio-Manguinhos (1992 a 1999) contribuiu de forma valiosa, não só com seu trabalho na área

de vacinas virais, como na orientação de profissionais de produção e P&D. É também nessa época que Bio-Manguinhos inicia atividades de tecnologia em vacinas recombinantes.

O próximo incremento em pessoal do DEDT é observado em 1999 (mais de 50% em relação a 1995), decorrente não só do concurso público ocorrido em fins de 1998, mas também com a implantação do Novo Modelo de Gestão, em que Bio-Manguinhos passa a dispor de mais recursos financeiros e condições de investimento em P&D, não só no custeio das atividades como na incorporação de pessoal. Nesse ano, o DEDT passa a contar com 58 funcionários, predominando o nível superior em relação ao nível médio, representando 14% da força de trabalho da Unidade, nível percentual que vem praticamente se mantendo até os dias de hoje.

**QUADRO 12**  
**RECURSOS HUMANOS DO DEPARTAMENTO DE DESENVOLVIMENTO**  
**TECNOLÓGICO DE BIO-MANGUINHOS/FIOCRUZ.**

Ano	Total de funcionários Bio-Manguinhos	Total de funcionários DEDT			
		Nível Médio	Nível Superior	Total	
				Nº	%
1992	250	03	08	11	4,4
1995	362	09	16	25	6,9
1999	411	18	40	58	14,1
2000	480	12	51	63	13,1
2001	522	19	55	74	14,2
2002	560	18	55	73	13,0
2003	572	16	55	71	12,4

Fonte: DRH/Bio-Manguinhos

Nos últimos anos, a política de recursos humanos de Bio-Manguinhos tem tido enfoque acentuado na qualificação de seu pessoal como um todo, e na área de P&D em vacinas conta hoje com 15 doutores e 16 mestres, representando 56% do pessoal de nível superior do DEDT com pós-graduação (Quadro 13).

**QUADRO 13**  
**QUALIFICAÇÃO DOS RECURSOS HUMANOS DO DEPARTAMENTO DE**  
**DESENVOLVIMENTO TECNOLÓGICO DE BIO-MANGUINHOS/FIOCRUZ.**

Ano	Total de funcionários de Nível Superior	Total de funcionários com Pós-Graduação					
		Mestrado		Doutorado		Total	
		Nº	%	Nº	%	Nº	%
1992	08	01	12,5	01	12,5	02	25,0
1995	16	03	18,8	02	12,5	05	31,3
1999	40	12	30,0	08	20,0	20	50,0
2000	51	12	23,5	10	19,6	22	43,1
2001	55	15	27,3	11	20,0	26	47,3
2002	55	17	30,9	12	21,8	29	52,7
2003	55	16	29,1	15	27,3	31	56,4

Fonte: DRH /Bio-Manguinhos

Os dados mostram avanços quantitativos e qualitativos dos recursos humanos do DEDT. Porém um fato marcante é o número de profissionais na área de P&D com vínculo não permanente, o qual já atinge 68% do total e 64% do pessoal de nível superior do DEDT (Quadro 14), seguindo o mesmo perfil dos demais setores de atividade da Unidade.

**QUADRO 14**  
**VÍNCULO EMPREGATÍCIO DOS RECURSOS HUMANOS DO DEPARTAMENTO DE**  
**DESENVOLVIMENTO TECNOLÓGICO DE BIO-MANGUINHOS/ FIOCRUZ.**

Ano	Nível Médio					Nível Superior					Total Geral				
	Servidor		Outros		Total	Servidor		Outro*		Total	Servidor		Outros*		Total
	Nº	%	Nº	%		Nº	%	Nº	%		Nº	%	Nº	%	
1992	08	100	0	0	08	03	100	0	0	03	11	100	0	0	11
1995	03	33	06	67	09	09	56	07	44	16	12	48	13	52	25
1999	08	44	10	56	18	13	32	27	68	40	21	36	37	64	58
2000	02	17	10	83	12	17	33	34	67	51	19	30	44	70	63
2001	05	26	14	74	19	19	35	36	65	55	24	32	50	68	74
2002	03	17	15	83	18	23	42	32	58	55	26	36	47	64	73
2003	03	19	13	81	16	20	36	35	64	55	23	32	48	68	71

Fonte: DRH /Bio-Manguinhos

\* Funcionários terceirizados ou bolsistas

O quadro acima mostra um desequilíbrio dos vínculos empregatícios gerando uma situação de risco por se tratar de uma das áreas mais estratégicas, geradora de conhecimento e tecnologia, o que constitui a maior vantagem competitiva para o desenvolvimento da instituição.

### **B.3 – Infra-estrutura de P&D**

Considerando-se as etapas do processo de desenvolvimento tecnológico de uma vacina apresentadas anteriormente, a infra-estrutura de P&D em vacinas, vai além do Departamento de Desenvolvimento Tecnológico de Bio-Manguinhos –DEDT. Constitui-se em um de seus pontos fortes e vantagem competitiva para as atividades de P&D, o fato de Bio-Manguinhos ser uma Unidade Técnica da FIOCRUZ, e estar inserido em uma instituição complexa com um vasto campo propício para a descoberta de processos e produtos candidatos ao desenvolvimento tecnológico, através de suas Unidades de pesquisa como o IOC, os quatro centros regionais localizados em Manaus (CPqL&MD), Recife (CPqAM), Salvador (CPqGM), Belo-Horizonte (CPqRR) e o recente Instituto de Biologia Molecular do Paraná (IBMP).

Nas etapas de pré-desenvolvimento e estudos pré-clínicos, o DEDT/ Bio-Manguinhos conta com uma estrutura física de laboratórios equipados que possibilitam, ao nível de bancada, estudar procedimentos de cultura, extração, purificação, caracterização de antígenos, definição dos parâmetros de escalonamento, etc. Os laboratórios do DEDT estão hoje estruturados por plataformas tecnológicas em dois prédios. No Pavilhão Rockefeller, 3º andar e anexo, localizam-se respectivamente os Laboratórios de: Tecnologia Bacteriana, com cerca de 250 m<sup>2</sup> e Tecnologia Imunológica, com cerca de 50 m<sup>2</sup>. No 4º andar do Pavilhão Rocha Lima estão localizados os Laboratórios de: Tecnologia Viroológica, com cerca de 300 m<sup>2</sup>; Tecnologia Recombinante, com cerca de 200 m<sup>2</sup>; Tecnologia em Anticorpos Monoclonais com cerca de 50 m<sup>2</sup> e um laboratório de segurança P3, o qual está sendo reformado para servir de uso comum aos diversos projetos desenvolvidos por Bio-Manguinhos, tanto na área de vacinas quanto de reativos para diagnóstico. Além desta estrutura, Bio-Manguinhos tem hoje bem estruturada e consolidada a atividade de produção e controle de qualidade de vacinas, estrutura esta que o DEDT vem contando, como o Departamento de Garantia da Qualidade, que através de auditorias internas em todas as áreas de Bio-Manguinhos, inclusive no DEDT, difunde na Unidade a cultura de organização da documentação dos processos em atendimento as Boas Práticas de



Laboratório e Boas Práticas de Fabricação, adoção de Procedimentos Operacionais Padronizados (POP's) e realiza, através do Laboratório de Metrologia e Validação, a calibração e validação de instrumentos e equipamentos. Para a realização de uma série de testes físico-químicos, microbiológicos e biológicos, conta com a estrutura do Departamento de Controle de Qualidade. Os testes pré-clínicos em animais de laboratório vêm sendo realizados no Laboratório de Experimentação Animal e em articulação com outras Unidades da FIOCRUZ, como o CECAL e o IPEC, são realizadas as provas bioquímicas e dosagens enzimáticas nos soros dos animais utilizados nos estudos. Existe também um laboratório de segurança, talvez o único no país, destinado à experimentação em primatas não humanos, Laboratório de Neurovirulência.

Na etapa de P&D clínica, a FIOCRUZ conta com dois institutos de pesquisa, com toda a infra-estrutura hospitalar e ambulatorial, o Instituto Fernandes Figueiras - IFF e o Instituto de Pesquisa Evandro Chagas -IPEC. Adicionalmente, a Escola Nacional de Saúde Pública - ENSP, mantém um Centro de Saúde, Escola Germano Sinval Faria, com atendimento ambulatorial e posto de vacinação. Outro fato importantíssimo é a capacitação que vem sendo desenvolvida pela ENSP em estudos clínicos, através do Departamento de Epidemiologia Esta capacitação vai desde a elaboração dos protocolos, organização e realização dos estudos de campo, avaliações estatísticas dos resultados e elaboração dos relatórios. Bio-Manguinhos vem tendo forte interação com este Departamento, através de sua Assessoria Clínica, criada em 1998, com o objetivo de responder a questões do ponto de vista clínico e acompanhar as possíveis reações adversas temporalmente associadas a vacinas, e coordenar os estudos clínicos demandados pelas vacinas que produz e desenvolve. Esta Assessoria vem trabalhando de forma articulada com a ENSP, o Programa Nacional de Imunizações/SVS/MS, Secretarias de Saúde e uma série de outras instituições. Da cooperação mais recente, destacam-se o Estudo de soroconversão com formulações da vacina Biken CAM-70 contra o Sarampo e o Estudo de imunogenicidade e reatogenicidade da vacina contra a Febre Amarela produzida a partir de diferentes lotes semente, vacinas estas produzidas por Bio-Manguinhos. Foram estudos clínicos vultuosos, em especial o último que contribuiu de forma importante com a viabilização da continuidade da produção da vacina contra a Febre Amarela, mantendo a posição da FIOCRUZ como líder mundial na produção desta vacina.

Esta é uma área em que o país ainda é muito carente, sendo a FIOCRUZ uma das poucas instituições que vem criando capacitação. Os estudos clínicos, controlados, vem sendo realizados no país por indústrias farmacêuticas multinacionais, cuja estrutura e expertise em P&D clínico, como o desenho dos protocolos e avaliação dos resultados, normalmente é mantida nas matrizes, dando-se localmente apenas a operacionalização dos estudos. Também, em virtude dos atrativos do país para este tipo de atividade em função de sua grande população, começam a surgir firmas privadas ou organizações de pesquisa por contrato, as chamadas CROs (“contract research organizations”), especializadas na realização de estudos clínicos (Folha de São Paulo, 2001), cuja atuação, muitas das vezes, pode ser mais sob a ótica econômica e lucrativa do que propriamente com o objetivo do alcance de novos insumos para a população. O voluntariado, para participação de um estudo clínico, especialmente na área de medicamentos, muitas vezes é fruto da relação de confiança médico paciente. Nos Estados Unidos, este segmento do mercado da biomedicina, torna-se uma fonte potencial de ganhos com remuneração por voluntário engajado no estudo. Segundo Camargo (2001), em 1990 o número de médicos envolvidos em estudos clínicos era de 3.513, subindo para 11.588 em 1995.

No Brasil, a ANVISA inicia um controle mais rigoroso da atuação dessas empresas, através do estabelecimento de resoluções que definem e regulamentam as responsabilidades da Organização Representativa para Pesquisa Clínica (ORPC) e do patrocinador do estudo e, regularização do Sistema de Notificação de Eventos Adversos de produtos que estão sob investigação clínica (ANVISA, 2004).

A etapa de escalonamento do produto, determinação de rendimentos e parâmetros que determinam a viabilidade econômica e tecnológica, e preparo dos lotes experimentais para estudos clínicos em seres humanos, deve ser realizada em instalações que atendam aos procedimentos e normas de BPF que preconizam instalações dotadas de áreas bio-limpas, com fluxos de pessoal, materiais e produtos bem definidos e sem cruzamentos, com controle e a validação de todas as operações, a utilização de insumos com certificado de qualidade, a validação dos equipamentos e instalações, adoção de Procedimentos Operacionais Padronizados (POP’s), objetivando um produto de alta qualidade, com segurança de aplicação em seres humanos.

Uma planta com estas características é uma lacuna no processo de P&D de vacinas. Vários projetos de P&D de Bio-Manguinhos ficaram meses parados aguardando intervalos longos na produção de vacinas para utilizar as instalações laboratoriais com este propósito. O laboratório de produção da vacina contra o Sarampo interrompeu diversas vezes suas atividades pelo período de 3 a 4 meses para a produção de lotes experimentais de vacina contra a Febre Amarela em cultivo de células. O exemplo mais recente é o projeto de desenvolvimento da vacina contra a *N. meningitidis* sorogrupo B. Por se tratar de prioridade da Unidade, a produção da vacina contra a *N. meningitidis* sorogrupos A/C está interrompida há mais de um ano e as instalações dedicadas a este projeto, aonde vem atuando o grupo de P&D em conjunto com o grupo de produção, visando o estabelecimento dos parâmetros necessários e produção dos lotes para estudo clínico.

Esta lacuna foi identificada e vem sendo amplamente discutida em Bio-Manguinhos e na FIOCRUZ. Avaliações exploratórias realizadas pela Organização Mundial da Saúde em diversos países, com a finalidade de levantar a capacidade de desenvolvimento de produto, identificaram que não existe no país esta infra-estrutura requerida. Reconhecendo este fato, o IV Congresso Interno da FIOCRUZ realizado em 2002, cuja tônica foi o Desenvolvimento Tecnológico, aprovou a implantação de uma Planta de Protótipos, a qual será detalhadamente discutida no capítulo IV desta dissertação.

#### **B.4 – Gestão de P&D em vacinas**

O DEDT hoje está organizado por plataforma tecnológica – tecnologia bacteriana, tecnologia virológica, tecnologia recombinante e tecnologia imunológica, diferente da estrutura matricial adotada pela Empresa apresentada no Capítulo II. Este tipo de organização, aliado ao fato dos laboratórios estarem localizados em diferentes edifícios, não tem favorecido a integração do departamento, levando por vezes à duplicidade de esforços, recursos humanos e equipamentos (entrevista grupo de tecnologia).

Há consenso por parte do grupo de tecnologia quanto à necessidade de se buscar uma nova forma de organização do departamento que proporcione uma maior integração, porém não há consenso quanto ao modelo que poderia ser adotado.

Segundo Kruglianskas (1989), a administração por projetos tem se mostrado uma boa alternativa, especialmente quando se trata de projetos que requerem a participação de elementos de diferentes unidades organizacionais ou até mesmo de organizações externas; os objetivos são considerados importantes pela organização e o sucesso do mesmo tem um impacto importante nas metas e objetivos da instituição. Em instituições de ensino, pesquisa e desenvolvimento, bem como em uma indústria, a gestão por projetos é altamente interativa, tornando-se indispensável uma gestão com visão sistêmica global e integrada, levando em consideração a elaboração, a negociação, e o desenvolvimento dos elementos que compõem o projeto, desde utilização de instrumentos institucionais, recursos humanos e materiais (Lima et al., 2000).

Já outros autores como Turner et al (1998) e Larson & Gobeli, (1987), consideram estrutura matricial um balanço perfeito entre foco no projeto e excelência técnica. No entanto esta perfeição pode ignorar que as pessoas são a organização e a estrutura pode facilitar ou inibir esforços das pessoas dentro dela. Para a elaboração de uma estrutura organizacional devem ser consideradas as pessoas, a cultura organizacional, influências ambientais e a natureza do trabalho (Rocha Jr. et al., 2000).

Roussel et al (1992), consideram que raramente há uma maneira definitiva “ótima” de estruturar P&D. A estrutura deve contrabalançar interesses e objetivos parcialmente conflitantes. Deve maximizar a capacidade de resposta, fornecer uma massa crítica de recursos humanos e de capital, permitir o adequado controle, flexibilidade e garantir a execução dos novos projetos bem como aqueles em desenvolvimento.

Por um outro lado, “a estrutura organizacional fornece tão somente um esquema para a realização dos trabalhos, não podendo garantir o sucesso de uma organização” (Sbragia 1978, apud Rocha Jr., 2000).

### **Parcerias em P&D**

Apesar do potencial da FIOCRUZ, com Unidades cuja atuação vai desde a pesquisa básica à comercialização de insumos para a saúde, sempre foi um pouco fragmentada, com cada Unidade olhando apenas para suas próprias especificidades. Na FIOCRUZ e por conseqüência em Bio-Manguinhos, as parcerias que se estabeleceram têm sido mais em decorrência de iniciativas individuais dos profissionais, que em

virtude de necessidades de momento agruparam-se em torno de um objetivo específico e pontual (entrevista grupo de tecnologia). Atualmente a instituição está tomando consciência de sua potencialidade e induzindo a interação através do estabelecimento de programas horizontais, como por exemplo, o PDTIS. Esta interação tende a se intensificar cada vez mais.

Da mesma forma, Bio-Manguinhos vem buscando alavancar o desenvolvimento tecnológico com o estabelecimento mais formal de parcerias, selecionando-as à luz do preenchimento de suas lacunas internas e avaliação da capacidade do parceiro, não só na geração de conhecimento, mas principalmente na capacidade real de gerar produto.

### **Gerenciamento de Projetos**

O desenvolvimento de novos produtos, a incorporação de novas tecnologias, a realização de pesquisas para vigilância ativa sobre produtos já disponibilizados à população brasileira ou mesmo programas motivacionais internos constituem projetos – com objetivos específicos e singulares, cronogramas e orçamentos – que Bio-Manguinhos busca implementar dentro do escopo de seu Planejamento Estratégico.

