

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM DIREITO
MESTRADO EM DIREITO E INOVAÇÃO**

VINÍCIUS ROCHA DE OLIVEIRA

**A LEI DE ACESSO À INFORMAÇÃO COMO INSTRUMENTO DE FISCALIZAÇÃO
DO INTERESSE PÚBLICO EM CONTRATOS DE TRANSFERÊNCIA DE
TECNOLOGIA: UM ESTUDO DE CASO DA VACINA PARA A DENGUE**

**Juiz de Fora
2024**

VINÍCIUS ROCHA DE OLIVEIRA

**A LEI DE ACESSO À INFORMAÇÃO COMO INSTRUMENTO DE FISCALIZAÇÃO
DO INTERESSE PÚBLICO EM CONTRATOS DE TRANSFERÊNCIA DE
TECNOLOGIA: UM ESTUDO DE CASO DA VACINA PARA A DENGUE**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Direito: Mestrado em Direito e Inovação, da Faculdade de Direito da Universidade Federal de Juiz de Fora, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Direito e Inovação.

Orientador: Marcos Vinício Chein Feres.

**Juiz de Fora
2024**

Vinícius Rocha de Oliveira

A LEI DE ACESSO À INFORMAÇÃO COMO INSTRUMENTO DE FISCALIZAÇÃO DO
INTERESSE PÚBLICO EM CONTRATOS DE TRANSFERÊNCIA DE TECNOLOGIA:
UM ESTUDO DE CASO DA VACINA PARA A DENGUE

Dissertação
apresentada ao
Programa de
Mestrado em
Direito da Universidade
Federal de Juiz de
Fora como requisito
parcial à obtenção do
título de Mestre em
Direito. Área de
concentração:
Direito e Inovação

Aprovada em 19 de outubro de 2024.

BANCA EXAMINADORA

MARCOS VINÍCIO CHEIN FERES - Orientador
Universidade Federal de Juiz de Fora

Clarissa Diniz Guedes
Universidade Federal de Juiz de Fora

Jordan Vinícius de Oliveira
Universidade Estadual do Rio de Janeiro

Juiz de Fora, 14/10/2024.



Documento assinado eletronicamente por **Marcos Vinicio Chein Feres, Professor(a)**,



em 19/10/2024, às 11:36, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Clarissa Diniz Guedes, Professor(a)**, em 06/11/2024, às 18:06, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Jordan Oliveira, Usuário Externo**, em 11/11/2024, às 09:40, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Vinícius Rocha de Oliveira, Usuário Externo**, em 16/12/2024, às 19:15, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no Portal do SEI-Ufjf (www2.ufjf.br/SEI) através do ícone Conferência de Documentos, informando o código verificador **2043017** e o código CRC **F454C6BD**.

RESUMO

A dengue, arbovirose urbana mais comum nas Américas, sobretudo no Brasil, emerge como uma enfermidade febril de significativa relevância para a saúde pública ao longo dos últimos anos. O crescente número de casos e as necessidades de medidas sanitárias levaram o Brasil a alternativas ao combate, profilaxia e tratamento dessa enfermidade. No ano de 2010, o Instituto Butantan emvidou esforços para desenvolver o que seria a primeira vacina contra a dengue no mundo, com cooperação do Instituto Nacional de Saúde dos Estados Unidos. As fases do estudo se desenvolveram no Brasil e nos Estados Unidos, com a farmacêutica Merck Sharp and Dohme, e, atualmente, é possível concluir, com as informações apresentadas pelo Instituto, que o desenvolvimento da vacina está em vias de ser finalizado. Entretanto, não há, ainda, muitas informações disponíveis sobre essas relações. Nesse contexto, a publicização desses dados é relevante, pois serve como instrumento para averiguar a observância do interesse público e social na relação jurídica formada — fato relevante não só pela necessidade de saúde pública no Brasil, mas também pela efetiva participação de institutos de direito público na produção do imunizante. Ressalta-se, ainda, que o direito à informação é uma garantia constitucionalmente assegurada e regulamentada em instrumento próprio, como a Lei de Acesso à Informação (LAI). Nesse contexto, o presente trabalho buscou verificar, a partir dos instrumentos assegurados pela LAI, se há indícios de que a relação entre Instituto Butantan e a farmacêutica Merck Sharp and Dohme está sendo pautada a partir das necessidades de saúde pública. Para perseguir tal fim, a metodologia eleita foi o estudo de caso exploratório, de acordo com as lições descritas por Robert Yin (2015). Já o referencial teórico parte da distinção apresentada por Zenon Bankowski (2008) acerca da moralidade da aspiração e da moralidade do dever das normas jurídicas. Em linhas gerais, observou-se que não há qualquer cumprimento, por parte do Instituto Butantan e dos órgãos do Estado de São Paulo, das normas atinentes ao direito à informação. Por consequência, não é possível mensurar em que medida as tratativas ora realizadas estão observando os interesses da coletividade.

Palavras-chave: informação; saúde pública; vacina; transferência de tecnologia.

ABSTRACT

Dengue, the most common urban arboviral disease in the Americas, particularly in Brazil, has emerged as a febrile illness of significant public health relevance over the past few years. The increasing number of cases and sanitary needs have led Brazil to explore alternatives for the prevention, control, and treatment of this disease. In 2010, the Butantan Institute made efforts to develop what would be the first dengue vaccine in the world, in cooperation with the United States National Institutes of Health. The study phases took place in both Brazil and the United States, with the participation of the pharmaceutical company Merck, Sharp & Dohme. Currently, according to information presented by the Institute, the development of the vaccine is nearing completion. However, there is still limited information available about these relationships. In this context, the public disclosure of this data is relevant, as it serves as a tool to verify the observance of public and social interest in the legal relationship formed—a fact that is significant not only due to the public health needs in Brazil but also because of the effective participation of public law institutes in the production of the vaccine. It should also be noted that the right to information is a constitutionally guaranteed right and is regulated by its own instrument, such as the Access to Information Law (LAI). In this context, the present work sought to verify, based on the instruments guaranteed by the LAI, whether there are indications that the relationship between the Butantan Institute and the pharmaceutical company Merck Sharp and Dohme is being guided by public health needs. To pursue this goal, the chosen methodology was the exploratory Case Study, following the teachings of Robert Yin (2015). The theoretical framework is based on the distinction presented by Zenon Bankowski (2008) regarding the morality of aspiration and the morality of duty in legal norms. In general, it was observed that there is no compliance, on the part of the Butantan Institute and the state agencies of São Paulo, with the norms related to the right to information. Consequently, it is not possible to assess to what extent the current negotiations are considering the interests of the community.

Keywords: information; public health; vaccine; technology transference.

LISTA DE FIGURAS

Quadro 1 - Acordo de Confidencialidade.....	21/51
Figura 1 - Atualização dos casos de arboviroses.....	25
Figura 2 - A cronologia do pedido de acesso à informação enviado ao Instituto Butantan	31
Figura 3 - O pedido de acesso à informação enviado à Secretaria de Desenvolvimento Econômico, Ciência, Tecnologia e Inovação de São Paulo.	38

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa)
Agreement on Trade-Related Aspects of Intellectual Property Rights (TRIPS)
Banco Nacional de Desenvolvimento Econômico e Social (BNDS)
Cadastro de Pessoa Física (CPF)
Cadastro Nacional de Pessoas Jurídicas (CNPJ)
Comissão de Avaliação de Documentos e Acesso (CADA)
Controladoria Geral da União (CGU)
Coordenadoria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos de Saúde (CCTIES)
Coordenadoria de Ouvidoria e Defesa do Usuário do Serviço Público (CODUSP)
Fundação Butantan (FB)
Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP)
Fundo das Nações Unidas para a Infância (UNICEF)
Instituto Butantan (IB)
Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI)
Instituto Nacional de Saúde dos Estados Unidos
Lei de Acesso à Informação (LAI)
Lei de Propriedade Industrial (LPI)
Médicos Sem Fronteira (MSF)
Merck Sharp & Dohme (MSD)
National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID)
National Institutes of Health (NIH)
Non-disclosure agreement (NDA)
Núcleo de Inovação Tecnológica (NIT)
Organização Mundial da Saúde (OMS)
Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS)
São Paulo (SP)
Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação (SCTI)
Secretaria de Desenvolvimento Econômico, Ciência, Tecnologia e Inovação (SDECTI)
Secretaria Estadual de Saúde (SES)
Serviço de Atendimento ao Cidadão (SAC)
Sistema Integrado de Informações ao Cidadão (SIC)
Sistema Único de Saúde (SUS)
United States Patent and Trademark Office (USPTO)

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	8
2 MARCO TEÓRICO.....	10
3 METODOLOGIA.....	11
3.1 A COLETA DOS DADOS	12
3.2 AS UNIDADES DE ANÁLISE.....	23
4 A SITUAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA NO BRASIL E O CONTEXTO DE PESQUISA E DESENVOLVIMENTO PARA A VACINA DA DENGUE	24
5 O SURGIMENTO DA LEI DE ACESSO À INFORMAÇÃO E SEU PAPEL NO CONTROLE DAS QUESTÕES DE INTERESSE PÚBLICO	28
5.1 A SOLICITAÇÃO DE ACESSO AO CONTRATO ENVIADA AO INSTITUTO BUTANTAN.....	30
5.2 O PROCESSAMENTO DO PEDIDO DE ACESSO À INFORMAÇÃO PELO SISTEMA INTEGRADO DE INFORMAÇÃO AO CIDADÃO DO ESTADO DE SÃO PAULO (SIC- SP)	37
5.2.1 Solicitação realizada perante a Secretaria de Desenvolvimento Econômico, Ciência, Tecnologia e Inovação do Estado de São Paulo	37
5.2.2 Solicitação realizada perante a Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo	41
6 O ACORDO DE CONFIDENCIALIDADE E A RELAÇÃO ENTRE O INSTITUTO BUTANTAN E A MERCK SHARP AND DOHME PARA A PRODUÇÃO DA VACINA CONTRA A DENGUE	47
6.1 PARTICULARIDADES DO ACORDO DE NÃO DIVULGAÇÃO	47
6.2 AS PARTES QUE INTEGRAM O ACORDO	49
6.3. OS TERMOS DO ACORDO DE NÃO DIVULGAÇÃO	50
6.4 ANÁLISE DO <i>NON-DISCLOSURE AGREEMENT</i> À LUZ DAS DIRETRIZES DE TRANSPARÊNCIA INSTITUÍDAS PELA LEI DE ACESSO À INFORMAÇÃO	53
7 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	57
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	60
APÊNDICE A – Solicitação de acesso à informação ao Instituto Butantan	65
APÊNDICE B – Acordo de Confidencialidade.....	79
ANEXO A – Notícias veiculadas pelo Instituto Butantan	85
ANEXO B – Decisão proferida pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação - SCTI	93
ANEXO C – Decisões emitidas pela Secretaria da Saúde do Estado de São Paulo.....	95

ANEXO D – Vacina da dengue concedida pelo Instituto Nacional da Propriedade Industrial – INPI.....	105
ANEXO E – Patente da Vacina da dengue concedida pelo United States Patent and Trademark Office - USPTO	148

1 INTRODUÇÃO

A dengue, arbovirose urbana mais comum nas Américas, sobretudo no Brasil, emerge como uma enfermidade febril de significativa relevância para a saúde pública ao longo dos últimos anos. Algumas pesquisas realizadas pela Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) em 2023, braço da OMS na América Latina, apontam que a incidência global da dengue tem potencial para alcançar metade da população mundial (OPAS, 2023). A situação também é alarmante no caso das Américas, já que pelas condições climáticas e de infraestrutura urbana, o mosquito vetor da doença se faz fortemente presente (OPAS, 2023). Além disso, a dengue também é considerada uma doença negligenciada. Segundo definição apresentada pelos Médicos Sem Fronteira (2012), trata-se de uma enfermidade tratável e curável, que afeta, principalmente, populações com poucos recursos financeiros; por essa razão, não despertam o interesse da indústria farmacêutica.

Por esses motivos, o Brasil necessita buscar por alternativas para o combate, para a profilaxia e para o tratamento dos crescentes casos no país. Nesse sentido, no ano de 2010, o Instituto Butantan emvidou esforços para desenvolver o que seria a primeira vacina contra a Dengue no mundo, com cooperação do Instituto Nacional de Saúde dos Estados Unidos (NIH, sigla em inglês) (Butantan, 2023). As fases do estudo se desenvolveram no Brasil e nos Estados Unidos, e, atualmente, é possível concluir, a partir das informações cedidas pelo Instituto, que o desenvolvimento da vacina está em vias de ser finalizado (Butantan, 2023). Também foi noticiado, em fevereiro de 2023, que a vacina se destacou no cenário internacional e protagonizou a primeira transferência de tecnologia desenvolvida no Brasil para o exterior, envolvendo o Instituto Butantan e a farmacêutica Merck Sharp and Dohme (MSD) (Butantan, 2023).

É importante destacar que, em que pese as parcerias firmadas tanto com o Instituto Nacional de Saúde dos Estados Unidos quanto com a MSD, a vacina recebeu fundos do BNDES na ordem de R\$ 97.000.000,00 (noventa e sete milhões de reais) (BNDES, 2017). Nessa conjuntura, é relevante mencionar, ainda, que as relações estabelecidas a partir desse contexto devem ser pautadas, impreterivelmente, no interesse público e social de acesso à vacina. Como instrumento para a aferição disso, surgiu a lei n.º 12.527/2011, a Lei de Acesso à Informação (LAI), uma relevante ferramenta para o fortalecimento da transparência e do controle do interesse público em um Estado democrático (Brasil, 2011).

Feito tais esclarecimentos, considerando os instrumentos assegurados pela Lei de Acesso à Informação (LAI), como compreender, então, a relação contratual estabelecida entre

o Instituto Butantan e a farmacêutica Merck Sharp and Dohme, tendo em vista o caso da vacina da dengue? Nesse sentido, o presente trabalho busca compreender se a LAI consegue, no cenário atual de desenvolvimento de vacina para a dengue, alcançar seu objetivo precípua no que tange às tratativas realizadas entre o Instituto Butantan e a farmacêutica Merck Sharp and Dohme, a fim de verificar se, de fato, foi observado o interesse social da vacina, em conformidade com o artigo 5º, inciso XXIX da Constituição Federal, e o artigo 7º do TRIPS.

Para executar o objetivo descrito, a metodologia eleita é o estudo de caso, a partir das lições descritas por Robert Yin (2015). Essa escolha se deu em razão de o estudo de caso permitir extrair, de objetos empíricos bem definidos, aspectos e características que não seriam tão facilmente reveladas por outras estratégias, possibilitando a análise mais aprofundada do fenômeno, a partir de fontes e perspectivas variadas. A relação firmada entre o Instituto Butantan e a Farmacêutica MSD revela um contexto para além do caso em estudo; por isso, deve também ser considerada a situação de negligência da doença no Brasil e o interesse social de acesso à vacina.

O trabalho se mostra relevante na medida em que buscará, por meio de uma pesquisa empírica, a análise de um contrato de transferência de uma tecnologia relacionada a uma doença negligenciada, considerando o contexto no qual as partes estão inseridas — de um lado, um órgão público vinculado à Administração Direta do Estado de São Paulo; e, de outro, uma empresa farmacêutica multinacional.

O estudo será apresentado em sete seções, iniciando-se pela introdução do tema e do objeto investigado e se encerrando com as considerações finais. A segunda seção explicita o marco teórico utilizado para guiar a interpretação dos dados, enquanto a terceira seção se dedica ao percurso metodológico adotado para a coleta, análise e codificação dos dados. A quarta e quinta seção, por sua vez, apresentam, respectivamente, à narração do contexto do caso e à apresentação dos pedidos de acesso à informação enviados para o Instituto Butantan, para Secretaria de Desenvolvimento Econômico, Ciência, Tecnologia e Inovação do Estado de São Paulo e à solicitação realizada para a Secretaria Estadual de Saúde. Por fim, a sexta seção se debruça sobre a análise do acordo de confidencialidade disponibilizado e a relação entre o Instituto Butantan e a Merck Sharp and Dohme para a produção da vacina contra a dengue. A sétima seção se divide em três tópicos relevantes: a) as particularidades do acordo de não divulgação; b) as partes que integram o acordo; e c) os termos do acordo de não divulgação.

2 MARCO TEÓRICO

O instrumental teórico utilizado para guiar o presente trabalho se consubstancia na relação entre a moralidade de aspiração e a moralidade do dever sob a perspectiva de Zenon Bankowski (2008, p. 72). Na concepção do autor, o normativismo excessivo acaba por conduzir o operador do Direito a condutas legalistas, aqui tomadas como aquelas que venham a se justificar unicamente pelo cumprimento indistinto de uma norma (moralidade do dever), sem o necessário exercício de reflexão sobre seu propósito (moralidade de aspiração).

Com efeito, a conduta legalista permite que o intérprete analise as leis tão somente sob a ótica do dever, sem, contudo, considerar a aspiração existente por trás da norma jurídica. Por essa razão, defende-se que a aplicação da lei deve considerar, simultaneamente, a aspiração e o dever (Bankowski, 2008, p. 75), especialmente porque o legalismo confunde o dever expresso pela regra com a sua totalidade. Por esse motivo, os indivíduos são levados a pensar em uma relação dicotômica entre dever e aspiração, reduzindo a conjuntura de criação da norma, que, necessariamente, inclui sua aspiração.

A conclusão desse raciocínio acaba diferenciando legalismo de legalidade, já que as regras, tomadas como fixas e imutáveis, podem ser alteradas em benefício de uma aspiração maior. De acordo com a interpretação de Bankowski (2008, p. 81), “apenas obedecendo a vontade da lei é que se sabe quando ela deve ser desobedecida ou suspensa, e é apenas nessa suspensão que a própria lei é continuamente renovada”. Desse modo, será examinado o nível de efetividade da Lei de Acesso à Informação, notadamente quanto ao objetivo de resguardo do interesse público e à garantia de acesso ao produto final, decorrente da relação contratual firmada entre o Instituto Butantan e a farmacêutica Merck Sharp and Dohme para a produção de vacina contra a dengue.

Em síntese, esta pesquisa busca compreender a relação contratual estabelecida entre o Instituto Butantan e a farmacêutica Merck Sharp and Dohme, a fim de verificar a observância do interesse público na vacina produzida pelo Instituto Butantan, considerando o contexto em que o instrumento jurídico foi firmado para a exploração comercial da tecnologia.

3 METODOLOGIA

A abordagem metodológica escolhida para orientar esta pesquisa se consubstancia em um estudo de caso, definido por Robert Yin (2015, p. 17) como a investigação de um fenômeno contemporâneo, considerando suas particularidades e o seu contexto no mundo real, que deve ser empregado, especialmente, nas situações em que os limites entre fenômeno e contexto não estão precisamente contornados (Yin, 2015). É importante destacar que as pesquisas com emprego do estudo de caso enfrentam situações nas quais existem muito mais variáveis de interesse do que pontos de dados e, em decorrência disso, contam com diferentes fontes de evidência, primárias e secundárias (Yin, 2015, p. 18).

Nesse sentido, valendo-se de uma análise qualitativa da legislação vigente (fontes primárias) e de materiais oriundos de publicações em jornais e sítios eletrônicos das próprias instituições envolvidas (fontes secundárias), busca-se averiguar como a relação jurídica entre o Instituto Butantan e a Merck Sharp & Dohme se constitui, tanto em sua perspectiva formal, pela análise da natureza jurídica do instrumento firmado, quanto em seu aspecto material, considerando o interesse público de acesso à vacina, no caso da vacina da dengue.

Dessa forma, a partir das características descritas, é possível notar que o presente trabalho possui caráter empírico; porém, apesar de se basear em evidências observáveis no mundo real, sua qualidade deve ser norteadada por critérios de validade e confiabilidade, que se verificam na medida em que um próximo pesquisador, seguindo os passos aqui adotados, poderá realizar novamente “o mesmo caso” (Yin, 2015, p. 51). Por esse motivo, a obtenção dos dados será descrita de forma minuciosa, de modo a preservar os procedimentos adotados para sua coleta. É importante salientar, ainda, que embora o estudo de caso não seja uma metodologia adequada para constituir generalizações empíricas, tal técnica pode ser uma ferramenta apta a gerar resultados em outras situações de semelhante contexto, fornecendo unidade de análise para futuras investigações sobre o mesmo tema (Yin, 2015).

Nessa linha de pensamento, a presente pesquisa não contará com uma hipótese prévia, mas se dedicará à construção de uma teoria que revela a aparente tensão entre os direitos de propriedade intelectual e os interesses sociais consubstanciados na disponibilização da vacina ao público necessitado. A opção pelo estudo de caso se justifica em razão da necessidade de observar um fenômeno complexo, aqui, tomado como a formação do acordo firmado entre o Instituto Butantan e a Merck Sharp & Dohme para produção da vacina, inserido em um contexto de agravamento dos casos de dengue no Brasil e no mundo — com potencial para afetar metade da população mundial (OPAS, 2023).

Desse modo, para alcançar os fins propostos, serão analisados a Lei de Acesso à Informação e os materiais associados à formação da parceria entre as instituições mencionadas, na tentativa de observar como o Instituto Butantan, em seu arranjo jurídico normativo, procurou resguardar a questão da publicidade dos atos normativos no instrumento firmado com a Merck Sharp & Dohme para produção da vacina contra a dengue, tendo em vista que o instrumento contratual assinado para consagrar a parceria não foi disponibilizado ao público.

3.1 A COLETA DOS DADOS

As perspectivas acima delineadas orientaram a coleta de dados, uma vez que a relação estabelecida entre o Instituto Butantan e a Merck Sharp & Dohme — no que diz respeito à produção da vacina contra a dengue — pode viabilizar uma análise aprofundada sobre o procedimento de acesso a dados, como estabelecido pela Lei de Acesso à Informação, tanto em nível estadual quanto em nível federal, bem como revelar uma possível tensão entre o interesse público nacional na vacina contra a dengue e os direitos de propriedade intelectual que circundam essa relação contratual. Assim, entre os dias 1 e 5 do mês de maio de 2023, iniciou-se a busca pelo instrumento pactuado entre as partes no sítio eletrônico do Instituto Butantan e por meio da plataforma de pesquisa Google. Contudo, não foi possível localizá-lo.

No dia 9 de maio de 2023, realizou-se, via e-mail, o primeiro contato na intenção de obter acesso ao contrato de transferência de tecnologia firmado entre o Instituto Butantan, a farmacêutica Merck Sharp & Dohme (MSD) e o National Health Institute (NIH). Naquela oportunidade, foi encaminhada uma mensagem com a solicitação de acesso ao contrato e aos documentos necessários para a sua interpretação, como memorandos de entendimento, tratativas preliminares e outros, aos seguintes endereços, obtidos pelo site do Instituto Butantan (2023): nit@butantan.gov.br; sac@butantan.gov.br; e imprensa@butantan.gov.br.

A solicitação foi encaminhada sob justificativa de interesse no contrato para subsidiar a elaboração de uma dissertação de mestrado focada em doenças negligenciadas. Ainda, mesmo sem qualquer previsão legal, foi oferecido o contato do solicitante, endereço, e-mail e, por fim, salientou-se o interesse acadêmico no contrato firmado. No mesmo dia, 9 de maio de 2023, o Instituto retornou, por meio de uma mensagem automática do endereço sac@butantan.gov.br, agradecendo pelo contato e acusando o recebimento da solicitação. Após fornecer dados preliminares sobre a vacina do coronavírus, pediu, ainda, para que o e-mail não fosse respondido. Os outros destinatários, até o momento de conclusão desta pesquisa, não retornaram a mensagem.

Após uma hora, o mesmo endereço de e-mail enviou outra mensagem confirmando o recebimento da solicitação e informando que ela havia sido encaminhada à área técnica responsável. No texto, também questionavam sobre a autorização para futuros contatos do Instituto e informavam a posterior emissão da resposta. Por fim, colocaram-se à disposição para sanar eventuais dúvidas e ofereceu o número de protocolo da solicitação (IBSAC-2023-35832).

Conforme já antecipado, o pedido foi realizado com base na Lei de Acesso à Informação (LAI) (Brasil, 2011). O diploma legal invocado prevê, em seu artigo 11, parágrafo primeiro, que a informação deverá ser disponibilizada ao interessado no prazo de 20 (vinte) dias (Brasil, 2011). Em casos específicos e sob justificativa, o prazo pode ser estendido por mais 10 (dez) dias. É de se ressaltar que a lei não dispõe expressamente sobre a forma de contagem do prazo, portanto, considerando os princípios norteadores da hermenêutica jurídica, em razão da ausência de definição, os prazos devem ser contados em dias corridos (Brasil, 2011). O prazo ordinário para remessa dos documentos findou-se em 29 de maio de 2023, mas não foram disponibilizados. O prazo extraordinário estipulado pela LAI, considerando os 10 dias extras, findou-se em 9 de junho de 2023 (Brasil, 2011).

Em razão da ausência de resposta, o contato foi renovado em 21 de junho de 2023, informando que o não cumprimento da Lei de Acesso à Informação é uma infração administrativa punível com suspensão, nos termos do art. 32, §1º, II, da LAI; concomitantemente, solicitou-se informações acerca do procedimento para interposição de recurso para o superior hierárquico (Brasil, 2011). No dia 22 de junho de 2023, o Instituto encaminhou uma mensagem com um pedido de desculpas pela demora na resposta e, novamente, informou que o pedido fora encaminhado à área técnica responsável.

Em 30 de junho de 2023, às 10h11, o Instituto Butantan negou o acesso aos documentos, nos seguintes termos:

Prezado Sr. Vinícius, bom dia!

No dia 09/05/2023 o Serviço de Atendimento ao Consumidor do Instituto Butantan recebeu seu relato e agradece seu contato.

Segue resposta da área técnica:

“Em atenção ao pedido de acesso ao contrato e demais documento relacionados ao mencionado “acordo firmado para transferência de tecnologia da vacina contra a dengue com a farmacêutica MSD”, cabe esclarecer que a relação com a MSD trata-se de um acordo de co-desenvolvimento clínico que envolve o vacina contra Dengue desenvolvida pelo Butantan e MSD. Em se tratando desse tema, cabe ressaltar que esta matéria é protegida por relação de confidencialidade entre as partes, decorrente da necessária proteção da propriedade intelectual e dos segredos comerciais e

industriais, o que justifica a restrição de acesso à informação, nos termos do art. 22 da Lei n.º 12.527/2011.

Vale lembrar, inclusive, que a divulgação de tais informações pode até mesmo configurar crime, conforme previsto na Lei n.º 9.279/1996.

Pelas razões expostas, a presente solicitação de acesso foi recusada.”

Caso tenha mais alguma dúvida, estaremos à disposição para respondê-la.

Protocolo de atendimento: IBSAC-2023-35832.

No mesmo dia (30 de junho de 2023), às 16h21, o Instituto encaminhou novo e-mail, informando que, após análise da solicitação encaminhada, às áreas jurídica e de comunicação perceberam equívocos na matéria veiculada; por esse motivo, havia sido alterada para substituir a expressão “transferência de tecnologia” por “licenciamento”:

Prezado Sr. Vinícius, boa tarde!

Em complemento ao e-mail anterior, nossa área jurídica e de comunicação realizaram tratativas internas, pois percebemos que a matéria citada pelo senhor e publicada no Portal do Butantan trazia informações equivocadas e imprecisas. Por este motivo, ela foi editada hoje pela manhã.

O senhor pode conferir as informações corretas sobre o acordo entre MSD e o Instituto Butantan através do link: <https://butantan.gov.br/covid/butantan-tira-duvida/tira-duvida-noticias/vacina-da-dengue-do-butantan-e-a-primeira-a-ser-licenciada-para-uma-multinacional--conheca-a-historia>.

Agradecemos pelo contato e por ter nos colocado no caminho dessa correção, que se fazia necessária.

Caso tenha mais alguma dúvida, estaremos à disposição para respondê-la.

Protocolo de atendimento: IBSAC-2023-35832.

Em razão da ausência de indicação de qualquer autoridade superior a quem pudesse ser encaminhado o recurso ou de transparência da estrutura organizacional do Instituto, em 7 de julho de 2023, foi interposto recurso da decisão denegatória total, por meio de e-mail encaminhado, novamente, ao SAC do instituto.

Nas razões recursais, sustentou-se a necessidade de acesso ao acordo firmado com fundamento nos seguintes argumentos: a) interesse público no contrato, que contou com aporte público representativo oriundo do Banco Nacional do Desenvolvimento Econômico e Social (BNDES) e b) necessidade de observância da Lei de Acesso à Informação, já que o indeferimento total de acesso à informação é medida excepcional. O recurso foi seguido de uma mensagem automática acusando recebimento.

No dia 10 de julho de 2023, o SAC encaminhou novo e-mail informando que o recurso havia sido encaminhado à área técnica responsável, mais uma vez. Em 21 de julho de 2023, passados mais de dez dias do encaminhamento do recurso, foi enviado novo questionamento perquirindo sobre a resposta da área técnica responsável, o qual foi respondido pelo SAC no mesmo dia, pedindo escusas pela demora na resposta e dando conta de que a solicitação estava em análise pela área técnica e um novo contato havia sido realizado.

Em 7 de agosto de 2023, foi enviada nova solicitação questionando o posicionamento da área técnica. Já às 17h00min, o SAC encaminhou nova mensagem denegatória assim redigida:

Prezado Sr. Vinícius, boa tarde!

Segue resposta da área técnica:

“Em atenção à reiteração do pedido de “acesso aos dados da parceria firmada entre o Instituto Butantan e a Merck para o desenvolvimento da vacina contra a Dengue”, reiteramos que a matéria é protegida por relação de confidencialidade entre as partes, decorrente da necessária proteção da propriedade intelectual e dos segredos comerciais e industriais, o que justifica a restrição de acesso à informação, nos termos do art. 22 da Lei n.º 12.527/2011. A divulgação de tais informações pode até mesmo configurar crime, conforme previsto na Lei n.º 9.279/1996.”

Caso tenha mais alguma dúvida, estaremos à disposição para respondê-la.

Protocolo de atendimento: IBSAC-2023-35832.

Na mesma data, em razão da reiterada negativa genérica de acesso a qualquer parte do contrato firmado, foi solicitado esclarecimento acerca do descumprimento do art. 11 §4º da LAI, já que a nova resposta negativa deixou de indicar a) a possibilidade de recurso, b) os prazos e condições para interposição e c) a autoridade competente para apreciação e julgamento (Brasil, 2011).

Em 8 de agosto de 2023, foi recebida a última manifestação do Instituto, informando a impossibilidade de fornecimento das informações solicitadas pelo SAC:

Prezado Sr. Vinícius, boa tarde!

As informações prestadas pelo SAC seguem procedimento próprio para o “Serviço de atendimento ao consumidor para informações sobre soros e vacinas fabricados no Instituto Butantan ou notificação de evento adverso”, como mencionado no site do Instituto Butantan. Por isso, sendo um canal principalmente para notificações de eventos adversos e outras informações relacionadas ao uso das vacinas ou soros produzidos pelo Instituto Butantan e que estão em uso na rede pública de saúde, o procedimento não é o próprio para acesso à informação, que possui rito específico,

inclusive com mecanismos que viabilizem fase recursal, tal qual previsto no Portal da Transparência do site do Governo do Estado de São Paulo.

Assim, considerando que, através do SAC, esclarecemos sobre a impossibilidade de fornecimento das informações solicitadas, pelas razões que ora reiteramos, mesmo não sendo o canal próprio para fornecimento da informação solicitada, recomendamos, em caso de inconformismo, que realize a solicitação pelo canal adequado.

Caso tenha mais alguma dúvida, estaremos à disposição para respondê-la.

Protocolo de atendimento: IBSAC-2023-35832.

Diante da ausência de competência declarada pelo Instituto para análise do pedido de acesso, mesmo após emitir duas decisões denegatórias, não houve mais tentativas de acesso por essa via. O e-mail acima foi a última comunicação recebida do Instituto para o caso de acesso ao contrato firmado entre a Merck Sharp & Dohme, o Instituto Butantan e o National Health Institute para desenvolvimento e produção da vacina contra a dengue. Contudo, o e-mail denegatório indicou a existência de rito específico para acesso à informação junto ao Portal da Transparência do site do Governo do Estado de São Paulo, recomendando a continuidade do processo por essa via.

Em pesquisa, foi possível compreender que o Estado de São Paulo possui o “Sistema Integrado de Informações ao Cidadão - SIC.SP”, instituído pela LAI (art. 1º; art. 9º, I c/c art. 45) e regulamentada no âmbito do Estado de São Paulo pelos Decretos Estaduais n.º 58.052/2012, n.º 61.559/2015, n.º 61.836/2016 e, mais recentemente, pelo Decreto n.º 68.155/2023, que é responsável por viabilizar o acesso à informação no âmbito do Poder Executivo do Estado. Dessa forma, no mesmo dia 8 de agosto de 2023, procedeu-se ao cadastramento necessário para a solicitação da informação pretendida. Para tanto, acessou-se o sítio eletrônico <http://www.sic.sp.gov.br/>, em seguida, foram preenchidos os campos indicados que solicitam as seguintes informações: a) se pessoa física ou jurídica; b) nome completo – ou nome social; c) Cadastro de Pessoa Física (CPF); d) data de nascimento; e) sexo; f) e-mail; g) telefone; h) escolaridade; i) profissão; j) país; k) unidade federativa; l) município; m) Código de Endereçamento Postal - CEP; n) Endereço; o) número e complemento, além disso, é necessário, no momento do cadastro, definir uma senha.

Realizado o cadastro, com aprovação imediata, foi possível acessar o campo do sítio eletrônico, que permite o encaminhamento da solicitação de acesso à informação. Na página inicial, existem quatro campos e, um deles, questiona se o assunto refere-se à covid-19 ou não — o que, logicamente, foi assinalado negativamente. O segundo é constituído por uma caixa de seleção na qual é necessário indicar a secretaria, órgão ou entidade a ser contatado — no

caso, foi indicada a Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação (SCTI). A escolha se deu tendo em vista a competência de tal secretaria, estabelecida pelo art. 3º do Decreto n.º 59.773/2013, dentre as quais destaca-se estimular a produção de conhecimento por meio da pesquisa científica e tecnológica e da inovação, além do intercâmbio de informações e colaboração técnica com instituições internacionais. No terceiro, por sua vez, deveria ser indicado a forma de recebimento da resposta, se por e-mail ou se pela plataforma, em que se optou pelo recebimento via endereço eletrônico. Já o quarto e último, era um campo para preenchimento livre, no qual o cidadão pode realizar a solicitação de acesso à informação e anexar arquivos; nele, foram inseridas as razões do acesso e a solicitação.

Logo após o encaminhamento da solicitação, foi recebido um e-mail do remetente noreplysic@sp.gov.br, intitulado “Registro de Solicitação de Informação”. O referido e-mail continha uma mensagem de confirmação da solicitação de acesso aos documentos, dados e informações, com o número do protocolo (620122313543), a data da solicitação (8 de agosto de 2023), a indicação do órgão ou entidade a qual foi dirigida (Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação – SCTI), a forma de recebimento da resposta (por correspondência eletrônica) e, por fim, o inteiro teor da solicitação encaminhada, ao final, constou a seguinte mensagem:

[...] O seu pedido de informação deverá ser processado no prazo de 20 (vinte) dias, conforme estabelecido no § 1º do artigo 15 do Decreto n.º 58.052, de 16/05/2012, podendo esse prazo ser prorrogado por mais 10 (dez) dias, mediante justificativa expressa, conforme dispõe o § 2º do mesmo artigo. Aplica-se o disposto nos artigos 91 e 92 da Lei Estadual n.º 10.177, de 30/12/1998, conforme previsto no artigo 22 do Decreto n.º 58.052/2012. Dentro deste prazo o interessado será informado, também, sobre a data, local e modo para se realizar a consulta, efetuar a reprodução ou obter a certidão, ou sobre as razões de fato ou de direito da recusa, total ou parcial, do acesso pretendido.

Atenciosamente,

SIC.SP
Governo do Estado de São Paulo

Em 30 de agosto de 2023, o mesmo destinatário encaminhou uma mensagem informando que a solicitação formalizada no protocolo n.º 620122313543 estava com prazo de resposta vencido. Ainda na mesma ocasião, indicou acesso à plataforma para interposição de recurso. Atendendo aos prazos definidos tanto pela LAI quanto pelo decreto n.º 58.052/2012, foi interposto recurso em razão da omissão do órgão, que deixou de se manifestar sobre o pedido no dia 8 de setembro de 2023. No mesmo dia, foi encaminhado e-mail automático da plataforma informando o recebimento da solicitação de recurso. No e-mail de confirmação da solicitação,

os motivos do requerimento e as razões de recurso foram replicadas automaticamente e, ao final, a resposta automática indicou prazo de 5 (cinco) dias para manifestação da autoridade competente.

No dia 19 de setembro de 2023, o Sistema de Informação ao Cidadão (SIC) notificou o vencimento do prazo para resposta; e, na mesma ocasião, indicou a possibilidade de recurso, o que foi feito no dia 24 de setembro de 2023. Logo após, foi recebida a mesma mensagem automática anterior, informando o recebimento do recurso e indicando o prazo de 05 (cinco) dias para manifestação da autoridade competente de acordo com o Decreto n.º 58.052/2012, artigo 20. Vencido o prazo para resposta em 29 de setembro de 2023, não foi recebida qualquer notificação informando o decurso do prazo, pelo que não foi interposto novo recurso. Em 20 de outubro de 2023, a “Coordenadoria de Ouvidoria e Defesa do Usuário do Serviço Público - SIC”, endereço de e-mail codusp_sic@sp.gov.br, encaminhou a mensagem abaixo:

Prezado Senhor,

Em atenção ao Protocolo SIC 620122313543, segue a resposta da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação - SCTI, para conhecimento.

"Informo que o assunto tratado no Protocolo n.º 620122313543 não é de competência da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação.

Retorno o mesmo para que seja encaminhado a Secretaria da Saúde, que é quem trata do conteúdo deste recurso.

SIC -SCTI"

Atenciosamente,

Ana Lucia

Em seguida, no dia 23 de outubro de 2023, o endereço eletrônico noreplysic@sp.gov.br notificou o não conhecimento do recurso por ausência de motivação para interposição, tendo em vista a notificação encaminhada no dia 20 de outubro de 2023, que informou ser a Secretaria de Saúde o órgão responsável pelo atendimento da solicitação encaminhada. Para embasar a decisão, a Coordenadoria de Ouvidoria e Defesa do Usuário do Serviço Público, na pessoa de seu coordenador, utilizou-se do art. 20 do Decreto 58.052/2012 e de suas alterações posteriores.

Em face da decisão supramencionada, foi interposto novo recurso administrativo em 2 de novembro de 2023, nos termos do art. 21 do Decreto 58.052/2012, à Comissão Estadual de Acesso à Informação, já que o acesso ao processo não foi franqueado e não houve comunicação

anterior acerca da incompetência da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação, até a conclusão da pesquisa.

O pedido final do recurso busca pela retificação da decisão que negou o seguimento, alegando ausência de pressuposto de recorribilidade, já que não houve qualquer notificação sobre a incompetência do órgão ao qual a solicitação foi encaminhada. O referido recurso se encontra com a análise pendente.

Simultaneamente, no mesmo dia 2 de novembro de 2023, procedeu-se ao protocolo de nova solicitação de acesso às informações pretendidas por meio do portal SIC, agora direcionadas à Secretaria Estadual de Saúde — definida pela SCTI como a secretaria competente para analisar o pedido. Para tanto, realizou-se o mesmo procedimento de requerimento anteriormente adotado para a SCTI. O número de protocolo recebido foi 768202319246.

No dia 16 de novembro de 2023, ainda referente ao protocolo de número 620122313543, foi recebido um e-mail do remetente rdaraujo@sde.sp.gov.br, o qual expunha que, na data de 29 de setembro de 2023, havia encaminhado a solicitação de informação à Secretaria de Estado da Saúde, que, por sua vez, em 2 de outubro de 2023, no âmbito da Coordenação de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos de Saúde, direcionou a solicitação ao Instituto Butantan para resposta. No referido documento, constava a resposta do IB em 17 de outubro de 2023 (considerando a data da assinatura digital), em que negava o acesso à informação pretendida, com base no art. 22 da LAI, somado a um acordo de confidencialidade firmado entre as partes.

Em 22 de novembro de 2023, aportou à caixa de entrada do e-mail uma mensagem do endereço habitual (noreplysic@sp.gov.br), com assunto “SICSP - Prorrogação da sua Solicitação”, constando a seguinte mensagem:

A sua solicitação de acesso a documentos, dados e informações, de protocolo 768202319246, data 02/11/2023, teve seu prazo PRORROGADO.

Órgão/Entidade: Secretaria Estadual de Saúde

SIC: Secretaria Estadual da Saúde

Forma do recebimento da resposta: Correspondência eletrônica (e-mail)

[...]

Justificativa da prorrogação: Prezados(a) Informamos que para reunir todos os elementos necessários para melhor atender seu pedido de informação, necessitaremos prorrogar o prazo por mais 10 (dez) dias, devidamente amparado pelo §2º do artigo 15 do Decreto 58.052 de 16 de maio de 2012. Atenciosamente, Serviço de Informações ao Cidadão - SIC Secretaria de Estado de Saúde Tel: 3066-8124.

Em 01 de dezembro de 2023 a solicitação foi respondida pela Coordenação de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos de Saúde - Diretoria do Instituto Butantan, nos termos abaixo:

DESPACHO

Nº do Processo: 024.00155409/2023-80

Interessado: Vinícius Rocha de Oliveira.

Assunto: Protocolo SIC 768202319246

Em resposta ao pedido constante do expediente em epígrafe, conforme Protocolo SIC n.º 768202319246, temos a esclarecer que as relações de transferência de tecnologia contêm segredos industriais, razão pela qual são protegidas por termos de confidencialidade, o que se deu no presente caso. Some-se a isso a necessária proteção da propriedade intelectual que deve ser garantida pelas partes e que também foi pré acordada pôr termo próprio.

Neste sentido, a legislação de acesso à informação (Lei. 12.527/2011) restringe o fornecimento deste tipo de dado:

“Art. 22. O disposto nesta Lei não exclui as demais hipóteses legais de sigilo e de segredo de justiça nem as hipóteses de segredo industrial decorrentes da exploração direta de atividade econômica pelo Estado ou por pessoa física ou entidade privada que tenha qualquer vínculo com o poder público.”

O artigo acima demonstra que a Lei 12.527/2011 não torna sem efeito o segredo de justiça, nem o segredo industrial, o que implica em dizer que eles prevalecem face ao direto ao acesso à informação.

Ademais, fornecer o dado requerido pelo cidadão pode configurar crime contra a propriedade intelectual, dentro do que preconiza a Lei 9.279/1996. Sendo o que nos competia informar. Restitua-se o presente à CCTIES.

Com a nova negativa de acesso aos dados solicitados, em 11 de dezembro de 2023, foi interposto recurso em face da decisão negativa, fundamentado no interesse público na vacina e na possibilidade de deferimento parcial do pedido. Em 19 de dezembro de 2023, o remetente SIC noreplysic@sp.gov.br, informou sobre o vencimento do prazo para resposta da solicitação.

Já em 29 de dezembro de 2023, foi recebida uma notificação, via e-mail, informando deferimento parcial do pedido, nos termos abaixo:

Trata-se de solicitação do Sr. Vinícius Rocha de Oliveira, com base na Lei de Acesso à informação, obter acesso aos documentos sobre as tratativas para desenvolvimento da vacina contra a Dengue, relativos à parceria entre o Instituto Butantan e Merck Sharp & Dohme.

De início, especialmente em razão da aparente confusão que o Requerente faz em relação à natureza do sigilo, é importante que se esclareça que a restrição de acesso à informação requerida tem como fundamento a determinação legal de sigilo industrial e comercial, e não o grau de classificação de sigilo da informação com base na lei 12.527/2011 (art. 22).

Os documentos que circundam as tratativas entre o Instituto Butantan e Merck Sharp & Dohme são sensíveis, na medida em que contém informações sobre o desenvolvimento de atividades científicas, produtivas e industriais, cuja finalidade é a incorporação no portfólio de um laboratório público produto destinado a imunização da população contra a dengue.

Nessa linha, e considerando que o produto servirá para atendimento da saúde pública brasileira, impossível não afastá-los da segurança do Estado e Sociedade (Decreto 7.724/2012, art; 6º, inciso II).

Além disso, a confidencialidade decorre de outra disposição legal específica, qual seja, acordo internacional do qual Brasil é signatário, e que tem força de Lei em razão do Decreto n.º 1.355/1994. Isso porque, o Acordo TRIPS (Aspecto dos Direitos de Propriedade Intelectual relacionados ao Comércio), estabelece a obrigatoriedade de adoção das medidas de proteção à propriedade intelectual.

Sem prejuízo, e como forma de atender parcialmente ao pedido do Requerente, não vislumbramos óbice ao encaminhamento de cópia do termo de confidencialidade assinado entre as partes, com o qual certamente terá maior clareza da obrigação de confidencialidade assumida por este instituto.

Sendo o que nos competia informar. Restitua-se o presente à CCTIES.

Em documento anexo à resposta, foi disponibilizado o “acordo de confidencialidade”¹ firmado entre a “Merck Sharp & Dohme Corp.”, o “Instituto Butantan”, representado por Jorge Elias Kalil Filho, e a “Fundação Butantan”, representada por André Franco Montoro Filho, redigido em língua inglesa. A tradução livre do acordo está disponível no Apêndice B dessa dissertação. Os dados essenciais desse acordo estão no Quadro 1, elaborado pelo autor.

Quadro 1 - Acordo de Confidencialidade

Cláusula	Categoria	Resumo
1	Informação confidencial	A informação confidencial diz respeito aos dados proprietários e não públicos relativos ao objeto do acordo, divulgados de forma oral, escrita, gráfica ou eletrônica. Inclui dados, invenções, <i>know-how</i> , ideias, procedimentos, fórmulas, compostos, produtos biológicos, métodos, técnicas, <i>software</i> , trabalho de desenvolvimento, programas clínicos e planos de investigação.
2	Uso da informação confidencial	As partes devem manter sigilo sobre qualquer informação confidencial recebida e utilizá-la apenas para avaliar o interesse em um potencial acordo de investigação, desenvolvimento e/ou comercialização.
3	Divulgação a terceiros	É proibido revelar informação confidencial a terceiros, exceto a diretores, funcionários, agentes e consultores que necessitem conhecê-la para o objetivo do acordo, e que

¹ Em tradução livre, “acordo de não-divulgação”. Tradução nossa.

		estejam obrigados a manter a confidencialidade. A Merck pode divulgar informações às suas afiliadas. As partes são responsáveis por qualquer violação vinda de seus representantes.
4	Exceções à confidencialidade	A confidencialidade não se aplica a informações que já sejam de domínio público, estejam na posse da parte receptora antes da divulgação ou sejam obtidas legalmente de terceiros sem obrigação de confidencialidade.
5	Divulgação obrigatória	São procedimentos para casos em que uma parte receptora seja obrigada a divulgar informações confidenciais para cumprir leis, regulamentos ou ordens judiciais. A parte deve notificar previamente a outra, bem como cooperar para buscar tratamento confidencial ou uma ordem de proteção.
6	Prazo de vigência	O acordo tem vigência até o primeiro aniversário da data efetiva, salvo denúncia antecipada. Obrigações de confidencialidade permanecem em vigor por sete anos após o término do acordo.
7	Devolução de informações	Após solicitação por escrito ou término do acordo, as informações confidenciais devem ser devolvidas ou destruídas. A parte receptora pode reter uma cópia para cumprimento de obrigações legais, desde que mantida de forma segura e inacessível.
8	Propriedade das informações	A informação confidencial permanece propriedade da parte divulgadora. O acordo não concede direitos de patente ou licença, exceto para uso no contexto de seu objetivo.
9	Garantias e responsabilidade	A parte divulgadora não faz garantias quanto à exatidão ou integralidade das informações confidenciais e não será responsável por quaisquer decisões tomadas com base nelas.
10	Medidas em caso de violação	A violação do acordo pode causar danos irreparáveis à parte divulgadora, que terá o direito de buscar medidas cautelares ou outras medidas equitativas.
11	Sucessores e cessionários	O acordo é vinculativo para as partes, seus sucessores e cessionários autorizados. Falhas ou atrasos no exercício de direitos não constituem renúncia desses direitos.
12	Modificação do acordo	O acordo substitui entendimentos anteriores e só pode ser modificado por escrito e assinado pelos representantes autorizados das partes. As disposições inválidas serão desconsideradas sem afetar o restante do acordo.
13	Lei aplicável e arbitragem	O acordo é regido pelas leis da República Federativa do Brasil e disputas serão resolvidas por arbitragem no Centro de Arbitragem e Mediação da Câmara de Comércio Brasil-Canadá, em São Paulo.
14	Assinatura e exemplares	O acordo pode ser assinado em múltiplos exemplares, incluindo por fac-símile e transmissão eletrônica, todos considerados originais. As partes trocarão documentos com assinaturas originais posteriormente.

Fonte: elaborado pelo autor (2024).

Não foram interpostos novos recursos em face da decisão de acesso parcial prolatada em 29 de dezembro de 2023. Todas as comunicações feitas por endereço eletrônico constam no Apêndice A deste trabalho.

3.2 AS UNIDADES DE ANÁLISE

Embora o acesso tanto ao contrato de transferência quanto ao de licenciamento não tenha sido possível, isso não inviabiliza o presente estudo; porquanto, o caso revela uma realidade para além de seus limites, inclusive com a interação de outros diplomas normativos e institutos relevantes. Em se tratando de uma análise do interesse público de acesso à vacina da dengue, pode servir de base para futuros estudos. Por essa razão, serão elencadas unidades de análise que permitem um aprofundamento no contexto limitado pelo próprio caso, bem como explorada a ausência de acesso ao contrato e suas possíveis implicações a partir de um processo inferencial².

Ao abordar o caso do contrato firmado entre o IB e a MSD para produção da vacina contra a dengue, alguns pontos receberam maior destaque durante a coleta dos dados e serão destacados em sua própria análise. No entanto, em um primeiro momento, é necessário abordar o contexto da situação epidemiológica provocada pela dengue no Brasil e o potencial mundial da doença, bem como as etapas do desenvolvimento de uma vacina para entender elementos externos à relação entre o IB e a MSD, que, eventualmente, possam ter influenciado, positiva ou negativamente a parceria. Em seguida, será realizada uma análise da Lei de Acesso à Informação (LAI), como uma ferramenta de efetivação de direitos fundamentais e do interesse público, viabilizando um aprofundamento nos requerimentos de acesso à informação formalizados perante o IB e o Estado de São Paulo, na tentativa de obtenção do contrato de transferência de tecnologia ou licenciamento, revelando suas minúcias e contradições aparentes.

Por fim, serão tratados os elementos de propriedade intelectual trazidos nas respostas negativas de acesso à informação e explicitada a tensão entre os direitos privados de exploração da tecnologia e o interesse público de acesso à vacina, tendo em vista que a negativa de acesso ao contrato emitida por órgão competente levou em consideração “a segurança do estado e da sociedade”.

² O processo inferencial utilizado partiu da proposição de Epstein e King (2013), que admite a utilização de fatos conhecidos para aprender sobre fatos desconhecidos.

4 A SITUAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA NO BRASIL E O CONTEXTO DE PESQUISA E DESENVOLVIMENTO PARA A VACINA DA DENGUE

A dengue, classificada como doença negligenciada pelo INPI (2013), é uma infecção viral transmitida pelo contato com a fêmea do mosquito *Aedes aegypti* infectada (OPAS/OMS, 2023). Existem quatro sorotipos do arbovírus aptos a causar o contágio (DENV-1, DENV-2, DENV-3 e DENV-4), o que significa dizer, em linhas gerais, que a mesma pessoa pode ser infectada pelo vírus quatro vezes ao longo de sua vida (OPAS/OMS, 2023).

As infecções por dengue aumentaram em grande medida nas últimas décadas. Recentemente, a incidência global da doença cresceu de forma exponencial, e estima-se que aproximadamente 50% da população global pode ser afetada (OPAS/OMS, 2023). A situação é mais agravante quando analisada sob a ótica dos países em desenvolvimento, já que pelas condições de precipitação das chuvas, a temperatura e a urbanização não planejada, seus vetores se fazem fortemente presentes entre os trópicos (OPAS/OMS, 2023).

No caso das Américas, cerca de 500 milhões de pessoas correm o risco de serem infectadas por dengue (OPAS/OMS, 2023). Nessa região do globo, entre as semanas epidemiológicas 1 e 52 do ano de 2022, foram notificados 2.125.367 casos de arboviroses, e, desse total, 2.811.433 (90%) foram casos de dengue (OPAS/OMS, 2023). Entre as semanas epidemiológicas 1 e 21 do ano de 2023, 1.515.460 casos de dengue foram observados no Brasil, desse número, 654 (0,04%) foram classificados como grave. Os casos notificados são 13% mais altos do que no mesmo período de 2022 e 73% mais altos em comparação com a média dos últimos cinco anos (OPAS/OMS, 2023).

O Ministério da Saúde dispõe de um painel de monitoramento das arboviroses³ — como dengue, *chikungunya* e *zika* —, no qual é possível acompanhar a atualização dos casos. Para o primeiro mês do ano de 2024, foram notificados 217.481 casos prováveis de dengue, entre eles, 149 óbitos em investigação e 15 confirmados (Brasil, 2024). No site, ainda é possível aplicar alguns filtros para tornar a pesquisa mais precisa. Ao aplicar o de “Casos confirmados”, o resultado encontrado foi de 80.212 casos prováveis, 40 óbitos em investigação e 15 óbitos confirmados por dengue (Brasil, 2024).

³ Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/a/aedes-aegypti/monitoramento-das-arboviroses>.

Figura 1 - Atualização dos casos de arboviroses



Fonte: Ministério da Saúde (2024). Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/a/aedes-aegypti/monitoramento-das-arboviroses>. Acesso em: 30 jan. 2024.

A recuperação por qualquer das cepas oferece imunidade contra o sorotipo contraído, contudo, a proteção contra as demais é apenas parcial e temporária (OPAS/OMS, 2023). Esse fato é agravado, ainda, pela inexistência de tratamento específico para tal enfermidade (OPAS/OMS, 2023).

Nesse sentido, há muito têm sido noticiadas ações voltadas para a prevenção da dengue. Além dos cuidados tradicionais, como evitar deixar água parada, por exemplo, há registros de ensaios clínicos para o desenvolvimento de vacinas no Brasil desde o ano de 2008 (Instituto Butantan, 2023a; Marques, 2007), segundo o acordo celebrado entre o National Institute of Health (NIH) e o Instituto Butantan. Na ocasião, a situação epidemiológica trouxe preocupação, pois os casos prováveis haviam praticamente triplicado entre os anos de 2009 e 2010, que registraram, respectivamente, 406.269 e 1.011.548 de casos prováveis de dengue (Ministério da Saúde, 2023).

A vacina, então, começou a ser desenvolvida nos Estados Unidos pelo National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID), vinculado ao NIH, e teve seus testes iniciados nos

EUA, porém, diante da baixa incidência do vírus em território estadunidense, foi viabilizada a parceria com o Instituto Butantan para a continuação das pesquisas (Marques, 2007). A escolha da entidade brasileira se justificou, em grande medida, pelo *know-how* para produção e comercialização de vacinas pelo Instituto, já que figura entre os credenciados pelo Fundo das Nações Unidas para a Infância (UNICEF) e pela Organização Pan-americana de Saúde (OPAS) como fornecedor de vacinas para países em desenvolvimento, além da experiência positiva no acordo para produção de antígeno contra o rotavírus (Marques, 2007). Nesse contexto, surgiu a vacina tetravalente, finalizada quatro anos após a assinatura do acordo, em 2009 (Instituto Butantan, 2023a; Instituto Butantan, 2023b), e capaz de fornecer imunização contra os quatro sorotipos de dengue.

Para isso, para além dos recursos próprios, o Instituto contou com financiamento do BNDES e da FAPESP (BNDES, 2016). Dentre as justificativas para tanto, destaca-se que o processo de pesquisa e desenvolvimento de vacinas é complexo, demorado e requer altos investimentos (Homma, Martins, Jessouroum e Oliva, 2003). Para mais, além da pesquisa acerca da necessidade de produção de novas vacinas (primeira fase do desenvolvimento do imunizante), foi necessária a realização de testes pré-clínicos e ensaios clínicos, os quais também se dividiram em outras três etapas distintas (Instituto Butantan, 2023c).

A primeira parte do ensaio clínico ocorreu nos EUA, entre os anos de 2010 e 2012, e teve como objetivo testar a segurança da vacina e sua capacidade de estimular o sistema imunológico. Os resultados foram publicados no *The Journal of Infectious Diseases* (Kallas *et al.* 2020). Já a segunda etapa foi desenvolvida no Brasil, entre os anos de 2013 e 2015, para aferir a imunogenicidade, ou seja, a capacidade de reação do corpo em gerar uma capacidade imunológica em resposta à vacina. Seus resultados foram publicados pela *The Lancet Infectious Diseases* (Dayan, Gustavo H. *et al.*; 2020). Por fim, a terceira fase antes do registro teve por escopo demonstrar a eficácia da vacina, e, da mesma maneira, foi realizada no Brasil. Os dados primários revelaram uma eficácia geral de 79,6% e, na etapa do ensaio clínico, menos de 0,1%⁴ das pessoas que receberam a dose experimental apresentaram sintomas graves da doença (Instituto Butantan, 2022).

As informações divulgadas pela Anvisa demonstraram que o Butantan deu entrada na solicitação para início dos ensaios clínicos da fase 3 em 10 de abril de 2015, porém, em razão da incompletude das informações fornecidas sobre a fase 2, o início da terceira foi aprovado apenas em dezembro de 2015 (Anvisa, 2015).

⁴ Em um universo de mais de dez mil pessoas, apenas três apresentaram efeitos adversos, com todos se recuperando totalmente.

Após a conclusão da fase 3 e a expedição do registro sanitário pela Anvisa, a vacina já pode ser disponibilizada à população. Apesar de não haver previsão para sua conclusão, em 6 de julho de 2022, a Anvisa noticiou que não havia nenhum atraso no procedimento de análise passível de atribuição ao órgão, sendo que as razões para a demora na análise do pedido cabem ao próprio Instituto Butantan (Anvisa, 2022). Além disso, em janeiro de 2023, foi noticiada, também, a celebração de contrato entre o Butantan e a farmacêutica Merck Sharp & Dohme para a produção e distribuição do imunizante desenvolvido.

Diante de todo esse contexto, o presente trabalho buscou entender de que forma se deu o acordo celebrado entre as instituições, especialmente no que tange à observância das necessidades de saúde pública do Brasil, valendo-se da garantia de acesso à informação, nos termos delineados na seção a seguir.

5 O SURGIMENTO DA LEI DE ACESSO À INFORMAÇÃO E SEU PAPEL NO CONTROLE DAS QUESTÕES DE INTERESSE PÚBLICO

O direito fundamental à informação alcançou *status* constitucional com a promulgação da Constituição da República Federativa do Brasil de 1988, positivado no art. 5.º, inciso XXXIII (Brasil, 1988):

Art. 5º Todos são iguais perante a lei, sem distinção de qualquer natureza, garantindo-se aos brasileiros e aos estrangeiros residentes no País a inviolabilidade do direito à vida, à liberdade, à igualdade, à segurança e à propriedade, nos termos seguintes:

[...]

XXXIII - todos têm direito a receber dos órgãos públicos informações de seu interesse particular, ou de interesse coletivo ou geral, que serão prestadas no prazo da lei, sob pena de responsabilidade, ressalvadas aquelas cujo sigilo seja imprescindível à segurança da sociedade e do Estado.

Oferecendo atributos ao direito à informação, o capítulo dedicado à administração pública, inaugurado pelo art. 37 da Constituição (Brasil, 1988), além de prever que a administração pública obedecerá, entre outros, ao princípio da publicidade, em norma programática, atribuiu ao legislador infraconstitucional a missão de disciplinar, por meio de lei, o acesso à informação (Brasil, 2011):

Art. 37. A administração pública direta e indireta de qualquer dos Poderes da União, dos Estados, do Distrito Federal e dos Municípios obedecerá aos princípios de legalidade, impessoalidade, moralidade, publicidade e eficiência e, também, ao seguinte:

[...]

§ 3º A lei disciplinará as formas de participação do usuário na administração pública direta e indireta, regulando especialmente:

[...]

II - o acesso dos usuários a registros administrativos e a informações sobre atos de governo, observado o disposto no art. 5º, X e XXXIII.

Porém, em que pese a previsão do direito à informação em legislações esparsas (como a Lei n.º 8.159, de 8 de janeiro de 1991, que dispunha sobre a política nacional de arquivos públicos e privados, e a Lei n.º 11.111, de 5 de maio de 2005, que regulamentou o art. 5º inciso XXXIII da constituição), o Projeto de Lei com proposta de regularização e consolidação do acesso à informação previsto constitucionalmente foi o de n.º 219/2003, de autoria do então deputado federal Reginaldo Lopes (Brasil, 2003). O projeto inicial recebeu sete pareceres de comissões e vinte emendas, foi transformado no Projeto de Lei da Câmara n.º 41/2010 (Brasil, 2010) e, finalmente, consolidado na Lei de Acesso à Informação, culminando na aprovação da Lei n.º 12.527/2011, publicada em 18 de novembro de 2011 (Brasil, 2011).

Cabe pontuar, também, que a observância da publicidade como regra e o sigilo como exceção (art. 3, inciso I) foi inaugurada pela LAI (Brasil, 2011), assim como a necessidade de divulgação de informações de interesse público independentemente de solicitações (art. 3, inciso II) (Brasil, 2011). Além disso, a LAI estabeleceu procedimentos para viabilizar o acesso à informação, com definição de prazos para resposta e possibilidade de recurso e da classificação da informação quanto ao seu grau de sigilo (Brasil, 2011). Por fim, atribuiu aos estados, ao Distrito Federal e aos municípios o dever de regulamentar as normas gerais estabelecidas na lei por legislação própria.

Sem prejuízo às obrigações de transparência ativa — aqui, entendida como a iniciativa do Poder Público em oferecer informações aos cidadãos (Brasil, 2013), já impostas aos órgãos da administração pública em decorrência dos princípios constitucionais —, a LAI, associada ao Decreto n.º 7.724/2012 (Brasil, 2012), inaugurou a modalidade de transparência passiva, em que qualquer cidadão interessado poderá acessar documento de seu interesse sem declinar, no momento de sua solicitação, qualquer motivo (Brasil, 2013).

Para disseminar a cultura do acesso à informação, o Governo Federal, por meio da Controladoria Geral da União (CGU), implantou iniciativas como o Programa Brasil Transparente (Brasil, 2013), que, entre outras medidas, subsidiou o sistema eletrônico do Serviço de Informação ao Cidadão (e-SIC) e buscou promover campanhas de disseminação da Lei de Acesso à informação junto à população, notadamente com as iniciativas do Mapa da Transparência e o Mapa das Adesões (Brasil, 2013).

Ao longo da implementação das medidas, o *Right-to-information Ranking*, iniciativa global criada com intuito de avaliar o poder normativo do arcabouço jurídico de acesso à informação detido pelas autoridades públicas em cada país, baseada em 61 indicadores, classifica o Brasil como tendo o 29º mais forte, conquistando 108 em um universo de 150 pontos (Rating, 2023).

O reconhecimento do acesso à informação como um direito e a gratuidade em sua efetivação e utilização são características que elevam as posições da LAI no *ranking*; porém, o fato de não contar com regras claras sobre o processamento de recursos e da composição de órgãos de supervisão aliado à permeabilidade da lei frente às leis de sigilo, subtraem-se importantes pontos da legislação brasileira nos critérios definidos para avaliação (Rating, 2023).

No que diz respeito ao estado de São Paulo, o acesso à informação foi regulamentado pelo Decreto n.º 58.052, de 16 de maio de 2012, que, entre outras medidas, instituiu os Serviços de Informação ao Cidadão (SIC), em seu art. 7º, estabelecendo prazo máximo para sua

implementação e pleno desempenho de suas atribuições (São Paulo, 2012). Ainda, a referida norma trata dos pedidos de acesso e recursos, bem como instituiu a Comissão de Avaliação de Documentos e Acesso (CADA), responsável pelo processamento dos recursos em face de decisões denegatórias ou omissões.

Em linhas gerais, pode-se afirmar que a Lei de Acesso à Informação (LAI) representa, ao menos em teoria, um marco crucial no fortalecimento da transparência e em uma maior visibilidade das ações do poder público em um Estado democrático, especialmente por proporcionar a participação cívica e contribuir, com isso, para o aprimoramento de políticas públicas e o desenvolvimento da sociedade (Brasil, 2011). No contexto de medidas de prevenção, tratamento e diagnóstico de enfermidades endêmicas no país, torna-se ainda mais relevante, pois permite averiguar se as tratativas entre os órgãos públicos e os demais setores envolvidos estão se pautando, efetivamente, no interesse da coletividade — principalmente no caso de doenças negligenciadas, que atingem, majoritariamente, um público com baixa renda e em países em desenvolvimento, com recursos escassos para aportes em pesquisa e desenvolvimento de medicamentos.

Nesse sentido, será apresentado, no tópico seguinte, a instrumentalização da LAI na tentativa de obtenção do contrato, bem como sua utilização como uma técnica de pesquisa jurídica e a observância de suas disposições em uma situação prática.

5.1 A SOLICITAÇÃO DE ACESSO AO CONTRATO ENVIADA AO INSTITUTO BUTANTAN

Como antecipado, o Instituto Butantan e o NIH, dos Estados Unidos, firmaram parceria que viabilizou a cessão de cepas do vírus atenuados, contribuindo para o desenvolvimento da vacina contra a dengue. Em janeiro de 2023, foi noticiado pelo próprio IB a transferência — a qual foi, posteriormente, corrigida para “licenciamento” — da tecnologia para a farmacêutica Merck Sharp & Dohme, com intuito de comercialização do imunizante.

É relevante destacar, conforme informações disponibilizadas pela Receita Federal do Brasil, no Comprovante de Inscrição e de Situação Cadastral⁵, que o Instituto Butantan é um Órgão Público do Poder Executivo do Estado de São Paulo (Brasil, 2023). Por esse motivo, está sujeito às regras estabelecidas pela Lei n.º 12.527/2011 (Lei de Acesso à Informação – LAI). Portanto, tendo em vista que o contrato noticiado não foi disponibilizado a público, procedeu-

⁵ Disponível em: https://solucoes.receita.fazenda.gov.br/Servicos/cnpjreva/Cnpjreva_Comprovante.asp.

se à sua solicitação junto ao IB, já que, enquanto órgão público do poder executivo estadual, está sujeito tanto às disposições da LAI quanto às normativas que regulamentam o acesso à informação no âmbito do Estado de São Paulo.

Inicialmente, optou-se pela via direta, junto ao IB, em razão da disponibilização, em seu sítio eletrônico, de Serviço de Atendimento ao Consumidor (SAC), voltado, especificamente, para informações sobre soros e vacinas fabricados no IB. Para fins didáticos, antes de discorrer pormenorizadamente sobre o pedido de acesso enviado ao Instituto, apresenta-se uma linha do tempo.

Figura 2 - A cronologia do pedido de acesso à informação enviado ao Instituto Butantan

Pedido de acesso	09/05/2023	29/05/2023	Fim do prazo ordinário
		08/06/2023	Fim do prazo extraordinário
Provocação – ausência de resposta	21/06/2023	30/06/2023	Decisão – Negativa de acesso. Alteração no site
Recurso em face da decisão	30/06/2023	10/07/2023	Recurso encaminhado ao setor responsável
		15/07/2023	Fim do prazo para análise do recurso
Provocação – ausência de resposta	21/07/2023		
Provocação – ausência de resposta e Pedido de esclarecimento (art. 11, §4 LAI)	07/08/2023	07/08/2023	Decisão – Negativa de acesso em recurso
		08/08/2023	Impossibilidade de fornecimento da informação por inadequação do procedimento

Fonte: elaborada pelo autor (2024).

A constituição normativa do Instituto Butantan foi inaugurada com a edição, em 23 de fevereiro de 1901, do Decreto n.º 878-A (São Paulo, 1901). Seu surgimento se deu em razão do surto de peste bubônica (1899), e o nome “Butantan” foi dado em razão do local onde se instalou o primeiro laboratório de produção do soro para combate à peste, a Fazenda Butantan. Desde seu surgimento, o Instituto é vinculado à Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo (São Paulo, 1901; Butantan, 2023).

É importante reconhecer o caráter público do Instituto Butantan, vinculado à Secretaria Estadual de Ciência, Pesquisa e Desenvolvimento em Saúde de São Paulo, mais especificamente alocado à Coordenadoria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos de Saúde (CCTIES), o que se verifica em análise do art. 1º do Decreto n.º 64.518, de 10 de outubro de 2019 (São Paulo, 2019). Por essa razão, o IB deve seguir tanto as orientações firmadas pela LAI, quanto às orientações definidas, em âmbito estadual, pelo Decreto n.º 58.052, de 16 de maio de 2012.

O Núcleo de Inovação Tecnológica (NIT) do IB tem, entre as suas atribuições, a gestão da propriedade intelectual produzida pelo Instituto, conforme definido pelo Decreto n.º 64.518, de 10 de outubro de 2019. Esse decreto, em sua subseção VII, faz referência às atribuições previstas no art. 10 do Decreto n.º 62.817, de 4 de setembro de 2017, que regulamentou, no Estado de São Paulo, a Lei n.º 10.973/2004 (Lei de Inovação) — a qual, em seu art. 16, elenca as atribuições do NIT (São Paulo, 2019; Brasil, 2004).

Em primeiro lugar, por se tratar de entidade vinculada ao Poder Executivo do Estado de São Paulo; e, em segundo, pelo fato de contar com um Núcleo de Inovação Tecnológica (São Paulo, 2019), com atribuições para tratar de matérias com iminente interesse comum, relativas à gestão de sua propriedade intelectual, como é o caso da vacina da dengue.

Sem perder de vista as hipóteses legais de sigilo e o segredo industrial previstos na própria LAI, o legislador ressaltou que, em cumprimento aos deveres da administração pública, a publicidade deve ser um preceito geral, e não uma exceção (Brasil, 2011). Nesse contexto, a decisão denegatória total emitida pelo instituto pautou-se no art. 22 da LAI, sob o pretexto de que o acesso à informação encontraria limitações impostas pela natureza da relação de confidencialidade entre as partes, decorrente, em linhas gerais, da proteção da propriedade intelectual e de segredos comerciais avançados. É importante dizer que, em seu art. 4º, inciso III, o diploma legal em questão fez constar a definição de informações sigilosas, nos seguintes termos:

Art. 4º Para os efeitos desta Lei, considera-se:
[...]

III - informação sigilosa: aquela submetida temporariamente à restrição de acesso público em razão de sua imprescindibilidade para a segurança da sociedade e do Estado (Brasil, 2011).

O desdobramento do conceito de “segurança da sociedade e do Estado”, mencionado no artigo replicado acima, também ganhou atenção do legislador no art. 23, notadamente no caso específico das informações pretendidas:

Art. 23. São consideradas imprescindíveis à segurança da sociedade ou do Estado e, portanto, passíveis de classificação as informações cuja divulgação ou acesso irrestrito possam:

[...]

VI - prejudicar ou causar risco a projetos de pesquisa e desenvolvimento científico ou tecnológico, assim como a sistemas, bens, instalações ou áreas de interesse estratégico nacional (Brasil, 2011).

Ou seja, não falta razão ao instituto para manter a negativa de acesso ao contrato requerido sob a ótica do fundamento utilizado; porém, a denegatória fundamentada no sigilo deve vir acompanhada de orientações para interposição de recurso e indicação do órgão responsável pela análise — o que não foi cumprido. Além disso, deve indicar por quanto tempo a informação será classificada como sigilosa e quando poderá ser acessada. É o que se extrai do art. 11, §4º da Lei de Acesso à Informação:

Art. 11. O órgão ou entidade pública deverá autorizar ou conceder o acesso imediato à informação disponível.

[...]

§ 4º Quando não for autorizado o acesso por se tratar de informação total ou parcialmente sigilosa, o requerente deverá ser informado sobre a possibilidade de recurso, prazos e condições para sua interposição, devendo, ainda, ser-lhe indicada a autoridade competente para sua apreciação (Brasil, 2011).

Ainda que seja permitido tratar a decisão denegatória total como um dos parâmetros da legislação atinente, o recurso foiaviado ao órgão que, ao emitir nova decisão denegatória, utilizou os mesmos argumentos, citando, inclusive, a reiteração do pedido de acesso, sem indicar os motivos pelos quais os documentos são sigilosos ou, até mesmo, razões de impedimento para a concessão de acesso parcial, limitando a remissão a um “segredo industrial”.

A LAI, mais uma vez, adiantando-se a situações como a presente, indica expressamente, em seu art. 20, a aplicação subsidiária da Lei n.º 9.874/1999 (Brasil, 1999), que regula o Processo Administrativo. Considerada essa hipótese, especificamente no caso dos recursos, a

Lei n.º 9.874/1999 prevê a necessidade de motivação dos atos administrativos da seguinte forma:

Art. 50. Os atos administrativos deverão ser motivados, com indicação dos fatos e dos fundamentos jurídicos, quando:

I - neguem, limitem ou afetem direitos ou interesses;

[...]

V - decidam recursos administrativos;

[...]

§ 1º A motivação deve ser explícita, clara e congruente, podendo consistir em declaração de concordância com fundamentos de anteriores pareceres, informações, decisões ou propostas, que, neste caso, serão parte integrante do ato (Brasil, 2011).

O dever de motivação dos atos administrativos, especialmente em decisões que neguem direitos ou decidam recursos, decorre tanto da lei quanto da lógica orientadora da administração pública, positivada no art. 37 da Constituição Federal e orientada pelos princípios da publicidade, legalidade e eficiência — o que não foi observado pela Instituição no caso do pedido de acesso ao contrato firmado para produção de vacina contra a dengue. Ainda que se tome como acertada a decisão denegatória de acesso fundamentada no segredo industrial, pontua-se que o processo de obtenção da vacina tetravalente contra a dengue já foi patenteado nos EUA, com o número “US 10,201,600 B2”, e concedida em 26 de junho de 2018. No Brasil, o depósito da patente foi realizado em 2015, e sua concessão se deu em 2019, com a carta patente recebendo o número “BR 102015030332-7”.

Em 2017, o IB depositou um pedido de patente do “processo para a preparação de uma vacina tetravalente atenuada de dengue em escala industrial”. Os documentos foram publicados em 8 de dezembro de 2020, mas a patente ainda não foi concedida (São Paulo, 2019). Diante disso, em um primeiro momento, não é possível verificar fundamento jurídico relevante para a decisão denegatória de acesso total ao contrato de transferência ou licenciamento de tecnologia. Em especial pelo fato de que, como antecipado, houve a concessão da patente referente à inovação objeto da relação contratual. Isso significa dizer que o processo de obtenção da vacina passou a ser público — inclusive, desde a publicação do pedido até fase inicial do exame patentário —, embora haja a exclusividade para a sua exploração econômica.

Nesse sentido, é importante destacar que a proteção da invenção por meio de patentes visa, justamente, contribuir com a difusão do conhecimento e estimular outras criações (Ayub e Bacic, 2019; Vasconcelos *et al.*, 2023), além de promover a transferência de tecnologias (Vasconcelos *et al.*, 2023). Esses objetivos se encontram positivados no Acordo sobre Aspectos

dos Direitos de Propriedade Intelectual relacionados ao Comércio (Acordo TRIPS), do qual o Brasil é signatário, como se vê no seu artigo 7º:

Artigo 7 -A proteção e a aplicação de normas de proteção dos direitos de propriedade intelectual devem contribuir para a promoção da inovação tecnológica e para a transferência e difusão de tecnologia, em benefício mútuo de produtores e usuários de conhecimento tecnológico e de uma forma conducente ao bem-estar social econômico e a um equilíbrio entre direitos e obrigações.

Ainda, extrai-se do referido dispositivo que o desenvolvimento tecnológico não pode estar dissociado do bem-estar social. Assim sendo, a garantia de interesse social está resguardada na norma em questão.

Merece atenção, também, a alteração da matéria veiculada em razão do pedido de acesso à informação procedido junto ao IB. Inicialmente, a matéria publicada tinha por título “Vacina da dengue do Butantan é a primeira tecnologia a ser transferida para uma multinacional; conheça a história”. Após a solicitação, em 30 de junho de 2023, recebeu o título “Vacina da dengue do Butantan é a primeira a ser licenciada para uma multinacional; conheça a história”⁶. A alteração substancial de sentido decorre da diferença entre “Transferência de tecnologia” — que, de forma recorrente, é utilizada como sinônimo de “cessão” — e “Licenciamento de tecnologia”. Para os fins relacionados a este trabalho e pela natureza da tecnologia desenvolvida pelo IB, que obteve uma patente pelo seu caráter inovador, a LPI prevê a hipótese de cessão (art. 59, LPI), em que há, de fato, alteração de titularidade dos direitos de exploração do invento, e o licenciamento voluntário (art. 61, LPI), permitindo a exploração da tecnologia sem a transferência de titularidade (Brasil, 1996).

Em linhas gerais, a notícia inicialmente veiculada leva o leitor ao entendimento de que a vacina da dengue criada pelo IB foi transferida, ou seja, vendida à MSD, que, a partir daquele momento, passaria a ser detentora de todos os direitos de exploração da tecnologia, cujo interesse é tanto nacional quanto internacional. No entanto, do ponto de vista técnico, essa correção ainda é imprecisa, já que a licença pode ser conceituada como simples — ou seja, aquela em que o licenciador não assume o compromisso direto de não explorar a tecnologia —, ou exclusiva — que implica na renúncia de exploração da tecnologia. Há, ainda, as hipóteses de licenciamento parcial — os que se destinam a permitir a exploração de parte do direito —, o qual, normalmente, é utilizado para repartições de mercado (Barbosa, 2003).

⁶Disponível em: <https://butantan.gov.br/covid/butantan-tira-duvida/tira-duvida-noticias/vacina-da-dengue-do-butantan-e-a-primeira-a-ser-licenciada-para-uma-multinacional--conheca-a-historia>.

Na notícia, fica subentendido a licença utilizada, já que o Instituto Butantan alterou a matéria para explicar que manterá a exclusividade de comercialização da vacina em solo brasileiro. As informações divulgadas pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) (São Paulo, 2018)⁷ descrevem que, no caso da vacina da dengue, houve licenciamento exclusivo, ou seja, em que pese o reconhecimento da criação ser atribuído ao IB, os direitos econômicos de exploração do invento serão revertidos em benefício da MSD, com limitação de comercialização no Brasil (com intuito de fornecer a vacina ao SUS) e a previsão de recebimento de *royalties* por parte do Instituto. Também restou acordado que eventuais adições (art. 76, LPI) obtidas pela MSD podem ser utilizadas gratuitamente pelo IB.

Para além do contrato de licenciamento firmado, as notícias revelam que houve contrato de *know-how*, em que o IB se comprometeu a compartilhar dados dos estudos clínicos. Esse tipo de contrato, por sua vez, importa em transferência de tecnologia, tanto nos dizeres da LPI (art. 211) quanto no previsto na Portaria/INPI n.º 26/2023, art. 2º (Brasil, 1996; INPI, 2023), porque envolve a aquisição definitiva ou compartilhamento temporário de experiências e técnicas não amparadas pelos direitos de propriedade industrial (Brasil, 1996; INPI, 2023).

No entanto, em razão da negativa de acesso, os termos do contrato não são suficientemente claros para permitir conclusões mais concretas a respeito do tipo de acordo firmado, dificultando a localização de elementos que possibilitem extrair, da relação jurídica, a preservação do interesse social na vacina contra a dengue. Já no que diz respeito aos prazos de atendimento das solicitações, como é possível observar na Figura 2, entre a data do pedido (9 de maio de 2023) e a data em que foi comunicada a inadequação do meio (8 de agosto de 2023), transcorreram-se 91 dias. Se atendidos os prazos definidos pela Lei de Acesso à Informação, considerando o exaurimento total dos prazos para atendimento e interposição de recursos, além do pedido de prorrogação justificado por dez dias (art. 11, §2º) e o eventual recurso para instância superior (no caso da LAI, é indicada a CGU), o procedimento para obtenção da informação deve durar 50 dias, excluído o tempo de recursos e a manifestação do solicitante (Brasil, 2011).

Por fim, com relação à inadequação do procedimento e do destinatário da solicitação, em consulta ao sítio eletrônico do IB, mais especificamente na aba “contatos” (Butantan, 2024), há descrição pormenorizada dos meios de contato disponíveis. Em atenção ao disposto, o SAC se mostrou a ferramenta adequada para tratar de “soros ou vacinas produzidas pelo instituto”.

⁷ Disponível em: <https://agencia.fapesp.br/butantan-e-industria-farmaceutica-vao-colaborar-em-vacina-contra-a-dengue/29427>.

Dessa forma, sem prejuízo à existência da plataforma SIC/SP, que será abordada em detalhes no próximo tópico, a resposta inicial do IB frente à solicitação foi de “encaminhamento para área responsável”, não de orientação para o requerimento junto à outra plataforma. A solicitação inicialmente encaminhada ao Instituto Butantan também revela uma fragilidade no procedimento de coleta de dados, tendo em vista que, somente após realizar revisão de literatura mais aprofundada sobre a estrutura e competência do IB, no decorrer da investigação científica, sua vinculação à Secretaria de Saúde de São Paulo é evidenciada; assim, os novos pedidos de acesso à informação foram realizados à plataforma indicada pelo Governo do Estado de São Paulo e devidamente encaminhadas às secretarias pertinentes.

5.2 O PROCESSAMENTO DO PEDIDO DE ACESSO À INFORMAÇÃO PELO SISTEMA INTEGRADO DE INFORMAÇÃO AO CIDADÃO DO ESTADO DE SÃO PAULO (SIC-SP)

Como antecipado, a tentativa de acesso ao contrato de transferência de tecnologia referente à produção da vacina contra a dengue junto ao Instituto Butantan não logrou êxito. Há, por outro lado, indicação do Portal da Transparência do Governo do Estado de São Paulo como forma de exercício da irresignação, sem, contudo, a indicação de qual secretaria deveria ser submetido o pedido. Assim, foi realizada nova solicitação, dessa vez, junto à Secretaria de Desenvolvimento Econômico, Ciência, Tecnologia e Inovação, por meio do Sistema Integrado de Informação ao Cidadão do Estado de São Paulo (SIC.SP) e na Secretaria Estadual de Saúde. Nos tópicos a seguir, serão expostos os detalhes dos pedidos.

5.2.1 Solicitação realizada perante a Secretaria de Desenvolvimento Econômico, Ciência, Tecnologia e Inovação do Estado de São Paulo

Frustrada a tentativa de acesso pela via do IB, procedeu-se à solicitação junto à Secretaria de Desenvolvimento Econômico, Ciência, Tecnologia e Inovação, por meio do Sistema Integrado de Informação ao Cidadão do Estado de São Paulo (SIC.SP). Por questões didáticas, às remissões para a coleta de dados serão baseadas na linha do tempo da Figura 3.

Figura 3 - O pedido de acesso à informação enviado à Secretaria de Desenvolvimento Econômico, Ciência, Tecnologia e Inovação de São Paulo

Pedido de acesso	<u>08/08/2023</u>	
		<u>30/08/2023</u> Fim do prazo de resposta
Interposição de recurso - omissão	<u>08/09/2023</u>	
		<u>19/09/2023</u> Fim do prazo para análise do recurso
Interposição de recurso - omissão	<u>24/09/2023</u>	
		<u>29/09/2023</u> Fim do prazo para análise do recurso
		<u>20/10/2023</u> Recebido e-mail informando incompetência
		<u>23/10/2023</u> Negado seguimento ao recurso
Interposição de recurso.	<u>02/11/2023</u>	

Fonte: elaborada pelo autor (2024).

Como se observa, em duas oportunidades, o pedido de acesso à informação nem sequer foi respondido. Nessas ocasiões, o decurso do prazo para atendimento da solicitação foi informado por e-mail, o primeiro recebido em 30 de agosto de 2023 e, o segundo, em 19 de setembro de 2023. O recurso interposto em face da segunda decisão de omissão, com prazo de resposta final em 29 de setembro de 2023, não teve seu decurso indicado pela plataforma como nas situações anteriores. Passados 21 dias sem qualquer resposta, a Coordenadoria de Ouvidoria e Defesa do Usuário do Serviço Público, por e-mail, e não por meio da plataforma SIC, informou que o assunto tratado no protocolo n.º 620122313543 não era de competência da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação, e, por essa razão, deveria ser encaminhado à Secretaria de Saúde.

Em 23 de outubro de 2023, o recurso para sanar omissão não foi conhecido sob o pressuposto de ausência de requisito de recorribilidade, com fundamento no art. 20 do Decreto 58.052/2012. Transcreve-se trecho da decisão:

[...] 4. Em análise do caso concreto, verifica-se que não houve negativa de acesso,

uma vez que o órgão informou que não detém a informação requerida e indicou o órgão competente para realizar o atendimento efetivo da demanda.

5. Desta forma, o presente recurso não encontra respaldo na legislação vigente para ser conhecido, carecendo, portanto, de motivação e do pressuposto recursal da negativa de acesso, conforme previsto no artigo 20, caput, do Decreto n.º 58.052, de 16 de maio de 2012, com redação alterada pelo Decreto n.º 61.175, de 18 de março de 2015, com alterações posteriores.

6. Assim, considerando que as orientações cabíveis foram prestadas e que não se trata de pretensão recursal amparada pela legislação, **não conheço do recurso**, ausentes quaisquer das hipóteses recursais previstas no artigo 20 do Decreto n.º 58.052/2012, com redação dada pelo Decreto n.º 61.175/2015, alterado pelo Decreto 66.850/2022.

7. Publique-se no sistema eletrônico do Serviço de Informações ao Cidadão - SIC, dando-se ciência aos interessados. Na ausência de nova manifestação no prazo de 10 (dez) dias, arquivem-se os autos. [...]

Apesar de a decisão ter sido tomada com fundamento em uma questão procedimental, é necessário revelar seu pano de fundo e a atuação do Estado de São Paulo no tratamento da demanda.

Tendo em vista a necessidade de indicação da secretaria responsável pela análise da solicitação como campo obrigatório, o pedido foi dirigido à Secretaria de Desenvolvimento Econômico, Ciência, Tecnologia e Inovação. Sua atual conformação foi instituída pela edição do Decreto n.º 59.773/2013 e, entre suas atribuições, descritas no art. 3, destacam-se:

Artigo 3º - Constituem o campo funcional da Secretaria de Desenvolvimento Econômico, Ciência, Tecnologia e Inovação:

I - a formulação, a implantação e a coordenação da execução de políticas públicas voltadas à promoção da inovação tecnológica e à garantia do crescimento econômico sustentável do Estado, com os seguintes objetivos:

[...]

1) estimular:

1. a produção de conhecimento;
2. a pesquisa científica e tecnológica;
3. a inovação tecnológica;

[...]

V - o intercâmbio de informações e a colaboração técnica com instituições públicas e privadas, nacionais, estrangeiras ou internacionais;

[...]

§ 1º - Para promover ações inseridas em seu campo funcional, a Secretaria poderá, respeitados o interesse público e a legislação pertinente, estabelecer relações e propor parcerias com órgãos e entidades públicos e privados, nacionais e estrangeiros.

§ 2º - O disposto no § 1º deste artigo abrange, inclusive, o fomento de atividades privadas afins ao campo funcional da Secretaria (São Paulo, 2013).

Para conceber as diretrizes previstas, a Secretaria também é responsável pela Subsecretaria de Ciência Tecnologia e Inovação, a quem compete:

Artigo 43 - A Subsecretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação desempenha, no âmbito de sua área de atuação, atividades inerentes ao campo funcional da Secretaria

previsto no artigo 3º deste decreto, cabendo-lhe, por meio de seus Grupos Técnicos, as seguintes atribuições:

[...]

I - formular e executar políticas para o desenvolvimento industrial, científico e tecnológico, bem como realizar e fomentar a realização de estudos e diagnósticos a elas relacionados;

[...]

IV - apoiar projetos e ações voltados para a transferência e absorção de tecnologia pelo setor produtivo, bem como para a mobilização de recursos destinados à capacitação deste setor;

V - incentivar a interação e a sinergia entre universidades, instituições de pesquisa e empresas; (São Paulo, 2013).

Além disso, a Secretaria de Desenvolvimento Econômico, Ciência, Tecnologia e Inovação dispõe de um setor jurídico, consolidado no art. 29 do Decreto n.º 59.773, a quem compete assessorar o Estado nas tomadas de decisões em questões referentes à secretaria (São Paulo, 2013). Nessa linha de pensamento, pela própria definição dos campos de atuação da Secretaria de Desenvolvimento Econômico, Ciência, Tecnologia e Inovação, é possível extrair, pelo menos, sua competência concorrente para se manifestar a respeito do pedido de acesso à informação, seja porque o contrato de transferência de tecnologia firmado entre o IB e a MSD tem por pano de fundo o estímulo à ciência, à tecnologia e à inovação, por meio do intercâmbio de informações entre instituições do setor público e privado (art. 3, I, 1, 1, 2, 3; art. 3, V; art. 3 §1º e §2º do Decreto n.º 59.773/2013), seja pela atribuição de formular e incentivar políticas para o desenvolvimento tecnológico, e de apoiar os projetos de absorção e de transferência de tecnologia, inclusive fomentando a sinergia entre o setor público e o privado (art. 43, I, IV e V do Decreto n.º 59.773/2013) (São Paulo, 2013).

A situação também evidencia, porém, o fato de que a revisão de literatura ocorreu ao longo da coleta dos dados, simultaneamente. Os conhecimentos técnicos a respeito das atribuições dos órgãos do poder executivo do estado de São Paulo deveriam ser informados por estes como uma forma de efetivar o acesso à informação, permitindo, a um cidadão comum, exercer seu direito à informação de forma eficiente, conforme determina o artigo 11, §1º, III da LAI⁸. O art. 20 do Decreto prevê, ainda, a possibilidade de recurso quando os prazos previstos pela LAI forem descumpridos — como ocorrido. Nesse sentido, apesar de constar na decisão proferida pela CODUSP a ausência de decisão negativa, é possível perceber que a negativa de

⁸ Art. 11. O órgão ou entidade pública deverá autorizar ou conceder o acesso imediato à informação disponível.

§ 1º Não sendo possível conceder o acesso imediato, na forma disposta no caput, o órgão ou entidade que receber o pedido deverá, em prazo não superior a 20 (vinte) dias:

[...]

III - comunicar que não possui a informação, indicar, se for do seu conhecimento, o órgão ou a entidade que a detém, ou, ainda, remeter o requerimento a esse órgão ou entidade, cientificando o interessado da remessa de seu pedido de informação.

acesso se deu por uma conduta omissiva do responsável pela análise, e não por erro do solicitante.

Ainda que não se entenda dessa forma, a comunicação de incompetência foi enviada por e-mail, e não pela plataforma SIC-SP, na sexta-feira, 20 de outubro de 2023, às 08h00min — ou seja, no mesmo dia em que o despacho negando o seguimento ao recurso foi proferido, como é possível verificar na assinatura do documento às 19h35min. A comunicação do despacho pela plataforma SIC-SP se deu na segunda-feira, 23 de outubro de 2023, às 09h39min. Entre a comunicação de incompetência e a negativa de seguimento do recurso se passaram, aproximadamente, doze horas, não havendo tempo hábil para desistência ou para qualquer outra providência. Além disso, o recurso foi fundamentado na omissão do órgão em se manifestar e no descumprimento dos prazos previstos pela LAI e, portanto, dotado de requisito de recorribilidade.

A ausência de análise do mérito do recurso pela SDECTI, que se limitou a suscitar questões formais de competência pelo processo inferencial (Epstein e King, 2013), evidenciou a falta de coordenação e sinergia entre as secretarias do Governo do Estado de São Paulo quanto a competência para tratar de um mesmo assunto, culminando em uma conduta legalista por parte do intérprete (Bankowski, 2008). Apesar disso, a solicitação empreendida perante à Secretaria de Desenvolvimento Econômico, Ciência, Tecnologia e Inovação indicou a Secretaria de Estado da Saúde como órgão responsável pela análise e detentor do documento objeto da solicitação, o que foi muito relevante para o presente trabalho.

A seção seguinte abordará o processamento do pedido de acesso ao contrato firmado frente ao órgão responsável: a Secretaria Estadual de Saúde de São Paulo.

5.2.2 Solicitação realizada perante a Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo

A atual Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo (SES/SP) foi implementada com a edição do Decreto n.º 52.182/1969. Em sua estrutura organizacional, merece atenção a “Coordenadoria de Serviços Técnicos Especializados”⁹, composta por unidades administrativas (gabinete e conselhos), divisões (pessoas e financeiras) e institutos (Pasteur, Adolfo Lutz, Saúde) (São Paulo, 1969).

Para os fins da pesquisa desenvolvida, é importante destacar o IB, como parte da Coordenadoria de Serviços Técnicos Especializados da Secretaria de Estado da Saúde

⁹ Art. 3º Inciso X do decreto n.º 58.182.

(CCTIES), em sua área de atuação, compete à CTTIES a promoção de atividades científicas de interesse da saúde pública (São Paulo, 1969). Portanto, em conformidade com o que foi indicado pela SDECTI, a SES/SP, mais especificamente à CCTIES, possui competência para analisar o pedido de acesso ao contrato firmado entre o IB e a MSD para produção da vacina contra a dengue.

Por essa razão, após a omissão da SDECTI em se manifestar sobre o mérito do pedido de acesso e a indicação da SES/SP como órgão competente, em 2 de novembro de 2023, realizou-se novo protocolo (n.º 768202319246) na plataforma SIC-SP, para solicitação de acesso ao contrato. O prazo para resposta era 22 de novembro de 2023; contudo, neste dia, houve comunicação do pedido de prorrogação da solicitação nos termos do art. 15, §2º do Decreto n.º 58.052/2012, análogo ao 11, §2º da LAI (São Paulo, 2012). O pedido foi justificado da seguinte forma:

JUSTIFICATIVA:

Prezado(a) Informamos que para reunir todos os elementos necessários para melhor atender seu pedido de informação, necessitaremos prorrogar o prazo por mais 10 (dez) dias, devidamente amparado pelo §2º do artigo 15 do Decreto 58.052 de 16 de maio de 2012. Atenciosamente, Serviço de Informações ao Cidadão - SIC Secretaria de Estado de Saúde Tel: 3066-8124

[...]

De acordo com a JUSTIFICATIVA acima, o PRAZO DE ATENDIMENTO DE SEU PEDIDO SERÁ PRORROGADO POR 10 (DEZ) DIAS. Conforme faculta o artigo 15, § 2º, do Decreto n.º 58.052, de 16/05/2012.

Destaca-se que nas solicitações anteriormente realizadas não houve, nem por parte do IB, nem por parte da SDECTI, qualquer pedido formal de prorrogação do prazo ordinário previsto no art. 11, §2º da LAI. Dessa forma, essa solicitação gerou expectativa de que a demanda fosse atendida, já que apresentou indícios de que se disporia a reunir elementos necessários para isso. No entanto, em 1 de dezembro de 2023, dentro do prazo excepcional de dez dias, sobreveio resposta negativa ao pedido de acesso à informação.

A resposta limitou-se a indicar o art. 22 da LAI¹⁰ (Brasil, 2011) para negar acesso ao contrato pretendido. Nesse ponto, a negativa de acesso não difere da proferida diretamente ao IB — o que já foi abordado em tópico anterior.

¹⁰ Art. 22. O disposto nesta Lei não exclui as demais hipóteses legais de sigilo e de segredo de justiça nem as hipóteses de segredo industrial decorrentes da exploração direta de atividade econômica pelo Estado ou por pessoa física ou entidade privada que tenha qualquer vínculo com o poder público (Brasil, 2011).

Diante da resposta, em 11 de dezembro de 2023 foi interposto novo recurso, pautado tanto no direito de acesso à informação (art.5, XIV da Constituição Federal e art. 3º da LAI) quanto na natureza dos recursos públicos e do próprio IB (Brasil, 1988; Brasil, 2011). O prazo para apreciação dos recursos finalizou em 16 de dezembro de 2023, um sábado; entretanto, a plataforma SIC-SP notificou o decurso do prazo apenas em 19 de dezembro de 2023, uma terça-feira. Sem a interposição de novo recurso, em 29 de dezembro de 2023, a plataforma SIC-SP notificou do deferimento parcial da solicitação nos termos a seguir:

DESPACHO

N.º do Processo: 024.00155409/2023-80

Interessado: Vinicius Rocha de Oliveira

Assunto: Protocolo SIC 768202319246

Trata-se de solicitação do Sr. Vinicius Rocha de Oliveira, com base na Lei de Acesso à informação, obter acesso aos documentos sobre as tratativas para desenvolvimento da vacina contra a Dengue, relativos à parceria entre o Instituto Butantan e Merck Sharp & Dohme”.

De início, especialmente em razão da aparente confusão que o Requerente faz em relação à natureza do sigilo, é importante que se esclareça que a restrição de acesso à informação requerida tem como fundamento a determinação legal de sigilo industrial e comercial, e não o grau de classificação de sigilo da informação com base na lei 12.527/2011 (art. 22).

Os documentos que circundam as tratativas entre o Instituto Butantan e Merck Sharp & Dohme são sensíveis, na medida em que contém informações sobre o desenvolvimento de atividades científicas, produtivas e industriais, cuja finalidade é a incorporação no portfólio de um laboratório público produto destinado a imunização da população contra a dengue.

Nessa linha, e considerando que o produto servirá para atendimento da saúde pública brasileira, impossível não afastá-los da segurança do Estado e Sociedade (Decreto 7.724/2012, art; 6º, inciso II).

Além disso, a confidencialidade decorre de outra disposição legal específica, qual seja, acordo internacional do qual Brasil é signatário, e que tem força de Lei em razão do Decreto n.º 1.355/1994. Isso porque, o Acordo TRIPS (Aspecto dos Direitos de Propriedade Intelectual relacionados ao Comércio), estabelece a obrigatoriedade de adoção das medidas de proteção à propriedade intelectual.

Sem prejuízo, e como forma de atender parcialmente ao pedido do Requerente, não vislumbramos óbice ao encaminhamento de cópia do termo de confidencialidade assinado entre as partes, com o qual certamente terá maior clareza da obrigação de confidencialidade assumida por este instituto.

Sendo o que nos competia informar. Restitua-se o presente à CCTIES.

Esper Georges Kallás
Diretor

Em primeiro lugar, destaca-se que as duas decisões foram proferidas pelo mesmo diretor. Dessa forma, não foi observado o direito de revisão da decisão por uma instância ou órgão superior, que poderia chegar à uma conclusão distinta partindo da mesma situação, ou, até mesmo, rever erros incorridos pelo primeiro julgador. Conforme esclarece Ada Pellegrini Grinover (1975), todos devem ter a possibilidade de pleitear a revisão da decisão, por um tribunal hierarquicamente superior àquele que a proferiu, já que o duplo grau de jurisdição é um desdobramento do devido processo legal. Isso implica dizer que não foi observado o rito estabelecido pela LAI para processamento e julgamento do recurso. Do ponto de vista formal, foi proferida uma nova decisão, porém, esta não foi emitida por uma autoridade hierarquicamente superior como previsto no artigo 15º, Parágrafo Único da LAI, o que poderia viabilizar, em última análise, não só a revisão da decisão, mas também a efetivação da transparência e a credibilidade das decisões prolatadas por novos julgadores.

Em segundo lugar, na decisão, a autoridade responsável aponta a existência de uma aparente confusão do solicitante em relação à natureza do sigilo, isso é, se o sigilo é decorrente de uma imposição legal (art. 22 da LPI) ou de uma necessária classificação da informação como sigilosa nos termos do art. 23 da LAI. Nesse aspecto, alguns elementos devem ser destacados: (i) o art. 4º da LAI define informação sigilosa como aquela submetida temporariamente à restrição e imprescindível para a segurança do Estado e da sociedade; (ii) o art. 7, §1º da LAI prevê uma restrição ao direito de acesso à informação para os casos em que o pedido diz respeito a projetos científicos (P&D) ou tecnológicos cujo sigilo seja imprescindível à segurança do Estado e da sociedade; e (iii) o art. 23 da LAI conceitua o que é considerado imprescindível à segurança do Estado e da sociedade e, portanto, passível de classificação. Para os fins do presente trabalho, interessa a classificação de informações com potencial para prejudicar ou pôr em risco projetos de P&D ou tecnológicos, e áreas de interesse estratégico nacional.