Em 2002, Bio-Manguinhos criou a Gerência de Projetos com o objetivo de identificar novas oportunidades e sistematizar o acompanhamento de projetos, implementando um caráter mais gerencial ao seu programa de P&D, tanto na área de vacinas quanto na área de reativos para diagnóstico. Esta assessoria, em articulação com a Assessoria de Planejamento Organizacional e as áreas de desenvolvimento tecnológico vem se constituindo em um Escritório de Projetos (Sandburg, 2003). É constituída por uma equipe que vem introduzindo conceitos básicos de gerenciamento e utilizando o Project Management Body of Knowledge (PMBOK), do *Project Management Institute* – PMI, que possibilita organizar os projetos dentro do contexto de integração das diversas equipes envolvidas, escopo, custos, recursos humanos, riscos, comunicação, qualidade e prazo, objetivando planejar, acompanhar, apoiar e avaliar, com ampla participação de todos os envolvidos, os projetos de acordo com as seguintes atividades principais:

- seleção dos projetos prioritários a partir dos critérios pré-definidos;
- registro institucional dos projetos;
- elaboração do planejamento dos projetos, incluindo cronograma físico-financeiro;

- acompanhamento dos projetos através de análises periódicas de viabilidade técnico-econômica, identificando os pontos críticos e garantindo o desenvolvimento dentro da regulamentação específica para cada produto;
- elaboração de dossiês técnicos padronizados visando o registro dos produtos;
- gestão das parcerias envolvidas nos projetos; e
- captação de recursos externos para financiamento de projetos prioritários.

Como ferramenta de apoio a este trabalho foi adotado o “MS Project”, “software” utilizado para planejar, programar e acompanhar a execução de projetos, permitindo o controle de custo e cronograma de execução.

Os projetos de P&D estão organizados gerencialmente de acordo com o estágio em que se encontram e o avanço em direção às suas metas, e neste âmbito, são absolutamente gerenciados por resultados. Neste contexto, os projetos inserem-se em quatro fases – preparação, estruturação, desenvolvimento e encerramento - determinadas a partir da cadeia de definições de atividades que originam a pesquisa, e a finalizam em um produto para o mercado. As fases exigem um gerenciamento específico, dentro de um controle institucional, que objetiva a finalização pragmática do projeto (entrevista grupo de gestão).

### **Segurança da informação e propriedade intelectual**

As questões de Propriedade Intelectual são coordenadas e tratados em toda a instituição pela Coordenação de Gestão Tecnológica – GESTEC, estabelecida no final da década de 80 e vinculada à Presidência da FIOCRUZ.

As principais atividades da GESTEC são: monitoramento da capacitação tecnológica da FIOCRUZ, através do levantamento sistematizado das atividades de pesquisa, visando identificar projetos com potencial de desenvolvimento e geração de produtos e processos passíveis de utilização pelo setor produtivo/ industrial; propriedade intelectual fornecendo orientação quanto à proteção legal compatível com a natureza científica, industrial, literária ou artística e assessorando os profissionais da instituição para que o resultado da pesquisa seja protegido pela Legislação de Propriedade Industrial, no país e no exterior, bem como nos processos, contratos e parcerias tecnológicas.

Apesar da atuação da GESTEC, o controle da informação ainda é muito dificultado em virtude do viés cultural da instituição, voltado para a pesquisa básica e alimentado pelo sistema de avaliação da pesquisa. Há o entendimento de quanto mais publicações e colaboradores o pesquisador tiver dentro e fora da instituição, mais respeitado ele é como pesquisador (entrevista grupo de tecnologia). Esta linha de raciocínio, não se aplica a desenvolvimento tecnológico, podendo, por vezes impedir a geração de uma patente para a instituição ou impedir a instituição de incorporar um produto em virtude da proteção prévia por terceiros.

Por se tratar de fator crítico não só para o desenvolvimento tecnológico, como para todas as demais atividades tecnológicas, Bio-Manguinhos está adotando medidas como:

- assinatura de acordo de confidencialidade por todos os funcionários (com vínculo permanente e não permanente), estagiários e parceiros de projetos e;
- controle da divulgação de informações em congressos, publicações, etc., a qual deve ser previamente aprovada pela Direção da Unidade.

### **Alocação de recursos de P&D**

A alocação de recursos nos projetos de P&D vem ao longo dos anos ocorrendo de forma praticamente horizontal, havendo apenas intensificação de recursos naqueles projetos que buscavam a solução imediata de algum problema da produção de vacinas. Atualmente, já se observa uma certa prioridade, porém, em função da necessidade da otimização dos recursos disponíveis, é premente estreitar cada vez mais o foco do programa de P&D.

Na literatura são descritos vários métodos hoje empregados para a priorização de projetos, que variam de abordagens intuitivas a técnicas quantitativas sofisticadas (Gee, 1991 apud Moraes Filho, & Weinberg, 2000). Mesmo sem a adoção de nenhum modelo de classificação mais específico, a Gerência de Projetos, estabeleceu uma primeira ordenação dos projetos, de acordo com os seguintes critérios:

- demanda do Ministério da Saúde;
- existência ou não de alternativa tecnológica para controle e/ ou erradicação de doença;
- avanço técnico;
- projeção tecnológica;

- viabilidade técnica e econômica; e
- capacidade de execução e gerenciamento.

Como resultado desta ordenação, com o preenchimento do maior número dos critérios acima citados, os 26 projetos de P&D em vacinas estão assim priorizados: Prioridade I – 6 projetos; Prioridade II – 3 projetos; Prioridade III – 4 projetos; e Prioridade IV – 13 projetos.

Os recursos que historicamente Bio-Manguinhos vem tendo possibilidade de aplicação diretamente no DEDT (Quadro 15), são extremamente baixos perante a necessidade, pois o desenvolvimento tecnológico de vacinas é caracterizado por um processo longo e de altíssimo custo.

**QUADRO 15**  
**GASTOS DIRETOS DE BIO-MANGUINHOS COM O DEDT**

Ano	Orçamento Global (R\$1 mil)	Gastos em P&D <sup>a</sup> (R\$1 mil)	
		Valor	Gastos /Orçamento %
1997	20.606	1.327	6,44
1998	27.064	1.516	5,60
1999	76.591	1.718	2,24
2000	103.543	2.692	2,60
2001	129.479	3.812	2,94
2002	197.203	3.023	1,53
2003	208.698	3.314	1,60

Fonte: DEFI/Bio-Manguinhos

<sup>a</sup> gastos diretos com o DEDT, incluindo pessoal. Não inclui as Cartas Compromisso.

O quadro acima mostra que apesar dos valores absolutos de investimento serem crescentes, há uma redução percentual desses valores em relação ao orçamento global da Unidade. Este fato é em decorrência da insuficiência de recursos oriundos do Tesouro Nacional e do alto custo dos insumos utilizados para a produção de vacinas, principalmente aquelas que ainda demandam a importação de “bulk”. Com o início da produção local de bulk para a vacina contra *H. influenzae* tipo b, Bio-Manguinhos espera, a partir de 2005, intensificar cada vez mais os investimentos em P&D e tem



como meta em três anos alcançar índices na ordem de 5% do seu orçamento global (entrevista grupo de gestão).

Ainda que esta meta seja alcançada, ao compararmos os investimentos realizados pela Empresa apresentada no capítulo II, que para cerca de 30 projetos prioritários investiu em 2002 US\$ 480 milhões, torna-se evidente a necessidade de maiores investimentos dentro de uma estratégia diferenciada dos países desenvolvidos, maior foco do programa de P&D de Bio-Manguinhos e do PDTIS, priorizando e centrando o máximo de esforços naqueles projetos selecionados de acordo com as prioridades e estratégias específicas para o país e que estão em estágio mais avançado, com viabilidade técnico econômica, ou que tratem da busca de produtos destinados à prevenção de doenças órfãs. Somente desta forma poderá ser vislumbrada a obtenção de novos produtos licenciados a médio prazo.

### **Critérios para a seleção de projetos**

Até há pouco tempo, a seleção de projetos tinha um componente individual muito forte, e o esforço individual é que norteava o desenvolvimento desses projetos (entrevista grupo de gestão).

Em sintonia com a tendência mundial de renovação cada vez mais acelerada no campo do conhecimento, e com a necessidade crescente de novas tecnologias aplicadas a imunobiológicos no campo da saúde pública, Bio-Manguinhos vem buscando focar seu programa de P&D na permanente melhoria de seus produtos e processos, e na introdução de novos produtos, tendo como referência:

- o quadro epidemiológico do país;
- as demandas do PNI/SVS/MS;
- a viabilidade tecnológica e econômica;
- domínio de novas tecnologias visando produtos mais eficazes e menos reatogênicos, fatores críticos para as campanhas de vacinação do Ministério da Saúde.
- colocação de seus excedentes de produção em novos mercados públicos e/ou privados, diversificando sua clientela e dependência de seu praticamente único cliente, o Ministério da Saúde, evitando assim descontinuidade no fluxo de recursos financeiros e buscando consolidar a auto-sustentabilidade das atividades de produção.

## **Avaliação técnica e gerencial dos projetos**

A avaliação de projetos tem sido, via de regra, feita pelos próprios pesquisadores que ao analisarem os resultados, decidem pela continuidade ou sua conclusão com a publicação de artigos científicos, não só pela relevância do conhecimento alcançado, como também para preenchimento dos indicadores de pesquisa. Os projetos de P&D, com objetivos mais focados no melhoramento de um produto ou processo, foram concluídos com a incorporação dos resultados aos processos de produção. Não tem havido na FIOCRUZ, nem na área de pesquisa e nem na área de P&D, nenhuma iniciativa no sentido de avaliação sistemática de projetos, visando sua continuidade ou interrupção (entrevista grupo de tecnologia).

A inovação tecnológica de vacinas é, por definição, uma atividade de longa duração e vultuosos investimentos de alto risco. Nem todos os projetos estão destinados ao sucesso. A complexidade do processo, envolvendo diferentes etapas interdependentes, equipes multidisciplinares e diferenciadas, e o atendimento aos requerimentos de regulação, que nos últimos tempos têm se tornado mais exigentes, traz riscos e custos adicionais. Invariavelmente, o gerenciamento, o monitoramento e a avaliação constante, aumentam as chances de sucesso.

Neste sentido, Bio-Manguinhos, através de sua Assessoria de Gerência de Projetos, e a formação de comitês “Ad Hoc”, está implementando a avaliação sistemática dos resultados e viabilidade técnico econômica de projetos.

## **C – Comentários adicionais**

Nas primeiras décadas do século passado, de 1900 a 1930, a produção científica, o desenvolvimento tecnológico e produção de soros e vacinas pelo Instituto Soroterápico Federal, posteriormente Instituto Oswaldo Cruz, foram bastante profícuos. Tinha foco na solução dos problemas de saúde pública, mesmo como instituição pública era dotado de flexibilidade e autonomia administrativa e financeira. Utilizava práticas de gestão contemporâneas que influenciaram sobremaneira o desenvolvimento e sucesso das instituições, podendo ser considerado, dentro do contexto da época, altamente inovador no modelo de gestão. Porém, por diversas questões de contexto

político, situação econômica do país e problemas de gestão nos anos que se seguem, levam à perda da capacidade institucional de inovar, especialmente na área de vacinas.

Bio-Manguinhos, criado em 1976, vem ao longo de seus 28 anos acumulando capacidade tecnológica nas atividades de produção e, sobretudo em desenvolvimento tecnológico, o que lhe permitiu introduzir uma série de melhoramentos e aperfeiçoamentos em seus produtos e processos, bem como estabelecendo as bases necessárias para a absorção de novas tecnologias.

É notório o avanço alcançado pela instituição na área de vacinas. Bio-Manguinhos, porém, tem ainda se deparado com dificuldades para avançar especificamente nas atividades de desenvolvimento tecnológico. Mantidas as devidas proporções e considerado o arcabouço jurídico organizacional da FIOCRUZ, ao confrontar as práticas de gestão que vem sendo adotadas na instituição, com aquelas praticadas pela Empresa, apresentada no capítulo II, destacam-se diferenças que podem ser considerados determinantes para a evolução e eficácia das atividades de P&D.

- a) A Empresa é uma organização privada, de fins lucrativos com todas as prerrogativas de flexibilidade e autonomia, dirigentes profissionais e processo decisório ágil e tem na gestão de P&D sua principal estratégia e fator crítico de sucesso para a obtenção de lucro. A FIOCRUZ atua dentro de um modelo jurídico organizacional de Fundação Pública de Direito Público, o qual lhe impõe limites legais e gerenciais que afetam, de forma diferenciada, a consecução dos objetivos de Saúde Pública de cada uma das suas unidades. Bio-Manguinhos, em especial, tem sua dinâmica gerencial fortemente afetada pelo conjunto normativo e legal peculiar às instituições da administração direta (lei de licitações, RJU, normas de execução financeira e orçamentária entre outras). Este aparato legal gera permanentemente uma forte tensão onde, de um lado estão as obrigações legais e procedimentos burocráticos inerentes ao ambiente público e, do outro, os requerimentos gerenciais de competitividade de uma indústria, inserida em contexto de densa tecnologia. Ainda que em todos os fóruns de decisão e discussão internos e externos sejam reforçados o objetivo e caráter público de Bio-Manguinhos, é notório e consensual que o modelo jurídico/organizacional disponível se exauriu completamente e hoje se constitui

senão no maior, pelo menos no mais concreto obstáculo ao desenvolvimento institucional da unidade.

Os novos paradigmas de competitividade na área biotecnológica observados mundialmente, da fragilidade da indústria farmacêutica nacional, em especial na área de vacinas, onde não tem sido identificado o interesse e a participação do setor privado, e cujo papel de atendimento à demanda encontra-se na área estatal, justificam e é estratégica para o país, a busca pela FIOCRUZ de políticas e instrumentos modernos de flexibilidade administrativa e práticas de gestão – compras, pessoal, etc. - dentro de um contexto de modernização de instituições públicas de C&T, ganhando agilidade e legitimando desta forma o caráter público e estratégico de Bio-Manguinhos/FIOCRUZ.

- b) Os recursos disponíveis para investimento em P&D, são aquém dos requeridos para este tipo de atividade, especialmente em se tratando de vacinas que demandam somas vultuosas e é investimento de alto risco; a cultura institucional é fortemente acadêmica, utilizando-se predominantemente indicadores de produtividade de pesquisa básica, como número de publicações. Apesar da valorização que atualmente vem sendo atribuída à geração de patentes, ainda há desconhecimento do que é e como se faz a inovação tecnológica; a alocação dos recursos disponíveis é realizada com baixos, prioridade e foco em produto. A empresa realiza investimentos elevados, possui cultura competitiva, com extrema preocupação na proteção do conhecimento, alta capacidade crítica na gestão do portfólio de projetos, com avaliação constante, acentuada priorização na alocação dos recursos de P&D, com foco no alcance de novos produtos.
  
- c) A baixa interação institucional ocorre mais em virtude do interesse individual dos profissionais, que pontualmente se agrupam em torno de um objetivo comum, do que de uma política ou programa institucional, ou seja, tem sido predominante na instituição o modo 1 de geração do conhecimento, encontrando-se numa fase de transição para o modo 2. Já a empresa, adota uma estrutura matricial, tendo há mais de 10 anos parcerias com universidades, institutos de pesquisa e empresas de biotecnologia, estabelecidas, sempre com vistas ao alcance de produto.

A FIOCRUZ, premida pelas transformações que vêm ocorrendo a nível mundial e que implicam na reorganização da ciência dentro de um contexto de maior aplicabilidade e multidisciplinaridade e pela necessidade de fortalecer o desenvolvimento tecnológico de insumos para a saúde, está tomando consciência de sua potencialidade e induzindo a interação através do estabelecimento de programas horizontais, como por exemplo, o PDTIS, buscando a adequação de sua infra-estrutura de P&D com a criação de um Centro de Desenvolvimento Tecnológico - CDTS - e capacitação de recursos humanos na área de gestão com o estabelecimento de mestrado profissional.

Da mesma forma, Bio-Manguinhos, semelhante à organização e práticas de gestão adotadas pela Empresa, apresentada no Capítulo II, vem implementando ações para adequação de seu programa de P&D, como a implantação de uma assessoria clínica; estabelecimento de parcerias formais com unidades da própria FIOCRUZ e outras instituições; criação de uma gerência de projetos com vistas à organização, acompanhamento e avaliação de projetos; discussão de uma estrutura matricial para departamento de desenvolvimento tecnológico em articulação constante com o planejamento estratégico; e adequação de sua infra-estrutura de P&D.