À vista disso, é necessário destacar que o pedido de acesso ao dado pretendido não é capaz de trazer nenhum risco ao desenvolvimento do projeto científico e tecnológico de produção da vacina contra a dengue. Os pedidos de patente depositados no Brasil e nos EUA foram concedidos, de forma que já há proteção da propriedade intelectual gerada. Além disso, o produto desenvolvido já integra o estado da técnica e seu conteúdo é público e acessível a qualquer interessado no sítio eletrônico do INPI. Nesse contexto, é importante salientar que o estado da técnica compreende qualquer informação tornada pública antes do depósito de um novo pedido de patente, por qualquer meio, no Brasil ou no exterior (Barbosa, 2003; Brasil, 1996). Tendo em vista que a patente foi concedida em 2019, o acesso ao contrato de licenciamento não tem o potencial de prejudicar o desenvolvimento do projeto científico e

tecnológico que, como citado anteriormente, já foi concluído e referendado pela proteção patentária como inovador.

Assim, uma vez que o processo de fabricação já foi patenteado, a invenção não só se encontra protegida, como também colabora, ao menos em tese, com o desenvolvimento científico e tecnológico como contrapartida ao monopólio de exploração do invento, como já antecipado na seção anterior, cumprindo com a aspiração precípua do sistema jurídico de patentes de incentivar o desenvolvimento tecnológico do país (Feres e Silva, 2017).

Também importa ressaltar que o legislador, ao compor o escopo normativo da LAI, fez constar a palavra “imprescindível” no que diz respeito à segurança do Estado e da sociedade. Nessa linha, nos casos em que a informação não tem potencial para colocar em risco o projeto de desenvolvimento científico e/ou tecnológico, quando analisada a aspiração da lei e aquilo que pretende alcançar, não há justificativa plausível para a negativa de acesso à informação. Ainda que assim o seja, a imposição de restrição ao exercício do direito constitucional de acesso à informação pautada pela LAI prevê procedimento específico, que visa aferir maior segurança jurídica às decisões de atribuição de sigilo ao impor como requisitos: a) as ocasiões em que o sigilo será regra (art. 23, I, II, III, IV, V, VI, VII e VIII) (Brasil, 2011); b) os prazos máximos da restrição de acesso à informação (art. 24, §1º, I, II e III) (Brasil, 2011); c) o controle de acesso (art. 25 e 26) (Brasil, 2011); d) a competência para atribuição de sigilo (art. 27) (Brasil, 2011); e) os requisitos da decisão (art. 28) (Brasil, 2011); f) mecanismo de reavaliação da decisão por órgão superior (art. 29) (Brasil, 2011); e, por fim, g) a veiculação de informação sobre a classificação e desclassificação de informações (art. 30) (Brasil, 2011).

Dessa forma, ao negar acesso à informação pretendida com fundamento no “interesse do Estado e da sociedade”, caberia ao intérprete declinar as razões da imprescindibilidade de indisponibilização da informação como limitação do direito fundamental de acesso à informação e exceção à publicidade, ou até mesmo classificá-la como de interesse do Estado e da sociedade, já que, ao fazê-lo, precisaria seguir o disposto na LAI.

A indicação do art. 6, II do Decreto n.º 7724/2012, não tem força normativa para se sobrepor à Lei 12.527/2011, pois a LAI é classificada como lei ordinária, às quais compete tratar e regular assuntos diversos e a maioria sobre a competência da União. Essa espécie normativa é prevista no art. 59, III da Constituição Federal e depende de sanção pelo presidente da república (art. 66, CF).

O Decreto 7.724/2012, como indica, é espécie normativa de competência do presidente da república, prevista no art. 84, IV e VI, porém, seu conteúdo é voltado à regulamentação das leis e à organização da administração pública. Assim, em um eventual conflito de normas entre

a LAI e o Decreto n.º 7.724/2012, a lei deve prevalecer perante o decreto, já que partiram de um procedimento legislativo com aprovação por maioria simples, presente a maioria absoluta (art. 47 CF).

De modo geral, com base nas referências teóricas elaboradas por Bankowski (2008), é possível interpretar como legalista o intérprete que aplica indistintamente a norma, sem considerar sua aspiração precípua, adotando rigor excessivo. No entanto, ao indeferir o pedido de acesso, é possível indicar que o intérprete agiu de forma ilegal, já que não foi observado o procedimento da LAI para classificação da informação como confidencial, que, como demonstrado acima, não pode ser realizada sem um modo próprio.

Nesse sentido, Bankowski (2008) esclarece que o surgimento de uma norma está atrelado a um propósito e, em seu conteúdo, os traços para a busca desse objetivo estarão evidenciados. Todavia, a decisão proferida nem sequer buscou os elementos da norma para fundamentar a decisão negativa de acesso, mas se dedicou a uma distorção do sentido da lei para indeferir o pedido de acesso à informação, incorrendo o intérprete em uma conduta ilegal.

Em que pese a negativa de acesso ao contrato firmado, foi disponibilizado um “acordo de confidencialidade” firmado entre a MSD e o Butantan. O documento faz breve referência ao desenvolvimento da vacina contra a dengue, e foi disponibilizado como uma diretriz interpretativa da relação entre as partes, além de ter sido utilizado como fundamento impeditivo de disponibilização do contrato definitivo. Assim, na subseção a seguir, os elementos desse acordo serão examinados.

6 O ACORDO DE CONFIDENCIALIDADE E A RELAÇÃO ENTRE O INSTITUTO BUTANTAN E A MERCK SHARP AND DOHME PARA A PRODUÇÃO DA VACINA CONTRA A DENGUE

Antes de adentrar, propriamente, na análise do acordo de confidencialidade, é necessário compreender as particularidades que envolvem o documento disponibilizado no pedido de acesso à informação. Assim, inicialmente, este estudo tratará, no tópico seguinte, tais questões, para, depois, debruçar-se sobre a análise pretendida.

6.1 PARTICULARIDADES DO ACORDO DE NÃO DIVULGAÇÃO

Inicialmente, é fundamental compreender que o documento em análise se trata de um instrumento contratual que não encontra correspondência específica no ordenamento jurídico brasileiro. No Brasil, o dever de sigilo durante as negociações pode ser compreendido como um dever jurídico derivado da boa-fé objetiva (Gomes, 2022). O *non-disclosure agreement* (NDA), conhecido como “acordo de não divulgação” ou “acordo de confidencialidade”, pode ser definido como uma espécie de contrato que restringe a possibilidade de uso de informações ao proibir a divulgação, pela outra parte, dos dados obtidos ao longo da negociação (Beyer, 2008). Por sua natureza, são instrumentos relevantes em negociações envolvendo transferência de tecnologia, de *know-how* e de licenças de patentes, já que, nesses casos, no decorrer das tratativas, as informações mercadológicas e tecnológicas podem ser compartilhadas para aferir a viabilidade e possibilidade de concretização do negócio (Neto, 2011). Por esse motivo, é comum que a doutrina brasileira classifique os acordos de confidencialidade como contratos autônomos, uma vez que são capazes de produzir efeitos jurídicos independentes de outros contratos (Gomes, 2022).

Há quem entenda esse acordo como contrato preliminar, mas isso depende do momento de sua pactuação. Na hipótese de ser considerado um instrumento preliminar, o contrato será empregado para garantir o dever de sigilo durante as negociações para um possível futuro contrato definitivo. Por outro lado, pode ser entendido como um instrumento autônomo para garantir o sigilo das informações durante a relação contratual, sem que ela necessariamente implique um contrato definitivo.

Nesse sentido, valendo-se da teoria geral dos contratos, os acordos de confidencialidade podem ser tanto unilaterais, quando criam regras de não divulgação para apenas uma das partes contratantes, quanto bilaterais — compreendidos, também, os contratos

multilaterais —, quando estabelecem obrigações para ambas as partes que compõem a relação (Gomes, 2022).

Instrumentos dessa natureza normalmente possuem disposições no seguinte sentido: a) definição de informações confidenciais; b) definição de informações que não estão acobertadas pelo sigilo; c) definição da forma de utilização das informações obtidas pelo destinatário; d) descrição das partes e pessoas vinculadas ao acordo de confidencialidade; e) o destino e o tratamento das informações caso uma das partes opte por não concretizar a negociação; f) as disposições sobre a forma de divulgação, entre as partes, das informações definidas como confidenciais; g) a responsabilização pela quebra do acordo e a forma de apuração da responsabilidade; h) a legislação aplicável, i) o tempo de vigência da confidencialidade, entre outras questões (Meister e Alsup, 2011; Adoranti, 2006).

É fundamental a correta definição do que será entendido como “informação confidencial” e as limitações funcionais da delimitação do objeto. É impossível às partes tratar todas as informações da negociação como confidencial, até mesmo pela inexequibilidade prática de tal premissa. Por esse motivo, deve-se estipular precisamente os documentos e informações cobertos pela confidencialidade (Meister e Alsup, 2011).

Ademais, em acordos de confidencialidade, é comum que a parte divulgadora tente atribuir sentido mais amplo ao conceito de “informação confidencial”, isso porque a confidencialidade pode atuar como um mecanismo de proteção do valor econômico e competitivo de sua informação (Meister e Alsup, 2011). Disposições nesse sentido visam à redução do risco de utilização da informação à parte interessada, tanto em vantagem própria quanto em desvantagem do fornecedor (Meister e Alsup, 2011). Outra característica fundamental é a indicação do uso das informações classificadas pelas partes como confidenciais. A utilização deturpada da informação, notadamente em um contexto como o apresentado (atrelado ao desenvolvimento de uma tecnologia passível de proteção pela via patentária), pode ocasionar a divulgação precoce de qualquer informação relativa ao produto ou processo, e fazer com que o invento passe a integrar o estado da técnica. Nessa situação, não sendo observadas as cautelas de praxe, o eventual pedido de proteção da invenção pode ser indeferido por ausência de requisito de patenteabilidade.

Feitas as considerações sobre a natureza do instrumento adotado pelas partes, é o momento de aprofundar na análise das disposições contratuais apresentadas pelo Instituto Butantan.

6.2 AS PARTES QUE INTEGRAM O ACORDO

O acordo foi assinado pela Merck Sharp & Dohme, o Instituto Butantan e a Fundação Butantan. No que diz respeito a MSD, sua fundação remonta à Alemanha, em 1668. A Merck & Co. iniciou suas atividades nos Estados Unidos da América em 1891, como uma subsidiária da empresa originária alemã, e tinha como atividade principal a distribuição de produtos químicos finos em Nova Iorque (MSD, 2024). Apenas em 1950, a empresa se fundiu à Sharp & Dohme, tornando-se a atual Merck Sharp & Dohme. É importante ter em mente que a denominação “Merck” só é aceita nos EUA e no Canadá; no Brasil, assim como no resto do mundo, a denominação da empresa é MSD (MSD, 2024).

Sua primeira filial no Brasil iniciou as atividades em 1957, na cidade de São Paulo, e seu modelo de negócio compreende a pesquisa, o desenvolvimento, a fabricação e o comércio de produtos farmacêuticos em nível mundial (MSD, 2024). No ano de 2023, foi considerada a terceira maior empresa farmacêutica do mundo, com base no relatório anual enviado à Securities and Exchange Commission, por ter alcançado receitas na ordem de U\$60,1 bilhões. A MSD pode ser definida como uma empresa de capital aberto, sendo as suas ações negociadas na bolsa de valores de Nova Iorque e na bolsa brasileira (Dunleavy, 2024).

Informações da Receita Federal do Brasil demonstram que a MSD é cadastrada no Cadastro Nacional de Pessoas Jurídicas (CNPJ), sob o n.º 03.560.974/0001-18, na modalidade sociedade limitada, e suas atividades, de acordo com o comprovante de Inscrição e Situação Cadastral, compreendem a fabricação de medicamentos fitoterápicos para uso humano, fabricação de aparelhos eletromédicos, eletroterapêuticos e de irradiação, fabricação de materiais para medicina e odontologia, além de outras atividades de prestação de serviços (Brasil, 2023b).

Diante disso, é possível dizer que a Merck, Sharp & Dohme explora a atividade de desenvolvimento, produção e comercialização de medicamentos com a finalidade de obtenção de lucro, portanto, nos termos do código civil, a MSD pratica atividade empresária, seja para garantir a perpetuação de sua atividade, seja para atendimento de interesses particulares de acionistas e investidores. Por essa razão, é possível inferir que a empresa representa interesses privados (Brasil, 2002).

Por outro lado, o Instituto Butantan, como abordado anteriormente neste estudo, de acordo com informações da Receita Federal do Brasil, possui natureza jurídica de Órgão Público do Poder Executivo Estadual ou do Distrito Federal (Brasil, 2023). Órgãos públicos são unidades que reúnem atribuições exercidas por agentes públicos, os quais o compõem para

expressar a vontade do Estado (Di Pietro, 2023). É importante dizer, também, que o IB está vinculado à Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo, portanto, é integrante da administração pública direta. Em razão disso, pode ser classificado como um órgão público submetido ao regime jurídico administrativo, ou seja, tem por característica fundamental a satisfação direta da vontade do Estado sob o regime jurídico de direito público para alcançar interesses coletivos (Di Pietro, 2023). Em seu agir, deve observar o disposto no art. 37 da Constituição da República, sempre norteado pelos princípios da legalidade, impessoalidade, moralidade e eficiência (Brasil, 1988).

Já a Fundação Butantan, por sua vez, tem natureza jurídica de fundação privada. Porém, apesar da classificação, seu escopo visa ao atendimento do interesse público, já que a Lei n.º 8.958/1994 dispõe que é facultado aos Institutos de Ciência e Tecnologia (ICT) celebrar convênios e contratos com fundações, a fim de obter apoio a projetos de ensino, pesquisa e extensão (Brasil, 1994). Alia-se a isso o fato de que às fundações, indistintamente, ainda que não integrem a administração pública, submetem-se ao direito público, em especial quanto à fiscalização financeira e orçamentária e o controle exercido pelo Poder Executivo (Di Pietro, 2023).

Dessa forma, tanto o IB quanto a Fundação Butantan foram constituídos com a finalidade de atender ao interesse público e são entidades submetidas à fiscalização do Estado. No caso do IB, em nível regional, é regulado pela Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo, e, em nível nacional, pelo Ministério da Saúde; ambas as instituições, em âmbito funcional, pelo Ministério Público Estadual (Di Pietro, 2023). Pelos componentes da relação firmada, de um lado, uma instituição pública, e, de outro, uma organização privada de capital aberto, partindo da premissa fundamental do presente estudo de que as doenças negligenciadas pouco despertam o interesse da indústria farmacêutica, a situação pode evidenciar um eventual conflito de interesses, situando a questão no liame entre o interesse público e social, consubstanciado no acesso à vacina pela população brasileira e o interesse privado de obtenção do lucro pela exploração da invenção.

Sob essa perspectiva, o próximo tópico se voltará à análise dos termos do acordo de confidencialidade que pautou o indeferimento de acesso ao contrato de transferência de tecnologia.

6.3. OS TERMOS DO ACORDO DE NÃO DIVULGAÇÃO

As partes não elencaram diretrizes gerais de interpretação do acordo de confidencialidade, nem nomearam suas disposições. Diante disso, para fins didáticos, elaborou-se o Quadro 1, com as informações principais do documento. O acordo enumera 14 cláusulas, de 1 a 14, com conteúdos distintos, que traduzem o entendimento pactuado. Em seguida, o conteúdo principal foi categorizado respeitando cada uma das cláusulas.

Quadro 1 - Acordo de Confidencialidade

Cláusula	Categoria	Resumo
1	Informação confidencial	A informação confidencial diz respeito aos dados proprietários e não públicos relativos ao objeto do acordo, divulgados de forma oral, escrita, gráfica ou eletrônica. Inclui dados, invenções, <i>know-how</i> , ideias, procedimentos, fórmulas, compostos, produtos biológicos, métodos, técnicas, <i>software</i> , trabalho de desenvolvimento, programas clínicos e planos de investigação.
2	Uso da informação confidencial	As partes devem manter sigilo sobre qualquer informação confidencial recebida e utilizá-la apenas para avaliar o interesse em um potencial acordo de investigação, desenvolvimento e/ou comercialização.
3	Divulgação a terceiros	É proibido revelar informação confidencial a terceiros, exceto a diretores, funcionários, agentes e consultores que necessitem conhecê-la para o objetivo do acordo, e que estejam obrigados a manter a confidencialidade. A Merck pode divulgar informações às suas afiliadas. As partes são responsáveis por qualquer violação vinda de seus representantes.
4	Exceções à confidencialidade	A confidencialidade não se aplica a informações que já sejam de domínio público, estejam na posse da parte receptora antes da divulgação ou sejam obtidas legalmente de terceiros sem obrigação de confidencialidade.
5	Divulgação obrigatória	São procedimentos para casos em que uma parte receptora seja obrigada a divulgar informações confidenciais para cumprir leis, regulamentos ou ordens judiciais. A parte deve notificar previamente a outra, bem como cooperar para buscar tratamento confidencial ou uma ordem de proteção.
6	Prazo de vigência	O acordo tem vigência até o primeiro aniversário da data efetiva, salvo denúncia antecipada. Obrigações de confidencialidade permanecem em vigor por sete anos após o término do acordo.
7	Devolução de informações	Após solicitação por escrito ou término do acordo, as informações confidenciais devem ser devolvidas ou destruídas. A parte receptora pode reter uma cópia para cumprimento de obrigações legais, desde que mantida de forma segura e inacessível.

8	Propriedade das informações	A informação confidencial permanece propriedade da parte divulgadora. O acordo não concede direitos de patente ou licença, exceto para uso no contexto de seu objetivo.
9	Garantias e responsabilidade	A parte divulgadora não faz garantias quanto à exatidão ou integralidade das informações confidenciais e não será responsável por quaisquer decisões tomadas com base nelas.
10	Medidas em caso de violação	A violação do acordo pode causar danos irreparáveis à parte divulgadora, que terá o direito de buscar medidas cautelares ou outras medidas equitativas.
11	Sucessores e cessionários	O acordo é vinculativo para as partes, seus sucessores e cessionários autorizados. Falhas ou atrasos no exercício de direitos não constituem renúncia desses direitos.
12	Modificação do acordo	O acordo substitui entendimentos anteriores e só pode ser modificado por escrito e assinado pelos representantes autorizados das partes. As disposições inválidas serão desconsideradas sem afetar o restante do acordo.
13	Lei aplicável e arbitragem	O acordo é regido pelas leis da República Federativa do Brasil e disputas serão resolvidas por arbitragem no Centro de Arbitragem e Mediação da Câmara de Comércio Brasil-Canadá, em São Paulo.
14	Assinatura e exemplares	O acordo pode ser assinado em múltiplos exemplares, incluindo por fac-símile e transmissão eletrônica, todos considerados originais. As partes trocarão documentos com assinaturas originais posteriormente.

Como antecipado, a decisão emitida pela Secretaria da Saúde do Estado de São Paulo teve como principal argumento o acordo de não divulgação firmado. Com isso, na análise do documento disponibilizado, algumas cláusulas receberão maior destaque, a saber: cláusula 5, 6 e 13. Abaixo, os dispositivos mencionados são descritos com maior riqueza de detalhes.

A disposição acordada na “Cláusula 5” foi categorizada como causas de divulgação obrigatória, e diz respeito aos casos em que a parte for obrigada a divulgar quaisquer informações classificadas como confidenciais a fim de cumprir lei, regulamento ou ordem judicial válida. Nessas hipóteses, é permitido à parte receptora a divulgação da informação na medida do necessário para o cumprimento. Contudo, a parte que divulgar a informação deverá notificar a parte divulgadora, com prazo razoável, para que seja oportunizada a busca por um tratamento para as informações e/ou uma ordem de proteção que restrinja o escopo da divulgação (Instituto Butantan, Fundação Butantan e Merck Sharp & Dohme, 2015).

Ainda, é acordado que a parte divulgadora deverá cooperar razoavelmente para a busca do tratamento confidencial das informações a serem divulgadas, inclusive na ordem de proteção para a não divulgação da informação. A cláusula estabelece, por fim, que as informações obrigatoriamente divulgadas permanecerão sujeitas às disposições do acordo de

confidencialidade e a não utilização estabelecida entre as partes (Instituto Butantan, Fundação Butantan e Merck Sharp & Dohme, 2015).

A “Cláusula 6” define a vigência do acordo de confidencialidade. Com a ressalva da hipótese de denúncia antecipada, os termos do acordo caducam no primeiro aniversário da data de sua assinatura. Ainda assim, as obrigações de confidencialidade e de não utilização das informações serão mantidas em vigor até o sétimo aniversário do termo ou da finalização antecipada da vigência do acordo (Instituto Butantan, Fundação Butantan e Merck Sharp & Dohme, 2015).

Na “Cláusula 13”, as partes definem a lei aplicável e a arbitragem, estabelecendo que o acordo será regido e interpretado de acordo com as leis brasileiras, além de ser elaborado em inglês e português, ambas com a mesma validade. Também prevê que eventuais imbróglios serão resolvidos por arbitragem e elencam a Câmara de Comércio Brasil-Canadá como responsável para apreciação da controvérsia, com observância das leis brasileiras, e a decisão arbitral deverá ser executada em São Paulo (Instituto Butantan, Fundação Butantan e Merck Sharp & Dohme, 2015).

A partir do instrumento, é possível extrair implicações observáveis importantes no que diz respeito ao contexto do contrato de licenciamento pactuado entre o IB e a MSD para a produção da vacina contra a dengue, que serão abordadas a seguir.

6.4 ANÁLISE DO *NON-DISCLOSURE AGREEMENT* À LUZ DAS DIRETRIZES DE TRANSPARÊNCIA INSTITUÍDAS PELA LEI DE ACESSO À INFORMAÇÃO

No contexto dos direitos de propriedade intelectual, a transparência desempenha um papel crucial, abrangendo tanto informações científicas quanto comerciais. Isso se deve ao fato de que, em troca do monopólio concedido para a exploração do invento, a sociedade deve receber a divulgação dos métodos envolvidos e a contribuição para o avanço do conhecimento existente (Cottier e Temmerman 2010).

A questão também extrapola o limite entre as partes acordadas. Como abordado nos tópicos anteriores, o projeto foi desenvolvido com investimento público e o IB é um órgão público vinculado à Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo; e, como parte da administração direta do Estado, deve primar pelo interesse da coletividade (Di Pietro, 2023). Por isso, as condições contratuais estabelecidas em um contrato de licenciamento de tecnologia dotado de interesse público não devem permanecer alheias às legislações nacionais de transparência,

notadamente quando a situação é analisada em conjunto com o potencial da doença, que pode infectar até 50% da população global (OPAS, 2023).

Nesse cenário, a LAI se apresenta como uma ferramenta apta a corrigir as desigualdades de informação entre os cidadãos que possuem interesse em acessar a vacina contra a dengue e os interesses privados para a exploração da invenção, seja pelo IB, órgão público, seja pela MSD, guiada por interesses de mercado. Somente a partir do contexto elencado é possível analisar a decisão negativa de acesso ao contrato de licenciamento, já que o fundamento basilar do indeferimento do acesso se pautou em um documento particular de confidencialidade, firmado entre o Instituto Butantan, a Fundação Butantan e a Merck Sharp & Dohme, classificada como a terceira maior indústria farmacêutica do mundo, com base em seu valor de mercado (Dunleavy, 2024).

O primeiro ponto a ser destacado na análise do acordo de confidencialidade é a “Cláusula 13”, que trata da legislação para a interpretação do contrato (Instituto Butantan, Fundação Butantan e Merck Sharp & Dohme, 2015). Foi definida, pelas partes, a aplicação da legislação brasileira, ou seja, ainda que a MSD seja uma empresa majoritariamente financiada por capital estrangeiro, deverá ser submetida à legislação brasileira para os fins do acordo de confidencialidade que envolve a produção da vacina contra a dengue (Instituto Butantan, Fundação Butantan e Merck Sharp & Dohme, 2015).

Nesse mesmo sentido, a “Cláusula 5” é clara ao prever as hipóteses de divulgação obrigatória das informações classificadas pelas partes como confidenciais. No caso, as únicas precauções a serem tomadas pela parte divulgadora seriam: a) a necessidade de notificação à parte que cedeu a informação confidencial com prazo razoável, para que fosse viabilizado o tratamento da informação e/ou uma ordem de proteção que restrinja a divulgação; e b) a divulgação, na medida do necessário, para o cumprimento (Instituto Butantan, Fundação Butantan e Merck Sharp & Dohme, 2015)

Nesse ponto, a partir da análise do contexto e do documento obtido, é possível inferir que o contrato atende às disposições de transparência previstas na LAI e, inclusive, permite sua aplicação à relação mantida entre as partes. Porém, a classificação de informação confidencial estabelecida entre as partes não possui força normativa para afastar a incidência da Lei de Acesso à Informação. Como abordado anteriormente, a LAI prevê procedimento específico para a classificação de informações confidenciais e o mencionado procedimento não se aplicaria ao contrato de licenciamento, já que o pedido encaminhado ao IB não poderia atrapalhar ou pôr em risco o projeto de desenvolvimento tecnológico já concluído na data da solicitação — inclusive com a concessão da carta patente.

Vale destacar, ainda, a vigência do acordo de confidencialidade, tratada na “Cláusula 6” do acordo de não divulgação. Da mencionada cláusula, é possível extrair que o NDA possuía vigência de um ano, caducando no “primeiro aniversário da data de sua assinatura” (Instituto Butantan, Fundação Butantan e Merck Sharp & Dohme, 2015), mas as obrigações de confidencialidade e de não utilização de informações seriam mantidas em vigor até o sétimo aniversário do termo ou de sua denúncia.

A partir das informações fornecidas pelo IB, não é possível extrair qualquer denúncia do contrato ou do termo de confidencialidade, pelo contrário, as notícias veiculadas em seu sítio eletrônico demonstram que a parceria se desenvolveu a ponto de viabilizar o licenciamento da tecnologia para a MSD (Butantan, 2023). Com base nessa premissa, verifica-se que o acordo foi assinado em 30 de novembro de 2015, com termo para caducidade em 30 de novembro de 2022, enquanto a resposta negativa de acesso à informação foi emitida em 29 de dezembro de 2023. Em resumo, o instrumento contratual não possuía qualquer eficácia jurídica à época do indeferimento, já que alcançado seu termo há mais de um ano antes da emissão da resposta.

O acordo de confidencialidade utilizado pelo IB como fundamento para a negativa de acesso ao contrato de licenciamento foi disponibilizado apenas em língua inglesa, ainda que tenha constado, em seu “item 13”, ter sido o acordo firmado em inglês e português com a mesma validade. Sobre esse ponto, a Lei de Registros Públicos (Lei 6.015/1973), em seu artigo 148¹¹, prescreve que para que documentos e papéis escritos em língua estrangeira produzam efeitos legais no Brasil, inclusive a oponibilidade contra terceiros, deverão, necessariamente, ser traduzidos para o português; a disposição é, inclusive, reforçada pelo artigo 224 do Código Civil Brasileiro¹² (Brasil, 2002). Em igual sentido, a LAI preconiza que é dever do Estado garantir o direito de acesso à informação de forma clara e em linguagem de fácil compreensão (Brasil, 2011).

Outra implicação observável válida a partir da resposta negativa do IB com fundamento no NDA é a de que o instrumento firmado em língua estrangeira, a princípio, não poderia afastar as disposições da LAI, a que estão submetidos tanto o IB quanto a FB, tendo em vista a prejudicialidade de sua oponibilidade a terceiros por estar em língua inglesa.

¹¹ Art. 148. Os títulos, documentos e papéis escritos em língua estrangeira, uma vez adotados os caracteres comuns, poderão ser registrados no original, para o efeito da sua conservação ou perpetuidade. Para produzirem efeitos legais no País e para valerem contra terceiros, deverão, entretanto, ser vertidos em vernáculo e registrada a tradução, o que, também, se observará em relação às procurações lavradas em língua estrangeira.

¹² Art. 224. Os documentos redigidos em língua estrangeira serão traduzidos para o português para ter efeitos legais no País.

Em última análise, verifica-se que o instrumento pactuado, em certa medida, corresponde às determinações legais da Lei de Acesso à Informação, porém, quando analisado no contexto e na forma em que foi disponibilizado, é possível inferir que o documento foi empregado como uma justificativa para descumprimento da LAI, desvirtuando seu propósito original de estabelecer diretrizes de sigilo entre as partes. Contudo, com as informações obtidas não é possível concluir, de fato, o motivo pelo qual o contrato de licenciamento não foi disponibilizado, ou o porquê de o documento ter sido utilizado como uma barreira de acesso ao contrato de licenciamento.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente trabalho buscou compreender se a LAI consegue, no cenário atual de desenvolvimento de vacina para a dengue, alcançar seu objetivo precípua de verificar se as premissas da negociação, no âmbito das tratativas realizadas entre o Instituto Butantan e a farmacêutica Merck Sharp & Dohme para a produção de uma vacina contra a dengue, pautaram-se na lógica do acesso à informação e no equilíbrio entre o interesse privado e o social, no que diz respeito ao acesso à saúde.

A abordagem teórico-metodológica consistiu em um estudo de caso, que, segundo Robert Yin (2015), é a investigação de um fenômeno contemporâneo, o qual considera as particularidades e o contexto do mundo real, sendo empregado, especialmente, nas situações em que os limites entre o fenômeno e a conjuntura não estão precisamente contornados. Como norte teórico, foi balizada a relação entre a moralidade de aspiração e a moralidade do dever, sob a perspectiva de Zenon Bankowski (2008).

Para entender o contexto em que o contrato de transferência de tecnologia estava envolto, foi necessário se dedicar ao estudo do processo produtivo da vacina e o início da parceria entre o Instituto Butantan (IB) e o National Institute of Health (NIH) para seu desenvolvimento. Nesse sentido, o início dos ensaios clínicos para o desenvolvimento da vacina contra a dengue se deu em 2008, com o acordo celebrado entre o NIH e o IB, impulsionado, principalmente, pelo aumento das infecções — que praticamente triplicou entre os anos de 2009 e 2010 —; porém, em razão da baixa incidência do vírus nos Estados Unidos, foi iniciada a parceria com o IB para a continuação das pesquisas em solo brasileiro. Com a condução do IB nas fases de testes realizadas no Brasil, surgiu a vacina tetravalente contra a dengue, finalizada quatro anos após a assinatura do acordo em 2009, com a capacidade de imunizar contra os quatro sorotipos da doença.

A segunda etapa do ensaio clínico também foi desenvolvida no Brasil, entre os anos de 2013 e 2015, e tinha como objetivo principal aferir a capacidade de reação do corpo em gerar uma resposta imunológica à vacina. Por fim, a terceira fase antes do registro também foi realizada em solo brasileiro, atestando uma eficácia de 79,6% — cenário em que menos de 0,1% das pessoas que receberam a dose experimental apresentaram sintomas graves de dengue. Dessa forma, após a fase de desenvolvimento, sendo concluída a vacina e concedida a carta patente do invento, a transferência da tecnologia para a farmacêutica Merck Sharp & Dohme foi noticiada pelo Instituto Butantan em seus meios de comunicação oficial.

Tendo em vista essas considerações, surge, então, o questionamento principal do presente trabalho: como compreender, então, a relação contratual estabelecida entre o Instituto Butantan e a farmacêutica Merck Sharp and Dohme, tendo em vista o caso da vacina da dengue? Essa questão foi levantada na pesquisa valendo-se da garantia da Lei de Acesso à Informação e de sua aspiração precípua de fiscalização e controle do interesse social em tensão com os interesses privados, tendo em vista que a transferência da tecnologia implicaria na cessão dos direitos de exploração da vacina.

Mesmo noticiando o contrato de transferência do invento, o instrumento não foi disponibilizado a público; logo, os cidadãos, em um primeiro momento, não puderam verificar em que circunstâncias a invenção seria explorada por uma multinacional estrangeira, nem em que medida o interesse social do acesso à vacina seria resguardado aos brasileiros. Diante disso, foi realizado um estudo partindo das premissas estabelecidas, tanto em nível federal quanto a nível estadual, a fim de, por meio da Lei de Acesso à Informação, acessar o contrato de transferência de tecnologia firmado entre o Instituto Butantan e a Merck Sharp & Dohme.

A primeira tentativa foi procedida por e-mail, diretamente ao IB. A solicitação não conseguiu alcançar o resultado esperado e, ao analisar as respostas do IB, foi possível verificar o descumprimento reiterado da Lei de Acesso à Informação, tanto por não respeitar os prazos legalmente previstos quanto por não indicar, a tempo e modo, para onde os recursos contra as decisões negativas de acesso à informação deveriam ser direcionados. Apesar da negativa de acesso, a solicitação encaminhada fez com que o Instituto notasse um equívoco na notícia veiculada e substituísse a palavra “transferência” por “licenciamento” — ainda que a indicação do “licenciamento” não revele a melhor técnica no campo da propriedade industrial —, bem como possibilitou inferir que a tecnologia não foi vendida à MSD, mas sim foi objeto de uma licença de comercialização, com exclusividade do IB em solo brasileiro.

Dessa forma, iniciou-se a tentativa de obtenção do contrato de licenciamento pelo portal SIC.SP, ferramenta disponibilizada pelo Governo do Estado de São Paulo para tratar das solicitações de acesso à informação. Após o processamento do pedido realizado junto à Secretaria da Saúde do Estado de São Paulo, foi disponibilizado o acordo de confidencialidade que baseou a decisão do IB de negar o acesso ao contrato de licenciamento. Então, com base nos processos encaminhados a ambas as secretarias, foi possível inferir que falta sinergia entre os órgãos da administração direta do Estado de São Paulo para conduzir situações em que a competência para tratamento é concorrente. Também foi possível observar a ausência do cumprimento da Lei de Acesso à Informação no que diz respeito ao dever de indicar ao cidadão os órgãos aos quais as solicitações de acesso à informação e eventuais recursos devem ser

encaminhados. Ao analisar a legislação estadual, constatou-se, ainda, uma incongruência no que diz respeito à competência das secretarias para tratar da solicitação de acesso ao contrato de licenciamento, além do descumprimento reiterado dos prazos definidos pela LAI por ambas as secretarias.

Por fim, analisou-se o acordo de confidencialidade à luz da legislação brasileira e foi verificada sua compatibilidade com a Lei de Acesso à Informação. Contudo, verifica-se que o instrumento não se presta a embasar decisão negativa de acesso ao contrato solicitado, pelos seguintes motivos: a) o instrumento prevê a aplicação da lei brasileira ao contrato; b) o instrumento prevê a possibilidade de divulgação de informações classificadas como confidenciais para cumprir a lei; c) o instrumento já tinha alcançado seu termo final há, aproximadamente, um ano antes da solicitação de acesso à informação.

A partir da observação dos dados obtidos, verificou-se que tanto o Instituto Butantan quanto os órgãos do Estado de São Paulo não cumpriram com o dever de transparência ativa definidos na Lei de Acesso à Informação e no princípio da publicidade, inscrito no artigo 37 da Constituição Federal. De fato, a partir das questões relatadas neste estudo, houve descumprimento das normas descritas na LAI, de modo que não foi possível, no presente caso, valer-se dos instrumentos disponibilizados à sociedade para averiguar se a relação jurídica entre o Instituto Butantan e a MSD está observando, adequadamente, o equilíbrio entre os interesses privados e o interesse social, principalmente no que diz respeito à comercialização do produto final — a vacina contra a dengue.

Em outras palavras, ao longo da presente análise, observou-se, ainda, decisões que, analisadas sob a perspectiva de Zenon Bankowski (2008), nem sequer foram norteadas pelo rigor excessivo da norma, extraíndo dela os motivos do indeferimento; de forma contrária, foi uma decisão ilegal, que, em grande medida, desconsidera a Lei de Acesso à Informação e sua aspiração precípua de efetivação do direito de acesso à informação. Por consequência, não se pode mensurar em que medida as tratativas ora realizadas estão observando os interesses da coletividade, em razão da falta de acesso ao contrato de licenciamento ou da transferência de tecnologia.

Apear disso, o presente trabalho se mostra relevante como uma unidade de análise para futuras pesquisas que envolvam a produção de vacinas para doenças negligenciadas ao revelar a tensão entre os direitos privados de exploração da invenção e o interesse social de acesso ao imunizante.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ACORDO SOBRE ASPECTOS DOS DIREITOS DE PROPRIEDADE INTELECTUAL RELACIONADOS AO COMÉRCIO (Agreement on Trade-Related Aspects of Intellectual Property Rights), 1994. Disponível em: <http://www.inpi.gov.br/legislacao-1/27-trips-portugues1.pdf>. Acesso em: 31 jul. 2024.

ADORANTI, Frank. **The managers guide to understanding confidentiality agreements**. United Kingdom: Global Professional Publishing, 2006.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILANCIA SANITÁRIA. **Anvisa autoriza Instituto Butantan a iniciar Ensaio Clínico fase 3 da vacina contra dengue**. Publicado por ASCOM em 15/12/2015 e atualizado em 10/05/2016. Disponível em: https://antigo.anvisa.gov.br/informacoes-tecnicas13?p_p_id=101_INSTANCE_R6VaZWzQDDzS&p_p_col_id=column-1&p_p_col_pos=1&p_p_col_count=2&_101_INSTANCE_R6VaZWzQDDzS_groupId=219201&_101_INSTANCE_R6VaZWzQDDzS_urlTitle=anvisa-autoriza-instituto-butantan-a-iniciar-ensaio-clinico-fase-3-da-vacina-contradengue&_101_INSTANCE_R6VaZWzQDDzS_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_INSTANCE_R6VaZWzQDDzS_assetEntryId=2691870&_101_INSTANCE_R6VaZWzQDDzS_type=content. Acesso em: 14 nov. 2023.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Vacina da dengue: prazos da Anvisa estão em dia**. Publicado por SCOM em 06/07/2022 e atualizado em 07/11/2022. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2016/vacina-da-dengue-prazos-da-anvisa-estao-em-dia>. Acesso em: 14 nov. 2023.

BANCO NACIONAL DE DESENVOLVIMENTO ECONÔMICO E SOCIAL. **Vacina da Dengue Butantan**. Publicado por BNDES em 2016. Disponível em: https://www.bndes.gov.br/wps/portal/site/home/desenvolvimento-sustentavel/resultados/projetos/projetosapoiados/vacina_dengue_butantan/vacina_dengue_butantan!/ut/p/z1/1VNdk5owFP0r-8IjJsinfXMdC61Yxf1QeHEiXCBbSZAE3PbXN7rOdHe7OO1jGR7Cycm955xcUII2KGGkoWRID0yV99x4mzdyJ8EY8sIF6sI48jFpvE4Ww79yEDrMwH3PGOMktfnPW_u4GjIGNgeungRWugRJShJmaxlieIdy0BsKROSyJY9K9BwySvQsNoA1vF9RytgkuuiFVItSAeKwrgQXNw0INq9JBkXGq4b_gSSCz0D9QpJDi38Rm9IzekLsSMpZWzSbASta2O5aSVRV1oef1NYpzVCcu6kzMsHUCYCrW7mRqpWV6bZjgefaZp6N8ks6V-JLroe3PvV7XcH_bFoqwHv_drYYGt7Sfk94m7A3cS6EcDSbBtYCh4sv5hSPg0loW9OZ4YMC-GKili5cHtdOEpmR-GIHhhvKjUzd_8YUoDR17cm_sxJzeGwmU_mhapMZKITlnO06bmjXhzF9OlwSMZq4jiT8CzR5j8YORVOsee7l79xzHamp1JoIicGmkHbKLiUshafNKzh4_E4OFsaFLwb7BqF1CdpvJE_nY4JK-Ct7H_n6qH3JhQrxfVdUVw-VZ_7Qv6-Cn7ffdH-9DPO5tONfDEm7ig!/dz/d5/L2dBISevZ0FBIS9nQSEh/. Acesso em: 14 nov. 2023.

BANCO NACIONAL DO DESENVOLVIMENTO. **2 de janeiro de 2017 Saúde BNDES e Fundação Butantan assinam contrato de R\$ 97 milhões para fábrica de vacina contra dengue**. Publicado por BNDES em 2017. Disponível em: <https://www.bndes.gov.br/wps/portal/site/home/imprensa/noticias/conteudo/bndes-e-fundacao-butantan-assinam-contrato-de-97-milhoes>. Acesso em: 09 jun. 2023.

BANKOWSKI, Zenon. **Vivendo plenamente a lei**. Rio de Janeiro: Elsevier Brasil, 2008.

BARBOSA, Denis Borges. **Contratos em propriedade intelectual**. Rio de Janeiro: IBMEC, p. 10, 2003.

BEYER, Gerry W. **Modern Dictionary for the Legal Profession**. New York: William S. Hein & Co, 2008.

BRASIL. Lei n.º 10.406, de 10 de janeiro de 2002. Institui o Código Civil. Brasília, DF, 11 jan. 2002. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/2002/110406compilada.htm. Acesso em: 31 jul. 2024.

BRASIL. Lei n.º 6.015, de 31 de dezembro de 1973. Dispõe sobre os registros públicos, e dá outras providências. Brasília, DF, 31 dez 1973. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l6015compilada.htm Acesso em: 31 jul. 2024.

BRASIL. Câmara dos Deputados. Projeto de Lei n.º 219, de 26 de fevereiro de 2003. Regulamenta o inciso XXXIII do art. 5º da Constituição Federal, dispondo sobre prestação de informações detidas pelos órgãos da Administração Pública. Brasília: Câmara dos Deputados, 2003. Disponível em: <https://www.camara.leg.br/proposicoesWeb/fichadetramitacao?idProposicao=105237>. Acesso em: 14 nov. 2019.

BRASIL. Câmara dos Deputados. Projeto de Lei n.º 41, de 30 de abril de 2010. Regula o acesso a informações previsto no inciso XXXIII do art. 5º, no inciso II do § 3º do art. 37 e no § 2º do art. 216 da Constituição Federal; altera a Lei n.º 8.112, de 11 de dezembro de 1990; revoga a Lei n.º 11.111, de 5 de maio de 2005, e dispositivos da Lei n.º 8.159, de 8 de janeiro de 1991; e dá outras providências. Brasília: Câmara dos Deputados, 2010. Disponível em: <https://www25.senado.leg.br/web/atividade/materias/-/materia/96674>. Acesso em: 14 nov. 2019.

BRASIL. CONTROLADORIA GERAL DA UNIÃO. **1º Relatório sobre a Implementação da Lei n.º 12.527/2011**: lei de acesso à informação. Brasília, 2013.

BRASIL. Decreto no 1.355, de 30 de dezembro de 1994. Promulga a Ata Final que incorpora os resultados da rodada Uruguai de Negociações Comerciais Multilaterais do GATT. Diário Oficial da União: seção 1, Brasília, DF, p. 21394, 31 dez. 1994. Disponível em: <https://www.gov.br/inpi/pt-br/backup/legislacao-1/27-trips-portugues1.pdf>. Acesso em: 15 dez. 2021.

BRASIL. Lei n.º 12.527, de 18 de novembro de 2011. Vigência Regulamento Regula o acesso a informações previsto no inciso XXXIII do art. 5º, no inciso II do § 3º do art. 37 e no § 2º do art. 216 da Constituição Federal; altera a Lei n.º 8.112, de 11 de dezembro de 1990; revoga a Lei n.º 11.111, de 5 de maio de 2005, e dispositivos da Lei n.º 8.159, de 8 de janeiro de 1991; e dá outras providências. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2011-2014/2011/lei/l12527.htm. Acesso em: 14 nov. 2023.

BRASIL. Lei n.º 9.784, de 29 de janeiro de 1999. Regula o processo administrativo no âmbito da Administração Pública Federal. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l9784.htm#:~:text=LEI%20N%C2%BA%209.784

[%20%2C%20DE%2029%20DE%20JANEIRO%20DE%201999.&text=Regula%20o%20processo%20administrativo%20no%20C3%A2mbito%20da%20Administra%C3%A7%C3%A3o%20P%C3%BAblica%20Federal](#). Acesso em: 14 nov. 2023.

COTTIER, Thomas; TEMMERMAN, Michelangelo. Transparency and Intellectual Property Protection in International Law. **Cambridge University Press**, v. 11, p. 197-220, 2010.

DAYAN, Gustavo H. *et al.* Assessment of the long-term efficacy of a dengue vaccine against symptomatic, virologically-confirmed dengue disease by baseline dengue serostatus. **Vaccine**, v. 38, n. 19, p. 3531-3536, 2020.

DIAS, Larissa B. A. *et al.* Dengue: transmissão, aspectos clínicos, diagnóstico e tratamento. **Medicina Ribeirão Preto**, [S.l.], v. 43, n. 2, p. 143-152, 30 jun. 2010.

DRUGS FOR NEGLECTED DISEASES INITIATIVE (Brasil). **Inovação e acesso para populações negligenciadas**. Publicado por DNDi América Latina em 2018. Disponível em: https://dndi.org/wp-content/uploads/2018/09/DNDi_inovacao-e-acesso-para-populacoes-negligenciadas.pdf. Acesso em: 08 fev. 2021.

DUNLEAVY, Kevin. The top 20 pharma companies by 2023 revenue. 2024. Disponível em: <https://www.fiercepharma.com/pharma/top-20-pharma-companies-2023-revenue>. Acesso em: 05 maio 2024.

GOMES, Orlando. Contratos. Rio de Janeiro: Grupo GEN, 2022. *E-book*. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9786559645640/>. Acesso em: 15 jun. 2024.

GRINOVER, Ada Pellegrini. **Os princípios constitucionais e o Código de Processo Civil**. São Paulo: José Bushatsky, 1975.

GUY, Bruno *et al.* Desenvolvimento de uma vacina tetravalente contra dengue. **Revista Pan-Amazônica de Saúde**, v. 2, n. 2, p. 14-14, 2011.

GUZMÁN, Maria G.; KOURI, Gustavo. Advances in dengue diagnosis. **Clinical Diagnostic Laboratory Immunology**, v. 3, n. 6, p. 621-627, 1996.

HOMMA, Akira; MARTINS, Reinaldo Menezes; JESSOUROUM, Ellen; OLIVA, Otavio. Desenvolvimento tecnológico: elo deficiente na inovação tecnológica de vacinas no Brasil. **História, Ciências, Saúde-Manguinhos**, [S.l.], v. 10, n. 2, p. 671-696, 2003.

INSTITUTO BUTANTAN. **Vacina da dengue do Butantan é a primeira tecnologia brasileira a ser transferida para uma multinacional**: conheça a história. Publicado por Portal do Butantan em 2023. Disponível em: <https://butantan.gov.br/covid/butantan-tira-duvida/tira-duvida-noticias/vacina-da-dengue-do-butantan-e-a-primeira-tecnologia-brasileira-a-ser-transferida-para-uma-multinacional--conheca-a-historia>. Acesso em: 09 jun. 2023.

INSTITUTO BUTANTAN. **40 anos de Butantan, educadora e mãe de dois**: conheça Neuza Frazatti, a cientista brasileira que liderou o desenvolvimento da vacina da dengue. Publicado por Portal do Butantan em 03/01/2023. Disponível em: <https://butantan.gov.br/noticias/40-anos-de-butantan-educadora-e-mae-de-dois-conheca-neuza-frazatti-a-cientista-brasileira-que-liderou-o-desenvolvimento-da-vacina-da-dengue>. Acesso em: 14 nov. 2023.

INSTITUTO BUTANTAN. **Vacina da dengue do Butantan tem eficácia de 79,6%, mostram primeiros resultados da fase 3.** Publicado por Portal do Butantan em 16/12/2022. Disponível em: <https://butantan.gov.br/noticias/vacina-da-dengue-do-butantan-tem-eficacia-de-796-mostram-primeiros-resultados-da-fase-3>. Acesso em: 14 nov. 2023.

INSTITUTO BUTANTAN. **Patente nos EUA e acordo com gigante farmacêutica selaram ano de sucesso para a vacina da dengue do IB.** Publicado por Portal do Butantan em 30/01/2019. Disponível em: <https://butantan.gov.br/noticias/patente-nos-eua-e-acordo-com-gigante-farmacautica-selaram-ano-de-sucesso-para-a-vacina-da-dengue-do-ib>. Acesso em: 31 jul. 2024.

INSTITUTO BUTANTAN. **Ensaio Clínico.** S.d. Disponível em: <https://butantan.gov.br/pesquisa/ensaios-clinicos>. Acesso em: 14 nov. 2023.

NON-DISCLOSURE AGREEMENT, assinado pelo Instituto Butantan, pela Fundação Butantan e pela Merck Sharp & Dohme, São Paulo, 2015.

KALLAS, Esper G. *et al.* Safety and immunogenicity of the tetravalent, live-attenuated dengue vaccine Butantan-DV in adults in Brazil: a two-step, double-blind, randomized placebo-controlled phase 2 trial. **The Lancet Infectious Diseases**, [S.l.], v. 20, n. 7, p. 839-850, 2020.

MARQUES, Fabrício. A promessa de neutralizar o vírus: Instituto Butantan fará ensaios clínicos de vacina contra a dengue desenvolvida nos Estados Unidos. **Pesquisa FAPESP**, p. 46-47, 2007. Disponível em: <https://revistapesquisa.fapesp.br/a-promessa-de-neutralizar-o-virus/> Acesso em: 14 nov. 2023

MÉDICOS SEM FRONTEIRAS. **O assunto é doenças negligenciadas.** Publicado por MSF em 28/09/2012. Disponível em: <https://www.msf.org.br/noticias/o-assunto-e-doencas-negligenciadas>. Acesso em: 18 jan. 2021.

MEISTER, Margaret L.; ALSUP, Daniel. Confidentially Agreements and Due Diligence. **Rocky Mountain L. Foundation J.**, [S.l.]v. 48, p. 369, 2011.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Série histórica - Casos prováveis de dengue (2000-2023).** 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/d/dengue/situacao-epidemiologica/serie-historica-casos-provaveis-de-dengue-2000-2023/view>. Acesso em: 14 nov. 2023.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Informe Semanal sobre as arboviroses.** 2024. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/a/arboviroses/informe-semanal>. Acesso em: 30 jan. 2024.