Apesar de existir em Bio-Manguinhos e na FIOCRUZ razoável infra-estrutura e competências de desenvolvimento tecnológico em vacinas, ainda aquém da necessidade, é fundamental o preenchimento de lacunas que efetivamente possibilitem o alcance de novos produtos de acordo com a legislação sanitária atual que regulamenta seu licenciamento. Na interface entre o desenvolvimento tecnológico e a produção destaca-se uma Planta de Protótipos, destinada ao escalonamento de produtos, a produção de lotes semente e dos lotes experimentais para estudos clínicos, dentro das normas de Boas Práticas de Laboratório (BPL) e Boas Práticas de Fabricação (BPF) e cujo projeto arquitetônico está em fase final de elaboração por Bio-Manguinhos.

No próximo capítulo apresentamos os conceitos, a concepção do projeto e uma proposta de operação e gestão para esta nova Planta de Protótipos.

## CAPÍTULO IV

### A PLANTA DE PROTÓTIPOS

A proposta de operação e gestão para a Planta de Protótipos, apresentada neste capítulo, leva em consideração as práticas de gestão adotadas pela “Empresa” apresentada no capítulo II, algumas das quais já em implementação em Bio-Manguinhos, dentro do contexto e de um arranjo institucional, focado no desenvolvimento tecnológico de produtos.

#### **1 - Apresentação**

O projeto de desenvolvimento institucional da FIOCRUZ, abrangendo suas diferentes Unidades Técnico-Científicas e Administrativas, volta-se hoje para a realização de todo o potencial de atuação da Instituição nos campos de pesquisa, do ensino, do desenvolvimento tecnológico aplicado à produção.

A FIOCRUZ tradicionalmente investe de forma intensiva e regular nas atividades de pesquisa, buscando acumular conhecimentos e informações, tendo obtido resultados científicos e tecnológicos importantes.

A presença de atividades de produção no interior da FIOCRUZ demonstra a importância da participação de instituições públicas em toda a cadeia de inovação. O Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos /Bio-Manguinhos é um dos principais centros de produção e desenvolvimento tecnológico em imunobiológicos da América do Sul. Com seu parque industrial e laboratórios, tem participado do esforço nacional em direção da auto-suficiência na produção de vacinas e reagentes para diagnóstico atendendo aos programas formulados pelo Ministério da Saúde e assumindo um papel estratégico de inovação tecnológica.

O processo de Desenvolvimento Tecnológico e Inovação é um componente da cadeia de CT&I com uma cultura, processos de trabalho e equipes específicos e que demanda arranjos organizacionais apropriados para suas finalidades. Há necessidade de definição prévia de produtos almejados para os quais o tempo de maturação, taxa de risco e investimento são elevados. FIOCRUZ (2002).

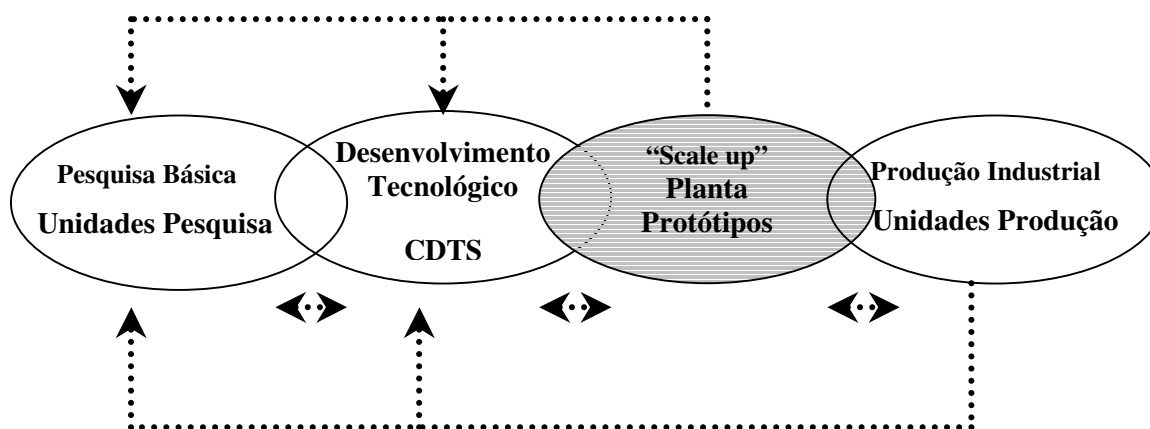
A capacitação tecnológica da FIOCRUZ ainda demanda uma maior aproximação entre unidades de produção e unidades técnico-científicas e de apoio, que poderia vir a ocorrer com a definição de programas comuns promovendo esta interface, e com a introdução de indicadores de produtividade mais efetivos ao desenvolvimento tecnológico. Neste sentido, a FIOCRUZ elegeu algumas prioridades centrais, dentre elas, o estabelecimento de programas horizontais de P&D, como o PDTIS, com o objetivo de estimular esta interface entre a pesquisa aplicada e o desenvolvimento tecnológico visando produtos e processos, e complementação de sua infra-estrutura, como a criação do CDTS, ao qual se articula uma Planta de Protótipos (FIOCRUZ , 2002).

No processo de desenvolvimento tecnológico, é essencial a existência de uma Planta de Protótipos, cujas instalações laboratoriais, equipamentos, procedimentos, infra-estrutura cumpram com as normas de Boas Práticas de Laboratório (BPL) e Boas Práticas de fabricação (BPF), para se desenvolver etapas de escalonamento, estudos de parâmetros de produção, busca de rendimentos maiores, e obter produtos experimentais com as características exigidas para uso clínico em seres humanos.

Não existe no país nenhuma planta com padrões de engenharia, adequada às Boas Práticas de Laboratório-BPL e Boas Práticas de Fabricação-BPF de acordo com os requerimentos de órgãos governamentais tais como Agência Nacional de Vigilância Sanitária-ANVISA /MS e órgãos internacionais como Organização Mundial da Saúde-OMS, constituindo-se em um ponto de estrangulamento. Existem vários projetos de pesquisa de novas vacinas e bio-fármacos no país, enfrentando dificuldades técnicas e operacionais para chegar a um produto experimental para uso clínico, devido à inexistência de uma planta com essas características.

Com esta construção, a cadeia de inovação tecnológica, na FIOCRUZ, estará representada de forma prática na interação das Unidades de Pesquisa com o CDTS, a Planta de Protótipos e as Unidades de Produção conforme diagrama a seguir:

**FIGURA 04**  
**DIAGRAMA DA CADEIA DE INOVAÇÃO TECNOLÓGICA NA FIOCRUZ**



Fonte: Adaptado de FIOCRUZ 2002.

A figura 05 acima, mostra a complexidade do processo de PD&I em vacinas, com importante interface entre as diversas etapas, onde muitas vezes, é necessário retornar à etapa anterior para realização de novos estudos em virtude de resultados insatisfatórios quando se aumenta a escala do experimento, ou até mesmo quando o mercado ou a sociedade demandam o aprimoramento ou substituição de determinado produto.

Segundo as Resoluções do IV Congresso Interno da FIOCRUZ (FIOCRUZ, 2002), “o CDTS destina-se ao desenvolvimento de produtos prioritários do Plano Estratégico de Desenvolvimento Tecnológico da FIOCRUZ. Estes produtos-candidatos serão submetidos a etapas de processamento experimental, visando determinar e a apurar suas melhores características e a analisar sua segurança, imunogenicidade /reatogenicidade e eficácia - no caso de produtos de uso terapêutico – até a fase de estudos pré-licenciamento”.

De acordo com as etapas de pesquisa e desenvolvimento (capítulo II) e a regulamentação para licenciamento de biológicos (ANVISA, 2002), são necessários estudos clínicos em seres humanos (Fases I, II e III), cujos lotes experimentais para este fim, serão produzidos na Planta de Protótipos, sendo portanto o objetivo, acima descrito, muito vago. Conforme a cadeia de inovação (FIOCRUZ, 2002), o CDTS preenche a interface entre a pesquisa básica e o “scale-up” e produção dos lotes semente e lotes



clínicos, destinando-se portanto ao desenvolvimento - de produtos de uso terapêutico - até a fase imediatamente anterior, qual seja, a conclusão dos estudos pré-clínicos.

Este projeto ainda está em discussão na instituição, mas algumas definições já podem ser tomadas como certas: deverá ter como objetivo a execução de projetos induzidos e orientados pelas demandas nacionais de saúde pública no que diz respeito à produção de insumos para a saúde através do desenvolvimento e incorporação de novas tecnologias, ou seja, a busca de inovação tecnológica. Deve ter foco nas atividades que atualmente são estrangulamento no alcance de novos insumos como imunobiológicos e fármacos e deverá permitir à instituição desenvolver e incorporar tecnologias de ponta utilizadas na área, de forma a manter-se instrumentalmente atualizada, em especial nas áreas de genômica e proteômica.

No CDTS estão previstos laboratórios e equipes multidisciplinares com capacitação e principalmente, cultura de desenvolvimento tecnológico. Essas equipes farão a interface entre as áreas de pesquisa básica e Planta de Protótipos atuando nas áreas de genoma e proteoma, experimentação transgênica, toxicologia, imunologia, análises físico-químicas, bioquímica, farmacologia, diagnóstico molecular, microbiologia e infectórios. Esses laboratórios deverão contar com apoio especializado para elaboração de toda a documentação necessária e exigida para esta fase, tais como: Procedimentos Operacionais Padronizados (POP), protocolos bem definidos para o registro de todas as etapas desenvolvidas e “log books”, de acordo com as Boas Práticas de Laboratório – BPL e Boas Práticas de Experimentação Animal- BPEA. Estes procedimentos baseados nestas normas facilitarão as operações para o escalonamento dos processos na Planta de Protótipos e posteriormente na escala industrial.

Articulada a este centro, a Planta de Protótipos tem como objetivo principal transformar os conhecimentos científicos em produtos, fechando o ciclo do processo de inovação, e atender a demanda nacional de insumos estratégicos para a Saúde – imunobiológicos para uso humanos, reagentes para diagnóstico e bio-fármacos – a partir de produtos candidatos que em etapas experimentais já tenham alcançado, com sucesso, a fase de estudos pré-clínicos. Isto é, além da demonstração de princípio, já tenham demonstrado com dados científicos e tecnológicos a viabilidade e um potencial para se transformar em um produto, com dados de rendimento, estabilidade genética (quando for o caso), reprodutibilidade, repetitividade, estabilidade físico-química e estabilidade

térmica do antígeno /molécula candidata. Nesta Planta serão produzidos os lotes semente e os lotes experimentais para os estudos clínicos. Em se tratando de candidato à vacina, deve, além disso, ser desenvolvido uma gama de documentação científica e laboratorial, necessários para compor um protocolo requerido pelo Comitê de Ética em Pesquisa e pela ANVISA, a qual deverá autorizar os estudos clínicos de fase I, II e III e subsequentes o registro do produto (ANVISA, 1998).

Esta Planta de Protótipos poderá estar disponível não só para operar com projetos oriundos do CDTS, de outros laboratórios da Fiocruz, como de outras instituições do país e do exterior, cuja plataforma tecnológica seja compatível com suas instalações e procedimentos.

## **2 – Conceito e concepção do projeto construtivo**

Considerando-se o objetivo da Planta de Protótipos, o estabelecimento dos parâmetros de produção para a escala industrial, a produção dos lotes semente e lotes experimentais para os estudos clínicos, portanto para a aplicação em seres humanos, os conceitos a serem considerados para este tipo de projeto são os mesmos aplicados a uma planta de produção, a qual requer um planejamento e execução do projeto de acordo com as Boas Práticas de Fabricação para a produção de biológicos (ANVISA, 2003), (WHO, 2002 e 2003). O desenho da planta, seleção e instalação de equipamentos deve, portanto, contemplar o entendimento dos processos tecnológicos a serem desenvolvidos e o impacto regulatório do projeto. Os requerimentos para a produção de biológicos, insumos e bases tecnológicas ( processos fermentativos ou cultivo de células), forma de apresentação do produto (liofilizado, líquido, em frascos ou ampolas), influenciam a concepção e desenho da planta.

O primeiro fator a ser considerado no projeto é o propósito da planta, isto é, se será uma planta dedicada a um determinado produto ou se será multiuso, o que demandará áreas e sistemas de climatização segregados, procedimentos de limpeza e validação a cada troca de produto.

O tamanho da planta será influenciado pelas plataformas tecnológicas que serão empregadas, separação das etapas do processo e condições ambientais para vários objetivos tal como um metabólito secundário de fermentação, cultivo de células, etc. Se

uma planta, seja de produção industrial ou piloto, tiver diversas linhas operando simultaneamente, é requerido um espaço físico separado, incluindo pessoal.

Adicionalmente, o nível de biossegurança requerido, também determinará as características construtivas. O **NB1(nível de biossegurança 1)** requer procedimentos para o trabalho com microorganismos (classe de risco 1) que normalmente não causam doenças em seres humanos ou em animais de laboratório e tem como principais “**recomendações**”: identificação do nível de biossegurança e do microorganismo; laboratório em sala própria, separado de passagens públicas; laboratório separado por antecâmara; janelas vedadas e inquebráveis; acesso controlado e restrito a pessoas autorizadas; paredes, teto, chão lisos e de fácil limpeza, sem juntas, resistentes a desinfetantes; mínimo de móveis e equipamentos no laboratório e de fácil limpeza; portas trancáveis interdependentes; área nas antecâmaras para uniformes de uso no laboratório; áreas separadas para roupas/sapatos de uso no Laboratório. O **NB 2 (nível de biossegurança 2)** requer procedimentos para o trabalho com microorganismos (classe de risco 2) capazes de causar doenças em seres humanos ou em animais de laboratório sem apresentar risco grave aos trabalhadores, comunidade ou ambiente. Agentes não transmissíveis pelo ar. Há tratamento efetivo e medidas preventivas disponíveis. O risco de contaminação é pequeno. O que é recomendado em NB1, neste nível é obrigatório (FIOCRUZ, 1998). Requer a contenção de microorganismos vivos dentro do laboratório, incluindo a de capacidade de contenção caso haja transbordamento de produto em virtude da ruptura de um tanque. O **NB 3 (nível de biossegurança 3)** requer procedimentos para o trabalho com microorganismos (classe de risco 3) que geralmente causam doenças em seres humanos ou em animais, e podem representar risco de disseminação na comunidade, mas usualmente existem medidas de tratamento e prevenção. Exige contenção para impedir a transmissão pelo ar. Para este nível de biossegurança, todos os itens recomendados para o NB1, “**são de presença obrigatória**” ( FIOCRUZ, 1998). O nível 3 requer mais atenção para a segurança tanto do produto quanto do operador e determinadas atividades normalmente são executadas em isoladores ou cabines de biossegurança. Áreas bio-limpas com filtração de ar na entrada e exaustão, sistemas de ar condicionado e gradientes de pressão das salas planejadas para contenção de microorganismos e segurança do produto.

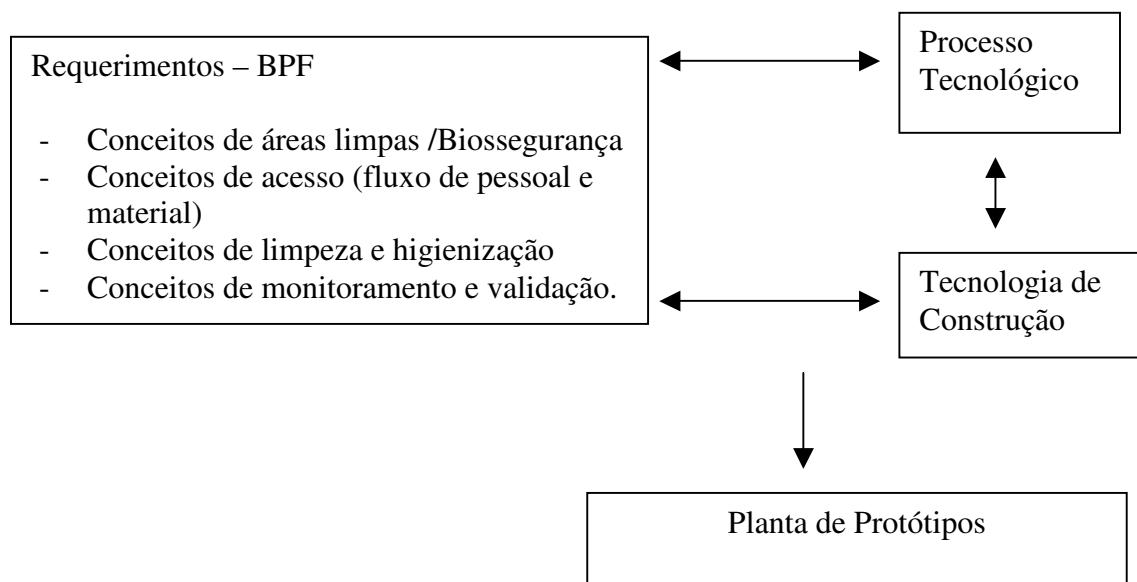
Especial atenção deve ser dada aos sistemas de ar condicionado e fluxo de pessoal e material para evitar contaminação cruzada. Deve haver barreiras entre as fases

como, por exemplo, pré e pós-remoção viral/inativação. Os produtos a serem aplicados em seres humanos deverão ser manipulados em áreas bio-limpas e a especificação dessas áreas requeridas para cada atividade, classificadas como A, B e C, em função do número e tamanho de partículas por m<sup>3</sup> (WHO, 2002), determinam o desenho do laboratório. Esta classificação deve ser demonstrada, sem e com atividade, não só no processo de início de operação da planta, “start-up”, como no monitoramento requerido periodicamente ou a cada intervenção de manutenção e troca de processo/produto. Os acessos a áreas de diferentes classificações devem ser feitos através de “air locks” com troca de roupa e o material deve ter embalagem específica a ser retirada ao passar de uma área classificada para a outra.

A concepção do projeto deve, portanto, ter início no processo tecnológico onde um grupo técnico analisa profundamente o processo de acordo com as normas e conceitos de BPF, em conjunto com um grupo de engenharia que avalia as alternativas construtivas, materiais empregados de forma a facilitar os processos de limpeza e concebe o projeto, dentro de um contexto e processo contínuo de revisão, conforme abaixo esquematizado.

**FIGURA 05**

**CONCEPÇÃO DA PLANTA DE PROTÓTIPOS**



O projeto da Planta de Protótipos, em fase final de elaboração por empresa contratada, a qual tem trabalhado em intensa interação com os profissionais de

engenharia e de tecnologia de Bio-Manguinhos, tem uma concepção que prevê a sua implantação em uma área operacional de 3.070 m<sup>2</sup>, distribuídos em 3 pavimentos, com áreas de acesso, vestiários, circulações horizontais e verticais. O acesso à planta é comum através do primeiro pavimento, com elevador e escadas também de uso comum aos demais pavimentos. O acesso às áreas específicas dá-se a partir de um sanitário/vestiário próprio de cada área com a segregação total do restante da planta.

- **Área dedicada à produção de biomassa antigênica por processos fermentativos:** Esta área, localizada no terceiro pavimento, tem acesso de pessoal e material independente do restante da planta, através de vestiários para troca de roupa e “air lock” para entrada de material. É composta por duas áreas independentes tanto em termos de “air locks” de acesso com nova troca de roupa, entrada de material, quanto em termos de sistema de ar condicionado, a fim de evitar contaminação cruzada dos produtos e processos executados em cada uma das áreas. Estas duas áreas são separadas centralmente por um corredor limpo (classe 10.000) e circundadas lateralmente por corredor “sujo” para retirada, após descontaminação por autoclavagem, do material que foi utilizado nos processos. Cada uma dessas áreas conta com laboratórios de fermentação contendo cada, uma linha de biorreatores em série, de 20 litros a 100 litros e 250 litros, classificada (classe 10.000) e pressão de ar negativa em relação às áreas adjacentes. Laboratórios de purificação, ativação e conjugação de antígenos e filtração estéril, todos classificados e equipados para processar a produção de antígenos bacterianos e outros.

- **Área dedicada à produção de biomassa antigênica por cultivo de células eucarióticas** – Localizada no mesmo pavimento das áreas de fermentação, com entrada independente, para acesso de pessoal e material, através de vestiários para troca de roupa e “air lock” para entrada de materiais exclusivos. É composta por laboratório de cultivo de células, classificada (classe 10.000) e pressão de ar positiva em relação às áreas adjacentes, laboratórios de inoculação e cultivo de vírus, concentração e purificação e laboratório de inativação, classificados e equipados para a produção de biomassa antigênica e áreas para a estocagem de produtos intermediários. Tem de um lado um corredor limpo classificado (classe 10.000) com “air locks” de acesso aos diferentes laboratórios, com nova troca de roupa, e entrada

de material. Do outro lado tem um corredor “sujo” com autoclaves para a descontaminação e retirada do material utilizado.

- **Área de formulação e processamento final** – No segundo piso, independente das demais áreas da planta, estão localizadas duas áreas independentes: uma área geral de lavagem, preparo e esterilização de materiais os quais são acondicionados distintamente de acordo com a área de destino e transportados em montas cargas específicos; e a área dedicada às atividades de formulação, envasamento e liofilização, rotulagem e embalagem, planejadas com a classificação de áreas requerida para cada atividade e seguindo a mesma filosofia de corredores limpo e “sujo” para acesso de pessoal, entrada e retirada de material utilizado e saída dos produtos, em condições de BPF/BPL em volumes experimentais, que serão destinados a estudos clínicos.

- **Área de processamento de reativos para diagnóstico laboratorial** – No primeiro pavimento, a área voltada para aumento de escala de produção de antígenos de interesse e componentes de kits para diagnóstico laboratorial conta com laboratórios de purificação de proteínas e polissacarídeos bacterianos, expressão de antígenos de interesse para a produção de reativos para diagnósticos, e ainda laboratório de macro-moléculas. Esta área está distribuída de forma a se obter paralelamente em escala de produção quatro tipos de biomassas diferentes, envolvendo as peculiaridades da produção de antígenos e anticorpos convencionais e recombinantes, conjugados e cultivos de células ou microorganismos, além de insumos para produção de kits de diagnóstico molecular. O complemento destas instalações de reativos envolve também uma central de processamento final de reativos e uma área de armazenamento de produtos.

O projeto contempla ainda um espaço técnico por pavimento, para abrigar as linhas de utilidades (hidráulicas e elétricas) e os equipamentos do Sistema de Ar Condicionado.

A Planta de Protótipos foi planejada como uma planta multiuso, capaz de abrigar simultaneamente três projetos de P&D nas etapas de escalonamento da produção e preparo de lotes experimentais para estudos clínicos, utilizando-se tanto tecnologias tradicionais quanto tecnologias modernas, com o emprego de antígenos recombinantes.,

com ênfase na automação dos processos (diminuição de contaminação por intervenção de operadores) e emprego de tecnologia limpa (sem rejeitos) dentro das normas e parâmetros contemporâneos de prevenção da poluição do meio ambiente. No Quadro 16 abaixo, são apresentadas algumas plataformas tecnológicas compatíveis com este projeto.

**QUADRO 16**

<b>Principais Plataformas Tecnológicas - Planta de Protótipos</b>
Tecnologia de cultura de células de linhagem contínua (ex: VERO), células diplóides humanas (ex: MRC-5) e cultura primária de fibroblastos de embrião de galinha em diversos sistemas de cultivo, monocamada ou cultivos de alta densidade, para obtenção de vacinas, reativos para diagnóstico laboratorial, anticorpos monoclonais ou bio-fármacos.
Ampliação de escala (“scale-up”) de produção de massas bacterianas, virais e de células (100 e 250 l) para estabelecimento de parâmetros de produção em fermentadores industriais, purificação, conjugação química e inativação de antígenos.
Tecnologia de formulação, combinação de vacinas virais e bacterianas.
Tecnologia de liofilização para obtenção de vacinas e reativos para diagnóstico laboratorial.
Ampliação da escala de expressão de antígenos recombinantes em leveduras, bactérias e células eucarióticas.

### **3 - Localização da Planta de Protótipos**

A construção da Planta de Protótipos está contemplada no Plano de Ocupação (Planejamento Estratégico) de Bio-Manguinhos, na área do CTV – Centro Tecnológico de Vacinas, o que facilitará a interação necessária com as suas diversas unidades operacionais, dentre as quais destacamos os Laboratórios de Controle de Qualidade, Metrologia e Validação, Garantia da Qualidade e operações administrativas e gerenciais do complexo.

A infra-estrutura existente no CTV possui disponibilidade para o fornecimento de importantes utilidades como água gelada, água para injetáveis, vapor puro, ar comprimido seco e isento de óleo, necessárias à operacionalização da Planta de Protótipos, requerendo apenas a complementação de alguns itens, o que minimiza não

só os investimentos iniciais, mas principalmente flexibiliza e racionaliza os altos custos das atividades operacionais de uma planta deste tipo como, monitoramento da qualidade que, no caso de água para injetáveis deve ser diário, de manutenção técnica e validação dos sistemas e processos. Todas estas atividades são rotineiramente realizadas em Bio-Manguinhos por pessoal especializado.

#### **4 – Proposta de gestão**

A proposta de operação e gestão da Planta de Protótipos que fazemos a seguir, levou em consideração a capacidade e potencial de Bio-Manguinhos e da FIOCRUZ apresentadas ao longo deste trabalho; a necessidade premente de adoção de formas multidisciplinares e integradoras - modo 2 de geração do conhecimento - e cultura institucional mais voltada para o desenvolvimento tecnológico; as práticas de gestão adotadas pela Empresa como gestão de P&D por projetos com a adoção de estruturas matriciais, priorização, acompanhamento e avaliação contínua dos projetos, práticas estas adaptáveis ao contexto de uma instituição com as características de Bio-Manguinhos e da FIOCRUZ.

##### **4.1 - Vinculação**

A Planta de Protótipos na cadeia de inovação tecnológica preenche uma importante lacuna entre a fase do desenvolvimento de produtos candidatos e sua produção em escala industrial. No entanto, considerando-se seu objetivo final, qual seja, o estabelecimento dos parâmetros de produção para a escala industrial, a produção dos lotes semente e lotes experimentais para os estudos clínicos, portanto para a aplicação em seres humanos, acrescido de todos os aspectos regulatórios para este tipo de atividade, a operacionalização e gestão da Planta de Protótipos está totalmente inserida na filosofia, conceitos e procedimentos adotados pela área de produção de insumos para uso humano.

*“ .....trabalho com pesquisa aplicada..... sempre fui ligado ao IOC. Associei-me a Bio-Manguinhos pela visão que tinha de que para levar o que fazia a humanos, tinha que trabalhar com quem tinha experiência em produção e caracterização de produtos. Isso me levou a passar pela produção e sentir o que realmente era produzir uma vacina, o que é um produto grau clínico. Era um mundo novo. Tem que se associar com quem sabe produzir ou nunca vai levar seu produto a humanos” (Galler, entrevista 2003).*



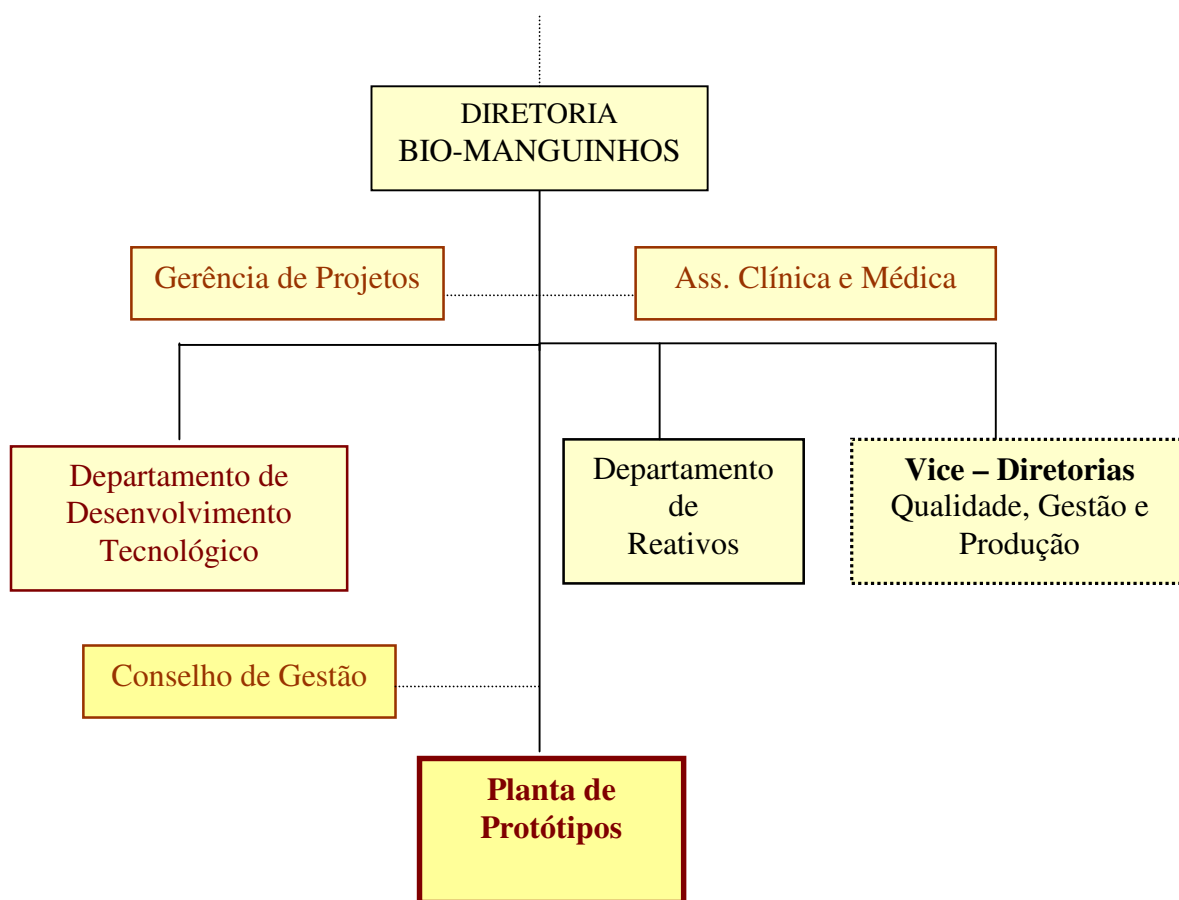
Em se tratando de P&D em vacinas e reativos para diagnóstico laboratorial, Bio-Manguinhos é a unidade da FIOCRUZ que oferece as melhores condições estruturais e gerenciais, em virtude da natureza e especificidade de suas atividades:

- Conta com o Departamento de Controle de Qualidade com grande parte das metodologias aplicados ao controle de qualidade de novos produtos, bem estabelecidos, rotinizados e validados, POP's escritos e pessoal treinado; controle de neurovirulência em primatas não humanos, recurso essencial para o desenvolvimento de produtos, cujo modelo animal seja este, já mesmo na fase de estudos pré-clínicos, como também no estabelecimento e caracterização dos lotes semente principalmente para a maior parte de vacinas de vírus vivos atenuados.

- Conta com o Departamento de Garantia da Qualidade, que através de auditorias internas em todas as áreas de Bio-Manguinhos, inclusive no desenvolvimento tecnológico e na área de gestão, difunde na Unidade a cultura de organização da documentação dos processos em atendimento as Boas Práticas de Laboratório e Boas Práticas de Fabricação, adoção de Procedimentos Operacionais Padronizados (POP's) e realiza periodicamente, através do Laboratório de Metrologia e Validação, a calibração e validação de instrumentos, equipamentos e processos.

Esta estrutura e capacidade, em uma instituição pública como é o caso da FIOCRUZ, demanda intenso e constante trabalho de conscientização e longo período de tempo para ser estabelecida, razão pela qual propomos a localização da Planta de Protótipos no Complexo Tecnológico de Vacinas – CTV, o que otimiza os custos iniciais e de operacionalização em virtude da infra-estrutura lá existente e sua vinculação operacional a Bio-Manguinhos conforme a estrutura apresentada na Figura 06.

**FIGURA 06**  
**ESTRUTURA DE DESENVOLVIMENTO TECNOLÓGICO**



Vinculada diretamente à Diretoria de Bio-Manguinhos, sem nenhuma outra estrutura funcional intermediária, de forma a proporcionar a isenção necessária para a avaliação e execução dos projetos, contará com um gerente que se reportará diretamente ao diretor e será responsável pela operação da planta e implementação das atividades relativas aos projetos aprovados por um Conselho de Gestão, cuja composição será proposta a seguir.

#### **4.2 – Estrutura organizacional e processo decisório**

- **Conselho de Gestão** – O Conselho de Gestão, terá como responsabilidade analisar e aprovar os projetos a serem executados na Planta de Protótipos, seguindo critérios pré-definidos, tais como: demanda do Ministério da Saúde; existência ou não de alternativa tecnológica para controle e/ ou erradicação de doença; avanço técnico; projeção tecnológica e viabilidade técnica e econômica, podendo utilizar-se do parecer de

especialistas “Ad Hoc” e analisar a evolução dos mesmos, decidindo pela sua continuidade ou interrupção, com base nos resultados obtidos e relatórios emitidos pela Gerência de Projetos em conjunto com o Coordenador do Projeto.

O Conselho de Gestão será composto por:

- Vice-Presidente de Pesquisa e Desenvolvimento Tecnológico da FIOCRUZ;
- Diretor de Bio-Manguinhos;
- Dois representantes da Área de Pesquisa e Desenvolvimento Tecnológico da FIOCRUZ;
- Dois representantes da Área de produção da FIOCRUZ;
- Um representante da Área de Gestão Tecnológica da FIOCRUZ.

**Gerente da Planta de Protótipos** – A Gerência da Planta de Protótipos será exercida por um profissional de Bio-Manguinhos com experiência em gestão de produção na área de biotecnologia. Terá como responsabilidade coordenar as atividades operacionais da Planta de Protótipos, consoante padrões atualizados de gestão tecnológica e administrativa, fornecendo todo o apoio operacional necessário à execução dos projetos; implementar as decisões do Conselho de Gestão e praticar a gestão de recursos humanos com vistas ao pleno cumprimento dos objetivos.