NETO, José Cretella. **Contratos Internacionais: cláusulas típicas.** Campinas: Millenium, 2011.

NUNES, Juliana da Silva. **Dengue:** Etiologia, patogênese e suas implicações a nível global. 2011. 59 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Medicina, Universidade da Beira Interior, Covilhã, 2011. Disponível em:

<https://ubibliorum.ubi.pt/bitstream/10400.6/977/1/Tese%20Juliana%20Nunes.pdf>. Acesso em: 17 set. 2020.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE/ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Atualização Epidemiológica: Dengue, chikungunya e Zika**. Washington, D.C, 10 de junho de 2023.

PEREIRA, Caio Mário da S. **Instituições de Direito Civil: Contratos**. v. III. Rio de Janeiro: Grupo GEN, 2024. *E-book*. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9786559649167/>. Acesso em: 14 jun. 2024.

SÃO PAULO (Estado). Constituição (2012). Decreto n.º 58.052, de 16 de maio de 2012. Regulamenta a Lei federal n.º 12.527, de 18 de novembro de 2011, que regula o acesso a informações, e dá providências correlatas. Disponível em: <https://www.al.sp.gov.br/repositorio/legislacao/decreto/2012/decreto-58052-16.05.2012.html>. Acesso em: 01 dez. 2023.

SÃO PAULO. **Butantan anuncia vacina contra dengue para dezembro**: o Butantan realizará ensaios em uma cidade no interior de SP para testar a eficácia da vacina. Publicado por Portal do Governo de São Paulo em 22/07/2008. Disponível em: <https://www.saopaulo.sp.gov.br/ultimas-noticias/butantan-anuncia-vacina-contra-dengue-para-dezembro/>. Acesso em: 14 nov. 2023.

SÃO PAULO. Assessoria de Imprensa. Secretaria de Estado da Saúde. **Instituto Butantan inicia testes da vacina contra a dengue em Fortaleza**. Publicado por Portal do Governo em 2016. Disponível em: <https://www.saude.sp.gov.br/ses/noticias/2016/julho/instituto-butantan-inicia-testes-da-vacina-contra-a-dengue-em-fortaleza>. Acesso em: 14 nov. 2023.

VASCONCELOS, Jandira Reis; LIMA, Francisco Valdivino Rocha; SANTOS, João Antônio Belmino dos. Mecanismos de divulgação de patentes: uma revisão sistemática da literatura. **Revista Tecnologia e Sociedade**, Curitiba, v. 19, n. 57, p. 286-306, set. 2023.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global strategy for dengue prevention and control**. França, 2012. Disponível em: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/75303/9789241504034_eng.pdf;jsessionid=53B395969EB07A7EF2F8093594887F5E?sequence=1. Acesso em: 17 set. 2020

YIN, Robert K. **Estudo de Caso: Planejamento e métodos**. Porto Alegre: Bookman, 2015.

YUB, Nicole Ísis; BACIC, Miguel Juan. Patentes: Justificativas Econômicas e seus Efeitos Sobre a Inovação. **Economic Analysis Of Law Review**, Brasília, v. 10, n. 2, p. 153-172, 31 ago. 2019.

APÊNDICE A – Solicitação de acesso à informação ao Instituto Butantan

20/09/2024, 13:32

E-mail de UFJF - Contrato - Transferência de tecnologia - Butantan - MSD



Vinicius Rocha <vinicius.rocha@direito.ufjf.br>

Contrato - Transferência de tecnologia - Butantan - MSD

23 mensagens

Vinicius Rocha <vinicius.rocha@direito.ufjf.br>
 Para: nit@butantan.gov.br, sac@butantan.gov.br

9 de maio de 2023 às 09:54

Prezados, bom dia!

Espero que todos estejam bem.

Em consulta ao site do instituto, não consegui obter acesso ao acordo firmado para a transferência de tecnologia da vacina contra a dengue com a farmacêutica MSD (noticiado no link a seguir: [Vacina da dengue do Butantan é a primeira tecnologia brasileira a ser transferida para uma multinacional; conheça a história - Instituto Butantan](#)). Diante disso, visando garantir o direito constitucional de acesso à informação previsto no inciso XXXIII do art. 5º, no inciso II do § 3º do art. 37 e no § 2º do art. 216 da Constituição Federal, encaminho à apreciação da instituição meu pedido de acesso à esse contrato e demais documentos com base na Lei de Acesso à Informação (Lei n.º **LEI Nº 12.527, DE 18 DE NOVEMBRO DE 2011**).

Visando atender o disposto na lei mencionada, informo os dados abaixo para apreciação:

Dados: Meu nome é Vinicius Rocha de Oliveira, telefone (32) 99941-1301, e-mail: vinicius.rocha@direito.ufjf.br, atualmente resido no município de Belo Horizonte-MG, sou Mestrando em Direito e Inovação pela Universidade Federal de Juiz de Fora e estou inscrito no CPF sob o n.º 134.057.986-39.

Finalidade: Como informado acima, atualmente sou mestrando em Direito e Inovação pela Universidade Federal de Juiz de Fora, e minha pesquisa é pautada em doenças negligenciadas, rol no qual está inserida a Dengue. O referido acordo de transferência seria de enorme valia para o desenvolvimento da minha dissertação, que visa apurar o impacto das políticas públicas de apoio ao desenvolvimento científico e tecnológico no combate às doenças negligenciadas.

Especificação: Solicito acesso aos dados da parceria firmada entre o Instituto Butantan e a Merck para o desenvolvimento da vacina contra a Dengue que contou com apoio financeiro do BNDES ([Vacina contra a dengue une Instituto Butantan e Merck em parceria – Jornal da USP](#)), e também ao contrato de transferência de tecnologia firmado com a MSD ([Vacina da dengue do Butantan é a primeira tecnologia brasileira a ser transferida para uma multinacional; conheça a história - Instituto Butantan](#)) bem como os documentos necessários a sua interpretação, tratativas preliminares, memorandos de entendimento e anexos.

Por todo exposto, reitero os termos definidos pela Lei de Acesso à Informação e aguardo o retorno.

Atenciosamente,

--

Vinicius Rocha de Oliveira
 Mestrando em Direito pela Universidade Federal de Juiz de Fora

(32) 99941-1301
vinicius.rocha@direito.ufjf.br

SAC Instituto Butantan <sac+noreply@butantan.gov.br>
 Para: vinicius.rocha@direito.ufjf.br

9 de maio de 2023 às 09:55

Prezado(a),

O Serviço de Atendimento ao Consumidor do Instituto Butantan agradece seu contato.

Informamos que seu e-mail foi recebido e assim que possível retornaremos o contato para atendê-lo(a) em sua solicitação.

Caso deseje informações sobre a vacina adsorvida covid-19 (inativada) do Instituto Butantan, orientamos que acesse o seguinte link: <https://vacinacovid.butantan.gov.br/>

20/09/2024, 13:32

E-mail de UFJF - Contrato - Transferência de tecnologia - Butantan - MSD

Caso deseje informações a respeito da ButanVac e do estudo clínico que será realizado, orientamos que acesse o seguinte link: <https://butanvac.butantan.gov.br/>. Reforçamos que o recrutamento de voluntários será feito pelos Centros de Pesquisa onde o estudo será realizado, e não diretamente pelo Instituto Butantan.

*** Esta é uma confirmação automática de recebimento da sua solicitação. Por favor, não responda a este e-mail. ***

Atenciosamente,

Serviço de Atendimento ao Consumidor
Instituto Butantan
sac@butantan.gov.br

SAC <sac@butantan.gov.br>

9 de maio de 2023 às 10:38

Para: Vinicius Rocha <vinicius.rocha@direito.ufjf.br>

Cc: Sac <sac@butantan.gov.br>

Prezado Sr Vinicius,
Bom dia!

No dia 09/5/2023 o Serviço de Atendimento ao Consumidor do Instituto Butantan recebeu seu relato e agradece seu contato.

Se necessário, autoriza futuros contatos do Instituto Butantan?

Informamos que seu e-mail foi encaminhado à área técnica responsável e a resposta será emitida posteriormente.

Caso tenha mais alguma dúvida, estaremos à disposição para respondê-la.

Protocolo de atendimento: IBSAC-2023-35832

Atenciosamente,



Serviço De Atendimento Ao Consumidor
0800.701.2850
www.butantan.gov.br

[Texto das mensagens anteriores oculto]

Esta mensagem, incluindo seus anexos, tem caráter confidencial e seu conteúdo é restrito ao destinatário da mensagem. Se você não for o(a) destinatário(a) final ou recebeu esta mensagem por engano, você não pode copiar, utilizar, divulgar ou agir baseado nesta mensagem ou qualquer informação nela contida. Por gentileza comunique imediatamente o remetente desta mensagem e a remova de seu sistema. Qualquer uso não autorizado, replicação ou disseminação desta mensagem ou parte dela é expressamente proibido. As informações ou opiniões pessoais do remetente nela contida podem não refletir o ponto de vista do Instituto / Fundação que apenas é divulgado por colaboradores devidamente autorizados. Eventuais Dados Pessoais contidos nesta mensagem, estão protegidos e em conformidade com a Lei Geral de Proteção de Dados - LGPD.

The contents of this email message and any attachments are intended solely for the addressee(s) and may contain confidential information. If you are not the intended recipient of this message, or if this message has been addressed to you in error, you may not copy, use, disseminate nor act based on this message or any information contained herein. Please immediately alert the sender by reply email and then delete this message and any attachments from the system. You are hereby notified that any unauthorized use, copying or dissemination of this message, in whole or in part, is strictly prohibited. The information or personal opinions of the sender contained herein may not reflect the point of view of the Institute/Foundation, which is only disclosed by duly authorized associates. Any Personal Data contained in this message is protected and in compliance with the Brazilian General Data Protection Law (LGPD).

Vinicius Rocha <vinicius.rocha@direito.ufjf.br>
Para: SAC <sac@butantan.gov.br>

9 de maio de 2023 às 10:48

Autorizo futuros contatos do Instituto butantan.

20/09/2024, 13:32

E-mail de UFJF - Contrato - Transferência de tecnologia - Butantan - MSD

[Texto das mensagens anteriores oculto]

SAC Instituto Butantan <sac+noreply@butantan.gov.br>

9 de maio de 2023 às 10:48

Para: vinicius.rocha@direito.ufjf.br

Prezado(a),

O Serviço de Atendimento ao Consumidor do Instituto Butantan agradece seu contato.

Informamos que seu e-mail foi recebido e assim que possível retornaremos o contato para atendê-lo(a) em sua solicitação.

Caso deseje informações sobre a vacina adsorvida covid-19 (inativada) do Instituto Butantan, orientamos que acesse o seguinte link: <https://vacinacovid.butantan.gov.br/>Caso deseje informações a respeito da ButanVac e do estudo clínico que será realizado, orientamos que acesse o seguinte link: <https://butanvac.butantan.gov.br/>. Reforçamos que o recrutamento de voluntários será feito pelos Centros de Pesquisa onde o estudo será realizado, e não diretamente pelo Instituto Butantan.

*** Esta é uma confirmação automática de recebimento da sua solicitação. Por favor, não responda a este e-mail. ***

Atenciosamente,

Serviço de Atendimento ao Consumidor
Instituto Butantan
sac@butantan.gov.br

Vinicius Rocha <vinicius.rocha@direito.ufjf.br>

21 de junho de 2023 às 20:32

Para: SAC <sac@butantan.gov.br>

20/09/2024, 13:32

E-mail de UFJF - Contrato - Transferência de tecnologia - Butantan - MSD

Prezados, boa tarde!

Espero que estejam bem.

No dia 09/05/2023, enviei a presente solicitação calcada na Lei de Acesso à Informação (Lei Federal n.º 12.527 de novembro de 2011).

Naquela oportunidade, de maneira clara, me referi que o pedido estava sendo submetido com base na Lei já que o contrato de transferência de tecnologia não foi disponibilizado pelo instituto em seu sítio eletrônico. Além disso, o referido dado, pelo menos em princípio, não parece ser público apesar do relevante interesse público na questão.

O art. 11 da referida Lei, prevê que o acesso à informação deve ser autorizado ou concedido imediatamente. Nos casos em que não é possível atender a solicitação de maneira imediata, seu parágrafo 1º, prevê prazo de 20 dias.

Hoje, passados mais de 30 dias úteis da solicitação, não tenho qualquer resposta a seu respeito, seja para negar o acesso, seja para informar que o dado é sigiloso ou até mesmo para fazer um pedido justificado de extensão do prazo para sua disponibilização em 10 dias como previsto no parágrafo segundo do artigo retromencionado.

Ressalto, nessa oportunidade, que constituem condutas ilícitas e passíveis de responsabilização do agente público recusar-se a fornecer informação requerida nos termos da Lei de Acesso à Informação, ou que retardar deliberadamente o seu fornecimento ou fornecê-la intencionalmente de forma incorreta, incompleta ou imprecisa.

Nesse sentido, reitero o pedido de acesso à informação requerida e solicito, na oportunidade, que seja informado o superior hierárquico responsável pelo processamento e análise do pedido, bem como o setor responsável pela disponibilização da informação para subsidiar eventual recurso na forma prevista em lei, sob pena de eventual responsabilização punível com suspensão.

 Vinicius Rocha de Oliveira
 Advogado - OAB/MG n. 217.877
 Mestrando em Direito pela Universidade Federal de Juiz de Fora

[Texto das mensagens anteriores oculto]

Vinicius Rocha de Oliveira
 Advogado - OAB/MG n. 217.877
 [Texto das mensagens anteriores oculto]

SAC Instituto Butantan <sac+noreply@butantan.gov.br>

21 de junho de 2023 às 20:32

Para: vinicius.rocha@direito.uff.br

Prezado(a),

O Serviço de Atendimento ao Consumidor do Instituto Butantan agradece seu contato.

Informamos que seu e-mail foi recebido e assim que possível retornaremos o contato para atendê-lo(a) em sua solicitação.

Caso deseje informações sobre a vacina adsorvida covid-19 (inativada) do Instituto Butantan, orientamos que acesse o seguinte link: <https://vacinacovid.butantan.gov.br/>

Caso deseje informações a respeito da ButanVac e do estudo clínico que será realizado, orientamos que acesse o seguinte link: <https://butanvac.butantan.gov.br/>. Reforçamos que o recrutamento de voluntários será feito pelos Centros de Pesquisa onde o estudo será realizado, e não diretamente pelo Instituto Butantan.

*** Esta é uma confirmação automática de recebimento da sua solicitação. Por favor, não responda a este e-mail. ***

Atenciosamente,

Serviço de Atendimento ao Consumidor
 Instituto Butantan
sac@butantan.gov.br

SAC <sac@butantan.gov.br>

22 de junho de 2023 às 15:46

Para: Vinicius Rocha <vinicius.rocha@direito.uff.br>

Cc: Sac <sac@butantan.gov.br>

<https://mail.google.com/mail/u/0/?ik=766549e830&view=pt&search=all&permthid=thread-a:r1520321213760570135&simpl=msg-a:r1521973701...> 4/14

20/09/2024, 13:32

E-mail de UFJF - Contrato - Transferência de tecnologia - Butantan - MSD

Prezado Sr Vinicius, boa tarde!

No dia 09/05/2023 o Serviço de Atendimento ao Consumidor do Instituto Butantan recebeu seu relato e agradece seu contato.

Pedimos desculpas pela demora na emissão da resposta, informamos que seu e-mail foi reencaminhado à área técnica responsável.

Caso tenha mais alguma dúvida, estaremos à disposição para respondê-la.

Protocolo de atendimento: IBSAC-2023-35832.

Atenciosamente,



SERVIÇO DE ATENDIMENTO AO CONSUMIDOR
INSTITUTO BUTANTAN
CUSTOMER SERVICE
INSTITUTO BUTANTAN
E-mail: sac@butantan.gov.br

[Texto das mensagens anteriores oculto]

SAC <sac@butantan.gov.br>

30 de junho de 2023 às 10:11

Para: Vinicius Rocha <vinicius.rocha@direito.ufjf.br>

Cc: Sac <sac@butantan.gov.br>

Prezado Sr. Vinicius, bom dia!

No dia 09/05/2023 o Serviço de Atendimento ao Consumidor do Instituto Butantan recebeu seu relato e agradece seu contato.

Segue resposta da área técnica:

"Em atenção ao pedido de acesso ao contrato e demais documentos relacionados ao mencionado "acordo firmado para transferência de tecnologia da vacina contra a dengue com a farmacêutica MSD", cabe esclarecer que a relação com a MSD trata-se de um acordo de co-desenvolvimento clínico que envolve o vacina contra Dengue desenvolvida pelo Butantan e MSD. Em se tratando desse tema, cabe ressaltar que esta matéria é protegida por relação de confidencialidade entre as partes, decorrente da necessária proteção da propriedade intelectual e dos segredos comerciais e industriais, o que justifica a restrição de acesso à informação, nos termos do art. 22 da Lei nº 12.527/2011.

Vale lembrar, inclusive, que a divulgação de tais informações pode até mesmo configurar crime, conforme previsto na Lei nº 9.279/1996.

Pelas razões expostas, a presente solicitação de acesso foi recusada."

Caso tenha mais alguma dúvida, estaremos à disposição para respondê-la.

Protocolo de atendimento: IBSAC-2023-35832.

Atenciosamente,



SERVIÇO DE ATENDIMENTO AO CONSUMIDOR
INSTITUTO BUTANTAN
CUSTOMER SERVICE
INSTITUTO BUTANTAN
E-mail: sac@butantan.gov.br

[Texto das mensagens anteriores oculto]

[Texto das mensagens anteriores oculto]

SAC <sac@butantan.gov.br>

30 de junho de 2023 às 16:20

<https://mail.google.com/mail/u/0/?ik=766549e830&view=pt&search=all&permthid=thread-a:r1520321213760570135&simpl=msg-a:r1521973701...> 5/14

20/09/2024, 13:32

E-mail de UFJF - Contrato - Transferência de tecnologia - Butantan - MSD

Para: Vinicius Rocha <vinicius.rocha@direito.uff.br>
Cc: Sac <sac@butantan.gov.br>

Prezado Sr. Vinicius, boa tarde!

Em complemento ao e-mail anterior, nossa área jurídica e de comunicação realizaram tratativas internas, pois percebemos que a matéria citada pelo senhor e publicada no Portal do Butantan trazia informações equivocadas e imprecisas. Por este motivo, ela foi editada hoje pela manhã.

O senhor pode conferir as informações corretas sobre o acordo entre MSD e o Instituto Butantan através do link: <https://butantan.gov.br/covid/butantan-tira-duvida/tira-duvida-noticias/vacina-da-dengue-do-butantan-e-a-primeira-a-ser-licenciada-para-uma-multinacional--conheca-a-historia>.

Agradecemos pelo contato e por ter nos colocado no caminho dessa correção, que se fazia necessária.

Caso tenha mais alguma dúvida, estaremos à disposição para respondê-la.

Protocolo de atendimento: IBSAC-2023-35832.

Atenciosamente,

--



SERVIÇO DE ATENDIMENTO AO CONSUMIDOR
INSTITUTO BUTANTAN
CUSTOMER SERVICE
INSTITUTO BUTANTAN
E-mail: sac@butantan.gov.br

[Texto das mensagens anteriores oculto]

[Texto das mensagens anteriores oculto]

Vinicius Rocha <vinicius.rocha@direito.uff.br>
Para: SAC <sac@butantan.gov.br>

7 de julho de 2023 às 17:57

Prezado Responsável, boa tarde.

Em 09/05/2023, realizei o primeiro contato na tentativa de obter o acordo firmado para transferência de tecnologia da vacina contra a dengue com a farmacêutica MSD, na oportunidade, recebi o número de protocolo IBSAC-2023-35832 e fui informado que meu pedido seria encaminhado à área responsável.

Passados mais de 30 dias - à revelia do prazo previsto no art. 11, §1º da Lei Federal n.º 12.527 (ex. vi 20 dias), na última sexta-feira, recebi a resposta negativa do instituto, tendo em vista tratar-se de dado sigiloso, nos seguintes termos:

“Em atenção ao pedido de acesso ao contrato e demais documentos relacionados ao mencionado “acordo firmado para transferência de tecnologia da vacina contra a dengue com a farmacêutica MSD”, cabe esclarecer que a relação com a MSD trata-se de um acordo de co-desenvolvimento clínico que envolve o vacina contra Dengue desenvolvida pelo Butantan e MSD. Em se tratando desse tema, cabe ressaltar que esta matéria é protegida por relação de confidencialidade entre as partes, decorrente da necessária proteção da propriedade intelectual e dos segredos comerciais e industriais, o que justifica a restrição de acesso à informação, nos termos do art. 22 da Lei nº 12.527/2011.

Vale lembrar, inclusive, que a divulgação de tais informações pode até mesmo configurar crime, conforme previsto na Lei nº 9.279/1996.

Pelas razões expostas, a presente solicitação de acesso foi recusada.”

Ocorre que, ao nosso ver, o motivo do indeferimento merece melhor atenção do analisador, pelos motivos que serão expostos abaixo.

I - DO INTERESSE PÚBLICO NO CONTRATO - FINANCIAMENTO PÚBLICO

Em um primeiro momento, é importante destacar que a Lei de Acesso à Informação tem por escopo principal garantir o direito fundamental de acesso à informação, constitucionalmente previsto no art. 5, inciso XIV da Constituição Federal, mencionado, inclusive, no corpo normativo da referida lei, em seu artigo 3. Na mesma oportunidade, o legislador consignou que o acesso à informação deve estar em conformidade com os princípios básicos da administração pública e a observância da publicidade como **regra geral e sigilo como exceção**, é o que viabiliza, inclusive, o controle da administração pública pelos administrados.

Nesse sentido, foi amplamente noticiado que o projeto em questão recebeu aportes representativos do Banco Nacional do Desenvolvimento Econômico e Social - BNDES, na casa dos **97,2 milhões de reais**. Em outra oportunidade, foi noticiado que os investimentos estariam na ordem de R\$ **120 milhões**. Como sabido, o BNDES é uma empresa pública federal vinculada ao Ministério do Desenvolvimento, Indústria, Comércio e Serviços e figura como principal instrumento de aporte, pelo Governo Federal, para financiamento de projetos nos diversos segmentos da economia brasileira.

É preciso pontuar que cerca de 500 milhões de pessoas correm o risco de serem infectadas por dengue (OPAS/OMS, 2023). Na Região das Américas, entre as semanas epidemiológicas 1 e 52 do ano de 2022, foram notificados 2.125.367 casos de arboviroses e, desse total, 2.811.433 (90%), foram casos de dengue (OPAS/OMS, 2023). Entre as semanas epidemiológicas 01 e 21 do ano de 2023, 1.515.460 casos de dengue foram observados no Brasil, desse número, 654 (0,04%) foram classificados como dengue grave. Os casos notificados são 13% mais altos do que no mesmo período de 2022 e 73% mais altos em comparação com a média dos últimos 5 anos (OPAS/OMS, 2023).

Assim, o Sistema Único de Saúde (SUS), pautado no princípio da universalidade (art. 2 da lei n.º 8.080/1990), é um grande interessado em sua aquisição e disponibilização ao Estado brasileiro.

Pelo exposto, é evidente o interesse público no contrato de transferência firmado, seja pelo aporte de dinheiro público em sua viabilização, seja pelo vultoso valor do licenciamento, seja pelo interesse do SUS em disponibilizar a tecnologia a público e evitar o aumento dos casos e reduzir a mortalidade.

II – DA NECESSÁRIA OBSERVÂNCIA AO EXPOSTO NA LEI DE ACESSO À INFORMAÇÃO – POSSIBILIDADE DE DEFERIMENTO PARCIAL DO PEDIDO

Antes mesmo de adentrar ao mérito da solicitação, imperioso se faz ressaltar que o Requerimento preencheu todos os requisitos previstos no art. 10, já que encaminhado com a identificação do requerente e especificação da informação pretendida, reputado como válido, sem qualquer objeção por parte deste serviço de atendimento.

Mesmo com o preenchimento dos requisitos de validade do requerimento, o pedido de acesso foi negado. Porém, não foram discriminadas as justificativas de fato ou direito da recusa total do acesso pretendido (art. 11, §1º, I).

Como salientado no e-mail de Requerimento encaminhado ao serviço de atendimento em 09 de maio de 2023, o presente pedido de acesso visa subsidiar a análise do contrato tendo por pano de fundo a salvaguarda do interesse público na questão.

Considerar que todo o contrato e tratativas preliminares atinentes à vacina contra a Dengue desenvolvida pelo Instituto Butantan e MSD é protegida por relação de confidencialidade, não justifica a **negativa total** de acesso aos documentos, vejamos.

O requerimento visa subsidiar análise **jurídica** do contrato firmado e o eventual resguardo do interesse nacional na comercialização da vacina, culminando em entender como se deu seu licenciamento para uma empresa multinacional estrangeira.

Por derradeiro, necessário lembrar que o pedido de patente relativo à vacina em questão já se encontra depositado e, ainda que o acesso aos componentes da vacina possa ser obtido junto ao sítio eletrônico do escritório de patente, já compõem o estado da técnica e eventual uso deturpado do invento assegura ao instituto e ao licenciado o direito de reclamar judicialmente eventuais perdas e danos.

20/09/2024, 13:32

E-mail de UFJF - Contrato - Transferência de tecnologia - Butantan - MSD

As informações atinentes ao *know-how*, *componentes inovadores e métodos para produção da vacina* podem, até mesmo, serem censuradas, grifadas ou removidas, desde que com a justificativa exposta no documento. O que se reivindica é apenas o acesso à formalização jurídica do contrato, da transferência de tecnologia, da forma de licenciamento.

A negativa total de acesso às informações requeridas ofende, frontalmente, os princípios da impessoalidade, moralidade e publicidade – insculpidos no art. 37 da CRFB/88, que se repisa, deve ser regra e não exceção. Além disso, ao agir de tal maneira, o intérprete esvaziou completamente o sentido da Lei de Acesso a Informação, Lei Federal n.º 12.527/2011.

III – DO DESCUMPRIMENTO DO ART. 11, §4º DA LEI 12.527/2011

A referida lei, cuidou da hipótese de não autorização do acesso por se tratar de informação total ou parcialmente sigilosa, veja-se:

Art. 11. O órgão ou entidade pública deverá autorizar ou conceder o acesso imediato à informação disponível.

§ 4º Quando não for autorizado o acesso por se tratar de informação total ou parcialmente sigilosa, o requerente deverá ser informado sobre a possibilidade de recurso, prazos e condições para sua interposição, devendo, ainda, ser-lhe indicada a autoridade competente para sua apreciação.

Contudo, na resposta negativa, salvo melhor juízo, não indicou, em nenhum momento, a) a possibilidade de recurso, b) prazos e condições para sua interposição e c) a autoridade competente para apreciação.

Nesse sentido, caso seja mantida a negativa total de acesso ao dado requisitado, qual seja, o contrato de licenciamento da tecnologia de vacina contra a dengue firmado entre este Instituto e a MSD, peço a V.Sa., que indique a possibilidade de interposição de recurso, bem como seu prazo e a autoridade competente para apreciação.

Pede e espera deferimento.

De Belo Horizonte para São Paulo.

07 de julho de 2023.

Em sex., 30 de jun. de 2023 às 10:11, SAC <sac@butantan.gov.br> escreveu:

[Texto das mensagens anteriores oculto]

SAC Instituto Butantan <sac+noreply@butantan.gov.br>
Para: vinicius.rocha@direito.ufjf.br

7 de julho de 2023 às 17:57

Prezado(a),

O Serviço de Atendimento ao Consumidor do Instituto Butantan agradece seu contato.

Informamos que seu e-mail foi recebido e assim que possível retornaremos o contato para atendê-lo(a) em sua solicitação.

Caso deseje informações sobre a vacina adsorvida covid-19 (inativada) do Instituto Butantan, orientamos que acesse o seguinte link: <https://vacinacovid.butantan.gov.br/>

Caso deseje informações a respeito da ButanVac e do estudo clínico que será realizado, orientamos que acesse o seguinte link: <https://butanvac.butantan.gov.br/>. Reforçamos que o recrutamento de voluntários será feito pelos Centros de Pesquisa onde o estudo será realizado, e não diretamente pelo Instituto Butantan.

*** Esta é uma confirmação automática de recebimento da sua solicitação. Por favor, não responda a este e-mail. ***

20/09/2024, 13:32

E-mail de UFJF - Contrato - Transferência de tecnologia - Butantan - MSD

Atenciosamente,

Serviço de Atendimento ao Consumidor
 Instituto Butantan
sac@butantan.gov.br

SAC <sac@butantan.gov.br>

10 de julho de 2023 às 08:00

Para: Vinicius Rocha <vinicius.rocha@direito.ufjf.br>Cc: Sac <sac@butantan.gov.br>

Prezado Sr. Vinicius, bom dia!

Informamos que seu e-mail foi encaminhado à área técnica responsável.

Protocolo de atendimento: IBSAC-2023-35832.

Atenciosamente,

--

**SERVIÇO DE ATENDIMENTO AO CONSUMIDOR**

INSTITUTO BUTANTAN

CUSTOMER SERVICE

INSTITUTO BUTANTAN

E-mail: sac@butantan.gov.br

[Texto das mensagens anteriores oculto]

[Texto das mensagens anteriores oculto]

Vinicius Rocha <vinicius.rocha@direito.ufjf.br>

21 de julho de 2023 às 08:36

Para: SAC <sac@butantan.gov.br>Cc: Sac <sac@butantan.gov.br>

Prezados, bom dia!

Questiono se foi possível obter posicionamento da área técnica responsável, já que transcorridos, na data de ontem, 10 dias da solicitação de informações complementares.

[Texto das mensagens anteriores oculto]

SAC Instituto Butantan <sac+noreply@butantan.gov.br>

21 de julho de 2023 às 08:37

Para: vinicius.rocha@direito.ufjf.br

Prezado(a),

O Serviço de Atendimento ao Consumidor do Instituto Butantan agradece seu contato.

Informamos que seu e-mail foi recebido e assim que possível retornaremos o contato para atendê-lo(a) em sua solicitação.

Caso deseje informações sobre a vacina adsorvida covid-19 (inativada) do Instituto Butantan, orientamos que acesse o seguinte link: <https://vacinacovid.butantan.gov.br/>

Caso deseje informações a respeito da ButanVac e do estudo clínico que será realizado, orientamos que acesse o seguinte link: <https://butanvac.butantan.gov.br/>. Reforçamos que o recrutamento de voluntários será feito pelos Centros de Pesquisa onde o estudo será realizado, e não diretamente pelo Instituto Butantan.

*** Esta é uma confirmação automática de recebimento da sua solicitação. Por favor, não responda a este e-mail. ***

Atenciosamente,

Serviço de Atendimento ao Consumidor
 Instituto Butantan
sac@butantan.gov.br

20/09/2024, 13:32

E-mail de UFJF - Contrato - Transferência de tecnologia - Butantan - MSD

SAC <sac@butantan.gov.br>

21 de julho de 2023 às 08:47

Para: Vinicius Rocha <vinicius.rocha@direito.ufjf.br>

Cc: Sac <sac@butantan.gov.br>

Prezado Sr. Vinicius, bom dia!

No dia 09/05/2023 o Serviço de Atendimento ao Consumidor do Instituto Butantan recebeu seu relato e agradece seu contato.

Pedimos desculpas pela demora na emissão da resposta, informamos que seu e-mail está em análise pela área técnica responsável e este novo contato foi encaminhado a eles.

Caso tenha mais alguma dúvida, estaremos à disposição para respondê-la.

Protocolo de atendimento: IBSAC-2023-35832.

Atenciosamente,

--

**SERVIÇO DE ATENDIMENTO AO CONSUMIDOR**

INSTITUTO BUTANTAN

CUSTOMER SERVICE

INSTITUTO BUTANTAN

E-mail: sac@butantan.gov.br

[Texto das mensagens anteriores oculto]

[Texto das mensagens anteriores oculto]

Vinicius Rocha <vinicius.rocha@direito.ufjf.br>

7 de agosto de 2023 às 15:03

Para: SAC <sac@butantan.gov.br>

Cc: Sac <sac@butantan.gov.br>

Prezados, boa tarde!

Ainda não recebi qualquer posicionamento.

Poderiam, por gentileza, verificar se a questão foi tratada pelo "setor responsável"?

[Texto das mensagens anteriores oculto]

SAC Instituto Butantan <sac+noreply@butantan.gov.br>

7 de agosto de 2023 às 15:03

Para: vinicius.rocha@direito.ufjf.br

Prezado(a),

O Serviço de Atendimento ao Consumidor do Instituto Butantan agradece seu contato.

Informamos que seu e-mail foi recebido e assim que possível retornaremos o contato para atendê-lo(a) em sua solicitação.

Caso deseje informações sobre a vacina adsorvida covid-19 (inativada) do Instituto Butantan, orientamos que acesse o seguinte link: <https://vacinacovid.butantan.gov.br/>

Caso deseje informações a respeito da ButanVac e do estudo clínico que será realizado, orientamos que acesse o seguinte link: <https://butanvac.butantan.gov.br/>. Reforçamos que o recrutamento de voluntários será feito pelos Centros de Pesquisa onde o estudo será realizado, e não diretamente pelo Instituto Butantan.

*** Esta é uma confirmação automática de recebimento da sua solicitação. Por favor, não responda a este e-mail. ***

Atenciosamente,

Serviço de Atendimento ao Consumidor

Instituto Butantan

sac@butantan.gov.br

SAC <sac@butantan.gov.br>

7 de agosto de 2023 às 15:13

Para: Vinicius Rocha <vinicius.rocha@direito.ufjf.br>

20/09/2024, 13:32

E-mail de UFJF - Contrato - Transferência de tecnologia - Butantan - MSD

Cc: Sac <sac@butantan.gov.br>

Prezado Sr. Vinicius, boa tarde!

Pedimos desculpas pela demora na emissão da resposta, informamos que seu e-mail está em análise pela área técnica responsável e este novo contato foi encaminhado a eles.

Caso tenha mais alguma dúvida, estaremos à disposição para respondê-la.

Protocolo de atendimento: IBSAC-2023-35832.

Atenciosamente,

--



SERVIÇO DE ATENDIMENTO AO CONSUMIDOR
INSTITUTO BUTANTAN
CUSTOMER SERVICE
INSTITUTO BUTANTAN

[Texto das mensagens anteriores oculto]

E-mail: sac@butantan.gov.br

[Texto das mensagens anteriores oculto]

SAC <sac@butantan.gov.br>

Para: Vinicius Rocha <vinicius.rocha@direito.ufjf.br>

Cc: Sac <sac@butantan.gov.br>

7 de agosto de 2023 às 17:00

20/09/2024, 13:32

E-mail de UFJF - Contrato - Transferência de tecnologia - Butantan - MSD

Prezado Sr. Vinicius, boa tarde!

Segue resposta da área técnica:

"Em atenção à reiteração do pedido de "acesso aos dados da parceria firmada entre o Instituto Butantan e a Merck para o desenvolvimento da vacina contra a Dengue", reiteramos que a matéria é protegida por relação de confidencialidade entre as partes, decorrente da necessária proteção da propriedade intelectual e dos segredos comerciais e industriais, o que justifica a restrição de acesso à informação, nos termos do art. 22 da Lei nº 12.527/2011.

A divulgação de tais informações pode até mesmo configurar crime, conforme previsto na Lei nº 9.279/1996."

Caso tenha mais alguma dúvida, estaremos à disposição para respondê-la.

Protocolo de atendimento: IBSAC-2023-35832.

Atenciosamente,

--



SERVIÇO DE ATENDIMENTO AO CONSUMIDOR

INSTITUTO BUTANTAN

CUSTOMER SERVICE

INSTITUTO BUTANTAN

E-mail: sac@butantan.gov.br

Em sex., 7 de jul. de 2023 às 17:57, Vinicius Rocha <vinicius.rocha@direito.ufjf.br> escreveu:

[Texto das mensagens anteriores oculto]

[Texto das mensagens anteriores oculto]

Vinicius Rocha <vinicius.rocha@direito.ufjf.br>
Para: SAC <sac@butantan.gov.br>

7 de agosto de 2023 às 17:29

Prezados, boa tarde!

Com a manutenção da negativa genérica de acesso aos dados, reitero, abaixo, trecho do e-mail encaminhado no dia 07/07/2023.

III – DO DESCUMPRIMENTO DO ART. 11, §4º DA LEI 12.527/2011

A referida lei, cuidou da hipótese de não autorização do acesso por se tratar de informação total ou parcialmente sigilosa, veja-se:

Art. 11. O órgão ou entidade pública deverá autorizar ou conceder o acesso imediato à informação disponível.

§ 4º Quando não for autorizado o acesso por se tratar de informação total ou parcialmente sigilosa, o requerente deverá ser informado sobre a possibilidade de recurso, prazos e condições para sua interposição, devendo, ainda, ser-lhe indicada a autoridade competente para sua apreciação.

Contudo, na resposta negativa, salvo melhor juízo, não indicou, em nenhum momento, a) a possibilidade de recurso, b) prazos e condições para sua interposição e c) a autoridade competente para apreciação.

20/09/2024, 13:32

E-mail de UFJF - Contrato - Transferência de tecnologia - Butantan - MSD

Saliento, na oportunidade, que o art. 32 do diploma legal acima mencionado prevê medidas para coibir condutas de omissão de informações injustificadas ou com justificativas genéricas, que inclusive, podem ser considerados atos ímprobos, nos termos da Lei n.º 8.429.

[Texto das mensagens anteriores oculto]

SAC Instituto Butantan <sac+noreply@butantan.gov.br>
Para: vinicius.rocha@direito.ufff.br

7 de agosto de 2023 às 17:29

Prezado(a),

O Serviço de Atendimento ao Consumidor do Instituto Butantan agradece seu contato.

Informamos que seu e-mail foi recebido e assim que possível retornaremos o contato para atendê-lo(a) em sua solicitação.

Caso deseje informações sobre a vacina adsorvida covid-19 (inativada) do Instituto Butantan, orientamos que acesse o seguinte link: <https://vacinacovid.butantan.gov.br/>

Caso deseje informações a respeito da ButanVac e do estudo clínico que será realizado, orientamos que acesse o seguinte link: <https://butanvac.butantan.gov.br/>. Reforçamos que o recrutamento de voluntários será feito pelos Centros de Pesquisa onde o estudo será realizado, e não diretamente pelo Instituto Butantan.

*** Esta é uma confirmação automática de recebimento da sua solicitação. Por favor, não responda a este e-mail. ***

Atenciosamente,

Serviço de Atendimento ao Consumidor
Instituto Butantan
sac@butantan.gov.br

SAC <sac@butantan.gov.br>
Para: Vinicius Rocha <vinicius.rocha@direito.ufff.br>
Cc: Sac <sac@butantan.gov.br>

8 de agosto de 2023 às 15:02

Prezado Sr. Vinicius, boa tarde!

As informações prestadas pelo SAC seguem procedimento próprio para o "Serviço de atendimento ao consumidor para informações sobre soros e vacinas fabricados no Instituto Butantan ou notificação de evento adverso", como mencionado no site do Instituto Butantan. Por isso, sendo um canal principalmente para notificações de eventos adversos e outras informações relacionadas ao uso das vacinas ou soros produzidos pelo Instituto Butantan e que estão em uso na rede pública de saúde, o procedimento não é o próprio para acesso à informação, que possui rito específico, inclusive com mecanismos que viabilizem fase recursal, tal qual previsto no Portal da Transparência do site do Governo do Estado de São Paulo.

Assim, considerando que, através do SAC, esclarecemos sobre a impossibilidade de fornecimento das informações solicitadas, pelas razões que ora reiteramos, mesmo não sendo o canal próprio para fornecimento da informação solicitada, recomendamos, em caso de inconformismo, que realize a solicitação pelo canal adequado.

Caso tenha mais alguma dúvida, estaremos à disposição para respondê-la.

Protocolo de atendimento: IBSAC-2023-35832.

20/09/2024, 13:32

E-mail de UFJF - Contrato - Transferência de tecnologia - Butantan - MSD

Atenciosamente,

--



SERVIÇO DE ATENDIMENTO AO CONSUMIDOR

INSTITUTO BUTANTAN

CUSTOMER SERVICE

INSTITUTO BUTANTAN

E-mail: sac@butantan.gov.br

[Texto das mensagens anteriores oculto]

[Texto das mensagens anteriores oculto]

APÊNDICE B – Acordo de Confidencialidade

ACORDO DE CONFIDENCIALIDADE

Este Acordo de Confidencialidade (este “Acordo”), efetivo a partir da data da última assinatura abaixo (a “Data Efetiva”), é celebrado entre Merck Sharp & Dohme Corp., com endereço em 770 Sumneytown Pike, West Point, Pennsylvania 19486, EUA (“Merck”) e, por outro lado, INSTITUTO BUTANTAN, uma entidade do Governo do Estado de São Paulo, inscrita no Cadastro Nacional de Pessoas Jurídicas (CNPJ) sob o nº 61.821.344/001-56, com sede na Avenida Vital Brasil, nº 1500, Butantã, São Paulo - SP, CEP 05503-900, aqui representada por seu diretor JORGE ELIAS KALIL FILHO, brasileiro, casado, médico, portador da cédula de identidade RG nº 36.696-400-8 e inscrito no CPF/MF sob o nº 177.516.590-68, com domicílio no endereço acima especificado, e FUNDAÇÃO BUTANTAN, uma fundação privada sem fins lucrativos, constituída em 31 de maio de 1989 por meio de uma escritura pública devidamente registrada no 3º cartório de pessoas jurídicas de São Paulo - SP, sob o número 133326, em 9 de agosto de 1989, inscrita no CNPJ sob o nº 61.189.445/0001-56, com sede na Avenida Vital Brasil nº 1.500, Butantã, São Paulo - SP, CEP 05503-900, aqui representada por seu presidente, ANDRE FRANCO MONTORO FILHO, brasileiro, casado, economista, portador da cédula de identidade RG nº 2.900.222 e inscrito no CPF/MF sob o nº 002.288.858-68, com domicílio no endereço acima especificado, sendo ambos coletivamente denominados "Butantan" (cada um, uma “Parte” e, coletivamente, as “Partes”), e estabelece os termos e condições sob os quais as Partes trocarão certas informações/dados proprietários e confidenciais em relação ao possível desenvolvimento dos programas de vacina contra dengue do Butantan e da Merck (doravante coletivamente referidos como o “Objeto”).

1. Todas as informações/dados proprietários e não públicos referentes ao Objeto, divulgados a uma Parte (a “Parte Receptora”) pela outra Parte (a “Parte Divulgadora”) nos termos deste Acordo, e no caso da Merck, por ou em nome das Afiliadas da Merck (conforme definido adiante), seja em forma oral, escrita, gráfica ou eletrônica, serão consideradas “Informações Confidenciais”, incluindo, mas não se limitando a, informações sobre dados, invenções, know-how, ideias, procedimentos, formulações, compostos, biológicos, designs, fórmulas, métodos, técnicas, softwares, trabalhos de desenvolvimento ou experimentais, programas clínicos ou outros, e planos de pesquisa e desenvolvimento de uma parte. As Informações Confidenciais da Parte Divulgadora, no todo ou em parte, contidas ou incorporadas em quaisquer cópias, resumos, notas,

relatórios, traduções, análises e/ou estudos, sejam escritos ou gravados em formato eletrônico ou outro, e em qualquer meio, também constituirão Informações Confidenciais da Parte Divulgadora. Para fins deste Acordo, “Afiliada” significa uma entidade de propriedade de pelo menos 50%, sob propriedade comum ou que detenha pelo menos 50% de propriedade da Merck.

2. A Merck e o Butantan devem manter o sigilo de qualquer Informação Confidencial que lhes seja divulgada, seja fornecida pela Merck ou por suas Afiliadas ao Butantan, ou pelo Butantan à Merck ou suas Afiliadas, e devem usar tais Informações Confidenciais apenas para o propósito de avaliar seu interesse em um possível acordo com as outras Partes para pesquisa, desenvolvimento e/ou comercialização (o “Propósito”).
3. Nenhuma Parte deverá divulgar as Informações Confidenciais da outra Parte a terceiros, exceto para seus diretores, empregados, agentes e consultores (coletivamente, “Representantes”) que tenham a necessidade de conhecer tais Informações Confidenciais para o Propósito e que estejam vinculados a manter a confidencialidade das Informações Confidenciais por obrigações escritas de confidencialidade e não uso que sejam pelo menos tão restritivas quanto as contidas neste Acordo. A Merck também pode divulgar Informações Confidenciais da outra Parte, com base na necessidade de saber para o Propósito, para as Afiliadas da Merck, que estarão sob as obrigações de confidencialidade e não uso estabelecidas neste documento. Cada Parte deverá (i) informar seus Representantes sobre a natureza proprietária das Informações Confidenciais da outra Parte e os termos e condições deste Acordo que exigem que a confidencialidade de quaisquer tais informações seja mantida e (ii) usar todas as salvaguardas razoáveis para prevenir o uso não autorizado por tais Representantes. Cada Parte será responsável por qualquer não conformidade ou violação deste Acordo por qualquer um de seus Representantes, e no caso da Merck, suas Afiliadas para as quais divulgou as Informações Confidenciais de outra Parte.
4. As obrigações de confidencialidade e de não uso não se aplicam às Informações Confidenciais que a Parte Receptora possa demonstrar, por meio de documentação contemporânea, escrita ou eletrônica:

- a) já estejam no domínio público por uso e/ou publicação no momento de seu recebimento da Parte Divulgadora ou entrem no domínio público posteriormente, sem que haja violação deste Acordo pela Parte Receptora ou seus Representantes; ou
 - b) já estivessem em posse sua ou de seus Representantes antes do recebimento da Parte Divulgadora ou sejam desenvolvidas independentemente, sem o uso ou dependência de Informações Confidenciais recebidas da Parte Divulgadora; ou
 - c) sejam devidamente obtidas pela Parte Receptora ou seus Representantes de um terceiro com direito válido de divulgar tais Informações Confidenciais e que esse terceiro não esteja sob uma obrigação de confidencialidade com a Parte Divulgadora.
5. No caso de a Parte Receptora ser obrigada a divulgar qualquer Informação Confidencial recebida sob este Acordo para cumprir qualquer lei, regulamento ou ordem judicial válida, tal Parte Receptora poderá divulgar essa Informação Confidencial apenas na medida necessária para cumprir tal exigência; desde que, no entanto, a Parte Receptora obrigada a divulgar a Informação Confidencial notifique por escrito e com antecedência razoável a Parte Divulgadora sobre a divulgação necessária, para permitir que essa Parte tenha a oportunidade de buscar o tratamento confidencial das Informações Confidenciais a serem divulgadas e/ou obter uma ordem de proteção para limitar o escopo da divulgação. A Parte Receptora deverá cooperar de maneira razoável com os esforços da Parte Divulgadora para buscar o tratamento confidencial das Informações Confidenciais a serem divulgadas e/ou obter tal ordem de proteção. As Informações Confidenciais divulgadas em conformidade com tal exigência permanecerão sujeitas às disposições de confidencialidade e não uso estabelecidas neste documento.
6. A menos que seja rescindido antecipadamente, com ou sem justa causa, por meio de notificação por escrito de uma Parte à outra enviada aos endereços mencionados acima, este Acordo expirará no primeiro (1º) aniversário da Data Efetiva. Não obstante qualquer expiração ou rescisão deste Acordo, as obrigações de confidencialidade e de não uso das Partes Receptoras em relação às Informações Confidenciais das outras Partes permanecerão em vigor até o sétimo (7º) aniversário da expiração ou rescisão antecipada deste Acordo.
7. Mediante solicitação por escrito da Parte Divulgadora ou da rescisão ou expiração deste Acordo, todas as Informações Confidenciais recebidas por uma Parte Receptora de uma Parte Divulgadora, e no caso da Merck, de ou em nome das Afiliadas da Merck, deverão ser prontamente devolvidas à Parte Divulgadora ou destruídas, conforme determinado

pela Parte Receptora. No entanto, a Parte Receptora poderá manter uma cópia dessas Informações Confidenciais em seus arquivos confidenciais, apenas para fins de exercício dos direitos da Parte Receptora aqui estabelecidos, cumprimento de suas obrigações aqui estabelecidas ou conformidade com qualquer processo ou exigência legal a esse respeito. Além disso, a Parte Receptora não será obrigada a apagar arquivos eletrônicos criados no curso normal de negócios durante procedimentos automáticos de backup do sistema, de acordo com suas práticas de retenção e destruição de registros eletrônicos que se aplicam a seus próprios arquivos e informações eletrônicos gerais, desde que tais arquivos eletrônicos (1) sejam mantidos apenas em servidores de armazenamento centralizados (e não em computadores ou dispositivos pessoais), (2) não sejam acessíveis por nenhum de seus funcionários (exceto por seus especialistas em tecnologia da informação), e (3) não sejam acessados subsequentemente, exceto com o consentimento por escrito da Parte Divulgadora ou conforme exigido por lei ou processo legal. Tais cópias retidas de Informações Confidenciais permanecerão sujeitas às obrigações de confidencialidade e de não uso aqui estabelecidas.

8. Todas as Informações Confidenciais de uma Parte Divulgadora divulgadas nos termos deste Acordo permanecerão propriedade dessa Parte. Nenhum direito ou licença de patente é concedido por este Acordo, exceto pelo direito da Parte Receptora de usar as Informações Confidenciais exclusivamente para o Propósito, e as Partes reconhecem que a divulgação de Informações Confidenciais nos termos deste Acordo não resulta em nenhuma obrigação da Parte Divulgadora de conceder à Parte Receptora direitos adicionais em relação a essas Informações Confidenciais ou para que as Partes entrem em negociações ou acordos adicionais entre si em relação ao Objeto.
9. A Parte Divulgadora não faz nenhuma declaração ou garantia, expressa ou implícita, quanto à precisão ou completude das Informações Confidenciais, e não terá nenhuma responsabilidade quanto à precisão ou completude das Informações Confidenciais em qualquer base (incluindo, sem limitação, em contrato, ato ilícito ou de acordo com leis de valores mobiliários aplicáveis ou de outra forma). A Parte Receptora não fará quaisquer reivindicações contra as Partes Divulgadoras por quaisquer omissões ou erros nas Informações Confidenciais. A Parte Divulgadora não terá qualquer responsabilidade ou obrigação por quaisquer decisões tomadas pelas Partes Receptoras com base nas Informações Confidenciais divulgadas nos termos deste Acordo. A Parte Divulgadora renuncia expressamente a qualquer obrigação expressa ou implícita de atualizar,

complementar ou corrigir quaisquer Informações Confidenciais divulgadas nos termos deste Acordo.