**Gerencia de Projetos de Bio-Manguinhos** – a Gerência de Projetos de Bio-Manguinhos terá como responsabilidade a estruturação dos projetos dentro dos conceitos do PMI e o acompanhamento da execução conforme cronogramas bem definidos, reuniões periódicas com os responsáveis técnicos dos projetos para avaliação constante dos problemas, resultados e evolução dos mesmos.

**Coordenador de projeto** - O Coordenador do projeto será responsável pelas atividades técnicas de desenvolvimento do projeto, promovendo a integração da equipe de P&D envolvida e a equipe operacional da Planta de Protótipos.

#### **4.3 – Gerenciamento de P&D**

Na planta de protótipos, de acordo com seus objetivos acima explicitados, o gerenciamento de P&D pode ser caracterizado pela administração por projetos, com interação constante e trabalho conjunto de equipes fixas, com perfil de profissionais de

produção, e equipes de P&D que variam de acordo com o projeto que estiver sendo executado, o que leva à adoção de uma estrutura matricial por projetos, onde o Coordenador do Projeto será o responsável pela sua evolução e conclusão.

Uma estrutura matricial definida por Larson & Gobeli, (1987), é um compromisso entre uma organização funcional tradicional e uma organização por projetos pura, a qual é mais flexível que a primeira e menos flexível que a segunda. Integra os dois extremos e pode ser de três tipos: *Matriz funcional* - Um profissional é designado para coordenar um projeto que perpassa diferentes áreas funcionais. Este profissional tem autoridade limitada sobre o grupo funcional envolvido e sua função é de planejamento e coordenação do projeto. O gerente funcional é o principal responsável pelos segmentos específicos do projeto. *Matriz balanceada* - Um profissional é designado para coordenar um projeto e interagir em bases igualitárias com os gerentes funcionais. Este coordenador e os gerentes funcionais trabalham em conjunto e aprovam as decisões técnicas e operacionais. *Matriz de projeto* - Um gerente é designado para coordenar um projeto e é responsável pela sua conclusão. O envolvimento dos gerentes funcionais está limitado a designar pessoal conforme a necessidade e prover assessoria especializada.

#### **4.4 - Segurança da informação e propriedade intelectual**

A cada projeto iniciado na Planta de Protótipos, será assinado acordo de confidencialidade, tanto pela equipe da Planta de Protótipos, a qual estará diretamente envolvida nas atividades do projeto, quanto pelos profissionais de Bio-Manguinhos indiretamente envolvidos, como profissionais de Controle e Garantia da Qualidade,

#### **4.5 - Recursos Humanos**

A Planta de Protótipos contará com uma equipe funcional, treinada, com conhecimento de BPF e BPL a qual estará integralmente envolvida nas atividades dos projetos que estiverem sendo desenvolvidos em conjunto com a equipe de P&D, específica de cada projeto e que ali permanecerá apenas no período de duração do projeto. A equipe funcional terá também como atribuição a elaboração dos POP's de operação da planta e dos equipamentos, preparo de meios de cultivo e soluções,

atividades de formulação e processamento final, protocolos, preenchimentos dos “log books”, etc.

A equipe mínima para operação contínua da Planta de Protótipos contará com:

- Um profissional especializado em processos de fermentação bacteriana;
- Um profissional especializado em química de polissacarídeos e proteínas;
- Um profissional especializado em cultivo celular em sistemas estacionário e de alta densidade;
- Um especialista em liofilização, formulação e processamento final de produtos biológicos;
- Dez profissionais de nível técnico.

#### **4.6 - Seleção de projetos**

A seleção e aprovação dos projetos a serem executados na Planta de Protótipos serão feitas pelo Conselho Gestor. Para que sejam analisados por este Conselho, os projetos devem ser encaminhados, minimamente, com a documentação abaixo:

- Monografia, com descrição detalhada do produto, com os meios de cultura e/ou substrato celular utilizados; estudo de metabolismo do microorganismo; estudo do rendimento de produção; estudo dos procedimentos de purificação; caracterização físico-química e biológica do antígeno, estabilidade (genética, química, bioquímica, molecular e térmica); estudo da termoestabilidade acelerada (temperatura ambiente, 37°C e 45°C, por exemplo) e estabilidade em tempo real. Se o antígeno for clonado: estabilidade da construção; análise da seqüência de aminoácidos, quando couber; estabilidade térmica; análise bioquímica, físico-química, química; análise imunológica, imunoquímica, imunoenzimática e cromatográfica. Se o candidato a uma vacina combinada, estudo de compatibilidade entre os antígenos;
- Relatório detalhado com os resultados dos estudos pré-clínicos com ênfase na segurança, toxicidade (aguda, sub-aguda, crônica e reprodutiva), atividade mutagênica, potencial oncogênico, reações ou efeitos adversos e eficácia;
- Relatório de viabilidade técnico econômica;
- Cronograma e estimativa de custos.

Terão prioridade os projetos oriundos de Bio-Manguinhos, CDTS e de outras Unidades da FIOCRUZ. No entanto, na Planta de Protótipos poderão ser executados projetos externos, conforme a disponibilidade e interesse da FIOCRUZ, sob a forma de contrato.

#### **4.7 - Custeio das atividades da Planta de Protótipos**

As atividades de operação e manutenção da Planta de Protótipos serão custeadas por Bio-Manguinhos no bojo da manutenção da infra-estrutura existente no CTV, onde esta estará localizada, com o resultado da produção de vacinas e reativos para diagnóstico. Os custos específicos de cada projeto, decorrentes de materiais, insumos, equipamentos especiais e manutenção da equipe de P&D estarão a cargo da coordenação do projeto que deverá buscar financiamento para os mesmos, com o apoio de Programas da própria FIOCRUZ ou de alguma agência de fomento.

A alta especialização e os altos valores do custeio de uma Planta de Protótipos é uma preocupação adicional de todas as instituições que atuam nesta área. Nos Estados Unidos da América, o National Institute of Health – NIH contrata laboratórios com estas características para realizar o “scale-up” de produtos e outras atividades de P&D. No caso de Bio-Manguinhos/FIOCRUZ, a estratégia está sendo a integração com outras atividades produtivas como Reativos para Diagnóstico Laboratorial e Bio-Fármacos, em andares diferentes e completamente independentes, de tal forma que os custos de manutenção e infra-estrutura possam ser divididos no conjunto das atividades.

## COMENTÁRIOS FINAIS

A inovação tecnológica de vacinas é, por definição, uma atividade de longa duração e vultuosos investimentos de alto risco. A complexidade do processo de DT&I, envolvendo diferentes etapas interdependentes, requer equipes multidisciplinares e diferenciadas, e o atendimento aos requerimentos de regulação, que nos últimos tempos têm se tornado mais exigentes.

Bio-Manguinhos/FIOCRUZ é um Instituto Público, integrante de uma Fundação Pública, vinculada ao Ministério da Saúde, tendo como característica o apoio prioritário aos Programas Públicos e ao quadro epidemiológico do país, atuando com compromisso social e oferta de diversos produtos “órfãos”. Vem ao longo de seus 28 anos acumulando capacidade tecnológica nas atividades de produção e, sobretudo em desenvolvimento tecnológico, o que lhe permitiu introduzir uma série de **inovações incrementais**, levando ao melhoramento e aperfeiçoamento de seus produtos e processos, bem como estabelecimento das bases necessárias para a absorção de novas tecnologias.

Dentre suas **competências essenciais** destacam-se: o domínio da tecnologia de cultivo de células em larga escala; domínio de processos fermentativos e de processos de liofilização em escala industrial.

Constituem-se em **Pontos fortes**: a sua própria Marca e da FIOCRUZ como referência de excelência e qualidade. A imagem institucional é positiva, com reconhecimento nacional e internacional. Sua capacidade técnica e científica e inserção na FIOCRUZ oferece condições e ambiente propício para o desenvolvimento tecnológico e inovação na área de imunobiológicos; a certificação de Boas Práticas de Fabricação pela ANVISA. Como o maior produtor mundial da vacina contra a Febre Amarela e, qualificado pela Organização Mundial da Saúde, vem consolidando-se no fornecimento desta vacina às Agências das Nações Unidas; a introdução em seu portfólio, de vacinas de última geração e alto valor agregado como a vacina contra *H. influenzae* tipo b (Hib), possibilitando o posterior lançamento de vacinas combinadas como a vacina tetravalente (DTP +Hib), alcançando a auto-sustentabilidade das atividades de produção; a capacidade industrial instalada e infra-estrutura para a produção, processamento e armazenagem de produtos acabados, com equipamentos e

sistemas no estado da arte e tecnologia de ponta; e corpo técnico especializado, jovem e dinâmico, que responde aos desafios com comprometimento e permanente busca de capacitação e atualização.

Como a grande maioria das instituições públicas, apresenta **pontos fracos** que podem constituir-se em ameaças ao seu desenvolvimento e manutenção do patamar hoje alcançado, como: é regido por legislação restritiva, altamente burocrática e engessada que lhe impõe falta de flexibilidade e agilidade para execução de atividades tão básicas quanto comprar e vender produtos e serviços, adequar o quadro funcional, etc., fator crítico para suas atividades tanto industriais quanto de P&D; tem alta dependência do Ministério da Saúde, seu principal ou quase único cliente, com constante irregularidade do fluxo de recursos financeiros, levando por vezes a atrasos no cumprimento dos compromissos de entregas e comprometimento da política de apoio aos laboratórios públicos produtores de imunobiológicos; na área de recursos humanos, o sistema RJU não permite a valorização do servidor e motivação funcional. As políticas públicas atuais não permitem a complementação de quadros, obrigando a instituição a lançar mão de vínculos empregatícios não permanentes em atividades estratégicas, sendo constante a evasão de profissionais especializados os quais são permanentemente assediados por empresas privadas do ramo farmacêutico e alimentício.

Os dados apresentados anteriormente mostram o notório avanço alcançado por Bio-Manguinhos nos últimos cinco anos. Face à dinâmica e aos avanços tecnológicos que vem ocorrendo na área de vacinas, onde são crescentes as novas possibilidades em termos de produtos e processos nos quais as instituições nacionais ainda estão aquém de alcançar, Bio-Manguinhos vem, além da permanente adequação da infra-estrutura de produção dentro das exigências de Boas Práticas de Fabricação, adotando como **estratégia** o reforço e crescimento em desenvolvimento tecnológico, de modo a viabilizar e garantir a oferta de novos e modernos produtos. A inovação é, via de regra, o fator crítico de sucesso, ou, em outros termos, o diferencial competitivo que sustenta e confere vitalidade de médio e longo prazo (Severino & Telles, 2001).

Nos Estudos do Complexo da Saúde, na ótica da ciência e tecnologia, observou-se uma fragmentação e dispersão dos esforços que levou à ausência de focos estratégicos, um viés acadêmico acentuado e uma ênfase reduzida na absorção industrial das atividades de pesquisa. Na ótica da política de saúde, a atividade de pesquisa e



desenvolvimento foi simplesmente desconsiderada como um componente essencial da estratégia nacional para a área de vacinas (Gadelha, 2002).

Este processo também tem se refletido na FIOCRUZ como um todo. Tem sido observada uma forte cultura voltada para a pesquisa básica, estabelecida ao longo de anos. Porém, a FIOCRUZ, começa a tomar consciência de sua capacidade científica e dos rumos da ciência no mundo e inicia um movimento de reflexão, discussão e implementação de ações voltadas para P&D, como a organização de um Congresso Interno - “Ciência, Tecnologia e Inovação: Melhoria e Qualidade de Vida”, tendo como eixo central P&D; o estabelecimento de programas induzidos como o PDTIS; e adequação de sua infra-estrutura de desenvolvimento tecnológico de insumos para a saúde, como a criação de um novo centro, o CDTS e uma Planta de Protótipos.

O programa de P&D de Bio-Manguinhos vem sendo estruturado de forma a acelerar o alcance e lançamento de novos produtos. A Unidade possui experiência na gestão de projetos que exigem pouca interação entre diferentes áreas, os quais tem atingido satisfatoriamente seus objetivos e possibilitado a introdução de melhorias em seus produtos e processos. Entretanto, projetos de natureza multidisciplinar, que envolvem elevado nível de interface entre diversas áreas têm sido desenvolvidos em períodos extensos, com dispersão de recursos e esforços. Este tipo de projetos exige coordenação complexa, envolvendo muitos participantes, com papéis bastante variados. Desta forma Bio-Manguinhos vem implementando a Gerência de Projetos, que em articulação constante e discussão com os profissionais do DEDT vem estruturando os projetos dentro do contexto e conceitos do *Project Management Institute –PMI*, da capacidade de execução e gerenciamento, e estabelecendo prioridades frente aos recursos disponíveis. Está previsto por esta Gerência o acompanhamento de execução dos cronogramas, reuniões periódicas com os responsáveis técnicos dos projetos para avaliação constante dos problemas, resultados e evolução dos mesmos.

Com a transferência de alguns laboratórios de produção e controle de qualidade para o novo Centro de Produção de Antígenos virais, ora em construção e com previsão de operacionalização em 2005, surge uma oportunidade para melhor alocação dos laboratórios de desenvolvimento tecnológico. Desta forma, seria importante a discussão e elaboração de um Plano Diretor para a estruturação física do Departamento de

desenvolvimento Tecnológico no Pavilhão Rocha Lima, de modo a aumentar a sinergia e facilitar a otimização de recursos.

São várias as possibilidades de organização das atividades de P&D de vacinas no DEDT/Bio-Manguinhos. Acreditamos que um formato intermediário entre a organização funcional e organização por projetos, definida por Larson & Gobeli (1987) como matriz balanceada, possa vir a ser uma boa opção e que mereceria ser experimentada, até mesmo como uma forma de transição para algum outro modelo mais dinâmico e que considere o Planejamento Estratégico da Unidade. Para a elaboração e implantação de qualquer forma de organização do Departamento de Desenvolvimento Tecnológico, torna-se necessária sua construção com ampla participação, discussão e negociação com os profissionais que dela farão parte, sendo recomendado um estudo futuro. Há ainda a necessidade de mudança cultural e pré disposição para ter interesses próprios contrariados em função do melhor desenvolvimento da instituição.

A implantação de uma estrutura nova de desenvolvimento tecnológico, como a Planta de Protótipos discutida no capítulo IV, preenchendo uma importante lacuna da infra-estrutura de P&D, vinculada operacionalmente a Bio-Manguinhos, um processo de gestão de P&D por projetos, voltado para o alcance de produtos, poderá acelerar a necessária mudança cultural, e vir a ser estruturante das atividades de desenvolvimento tecnológico de Bio-Manguinhos.

No contexto da inovação de um país em desenvolvimento, cujo Sistema de Inovação Nacional apresenta-se imaturo, o Instituto tem adotado a estratégia da inovação incremental, com foco na absorção de tecnologia e solução de problemas a curto prazo. A capacitação adquirida para absorção de tecnologias, melhoramentos de produtos, processos e gestão de P&D, e o estabelecimento de infra-estrutura adequada são bases essenciais tanto para o aprofundamento e melhoria da inovação incremental quanto abre perspectivas para um processo de inovação radical com o desenvolvimento e introdução de novos produtos.

Neste sentido, a Planta de Protótipos é estratégica para Bio-Manguinhos/FIOCRUZ e para o país, preenchendo uma importante lacuna na cadeia de inovação, tão necessária para diminuir a distancia tecnológica e a dependência de importação de

insumos estratégicos para a saúde, e onde o domínio das tecnologias do futuro é elemento estratégico para a competitividade da Unidade a curto, médio e longo prazo.

Esperamos com este trabalho estar contribuindo para o melhoramento da gestão de P&D de Bio-Manguinhos na área de vacinas, onde, o contexto mundial indica que ocorrerão rápidas transformações tecnológicas e as novas vacinas serão mais complexas tecnologicamente, de maior valor agregado, apresentando menor reatogenicidade, e maior eficácia e efetividade.

## GLOSSÁRIO

**Adjuvante** – Substância adicionada com a finalidade de potencializar, de forma inespecífica a resposta imunológica a um antígeno.

**Anticorpo:** uma molécula produzida pelos animais, em resposta a um antígeno, o qual tem a propriedade peculiar de combinar-se especificamente com o antígeno que induziu sua formação.

**Antígeno:** uma molécula que induz a formação do anticorpo.

**Área limpa** - Área com controle ambiental definido em termos de contaminação por partículas e contaminação microbiana.

**Boas Práticas Clínicas (BPC)**– Conjunto de princípios e regras aplicados a estudos clínicos que compreende o desenho, conduta, monitoramento, terminação, auditoria, análise, relatório e documentação dos estudos, na qual se assegura que os estudos são cientificamente e eticamente idôneos e que as propriedades clínicas do produto sob investigação estão apropriadamente documentadas.

**Boas Práticas de Fabricação (BPF)** – Conjunto de princípios e regras, parte da Garantia da qualidade que assegura que os produtos sejam consistentemente produzidos e controlados de acordo com padrões de qualidade apropriados para o uso pretendido e requerido no ato de registro destes junto ao órgão federal de vigilância sanitária. As Boas Práticas de Fabricação objetivam primariamente a eliminação ou diminuição de riscos inerentes a qualquer produção farmacêutica, como contaminação cruzada (em particular de contaminantes inesperados) ou mistura de produtos causada pela rotulagem equivocada de recipientes.

**Boas Práticas de Laboratório (BPL)** – Conjunto de princípios e regras concernentes ao processo organizacional e condições sob as quais estudos de segurança não clínicos e ambientais são planejados, executados, monitorados, registrados, arquivados e reportados de forma a assegurar a qualidade, consistência e integridade dos estudos, relatório de conclusões confirmáveis e a rastreabilidade dos dados.

**Calibração** - Conjunto de operações que estabelecem, sob condições especificadas, a relação entre os valores indicados por um instrumento de medida, sistema, ou valores

apresentados por um material de medida, comparados àqueles obtidos com um padrão de referência correspondente.

**Carga de doença** – Diferença entre o estado “real” de saúde da população comparado com uma população de referência.

**Certificado de cumprimento de Boas Práticas de Fabricação e Controle** - Documento emitido pela autoridade sanitária federal declarando que o estabelecimento licenciado cumpre com os requisitos de Boas Práticas de Fabricação e Controle.

**Controle de Qualidade** - Conjunto de medidas destinadas a verificar a qualidade de cada lote de produtos, objetivando verificar se satisfazem as especificações e normas de atividade, pureza, eficácia e segurança.

**Controle em Processo** - Verificações realizadas durante a produção, a fim de monitorar e, se necessário, ajustar o processo de forma a assegurar que o produto esteja em conformidade com as suas especificações. O controle do ambiente ou dos equipamentos também deve ser considerado parte integrante do controle em processo.

**Estudos Clínicos** - Qualquer pesquisa que, individual ou coletivamente, envolva o ser humano, de forma direta ou indireta, em sua totalidade ou partes dele, incluindo o manejo de informações ou materiais.

**Estudos pré-clínicos** - Todos aqueles estudos realizados no desenvolvimento de um medicamento que se efetuam "in vitro" ou em animais de experimentação, com a finalidade de obtenção de informações prévias necessárias aos estudos em seres humanos.

**Estabilidade** - É a capacidade de um produto manter inalteráveis suas propriedades e seu desempenho durante um tempo definido, de acordo com as condições previamente estabelecidas, relacionadas a sua identidade, concentração ou potência, qualidade, pureza e aparência física.

**Garantia da Qualidade** - É um conceito amplo que cobre todos os assuntos que individualmente ou coletivamente, direta ou indiretamente influenciam a qualidade de um produto. É a totalidade de ações tomadas com o objetivo de garantir que os produtos ou insumos farmacêuticos estejam dentro dos padrões de qualidade exigidos e que

possam ser utilizados para os fins propostos, portanto, a garantia da qualidade incorpora as BPF e outros fatores como o desenho e desenvolvimento do produto.

**Joint - Ventures** - Empreendimentos conjuntos entre duas ou mais empresas para estabelecer ou desenvolver um negócio com fins lucrativos.

**Lote** - Quantidade de um produto obtido em um ciclo de produção, de etapas contínuas e que se caracteriza por sua homogeneidade.

**Lote semente mãe** - Uma cultura de um microorganismo obtido em um único ciclo de produção, distribuído em recipientes numa única operação, de forma a garantir a esterilidade, potência, uniformidade e estabilidade, e a partir do qual são preparados os lotes semente de trabalho.

**Lote semente de trabalho** – Uma cultura de um microorganismo derivado do lote semente mãe e destinado ao uso na produção, obtido em um único ciclo de produção, distribuídos em recipientes numa única operação, de forma a garantir a esterilidade, potência, uniformidade e estabilidade. Os lotes de vacina são derivados do lote semente de trabalho e não sofrem mais passagens do que aquelas em que a vacina demonstrou nos estudos clínicos, ser satisfatória com relação à segurança e eficácia. A origem e histórico de passagens do lote semente mãe e lote semente de trabalho devem ser bem documentadas.

**Medicamento Biológico** -Produto farmacêutico, de origem biológica, tecnicamente obtido ou elaborado com finalidade profilática, curativa, paliativa ou para fins de diagnóstico.

**Monografia** - Descrição detalhada de um único produto que abranja a denominação do produto, designações comerciais ou científicas; definição do produto, acompanhada de quaisquer dados explicativos, se aplicável, os relativos à estrutura molecular, a qual deve ser acompanhada por uma descrição adequada do método de síntese; métodos de identificação; testes de pureza, descritos para todo o conjunto das impurezas previstas, especialmente as que podem provocar efeitos nocivos e, as que possam afetar negativamente a estabilidade do medicamento ou distorcer os resultados analíticos; distinção entre situações em que múltiplos efeitos farmacológicos tornem necessário o controle químico, físico ou biológico dos principais componentes e situações que envolvam substâncias com um ou mais grupos de princípios com atividade análoga;

descrição das medidas necessárias para assegurar a ausência de agentes potencialmente patogênicos; precauções específicas eventualmente necessárias durante o armazenamento das matérias-primas e, o período máximo de armazenamento após o qual os testes devem ser repetidos e características físico-químicas passíveis de alterar a biodisponibilidade.

**Placebo** - Substância farmacologicamente inerte, usada em estudos clínicos para distinguir entre atividade biológica e efeito sugestivo de um produto investigacional.

**Potência** - Atividade terapêutica do produto farmacêutico conforme indicada por ensaios de laboratório, ou por dados clínicos desenvolvidos e controlados adequadamente.

**Procedimento Operacional Padronizado (POP)** - Procedimentos escritos de forma objetiva e padronizada, que dão instruções detalhadas para a realização de operações específicas na produção e controle de produtos farmacêuticos e outras atividades de natureza geral como, por exemplo, a manutenção e higienização das instalações, dos equipamentos e dos utensílios, o controle de águas purificadas e de abastecimento, o controle integrado de vetores e pragas urbanas, controle da higiene e saúde dos operadores entre outros.

**Quimera** – Indivíduo ou microorganismo produzido pela inserção de parte de um outro indivíduo ou microorganismo, da mesma ou de diferentes espécies.

**Reação Adversa** - É qualquer resposta a um medicamento que seja prejudicial, não intencional, e que ocorra nas doses normalmente utilizadas em seres humanos para profilaxia, diagnóstico e tratamento de doenças, ou para a modificação de uma função fisiológica.

**Vacina** - Medicamentos biológicos que contêm uma ou mais substâncias antigênicas que, quando inoculados, são capazes de induzir imunidade específica ativa e proteger contra a doença causada pelo agente infeccioso que originou o antígeno.

**Validação** - Ato documentado que atesta que qualquer procedimento, processo, equipamento, material, operação ou sistema realmente conduza aos resultados esperados.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABRASCO, 2002. Política Nacional de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde: Uma Proposta. Comissão de Ciência e Tecnologia. Acesso em: 20/04/2003. < <http://www.fiocruz.br>>.
- ADU-BOBIE, J.; CAPECCHI, B.; SERRUTO, D.; RAPPUOLI, R. & PIZZA, M., 2003. Two years into reverse vaccinology. *Vaccine*, 21 (7-8): 605-610.
- ANVISA/ Ministério da Saúde, 2004. Consulta Pública nº 03 de 19 de Janeiro de 2004. Aprovar a proposta de regularização e responsabilidades dos patrocinadores de ensaios clínicos conduzidos em território nacional, ora denominadas de Organizações Representativas para Pesquisa Clínica (ORPC). D.O.U de 20/01/2004. Acesso em: 16/03/2004. < <http://www.anvisa.gov.br>>.
- ANVISA/ Ministério da Saúde, 2004. Consulta Pública nº 04 de 19 de Janeiro de 2004. Aprovar a proposta de regularização do Sistema de Notificação de Eventos Adversos de Produtos que estão sob Investigação Clínica. D.O.U de 20/01/2004. Acesso em: 16/03/2004. < <http://www.anvisa.gov.br>>.
- ANVISA/ Ministério da Saúde, 1998. Portaria nº 911 de 12 de Novembro de 1998. Aprova a relação, anexa a esta portaria, de documentos necessários à instrução de pedidos de autorização para realização de Pesquisa Clínica com Fármacos, Medicamentos, Vacinas e Testes Diagnósticos Novos. D.O.U de 13/11/1998. Acesso em: 08/04/2004. < <http://www.anvisa.gov.br> >.
- ANVISA/ Ministério da Saúde, 2003. Resolução - RDC nº 210, de 04 de agosto de 2003. Determinação a todos os estabelecimentos fabricantes de medicamentos, o cumprimento das diretrizes estabelecidas no Regulamento Técnico das Boas Práticas para a Fabricação de Medicamentos. D.O.U de 14/08/2003. Acesso em: 29/10/2003. <<http://www.anvisa.gov.br>>.
- ANVISA/ Ministério da Saúde, 2002. Resolução - RDC nº 80, de 18 de março de 2002. Aprova o Regulamento Técnico de Registro, Alterações e Inclusão Pós-Registro e



Revalidação dos produtos Biológicos. D.O.U de 19/03/2002. Acesso em: 17/11/2003.  
< <http://www.anvisa.gov.br>>.

- ASIAN DEVELOPMENT BANK, 2001 - Immunization financing in developing countries and the international vaccine market: trends and issues. Filipinas. Acesso em: 20/03/2003. <http://www.adb.org>.

- BAYLOR, N.W. & McVITTIE, L.D., 2002. Changes in the Regulations for Vaccine Research and Development. In: The Jordan Report 20<sup>th</sup> Anniversary. Accelerated Development of Vaccines, pp. 45-49. EUA: NIAID, NIH, U.S. Department of Health and Human Services.

- BENCHIMOL, J.L., 2002. Febre Amarela A Doença e a Vacina. Uma Historia Inacabada. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ.

- BERD, D., 2003. Contribution of dead cells to the Immunogenicity of an autologous, hapten-modified melanoma vaccine. *Vaccine*, 21:795-797.

- BIO-MANGUINHOS, 1997. Relatório Anual de Atividades. Rio de Janeiro: Bio-Manguinhos, FIOCRUZ.

- \_\_\_\_\_, 1998. Relatório Anual de Atividades. Rio de Janeiro: Bio-Manguinhos, FIOCRUZ.

- \_\_\_\_\_, 1999. Relatório Anual de Atividades. Rio de Janeiro: Bio-Manguinhos, FIOCRUZ.

- \_\_\_\_\_, 2000. Relatório Anual de Atividades. Rio de Janeiro: Bio-Manguinhos, FIOCRUZ.

- \_\_\_\_\_, 2001. Relatório Anual de Atividades. Rio de Janeiro: Bio-Manguinhos, FIOCRUZ.

- \_\_\_\_\_, 2002. Relatório Anual de Atividades. Rio de Janeiro: Bio-Manguinhos, FIOCRUZ.

- BRITO, J., 2002. Inovação Tecnológica e Articulação entre Instituições de Pesquisa e Industria (Mimeo.).

- BONALDO, M.C.; GARRATT, R.C.; CAUFOR, P.S.; FREIRE, M.S.; RODRIGUES, M.M; NUSSENZWEIG, R.S. & GALLER, R., 2002. Surface Expression of an Immunodominant Malaria Protein B Cell Epitope by Yellow Fever Virus. *J. Mol. Biol.*, 315: 873-885.
  
- CAMARGO, E. & TEIXEIRA, M., 2001. Conflito de interesses já encoraja governo dos EUA. *Folha de São Paulo*, São Paulo, 18 fevereiro. Acesso em: 11/03/2004. <[http://acd.ufrj.br/consumo/leituras/lm\\_fsp010218.htm](http://acd.ufrj.br/consumo/leituras/lm_fsp010218.htm)>.
  
- CASSIOLATO, J.E. & LASTRES, H.M.M., 2000. Sistemas de Inovação: Políticas e Perspectivas. *Parcerias Estratégicas*, 8: 237-255.
  
- CASSIOLATO, J.E. & LASTRES, H.M.M., 1999. Inovação, Globalização e as Novas Políticas de Desenvolvimento Industrial e Tecnológico. In: Cassiolato, J.E. & Lastres, H.M.M. *Globalização e Inovação Localizada: Experiências de Sistemas Locais no Mercosul*, Brasília: MCT/IBICT.
  
- CASTANHAR, J., 2003. Avaliação Gerencial dos Produtores de Vacinas do País. Projeto Inovação em Saúde. Convênio FIOCRUZ/FIOTEC, Rio de Janeiro: FIOCRUZ.
  
- CHANDLER, A., 1962. *Strategy and Structure: Chapters in the history of the industrial enterprise*. Cambridge, Massachusetts: MIT Press.
  
- CHESNAIS, F.A., 1996. *A Mundialização do Capital*. São Paulo: Xamã.
  
- CLEMENS, J.D.; NAFICY, A. & RAO, M.R., 1997. Long-term evaluation of vaccine protection: methodological issues for Phase III and Phase IV studies. Apud HOMMA, A.; MARTINS, R.M.; JESSOUROUM, E. & OLIVA, O., 2003. Desenvolvimento tecnológico: elo deficiente na inovação tecnológica de vacinas no Brasil. In *Imunização no Brasil, história e perspectivas. História Ciências Saúde Manguinhos*, 10 (suplemento 2): 671-696.
  
- CRUZ, C. H.B., 2002. Quem faz a inovação tecnológica? Seminário Campinas Inova discute quem faz o quê na relação universidade-empresa. *Jornal da Unicamp*, 178, 24 a 30 junho. Acesso em: 27/01/2004.

<[http://www.unicamp.br/unicamp/unicamp\\_hoje/ju/junho2002/unihoje\\_ju178pag02.html](http://www.unicamp.br/unicamp/unicamp_hoje/ju/junho2002/unihoje_ju178pag02.html)>.

- CRUZ, C.H.B., 2000. A Universidade, a Empresa e a Pesquisa que o País Precisa. *Parcerias Estratégicas*, 8: 5-30.

- CNS – Conselho Nacional de Saúde, Ministério da Saúde, 1997. Resolução nº 251, de 07 de agosto de 1997. Aprova as Normas de Pesquisa envolvendo seres humanos para a área temática de pesquisa com novos fármacos, medicamentos, vacinas e testes diagnósticos. D.O.U. de 23/09/1997. Acesso em: 09/10/2003.

<<http://www.anvisa.gov.br>>

- CNS - Conselho Nacional de Saúde, Ministério da Saúde, 1996. Resolução Nº 196, de 10 de outubro de 1996. Estabelece os requisitos para realização de pesquisa clínica de produtos para saúde utilizando seres humanos. D.O.U. de 16/10/1996. Acesso em: 29/10/2003. <<http://www.anvisa.gov.br>>.

- CVI, 1992. Children's Vaccine Initiative Fórum, Nº 2, Outubro 1992. Acesso em: 26/01/2004. <[http://www.vaccinealliance.org/site\\_repository/resources/cvi\\_02e.pdf](http://www.vaccinealliance.org/site_repository/resources/cvi_02e.pdf)>.

- EBBERT, G.B.; MASCOLO, E.D.& SIX, H.R., 1999. Overview of vaccine manufacturing and quality assurance. In: VACCINES (Stanley A. Plotkin & Walter A. Orenstein) pp.40-46, USA: W.B. Saunders Company, Third edition.

- ERBER, F.S., 2000. Perspectivas da América Latina em Ciência e Tecnologia. *Parcerias Estratégicas*, 8:181-200.

- ERNST & YOUNG LLP, 2000. Biotechnology Industry Report: Convergence. In: *Editors' and Reporters' guide to Biotechnology, 2003-2004*. Biotechnology Industry Organization. Acesso em: 29/10/2003. <<http://www.bio.org/er/biotechguide.pdf>>.

- FIOCRUZ, 2002. Ciência, Tecnologia e Inovação para Melhoria da Qualidade de Vida. IV Congresso Interno da FIOCRUZ, Resoluções. Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz.

- FIOCRUZ, 2002p. PDTIS - Programa de Desenvolvimento de Tecnologia em Saúde. Vice Presidência de Pesquisa e Desenvolvimento Tecnológico, FIOCRUZ. Acesso em: 13/01/2004. <<http://www.fiocruz.br>>.
  
- FIOCRUZ, 2002. Relatório de Gestão. Acesso em: 13/01/2004. <<http://www.fiocruz.br/planejamento/rela/relagestao2002.pdf>>.
  
- FIOCRUZ, 2003. Relatório de Gestão. Acesso em: 24/04/2004. <<http://www.fiocruz.br/planejamento/rela/relagestao2002.pdf>>.
  
- FIOCRUZ, 1998. Procedimentos para a manipulação de microorganismos patogênicos e/ou recombinantes na FIOCRUZ. Rio de Janeiro: Comissão Técnica de Biossegurança da FIOCRUZ (CTBio – FIOCRUZ).
  
- FOLHA DE SÃO PAULO, 2001. Multinacional de testes clínicos já atua há três anos em SP *Folha de São Paulo*, São Paulo, 18 fevereiro, CIÊNCIA, p. A25.
  
- FREEMAN, C., 2003. A Schumpeterian Renaissance? University of Sussex. Acesso em: 01/12/2003.  
<<http://www.sussex.ac.uk/spru/publications/imprint/sewps/sewp102/sewp102.pdf>>.
  