10. As Partes reconhecem que uma violação material deste Acordo por uma Parte Receptora pode causar danos irreparáveis à Parte Divulgadora ou Partes, e que nenhuma reparação legal pode compensar adequadamente tais danos. A Parte Divulgadora terá o direito de buscar uma medida cautelar ou outra medida equitativa, sem prejuízo de quaisquer outros direitos ou recursos que a Parte Divulgadora possa ter pela violação material deste Acordo.
11. Este Acordo será em benefício e será vinculativo para as Partes e seus respectivos sucessores e cessionários permitidos. Nenhuma falha ou atraso de uma Parte no exercício de qualquer direito nos termos deste Acordo funcionará como uma renúncia ou prejudicará tal direito. Nenhum exercício único ou parcial de tal direito impedirá qualquer outro ou posterior exercício do mesmo ou o exercício de qualquer outro direito. Nenhuma renúncia a qualquer direito será efetiva, a menos que feita em um documento assinado e por escrito. Nenhuma renúncia a qualquer direito será considerada uma renúncia a qualquer outro direito nos termos deste Acordo.
12. Este Acordo representa o entendimento completo entre as Partes, e substitui qualquer entendimento anterior, oral ou escrito, entre as Partes em relação ao assunto aqui tratado. Este Acordo não pode ser modificado, alterado, renunciado ou de outra forma alterado, no todo ou em parte, exceto por meio de um documento por escrito assinado pelos representantes autorizados das Partes. Se qualquer parte deste Acordo ou sua aplicação a qualquer Parte for considerada inválida, ilegal, não vinculativa ou inexecutável por um tribunal de jurisdição competente, este Acordo será interpretado como se tal disposição inválida, ilegal, não vinculativa ou inexecutável nunca tivesse sido incluída, e as partes restantes ou a aplicação às partes continuarão em pleno vigor e efeito.
13. Este Acordo será regido e interpretado de acordo com as leis da República Federativa do Brasil, sem considerar seus princípios de conflitos de leis, e deverá ser redigido em inglês e português. Em caso de discrepância entre as duas versões, a versão em português e a versão em inglês serão igualmente revisadas. As partes negociarão de boa-fé e envidarão esforços razoáveis para resolver qualquer disputa, controvérsia ou reivindicação decorrente ou relacionada a este Acordo, ou a sua violação. Se as partes não resolverem completamente, e uma parte desejar prosseguir com a questão, qualquer

disputa, controvérsia ou reivindicação relacionada a este Acordo será resolvida por meio de arbitragem sob o Centro de Arbitragem e Mediação da Câmara de Comércio Brasil-Canadá (CCBC), de acordo com as leis do Brasil, e o resultado da sentença arbitral deverá ser executado em qualquer tribunal com jurisdição competente. O local da arbitragem será São Paulo, Brasil.

14. Este Acordo poderá ser assinado em várias vias (incluindo transmissão por fac-símile e eletrônica), cada uma das quais será considerada um original, mas todas constituirão um único e mesmo instrumento. Após a transmissão por fac-símile ou eletrônica, as Partes concordam em executar e trocar documentos com assinaturas originais.

ANEXO A – Notícias veiculadas pelo Instituto Butantan

30/06/2023, 20:45

Vacina da dengue do Butantan é a primeira tecnologia brasileira a ser transferida para uma multinacional; conheça a históri...

The Wayback Machine - <https://web.archive.org/web/20230530020926/https://butantan.gov.br/covid/butant...>



Vacina da dengue do Butantan é a primeira tecnologia brasileira a ser transferida para uma multinacional; conheça a história

Projeto inovador se tornou modelo para outros estudos clínicos e resultou em um produto altamente eficaz

Publicado em: 07/02/2023

O vírus da dengue, transmitido pelo mosquito *Aedes aegypti*, é um desafio mundial de saúde pública há décadas. Em 2010, quando o Brasil enfrentou um grave surto da doença, com quase 1 milhão de casos e 572 mortes, o Instituto Butantan reuniu esforços para iniciar o desenvolvimento da primeira vacina contra a dengue do mundo, a partir das cepas atenuadas cedidas pelo Instituto Nacional de Saúde dos Estados Unidos (NIH). Anos mais tarde, o projeto marcou a **primeira transferência de tecnologia** de uma vacina brasileira para uma multinacional, a farmacêutica MSD. Com **resultados promissores** na reta final do estudo clínico e uma eficácia de quase 80%, o produto deverá ser disponibilizado, futuramente, no Sistema Único de Saúde (SUS).



O trabalho é sinônimo de inovação para o Butantan e para o Brasil em diversos sentidos, segundo a diretora do Centro de Desenvolvimento e Inovação do instituto, Ana Marisa Chudzinski-Tavassi. "O projeto da vacina da dengue é um pivô: passou por desenvolvimento próprio desde a formulação do produto aos ensaios clínicos de fase 2 e 3, por transferência de tecnologia para uma empresa internacional, além de ter propiciado a criação de uma rede nacional de centros de pesquisa clínica liderada pelo Butantan."

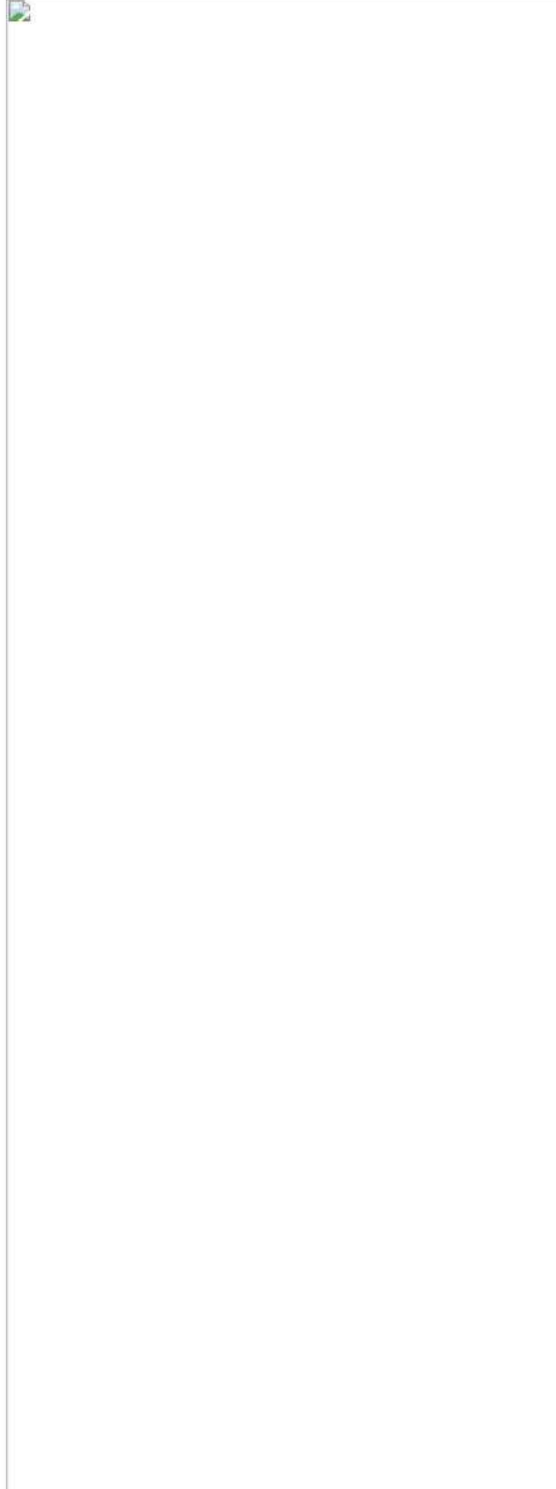
Tudo isso foi possível graças a uma tecnologia que já estava bem consolidada no instituto desde o início dos anos 2000: a **plataforma de células Vero**, usada anteriormente no desenvolvimento de imunizantes contra raiva e rotavírus no Laboratório Piloto de Vacinas Virais. Trata-se de uma linhagem de células epiteliais renais do macaco-verde africano, desenvolvida em 1962. "O instituto já tinha infraestrutura, sistema de controle de qualidade e pessoas qualificadas para trabalhar com essa tecnologia", conta Ana Marisa.

Mesmo com toda a expertise, o desenvolvimento da vacina da dengue foi extremamente complexo. Como existem quatro sorotipos do vírus (DENV-1, DENV-2, DENV-3 e DENV-4) e é possível se infectar mais de uma vez por cepas diferentes, com risco maior de ter uma doença grave na segunda infecção, o imunizante precisava proteger contra todos os vírus. Mas entre o recebimento das cepas até a formulação da vacina que chegou ao braço dos voluntários, foram quatro anos de um trabalho extenso, com **270 experimentos e 50 tentativas de formulação**. Isso porque o produto final precisava conter exatamente a mesma quantidade de cada sorotipo.

<https://web.archive.org/web/20230530020926/https://butantan.gov.br/covid/butant-tira-duvida/tira-duvida-noticias/vacina-da-dengue-do-butanta...> 1/5

30/06/2023, 20:45

Vacina da dengue do Butantan é a primeira tecnologia brasileira a ser transferida para uma multinacional; conheça a históri...



<https://web.archive.org/web/20230530020926/https://butantan.gov.br/covid/butantan-tira-duvida/tira-duvida-noticias/vacina-da-dengue-do-butanta...> 2/5

30/06/2023, 20:45

Vacina da dengue do Butantan é a primeira tecnologia brasileira a ser transferida para uma multinacional; conheça a históri...



Share

Redes Sociais:



Para isso, primeiro os pesquisadores estudaram separadamente cada cepa, desde a inoculação dos vírus nas células à coleta, concentração, purificação, formulação e liofilização – processos que afetam os títulos virais (quantidade de vírus nas amostras). Ao longo dessas etapas, cada monovalente perdia uma quantidade diferente de carga viral. Foi necessário determinar, desde o início, a quantidade ideal para usar de cada vírus, de modo que a formulação final tivesse uma concentração equilibrada de todas as cepas.



“O processo de liofilização, particularmente, é muito difícil, porque se perde muito vírus. Depois temos que diluir – e devemos usar um diluente que não cause tanta perda viral e que não afete a estabilidade do vírus. Por isso foi preciso estudar tantas formulações”, explica a gerente de projetos do Laboratório Piloto de Vacinas Virais, Neuza Frazatti.

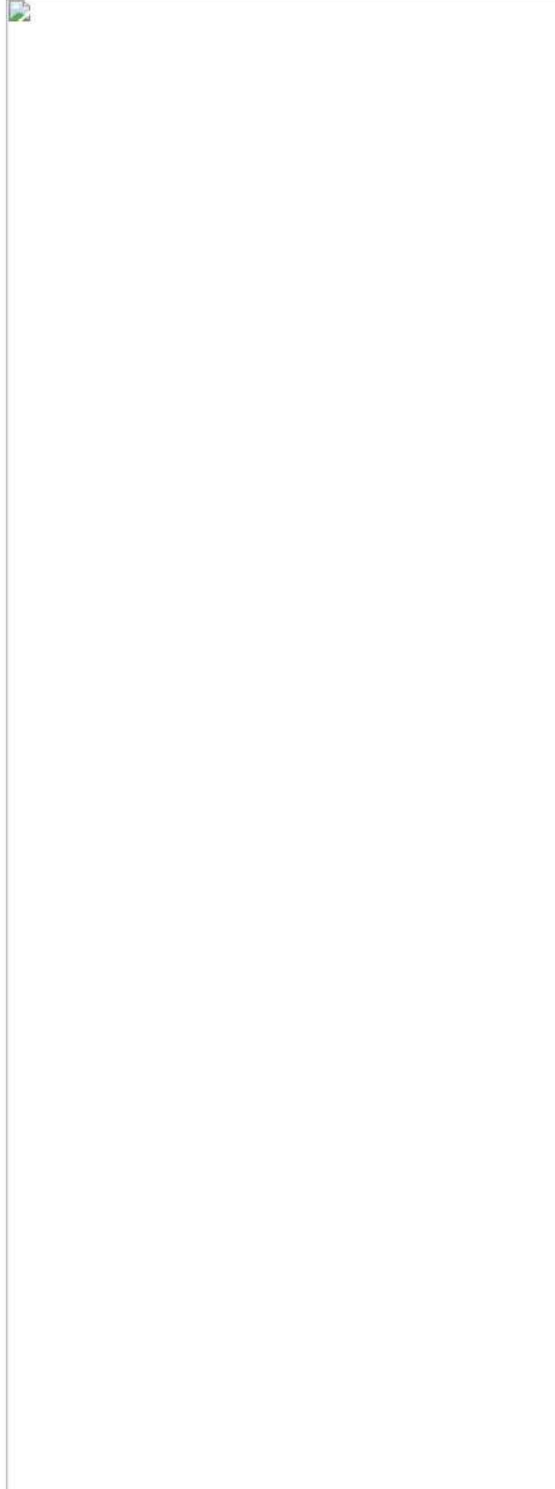
Com a vacina formulada e a segurança da tecnologia já validada pelo estudo clínico de fase 1 conduzido nos Estados Unidos, o projeto seguiu para as fases 2 e 3 no Brasil, que contaram com 300 participantes adultos e 16.235 voluntários de 2 a 59 anos, respectivamente. Iniciado em 2016, o estudo de fase 3 **mobilizou 16 centros de pesquisa** de 14 estados brasileiros, se tornando um dos maiores ensaios clínicos já conduzidos no país – e o primeiro a ser liderado pelo Butantan. Os protocolos e a execução dos estudos foram coordenados pelos pesquisadores Alexander Precioso, Ricardo Palácios e Esper Kallás.

“É um avanço muito importante para o Butantan e para o Brasil, pois se criou uma infraestrutura que permite que o instituto assuma com facilidade outros ensaios clínicos”, aponta Ana Marisa.

Hoje, a dengue soma 400 milhões de casos no mundo por ano e, só nas Américas, 500 milhões de indivíduos vivem sob o risco de contrair a arbovirose diariamente. No Brasil, em 2022, houve um aumento de quase 200% nos casos e 400% nas mortes causadas por dengue. Os dados refletem a urgência global de se ter uma vacina capaz de controlar a doença.

30/06/2023, 20:45

Vacina da dengue do Butantan é a primeira tecnologia brasileira a ser transferida para uma multinacional; conheça a históri...



<https://web.archive.org/web/20230530020926/https://butantan.gov.br/covid/butantan-tira-duvida/tira-duvida-noticias/vacina-da-dengue-do-butanta...> 4/5

30/06/2023, 20:45

Vacina da dengue do Butantan é a primeira tecnologia brasileira a ser transferida para uma multinacional; conheça a históri...



Do Brasil para o mundo

A vacina da dengue desenvolvida no Butantan se destacou no cenário internacional, especialmente após um acordo inédito de licenciamento com a farmacêutica MSD. O acordo possibilitou a transferência da tecnologia do Butantan para a multinacional, visando o desenvolvimento de uma vacina que pudesse ser produzida e comercializada por ambas as instituições. A negociação envolveu inúmeras discussões, apresentações e uma *due diligence*.



Foi a primeira vez que uma tecnologia vacinal brasileira foi transferida para o exterior – geralmente, acontece o movimento contrário, como ocorreu com outras vacinas fabricadas e disponíveis hoje no país. “É um motivo de orgulho para todos nós. E isso abre portas: quando se tem a confiança de uma empresa multinacional como a MSD, abrimos caminho para outras parcerias. É uma prova da capacidade do Butantan”, reforça Neuza.

O acordo prevê que as instituições compartilhem dados dos estudos clínicos e atuem em conjunto no desenvolvimento do imunizante, além de determinar as regiões do mundo onde cada uma terá prioridade na comercialização da vacina. O objetivo do Butantan é fornecer o produto ao Ministério da Saúde e, futuramente, exportar a vacina para ajudar a combater a dengue em outros países. O Butantan e a MSD compartilham um histórico de colaboração desde 2012, com o desenvolvimento das vacinas contra HPV e hepatite A, também fornecidas ao SUS pelo instituto.



Vacina da dengue do Butantan é a primeira a ser licenciada para uma multinacional; conheça a história

Projeto inovador se tornou modelo para outros estudos clínicos e resultou em um produto altamente eficaz

Publicado em: 07/02/2023

*Este texto foi atualizado em 30/6/2023

O vírus da dengue, transmitido pelo mosquito *Aedes aegypti*, é um desafio mundial de saúde pública há décadas. Em 2010, quando o Brasil enfrentou um grave surto da doença, com quase 1 milhão de casos e 572 mortes, o Instituto Butantan reuniu esforços para iniciar o desenvolvimento da primeira vacina contra a dengue do mundo, a partir das cepas atenuadas licenciadas pelo Instituto Nacional de Saúde dos Estados Unidos (NIH). Anos mais tarde, o projeto marcou o primeiro licenciamento de uma vacina brasileira a ser feito por uma multinacional, a farmacêutica MSD. Com **resultados promissores** na reta final do estudo clínico e uma eficácia de quase 80%, o produto deverá ser disponibilizado, futuramente, no Sistema Único de Saúde (SUS).

O trabalho é sinônimo de inovação para o Butantan e para o Brasil em diversos sentidos, segundo a diretora do Centro de Desenvolvimento e Inovação do instituto, Ana Marisa Chudzinski-Tavassi. "O projeto da vacina da dengue é um pivô: passou por desenvolvimento próprio desde a formulação do produto aos ensaios clínicos de fase 2 e 3, por acordo de codesenvolvimento para uma empresa internacional, além de ter propiciado a criação de uma rede nacional de centros de pesquisa clínica liderada pelo Butantan."

Tudo isso foi possível graças a uma tecnologia que já estava bem consolidada no instituto desde o início dos anos 2000: a **plataforma de células Vero**, usada anteriormente no desenvolvimento de imunizantes contra raiva e rotavírus no Laboratório Piloto de Vacinas Virais. Trata-se de uma linhagem de células epiteliais renais do macaco-verde africano, desenvolvida em 1962. "O instituto já tinha infraestrutura, sistema de controle de qualidade e pessoas qualificadas para trabalhar com essa tecnologia", conta Ana Marisa.

Mesmo com toda a expertise, o desenvolvimento da vacina da dengue foi extremamente complexo. Como existem quatro sorotipos do vírus (DENV-1, DENV-2, DENV-3 e DENV-4) e é possível se infectar mais de uma vez por cepas diferentes, com risco maior de ter uma doença grave na segunda infecção, o imunizante precisava proteger contra todos os vírus. Mas entre o recebimento das cepas até a formulação da vacina que chegou ao braço dos voluntários, foram quatro anos de um trabalho extenso, com **270 experimentos e 50 tentativas de formulação**. Isso porque o produto final precisava conter exatamente a mesma quantidade de cada sorotipo.





Para isso, primeiro os pesquisadores estudaram separadamente cada cepa, desde a inoculação dos vírus nas células à coleta, concentração, purificação, formulação e liofilização – processos que afetam os títulos virais (quantidade de vírus nas amostras). Ao longo dessas etapas, cada monovalente perdia uma quantidade diferente de carga viral. Foi necessário determinar, desde o início, a quantidade ideal para usar de cada vírus, de modo que a formulação final tivesse uma concentração equilibrada de todas as cepas.

“O processo de liofilização, particularmente, é muito difícil, porque se perde muito vírus. Depois temos que diluir – e devemos usar um diluente que não cause tanta perda viral e que não afete a estabilidade do vírus. Por isso foi preciso estudar tantas formulações”, explica a gerente de projetos do Laboratório Piloto de Vacinas Virais, Neuza Frazatti.

Com a vacina formulada e a segurança da tecnologia já validada pelo estudo clínico de fase 1 conduzido nos Estados Unidos, o projeto seguiu para as fases 2 e 3 no Brasil, que contaram com 300 participantes adultos e 16.235 voluntários de 2 a 59 anos, respectivamente. Iniciado em 2016, o estudo de fase 3 **mobilizou 16 centros de pesquisa** de 14 estados brasileiros, se tornando um dos maiores ensaios clínicos já conduzidos no país – e o primeiro a ser liderado pelo Butantan. Os protocolos e a execução dos estudos foram coordenados pelos pesquisadores Alexander Precioso, Ricardo Palácios e Esper Kallás.

“É um avanço muito importante para o Butantan e para o Brasil, pois se criou uma infraestrutura que permite que o instituto assuma com facilidade outros ensaios clínicos”, aponta Ana Marisa.

Hoje, a dengue soma 400 milhões de casos no mundo por ano e, só nas Américas, 500 milhões de indivíduos vivem sob o risco de contrair a arbovirose diariamente. No Brasil, em 2022, houve um aumento de quase 200% nos casos e 400% nas mortes causadas por dengue. Os dados refletem a urgência global de se ter uma vacina capaz de controlar a doença.



Do Brasil para o mundo

A vacina da dengue desenvolvida no Butantan se destacou no cenário internacional, especialmente após um acordo inédito de licenciamento com a farmacêutica MSD. A negociação envolveu inúmeras discussões, apresentações e uma *due diligence*. “É um motivo de orgulho para todos nós. E isso abre portas: quando se tem a confiança de uma empresa multinacional como a MSD, abrimos caminho para outras parcerias. É uma prova da capacidade do Butantan”, reforça Neuza.

O acordo prevê que as instituições compartilhem dados dos estudos clínicos e atuem em conjunto no desenvolvimento do imunizante, além de determinar as regiões do mundo onde cada uma terá prioridade na comercialização da vacina. O objetivo do Butantan é fornecer o produto ao Ministério da Saúde. O Butantan e a MSD compartilham um histórico de colaboração desde 2012, com o desenvolvimento das vacinas contra HPV e hepatite A, também fornecidas ao SUS pelo instituto.





ANEXO B – Decisão proferida pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação - SCTI

**Governo do Estado de São Paulo
Controladoria Geral do Estado
Centro de Recebimento e Tratamento de Manifestações**

DESPACHO

Nº do Processo: 009.00002087/2023-19

Assunto: Pedido de informação - Protocolo SIC.SP nº 620122313543

SECRETARIA: Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação - SCTI

EMENTA: Pedido de acesso aos dados da parceria firmada entre o Instituto Butantan e a Merck para o desenvolvimento da vacina contra a Dengue. Não conhecimento.

DECISÃO CGE CODUSP/LAI Nº 00349/2023

1. Trata o presente expediente de pedido formulado à Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação - SCTI, conforme consta do Protocolo SIC e ementa em epígrafe.
2. A ausência de resposta do órgão motivou o presente apelo cabível a esta Coordenadoria de Ouvidoria e Defesa do Usuário do Serviço Público da Controladoria Geral do Estado de São Paulo, conforme atribuição prevista nos termos do artigo 27, incisos II e VII, do Decreto nº 66.850, de 15 de junho de 2022.
3. Instado a sanar a supressão de instância o órgão informou que o assunto em questão não é de responsabilidade da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e orientou o requerente a formular um novo pedido dirigido à Secretaria da Saúde. Cientificado o cidadão não mais se manifestou.
4. Em análise do caso concreto, verifica-se que não houve negativa de acesso, uma vez que o órgão informou que não detém a informação requerida e indicou o órgão competente para realizar o atendimento

efetivo da demanda.

5. Desta forma, o presente recurso não encontra respaldo na legislação vigente para ser conhecido, carecendo, portanto, de motivação e do pressuposto recursal da negativa de acesso, conforme previsto no artigo 20, caput, do Decreto nº 58.052, de 16 de maio de 2012, com redação alterada pelo Decreto nº 61.175, de 18 de março de 2015, com alterações posteriores.
6. Assim, considerando que as orientações cabíveis foram prestadas e que não se trata de pretensão recursal amparada pela legislação, **não conheço do recurso**, ausentes quaisquer das hipóteses recursais previstas no artigo 20 do Decreto nº 58.052/2012, com redação dada pelo Decreto nº 61.175/2015, alterado pelo Decreto 66.850/2022.
7. Publique-se no sistema eletrônico do Serviço de Informações ao Cidadão - SIC, dando-se ciência aos interessados. Na ausência de nova manifestação no prazo de 10 (dez) dias, arquivem-se os autos.

São Paulo, 20 de outubro de 2023.

Valmir Gomes Dias

Coordenadoria de Ouvidoria e Defesa do Usuário Serviço Público --
Coordenador



Documento assinado eletronicamente por **Valmir Gomes Dias**, **Coordenador de Ouvidoria e Defesa do Usuário do Serviço Público**, em 20/10/2023, às 19:35, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no [Decreto Estadual nº 67.641, de 10 de abril de 2023](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.sp.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **10236909** e o código CRC **96E2FD78**.

ANEXO C – Decisões emitidas pela Secretaria da Saúde do Estado de São Paulo

**Governo do Estado de São Paulo
Secretaria de Estado da Saúde
Coord. de Ciência, Tec. e Insumos Estratégicos de Saúde - Diretoria
do Instituto Butantan**

DESPACHO

Nº do Processo: 024.00155409/2023-80

Interessado: Vinícius Rocha de Oliveira.

Assunto: Protocolo SIC 768202319246

Em resposta ao pedido constante do expediente em epigrafe, conforme Protocolo SIC nº 768202319246, temos a esclarecer que as relações de transferência de tecnologia contêm segredos industriais, razão pela qual são protegidas por termos de confidencialidade, o que se deu no presente caso. Some-se a isso a necessária proteção da propriedade intelectual que deve ser garantida pelas partes e que também foi pré acordada pôr termo próprio.

Neste sentido, a legislação de acesso à informação (Lei. 12.527/2011) restringe o fornecimento deste tipo de dado:

“Art. 22. O disposto nesta Lei não exclui as demais hipóteses legais de sigilo e de segredo de justiça nem as hipóteses de segredo industrial decorrentes da exploração direta de atividade econômica pelo Estado ou por pessoa física ou entidade privada que tenha qualquer vínculo com o poder público.”

O artigo acima demonstra que a Lei 12.527/2011 não torna sem efeito o segredo de justiça, nem o segredo industrial, o que implica em dizer que eles prevalecem face ao direito ao acesso à informação.

Ademais, fornecer o dado requerido pelo cidadão pode configurar crime contra a propriedade intelectual, dentro do que preconiza a Lei 9.279/1996.

Sendo o que nos competia informar. Restitua-se o presente à CCTIES.

Esper Georges Kallás
Diretor



Documento assinado eletronicamente por **Prof Dr Esper Georges Kallás, Diretor Técnico de Saúde III**, em 29/11/2023, às 15:45, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no [Decreto Estadual nº 67.641, de 10 de abril de 2023](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.sp.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0013502552** e o código CRC **A499FB83**.



Governo do Estado de São Paulo
Secretaria de Estado da Saúde
Coord. de Ciência, Tec. e Insumos Estratégicos de Saúde - Gabinete
do Coordenador

DESPACHO

Nº do Processo: 024.00155409/2023-80

Interessado: Vinícius Rocha de Oliveira.

Assunto: Protocolo SIC 768202319246

Encaminhe-se ao Instituto Butantan Recurso para manifestação, frente ao recurso de 1ª instância, frete a resposta enviada anteriormente para o cidadão.

Retorno a CCTIES no prazo máximo de 02 dias.

São Paulo, 13 de dezembro de 2023.

Magali Vicente Proença
Coordenador de Saúde
CCTIES



Documento assinado eletronicamente por **Magali Vicente Proença**, **COORDENADOR DE SAÚDE**, em 13/12/2023, às 11:06, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no Decreto Estadual nº 67.641, de 10 de abril de 2023.



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site



https://sei.sp.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0 , informando o código verificador **0014793966** e o código CRC **0D1046D2**.



Governo do Estado de São Paulo
Secretaria de Estado da Saúde
Coord. de Ciência, Tec. e Insumos Estratégicos de Saúde - Diretoria
do Instituto Butantan

DESPACHO

Nº do Processo: 024.00155409/2023-80

Interessado: Vinícius Rocha de Oliveira.

Assunto: Protocolo SIC 768202319246

Trata-se de solicitação do Sr. Vinicius Rocha de Oliveira para, com base na Lei de Acesso à Informação, obter acesso aos documentos sobre as tratativas para desenvolvimento da vacina contra a Dengue, relativos à parceria entre o Instituto Butantan e Merck Sharp and Dohme.

De início, especialmente em razão da aparente confusão que o Requerente faz em relação à natureza do sigilo, é importante que se esclareça que a restrição de acesso à informação requerida tem como fundamento a determinação legal de sigilo industrial e comercial, e não o grau de classificação de sigilo da informação com base na Lei 12.527/2011 (art. 22).

Os documentos que circundam as tratativas entre Instituto Butantan e Merck Sharp and Dohme são sensíveis, na medida em que contém informações sobre o desenvolvimento de atividades científicas, produtivas e industriais, cuja finalidade é a incorporação no portfólio de um laboratório público produto destinado a imunização da população contra a dengue.

Nessa linha, e considerando que o produto servirá para atendimento da saúde pública brasileira, impossível não afastá-los da segurança do Estado e Sociedade (Decreto 7.724/2012, art. 6º, inciso II).

Além disso, a confidencialidade decorre de outra disposição legal específica, qual seja, acordo internacional do qual Brasil é signatário, e que tem

força de Lei em razão do Decreto nº 1.355/1994. Isso porque, o Acordo TRIPS (Aspectos dos Direitos de Propriedade Intelectual relacionados ao Comércio) estabelece a obrigatoriedade de adoção das medidas de proteção à propriedade intelectual.

Sem prejuízo, e como forma de atender parcialmente ao pedido do Requerente, não vislumbramos óbice ao encaminhamento de cópia do termo de confidencialidade assinado entre as partes, com o qual certamente terá maior clareza da obrigação de confidencialidade assumida por este Instituto.

Sendo o que nos competia informar. Restitua-se o presente à CCTIES.

Esper Georges Kallás
Diretor



Documento assinado eletronicamente por **Prof Dr Esper Georges Kallás, Diretor Técnico de Saúde III**, em 29/12/2023, às 11:21, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no Decreto Estadual nº 67.641, de 10 de abril de 2023.



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.sp.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0016139145** e o código CRC **FE30A503**.

03

 Confidential

CONFIDENTIAL DISCLOSURE AGREEMENT

This Confidential Disclosure Agreement (this "Agreement"), effective as of the date of last signature below (the "Effective Date"), is entered into by and among Merck Sharp & Dohme Corp., having an address of 770 Sumneytown Pike, West Point, Pennsylvania 19486 USA ("Merck") and, on the other hand, INSTITUTO BUTANTAN, a São Paulo Government entity, enrolled with the Brazilian Taxpayer National Registry (CNPJ) under No. 61.821.344/001-56, with its headquarters at Avenida Vital Brasil, No. 1500, Butantã, São Paulo - SP, ZIP 05503-900, herein represented by its director JORGE ELIAS KALIL FILHO, Brazilian, married, physician, bearer of the Identity Card R.G. No. 36.696.400-8 and enrolled at CPF/MF under No. 177.516.590-68, with domicile at the address above specified, and FUNDAÇÃO BUTANTAN, a non profitable private foundation, established on May 31st 1989 by means of a public deed duly registered at the 3rd notary public for legal entities of São Paulo - SP, under the number 133326, on August 9th, 1989, taxpayer registration number 61.189.445/0001-56, having an address of, headquartered at Avenida Vital Brasil nr. 1.500, Butantã, São Paulo - SP, Zip Code 05503-900, herein represented by its president, ANDRE FRANCO MONTORO FILHO, Brazilian, married, economist, bearer of the Identity Card R.G. nº 2.900.222 and enrolled at CPF/MF under nº 002.288.858-68, with domicile at the address above, specified both collectively named as "Butantan" (each a "Party" and collectively, the "Parties") and sets forth the terms and conditions under which the Parties will exchange certain proprietary and confidential information/data with respect to for possible development of the Butantan and Merck dengue vaccine programs (hereinafter collectively referred to as the "Subject Matter").

1. All proprietary and non-public information/data respecting the Subject Matter that is disclosed to a Party (the "Receiving Party") by or on behalf of another Party (the "Disclosing Party") hereunder, and in the case of Merck, by or on behalf of Merck's Affiliates (as hereinafter defined), whether in oral, written, graphic or electronic form, shall be considered "Confidential Information", including, but not limited to, information regarding data, inventions, know-how, ideas, procedures, formulations, compounds, biologics, designs, formulae, methods, techniques, software, developmental or experimental work, clinical or other programs, and plans for research and development of a party. Confidential Information of the Disclosing Party, in whole or in part, contained or incorporated in any copies, summaries, notes, reports, translations, analyses and/or studies, whether written or recorded in electronic or other format and on whatever media, shall also constitute Confidential Information of the Disclosing Party. For purposes of this Agreement, "Affiliate" means an entity at least 50% owned by, under common ownership with, or which owns at least 50% of, Merck.

2. Merck and Butantan shall each maintain the secrecy of any Confidential Information disclosed to it, whether provided by Merck or by Merck's Affiliates to Butantan, or by Butantan to Merck or its Affiliate and shall use such Confidential Information only for the purpose of evaluating its interest in a potential arrangement with the other Parties for research, development and/or commercialization (the "Purpose").

 Confidential

Page 1 of 4

04
 Confidential

3. No Party shall disclose the Confidential Information of the other Parties to any third party, except to its officers, employees, agents, and consultants (collectively, "Representatives") who have a need to know such Confidential Information for the Purpose and who are bound to maintain the confidentiality of the Confidential Information by written obligations of confidentiality and non-use at least as restrictive as those contained in this Agreement. Merck may also disclose Confidential Information of the other Party, on a need to know basis for the Purpose, to Merck's Affiliates who shall be under the obligations of confidentiality and non-use set forth herein. Each Party shall (i) advise its Representatives of the proprietary nature of the other Party's Confidential Information and the terms and conditions of this Agreement requiring that the confidentiality of any such information be maintained and (ii) use all reasonable safeguards to prevent unauthorized use by such Representatives. Each Party shall be responsible for any non-compliance with, or breach of, this Agreement by any of its Representatives, and in the case of Merck, its Affiliates to which it has disclosed another Party's Confidential Information.

4. The obligations of confidentiality and non-use do not apply to Confidential Information that the Receiving Party can demonstrate by contemporaneous, written or electronic documentation:

- a) is in the public domain by use and/or publication at the time of its receipt from the Disclosing Party or thereafter enters into the public domain through no breach of this Agreement by the Receiving Party or its Representatives; or
- b) was already in its or its Representative's possession prior to receipt from the Disclosing Party or is independently developed without use of, or reliance on, Confidential Information received from the Disclosing Party; or
- c) is properly obtained by the Receiving Party or its Representatives from a third party with a valid right to disclose such Confidential Information and such third party is not under a confidentiality obligation to the disclosing party.

5. In the event a Receiving Party is required to disclose any Confidential Information received under this Agreement in order to comply with any law, regulation or valid court order, such Receiving Party may disclose such Confidential Information only to the extent necessary for such compliance; *provided, however*, that the Receiving Party so required to disclose the Confidential Information shall give the Disclosing Party reasonable advance written notice of the required disclosure to provide such other Party or Parties with the opportunity to seek confidential treatment of the Confidential Information to be disclosed and/or to obtain a protective order narrowing the scope of disclosure. The Receiving Party shall reasonably cooperate with the Disclosing Party or Parties' efforts to seek confidential treatment of the Confidential Information to be disclosed and/or to obtain any such protective order. Confidential Information that is disclosed pursuant to such required disclosure shall remain otherwise subject to the confidentiality and non-use provisions set forth herein.

6. Unless sooner terminated, for or without cause, by written notice from one Party to the other sent to the addresses set forth above, this Agreement shall expire on the first (1st) anniversary of the Effective Date. Notwithstanding any expiration or termination of this Agreement, the Receiving Parties' obligations of confidentiality and non-use concerning the Confidential information of the other Parties

 Confidential

Page 2 of 4

05

 Confidential

shall remain in effect until the seventh (7th) anniversary of the expiration or earlier termination of this Agreement.

7. Upon the earlier of written request of a Disclosing Party or termination or expiration of this Agreement, all Confidential Information received by a Receiving Party from a Disclosing Party, and in the case of Merck, from or on behalf of Merck's Affiliates, shall be promptly returned to the Disclosing Party, or destroyed, as determined by the Receiving Party, *provided, however* that the Receiving Party may retain one copy of such Confidential Information in its confidential files, solely for purposes of exercising the Receiving Party's rights hereunder, satisfying its obligations hereunder or complying with any legal proceeding or requirement with respect thereto and *further, provided*, that the Receiving Party shall not be required to erase electronic files created in the ordinary course of business during automatic system back-up procedures pursuant to its electronic record retention and destruction practices that apply to its own general electronic files and information so long as such electronic files are (i) maintained only on centralized storage servers (and not on personal computers or devices), (ii) not accessible by any of its personnel (other than its information technology specialists), and (iii) are not otherwise accessed subsequently except with the written consent of the Disclosing Party or as required by law or legal process. Such retained copies of Confidential Information shall remain subject to the confidentiality and non-use obligations herein.

8. All Confidential Information of a Disclosing Party that is disclosed hereunder shall remain the property of that Party. No patent right or license is granted by this Agreement, except for the Receiving Party's right to use the Confidential Information solely for the Purpose, and the Parties acknowledge that the disclosure of Confidential Information hereunder does not result in any obligation of the Disclosing Party to grant the Receiving Party further rights in and to such Confidential Information or for the Parties to enter into further negotiations or agreement with each other in relation to the Subject Matter.

9. The Disclosing Party makes no representation or warranty, express or implied, as to the accuracy or completeness of the Confidential Information, and shall have no liability as to the accuracy or completeness of the Confidential Information on any basis (including, without limitation, in contract, tort, or under applicable securities laws or otherwise). The Receiving Party will not make any claims whatsoever against the Disclosing Parties for any omissions or errors in the Confidential Information. The Disclosing Party shall have no liability or responsibility for any decisions made by the Receiving Parties in reliance on any Confidential Information disclosed under this Agreement. The Disclosing Party expressly disclaims any express or implied duty to update, supplement or correct any Confidential Information disclosed hereunder.

10. The Parties acknowledge that a material breach of this Agreement by a Receiving Party *may* cause irreparable harm to the Disclosing Party or Parties and that no remedy at law *may* adequately compensate a Disclosing Party for such harm. Such Disclosing Party shall have the right to seek *injunctive* relief or other equitable relief without prejudice to any other rights or remedies that the Disclosing Party may have for the material breach of this Agreement. *re: 12c*

11. This Agreement shall inure to the benefit of and be binding on the Parties and their respective successors and permitted assigns. No failure or delay on the part of a Party in exercising any right under this Agreement shall operate as a waiver of, or impair, any such right. No single or partial exercise of

 Confidential

Page 3 of 4

06

any such right shall preclude any other or further exercise thereof or the exercise of any other right. No waiver of any such right shall have effect unless given in a signed, written document. No waiver of any right shall be deemed a waiver of any other right under this Agreement.

Confidential

12. This Agreement represents the entire understanding among the Parties, and hereby supersedes any prior understandings, whether oral or written, among the Parties with respect to the subject matter hereof. This Agreement may not be modified, amended, waived or otherwise changed, in whole or in part, except in a writing that is signed by the authorized representatives of Parties. If any portion of this Agreement or the application thereof to any Party is held by a court of competent jurisdiction to be invalid, illegal, non-binding or unenforceable in any respect, this Agreement shall be construed as if such invalid, illegal, non-binding or unenforceable provision had never been contained herein and the remaining portion hereof or applications to a party shall remain in full force and effect.

13. This Agreement shall be governed by and construed in accordance with the laws of the Federative Republic of Brazil, without regard to its principles of conflicts of laws, and shall be prepared in English and Portuguese. In the case of a discrepancy between the two versions, the Portuguese and the English version shall be equally reviewed. The parties shall negotiate in good faith and use reasonable efforts to settle any dispute, controversy or claim arising from or related to this Agreement, or the breach thereof. If the parties do not fully settle, and a party wishes to pursue the matter, each dispute, controversy or claim related to this Agreement shall be resolved by arbitration under the Arbitration and Mediation Center of the Chamber of Commerce Brazil-Canada (CCBC), in accordance with the laws of Brazil, and the result of the arbitration award should be enforced in any court having jurisdiction thereof. The place of arbitration shall be Sao Paulo, Brazil.


14. This Agreement may be signed in any number of counterparts (facsimile and electronic transmission included), each of which shall be deemed an original, but all of which shall constitute one and the same instrument. After facsimile or electronic transmission, the Parties agree to execute and exchange documents with original signatures.


Merck Sharp & Dohme Corp

Name:

Title: J. Gregory Seedor
Director, Discovery Transactions
Business Development & Licensing


Date: Nov 30, 2015


Instituto Butantan

Name: Jorge Elias Kalil Fz

Title: Director

Date:



Fundação Butantan

Name: André F. Montoro Fz

Title: President

Date:

Confidential


J. Gregory Seedor
Diretor Jurídica
Instituto Butantan
Fundação Butantan

Page 4 of 4

ANEXO D – Vacina da dengue concedida pelo Instituto Nacional da Propriedade Industrial – INPI



REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL
 MINISTÉRIO DA ECONOMIA
INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CARTA PATENTE Nº BR 102015030332-7

O INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL concede a presente PATENTE DE INVENÇÃO, que outorga ao seu titular a propriedade da invenção caracterizada neste título, em todo o território nacional, garantindo os direitos dela decorrentes, previstos na legislação em vigor.

(21) Número do Depósito: BR 102015030332-7

(22) Data do Depósito: 03/12/2015

(43) Data da Publicação Nacional: 05/07/2016

(51) Classificação Internacional: A61K 39/12; C12N 7/02; A61P 31/12.

(30) Prioridade Unionista: US 14/847,422 de 08/09/2015.

(54) Título: PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE UMA VACINA TETRAVALENTE ATENUADA DE DENGUE, MÉTODO PARA PRODUIR UMA RESPOSTA IMUNE, KIT, E, USO DE UMA COMPOSIÇÃO

(73) Titular: INSTITUTO BUTANTAN, Pessoa Jurídica, CGC/CPF: 61821344000156. Endereço: AV. VITAL BRASIL, 1500 - BUTANTÃ, SÃO PAULO, SP, BRASIL(BR), 05503900, Brasileira

(72) Inventor: NEUZA MARIA FRAZATTI GALLINA.

Código de Controle: 7F89E5E8337137B5 2DB6FAB54A8C9236

Prazo de Validade: 20 (vinte) anos contados a partir de 03/12/2015, observadas as condições legais

Expedida em: 05/11/2019

Assinado digitalmente por:

Liane Elizabeth Caldeira Lage

Diretora de Patentes, Programas de Computador e Topografias de Circuitos Integrados

1/35

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para: "**PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE UMA VACINA TETRAVALENTE ATENUADA DE DENGUE, MÉTODO PARA PRODUIR UMA RESPOSTA IMUNE, KIT, E, USO DE UMA COMPOSIÇÃO**"

Campo da Invenção

[0001] A presente invenção encontra-se no campo da biotecnologia. A presente invenção refere-se a um processo para a preparação de uma vacina tetravalente atenuada de dengue. A presente invenção também se refere a uma vacina tetravalente atenuada de dengue. A presente invenção também se refere ao uso de uma composição para reconstituir a vacina. A presente invenção adicionalmente se refere a um método para induzir uma resposta imune aos sorotipos 1, 2, 3 e 4 em um paciente. A presente invenção também se refere a um kit de vacina tetravalente de dengue.

Antecedentes da invenção

[0002] Atualmente, a dengue é uma doença de grande impacto na saúde pública no Brasil. Ela afeta metade da população mundial que vive em regiões endêmicas, principalmente no Sudeste da Ásia (Pacífico) e na América. De acordo com a OMS, em um estudo recente, estima-se que existam cerca de 390 milhões de infecções de dengue por ano (intervalo de confiança de 95%, de 284 milhões a 528 milhões), das quais 96 milhões (de 67 milhões a 136 milhões) manifestam clinicamente a doença (com qualquer gravidade) [1]. Em outro estudo sobre a prevalência de dengue, estimou-

2/35

se que 3.900 milhões de pessoas, em 128 países, estão em risco de infecção com o vírus da dengue [2].

[0003] No Brasil, no ano de 2000, a incidência foi de 200.000 casos de dengue e em 2010 houve um milhão de ocorrências. Em 2015, houve 460.502 casos de dengue no Brasil relatados até março. A região sudeste teve o maior número de casos notificados (304.251 casos, 66,1%) em relação ao país, seguido pelo centro-Oeste (59.855 casos; 13,0%), nordeste (51.221 casos; 11,1%), norte (19.402 casos; 4,2%) e sul (25.773 casos, 5,6% [3].

[0004] A dengue (DF, na sigla em inglês) e sua forma grave, a dengue hemorrágica (DHF, na sigla em inglês) / síndrome de choque da dengue (DSS, na sigla em inglês) pode ser causada pela infecção com qualquer um dos sorotipos DEN1, DEN2, DEN3 e DEN4 de dengue.

[0005] Uma vez que atualmente não existe um fármaco antiviral que trate esta doença e as estratégias de controle do mosquito vetor (*Aedes aegypti*) têm se revelado ineficazes, a única maneira de controlar o avanço da dengue é através da prevenção, com a utilização de uma vacina contra os quatro tipos de vírus da dengue. Até o momento, nenhuma vacina contra a dengue foi licenciada para utilização humana. Estudos epidemiológicos indicam que a infecção primária com um sorotipo de dengue geralmente provoca a DF, e a possibilidade de uma segunda infecção provocar a DHF é de 15 a 80 vezes mais elevada do que a da infecção primária.

3/35

Portanto, uma vacina eficaz contra a dengue deve ser composta pelos quatro sorotipos do vírus da dengue [4]. No entanto, o desenvolvimento de uma vacina tetravalente de dengue é muito difícil, uma vez que o produto precisa fornecer uma proteção a longo prazo contra todos os sorotipos do vírus da dengue [5].

[0006] O Pedido de Patente Norte-Americano US 13/305.639, continuação do Pedido no. 12/398.043, depositado em 4 de março de 2009, atual Patente no. 8.075.903, que é uma continuação do Pedido no. 10/970.640, depositado em 21 de Outubro, 2004, atual Patente Norte-Americana US no. 7.517.531, continuação do Pedido no. PCT/US03/13279, depositado em 25 de abril de 2003, por parte do governo dos Estados Unidos da América, representado pela Secretaria do Departamento de Saúde e Serviços Humanos, é intitulado *"Vacina Tetravalente de Dengue Contendo uma Deleção Comum de 30 Nucleotídeos em 3'-UTR dos tipos 1, 2, 3 e 4 de dengue, ou antigênicos quiméricos 1, 2, 3 e 4 do vírus da dengue"*. A patente acima refere-se a um produto obtido a partir de um processo que inclui uma mistura de quatro sorotipos do vírus da dengue com uma deleção de 30 nucleotídeos ou antigênicos quiméricos do vírus da dengue.

[0007] O Pedido de Patente Norte-americano US 11/982.488, depositado em 02 de novembro de 2007, publicado em 31 de maio de 2012 e concedido em 14 de Agosto de 2012, de Monika Simmons et al., intitulado *"Indução de uma*

4/35

resposta imune contra o vírus da dengue utilizando a abordagem prime-boost", descreve métodos para a indução de uma resposta imune ao vírus do dengue. O método de indução de uma resposta imune contra o vírus da dengue compreende a administração de um imunógeno não replicante seguido por um reforço com uma vacina viva tetravalente atenuada viral. Outro aspecto, é um método de indução de uma resposta imune ao vírus da dengue utilizando um regime de prime-boost heterólogo com o imunógeno primário compreendendo um sistema de expressão de DNA, um vetor de expressão de adenovírus ou um sistema de replicação do vírus da encefalite equina venezuelana e o reforço imunógeno compreendendo o mesmo, sem o sistema de expressão de DNA. Cada sistema de expressão compreende sequências de DNA que codificam proteínas virais da dengue. A Patente acima descreve um sistema imune para a vacina da dengue. Neste esquema, na primeira imunização, é utilizado um imunógeno não replicante e depois uma vacina viva tetravalente atenuada da dengue. O objeto do presente pedido de patente é um processo para obter uma vacina atenuado viva de dengue.

[0008] A presente invenção ensina o desenvolvimento de uma vacina contra os quatro tipos de vírus da dengue, utilizando as cepas de vírus atenuado rDEN1Δ30-1545 (SEQ ID NO: 1) e variantes do mesmo; rDEN2/4Δ30(ME)-1495,7163 (SEQ ID NO:2) e variantes do mesmo; rDEN3Δ30/31-7164 (SEQ ID NO:3) e variantes do mesmo, e rDEN4Δ30-7132,7163,8308 (SEQ

5/35

ID NO:4) e variantes do mesmo. Certos vírus atenuados recombinantes de dengue rDEN1Δ30, rDEN2/4Δ30, rDEN3Δ30, e rDEN4Δ30 são descritos nas Patentes Norte-Americanas US no. 7.517.531, no. 7.226.602 e no. 8.337.860, que são aqui incorporadas por referência na sua totalidade.

[0009] A vacina da presente invenção, denominada vacina de dengue 1,2,3,4 (atenuada), é apresentada na forma liofilizada em frascos com 10 doses. No desenvolvimento desta vacina, foi estabelecido o processo que se segue: produção de células Vero e sorotipos 1, 2, 3 e 4 do vírus da dengue para obter os bancos de células e de vírus; produção de suspensões virais com células e vírus provenientes destes bancos; concentração destas suspensões e preparação de volumes ("bulks"); formulação de vacinas monovalentes e tetravalentes; envase; liofilização e selagem do produto.

[0010] Como pode ser visto, nenhum dos documentos do estado da técnica divulga ou sugere um processo para a preparação de uma vacina tetravalente atenuada de dengue, que permita a produção de vacinas de dengue em grande escala.