- FREEMAN, C., 1988. Japan, a new system of innovation. In: DOSI, G.; FREEMAN, C.; NELSON, R.; SILVERBERG, G.; SOET, L. (eds). *Technical Change and Economic Theory*. London: Pinter.
  
- FREEMAN, C. & PEREZ, C.,1988. Structural crises of adjustment, business cycles and investment behaviour. In: DOSI, G.; FREEMAN, C.; NELSON, R.; SILVERBERG, G.; SOET, L. (eds). *Technical Change and Economic Theory*. London: Pinter.
  
- GADELHA, C.A.G., 2002e. Estudo de Competitividade por Cadeias Integradas no Brasil: impactos das zonas de livre comércio. Campinas: NEIT- IE- UNICAMP.
  
- GADELHA, C.A.G., 2002o. O complexo Industrial da Saúde e a Necessidade de um enfoque dinâmico na economia da saúde. *Ciência & Saúde Coletiva*, 8 (2): 521-535.

- GADELHA, C. A.G., 1997. Reforma, Fortalecimento e Legitimidade Social: Proposta de Um Novo Modelo de Gestão para Bio-Manguinhos. Documento apresentado ao Conselho Deliberativo da FIOCRUZ em 10/10/1997. Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz.
  
- GADELHA, C.A.G., 1990. Biotecnologia em Saúde: Um Estudo da Mudança Tecnológica na Indústria Farmacêutica e das Perspectivas de seu desenvolvimento no Brasil. Dissertação de mestrado, Campinas: Instituto de Economia, UNICAMP.
  
- GADELHA, C.A.G. & TEMPORÃO, J.G., 1999. - A Indústria de Vacinas no Brasil: Desafios e Perspectivas. Rio de Janeiro: Departamento de Relações Institucionais, BNDES.
  
- GEE, R.E., 1971. “A survey of current project selection practices”. Apud Moraes Filho, C. & Weinberg, G.M.L.. Seleção de Projetos de P&D: Uma Abordagem Prática. *Anais do XXI Simpósio de Gestão da Inovação Tecnológica, Novembro de 2000*. São Paulo.
  
- GIBBONS, M.; LIMOGES, C.; NOWOTNY, H.; SCHWARTZMAN, S.; SCOTT, P. & TROW, M., 1994. *The New production of Knowledge: The dynamics of science and research in contemporary societies*. London: Sage Publications.
  
- GUIMARAES, E.A.; ARAUJO JR., J.T. & ERBER, F., 1985. *A Política Científica e Tecnológica. Brasil os anos de Autoritarismo*. Rio de Janeiro: Editora Jorge Zahar Editor Ltda.
  
- GUIMARÃES, R., 2003. Bases para uma Política Nacional de Ciência Tecnologia e Inovação em Saúde. *Cadernos de Estudos Avançados*, 1 (2): 21-33.
  
- GUIRAKHOO, F.; PUGACHEV, K.; ZANG, Z.; MYERS, G.; LEVENBOOK, I.; DRAPER, K.; LANG, J.; OCRAN, S.; MITCHELL, F.; PARSONS, M.; BROWN, N.; BRANDLER, S.; FOURNIER, C.; BARRERE, B.; RIZVI, F.; TRAVASSOS, <sup>a</sup>; NICHOLS, R.; TRENT, D. & MONATH, T., 2004. Safety and efficacy of chimeric Yellow Fever – Dengue virus tetravalent vaccine formulations in nonhuman primates. *Journal of Virology*, 78(9): 4761-4775.

- HANNES, K. & FJELDSTAD, O., 2000. Linking Intangible Resources and Competition. *European Management Journal*, 18 (1): 52-62.
  
- HILLEMANN, M.R., 2002. Vaccines and the Vaccine Enterprise: Historic and Contemporary View of a Scientific Initiative of Complex Dimensions. In: The Jordan Report 20<sup>th</sup> Anniversary. Accelerated Development of Vaccines, pp. 23-30. EUA: NIAID, NIH, U.S. Department of Health and Human Services.
  
- HOMMA, A.; MARTINS, R.M.; JESSOUROUM, E. & OLIVA, O., 2003. Desenvolvimento tecnológico: elo deficiente na inovação tecnológica de vacinas no Brasil. In Imunização no Brasil, história e perspectivas. *História Ciências Saúde Manguinhos*, 10 (suplemento 2): 671-696.
  
- HOMMA, A., 2002. Desafios da Área de Imunobiológicos. IV Congresso Interno da FIOCRUZ. Acesso em: 15/05/2003.  
<<http://www.asfoc.fiocruz.br/IVCongressoInterno/AkiraHomma.htm>>
  
- HOMMA, A., 2002d. Desenvolvimento e Produção da Vacina contra a Febre Amarela no Brasil. *Anais, Perspectivas Tecnológicas em Saúde: os desafios da leishmaniose e da Febre amarela*, Maio, 2001. Rio de Janeiro: Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos, Fundação Oswaldo Cruz.
  
- ICH, 1999. International Conference of Drug Regulatory Authorities. Berlin. Acesso em: 02/04/2004. <[http://www.who.int/medicines/library/qsm/icdra99\\_ich\\_impl.shtml](http://www.who.int/medicines/library/qsm/icdra99_ich_impl.shtml)>.
  
- KALOS, M., 2003. Tumor antigen-specific T cells and cancer immunotherapy: current issues and future prospects. *Vaccine*, 21(7-8): 781-786.
  
- KLEIN, M., 2003. Prospects and challenges for prophylactic and therapeutic HIV vaccines. *Vaccine*, 21(7-8): 616-619.
  
- KRUGLIANSKAS, I., 1989. Planejamento e Controle de Projetos em P&D em Empresas Brasileiras. *Revista de Administração da Universidade de São Paulo*, 24(2): 74-82.

- LARSON, E.W. & GOBELI, D.H., 1987. Matrix Management: Contradictions and Insights. *California Review*, 29(4): 126-138.
  
- LASTRES, H.M.M. & CASSIOLATO, J.E., 2003. Novas Políticas na Era do Conhecimento: o foco em arranjos produtivos e inovativos locais. *Parcerias Estratégicas*, 17:5-29.
  
- LIMA, I.A.; CARVALHO, H.G. & KOVALESKI, J.L., 2000. O pesquisador como gestor de Projetos Cooperativos de P&D. *Anais do XXI Simpósio de Gestão da Inovação Tecnológica, Novembro de 2000*. São Paulo.
  
- LISZIEWICZ, J.; BAKARE, N. & LORI, F., 2003. Therapeutic vaccination for future management of HIV/AIDS. *Vaccine*, 21(7-8): 620-623.
  
- LUNDVALL, B.A., 1985. Product Innovation and User-Producer Interaction, in Industrial Development. Aalborg: Aalborg University Press.
  
- McCRAW, T. K., 1998. (org.). Alfred Chandler: Ensaios para uma Teoria Histórica da Grande Empresa. Rio de Janeiro: FGV.
  
- MCT, 2002. LIVRO BRANCO: Ciência Tecnologia e Inovação. Brasília: Ministério da Ciência e Tecnologia.
  
- MILSTIEN. J. & CANDRIES, B., 2002. Economics of Vaccine Development and Implementation: Changes Over the Past 20 Years. In: The Jordan Report 20<sup>th</sup> Anniversary. Accelerated Development of Vaccines, pp. 73-79. EUA: NIAID, NIH, U.S. Department of Health and Human Services.
  
- MILSTIEN, J.; GLASS, S.; BATSON, A.; GRECO, M. & BERGER, J., 2001. Divergence of vaccine product lines in industrialized and developing countries. Montreux: Strategic Advisory Group of Experts of World Health Organization, Vaccines and Biologicals Department, WHO.
  
- MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2002. Diretrizes para planejamento de Ações de Ciência e Tecnologia em Saúde. Brasília: Departamento de Ciência e Tecnologia em Saúde,

Secretaria de políticas de Saúde, Ministério da Saúde. Acesso em: 20/01/2004.

<<http://www.saude.gov.br>>.

- MORAES FILHO, C.A. & WEINBERG, G.M.L., 2000. Seleção de Projetos de P&D: Uma Abordagem Prática. *Anais do XXI Simpósio de Gestão da Inovação Tecnológica, Novembro de 2000*. São Paulo.

- MOREIRA, M. S., 2002. Política de Imunização no Brasil: processo de introdução de novas vacinas. Dissertação de Mestrado. Rio de Janeiro: ENSP/FIOCRUZ.

- OCDE, 1994. Main definitions and conventions for the measurement of research and experimental development (R&D). A summary of the Frascati Manual, 1993. Paris: Organization for Economic Co-operation and Development.

- ORENSTEIN, W.A.; HINMAN, A.R. & RODEWALD, L.E., 1999. Public Health considerations United States. In: VACCINES (Stanley A. Plotkin & Walter A. Orenstein) pp.1006-1032, USA: W.B. Saunders Company, Third edition.

- PLOTKIN, S. L. & PLOTKIN, S.A., 1999. A short History of Vaccination. In: VACCINES (Stanley A. Plotkin & Walter A. Orenstein) pp.1-12, USA: W.B. Saunders Company, Third edition.

- QUADROS, C., 1998. Epidemiological Situation of Vaccine Preventable Diseases: global Situation. In: Vaccine Development: New Challenges. *Proceedings of The International workshop on Vaccine Development & Production*. Rio de Janeiro: FIOCRUZ.

- QUENTAL, C.; GADELHA, C.A. & FIALHO, B.C., 2001. O papel dos institutos públicos de pesquisa na inovação farmacêutica. *Revista de Administração pública, Rio de Janeiro*, 35 (5): 135-161.

- ROCHA Jr. J.G.P.; MAGALHÃES, R.P.; NOGUTI, V. & SBRAGIA, R., 2000. Estrutura de Gerenciamento de Projetos em Empresas de Grande Porte: Um estudo de Caso. *Anais do XXI Simpósio de Gestão da Inovação Tecnológica, Novembro de 2000*. São Paulo.



- ROUSSEL, P.A.; SAAD, K.N. & BOHLIN, N., 1992. Pesquisa & Desenvolvimento: Como integrar P&D ao Plano Estratégico e Operacional das Empresas como fator de produtividade e competitividade. São Paulo: Makron Book do Brasil Ltda.
  
- SANDBURG, C., 2003. Project Management Office. In: VARGAS, R.V.– Gerenciamento de Projetos: estabelecendo diferenciais competitivos. Rio de Janeiro: Brasport, 5.ed.
  
- SARDENBERG, R.M., 2002. Ciência, Tecnologia e Inovação. *Folha de São Paulo*, São Paulo, 14/01/2002. Opinião Econômica.
  
- SEVERINO, P. & TELLES, R., 2001. Pesquisa e Desenvolvimento em Biotecnologia: Uma análise comparada de Organizações Operando no Mercado Brasileiro. *Caderno de Pesquisas em Administração, São Paulo* 08(3): 77-94.
  
- SHABAZZ, D., 2004. Chess and The Art of business Strategy. Acesso em: 25/03/2004. <<http://www.thechessdrum.net/65thsquare/65julaug02.html>>.
  
- STAUB, E., 2001. Desafios Estratégicos em Ciência Tecnologia e Inovação. Brasília: Instituto de Estudos para o Desenvolvimento Industrial – IEDI.
  
- TEMPORÃO, J.G., 2002. Complexo Industrial da Saúde: publico e privado na produção e consumo de vacinas no Brasil. Dissertação de Doutorado. Rio de Janeiro: IMS /UERJ.
  
- THE JORDAN REPORT, 2002. 20<sup>th</sup> Anniversary. Accelerated Development of Vaccines. EUA: NIAID, NIH, U.S. Department of Health and Human Services.
  
- TURNER, S.G.; UTLEY, D.R. & WESTBROOK, J.D., 1998. Project Managers: A Case Study of Job Satisfaction in a Matrix Organization. *Project Management Journal*, 29 (3): 11-19.

- WHO (World Health Organization), 2003g. Good Manufacturing Practices for Pharmaceutical Products: main principles. WHO Technical Report Series 908, Annex 4. Geneva: WHO.
  
- WHO (World Health Organization), 2003w. WHO Guidelines on Nonclinical Evaluation of Vaccines. (Draft). Geneva: Committee on Biological Standardization, WHO.
  
- WHO (World Health Organization), 2003s. State of the art of new vaccines Research & Development. Initiative for Vaccine Research. Acesso em: 13/04/2004. <[http://www.who.int/vaccine\\_research/documents/en/stateofart\\_excer.pdf](http://www.who.int/vaccine_research/documents/en/stateofart_excer.pdf)>.
  
- WHO (World Health Organization), 2002g. Good Manufacturing Practices for Sterile Pharmaceutical Products. WHO Technical Report Series 902, Annex 6. Geneva: WHO.
  
- WHO (World Health Organization), 2002s. State of the World's Vaccines and Immunizations. WHO/V&B/02.21. Geneva: WHO.
  
- WHO (World Health Organization), 2001. Handbook Good Laboratory Practice (GLP) – Quality for regulated non-clinical research and development. TDR/PRD/GLP/01.1. Geneva: WHO. Acesso em: 12/11/2003. <<http://www.WHO.int/tdr/publications/publications/pdf/glp-handbook.pdf>>.
  
- WHO (World Health Organization), 2000. Report of a meeting of international public sector vaccinology institutions. WHO/V&B/00.30, Geneva: WHO.
  
- WHO (World Health Organization), 1996. Good manufacturing practices: supplementary guidelines for the manufacture of investigational pharmaceutical products for clinical trials in humans. In: *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-fourth report*. WHO Technical Report Series 863, Annex 7. Geneva; WHO.

## ANEXO 1

### RELAÇÃO DE ENTREVISTADOS

#### A) Grupo de Gestão:

**Akira Homma** (Fevereiro/2004) – Diretor de Bio-Manguinhos. Médico Veterinário, Doutor em Ciências, exerceu os cargos de Diretor de Bio-Manguinhos no período de 1976 a 1988 e desde então, Presidente e Vice Presidente da FIOCRUZ, Coordenador do Programa Nacional de Auto-Suficiência de Imunobiológicos – PASNI/MS, Coordenador de Pesquisa e Desenvolvimento Tecnológico, Programa Especial de Vacinas e Imunização, Organização Pan-Americana da Saúde- OPAS/OMS, e membro de diversos Comitês nacionais e internacionais ligados ao Ministério da Saúde e OMS na área de Biológicos.

**João Luiz Quental** (Dezembro/2003) – Coordenador de Planejamento da FIOCRUZ. Farmacêutico com especialização em Saúde Pública foi Diretor de Bio-Manguinhos no período de 1994 a 1997. Anteriormente vinha atuando em controle e garantia da qualidade e gestão de laboratórios de Saúde Pública.

**Ana Paula Brum Pizarro** (Fevereiro/2004)– Gerência de Projetos de Bio-Manguinhos. Desenhista Industrial e Doutora em Engenharia de Produção. Atuou na gerencia de projetos de P&D de medicamentos, fitoderivados em Farmanguinhos/FIOCRUZ e atualmente na Gerencia de Projetos de P&D de Bio-Manguinhos.

#### B) Grupo de Tecnologia:

**Jussara Pereira do Nascimento** (Dezembro/2003) – Chefe do Departamento de Desenvolvimento Tecnológico – DEDT/Bio-Manguinhos. Médica, Doutora em Microbiologia Geral. Atuou em pesquisa em virologia médica aplicada à saúde pública e desde 1999 em desenvolvimento tecnológico de vacinas em Bio-Manguinhos. É também assessora da Vice-Presidência de Pesquisa e desenvolvimento Tecnológico/FIOCRUZ na coordenação da rede de vacinas do Programa de Desenvolvimento Tecnológico de Insumos para a Saúde – PDTIS.

**Marcos da Silva Freire** (Dezembro/2003) – Chefe do Laboratório de Tecnologia Viroológica. Médico Veterinário, especializado em Virologia e Doutorando em Biologia

Parasitária, atuou na área de produção de soros e vacinas para uso humano por cerca de 10 anos. Desde 1990 vem trabalhando com desenvolvimento tecnológico de vacinas virais em Bio-Manguinhos.

**Geraldo Rodrigues Armoa** (Dezembro/2003) – Chefe do Laboratório de Tecnologia Recombinante. Farmacêutico Bioquímico, Doutor em Microbiologia, especializando em Bio –informática, teve atuação em pesquisa, controle de qualidade de vacinas, em especial a vacina BCG e desde 1994 trabalha com desenvolvimento tecnológico de vacinas em Bio-Manguinhos utilizando tecnologia recombinante.

**Ellen Jessouroun** (Dezembro/2003) – Chefe do Laboratório de Tecnologia Bacteriana. Bióloga, Doutora em Biologia Celular e Molecular. Atuou na indústria de alimentos e de álcool com controle de qualidade, controle e avaliação de processos de produção. Desde 1989 trabalha em desenvolvimento tecnológico de vacinas em Bio-Manguinhos.