BREVE SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[0011] Com o intuito de solucionar os problemas acima mencionados, a presente invenção irá fornecer vantagens significativas sobre os processos existentes para a preparação de vacinas tetravalentes de dengue. Inicialmente, certas modalidades da presente invenção usam cepas de células Vero com baixa passagem (passagem 123), o que permite um

6/35

número maior de subcultivos desta linhagem celular, ou seja, um alto rendimento. Além disso, bancos de células Vero mestre e trabalho foram preparados com células mantidas em meio de cultura livre de soro, foram subcultivadas com tripsina de origem não animal e estabilizadas com 5% de DMSO. A utilização de um meio livre de soro leva a uma maior reprodutibilidade, sem mencionar que a utilização de tripsina não animal nos subcultivos de manutenção e amplificação das células Vero torna o processo mais seguro e livre da possibilidade de contaminação do produto final com circovírus de origem suína. Além disso, as células Vero podem ser cultivadas em frascos TC de 225 cm² (Frascos de Cultura de Tecidos) ou Nunc™ Cell Factory System™ com bandejas de 10 camadas (Thermo Fisher Scientific Inc. Pittsburgh, PA, EUA; área de cultura de cerca de 6,320 cm²), permitindo uma elevada produção de células por frasco TC, de até cerca de 2x10⁹ células/CFS. A replicação adicional de vírus da dengue em células Vero, a partir do qual foram preparados bancos de vírus trabalho, aumentaram a produtividade do processo. O volume final da suspensão viral obtida em um ciclo de produção com CFS foi de 14 L (um volume elevado). Em certas modalidades da presente invenção, até cerca de sete coletas podem ser obtidas em um único ciclo de produção do vírus. As suspensões de vírus da dengue são coletadas a partir de células infectadas através da remoção do meio contendo vírus a partir da cultura, substituindo os

7/35

meios removidos com meios frescos, incubando as células infectadas com os novos meios, e coletando o meio que contém vírus após incubação, o que também aumenta a produtividade do processo aqui fornecido. A presente divulgação adicionalmente ensina o tempo ótimo para a coleta de sobrenadantes de suspensões virais através de estudos das curvas de replicação do vírus da dengue sorotipos 1, 2, 3 e 4 em células Vero cultivadas em frascos TC e Cell Factory System™, permitindo o aumento do número de coletas. Em certas modalidades, a vacina tetravalente da presente divulgação é preparada com vacinas monovalentes contendo diferentes títulos de vírus de dengue de acordo com cada sorotipo ($5,7 \pm 0,2$, $5,6 \pm 0,2$, $6,1 \pm 0,2$ e $5,8 \pm 0,2$ Log₁₀ PFU/mL para DENV1, DENV2, DENV3, e DENV4, respectivamente), o que permite uma maior homogeneidade de partículas virais de cada sorotipo na vacina tetravalente. Finalmente, as etapas de envase e liofilização do processo reivindicado fornecem uma vacina que é estável durante 1 ano a 2-8°C.

[0012] Em resumo, o processo para a preparação de uma vacina tetravalente atenuada de dengue o presente pedido de patente apresenta um rendimento elevado e é muito reprodutível. A vacina, produto do referido processo, é altamente estável e sem contaminantes de origem animal (no soro e tripsina), geralmente utilizada na fabricação de vacinas. As referidas características permitem a produção de vacina de dengue em grande escala. Além disso, a vacina da

8/35

dengue da presente divulgação tem sido testada em seres humanos no Brasil desde novembro de 2013 (fase II de ensaios clínicos). Os dados preliminares deste estudo demonstraram que este produto é seguro e imunogênico.

[0013] Em um aspecto, a presente invenção refere-se ao processo para a preparação de uma vacina tetravalente atenuada de dengue caracterizada pelo fato de compreender qualquer subconjunto ou a totalidade das seguintes etapas: adaptação de células Vero ao crescimento em meio livre de soro e utilização de uma tripsina de origem não animal para obter os subcultivos de células; amplificação de células Vero em frascos TC de 225 cm² e posteriormente em Cell Factory System™ (CFS); produção de Banco de Células Mestre (MCB, na sigla em inglês) e Banco de Células Trabalho (WCB, na sigla em inglês) de células Vero e Banco Semente e o Banco de Semente de Trabalho com sorotipos 1, 2, 3 e 4 do vírus da dengue; infecção das células Vero em frascos TC de 225 cm² ou CFS a partir do banco de células trabalho com sorotipos 1, 2, 3 e 4 do vírus da dengue a partir dos bancos sementes de trabalho do vírus; incubação dos frascos TC ou Cell Factory System™ contendo a suspensão de vírus da dengue / células Vero a 36,5°C (± 1°C) durante 10 dias a 20 dias; coleta dos sobrenadantes, filtração (membrana de 0,2 µm de porosidade) e armazenagem a -80°C (± 5°C); preparação de volumes ("bulks") de sorotipos 1, 2, 3 e 4 de vírus da dengue; formulação das vacinas monovalentes com estes

9/35

volumes ("bulks"); formulação de vacina tetravalente com quatro vacinas monovalentes; envase; liofilização; selagem; rotulagem e armazenamento do produto a 2-8°C.

[0014] Em certas modalidades as cepas de células Vero utilizadas são ATCC CCL-81,4 (cGMPVero, rim de macaco verde africano - *Cercopithecus aethiops*). Em uma modalidade adicional, as cepas de vírus de dengue utilizadas são rDEN1Δ30-1545; rDEN2/4Δ30(ME)-1495,7163; rDEN3Δ30/31-7164 e rDEN4Δ30-7132,7163,8308 do National Institute of Health (NIH) dos Estados Unidos. Em outra modalidade adicional, a MOI das cepas de vírus de dengue de cada sorotipo de dengue pode ser de cerca de 0,01 a 0,03 para DENV1 e DENV4, de 0,02 a 0,04 para DENV2, e de 0,05 a 0,08 para DENV3. Em outra modalidade adicional, as vacinas monovalentes são misturadas na mesma proporção de volume para obter a vacina tetravalente de sorotipos 1, 2, 3 e 4 da dengue (atenuada). Em uma modalidade adicional, os parâmetros utilizados no processo de secagem por congelamento (liofilização) são: congelamento (de -30°C a -50°C), vácuo (de 20 µbar a 100 µbar), secagem primária de -30°C a -50°C (de 36 horas a 42 horas) e secagem secundária de -5 a -10°C (de 18 horas a 24 horas) e de 25°C a 29°C (de 8 horas a 15 horas).

[0015] Em outro aspecto, a invenção se refere a uma vacina tetravalente atenuada de dengue produzida pelo processo, tal como descrito acima.

[0016] Em um outro aspecto, a invenção se refere ao

10/35

uso de uma composição que compreende 0,2 M de fosfato de sódio monobásico di-hidratado, 0,2 M de fosfato de sódio dibásico hepta-hidratado, e água WFI (isto é, água para injeção, WFI na sigla em inglês) para reconstituição da vacina produzida pelo processo tal como descrito acima. Em uma modalidade, utilizou-se 5 mL da referida composição para reconstituir a vacina seca.

[0017] Em um outro aspecto, a invenção refere-se a um método para induzir uma resposta imune aos sorotipos 1, 2, 3 e 4 de vírus da dengue em um indivíduo, através da administração da vacina ao referido indivíduo. Em certas modalidades, o indivíduo é um ser humano.

[0018] Em um outro aspecto, a invenção refere-se a um kit de vacina tetravalente de dengue que compreende a vacina tetravalente liofilizada, tal como já referido, uma composição de reconstituição compreendendo 0,2 M de fosfato de sódio monobásico di-hidratado, 0,2 M de fosfato de sódio dibásico hepta-hidratado, e água WFI.

[0019] Em certas modalidades, são fornecidos processos para a preparação de uma vacina tetravalente atenuada de dengue que compreende: (i) amplificação de células Vero em cultura para produzir bancos mestre e trabalho de células Vero, em que as células Vero são adaptadas para crescimento em meio livre de soro, são cultivadas em meio livre de soro, e são sub-cultivadas com tripsina de origem não-animal desta célula em Frascos de

11/35

Cultura de Tecidos (TC) de 225 cm² e depois em um Cell Factory System™ (CFS); (ii) infecção de células Vero a partir do banco mestre ou trabalho com os sorotipos 1, 2, 3 e 4 do vírus da dengue a partir de um banco semente ou trabalho de cada vírus, em que as células Vero são infectadas de forma independente com sorotipos 1, 2, 3, e 4 do vírus da dengue em culturas separadas com meio livre de soro; (iii) incubação dos frascos TC de 225 cm² ou Cell Factory System™ (CFS) contendo as células Vero infectadas com cada um dos vírus de dengue a 36,5°C (± 1°C) durante 10 dias a 20 dias; (iv) coleta dos sobrenadantes de cada cultura; (v) filtração de cada suspensão de vírus do dengue da etapa (iv) através de uma membrana com 0,2 µm de porosidade e armazenagem do vírus da dengue filtrado a -80°C (± 5°C); (vi) preparação de volumes ("bulks") dos sorotipos 1, 2, 3 e 4 do vírus de dengue; (vii) formulação de vacinas monovalentes; (viii) formulação da vacina tetravalente através da mistura das vacinas monovalentes; (ix) envase da vacina tetravalente; (x) liofilização da vacina tetravalente nos frascos; (xi) selagem da vacina tetravalente liofilizada em frascos; e (xii) armazenamento do produto liofilizado e selado a 2-8°C, preparando-se assim uma vacina tetravalente atenuada de dengue.

[0020] Em certas modalidades, é fornecido um processo para a preparação de uma vacina atenuada de dengue tetravalente que compreende: (i) amplificação de células

12/35

Vero em cultura para produzir bancos mestre e trabalho de células Vero, em que as células Vero são adaptadas para crescimento em meio livre de soro, são cultivadas em meio livre de soro, e são sub-cultivadas com tripsina de origem não animal; (ii) infecção de células Vero do banco Mestre ou Trabalho com sorotipos 1, 2, 3 e 4 do vírus da dengue a partir de um banco semente ou trabalho de cada vírus; em que as células Vero são infectadas de forma independente com sorotipos 1, 2, 3 e 4 do vírus da dengue em culturas separadas com meio livre de soro; (iii) incubação das células Vero infectadas com cada vírus da dengue a $36,5^{\circ}\text{C}$ ($\pm 1^{\circ}\text{C}$) durante 10 dias a 20 dias em um frasco de cultura de tecido ou Cell Factory System™; (iv) coleta dos sobrenadantes de cada cultura; (v) filtração de cada suspensão de vírus de dengue da etapa (iv) através de uma membrana com $0,2\text{ }\mu\text{m}$ de porosidade e armazenagem do vírus filtrado da dengue a -80°C ($\pm 5^{\circ}\text{C}$); (vi) preparação de volumes ("bulks") dos sorotipos 1, 2, 3 e 4 de vírus de dengue; (vii) formulação de vacinas monovalentes; e (viii) formulação da vacina tetravalente através da mistura das vacinas monovalentes.

[0021] Em certas modalidades, é fornecida uma vacina tetravalente atenuada de dengue que é produzida por qualquer dos processos acima mencionados.

[0022] Em certas modalidades, é fornecido um processo para a preparação de uma vacina tetravalente de dengue para administração a um indivíduo que compreende a

13/35

etapa de reconstituição da vacina tetravalente liofilizada e selada de dengue produzida por qualquer um dos métodos acima mencionados em uma composição que compreende 0,2 M de fosfato de sódio monobásico di-hidratado, 0,2 M de fosfato de sódio dibásico hepta-hidratado, e água.

[0023] Também são fornecidos métodos para a indução de uma resposta imune aos sorotipos 1, 2, 3 e 4 do vírus da dengue em um indivíduo, que compreendem a administração da vacina acima mencionada ao indivíduo.

[0024] Também são fornecidos kits de vacina tetravalente de dengue que compreendem a vacina acima mencionada, uma composição de reconstituição que compreende 0,2 M de fosfato de sódio monobásico di-hidratado, 0,2 M de fosfato de sódio dibásico hepta-hidratado, e água.

[0025] Em certas modalidades de qualquer um dos processos, vacinas, métodos, ou kits acima mencionados, as cepas de vírus de dengue utilizadas são rDEN1Δ30-1545 (SEQ ID NO: 1) ou variantes do mesmo; rDEN2/4Δ30(ME)-1495,7163 (SEQ ID NO:2) ou variantes do mesmo; rDEN3Δ30/31-7164 (SEQ ID NO:3) ou variantes do mesmo, e rDEN4Δ30-7132,7163,8308 (SEQ ID NO:4) ou variantes do mesmo.

BREVE DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

[0026] O propósito da descrição, em conjunto com outras vantagens da mesma, pode ser melhor compreendida por referência às figuras em anexo e as descrições seguintes:

[0027] A FIG. 1 é um resumo da descrição, descrevendo

14/35

todas as etapas do processo para a preparação de uma vacina tetravalente atenuada de dengue.

DESCRIÇÃO

[0028] Embora a presente invenção possa ser susceptível a diferentes modalidades, certas modalidades são mostradas nas figuras e na discussão detalhada que se seguem, com o entendimento de que a presente divulgação pode ser considerada uma exemplificação dos princípios da invenção e não se pretende limitar o escopo da invenção ao que está ilustrado e descrito na presente descrição.

Processo para a preparação de uma vacina tetravalente atenuada de dengue

[0029] Em uma primeira modalidade, a presente invenção refere-se a um processo para a preparação de uma vacina tetravalente atenuada de dengue compreendendo qualquer subconjunto ou todas as seguintes etapas: adaptação de células Vero para crescimento em meio livre de soro e tripsina de origem não animal; amplificação de células Vero na cultura destas células em frascos TC de 225 cm² e mais tarde em Cell Factory System™ (CFS); produção de bancos mestre e trabalho de células Vero e bancos semente e trabalho de sorotipos 1, 2, 3 e 4 de vírus da dengue; infecção de células Vero contidas em frascos TC de 225 cm² ou CFS com sorotipos 1, 2, 3 e 4 de vírus de dengue dos bancos; incubação dos frascos TC de 225 cm² ou CFS contendo a suspensão de vírus da dengue / células Vero a 36,5°C (±

15/35

1°C) durante 10 dias a 20 dias; coleta dos sobrenadantes destas culturas, filtragem destas suspensões de vírus de dengue na membrana com 0,2 µm de porosidade e armazenagem a -80°C (± 5°C); preparação dos volumes ("bulks") do vírus da dengue, sorotipos 1, 2, 3 e 4; formulação de vacinas monovalentes com estes volumes ("bulks"); formulação de vacina tetravalente através da mistura das vacinas monovalentes; envase, liofilização; selagem e armazenagem do produto a 2-8°C. Em uma modalidade adicional a cepa de células Vero utilizada é ATCC CCL-81,4 (cGMPVero, rim de macaco verde africano - *Cercopithecus aeothlops* ; disponível no ATCC, Manassas, VA, EUA). Em uma outra modalidade as cepas de vírus de dengue utilizadas são rDEN1Δ30-1545 (SEQ ID NO:1) ou variantes do mesmo; rDEN2/4Δ30(ME)-1495,7163 (SEQ ID NO:2) ou variantes do mesmo; rDEN3Δ30/31-7164 (SEQ ID NO:3) ou variantes do mesmo; e rDEN4Δ30-7132,7163,8308 (SEQ ID NO:4) ou variantes do mesmo. As variantes de cepas de vírus de dengue acima mencionadas que podem ser utilizadas incluem, mas não estão limitados a: (1) variantes de rDEN1Δ30-1545 (SEQ ID NO:1) que possui um genoma com pelo menos 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, ou 99,5% de identidade de sequência ao longo de todo o comprimento da SEQ ID NO: 1 e variantes com os percentuais de identidades de sequências acima referidas que codificam uma poliproteína viral com pelo menos 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, ou 100% de identidade de sequência com a poliproteína

16/35

viral codificada pela SEQ ID NO: 1; (2) variantes de rDEN2/4Δ30(ME)-1495,7163 (SEQ ID NO:2) que possui um genoma com pelo menos 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, ou 99,5% de identidade de sequência ao longo de todo o comprimento da SEQ ID NO: 2 e variantes com os percentuais de identidades de sequência acima referidas que codificam uma poliproteína viral com pelo menos 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, ou 100% de identidade de sequência com a poliproteína viral codificada pela SEQ ID NO: 2; (3) variantes de rDEN3Δ30/31-7164 (SEQ ID NO:3) que possui um genoma com pelo menos 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, ou 99,5% de identidade de sequência ao longo de todo o comprimento da SEQ ID NO: 3 e variantes com os percentuais de identidade de sequência acima referidas que codificam uma poliproteína viral com pelo menos 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, ou 100% de identidade de sequência com a poliproteína viral codificada pela SEQ ID NO : 3; e (4) as variantes de rDEN4Δ30-7132,7163,8308 (SEQ ID NO:4) que possui um genoma com pelo menos 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, ou 99,5% de identidade de sequência ao longo do todo o comprimento da SEQ ID NO: 3 e variantes com aos percentuais de identidade de sequência acima referidas que codificam uma poliproteína viral com pelo menos 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, ou 100% de identidade de sequência com a poliproteína viral codificada pela SEQ ID NO: 4.

[0030] rDEN1Δ30 (número de acesso do GenBank: AY145123) é um vírus vivo atenuado derivado da cepa DEN1

17/35

Western Pacific (WP) de tipo selvagem por meio de uma deleção de 30 nucleotídeos ($\Delta 30$) na região 3' não traduzida (3'UTR). A cepa rDEN1 $\Delta 30$ -1545 (SEQ ID NO.: 1) aqui utilizada codifica para uma única mutação Lys \rightarrow Arg no resíduo de aminoácido de número 484 (mutação A1545G) na poliproteína viral.

[0031] Para o desenvolvimento do vírus DEN2, a região ME do DEN2 foi substituída pelos genes correspondentes de rDEN4 $\Delta 30$ para criar a vacina candidata rDEN2/4 $\Delta 30$ (ME). A cepa rDEN2/4 $\Delta 30$ (ME)-1495,7163 (SEQ ID NO: 2) aqui utilizada codifica uma mutação Ser \rightarrow Phe no resíduo de aminoácido número 186 (mutação C1495T) e uma mutação Leu \rightarrow Phe no resíduo de aminoácido número 112 (mutação A7163C) na poliproteína viral.

[0032] rDEN3 $\Delta 30$ /31 é um vírus vivo atenuado derivado da cepa rDEN3 $\Delta 30$. Inicialmente foi construída uma cópia de cDNA completa da cepa DEN3 Sleman/78, criando uma deleção de 30 nucleotídeos ($\Delta 30$) na 3'UTR. A partir do vírus rDEN3 $\Delta 30$ resultante, uma deleção adicional de cerca de 31 nucleotídeos foi realizada na 3'UTR [2]. Portanto, rDEN3 $\Delta 30$ /31 inclui a deleção $\Delta 30$ original e uma deleção não contígua de 31 nt que remove ambas as estruturas TL-2 e TL-3 originais. A cepa rDEN3 $\Delta 30$ /31-7164 resultante (SEQ ID NO.: 3) aqui utilizada codifica uma mutação Val \rightarrow Ala no resíduo de aminoácido número 115 (mutação T7164C) na poliproteína viral.

[0033] rDEN4 $\Delta 30$ é um vírus vivo atenuado derivado de DEN4 Dominica/81 tipo selvagem utilizando tecnologia de DNA

18/35

recombinante. Uma estrutura haste-alça (stem-loop structure), identificada como TL2 na estrutura secundária da 3'UTR, foi previamente removida por deleção de 30 nucleotídeos a partir do genoma de DEN4 (3'd 172-143) e foi subsequentemente designada como mutação Δ30. A cepa rDEN4Δ30-7132,7163,8308 (SEQ ID NO: 4) aqui utilizada codifica uma mutação Thr → Ile no resíduo de aa n° 102 (mutação C7132T), uma mutação Leu → Phe no resíduo de aminoácido número 112 (mutação A7163C) e uma mutação Lys → Arg no resíduo de aminoácido número 249 (mutação A8308G) na poliproteína viral.

[0034] Em uma modalidade adicional a MOI de cepas de vírus de dengue varia para cada sorotipo de dengue: de 0,01 a 0,03 para DENV1 e DENV 4, de 0,02 a 0,04 para DENV2 e de 0,05 a 0,08 para DENV3. Em outra modalidade, as vacinas monovalentes são misturadas na mesma proporção de volume para obter a vacina tetravalente de sorotipos 1, 2, 3 e 4 de dengue (atenuada). Em outra modalidade, os parâmetros utilizados no processo de secagem por congelamento são: congelamento (de -30°C a -50°C), vácuo (de 20 μbar a 100 μbar), secagem de -30°C a -50°C (de 36 horas a 40 horas), de -5 a -10°C (de 18 horas a 24 horas) e de 25°C a 29°C (de 8 horas a 15 horas). Em certas modalidades, a adaptação de células Vero para meio livre de soro foi realizada com a passagem 123; o banco de células trabalho foi realizado com a passagem 134; e, o processo para a produção de vírus de

19/35

dengue utilizou células Vero com a passagem de 138 a 149.

[0035] Em certas modalidades, um estabilizador é utilizado antes da etapa (vii) de formulação de vacinas monovalentes. Os estabilizadores adequados para certas modalidades da presente invenção incluem, mas não estão limitados a, trealose, sacarose, maltose, lactose, galactose, ASO4 (um sistema estabilizador incluindo uma mistura estável de hidróxido de alumínio e monofosforil-lípido A), albumina de soro humano (HSA), copolímeros em bloco Fl27 Pluronic®, F68 (BASF), P85 (BASF) e P123 (BASF), polissacarídeo quitosano, e HSA recombinante (rHSA) [8, 9].

Vacina tetravalente atenuada de dengue

[0036] Em outra modalidade, a presente invenção refere-se a uma vacina tetravalente atenuada de dengue produzida pelo processo, tal como descrito acima.

Uso de uma composição para reconstituição de vacina seca

[0037] Em outra modalidade, uma composição compreendendo 0,2 M de fosfato de sódio monobásico di-hidratado, 0,2 M de fosfato de sódio dibásico hepta-hidratado, e água WFI é utilizada para reconstituir a vacina, tal como descrito acima. Em outra modalidade, 5 mL da composição é utilizada para reconstituir a vacina seca.

Método para induzir uma resposta imune aos sorotipos 1, 2, 3 e 4 de vírus da dengue em um paciente

[0038] Em outra modalidade, a presente invenção refere-se a um método para induzir uma resposta imune aos

20/35

sorotipos 1, 2, 3 e 4 de vírus da dengue em um indivíduo através da administração da vacina, tal como descrito acima.

[0039] Para o tratamento profilático contra a infecção pelo vírus da dengue, é pretendido que a vacina da presente invenção possa ser administrada antes da exposição de um indivíduo aos sorotipos de 1 a 4 do vírus da dengue e que a resposta imune resultante possa inibir ou reduzir a gravidade da infecção pelo vírus da dengue.

Kit de vacina tetravalente de dengue

[0040] Em outra modalidade, a presente invenção refere-se a um kit de vacina tetravalente de dengue compreendendo a vacina, tal como descrito acima, uma composição de reconstituição que compreende 0,2 M de fosfato de sódio monobásico di-hidratado, 0,2 M de fosfato de sódio dibásico hepta-hidratado, e água WFI.

EXEMPLOS

Exemplo 1. DESCRIÇÃO DO PROCESSO DE PRODUÇÃO

[0041] O processo de produção da vacina de dengue 1, 2, 3 e 4 (atenuada) compreende as seguintes etapas:

[0042] ETAPA 1. Preparação de meios de cultura e soluções utilizadas no processo de produção da vacina.

[0043] O meio de cultura livre de soro para a manutenção de células Vero, preparação de volumes ("bulks") e formulação da vacina são preparadas como se segue:

[0044] Meios livres de soro VP-SFM AGT ou AGT OptiPRO® (GIBCO): frasco de meio de cultura em pó é diluído

21/35

em água WFI, e L-Glutamina é então adiciona, de modo que, no final, o meio de cultura apresente 200mM deste reagente. O meio é esterilizado por filtração em membrana de 0,2 µm e amostras são tomadas para a medição do pH e para o teste de esterilidade.

[0045] Meios de cultura Leibovitz (L-15) sem vermelho de fenol: frascos contendo o meio de cultura em pó são diluídos em água WFI. Então, o meio é filtrado em membrana de 0,2 µm. As amostras são tomadas para testes de esterilidade, endotoxina bacteriana, pH e aparência.

[0046] Os meios de cultura filtrados são embalados em frascos de polycarbonato e armazenados a 2-8°C.

[0047] Solução salina tamponada com fosfato 0,02 M é composta por cloreto de sódio, fosfato de sódio dibásico, fosfato de potássio monobásico, e água WFI. Esta solução é utilizada para a lavagem das culturas celulares durante o processo de amplificação celular e na concentração das suspensões de vírus da dengue.

[0048] ETAPA 2. Preparação de bancos mestre e trabalho de células Vero

[0049] Os bancos de células Vero foram obtidos a partir de adaptação da linhagem de células Vero ATCC CCL-81,4 (*por exemplo cGMPVero, rim de macaco verde africano - Cercopithecus aeothlops*, página 123, lote 7388125) para a cultura em meio livre de soro e tripsina de origem não animal. Esta adaptação foi realizada por subcultivos

22/35

sucessivos desta célula em cultura celular, em frascos T de 225 cm² para cultura celular utilizando meio livre de soro (VP-SFM AGT ® - GIBCO) e tripsina recombinante (TrypLE Select® - Gibco). Após a adaptação das células que crescem apenas em meio com soro para o crescimento em meio livre de soro, as culturas que cresceram em meio livre de soro são utilizadas para preparar os bancos de células.

[0050] Na preparação dos bancos de células mestre e trabalho, células Vero adaptadas contidas em frascos de cultura com uma confluência de 90% a 100% são separadas com tripsina, suspensas em meio OptiPRO AGT (Gibco), centrifugadas e o pellet é re-suspenso no mesmo meio contendo 5% de DMSO. A suspensão de células é homogeneizada e distribuída em criotubos contendo de 4 células/mL a 10x10⁶ células/mL. Os criotubos são colocados em um congelador a 80°C (± 5°C), durante 48 horas e depois armazenados em nitrogênio líquido. As amostras são coletadas para a certificação de banco através dos seguintes testes de controle de qualidade: Esterilidade, Cariotipagem, Identidade Celular, Agentes Adventícios em Células e Animais, Vírus Hemadsorvente e Micoplasmas.

[0051] ETAPA 3. Amplificação das células Vero utilizadas como substrato celular na produção do vírus da dengue

[0052] O processo de amplificação celular inclui o descongelamento de um criotubo contendo as células Vero a

23/35

partir de uma célula origem (ATCC-CCL81.4) ou a partir de bancos de células mestre ou trabalho em um banho maria a 37°C ($\pm 1^\circ\text{C}$). Após o descongelamento, a suspensão de células Vero é colocada em frasco T com meio livre de soro e incubado a 36,5°C ($\pm 1^\circ\text{C}$) até atingir uma confluência celular de 90% a 100% da área do frasco. Os frascos são removidos da incubadora e as células são submetidas a um novo subcultivo. Neste processo, o tapete celular é lavado com solução salina tamponada com 0,02 M de fosfato e as células são descoladas com tripsina recombinante (TrypLE Select® - GIBCO). As células são suspensas em um meio livre de soro e divididas em frascos TC contendo o mesmo meio. Os frascos TC são incubados novamente a 36,5°C ($\pm 1^\circ\text{C}$) até atingir uma confluência de 90% a 100% e, posteriormente, ser realizado outro subcultivo. A amplificação das células é inicialmente, feita em frascos TC de 225 cm² e depois, em Cell Factory System™ (CFS) com bandeja de 10 camadas.

[0053] ETAPA 4. Preparação dos Banco de Vírus Dengue Trabalho de DEN1, DEN2, DEN3 e DEN4

[0054] Frascos TC com 225 cm² da área da cultura contendo células Vero amplificadas são infectados com as cepas de vírus de dengue rDEN1Δ30-1545 (SEQ ID NO: 1); rDEN2/4Δ30 (ME)-1495,7163 (SEQ ID NO: 2); rDEN3Δ30/31-7164 (SEQ ID NO: 3); e rDEN4Δ30-7132,7163,8308 (SEQ ID NO: 4), separadamente. A MOI (*multiplicidade de infecção*) utilizada para a infecção viral é diferente para cada

24/35

sorotipo: de 0,01 a 0,03 para DENV1 e DENV4, de 0,02 a 0,04 para DENV2 e de 0,05 a 0,08 para DENV3. As culturas infectadas foram incubadas a 36,5°C ($\pm 1^\circ\text{C}$). Após 8 dias de incubação, os sobrenadantes das culturas infectadas com DEN1Δ30, DEN2/4Δ30 (ME)-1495,7163, DEN3Δ30/31-7164 e DEN4Δ30-7132,7163,8308 são coletados separadamente, filtrados através de uma membrana de esterilização e armazenados em um congelador a -80°C ($\pm 5^\circ\text{C}$). O meio de cultura dos frascos é substituído, e os frascos são novamente incubados a 36,5°C ($\pm 1^\circ\text{C}$). Este procedimento é repetido durante três dias consecutivos para produzir, no final, quatro amostras dos sobrenadantes. Para cultivos infectados com DEN3, este procedimento começa no décimo dia de incubação. As amostras de cada coleta de sobrenadante dos cultivos são retiradas para testes de esterilidade e de titulação de vírus.

[0055] Na preparação de bancos trabalho, as coletas aprovadas em testes de esterilidade, com títulos mais elevados do que $10^{5,0}$ PFU/mL são misturadas, distribuídas em criotubos com 2 mL a 4 mL e mantidas em nitrogênio líquido. O banco é utilizado após ter sido aprovado nos seguintes testes: Identidade Viral, Esterilidade, Titulação, Agentes Adventícios em Células e Animais, Pesquisa de Vírus Hemadsorvente e Micoplasmas.

[0056] ETAPA 5. Produção de Vírus Dengue sorotipos 1, 2, 3 e 4 para a formulação de vacina da dengue

[0057] Após amplificação, as células Vero contidas

25/35

em frascos TC ou Cell Factory System obtidas a partir do processo de amplificação, tal como descrito na etapa 3, são tripsinizadas e suspensas em meio livre de soro (OptiPRO® AGT - GIBCO). A suspensão de células Vero obtida é inoculada com cepas de vírus da dengue rDEN1Δ30-1545, rDEN2/4Δ30 (ME)-1.495,7163, rDEN3Δ30/31-7164 e rDEN4Δ30- 7132,7163,8308, provenientes dos bancos de vírus da dengue preparados na etapa 4 do processo para a produção de vacina dengue. Para a inoculação, as diferentes MOI (multiplicidade de infecção) são utilizadas para cada sorotipo: de 0,01 a 0,03 para DENV1 e DENV 4, de 0,02 a 0,04 para DENV2 e de 0,05 a 0,08 para DENV3. Após a inoculação, a suspensão de vírus / célula é mantida em agitação à 32°C ($\pm 1^\circ\text{C}$) durante 30 minutos a 60 minutos e, em seguida, distribuída em frascos TC de 225 cm² ou CFS com bandeja de 10 camadas. Os meios de cultura livres de soro são adicionados a culturas até atingir o volume de 100 mL a 150 mL no frasco TC e de 1.200 mL a 1.800 ml para CFS. Para CFS com diferentes números de camadas na bandeja, calcula-se o volume do meio de cultura a ser acrescentado, através de uma regra de três. As culturas são incubadas a 36,5°C ($\pm 1^\circ\text{C}$). No dia 8 ou dia 10 de incubação, de 50% a 60% do meio é removido, e o mesmo volume de meio livre de soro é adicionado às culturas. As culturas são incubadas de novo a 36,5°C ($\pm 1^\circ\text{C}$). A coleta dos sobrenadantes de culturas de células Vero infectadas ocorre de 10 dias a 20 dias após a inoculação do vírus da dengue.

26/35

[0058] O processo de coleta inclui a remoção dos sobrenadantes das culturas infectadas dos frascos TC ou CFS, mistura dos sobrenadantes coletados, filtração esterilizante desta mistura, distribuição da suspensão de vírus de dengue filtrada em frascos de polipropileno / policarbonato e armazenamento em um congelador a -80°C ($\pm 5^{\circ}\text{C}$). As amostras são tomadas para os testes de esterilidade e titulação viral. Após a aprovação nos testes, os frascos com a suspensão de vírus de dengue são removidos do congelador e encaminhados para o processo de concentração.

[0059] As suspensões de vírus da dengue coletadas são descongeladas e concentradas pelo processo de filtração tangencial utilizando um sistema Pellicon® (Millipore) com uma membrana de 30 kDa a 50 kDa de porosidade. Amostras são coletadas para testes de controle de qualidade: Titulação viral e Esterilidade. O concentrado viral (C1) de rDEN1Δ30-1545, rDEN2/4Δ30(ME)-1495,7163, rDEN3Δ30/31-7164, ou rDEN4Δ30-7132,7163,8308 foi armazenado a -80°C ($\pm 5^{\circ}\text{C}$).

[0060] ETAPA 6. Preparação de Volumes ("bulks") de Vírus da Dengue

[0061] Os concentrados de vírus da dengue C1 (rDEN1Δ30-1545, rDEN2/4Δ30(ME)-1495,7163, rDEN3Δ30/31-7164, ou rDEN4Δ30-7132,7163,8308) são retirados do congelador a -80°C ($\pm 5^{\circ}\text{C}$), descongelados e submetidos ao seguinte processo: o vírus concentrado é diluído com meio Leibovitz sem vermelho de fenol e o fator de diluição utilizado é 5 a

27/35

10 vezes o seu volume inicial. O concentrado diluído é concentrado de novo, através de filtração tangencial (sistema Pellicon) até um volume de 2,5 a 3 vezes o seu volume inicial. Este concentrado é denominado C2.

[0062] O concentrado C2 é filtrado em membrana com 0,2 µm de porosidade, distribuído em tubos / frascos e armazenado em um congelador a -80°C (± 5°C). Amostras são coletadas para testes de controle de qualidade (Esterilidade e endotoxina bacteriana, Micoplasmas, agentes adventícios nas células, Vírus Hemadsorvente, Identidade e titulação viral). Após a aprovação nos testes de controle de qualidade, o volume ("bulk") é liberado para a formulação da vacina monovalente.

[0063] Os lotes de volumes de vírus da dengue produzidos em 2013 e 2014 encontram-se na tabela 1.

Tabela 1. Volumes de vírus da dengue de rDEN1Δ30-1545, rDEN2/4Δ30 (ME)-1495, 7163, rDEN3Δ30/31-7164, e rDEN4Δ30-7132, 7163, 8308 produzidos em 2013 e 2014.

Volumes	Lotes	Número de frascos	Titulação Viral Log ₁₀ PFU/mL	Testes de controle de qualidade	
				Endotoxina bacteriana (UE/mL)	Outros testes
IB- DEN1Δ30/Vero/M	01/13	18	6,8	< 1,25	Aprovado
	02/13	40	5,8	< 1,25	Aprovado
	01/14	43	6,4	< 0,50	Aprovado
	02/14	16	6,9	< 0,73	Aprovado
	03/14	24	6,1	< 0,51	Aprovado
	04/14	26	6,8	< 0,50	Aprovado
IB-	01/13	19	5,7	< 1,25	Aprovado

28/35

DEN2/4Δ30/Vero/M	02/13	32	5,9	< 1,25	Aprovado
	01/14	39	6,4	< 0,50	Aprovado
	02/14	21	7,0	4,43	Aprovado
	03/14	21	7,0	< 0,50	Aprovado
	04/14	40	6,5	< 0,50	Aprovado
IB- DEN3Δ30/31Vero/M	01/13	17	6,1	< 1,25	Aprovado
	02/13	45	6,1	< 1,25	Aprovado
	02/14	22	6,8	< 0,50	Aprovado
	03/14	23	6,6	< 0,50	Aprovado
	01/13	50	5,9	< 1,25	Aprovado
IB- DEN4Δ30/Vero/M	02/13	35	6,3	< 1,25	Aprovado
	01/14	23	6,9	0,68	Aprovado
	02/14	19	6,0	< 0,50	Aprovado
	03/14	30	6,8	0,68	Aprovado

PS. O valor para endotoxina de até 50 UE/mL é considerado satisfatório, uma vez que o produto final deve ser menor ou igual a 10 UE/mL.

[0064] ETAPA 7. Formulações de vacinas monovalentes de rDEN1Δ30-1545, rDEN2/4Δ30(ME)-1495,7163, rDEN3Δ30/31-7164, e rDEN4Δ30-7132,7163,8308 e vacina de sorotipos 1, 2, 3 e 4 de dengue (atenuada)

[0065] Quatro vacinas monovalentes de dengue são formuladas, um para cada tipo de vírus da dengue (rDEN1Δ30-1545, rDEN2/4Δ30(ME)-1495,7163, rDEN3Δ30/31-7164, e rDEN4Δ30-7132,7163,8308). Os cálculos para a formulação consistem na determinação de um fator de diluição de modo que as vacinas monovalentes, de acordo com cada sorotipo, são fornecidas nas seguintes quantidades: $5,7 \pm 0,2$, $5,6 \pm 0,2$, $6,1 \pm 0,2$ e $5,8 \pm 0,2$ Log₁₀ PFU/mL para DENV1, DENV2, DENV3, e DENV4, respectivamente.

[0066] A fórmula para determinar o fator de diluição

29/35

é: antilogaritmo do volume ("bulk") do título (Log_{10} PFU/mL) dividido pelo antilogaritmo de título viral (Log_{10} PFU/mL) desejado para cada tipo de monovalente. As formulações de rDEN1Δ30-1545, rDEN2/4Δ30 (ME)-1495,7163, rDEN3Δ30/31-7164, e rDEN4Δ30-7132,7163,8308 monovalentes são feitas com meio Leibovitz (L-15) sem vermelho de fenol, concentrado duas vezes, ou seja, mantém-se a forma com os seus componentes originais duas vezes concentrada.

[0067] Para preparar a formulação de vacina de sorotipos da dengue (atenuada), as vacinas monovalentes 1, 2, 3 e 4 são misturadas na mesma proporção de volume. Após homogeneização da vacina tetravalente formulada, o produto é submetido a uma filtração (membrana com 0,2 μm de porosidade) e amostras são retiradas para os testes de controle de qualidade contínuos: Esterilidade e endotoxina bacteriana, Titulação viral, pH, e aspecto do produto.

[0068] ETAPA 8. Envase, liofilização e selagem da vacina tetravalente de dengue.

[0069] Após a formulação da vacina tetravalente de dengue, o produto é encaminhado para o envase em frascos com 3 mL de vacina. Amostras envasadas são tomadas para testes de controle de qualidade (esterilidade, endotoxina bacteriana, titulação viral, aparência e pH).

[0070] Após o envasamento, elas são transportadas para a liofilizador e inicia-se o processo de liofilização. Neste processo, os seguintes parâmetros são

30/35

estabelecidos: congelamento (de -30°C a -50°C), vácuo (de 20 µbar a 100 µbar), secagem de -30°C a -50°C (de 36 horas a 40 horas), de -5°C a -10°C (de 18 horas a 24 horas) e de 25°C a 29°C (de 8 horas a 15 horas).

[0071] No final do processo de liofilização, os frascos com a vacina liofilizada são submetidos a um processo de selagem. O produto final, vacina de dengue 1,2,3,4 (atenuada), é armazenado a 2-8°C. Amostras do lote de vacina são testadas para esterilidade, endotoxina bacteriana, titulação viral, aparência do produto antes e depois da reconstituição com o diluente, pH, DNA residual e testes de umidade residual.

[0072] O produto pode ser denominado **vacina de sorotipos 1, 2, 3 e 4 de dengue (atenuada)**, quando segue as normas brasileiras para a designação de vacinas.

[0073] O produto pode ser reconstituído com 5,0 mL de diluente específico para esta vacina (mistura de fosfatos de sódio), o que corresponde a 10 doses/0,5 mL/frasco. Cada dose contém de $10^{2,7}$ a $10^{3,7}$ PFU/dose de cada um dos vírus da dengue utilizado nas formulações de vacina de dengue 1, 2, 3 e 4 (atenuadas). Os resultados dos testes de controle de qualidade obtidos de seis lotes produzidos em 2014, são mostrados na tabela 2.

Tabela 2. Lotes de sorotipos 1, 2, 3 e 4 de vacina da dengue (atenuada) produzidos em 2014.

	Resultados dos testes de controle de qualidade
--	--

31/35

Lotes	Título viral Log ₁₀ /PFU/dose				Endotoxina bacteriana (UE/mL)	pH	DNA Residual (pg/dose)	Umidade residual %	Esterilidade aparência do produto
	DEN1	DEN2	DEN3	DEN4					
01/14	3,0	3,4	3,0	3,2	< 0,500	6,9	32,6	1.33	Aprovado
02/14	2,7	3,1	2,8	3,2	< 0,500	6,9	27,2	2.01	Aprovado
03/14	3,1	3,2	2,9	3,2	< 0,500	6,9	52,6	1.99	Aprovado
04/14	3,2	3,6	3,1	3,6	0,956	6,9	40,8	0,89	Aprovado
05/14	3,5	3,6	3,0	3,5	1,030	6,9	31,5	0,52	Aprovado
06/14	3,4	3,5	3,5	3,4	< 0,500	6,9	35,1	0,35	Aprovado

Os valores para aprovação do lote: endotoxina bacteriana = 10 UE/mL; Titulação viral = de $10^{2,7}$ a $10^{3,7}$ PFU/dose; pH = de 6,8 a 7,2; Resíduo de DNA celular \leq 100pg/dose; Umidade residual \leq 3%; Aparência do produto **antes** da reconstituição: ligeiramente amarelado (bolo homogêneo (SYHC) e aparência do produto após a reconstituição: líquido transparente ligeiramente amarelado (SYCL).

III - DILUENTE PARA A RECONSTITUIÇÃO DA VACINA DE DENGUE 1, 2, 3 e 4 (ATENUADA)

Composição:

Para a preparação de 1.000 mL

Solução 1 (0,2 M de fosfato de sódio monobásico di-hidratado)

..... 195 mL

Solução 2 (0,2 M de fosfato de sódio dibásico hepta-hidratado) 05 mL

Água WFI q.s.p. 1,000 mL

[0074] Apresentação: frascos ou ampolas com 5,0 mL

IV - ESTUDOS DE ESTABILIDADE DA VACINA DE DENGUE 1, 2, 3 e 4 (ATENUADA)

ESTUDOS DE ESTABILIDADE A 2-8°C

32/35

[0075] Os resultados dos testes efetuados em amostras dos três lotes de vacina de dengue 1, 2, 3 e 4 (atenuada), armazenada a 2-8°C são apresentados nas Tabelas 3 e 4.

Tabela 3 Resultados dos testes de esterilidade e físico-químicos encontrados nos lotes de vacina de dengue 1, 2, 3 e 4 (atenuada) armazenado a 2-8°C

Lotes de Vacina	Meses de armazenamento A 2-8°C	Resultados das amostras			
		Esterilidade	pH	Aparência antes e após a reconstituição	Unidade residual (%)
01/10	12	Aprovado	7,1	SYHC e SYCL	2,91
02/10	12	Aprovado	7,1	SYHC e SYCL	2,79
01/11	12	Aprovado	7,1	SYHC e SYCL	2,48

SYHC: massa seca homogênea ligeiramente amarelada. SYCL: líquido transparente ligeiramente amarelado.

III - DILUENTE PARA A RECONSTITUIÇÃO DA VACINA DE DENGUE 1, 2, 3 e 4 (ATENUADA)

Composição:

[0076] A análise dos resultados da Tabela 3 indicam que, para até pelo menos um ano de armazenagem, os títulos de vírus de sorotipos 1, 2, 3 e 4 da dengue mantiveram-se satisfatórios. Após 18 meses de armazenamento a 2-8°C, os títulos de DENV3 e DENV4 caíram para abaixo do mínimo exigido ($10^{2,7}$ PFU/dose da vacina).

Tabela 4 - Resultados dos componentes de títulos de vírus de dengue de vacina de dengue 1, 2, 3 e 4 (atenuada), armazenado a 2-8°C.

Lotes de Vacina	Sorotipos	Títulos de vírus da dengue (Log ₁₀ PFU/dose)
-----------------	-----------	---

33/35

		Meses de armazenamento a 2-8°C					
		0	3	6	9	12	18
01/10	DEN1	3,1	3,2	3,3	3,3	3,1	3,0
	DEN2	3,1	3,2	3,3	3,3	3,1	3,0
	DEN3	3,2	3,3	3,1	3,1	3,2	2,0
	DEN4	3,3	3,4	3,4	3,4	3,3	2,8
02/10	DEN1	3,1	3,1	3,6	3,3	3,1	3,2
	DEN2	3,2	3,2	3,3	3,3	3,2	3,0
	DEN3	3,2	3,2	3,1	3,1	3,1	2,2
	DEN4	3,2	3,2	3,4	3,4	3,2	2,2
01/11	DEN1	3,1	3,4	3,1	3,1	3,1	3,0
	DEN2	3,2	3,3	3,1	3,0	3,0	3,0
	DEN3	3,2	3,1	3,1	3,1	3,0	2,4
	DEN4	3,1	3,1	3,1	3,0	3,0	1,7

Referências

- [1] Bhatt S, Gething PW, Brady OJ, Messina JP, Farlow AW, Moyes CL et.al 2013. The global distribution and burden of dengue. *Nature*;496:504-507.
- [2] Brady OJ, Gething PW, Bhatt S, Messina JP, Brownstein JS, Hoen AG et al. Refining the global spatial limits of dengue virus transmission by evidence-based consensus. *PLoS Negl Trop Dis.* 2012;6:e1760. doi:10.1371/journal.pntd.0001760.
- [3] Ministério da Saúde Brazil. Boletim Epidemiológico. Monitoramento de casos de dengue. Vol. N° 11.2015 in <http://portalsaude.gov.br/index.php/situacao.e>
- [4] Ishikawa, T.; Yamanaka, A.; Konishi E. 2014. A review of successful flavivirus vaccines and the problems with those flaviviruses for which vaccines are not yet available. *Vaccine.* 32: 1326-1337.

34/35

[5] OMS (Organização Mundial da Saúde). Vacinas contra a dengue. No [sítio "who.int/immunization/research/development/dengue_vaccines/en/"](http://who.int/immunization/research/development/dengue_vaccines/en/) [acessado em 30 de abril de 2015].

[6] Durbin AP, Karron RA, Sun W, Vaughn DW, Reynolds MJ, Perreault JR, Thumar B, Men R, Lai CJ, Elkins WR, Chanock RM, Murphy BR, Whitehead SS. Attenuation and immunogenicity in humans of a live dengue virus type-4 vaccine candidate with a 30 nucleotide deletion in its 3'-untranslated region. *AM. J. Trop. Med. Hyg.* (2001) Nov 65(5):405-13.

[7] Whitehead SS, Falgout B, Hanley KA, Blaney Jr JE Jr, Markoff L, Murphy BR. A live, attenuated dengue virus type 1 vaccine candidate with a 30-nucleotide deletion in the 3' untranslated region is highly attenuated and immunogenic in monkeys. *J. Virol.* (2003) Jan 77(2): 1653-7.

[8] Wiggan O'Neil, Livengood JA, Silengo SJ, Kinney RM, Osorio JE, Huang CYH, Stinchcomb DT. Novel formulations enhance the thermal stability of live-attenuated flavivirus vaccines. *Vaccine* 29 (2011) 7456- 7462.

[9] Burke CJ, Hsu T-A, Volkin DB. Formulation, Stability and Delivery of Live Attenuated Vaccines for Human Use. *Critical Review in Therapeutic Drug Carrier Systems* (1999) 16(1):1-8.

[0077] Tendo descrito certas modalidades da invenção, um técnico no assunto irá apreciar nas reivindicações anexas que muitas modificações e variações da

35/35

presente invenção são possíveis à luz dos ensinamentos anteriores. É, por conseguinte, para ser entendido que, dentro do escopo das reivindicações anexas e a divulgação aqui fornecidas, a invenção pode ser praticada de outro modo que não o especificamente descrito em certas modalidades.

1/6

REIVINDICAÇÕES

1. Processo para a preparação de uma vacina tetravalente atenuada de dengue **caracterizado pelo** fato de que compreende:

(i) amplificação de células Vero em cultura para produzir bancos mestre e bancos de trabalho de células Vero, em que as células Vero são adaptadas para crescimento em meio livre de soro, são cultivadas em meio livre de soro, e são sub-cultivadas com tripsina de origem não animal desta célula em Frascos de Cultura de Tecidos (TC) de 225 cm² e depois em sistemas de multicamadas para cultivo celular;

(ii) infecção de células Vero do banco mestre ou banco de trabalho com vírus da dengue sorotipos 1, 2, 3 e 4 a partir de um banco semente ou banco de trabalho de cada um dos vírus, em que as células Vero são infectadas de forma independente com vírus da dengue sorotipos 1, 2, 3, e 4 em culturas separadas com meio livre de soro;

(iii) incubação das células Vero infectadas com cada vírus da dengue a 36,5°C (\pm 1°C) durante 10 a 20 dias em frascos TC de 225 cm² ou sistemas de multicamadas para cultivo celular;

(iv) coleta dos sobrenadantes de cada cultura;

(v) filtração de cada suspensão de vírus de dengue da etapa (iv) através de uma membrana com 0,2 μ m de porosidade e armazenagem do vírus da dengue filtrado a -80°C (\pm 5°C);

2/6

(vi) preparação de volumes ("bulks") de vírus da dengue sorotipos 1, 2, 3 e 4;

(vii) formulação de vacinas monovalentes;

(viii) formulação da vacina tetravalente através da mistura das vacinas monovalentes;

(ix) envase da vacina tetravalente;

(x) liofilização da vacina tetravalente nos frascos;

(xi) vedação da vacina tetravalente liofilizada nos frascos; e

(xii) armazenamento do produto liofilizado e selado a 2-8°C, preparando-se assim uma vacina tetravalente atenuada de dengue.

2. Processo, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo** fato de que o sobrenadante é coletado na etapa (iv), um volume igual de meio livre de soro é adicionado à cultura, e as etapas (iii) e (iv) são repetidas.

3. Processo, de acordo com a reivindicação 2, **caracterizado pelo** fato de que as etapas (iii) e (iv) são repetidas de cerca de uma a sete vezes.

4. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, **caracterizado pelo** fato de que as cepas de vírus da dengue utilizadas são rDEN1Δ30-1545 (SEQ ID NO: 1) ou variantes do mesmo; rDEN2/4Δ30(ME)-1495,7163 (SEQ ID NO:2) ou variantes do mesmo; rDEN3Δ30/31-7164 (SEQ ID

3/6

NO:3) ou variantes do mesmo, e rDEN4Δ30-7132,7163,8308 (SEQ ID NO:4) ou variantes do mesmo.

5. Processo para a preparação de uma vacina tetravalente atenuada de dengue **caracterizado pelo** fato de que compreende:

(i) amplificação de células Vero em cultura para produzir bancos mestres e bancos de trabalho de células Vero, em que as células Vero são adaptadas para crescimento em meio livre de soro, são cultivadas em meio livre de soro, e são sub-cultivadas com tripsina de origem não animal;

(ii) infecção de células Vero do banco mestre ou banco de trabalho com vírus da dengue sorotipos 1, 2, 3 e 4 a partir de um banco semente ou banco de trabalho de cada um dos vírus, em que as células Vero são infectadas de forma independente com vírus da dengue sorotipos 1, 2, 3, e 4 em culturas separadas com meio livre de soro;

(iii) incubação das células Vero infectadas com cada vírus da dengue a 36,5°C ($\pm 1^\circ\text{C}$) durante 10 dias a 20 dias em um frasco de cultura de tecidos ou sistemas de multicamadas para cultivo celular;

(iv) coleta dos sobrenadantes de cada cultura;

(v) filtração de cada suspensão de vírus da dengue da etapa (iv) através de uma membrana com 0,2 μm de porosidade e armazenagem do vírus da dengue filtrado a -80°C ($\pm 5^\circ\text{C}$);

(vi) preparação de volumes ("bulks") de vírus da dengue sorotipos 1, 2, 3 e 4;

4/6

(vii) formulação de vacinas monovalentes; e

(viii) formulação da vacina tetravalente a partir da mistura das vacinas monovalentes.

6. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, **caracterizado pelo** fato de que a linhagem celular de células Vero utilizada é ATCC CCL-81.4.

7. Processo, de acordo com a reivindicação 5, **caracterizado pelo** fato de que o sobrenadante é coletado na etapa (iv), um volume igual de meio livre de soro é adicionado à cultura, e as etapas (iii) e (iv) são repetidas.

8. Processo, de acordo com a reivindicação 7, **caracterizado pelo** fato de que as etapas (iii) e (iv) são repetidas cerca de uma a sete vezes.

9. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 5 a 8, **caracterizado pelo** fato de que as linhagens de vírus de dengue utilizadas são rDEN1Δ30-1545 (SEQ ID NO: 1) ou variantes do mesmo; rDEN2/4Δ30(ME)-1495,7163 (SEQ ID NO:2) ou variantes do mesmo; rDEN3Δ30/31-7164 (SEQ ID NO:3) ou variantes do mesmo, e rDEN4Δ30-7132,7163,8308 (SEQ ID NO:4) ou variantes do mesmo.

10. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, **caracterizado pelo** fato de que a multiplicidade de infecção (MOI) de linhagens de vírus da dengue para cada sorotipo de dengue é: de 0,01 a 0,03 para

5/6

DENV1 e DENV4, de 0,02 a 0,04 para DENV2, e de 0,05 a 0,08 para DENV3.

11. Processo, de acordo com a reivindicação 1 ou 5, **caracterizado pelo** fato de que as vacinas monovalentes são misturadas na mesma proporção de volume para se obter a vacina tetravalente de dengue 1, 2, 3 e 4 (atenuada).

12. Processo, de acordo com a reivindicação 5, **caracterizado pelo** fato de que adicionalmente compreende as etapas de envase da vacina tetravalente; liofilização da vacina tetravalente nos frascos; selagem da vacina tetravalente liofilizada nos frascos; e o armazenamento do produto liofilizado e selado a 2-8°C.

13. Processo, de acordo com a reivindicação 1 ou 12, **caracterizado pelo** fato de que os parâmetros utilizados no processo de liofilização são: congelamento (de -30°C a -50°C), vácuo (de 20 µbar a 100 µbar), secagem primária de -30°C a -50°C (de 36 horas a 42 horas), e secagem secundária de -5°C a -10°C (de 18 horas a 24 horas) e de 25°C a 29°C (8 horas a 15 horas).

14. Processo para a preparação de uma vacina tetravalente de dengue para administração a um indivíduo **caracterizado pelo** fato de que compreende a etapa de reconstituição da vacina tetravalente liofilizada e selada de dengue, produzida pelo processo como definido na reivindicação 1 ou 12, em uma composição que compreende 0,2M

6/6

de fosfato de sódio monobásico dihidratado, 0,2M de fosfato de sódio dibásico hepta-hidratado, e água.

15. Processo, de acordo com a reivindicação 14, **caracterizado pelo** fato de que a vacina liofilizada e selada é reconstituída em 5 mL da composição.

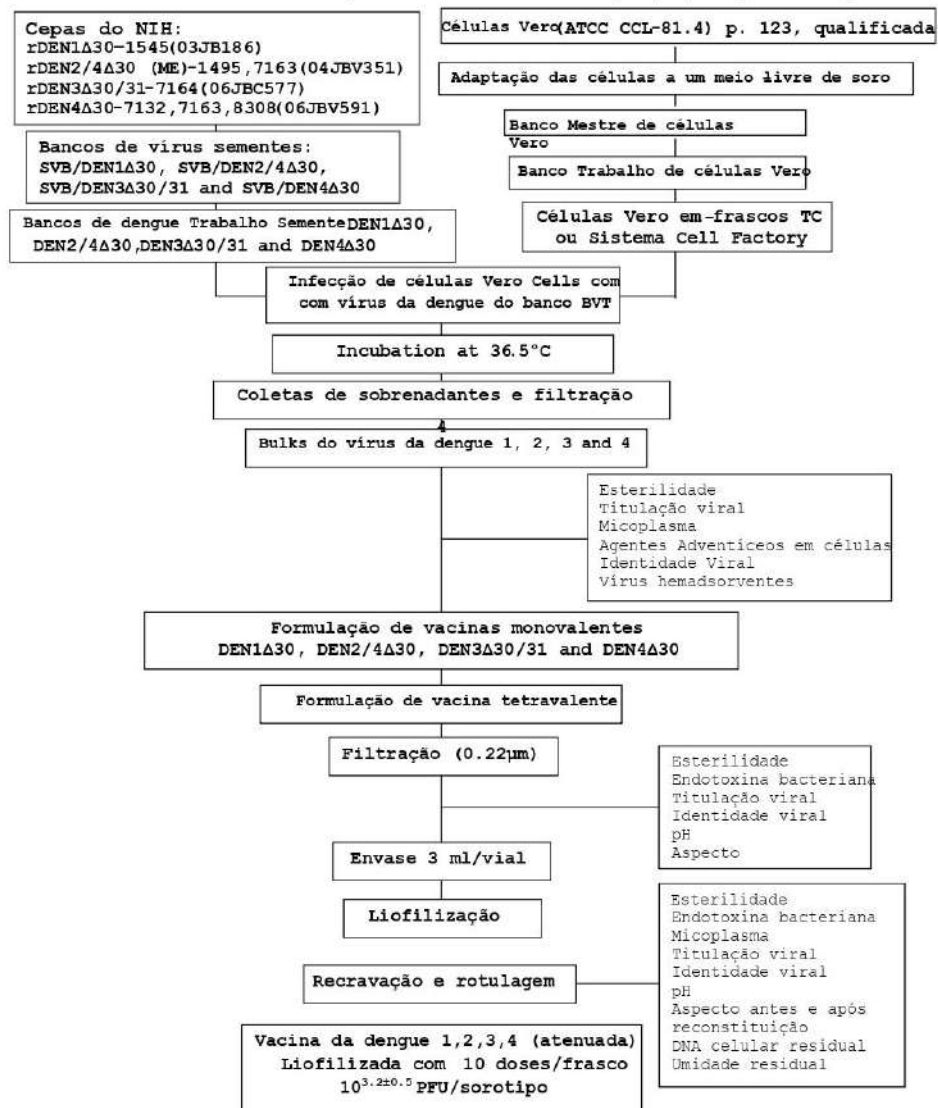
16. Kit de vacina tetravalente de dengue **caracterizado pelo** fato de que compreende a vacina produzida pelo processo como definido na reivindicação 1 ou 12 e uma composição de reconstituição, que compreende 0,2M de fosfato de sódio dihidrato monobásico, 0,2M de fosfato de sódio dibásico hepta-hidratado, e água.

17. Uso de uma composição compreendendo 0,2M de fosfato de sódio monobásico desidratado, 0,2M de fosfato de sódio dibásico heptahidratado e água **caracterizado pelo** fato de ser para a reconstituição da vacina produzida pelo processo como definido na reivindicação 1 ou 12.

18. Uso, de acordo com a reivindicação 17, **caracterizado pelo** fato de que é usado 5 mL para reconstituir a vacina seca.

1/1

FLUXOGRAMA DE PRODUÇÃO DA VACINA DENGUE 1, 2, 3, 4 (ATENUADA)



ANEXO E – Patente da Vacina da dengue concedida pelo United States Patent and Trademark Office - USPTO



US010004795B2

(12) **United States Patent**
Frazatti Gallina

(10) **Patent No.:** **US 10,004,795 B2**

(45) **Date of Patent:** **Jun. 26, 2018**

(54) **PROCESS FOR PREPARING AN
ATTENUATED TETRAVALENT DENGUE
VACCINE**

(71) Applicant: **Fundacao Butantan**, Sao Paulo (BR)

(72) Inventor: **Neuza Maria Frazatti Gallina**, Sao
Paulo (BR)

(73) Assignee: **Fundacao Butantan**, Sao Paulo (BR)

(*) Notice: Subject to any disclaimer, the term of this
patent is extended or adjusted under 35
U.S.C. 154(b) by 0 days. days.

(21) Appl. No.: **14/847,422**

(22) Filed: **Sep. 8, 2015**

(65) **Prior Publication Data**

US 2017/0065701 A1 Mar. 9, 2017

(51) **Int. Cl.**

A61K 39/00 (2006.01)

A61K 39/12 (2006.01)

C07K 14/00 (2006.01)

A61K 39/09 (2006.01)

C12N 7/00 (2006.01)

A61K 9/19 (2006.01)

B65B 3/00 (2006.01)

(52) **U.S. Cl.**

CPC **A61K 39/12** (2013.01); **A61K 9/19**
(2013.01); **B65B 3/003** (2013.01); **C12N 7/00**
(2013.01); **A61K 2039/5254** (2013.01); **A61K**
2039/79 (2013.01); **C12N 2770/24134**
(2013.01); **C12N 2770/24151** (2013.01); **C12N**
2770/24164 (2013.01)

(58) **Field of Classification Search**

CPC **A61K 39/12**; **A61K 2039/5254**; **C12N**
2770/24134; **C12N 7/00**; **C07K 14/005**
See application file for complete search history.

(56) **References Cited**

U.S. PATENT DOCUMENTS

7,718,359 B2 * 5/2010 Guy **A61K 39/12**
424/218.1
8,142,795 B2 * 3/2012 Fracon **C12N 7/00**
424/218.1

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

WO WO2015048744 * 4/2015

OTHER PUBLICATIONS

Frazatti, Vaccine, 2004, 23:511-517.*
ATCC Vero (ATCC® CCL-81™), © ATCC 2014 product sheet, pdf
pp. 1-2.*
Blaney et al., Development of a Live Attenuated Dengue Virus
Vaccine Using Reverse Genetics, 2006, Viral Immunology,
19(1):10-32.*

* cited by examiner

Primary Examiner — Barry A Chestnut

(74) *Attorney, Agent, or Firm* Finnegan, Henderson,
Farabow, Garrett & Dunner, LLP

(57) **ABSTRACT**

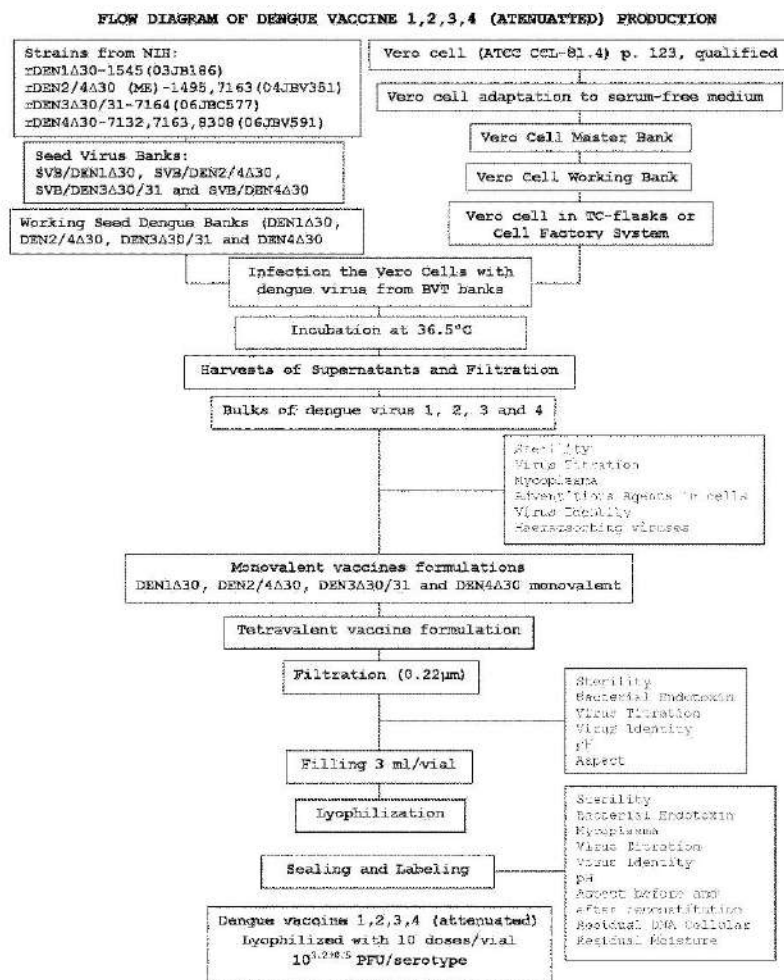
The present invention refers to a process for preparing an
attenuated tetravalent dengue vaccine and its product. The
present invention also refers to a process for preparing a
tetravalent dengue vaccine for administration to a subject, to
a method for inducing an immune response to virus dengue
serotype 1, 2, 3 and 4 in a patient and to a tetravalent dengue
vaccine kit.

19 Claims, 1 Drawing Sheet

U.S. Patent

Jun. 26, 2018

US 10,004,795 B2



US 10,004,795 B2

1

PROCESS FOR PREPARING AN ATTENUATED TETRAVALENT DENGUE VACCINE

INCORPORATION OF SEQUENCE LISTING

The sequence listing that is contained in the file named "60135_146578_ST25.txt", which is 56,450 bytes (measured in operating system MS-Windows), created on Aug. 31, 2015, is filed herewith by electronic submission and incorporated herein by reference in its entirety.

FIELD OF THE INVENTION

The present invention is in the field of biotechnology. The present invention refers to a process for preparing an attenuated tetravalent dengue vaccine. The present invention also refers to an attenuated tetravalent dengue vaccine. The present invention also refers to the use of a composition for reconstituting the vaccine. The present invention also refers to a method for inducing an immune response to serotypes 1, 2, 3 and 4 in a patient. The present invention also refers to a tetravalent dengue vaccine kit.

BACKGROUND

Currently, dengue is a disease of major impact on public health in Brazil. It affects half of the world's population living in endemic regions, mainly in Southeast Asia (Pacific region) and America. According to the WHO, in the one recent study it was estimated that there are about 390 million dengue infections per year (95% credible interval 284-528 million), of which 96 million (67-136 million) manifest clinically (with any severity of disease) [1]. In another study about dengue prevalence, it was estimated that 3900 million people, in 128 countries, are at risk of infection with dengue virus [2].

In Brazil, in the year 2000 the incidence was 200,000 dengue cases and in 2010 there were a million occurrences. In 2015, there were 460,502 reported cases of dengue in Brazil until March. The Southeast region had the highest number of reported cases (304,251 cases, 66.1%) compared to the country, followed by the Midwest (59,855 cases; 13%), Northeast (51,221 cases; 11.1%), North (19,402 cases; 4.2%) and South (25,773 cases, 5.6%) [3].

Dengue fever (DF) and its severe form, dengue hemorrhagic fever (DHF)/dengue shock syndrome (DSS) can be caused by infection with any of the dengue serotypes DEN1, DEN2, DEN3 and DEN4.

As currently there is no antiviral drug that treats this disease and the mosquito vector (*Aedes aegypti*) control strategies has proven ineffective, the only way to control the advance of dengue is through prevention, with the use of a vaccine against the four types of dengue virus. At the moment, no dengue vaccines have been licensed for human use. Epidemiological studies indicate that primary infection with one dengue serotype usually causes DF, and the chance of a second infection causes DHF is 15-80 times higher than that of primary infection. Therefore, an effective dengue vaccine must be composed of the four serotypes of virus dengue [4]. However, the development of a tetravalent dengue vaccine is very difficult because this product must provide a long-term protection against all dengue virus serotypes [5].

The U.S. patent application Ser. No. 13/305,639, continuation of application Ser. No. 12/398,043, filed on Mar. 4, 2009, now U.S. Pat. No. 8,075,903, which is a continuation

2

of application Ser. No. 10/970,640, filed on Oct. 21, 2004, now U.S. Pat. No. 7,517,531, continuation of application no. PCT/US03/13279, filed on Apr. 25, 2003, from The Government of the USA, as represented by the Secretary, department of health and human services, is entitled "Dengue tetravalent vaccine containing a common 30 nucleotide deletion in the 3'-UTR of dengue types 1, 2, 3 and 4, or antigenic chimeric dengue viruses 1, 2, 3 and 4." The patent above refers to one product obtained from a process that include a mix of four dengue virus serotypes with a 30 nucleotide deletion or antigenic chimeric dengue virus.

The U.S. patent application Ser. No. 11/982,488, filed on Nov. 2, 2007, published on May 31, 2012 and granted on Aug. 14, 2012, from Monika Simmons et al, entitled "Induction of an immune response against dengue virus using the prime-boost approach", describes methods for the induction of an immune response to dengue virus. The method of inducing an immune response against dengue virus comprises administration of a non-replicating immunogen followed by a boost with a tetravalent live attenuated viral vaccine. Another aspect is a method of inducing an immune response against dengue virus using a heterologous prime-boost regimen with the priming immunogen comprising a DNA expression system, an adenovirus expression vector or a Venezuelan equine encephalitis virus replicon system and the boosting immunogen comprising the same without the DNA expression system. Each expression system contains DNA sequences encoding dengue viral proteins. The patent above describes an immune scheme for dengue vaccine. In this scheme the first immunization is used a non-replicating immunogen and after a tetravalent live attenuated dengue vaccine. The object of the present patent application is a process to obtain a live attenuated dengue vaccine.

The present invention teaches the development of a vaccine against the four types of dengue virus using the attenuated virus strains rDENV1A30-1545 (SEQ ID NO:1) and variants thereof; rDENV2/4A30(ME)-1495.7163 (SEQ ID NO:2) and variants thereof; rDENV3A30/31-7164 (SEQ ID NO:3) and variants thereof; and rDENV4A30-7132,7163, 8308 (SEQ ID NO:4) and variants thereof. Certain rDENV1A30, rDENV2/4A30, rDENV3A30, and rDENV4A30 recombinant attenuated dengue viruses are described in U.S. Pat. No. 7,517,531, U.S. Pat. No. 7,226,602 and U.S. Pat. No. 8,337,860, which are incorporated herein by reference in their entirety.

The vaccine of the present invention, called dengue vaccine 1, 2, 3, 4 (attenuated), is presented in lyophilized form in vials with 10 doses. In the development of this vaccine the following process was established: production of Vero cells and dengue virus of serotypes 1, 2, 3 and 4 to obtain the cell and virus banks; production of viral suspensions with cells and virus from these banks; concentration of these suspensions and preparation of bulks; formulation of monovalent and tetravalent vaccines; filling; lyophilization and sealing of the product.

As may be seen none of the prior art documents discloses or suggests a process for preparing an attenuated tetravalent dengue vaccine that enable dengue vaccine production on a large scale.

BRIEF SUMMARY OF INVENTION

In order to solve the problems above mentioned, the present disclosure will provide significant advantages over existing processes for preparing tetravalent dengue vaccines. Initially, certain embodiments of the present invention use Vero cell strains with lower passage (passage 123), which

US 10,004,795 B2

3

allows a high number of subcultures of this cell line, that is, a high yield. Moreover, Master and Working Vero cell banks were prepared with cells maintained in serum-free culture medium, were subcultured with a non-animal trypsin, and were stabilized with 5% DMSO. The use of a serum-free medium leads to higher reproducibility, not to mention that the use of non-animal trypsin in the subcultures of maintenance and amplification of Vero cells makes the process safer and free from the possibility of contamination of the final product with porcine circovirus. Moreover, Vero cells can be grown in 225 cm² TC-flasks (Tissue Culture Flasks) or Nunc™ Cell Factory System™, with 10-tray layers (Thermo Fisher Scientific Inc., Pittsburgh, Pa., USA; area of culture of about 6,320 cm²), which allows a high production of cells/TC-flask of up to about 2×10^9 cells/CFS. The additional replication of dengue virus in Vero cells, from which Working Virus Seed banks were prepared, increased the process' productivity. The final volume of viral suspension obtained in one production cycle with CFS is 14 L (a high volume). In certain embodiments of the present invention, up to about seven harvests can be obtained in a single production cycle of the virus. Dengue virus suspensions are harvested from the infected cells by removing of the media containing virus from the culture, replacing the removed media with fresh media, incubating the infected cells with the new media, and harvesting the media that contains virus after incubation, which also increases the productivity of the processes provided herein. The present disclosure also teaches the optimal time for harvesting supernatants of viral suspensions through studies of dengue virus replication curves of the serotypes 1, 2, 3 and 4 in Vero cells grown in TC-flasks and Cell Factory System™, which allows the increase in the number of harvestings. In certain embodiments, the tetravalent vaccine of the present disclosure is prepared with monovalent vaccines containing different titers of virus dengue according with each serotype (5.7 ± 0.2 , 5.6 ± 0.2 , 6.1 ± 0.2 and 5.8 ± 0.2 Log₁₀ PFU/ml for DENV1, DENV2, DENV3, and DENV4, respectively) which allows a higher homogeneity of viral particles of each serotype in the tetravalent vaccine. Finally, the steps of filling and lyophilization of the claimed process provide a vaccine that is stable for 1 year at 2-8° C.

In summary, the process for preparing an attenuated tetravalent dengue vaccine of the present application presents high yield and is very reproducible. The vaccine, product of said process, is highly stable and without contaminants of animal origin (serum and trypsin), generally used in the manufacturing of vaccines. Said characteristics allow the production of dengue vaccine on a large scale. In addition, the dengue vaccine of the present disclosure has been tested in humans in Brazil since November 2013 (phase II clinical trials). Preliminary data of this study demonstrated that this product is safe and immunogenic.

In one aspect, the present invention refers to process for preparing an attenuated tetravalent dengue vaccine characterized by the fact that it comprises any subset or all of the following steps: adapting Vero cells to growth in serum-free medium and using a trypsin non-animal origin to obtain the cells subcultures; amplifying Vero cells in 225 cm² TC-flasks and later in Cell Factory System™ (CFS); producing the Vero Cell Master Cell Bank (MCB) and Working Cell Bank (WCB) and the Seed Bank and Working Seed Bank with dengue's virus serotypes 1, 2, 3 and 4; infecting the Vero cells in 225 cm² TC-flasks or CFS from working cell bank with dengue's virus serotypes 1, 2, 3 and 4 from working seed virus banks; incubating the TC-flasks or Cell Factory System™ contained the Vero cells/virus dengue

4

suspension at 36.5° C. ($\pm 1^\circ$ C.) for 10 to 20 days; harvesting the supernatants, filtering (membrane of 0.2 μ m of porosity) and storing at -80° C. ($\pm 5^\circ$ C.); preparing bulks of dengue virus serotypes 1, 2, 3 and 4; formulating the monovalent vaccines with these bulks; formulating tetravalent vaccine with four monovalent vaccines; filling; lyophilizing; sealing; labeling and storing the product at 2-8° C.

In certain embodiments the Vero cell line used is ATCC CCL-81.4 (cGMVero, Kidney African Green Monkey—*Cercopithecus aethiops*). In a further embodiment the dengue virus strains used are rDENV1Δ30-1545; rDENV2/4Δ30(ME)-1495,7163; rDENV3Δ30/31-7164 and rDENV4Δ30-7132,7163,8308 from the United States National Institutes of Health (NIH). In a further embodiment the MOI of dengue virus strains for each dengue serotype can be about: 0.01 to 0.03 for DENV 1 and 4, 0.02 to 0.04 for DENV 2 and 0.05 to 0.08 for DENV3. In a further embodiment the monovalent vaccines are mixed in the same ratio of volume to obtain the tetravalent dengue vaccine serotypes 1, 2, 3, 4 (attenuated). In a further embodiment the parameters used in the freeze-drying (lyophilization) process are: freezing (-30 to -50° C.), vacuum (20 to 100 μ bar), primary drying from -30 to -50° C. (36 to 42 h) and -5 to -10° C. (18 to 24 h) secondary drying 25 to 29° C. (8 to 15 h).

In another aspect, the invention refers to an attenuated tetravalent dengue vaccine produced by the process as described above.

In another aspect, the invention refers to the use of a composition comprising sodium phosphate monobasic dihydrate 0.2 M, sodium phosphate dibasic heptahydrate, 0.2 M and WFI (i.e., water for injection) water for reconstituting the vaccine produced by the process as described above. In an embodiment it used 5 mL of said composition to reconstitute the dried vaccine.

In another aspect, the invention refers to a method for inducing an immune response to virus dengue serotypes 1, 2, 3 and 4 in a subject by administering the vaccine as cited above to the subject. In certain embodiments, the subject is a human.

In another aspect, the invention refers to a tetravalent dengue vaccine kit that comprises the lyophilized tetravalent vaccine as cited above, a reconstitution composition comprising sodium phosphate monobasic dihydrate 0.2 M, sodium phosphate dibasic heptahydrate, 0.2 M and WFI water.

In certain embodiments, processes for preparing an attenuated tetravalent dengue vaccine comprising: (i) amplifying Vero cells in culture to produce Master and Working banks of Vero cells, wherein the Vero cells are adapted for growth in serum-free medium, are grown in serum-free medium, and are sub-cultured with trypsin of non-animal origin of this cell in 225 cm² Tissue Culture (TC)-flasks and later in a Cell Factory System™ (CFS); (ii) infecting Vero cells from the Master or Working bank with dengue virus serotypes 1, 2, 3 and 4 from a Seed or Working bank of each virus, wherein the Vero cells are independently infected with dengue virus serotypes 1, 2, 3, and 4 in separate cultures with serum free medium; (iii) incubating the 225 cm² TC-flasks or Cell Factory System™ (CFS) containing the Vero cells infected with each dengue virus at 36.5° C. ($\pm 1^\circ$ C.) for 10 to 20 days; (iv) harvesting the supernatants of each culture; (v) filtering each dengue virus suspension from step (iv) through a membrane with 0.2 μ m of porosity and storing the filtered dengue virus at -80° C. ($\pm 5^\circ$ C.); (vi) preparing dengue virus bulks of the serotypes 1, 2, 3 and 4; (vii) formulating monovalent vaccines; (viii) formulating tetrava-

US 10,004,795 B2

5

lent vaccine by mixing the monovalent vaccines; (ix) filling vials with the tetravalent vaccine; (x) lyophilizing the tetravalent vaccine in the vials; (xi) sealing the lyophilized tetravalent vaccine in the vials; and (xii) storing the lyophilized and sealed product at 2-8° C., thereby preparing an attenuated tetravalent dengue vaccine are provided.

In certain embodiments, a process for preparing an attenuated tetravalent dengue vaccine comprising: (i) amplifying Vero cells in culture to produce Master and Working banks of Vero cells, wherein the Vero cells are adapted for growth in serum-free medium, are grown in serum-free medium, and are sub-cultured with trypsin of non-animal origin; (ii) infecting Vero cells from the Master or Working bank with dengue virus serotypes 1, 2, 3 and 4 from a Seed or Working bank of each virus, wherein the Vero cells are independently infected with dengue virus serotypes 1, 2, 3, and 4 in separate cultures with serum free medium; (iii) incubating the Vero cells infected with each dengue virus at 36.5° C. (±1° C.) for 10 to 20 days in a tissue culture flask or Cell Factory System™; (iv) harvesting the supernatants of each culture; (v) filtering each dengue virus suspension from step (iv) through a membrane with 0.2 µm of porosity and storing the filtered dengue virus at -80° C. (±5° C.); (vi) preparing dengue virus bulks of the serotypes 1, 2, 3 and 4; (vii) formulating monovalent vaccines; and (viii) formulating tetravalent vaccine by mixing the monovalent vaccines is provided.

In certain embodiments, an attenuated tetravalent dengue vaccine that is produced by any of the aforementioned processes is provided.

In certain embodiments, a process for preparing a tetravalent dengue vaccine for administration to a subject that comprises the step of reconstituting the sealed and lyophilized tetravalent dengue vaccine produced by any of the aforementioned methods in a composition comprising 0.2M sodium phosphate monobasic dihydrate, 0.2M sodium phosphate dibasic heptahydrate, and water is provided.

Also provided are methods for inducing an immune response to virus dengue serotypes 1, 2, 3 and 4 in a subject that comprise administering the aforementioned vaccine to the subject.

Also provided are tetravalent dengue vaccine kits that comprise the aforementioned vaccine, a reconstitution composition comprising 0.2M sodium phosphate monobasic dihydrate, 0.2M sodium phosphate dibasic heptahydrate and water.

In certain embodiments of any of the aforementioned processes, vaccines, methods, or kits, the dengue virus strains used are rDEN1Δ30-1545 (SEQ ID NO:1) or a variant thereof; rDEN2/4Δ30(ME)-1495,7163 (SEQ ID NO:2) or a variant thereof; rDEN3Δ30/31-7164 (SEQ ID NO:3) or a variant thereof; and rDEN4Δ30-7132,7163,8308 (SEQ ID NO:4) or a variant thereof.

BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

The purpose of the disclosure, together with further advantages thereof, can be better understood by reference to the accompanying drawing and the following descriptions:

FIG. 1 is a summary of the disclosure, describing all the steps of the process for preparing an attenuated tetravalent dengue vaccine.

DESCRIPTION

Although the present invention may be susceptible to different embodiments, certain embodiments are shown in

6

the drawings and following detailed discussion, with the understanding that the present disclosure can be considered an exemplification of the principles of the invention and is not intended to limit the scope of invention to that which is illustrated and disclosed in this description.

A Process for Preparing an Attenuated Tetravalent Dengue Vaccine

In a first embodiment, the present invention refers to a process for preparing an attenuated tetravalent dengue vaccine comprising any subset or all of the following steps: adapting Vero cells to growth in serum-free medium and trypsin of non-animal origin; amplifying Vero cells in culture of this cell in 225 cm² TC-flasks and later in Cell Factory System™ (CFS); producing Master and Working banks of Vero cells and Seed and Working banks of dengue's virus serotypes 1, 2, 3 and 4; infecting Vero cells contained in 225 cm² TC-flasks or CFS with dengue's virus serotypes 1, 2, 3 and 4 from banks; incubating the 225 cm² TC-flasks or CFS containing the Vero cells/virus suspension infected with dengue virus at 36.5° C. (±1° C.) for 10 to 20 days; harvesting the supernatants of these cultures; filtering these dengue virus suspension in membrane with 0.2 µm of porosity and storing at -80° C. (±5° C.); preparing dengue virus bulks of serotypes 1, 2, 3 and 4; formulating monovalent vaccines with these bulks; formulating tetravalent vaccine mixing the monovalent vaccines; filling, lyophilizing; sealing and storing the product at 2-8° C. In a further embodiment the Vero cell line used is ATCC CCL-81.4 (cGMPVero, Kidney African Green Monkey *Cercopithecus aethiops*; available from the ATCC, Manassas, Va., USA). In a further embodiment the dengue virus strains used are rDEN1Δ30-1545 (SEQ ID NO:1) or variants thereof; rDEN2/4Δ30(ME)-1495,7163 (SEQ ID NO:2) or variants thereof; rDEN3Δ30/31-7164 (SEQ ID NO:3) or variants thereof; and rDEN4Δ30-7132,7163,8308 (SEQ ID NO:4) or variants thereof. Variants of the aforementioned dengue virus strains that can be used include but are not limited to: (1) variants of rDEN1Δ30-1545 (SEQ ID NO:1) having a genome with at least 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, or 99.5% sequence identity across the entire length of SEQ ID NO:1 and variants with the aforementioned percent sequence identities that encode a viral polyprotein with at least 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, or 100% sequence identity to the viral polyprotein encoded by SEQ ID NO:1; (2) variants of rDEN2/4Δ30(ME)-1495,7163 (SEQ ID NO:2) having a genome with at least 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, or 99.5% sequence identity across the entire length of SEQ ID NO:2 and variants with the aforementioned percent sequence identities that encode a viral polyprotein with at least 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, or 100% sequence identity to the viral polyprotein encoded by SEQ ID NO:2; (3) variants of rDEN3Δ30/31-7164 (SEQ ID NO:3) having a genome with at least 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, or 99.5% sequence identity across the entire length of SEQ ID NO:3 and variants with the aforementioned percent sequence identities that encode a viral polyprotein with at least 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, or 100% sequence identity to the viral polyprotein encoded by SEQ ID NO:3; and (4) variants of rDEN4Δ30-7132,7163,8308 (SEQ ID NO:4) having a genome with at least 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, or 99.5% sequence identity across the entire length of SEQ ID NO:4 and variants with the aforementioned percent sequence identities that encode a viral polyprotein with at least 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, or 100% sequence identity to the viral polyprotein encoded by SEQ ID NO:4.

rDEN1Δ30 (GenBank access number: AY145123) is a live attenuated virus derived from the DEN1 Western Pacific

US 10,004,795 B2

7

(WP) wild-type strain by means of a deletion of 30 nucleotides ($\Delta 30$) in the 3' untranslated region (3'UTR). The rDEN1A30-1545 strain (SEQ ID NO: 1) used herein encodes a single Lys \rightarrow Arg mutation at amino acid residue number 484 (A1545G mutation) in the viral polyprotein.

For the development of the DEN2 virus, the ME region of DEN2 was substituted for the corresponding genes of rDEN4A30 to create the vaccine candidate rDEN2/4A30 (ME). The rDEN2/4A30(ME)-1495.7163 strain (SEQ ID NO: 2) used herein encodes a Ser \rightarrow Phe mutation at amino acid residue number 186 (C1495T mutation) and a Leu \rightarrow Phe mutation at amino acid residue number 112 (A7163C mutation) in the viral polyprotein.

rDEN3A30/31 is a live attenuated virus derived from rDEN3A30 strain. Initially it was constructed a complete cDNA copy of the strain DEN3 Sleman/78, creating a deletion of 30 nucleotides ($\Delta 30$) in the 3'UTR. As from the resulting rDEN3A30 virus, an additional deletion of about 31 nucleotides was carried out in the 3'UTR [2]. Therefore, rDEN3A30/31 includes the original $\Delta 30$ deletion and a non-contiguous 31 nt deletion that removes both the original TL-2 and TL-3 structures. The resultant rDEN3A30/31-7164 strain (SEQ ID NO: 3) used herein encodes a Val \rightarrow Ala mutation at amino acid residue number 115 (T7164C mutation) in the viral polyprotein.

rDEN4A30 is a live attenuated virus derived from the wild-type DEN4 Dominica/81 using recombinant DNA technology. One stem-loop structure, identified as 11.2 in the secondary structure of the 3' UTR, was previously removed by deletion of 30 nucleotides from the DEN4 genome (3'd 172-143) and has subsequently been designated as $\Delta 30$ mutation. The rDEN4A30-7132, 7163, 8308 strain (SEQ ID NO: 4) used herein encodes a Thr \rightarrow Ile mutation at amino acid residue number 102 (C7132T mutation), a Leu \rightarrow Phe mutation at amino acid residue number 112 (A7163C mutation) and a Lys \rightarrow Arg mutation at amino acid residue number 249 (A8308G mutation) in the viral polyprotein.

In a further embodiment the MOI of dengue virus strains varies for each dengue serotype: 0.01 to 0.03 for DENV 1 and 4, 0.02 to 0.04 for DENV 2 and 0.05 to 0.08 for DENV3. In a further embodiment the monovalent vaccines are mixed in the same ratio of volume to obtain the tetravalent dengue vaccine serotypes 1, 2, 3, 4 (attenuated). In a further embodiment the parameters used in the freeze drying process are: freezing (-30 to -50°C), vacuum (20 to 100 μbar), drying from -30 to -50°C . (36 to 40 h), from -5 to -10°C . (18 to 24 h) and 25 to 29°C . (8 to 15 h). In certain embodiments, the adaptation of Vero cell to serum-free medium was carried out with passage 123; the working cell bank was carried out with passage 134; and, the process for production of dengue virus used Vero cells with passage 138 to 149.

In certain embodiments, a stabilizer is used before step (vii) of formulation of monovalent vaccines. Suitable stabilizers for certain embodiments of the present invention include, but are not limited to, trehalose, sucrose, maltose, lactose, galactose, ASC04 (an stabilizer system including a mixture of stable aluminum hydroxide and monophosphoryl lipid A), human serum albumin (HSA), Pluronic® block copolymers F127, F68 (BASF), P85 (BASF) and P123 (BASF), polysaccharide chitosan, and recombinant HSA (rHSA) [8, 9].

An Attenuated Tetravalent Dengue Vaccine

In another embodiment the present invention refers to an attenuated tetravalent dengue vaccine produced by the process as described above.

8

Use of a Composition for Reconstituting the Dried Vaccine

In another embodiment a composition comprising sodium phosphate monobasic dihydrate 0.2 M, sodium phosphate dibasic heptahydrate, 0.2 M and WFI water is used to reconstitute the vaccine as described above. In a further embodiment 5 mL of the composition is used to reconstitute the dried vaccine.

A Method for Inducing an Immune Response to Virus Dengue Serotypes 1, 2, 3 and 4 in a Patient

In another embodiment the present invention refers to a method for inducing an immune response to virus dengue serotypes 1, 2, 3 and 4 in a subject by administering the vaccine as described above to the subject.

For prophylactic treatment against Dengue infection, it is intended that the vaccine of the present invention can be administered prior to exposure of an individual to Dengue virus serotypes 1-4 and that the resulting immune response can inhibit or reduce the severity of the Dengue infection.

A Tetravalent Dengue Vaccine Kit

In another embodiment the present invention refers to a tetravalent dengue vaccine kit comprising the vaccine as described above, a reconstitution composition comprising sodium phosphate monobasic dihydrate 0.2 M, sodium phosphate dibasic heptahydrate, 0.2 M and WFI water.

EXAMPLES

Example 1. Description of Production Process

The process of production of dengue vaccine 1, 2, 3, 4 (attenuated) comprises the following steps:

Step 1. Preparation of Culture Media and Solutions Used in the Process of Vaccine's Production

The serum-free culture media for maintenance of Vero cells, preparation of Bunks and formulation of vaccine are prepared as follows:

VP-SFM AGT or AGT OptiPRO® (GIBCO) serum-free media: flask of powdered culture medium is diluted in WFI water, and thereto is added L-Glutamine so that, at the end, the culture medium present 200 mM of this reagent. The medium is sterilized by filtration in membrane of 0.2 μm and samples are taken for measurement of pH and Sterility test.

Leibovitz (L-15) culture media without phenol red: flasks containing the powdered culture medium are diluted in WFI water. Then, the medium is filtered in membrane of 0.2 μm . Samples are taken for sterility, bacterial endotoxin, pH and appearance testing.

The culture media filtered are packed in polycarbonate flasks and stored at $2-8^\circ\text{C}$.

Buffered saline solution with 0.02M Phosphate is composed of sodium chloride, dibasic sodium phosphate, monobasic potassium phosphate, and WFI water. This solution is used for washing the cultures during the amplification cell process and in the dengue virus suspensions concentration.

Step 2. Preparation of Banks of Master and Working Vero Cells

The Vero cell banks were obtained from adaptation of Vero cell line ATCC CCL-81.4 (e.g. cGMP Vero, Kidney African Green Monkey *Cercopithecus aethiops* p. 123 Batch: 7388125) to the culture in serum-free medium and non-animal origin trypsin. This adaptation was carried out by successive subculture of this cell in culture cell 225 cm² T-flasks for cell culture using the serum-free medium (VP-SFM AGT®—GIBCO) and recombinant trypsin (TrypLE Select®—Gibco). After adaptation of the cells that only

grow in medium with serum for growth in serum-free medium, cultures grown in serum-free medium are used to prepare the cell banks.

In the preparation of Master and Working cell banks, adapted Vero cells contained in culture flasks with a confluence of 90 to 100% are detached with trypsin, suspended in medium OptiPRO AGT (Gibco), centrifuged and the pelleted is resuspended in the same medium containing 5% DMSO. The cell suspension is homogenized and distributed into cryotubes containing 4 to 10x10⁵ cells/ml. The cryotubes are placed in a freezer at 80° C. (±5° C.), for 48 hours and then stored in liquid nitrogen. Samples are taken for bank certification through the following quality control tests: Sterility, Karyotyping, Cell Identity, Adventitious Agents in Cells and Animals, Hemadsorbents Virus and Mycoplasmas.

Step 3. Amplification of Vero Cells Used as Cellular Substrate in the Production of Dengue Virus

The cell amplification process includes thawing of a cryotube containing Vero cells from an origin cell (ATCC-CCL81.4) or from master or working cell banks in a water bath at 37° C. (±1° C.). After thawing, the suspension of Vero cell is placed in T-flask with serum-free medium and incubated at 36.5° C. (±1° C.) until the coverage of the cell monolayer is 90 to 100% of the T-flask cultivation area. The flasks are removed from the incubator and the cells are submitted to a new subculture. In this process, the cell monolayer is washed with saline solution buffered with phosphate 0.02M and detached with recombinant trypsin (Tryple Select®—GIBCO). The cells are suspended in serum-free medium and split into TC-flasks containing the same medium. The TC-flasks are incubated again at 36.5° C. (±1° C.) until reaching a coverage of 90 to 100% and then further subcultured. Amplification of the cells is initially, made in 225 cm² TC-flasks and later in a Cell Factory System™ (CFS) with 10 tray layers.

Step 4. Preparation of Working Dengue Virus Banks DEN1, DEN2, DEN3 and DEN4

TC-flasks with 225 cm² of culture area containing amplified Vero cells are infected with the dengue virus strains rDEN1Δ30-1545 (SEQ ID NO:1); rDEN2/4Δ30(ME)-1495, 7163 (SEQ ID NO:2); rDEN3Δ30/31-7164 (SEQ ID NO:3); and rDEN4Δ30-7132,7163,8308 (SEQ ID NO:4), separately. The MOI (Multiplicity of Infection) used for virus infection is different for each serotype: 0.01 to 0.03 for DENV 1 and DENV 4, 0.02 to 0.04 for DENV 2 and 0.05 to 0.08 for DENV3. The infected cultures are incubated at 36.5° C. (±1° C.). After 8 days of incubation, supernatants of the cultures infected with DEN1Δ30, DEN2/4Δ30(ME)-1495,7163, DEN3Δ30/31-7164 and DEN4Δ30-7132,7163,8308 are separately harvested, filtered through a sterilizing membrane and stored in a freezer at -80° C. (±5° C.). The culture medium of flasks is replaced, and the flasks are again incubated at 36.5° C. (±1° C.). This procedure is repeated for three consecutive days to produce at the end four samples of the supernatants. For cultures infected with DEN3, this procedure begins on the 10th day of incubation. Samples of each harvest of the cultures' supernatant are taken for sterility and virus titration tests.

In the preparation of working banks, harvests approved in sterility tests, with titers higher than 10^{5.0} PFU/ml are mixed, distributed into cryotubes with 2 to 4 ml, and maintained in liquid nitrogen. The bank is used after being approved in the following tests: Viral Identity, Sterility, Titration, Adventitious Agents in Cells and Animals, Hemadsorbents Virus and Mycoplasmas.

Step 5. Production of Dengue Virus Serotypes 1, 2, 3 and 4 for Dengue Vaccine Formulation

After amplification, Vero cells contained in TC-flasks or Cell Factory System™ obtained from the amplification process, as described in step 3, are trypsinized and suspended in serum-free medium (OptiPRO® AGT GIBCO). The Vero cell suspension obtained is inoculated with dengue virus strains rDEN1Δ30-1545, rDEN2/4Δ30(ME)-1, 495,7163, rDEN3Δ30/31-7164 and rDEN4Δ30-7132,7163,8308, from the banks of dengue virus prepared in step 4 of the process for production of dengue vaccine. For inoculation the different MOIs (Multiplicity of Infection) for each serotype are used: 0.01 to 0.03 for DENV 1 and DENV 4, 0.02 to 0.04 for DENV 2 and 0.05 to 0.08 for DENV3. After inoculation, the virus/cell suspension is stirred at 32° C. (±1° C.) for 30 to 60 minutes and then distributed in 225 cm² TC-flasks or CFS with 10 tray layers. Serum-free culture media is added to cultures until it reaches the volume of 100 to 150 mL in the TC-flask and 1,200 to 1,800 ml for CFS. For CFS with different numbers of tray layers, it is calculated that the volume of culture medium to be added by making a rule of three. The cultures are incubated at 36.5° C. (±1° C.). On the 8th or 10th day of incubation, 50% to 60% of the medium is removed, and the same volume of serum-free medium is added in the cultures. The cultures are incubated again at 36.5° C. (±1° C.). The harvest of the supernatants of infected Vero cell cultures occur from the 10th to the 20th day after inoculation of dengue virus.

The harvest process includes the removal of the supernatants of the TC-flasks or CFS cultures infected, mixture of the supernatants harvested, a sterilizing filtration of this mixture, distribution of the dengue virus suspension filtered in polypropylene/polycarbonate flasks and storage in a freezer at -80° C. (±5° C.). Samples are taken for Sterility and Viral Titration tests. After approbation in the tests, the flasks with the virus dengue suspension are removed from the freezer and forwarded to the concentration process.

The virus dengue suspension harvested are thawed and concentrated by tangential filtration process using a Pelli-con® System (Millipore) with a membrane of 30 to 50 kDa of porosity. Samples are taken for control quality tests: Viral titration and Sterility. The viral concentrate (C1) of rDEN1Δ30-1545, rDEN2/4Δ30(ME)-1495,7163, rDEN3Δ30/31-7164, or rDEN4Δ30-7132,7163,8308 is denominated and stored at -80° C. (±5° C.).

Step 6. Preparation of Dengue Virus Bulks

Dengue virus concentrate C1 (rDEN1Δ30-1545, rDEN2/4Δ30(ME)-1495,7163, rDEN3Δ30/31-7164, or rDEN4Δ30-7132,7163,8308) are removed from the freezer at -80° C. (±5° C.), thawed and subjected to the following process: the virus concentrate is diluted with Leibovitz medium without phenol red and dilution factor used is 5 to 10 times its initial volume. The concentrate diluted is concentrated again, by tangential filtration (Pullicon system) to a volume 2.5 to 3 times its initial volume. This concentrate is called C2.

The concentrate C2 is filtered in membrane with 0.2 μm of porosity, distributed in tubes/flasks and stored in a freezer at -80° C. (±5° C.). Samples are taken for quality control tests (Sterility and Bacterial Endotoxin, Mycoplasmas, Adventitious Agents in cells, Hemadsorbents Virus, Identity and Viral titration). After approbation in quality control tests, the Bulk is released to the formulation of monovalent vaccine.

The dengue virus Bulks lots produced in 2013 and 2014 are in table 1.

US 10,004,795 B2

11
TABLE 1

Bulks of rDEN1A30-1545, rDEN2/4A30(ME)-1495,7163, rDEN3A30/31-7164, and rDEN4A30-7132,7163,8308 dengue virus produced in 2013 and 2014.

Bulks	Lots	Number of flasks	Viral titer Log ₁₀ PFU/ml	Quality Control Tests	
				Bacterial Endotoxin (UE/ml)	Other tests
TB-DEN1A30/ Vero/M	01/13	18	6.8	<1.25	Approved
	02/13	40	5.8	<1.25	Approved
	01/14	43	6.4	<0.50	Approved
	02/14	16	6.9	<0.73	Approved
	03/14	24	6.1	<0.51	Approved
TB-DEN2/ 4A30/Vero-M	04/14	26	6.8	<0.50	Approved
	01/13	19	5.7	<1.25	Approved
	02/13	32	5.9	<1.25	Approved
	01/14	39	6.4	<0.50	Approved
	02/14	21	7.0	4.43	Approved
TB-DEN3A30/ 31Vero/M	03/14	21	7.0	<0.50	Approved
	04/14	40	6.5	<0.50	Approved
	01/13	17	6.1	<1.25	Approved
	02/13	45	6.1	<1.25	Approved
	02/14	22	6.8	<0.50	Approved
TB-DEN4A30/ Vero/M	03/14	23	6.6	<0.50	Approved
	01/13	50	5.9	<1.25	Approved
	02/13	35	6.3	<1.25	Approved
	01/14	23	6.9	0.68	Approved
	02/14	19	6.0	<0.50	Approved
	03/14	30	6.8	0.68	Approved

PS: The endotoxin value until 50 UE/ml is considered satisfactory since the final product must be smaller or equal to 10 UE/ml.