**Ricardo Galler** (Dezembro/2003) – Pesquisador do Instituto Oswaldo Cruz/FIOCRUZ. Biólogo, Doutor em Biologia Molecular e Pós Doutor em Virologia Molecular. Sempre atuou em pesquisa aplicada com tecnologia de Biologia Molecular e Recombinantes. Desde 1985 trabalha em parceria com o desenvolvimento tecnológico de vacinas de Bio-Manguinhos. Esta parceria veio se estreitando a cada ano e em 1996 teve seu laboratório estruturado dentro do LATEV/Bio-Manguinhos onde desenvolve suas atividades de desenvolvimento tecnológico.

## ANEXO II













## Section II - Current research and development advancement status for new vaccines and biologicals

Disease or syndrome	DALYs (000) in 2001 (WHR 2002)	Estimate of annual cases (000) for 2001	WHO estimate of annual deaths (000) for 2001 (WHR 2002)	R&D advancement status	Pharmaceutical company and/or institution
<b>Diarrhoeal Diseases</b>	62 451	> 900,000	2,001		
<b>Rotavirus</b>		125 000	600	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Lamb-derive live attenuated (LA), licensed in China but controlled Phase III pending, China</li> <li>- Human neonatal-derived strain Phase II Europe, US and Latin America, Banglades, South Africa</li> <li>- Bovine reassortant quadrivalent LA, Phase III</li> <li>- Neonatal-derived LA, Phase I</li> <li>- Neonatal-derived LA</li> </ul>	<i>Lanzhou Institute Biomed. Products, China</i> <b>GSK</b>  <b>Merck</b> Australia <i>Bahrat, India</i>
<b>ETEC</b>		400 000	700	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Inactivated, with cholera TB, oral, Phase I/II, Sweden, Egypt, Bangladesh, Israel, Nicaragua</li> <li>- Live attenuated CVD, shigella/ETEC, oral, preclinical</li> <li>- Live attenuated, Phase I</li> <li>- Live attenuated S.typhi strain expression ETEC gene, preclinical</li> <li>- Encapsulated colonization factor, Phase I</li> <li>- Transcutaneous injection CS6-LT</li> </ul>	U. Göteborg, Sweden  U. Maryland  <u>Acambis, Berna</u> <u>Microscience</u>  USA US Navy MRI
<b>Shigella</b>		200 000	1 100	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Live attenuated strain SC 602, Phase I, USA, Bangladesh</li> <li>- O-rEPA, Phase III</li> <li>- Live attenuated CVD 1207</li> <li>- Whole cell inactivated, preclinical</li> <li>- Ribosomal preparation, preclinical</li> </ul>	Institut Pasteur (Paris), WRAIR, <u>IVI</u> NIH CVD, U. Maryland <u>Antex</u> <u>IVI/WRAIR</u>
<b>Cholera</b>		137	5	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Killed O1 and O139, oral, Phase II, Viet Nam</li> <li>- Live attenuated strain, oral, Phase II</li> <li>- Live attenuated strain, oral, Phase I, Cuba</li> <li>- O Ag-conjugated, Phase I (USA), preclin. (France)</li> <li>- Killed O1</li> </ul>	<i>Nha-Trang, Viet Nam</i> <u>Avant Ther./BioSidus</u> <i>Finlay I.</i> NIH, Institut Pasteur <u>Powderject, Sweden</u>
<b>Typhoid</b>		16 000	600	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Vi-EPA conjugated, Phase III, Mekong Delta</li> <li>- Ty800 live attenuated, oral, Phase I, USA</li> <li>- live attenuated strain, oral, Phase I/II</li> </ul>	NIH <u>Avant</u> <u>Microscience</u>

## WHO/IVR

				- ACAM 948-CVD live attenuated, oral, Phase I, USA, Swiss	<u>Acambis, Berna</u>
<b>Caliciviruses</b>		1-10 000	100-500	- rNVL VLP, Phase I	CVD, U. Maryland
<b>Acute Respiratory Infections</b>	94,037	> 70 000	3 947		
<i>Streptococcus pneumoniae</i>		10-100 000	1 000	- Conjugate 9-valent/Mening C DTCRM vaccine, Phase III - 11-valent conjugate vaccine, Phase II - Pneumolysin, PsPA, Phase I - SPD703 BVH-based protein vaccines	<b>Wyeth</b> <b>GSK</b> <b>Aventis Pasteur</b> <u>Shire Biologicals</u>
<b>Respiratory Syncytial Virus</b>		64 000	160	- PFP-1 and PFP-2, Phase I/II in children, elderly and pregnant women . Preclinical - RSV A F/G/M Subunit vaccine, Phase II, elderly - Live attenuated RSV A&B, nasal, Phase II, infants - virosomes, preclinical	NIH, <b>Wyeth</b> <u>MedImmune</u> <b>Aventis Pasteur</b> <b>Wyeth</b> <u>Berna Biotech</u>
<b>Para Influenza Virus type 3</b>		> 10 000	10-100	- Bovine PIV-3, Phase I/II - Human cold-adapted PIV-3, Phase I - Chimeric PIV-1/3, preclinical - Phase I - Phase I/II - virosomes, preclinical	NIH NIH <u>MedImmune</u> <b>Wyeth</b> <u>Berna</u>
<b>Influenza Virus</b>		1 000 000 (pandemic: <2,000,000)	200-500 (1.5 000-3.5 000)	- Live attenuated cold adapted strain, Phase III  - Virosomes - Live attenuated, nasal spray - peptides - DNA vaccines	<u>MedImmune/Wyeth</u> <u>Berna Biotech</u> <u>Biodem Ltd/Merck</u> <u>Yeda R&amp;D</u> <u>CDC, Vical, PowderJect</u>
<b>Tuberculosis</b>	36 040	8 000	1 644	- Modified BCG, preclinical - Live-attenuated <i>M. tuberculosis</i> , preclinical - DNA Ag85A, HSP65, 36kD, preclinical - Subunits, peptides, nonprotein antigens, vector expression, preclinical  - BCG prime/poxvirus recombinant boost, Phase I	UCLA, NIH, <u>Sequella</u> I. Pasteur, A. Einstein I. <u>Sequella</u> <u>Intercell, Vienna; GSK-Corixa; SSI, Copenhagen;</u> UCLA; <u>MPI, Berlin</u> Oxford University
<b>Buruli Ulcer</b>		<200 (underreported)		- BCG	Global Buruli Ulcer Initiative (GBUI)

## WHO/IVR

<b>HIV/AIDS</b>	88 429	5 000	2 866	<ul style="list-style-type: none"> <li>- gp120 B/B, Phase III US, B/E Phase III Thailand</li> <li>- ALVAC+gp120 B/B', Phase II Caribbean, Brazil, performed</li> <li>- ALVAC+gp120 B/E, Phase III pending in Thailand 2002</li> <li>- Recombinant adenovirus, Phase I, US</li> <li>- DNA, Sindbis virus, gp120</li> <li>- VEE gag, Phase I US, planned in South Africa 2002</li> <li>- DNA+MVA clade A, Phase I/II, UK, Kenya; Phase I/II planned in Uganda, South Africa</li> <li>- MVA clade C, preclinical; Phase I planned in India</li> <li>- DNA+fowlpox, clade E, Phase I planned in Australia and Thailand 2003</li> <li>- Recombinant Salmonella, Phase I, US</li> <li>- Subunit with adjuvants, Phase I</li> <li>- DNA vaccine, Phase I</li> <li>- peptides, Phase I</li> <li>- For other approaches, see ref. 80-83</li> </ul>	<p><u>VaxGen/CDC</u> <u>VaxGen/Aventis/NIH</u></p> <p><u>VaxGen/Aventis/WRAIR/NIH</u> <b>Merck/NIH,</b> <b>Chiron</b> <u>NIH/AlphaVax</u></p> <p>IAVI/BMRC</p> <p>IAVI/<u>Therion/ICMR</u> Australia, <i>HIVNAT</i></p> <p>IAVI/U. Maryland <b>GSK/NIH</b> <b>Wyeth/U. Pennsylvania</b> <b>Wyeth/Duke U.</b></p>
<b>HSV-2</b>		600 a	10-100 b	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Live attenuated DISC, Phase II, UK</li> <li>- Live genetically-attenuated replication-competent vaccines</li> <li>- gD2 subunit with SBAS4 adjuvant, Phase III</li> <li>- DNA vaccine formulations, preclinical</li> <li>- gD2 subunit(baculovirus) with IL-12 of MLP, preclinical</li> <li>- recombinant VEE-gD2, preclinical</li> </ul>	<p><u>Xenova</u> <u>AuRx Inc.</u></p> <p><b>GSK/NIH</b> <u>PowderJect, Merck</u> <b>Wyeth</b></p> <p><b>Wyeth</b></p>
<b>Malaria</b>	42 280	300-500 000	1 124	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Various recombinant blood stage antigens (MSP1 to 5, RAP2, preclinical</li> <li>- MSP1-42</li> <li>- EBA175</li> <li>- CS peptide in HBcAg particles-</li> <li>- DNA+MVA polyepitope, Phase I/II, UK, Gambia</li> </ul>	<p><u>Biotech/La Trobe U,</u> <u>Progen/Monash U, Queensland IMR, E</u> <u>MVI, U. Hawaii, I. Pasteur, WRAIR,</u> <u>ICGEB India, EntreMed, Wanxing</u> <u>Biopharm, Shanghai</u> <b>WRAIR/GSK</b> <i>Barhat India</i> <u>Apovia/MVI</u> Oxford U, <u>Oxxon</u>, BMRC NIH</p>

WHO/IVR

				<ul style="list-style-type: none"> <li>- 25kD yeast-produced protein, Phase I (transmission blocking vaccine)</li> <li>- Hybrid particles with HB surface antigen, Phase II, US, Belgium, Gambia, Kenya</li> <li>- DNA Phase I</li> <li>- peptides, mimetics, virosomes</li> </ul>	<p><b>GSK/MVI</b></p> <p>US Navy MRI <u>Pevion Biotech</u></p>
<b>Leishmaniasis</b>	2 357	1.5-2 000	59	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Killed promastigote <i>L. major</i>, Phase III, Colombia, Brazil, Iran</li> <li>- Killed promastigote <i>L. major</i> with BCG and alum, Phase I/II, Iran, Sudan</li> <li>- DNA (gp63, LACK), preclinical</li> <li>- Trifusion of leishmania antigens LeIF, LmSTI-1 and TSA, subunits, preclinical</li> </ul>	<p><i>Biobras, Brazil</i></p> <p><i>Razi Institute, Teheran</i></p> <p>Various institutions <u>IDRI/Corixa</u></p>
<b>Schistosomiasis</b>	1 760	120 000	15 f	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>S. haematobium</i> Sh28GST, Phase I, II, France, Niger, Senegal</li> <li>- <i>S. japonicum</i> paramyosin and Sj-GST26, preclinical</li> <li>- <i>S. mansoni</i> paramyosin and peptide TPI, preclinical, Egypt</li> <li>- <i>S. mansoni</i> Sm14</li> </ul>	<p>Institut Pasteur, Lille</p> <p><i>China, Australia</i></p> <p><u>Bachem</u>, USAID</p> <p><i>FIOCRUZ, Brazil</i></p>
<b>Dengue</b>	653	100 000	21	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Live attenuated tetravalent, Phase II</li> <li>- Live attenuated tetravalent, Phase I</li> <li>- Live attenuated, YF-derived, preclinical</li> <li>- Recombinant live attenuated dengue 2</li> <li>- DNA, subunits, recombinant vaccinia, preclinical</li> </ul>	<p><b>Aventis</b></p> <p>WRAIR/<b>GSK</b></p> <p><u>Acambis/Aventis</u></p> <p>NIH</p>
<b>Japanese Encephalitis</b>	767	50	15	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Inactivated mouse brain derived vaccine (licensed)</li> <li>- Attenuated SA 14-14-2, primary hamster kidney cells (licensed)</li> <li>- Inactivated JEV Vero cell-derived, licensed</li> <li>- Inactivated SA 14-14-2, Phase II, Thailand</li> <li>- Inactivated JEV Vero cell-derived, Phase I, Japan</li> <li>- Live YFV Chimera, Phase I, Phase II in Thai children pending</li> <li>- Several recombinant approaches, preclinical</li> </ul>	<p><u>Biken</u>, <i>China, Thailand, Vietnam, Taiwan</i></p> <p><i>Glovax, Chengdu, China</i></p> <p><i>China</i></p> <p><u>VaccGen/WRAIR</u></p> <p><u>Biken</u>, Chemo-Sero Therapeutic Research Institute,</p> <p><u>Acambis</u></p>

## WHO/IVR

<b>Meningitis</b>	6 420 e		<b>172</b>		
<b>Meningitis A, C, Y, W135</b>		300	25-30	- A & C conjugate vaccine, Phase II/III, Africa - conjugate 9 valent pneumo/mening C, Phase III - conjugate A, C, Y W135 - A & C conjugate vaccine	<b>Chiron</b> <b>Wyeth</b> <b>Wyeth, Aventis Pasteur</b> <b>GSK</b>
<b>Meningitis B</b>		20-80	2-8	- OMV (Outer-membrane vesicles) containing the PorA surface protein - Subunit vaccine, Phase II	<b>NVI, Wyeth, NIPH, Chiron</b> <i>Finlay Institute/GSK, Microscience</i>
<b>Hepatitis C</b>		3-4 000	46	- E1-based vaccine, Phase II, therapeutic, Europe - Core epitope peptides, Phase I, prophylactic and therapeutic - Other approaches, preclinical	<u>Innogenetics</u> <b>Chiron</b>  <i>Berna/Pevion, EU, USA, China, and Taiwan biotechs</i>
<b>Hepatitis E</b>		100-1 000	<10	- Subunit vaccine, Phase II, Nepal - DNA (ORF-2), preclinical - Live attenuated swine vaccine, preclinical	<b>GSK/WRAIR</b> US Navy MRI NIH
<i>Helicobacter pylori</i>	8 149 d		850 d	- Oral whole-cell with LT mutant, Phase I - Recombinant intramuscular VacA, CagA, NAP, Phase I - Recombinant oral urease - Other antigens	<u>Antex</u> <b>Chiron</b>  <u>Acambis, Aventis</u> CSL
<b>Human Papilloma Virus</b>	3 827		258	- VLP L1 quadrivalent, yeast, Phase III, USA - VLP L1 16, 18, baculovirus, Phase II - VLP L1, 16, baculovirus, Phase III, Costa Rica - TA-HPV 16, 18, therapeutic, Phase I/II - rVV E6, E7 HPV16, therapeutic, Phase II - Fusion protein Hsp-E7, therapeutic, Phase II - CVLP 16, baculovirus, Phase I, USA - VLP L1, 16, nasal/aerosol, Phase I, Swiss	<b>Merck</b> <b>GSK</b> NCI <u>Xenova</u> <u>Transgene</u> <u>Stressgen</u> NCI, <u>Medigene</u> U. Lausanne
<b>Epstein Barr Virus</b>		<100	<10	- Recombinant subunit, Phase II  - Live rVV expressing gp220/350, Phase I, China - EBNA-3A peptide, Phase I, Australia	<u>MedImmune/GSK</u> <i>China</i> Australia
<b>Measles</b>	26 495	30-40 000	745	- Mucosal delivery systems (aerosol), Phase II - Recombinant Salmonella	<i>Mexico</i> U. Maryland
<b>Rabies</b>		> 7 000 c	50-60	- RMAB, preclinical	US CDC, I. Pasteur

WHO/IVR

<b>Group A Streptococcus</b>		100-200/100 000 RF in school- aged children		- common N-terminus of M protein (preclinical) - 26-valent M peptide vaccine, Phase II - conjugate PS (preclinical) - Non-M protein (J14) fusions - 24-valent non-M protein	NIH <u>ID Biomedical</u> <u>Baxter Vaccines</u>
<b>Group B Streptococcus</b>		0.5-3/1 000 LB neonatal sepsis, meningitis		- Capsular polysaccharide TT conjugate, Phase I in non-pregnant women - Pentavalent PS-conjugated (preclinical) - recombinant protein antigens, preclinical	NIH <u>Baxter Vaccines</u> <u>Microscience</u>
<b>Clamidia trachomatis</b>				- recombinant 110 kDa (OMP) protein + mLt, preclinical	<u>Antex Biologics</u>
<b>Leptospirosis</b>		100 000	>1000	- recombinant BCG, DNA vaccine, preclinical - recombinant proteins, preclinical - inactivated formulation, phase I	China USA Cuba

Raw estimates of disease burden are highlighted in yellow and do not represent WHO estimates for the year 2002.

Large Pharmaceutical Industries in the developed world are mentioned in bold characters, smaller industries or biotechs in developed countries are underlined, vaccine manufacturers in developing countries are in italics, and academic institutions are in normal characters.

a - clinical cases, but 2 million annual infections, b - confounded with HIV-related deaths, c - post-exposure prophylaxis in Asia,

d - all stomach cancers, e - all etiologies confounded (Hib, pneumo, meningo), f - probably largely underestimated

i - refers to carriers. The diseases for which a vaccine already exists but needing improvement are highlighted in gray, while those with an existing efficient and widely used vaccine are highlighted in blue. Those for which assumptions were made to calculate disease burden scores are highlighted in yellow.



WHO/IVR