STEP 7. Formulations of monovalent vaccines rDEN1A30-1545, rDEN2/4A30(ME)-1495,7163, rDEN3A30/31-7164, and rDEN4A30-7132,7163,8308 and dengue vaccine serotypes 1, 2, 3, 4 (attenuated)

Four dengue monovalent vaccines are formulated, one for each type of dengue virus (rDEN1A30-1545, rDEN2/4A30 (ME)-1495,7163, rDEN3A30/31-7164, and rDEN4A30-7132,7163,8308). The calculations for formulation consist in determining a dilution factor so that the monovalent vaccines according with each serotype are provided in the following amounts: 5.7±0.2, 5.6±0.2, 6.1±0.2 and 5.8±0.2 Log₁₀ PFU/ml for DENV1, DENV2, DENV3, and DENV4, respectively.

12

medium without phenol red concentrate twice, i.e., the medium remains with its original components twice concentrated.

To make the dengue vaccine serotypes 1, 2, 3, 4 (attenuated) formulation, the monovalent 1, 2, 3 and 4 vaccines are mixed in the same ratio of volume. After homogenization of the formulated tetravalent vaccine, the product is subjected to a filtration (membrane with 0.2 µm of porosity) and samples are taken to the flowing quality control tests: Sterility, Bacterial Endotoxin, Viral Titration, pH, and Appearance of the product.

Step 8. Filling, Lyophilization and Sealing of the Tetravalent Dengue Vaccine.

After the tetravalent dengue vaccine formulation, the product is used to fill vials with 3 ml of vaccine. Samples of filled vials are taken for quality control tests (Sterility, Endotoxin Bacterial, Viral Titration, Appearance and pH).

After the filling of the vials they are transported to the lyophilizer and start the freeze-drying process. In this process, the following parameters are established: freezing (-30 to -50° C.), vacuum (20 to 100 µbar), drying from -30 to -50° C. (36 to 40 h), from -5 to -10° C. (18 to 24 h) and 25 to 29° C. (8 to 15 h).

At the end of freeze-drying process, the vials with the lyophilized vaccine are subjected to a sealing process. The final product, dengue vaccine 1, 2, 3, 4 (attenuated), is stored at 2-8° C. Samples of the vaccine lot are tested for Sterility, Bacterial Endotoxin, Viral Titration, Product Appearance before and after reconstitution with the diluent, pH, Residual DNA and Residual Moisture tests.

The product can be denominated dengue vaccine serotypes 1, 2, 3, 4 (attenuated), when following the Brazilian regulations for designation of vaccines.

The product can be reconstituted with 5.0 mL of the specific diluent to this vaccine (mixture of sodium phosphates), which corresponds to 10 doses/0.5 mL/vial. Each dose contains 10^{2.7} to 10^{3.7} PFU/dose of each of dengue virus used in the dengue vaccine 1, 2, 3, 4 (attenuated) formulation. The results of quality control tests obtained from six batches produced in 2014, are shown in table 2.

TABLE 2

Dengue vaccine serotypes 1, 2, 3, 4 (attenuated) lots produced in 2014.

Results of quality control tests									
Lots	Viral titer Log ₁₀ PFU/dose				Bacterial Endotoxin (UE/ml)	PH	Residual DNA (pg/dose)	Residual moisture %	Sterility Product appearance
	DEN1	DEN2	DEN3	DEN4					
01/14	3.0	3.4	3.0	3.2	<0.500	6.9	32.6	1.33	Approved
02/14	2.7	3.1	2.8	3.2	<0.500	6.9	27.2	2.01	Approved
03/14	3.1	3.2	2.9	3.2	<0.500	6.9	32.6	1.99	Approved
04/14	3.2	3.6	3.1	3.6	0.456	6.9	40.8	0.89	Approved
05/14	3.5	3.6	3.0	3.5	1.030	6.9	31.5	0.52	Approved
06/14	3.4	3.5	3.5	3.4	<0.500	6.9	35.1	0.35	Approved

The formula to determine the dilution factor is: antilog of the bulk titer (Log₁₀ PFU/ml) divided by the antilog of viral titer (Log₁₀ PFU/ml) desired for each type of monovalent. The formulations of rDEN1A30-1545, rDEN2/4A30(ME)-1495,7163, rDEN3A30/31-7164, and rDEN4A30-7132,7163,8308 monovalent are made with Leibovitz (L-15)

Values for lot approval: Bacterial endotoxin=10 UE/ml; Viral titration=10^{2.7} to 10^{3.7} PFU/dose; pH=6.8 to 7.2; Residual Cellular DNA≤100 pg/dose; Residual moisture≤3%; Product appearance before the reconstitution: slightly yellowish (homogeneous cake (SYIC) and Product appearance after reconstitution: slightly yellowish clear liquid (SYCL).

US 10,004,795 B2

13

III Diluent for the Reconstitution of Dengue Vaccine 1, 2, 3, 4 (Attenuated)

Composition:

For the preparation of 1,000 mL.

Solution 1 (sodium phosphate monobasic dihydrate, 0.2M)	195 mL
Solution 2 (sodium phosphate dibasic heptahydrate, 0.2M)	05 mL
WFI water qsp	1,000 mL

Presentation: vials or ampoules with 5.0 mL

IV Stability Studies of Dengue Vaccine 1, 2, 3, 4 (Attenuated) Stability Studies at 2-8° C.

The results of the tests carried out in the samples of three batches of dengue vaccine 1, 2, 3, 4 (attenuated) stored at 2-8° C. are shown in tables 3 and 4.

TABLE 3

Results of sterility and physical-chemical tests found in the lots of dengue vaccine 1, 2, 3, 4 (attenuated) stored at 2-8° C.					
Results of Samples					
Vaccine Lots	Months of Storage 2-8° C.	Sterility	pH	Appearance before and after reconstitution	Residual moisture (%)
01/10	12	Approved	7.1	SYEC and SYCL	2.91
02/10	12	Approved	7.1	SYEC and SYCL	2.79
01/11	12	Approved	7.1	SYTC and SYCL	2.48

SYEC: slightly yellowish homogeneous dried cake.
SYCL: slightly yellowish clear liquid.

III Diluent for the Reconstitution of Dengue Vaccine 1, 2, 3, 4 (Attenuated)

Composition:

The analysis of the results of Table 3 indicates that for up to at least one year of storage the titers of dengue virus serotypes 1, 2, 3 and 4 remained satisfactory. After 18 months of storage at 2-8° C., titers of DENV3 and DENV4 fell below the minimum required ($10^{2.7}$ PFU/dose of vaccine).

TABLE 4

Results of dengue virus titers components of dengue vaccine 1, 2, 3, 4 (attenuated) stored at 2-8° C.							
Vaccine		Dengue virus titers (\log_{10} PFU/dose) Months of Storage at 2-8° C.					
Lots	Serotypes	0	3	6	9	12	18
01/10	DEN1	3.1	3.2	3.3	3.3	3.1	3.0
	DEN2	3.1	3.2	3.3	3.3	3.1	3.0
	DEN3	3.2	3.3	3.1	3.1	3.2	2.6
	DEN4	3.3	3.4	3.4	3.4	3.3	2.8
02/10	DEN1	3.1	3.1	3.6	3.3	3.1	3.2
	DEN2	3.2	3.2	3.3	3.3	3.2	3.0
	DEN3	3.2	3.2	3.1	3.1	3.1	2.2
	DEN4	3.2	3.2	3.4	3.4	3.2	2.2
01/11	DEN1	3.1	3.4	3.1	3.1	3.1	3.0
	DEN2	3.2	3.3	3.1	3.0	3.0	3.0

14

TABLE 4-continued

Results of dengue virus titers components of dengue vaccine 1, 2, 3, 4 (attenuated) stored at 2-8° C.							
Vaccine		Dengue virus titers (\log_{10} PFU/dose) Months of Storage at 2-8° C.					
Lots	Serotypes	0	3	6	9	12	18
DENV3	DENV3	3.2	3.1	3.1	3.1	3.0	2.4
	DENV4	3.1	3.1	3.1	3.0	3.0	1.7

REFERENCES

- [1] Bhatt S, Gething P W, Brady O J, Messina J P, Farlow A W, Moyes C I, et al. 2013. The global distribution and burden of dengue. *Nature*; 496:504-507.
 - [2] Brady O J, Gething P W, Bhatt S, Messina J P, Brownstein J S, Hoen A G et al. Refining the global spatial limits of dengue virus transmission by evidence-based consensus. *PLoS Negl Trop Dis*. 2012; 6:e1760. doi:10.1371/journal.pntd.0001760.
 - [3] Ministério da Saúde Brazil. Boletim Epidemiológico. Monitoramento de casos de dengue. Vol. No 11/2015 in <http://portalsaude.gov.br/index.php/situacao>.
 - [4] Ishikawa, T.; Yamanaka, A.; Konishi E. 2014. A review of successful flavivirus vaccines and the problems with those flaviviruses for which vaccines are not yet available. *Vaccine*. 32: 1326-1337.
 - [5] WHO (World Health Organization). Dengue vaccines. In the world wide web internet site "who.int/immunization/research/development/dengue_vaccines/en/" [accessed 30 Apr. 2015].
 - [6] Durbin A P, Karron R A, Sun W, Vaughn D W, Reynolds M J, Perreault J R, Thurnar B, Men R, Lai C J, Elkins W R, Chanock R M, Murphy B R, Whitehead S S. Attenuation and immunogenicity in humans of a live dengue virus type-4 vaccine candidate with a 30 nucleotide deletion in its 3'-untranslated region. *AM. J. Trop. Med. Hyg.* (2001) November 65(5):405-13.
 - [7] Whitehead S S, Falgout H, Hanley K A, Blaney Jr J R Jr, Markoff L, Murphy B R. A live, attenuated dengue virus type 1 vaccine candidate with a 30-nucleotide deletion in the 3' untranslated region is highly attenuated and immunogenic in monkeys. *J. Virol.* (2003) January 77(2): 1653-7.
 - [8] Wiggan O'Neil, Livengood J A, Silengo S J, Kinney R M, Osorio J E, Huang C Y H, Stinchcomb D T. Novel formulations enhance the thermal stability of live-attenuated flavivirus vaccines. *Vaccine* 29 (2011) 7456-7462.
 - [9] Burke C J, Hsu T-A, Volkin D B. Formulation, Stability and Delivery of Live Attenuated Vaccines for Human Use. *Critical Review in Therapeutic Drug Carrier Systems* (1999) 16(1):1-8.
- Having described certain embodiments of the invention, one skilled in the art will appreciate in the appended claims that many modifications and variations of the present invention are possible in light of the above teachings. It is therefore, to be understood that, within the scope of the appended claims and disclosure provided herein, the invention may be practiced otherwise than as specifically described in certain embodiments.

SEQUENCE LISTING

<160> NUMBER OF SEQ ID NOS: 4

<210> SEQ ID NO 1

US 10,004,795 B2

15

16

-continued

```

<211> LENGTH: 10703
<212> TYPE: DNA
<213> ORGANISM: Dengue virus 1
<220> FEATURE:
<221> NAME/KEY: misc_feature
<222> LOCATION: (1)..(7)
<223> OTHER INFORMATION: n is a, c, g, or t

<400> SEQUENCE: 1
nnnnnnnagt ctacgtggac cgacaagaac agtttcgaat cggaaagcttg cttaacgtag 50
ttctaacagt tttttattag agagcagatc tctgatgaac aaccaacgga aaaagacggg 120
tcgaccgtct ttcataatgc tgaacgcgc gagaacctgc gtgtcaactg tttcacagtt 180
ggcgaagaga ttctcaaaag gattgctttc aggcacaagga cccatgaaat tggatgatgc 240
ttttatagca tctctaagat ttctagccat acctccaaca gcagggaattt tggctagatg 300
gggctcattc aagaagaatg gagcgatcaa agtgttacgg ggtttcaaga aagaatcttc 360
aaacatgctg aacataatga acaggaggaa aagatctgtg acctgctccc tcatgctgct 420
gcccacagcc ctggcgcttc atctgaccac ccgaggggga gagccgcaca tgatagttag 480
caagcaggaa agaggaaaat caattttgtt taagacctct gcaggtgtca acatgtgcac 540
cttatttgca atggaatttg gagagttatg tgaggacaca atgacctaca aatgcccccg 600
gatcactgag acggaacccg atgacgttga ctgctggcgc aatgccacgg agacatgggt 660
gacctatgga acatgttctc aaactgggtg acaccgacga gacaaacgtt ccgtcgacct 720
ggcaccacac gtagggttg gtctagaaac aagaacggaa acgtggatgt cctctgaagg 780
cgcttggaad caaatacaaa aagtggagac ctggggtctg agacacccag gattcacggt 840
gatagccctt tttctagcac atgcaatagg aacatccatc acccagaagc ggatcatttt 900
tattttgctg atgctggtaa ctccatccat ggcacatcgg tgcgtgggaa taggcaacag 960
agacttcgtg gaaggactgt caggagctac gtgggtgcat gtggtactgg agcatggagc 1020
ttgcgtcact acctggcnaa aagacnaaac aacctggac attgaactct tgaagcaggc 1080
ggtcacaaac cctgcctgac tgcgcaaac gtgcattgaa gctaaaatat caaacaccac 1140
caccgattcg agatgtccaa cacaaggaga agccacgctg gtggaagaac aggaacagaa 1200
ctttgtgtgt cgaagaacgt tegtggacag aggtggggc aatgggtgtg ggcattatcg 1260
aaaaggttagc ttaataacgt gtgctaagtt taagtgtgtg acaaaactgg aaggaaagat 1320
agtccaatat gaaaacttaa aatattcagt gatagtccac gtaccacctg gagaccagca 1380
ccaagctgga aatgagacca cagaacatgg aacaaactga accataaacac ctcaagctcc 1440
cacgtcggaa atacagctga cagactacgg agctotaaac ttggattgtt caactagaac 1500
agggctagac tttaatgaga tgggtgtgtt gacaaaggaa aaacgatcgt ggcctgtcca 1560
caaaccaatg tttctagact taccactgac ttggacctcg ggggtttcaa catcccaaga 1620
gacttggaat agacaagact tgtgtgtcac atttaagaca gttcatgcaa aaaagcaggc 1680
agtagtcgta ctaggatcac aagaaggagc aatgcaacct gcttgactg gagcgacaga 1740
aatccaaaag ctctggaaga caacaatttc tgcaggacac ctgaaatgca gactaaaaat 1800
ggacaaactg acctcaaaag ggaatgcata tggatgtgc acagggtcat tcaagttaga 1860
gaaggaaagt gctgagaccc agcatggaac tgttctatgt cagggttaaat acgaaggaac 1920
agatgcacca tgcagatccc cttctcgtc ccaagatgag aaggagtaa cccagaatgg 1980
gagattgata acagccaacc ccatagtcat tgacaaagaa aaaccagtca acattgaagc 2040
ggagccacct tttgtgaga gctacattgt ggtaggagca ggtgaaaaag ctttgaaact 2100

```

US 10,004,795 B2

17

18

-continued

aagctgggttc	aggaaagga	gcagtatagg	gaaaatgttt	gaagcaactg	cccgaggagc	2160
acgaaggatg	gcatcctcgg	gagacactgc	atgggaattc	ggttcctatag	gaggggtggt	2220
cacgtctctg	ggaaactga	tacaccagat	ttttgggact	gcgtatggag	ttttgttcag	2280
cggctgtttc	tggaccatga	agataggaa	agggattctg	ctgacatggc	taggattaaa	2340
ctcaaggagc	acgtcccttt	caatgacgtg	tatcgacgtt	ggcatggcca	cactgtacct	2400
aggagctcatg	gttcaggcgg	actcgggctg	tgtatcaca	tggaaaggca	gagaactcaa	2460
atgtgggaagc	ggcatttttg	tcaccaatga	agtcacaccc	tggacagagc	aatataaatt	2520
ccaggccgac	cccccaaga	gactatcagc	ggccattggg	aaggcatggg	aggaggggt	2580
gtgtgggaatt	cgatcagcca	ctgtctcga	gaacatcatg	tggaaagcaa	tatcaaatga	2640
attaaaccac	attctacttg	aaaatgacat	gaaatttaca	gtggtcgtag	gagacgttag	2700
tggaaacttg	gcccaggga	agaaaatgat	taggcatcaa	cccatggaa	acaaatactc	2760
gtggaaaagc	tgggaaaag	ccaaaatcat	aggagcagat	gtacagaata	ccaccttcac	2820
cctcgacggc	ccaaacaccc	cagaatgcgc	tgataaccaa	agagcatgga	acatttggga	2880
agttgaagac	tatggatttg	gaattttcac	gacaaacata	tgggtgaaat	tgcgtgactc	2940
ctacactcaa	gtgtgtgacc	acgggttaac	gtcagctgac	atcaaggata	gcaaaagcag	3000
ccatgctgac	atgggggtact	ggatagaaag	tgaaaagaac	gagacttggg	agtgtggcaag	3060
agcctccctc	atagaagctc	agacatgcac	ctggcccaaa	ccccccactc	tatggagcga	3120
tggagctctg	gaaagtgcga	tgataatccc	aaagatatat	ggaggaccaa	tatctcagca	3180
caactccagc	ccagatattc	tcacacaaac	agcaggggcc	tggcacttgg	gcaagctaga	3240
actagatttt	gatttatctg	agggtacccc	tgttggtgtg	gatgaacatt	gtggaattcg	3300
aggaccatct	cttagaacca	caacagtcac	aggaaagaca	atccatgaat	ggtgctgtag	3360
atcttgccag	ctacccccc	tacgtttcaa	agggaagaa	gggtgctggt	acggcatggg	3420
aatcagacca	gtcaaggaga	aggaagagaa	ctagtttaag	tcaatggtct	ctgcagggtc	3480
aggagaagtg	gacagttttt	cactaggact	gctatgcata	tcaataatga	tcaagagagt	3540
aatgagatcc	agatggagca	gaaaaatgct	gatgactgga	acattggctg	tgttcctcct	3600
ctccacaaag	ggacaattga	catggaatga	tctgacagg	ctatgtatca	tgggtggagc	3660
caacgcttca	gacaagatgg	ggatgggaac	aacgtacctc	gctttgatgg	ccactttcag	3720
aatgagacca	atgttcgcag	tggggtact	gttcgcaga	ttaacatcta	gagaagttct	3780
tcttcttaca	gttggaattga	gtctggtggc	atctgtagaa	ctaccaaat	ccttagagga	3840
gttaggggat	ggactttgca	tgggcacat	gatgttgaaa	ttactgactg	attttcagtc	3900
acatcagcta	tgggctacct	tgctgtcttt	aacattttgc	aaaaaacatt	tttcattgca	3960
ctatgctagg	aagacaatgg	ctatgatact	gtcaattgta	tctctcttcc	ctttatgcct	4020
gtccacgact	tctcaaaaa	caacatggct	tcgggtgttg	ctaggatctc	ttggatgcac	4080
accactaacc	atgtttctta	taacagaaaa	caaatctgg	ggaaggaaaa	gtggcctctc	4140
caatgaaggc	attcatggctg	ttggaatagc	cagcatcttc	ctaagttcac	ttctcaagaa	4200
tgtatgtcca	ctagctggcc	cactaatagc	tggaggcatg	ctaatagcac	gttatgtcat	4260
atctggaaag	tgggctgatt	tatcactgga	gaagctggct	gaggtctctc	gggaagagga	4320
agcagaacac	tctggtgcct	caacacacat	actagtggag	gtccagatg	atggaaccat	4380
gaaaataaag	gatgaagaga	gagatgacac	actcacatt	ctctcaag	caactctgct	4440

US 10,004,795 B2

19

20

-continued

agcaatctca	gggggtatacc	caatgtcaat	acgggcgacc	ctctttgtgt	ggtatctttg	4500
gcagaaaaag	aaacagagat	caggagtgt	atgggaacac	cccagccctc	cagaagtggg	4550
aagagcagtc	cttgatgatg	gcattttatg	aattctccaa	agaggattgt	tgggcaggtc	4620
tcaagctggga	gtaggagttt	ttcaagaaag	cgtgttccac	acaatgtggc	acgtcaccag	4690
gggagctgtc	ctcatgtacc	aaggggaagag	actgggaacca	agttggggcca	gtgtcaaaaa	4740
agacttgatc	tcatatggag	gaggttggag	gtttcaagga	tcttgggaacg	cgggagagaa	4800
agtgcaggtg	attgctgttg	aaccggggaa	gaaccccaaa	aatgtacaga	cagcccgagg	4860
taccttcagg	acccctgaag	gcgaagttag	agccatagct	ctagacttta	aaccgggcac	4920
atctggatct	cctatcgtga	acagagaggg	aaaaatagta	ggtctttatg	gaatcggagt	4980
ggtgacaaac	agtggtacct	acgtcagtgc	catagctcaa	gctaaagcat	cacaagaagg	5040
gcctctacca	gagattgagg	acgaggtgtt	taggaaaaga	aacttaacaa	taatggacct	5100
acacccaggg	tgggaaaaaa	caagaagata	ccttcacagc	atagtcctgt	aggccataaa	5160
aagaaagctg	cgcacgctag	tcttagctcc	cacaagagtt	gtcgtttctg	aaatggcaga	5220
ggcgctcaag	ggatgcacca	taaggatcca	gacaacagca	gtgaagagtg	aacacacggg	5280
aaaggagata	gttgacctta	tgtgtcagcg	cactttcact	atgcgtctcc	tgtctctctg	5340
gagagtctcc	aattataata	tgattatcat	ggatgaagca	catttcacccg	atccagccag	5400
cttagcagcc	agaggggata	tctcaacccg	agtgggtatg	ggtgaagcag	ctgcgatttt	5460
catgacagcc	actccccccg	gatcggtaga	ggcctttcca	cagagcaatg	cagttatcca	5520
agatgagagg	agagacattc	ctgaagagtc	atggaaacta	ggctatgact	ggatcactga	5580
tttcccagggt	aaaaacagtct	ggtttgttcc	aagcatcaaa	tcaggaaatg	acattgccaa	5640
ctgtttaaag	aagaaatggga	aacgggtggt	ccaattgagc	agaaaaactt	ttgacactga	5700
gtaccagaaa	acaaaaataa	acgaotggga	ctatgtttgt	acaacagaca	tatccgaat	5760
gggagcaaac	ttccagagccg	acagggtaat	agaccggagg	cggtgccctga	aaccggtaat	5820
actaaaagat	ggcccagagc	gtgtcattct	agccggaccg	atgccagtga	ctgtggctag	5880
cgcgcgccag	aggagaggaa	gaattgggaag	gaacccaaat	aagggaaggcg	atcagtatat	5940
ttacatggga	cagcctctaa	aaaatgatga	ggacccagcc	cattgggacag	aagcaaaaat	6000
gctccttgac	aacataaaca	caccagaagg	gattatccca	gcctcttttg	agccggagag	6060
agaaaaagagt	gcagcaatag	acggggaaata	cagactacgg	ggtgaagcga	ggaaaacggt	6120
cgtgagagtc	atgagaagag	gagatctacc	tgtctggcta	tctacaaaag	ttgcctcaga	6180
aggcttccag	tactccgaca	gaagggtggt	ctttgatggg	gaagggaaca	accaggtggt	6240
ggagggagac	atggacgtgg	agatctggac	aaaagaaagg	gaaagaaaga	aactacgacc	6300
cgcctggctg	gatgccagaa	catactctga	cccactggct	ctgcgcgaat	tcaaaagagtt	6360
cgcagcaggg	agaagaagcg	tctcaggtga	cctaactatta	gaaataggga	aacttccaca	6420
acatttaacg	caaaaggccc	agaaogcctt	ggacaactcg	gttatgttgc	acaactctga	6480
acaagaggga	aaagccctata	gacacgccat	ggagaactta	ccagatccca	tagaaacgct	6540
aactgcctca	gcctcgatag	ctgtgcagac	tgggtggagt	acgttgttcc	tctctaccag	6600
aaagggtcta	ggaaaaacat	ccattggcct	actctggctg	attgcctcaa	gtgcactggt	6660
atggatggcc	agtgtggaac	cccattggat	agcggctctc	atcactactgg	agttctttct	6720
gatgggtgtg	cttattccag	agccggacag	acagugcact	ccacaagaca	accagctagc	6780
atacgtggtg	ataggctctg	tattcatgat	attgacagtg	gcagccaatg	agatgggatt	6840

US 10,004,795 B2

21

22

-continued

actgganacc	acaaagaaag	acctggggat	tggtcatgca	gctgctgaaa	accaccatca	6900
tgctgcaatg	ctggagctag	acctacatcc	agcttcagcc	tggaetctct	acgcagtggo	6960
cacaacaatt	atcactccca	tgatgagaca	cacaattgaa	aacacaacgg	caaatatttc	7020
cctgacagct	attgcaaaac	aggcagctat	attgatggga	cttgacaagg	gatggccaat	7080
atcaaagatg	gacataggag	ttccacttct	cgcttgggg	tgctattctc	aggtgaaccc	7140
gctgacgctg	acagcggcgg	tatttatgct	agtggctcat	tatgccataa	ttggaccocg	7200
actgcaagca	aaagctacta	gagaagctca	aaaaggaca	gcagccggaa	taatgaaaaa	7260
cccaactgtc	gaagggatcg	ttgcaataga	tttggacctb	gtggtttacg	atgcaaaact	7320
tgaaaaacag	ctaggccaaa	taattgtgtt	gatactttgc	acatcacaga	tcctctcgat	7380
goggaacaca	tgggccttgc	gtgaatccat	cacactagcc	actggacctc	tgaccacgct	7440
ttgggaggga	ctccagggaa	aattctggaa	caccacgata	gcggtgtcca	tggaacaact	7500
ttttaggggg	agctatctag	caggagcagg	tctggccttt	tcattaatga	aatctctagg	7560
aggaggtagg	agaggctcgg	gagcccaagg	ggaaactctg	ggagaaaaat	ggaaaaagaca	7620
gctaaaccaa	ttgagcaagt	cagaattcaa	cacttacaaa	aggagtggga	ttatagaggt	7680
ggatagatct	gaagccaaag	aggggttaaa	angaggagaa	acgactaaac	acgcagctgc	7740
gagagggaac	gccaaactga	ggtggtttgt	ggagaggaac	cttgtgaaac	cagaagggaa	7800
agctacagaa	ctgggtcttg	gaagaggctg	ctggctcctc	tattggctcg	ggctggaagaa	7860
agctcacagaa	gtgaaaggat	acacgaagg	aggacctgga	catgaggaac	caatcccaat	7920
ggcaactctat	ggatggaaac	tgttaaaagt	atactccggg	aaagatgtat	tcctttacac	7980
acctgagaaa	tgtagacccc	tcttggtgta	tattggtagg	tcctctcgga	acctaacatb	8040
agaagaagga	agaacgttac	gtgttctaaa	gatggtagaa	ccatggctca	gaggaaacca	8100
atthtgcata	aaaattctaa	atccctatat	gcggagtgtg	gtagaacttt	tggaacaaat	8160
gcaaaagaaa	catggaggaa	tgctagtgcg	aaatccactc	tcaagaaact	ccactcatga	8220
aatgtactgg	gtttcatgtg	gaacaggaaa	cattgtgtca	gcagttaaca	tgacatctag	8280
aatgctgcta	aatcgattca	caatggctca	caggaaagca	acatatgaaa	gagacgtgga	8340
cttaggcgct	ggaaacaagac	atgtggcagt	agaaccagag	gtggccaacc	tagatataat	8400
tgccagaggg	atagagaata	taaaaaatga	acacaaatca	acatggcatt	atgatgagga	8460
caatccctac	aaaacatggg	cctatcatgg	atcatatgag	gtcaagccat	caggatcagc	8520
ctcatccatg	gtcaatgggtg	tggtgagact	gctaaccaaa	ccatgggatg	tcattcccat	8580
ggtcacacaa	atagccatga	ctgacacccac	acccctttgga	caacagaggg	tgttttaaga	8640
gaaagtctgc	acgcgtacac	caaaagcgaa	acgaggcaca	gcacaaatta	tggaggtgac	8700
agocaggctgg	ttatgggggt	ttctctctag	aaacaaaaaa	cccagaatct	gcacaagaga	8760
ggagtccaca	agaaaagtca	ggtcaaaagc	agctatttga	gcagtgttcc	ttgatgaaa	8820
tcaatggaac	tcagcaaaag	aggcagtggg	agatgaacgg	ttctggggacc	ttgtgcacag	8880
agagaggggag	ctccataaac	aaggaaaatg	tggcactgtc	gtctataaca	tgtggggaaa	8940
gagagagaaa	aaattaggag	agttcggaaa	ggcaaaagga	agtcgcgcac	tatgggtacat	9000
gtggttggga	gcgcgttttt	tagagtttga	agcccttggg	ttcatgaatg	aagatcactg	9060
gttcagcaga	gagaattcac	tcagtggagt	ggaaaggagaa	ggactccaca	aaattggata	9120
catactcaga	gacatatcaa	agattccagg	gggaatatg	tatgcagatg	acacagccgg	9180

US 10,004,795 B2

23

24

-continued

atgggacaca	agaataacag	aggatgatct	tcagaatgag	gccaaaatca	ctgacatcat	9240
ggaaacctga	catgcccctat	tggccacgtc	aatctttaag	ctaacctacc	aaaacaaggt	9300
agtaagggtg	cagagaccag	cgaaaaatgg	aaccgtgatg	gatgtcatat	ccagacgtga	9360
ccagagagga	agtggacagg	ttggaaacct	tggcttaaac	accttcacca	acatggaggg	9420
ccaaactaata	agacaaatgg	agtctgaagg	aatcttttca	cccagcgaaat	tggaaacccc	9480
aaatctagcc	gaagagagtc	tcgaactggt	gaaaaaacat	ggcaccgaga	ggctgaaaaa	9540
aatggcaatc	agtggagatg	actgtgtggt	gaaaccaatt	gatgacagat	ttgcaacagc	9600
cttaacagct	ttgaatgaca	tgggaagggt	aagaaaagac	atactcgcaat	gggaaccttc	9660
aaaaggatgg	aatgattggc	aacaagtgc	tttctgttca	caccatttcc	accagctgat	9720
tatgaaggat	gggagggaga	tagtggtgcc	atgcgcgaac	caagatgaac	ttgtaggtag	9780
ggccagagta	tcacaaggcg	ccggatggag	cttgagagaa	actgcattgc	taggcaagtc	9840
atagcgaaca	atgtggagc	tgatgtactc	ccacaggaga	gaattgagat	tagecgttaa	9900
tgtatcttgt	tcagccgttc	cagttgattg	ggtcccaacc	agccgtacca	ccgtgtcgat	9960
ccatgcctac	catcaatgga	tgacaacaga	agacatgttg	tcagtgtgga	atagggtttg	10020
gataaggaga	aaacctatga	tggaggacaa	gactcatgtg	tcagattggg	aagacgttcc	10080
atacctagga	aaaagggaag	atcaatggtg	tggatcccta	ataggcttaa	cagcacgagc	10140
cccttggggc	acccacatcc	aagtggccat	aaaccaagtg	agaaggctca	ttgggaatga	10200
gaattatcta	gaattcatga	catcaatgaa	gagattcaaa	aacgagaagt	atcccgagg	10260
ggcactctgg	caagcccaat	cattccaaaa	ataaaggaaa	ataaaaatc	aaacaaggca	10320
agaagtcagg	ccggattaag	ccatagcaac	gtaagagcta	tgtgtcctgt	gagcccccgc	10380
caaggacgta	aaatgaagtc	agcccgaaag	ccacggttcg	agcaagccgt	gctgcctcta	10440
gtcccatcgt	ggggatgtaa	aaaccgggga	ggctgcaaac	catggaagct	gtacgcattg	10500
ggtagcagac	tagtggttag	aggagacccc	tcaccaagca	caacgcagca	gcggggcccc	10560
agactagagg	ttagaggaga	ccccccgac	aacacacaa	agcatattga	cgtctgggga	10620
gaccagagat	cctgcttgtc	ctacagcacc	attccaggca	cagaacgcca	gaaaatggaa	10680
tgggtctggt	gaataaacag	gtt				10703
<210> SEQ ID NO 2 <211> LENGTH: 10618 <212> TYPE: DNA <213> ORGANISM: Dengue virus 2 <220> FEATURE: <221> NAME/KEY: misc_feature <222> LOCATION: (1)..(23) <223> OTHER INFORMATION: n is a, c, g, or t <220> FEATURE: <221> NAME/KEY: misc_feature <222> LOCATION: (10580)..(10618) <223> OTHER INFORMATION: n is a, c, g, or t <400> SEQUENCE: 2						
nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnncaaggac	agtcacaaat	cggaagcttg	ctcaaacacg	60
ctcaaacacg	ctgtctgaat	agagagcaga	ctctctggaa	aatgaaccaa	cgaaaaaagg	120
tgggttagacc	acctttcaat	atgctgaaac	gcgagagaaa	ccgcgtatca	acccctcaag	180
ggctggtgaa	gagattctca	acgggacttt	tttctgggaa	aggaccctta	cggatggtgc	240
tagcatctat	cacgtttttg	cgagtccttt	ccatcccaac	aacagcaggg	attctgaaga	300
gatgggggaca	gtgaagaaa	aataaggcca	tcaagatact	gattggattc	aggaaaggaga	360

US 10,004,795 B2

25

26

-continued

tcggccgcct	gctgaacatc	ttgaacggga	gaaaaaggtc	tcgaggcctg	atcattatgc	420
tgattccaac	agtgatggcg	ttccatttaa	ccacacgtaa	cggagaacca	cacatgatcg	480
tcagtagaca	agagaaaggg	aaaagtcttc	tgtttaaaac	agaggatggc	gtgaacatgt	540
gtacccctcat	ggccatggac	cttgggtgaat	tgtgtgaaga	tacaatcacg	tacaagtgtc	600
ctcttctcag	gcagaatgaa	ccagaagaca	tagattgttg	gtgcaactct	acgtccacat	660
gggtaaactta	tgggacgtgt	accaccaacg	gagAACacag	aagagaaaaa	agatcagttg	720
cactcggtcc	acatgtggga	atgggactgg	agacacgaac	tgaacatggg	atgtcatcag	780
aaggggcctg	gaaaatgccc	cagagaattg	aaacttgga	cttgagacat	ccaggcttta	840
ccatcaatggc	agcaatcctg	gcatacacca	taggAACgac	acatttccaa	agagccctga	900
ttttcatctt	actgacagct	gtcgctctct	caatgacaat	gcgttgata	ggaatataaa	960
atagagactt	tgtgaaaggg	gtttcaggag	gaagctgggt	tgcatagtc	ttagaacatg	1020
gaagctgtgt	gacgacgatg	gcataaaaca	aacaaacatt	ggattttgaa	ctgataaaaa	1080
cagaagccaa	acaactctgc	actctaagga	agtactgtat	agaggcaaa	ctgaccacaa	1140
caacaacaga	atctcgtctg	ccaacacaag	gagAACctag	ccataatgaa	gagcaggaga	1200
aaagggtctgt	ctgcaaacac	ccactgggtg	acagaggatg	gggaactgga	tgtggatttat	1260
ttggaaaagg	aggcatttgt	acctgtgcta	tgttcacatg	caaaaagAAC	atggaaggaa	1320
aagtcgtgca	accagaaaac	ctggaaataca	ccactgtgat	aacacctaac	tcagggggaag	1380
agcactcagt	cggaaatgac	ataggaaaaa	atggcaaggga	aatcaaaata	acaccacaga	1440
gttccactac	agaaagcagag	ttgaacaggct	atgggaactgt	cacgatggaa	tgtttctcga	1500
gaacgggccc	cgaacttcaat	gagatgggtgt	tgttgcaaat	ggaaataaaa	gcttggctgg	1560
tgcacaggca	atggttccta	gaactgcccgt	tgcacatggc	gcccggagcg	gacacacaag	1620
gatacaattg	gatacagaaa	gagacattgg	tcactttcaa	aaatcccat	gcgaagaaac	1680
aggatgttgt	tgttttggga	tcacaagaag	gggcacatgca	cacagcactc	acaggggcca	1740
cagaatccca	gatgtcatca	ggaacttac	tgttcacagg	acatctcaag	tgcaggctga	1800
ggatggacaa	actacagctc	aaagggaatgt	catactctat	gtgcacagga	aagtttaaa	1860
ttgtgaaggga	aatagcagaa	acacaacatg	gaacaatagt	tatcagagta	caatatgaag	1920
gggacgggtc	tcacatgaag	atcccttttg	agataatgga	tttggaaaaa	agacatgttt	1980
taggtcgccct	gattacagtc	aaaccaatcg	taacagaaaa	agatagccca	gtcaacatag	2040
aagcagaacc	tcacattcga	gacagctaca	tcactatagg	agtagagccc	ggacaattga	2100
agctcaactg	gtttaagaaa	ggaagttcta	tcggcccaat	gtttgagaca	acaaatgagg	2160
gagcgaagg	aatggccatt	ttaggtgaca	cagcttggga	ttttggatcc	ctgggaggag	2220
tgtttacatc	tataggaaa	gctctccacc	aagttttcgg	agcaatctat	ggggctgccc	2280
tcagtggggc	ctcatggact	atgaaaatcc	tcataaggagt	cattatcaca	tggataggaa	2340
tgaactcgag	gaacacttca	atggotatga	cgtgcacatg	tgttggagga	ataactctgt	2400
ctccgggctt	cacagctcaa	gcagacatgg	gttgtgtggc	gtcatggagt	gggaagaat	2460
tgaagtgtgg	aagcgggaat	tttgtgtgtg	acaaagtgcA	cacttggaca	gaacagtaca	2520
aatttcaacc	agagtcccca	gcgagactag	cgtctgcaat	attaatgcc	cacaadgatg	2580
gggtctgtgg	aattagatca	acacagaggc	tggaaaatgt	catgtggaag	caataacca	2640
acgagctaaa	ctatgttctc	tgggaaggag	gacatgacct	cactgtagtg	gctggggatg	2700

US 10,004,795 B2

27

28

-continued

tgaagggggt	gttgaccaaa	ggaagagag	caotcacaco	cccagtgagt	gacttgaaat	2760
attcatggaa	gacatgggga	aaagcaaaaa	tcttcaoooo	agaagcaaga	aatagcacat	2820
ttttaataga	cggaccagac	acctctgaat	gccccaatga	acgaagagca	tggaaactct	2880
ttgagggtga	agactatgga	tttggcatgt	tcacgaccaa	catatggatg	aaattccgag	2940
aagggaagtc	agaaagtgtg	gaccacaggt	taactgtcag	tgaattttaa	gacagaaaag	3000
ctgtgcattg	tgacatgggt	tattggatag	agagctcaaa	aaaccagacc	tggcagatag	3060
agaaagcctc	tcttattgaa	gtgaaaacat	gtctgtggcc	caagaccac	acactgtgga	3120
gcaatggagc	gctggaaaag	cagatgtcca	ttccaaaatc	atatgcgggc	ccctttttcc	3180
agcacaatta	cggccagggt	tatgocacg	aaacgtggg	cccatggcac	ttaggcaaat	3240
tagagataga	ctttggagaa	tgccccgga	caacagtac	aattcaggag	gattgtgacc	3300
atagaggccc	atctttgagg	accaaccctg	catctggaaa	actagtcaag	caatggtgct	3360
gcgcgtctg	caagatgctc	cccttaaggt	tcttgggaga	agatgggtgc	tggatgggga	3420
tggagattag	gccccttgag	gaaaaagaag	agaacatggt	caaatcacag	gtgacggccg	3480
gacagggcac	atcagaaact	tttttatagg	gtctgtgtgt	cctgaccttg	tttgtggaaag	3540
aatgtctggg	gagaaaggtc	actaggaaac	acatgatatt	agttgtgggt	atcaactctt	3600
gtgtctatcat	ccctggaggc	ctcacatgga	tggacttact	acgagccctc	atcatgttgg	3660
gggacacccat	gtctgttaga	ataggaggac	agatccacct	agccatcatg	gcagtgttca	3720
agatgtcacc	aggatacgtg	ctgggtgtgt	ttttaaggaa	actcaactca	agagagacag	3780
cactaatggc	aataggaaatg	gccatgacaa	cgggtgttct	aattccacat	gaccttatgg	3840
aaetctattga	tgggaatata	ctgggaactaa	ttttgttaaa	aatagttaaa	cagtttgaca	3900
acacccaaagt	gggaaccccta	gtctctttct	tgactttcat	aagatcaaca	atgccattgg	3960
tcatggcttg	gaggaccatt	atggctgtgt	tgtttgtggg	cacactcatt	cctttgtgca	4020
ggacaagctg	tcttcaaaaa	cagtctcatt	gggtagaaat	aacagacatc	atcttaggag	4080
cccaagctct	gcccgtgtac	ctaagtactc	ttatgaaagg	agcctcaaga	agatcttggc	4140
ctcttaacga	gggcataatg	gctgtgggtc	tgggttagct	cttaggaagg	gctcttttaa	4200
agaaatgatg	cccttttagct	ggcccaatgg	tggcaggagg	cttacttctg	gcggtttacg	4260
tgatgagtgg	tagctcagca	gatctgtcac	tagagaaggc	cggccaacgtg	cagtgggagc	4320
aaatggcaga	cataacaggc	tcaagcccaa	tcatagaagt	gaagcaggat	gaagatggct	4380
ctttctccat	acgggacgtc	gaggaaacca	atatgataac	ccctttgggtg	aaactggcac	4440
tgtataacagt	gtcagggtct	tacccttggg	caattccagt	cacaatgacc	ttatgggtaca	4500
tgtggcaagt	gaaaacacaa	agatcaggag	ccctgtggga	cgtccctcca	cccgtggcca	4560
ctaaaaaagc	cgcactgtct	gaaggagctg	acaggatcat	gcaaaagagg	ttattcggga	4620
aaactcaggt	tggagtaggg	atacacatgg	aagggtgtat	tcacacaatg	tggcatgtaa	4680
caagaggatc	agtgatctgc	caagagaatg	ggagattgga	gccaatcttg	gtgacgtcca	4740
ggaacgacac	gacatcacac	ggcgggggac	ggagggtctg	agacaacagg	gacaagaag	4800
aagacgttca	ggcctcggcc	atagaacacg	gaaaaaatcc	taaacatgtc	caaacgaac	4860
ctggcctttt	caagacccca	actggagaaa	ttggagcagt	aacattagat	ttcaaacccc	4920
gaacgtctgg	ttctcccatc	atcaacagga	aaggaaaagt	catcggaact	tatggaaatg	4980
gagtagttac	caaatcaggt	gattacgtca	gtgcataaac	gcaagccgaa	agaattggag	5040
agccagatta	tgaagtggat	gaggacattt	ttcgaaagaa	aagattaact	ataatggact	5100

US 10,004,795 B2

29

30

-continued

tacccccgg	agctggnaag	acaaaaagaa	ttcttccatc	aatagtgaga	gaagcctaa	5160
aaaggagggt	acgaactttg	atcttagctc	ccacggaggt	ggtggcggtc	gagatggag	5220
aggccctacg	tggactgcca	atccgttata	agaccccgag	tgtgaaatca	gaacacacag	5280
gaagagagat	tgtagacctc	atgtgtcatg	caacottcac	aacaagactt	tgtcatcaa	5340
ccagggttcc	aaattacaac	cttatagtga	tggatgaagc	acatttcacc	gatccttcta	5400
gtgtcgcggt	tagaggatcc	atctcgacaa	gggtggaaat	gggagaggca	gcagcatctc	5460
tcattgacgc	aacccctccc	ggagcgacag	atccctttcc	ccagagcaac	agcccaatag	5520
aagacatcga	gagggaattt	ccggaagggt	catggaaacg	agggttcgac	tggataacag	5580
actaccaagg	gaaaactgtg	tggtttgttc	ccagcataaa	agctggaaat	gacattgcaa	5640
attgtctgag	aaagtccgga	aagaaagtta	tcacgttgag	taggaaaacc	tttgatacag	5700
agtatcctaa	aacgaactcc	acggactggg	actttgtggt	cactacagac	atatctgaaa	5760
tggggcccaa	ttttagagcc	gggagagtga	tagacccatg	aagatgcctc	aagccagtta	5820
tcctaccaga	cggtccagag	agagtcattt	tagtaggtcc	tattccagtg	actccagcaa	5880
gcgtgtctca	gagaagaggg	cgaataggaa	ggaacccagc	acaagaagac	gaccaatcag	5940
ctttctccgg	agacccacta	aaaaatgatg	aagatcctgc	ccactggaca	gaagcaaaag	6000
tgtgtcttga	caatatctac	accccgagaag	ggatcattcc	aacattgttt	ggtccggaaa	6060
gggaaaaaac	ccaaagccat	gatggagagt	ctcgctccag	aggggacaaa	aggaaagactt	6120
ttgtgggaat	aatgaggaga	ggagaccctc	cggtgtggct	gagctataag	gtagcttctg	6180
ctgtgctctt	ttacaaagat	cggaatttgt	gttccacagg	ggaaagaaat	aacaaatttt	6240
tggaaagaaa	catggagggt	gaaatttggg	ctagagaggg	agaaagaaa	aagctaaagg	6300
caagatggtt	agatgcacgt	gtatacgtg	accccatggg	tttgaaggat	ttcaaggagt	6360
ttgtccagtg	aaggaaaggt	ataactctcg	acatctcaac	agagattgac	agtttgccaa	6420
cttacccttc	ctctagggac	aagctcgccc	ttgataacat	agtcattgct	cacacaacag	6480
aaagaggagg	gagggcctat	caacacgcgc	tgaacgaact	tcggagtgca	ctggaaacac	6540
tcattgctgt	agctttacta	ggtgtatga	cagcaggcat	cttctgtgtt	ttctgcaag	6600
ggaaaggaaat	agggaaattg	tcaatgggtt	tgataacocat	tgcggtggtc	agtggtctgc	6660
tcctgggtagc	agaaattcaa	cccagtgga	tagcggctcc	aatacatact	gagttttttc	6720
tcattggtact	gttgatacgg	gaaccagaaa	aacaaaggac	cccacaagac	aatcaattga	6780
tcactgtcat	attgaccatt	ctacccatca	ttggtctaat	agcagccaac	gagatggggc	6840
tgattgaaaa	aacaaaaaac	gatttttggt	tttaccaggt	aaaaacagaa	accaccatcc	6900
togatgtggg	cttgagacca	gcttcagcat	ggacgtctca	tgcagtagcc	accacaattc	6960
tgaactccat	gctgagacac	accatagaaa	acacgtgggc	caacctatct	ctagcagcca	7020
ttgcacaaca	ggcagccgtc	ctaattgggg	ttggaaaagg	atggccgctc	cacagaattg	7080
acctcggtgt	gcgctgttta	gcaatgggat	gctattctca	agtgaaacca	acaaccttga	7140
cagcatccct	agcatgctt	ctgtgcact	atgaataact	aggcccaagg	ttcgaggcaa	7200
aagccacaaag	agaggcccg	aaaaggacag	ctgctgggat	catgaaaaat	cccacagtgg	7260
acgggatcac	agtaatatg	ctagaaccaa	tatctatga	cccaaatctt	gaaaagcaat	7320
tagggcagggt	catgatacta	gttttgtgtg	ctggacaact	actcttgatg	agaacaacat	7380
gggtcttctg	tgaagtcttg	actttggcca	caggacaaat	cttgaccttg	tggagggcca	7440

US 10,004,795 B2

31

32

-continued

acccgggaag	gttttggaac	acgaaccatg	ccgtatccac	cgccaacatt	ttcaggggaa	7500
gttactctggc	gggagctgga	ctggcttttt	cactcataaa	gaatgcacaa	acccttagga	7550
ggggaaactgg	gaccacaggga	gagacactgg	gagagaaagt	gaagagacag	ctaaactcat	7620
tagacagaaa	agagtttgaa	gagtataaaa	gaagtggaa	actagaagt	gacaggactg	7690
aagccaaagt	tgccttgaaa	gatgggtota	aaatcaagca	tgcagtatca	agagggtcca	7740
gtaagatcag	atggatttgt	gagagaggga	tggtaaaagc	aaaagggaag	gttgtagatc	7800
ttggtctctgg	gagagaggga	tgggtttatt	acatggcgac	actcaagaac	gtgactgaag	7860
tgaagggtga	tacaaaaagg	ggtccaggac	atgaagaacc	gattcccatg	gtcacttatg	7920
gttggaattt	ggtaaaactc	cattcagggg	ttgactgttt	ctacaaaccc	acagagcaag	7980
tggacacctc	gctctgtgat	attggggagt	cattctctaa	tccaaataa	gaggaaaggaa	8040
gaacattaa	agttttgaag	atggtggagc	catggctctc	ttcaaaacct	gaattctgca	8100
tcaaaagctc	caacccctac	atgcacaacg	tcacagaaga	gctggagaaa	ctgcagagaa	8160
aacatggtcg	gaaccttgtc	agatgcccgc	tgtccaggaa	ctccaccat	gagatgtatt	8220
gggtgtcagg	agctgtggga	aacattgtga	gctctgtgaa	cacaacatca	aagatgttgt	8280
tgaacagggt	cacaacaagg	cataggaaac	ccacttatga	gaaggacgta	gatcttgggg	8340
cagggaacgag	aagtgtcttc	actgaaacgg	aaaaaccaga	catgacaatc	attggggagaa	8400
ggcttcagcg	attgcaagaa	gagcacaaag	aaacctggca	ttatgatcag	gaaaaaccat	8460
acagaacctg	ggcgtatcat	ggaagctatg	aagctccttc	gacaggctct	gcctctcca	8520
tggtagcccg	ggtagtaaaa	ctgctaaaca	aaacctggga	tgtgattcca	atggtgactc	8580
agttagccct	gacagataga	accctttttg	gggaacaaag	agtgttcaaa	gagaaggctg	8640
ataccagaac	accacaacca	aaacctggta	cacgaatggc	tatgaccacg	acagccaatt	8700
ggctgtgggc	cctccttggg	aagaagaaaa	atccagactc	gtgcacaagg	gaagagtcca	8760
tctcaaaagt	tagatcaaac	gcagccatag	gcgcagctct	tcaggaaaga	cagggatgga	8820
catcagcccg	tgaagctgtg	aatgacagcc	ggttttggga	actggttgac	aaagaagggg	8880
cctacacca	gggaaggaaa	tgtgaatcgt	gtgtctataa	catgatggga	aaacgtgaga	8940
aaaagttagg	agagtttggc	agagccagg	gaagccgagg	aactcggtac	atgtggctgg	9000
gagctcggtt	tctggaattt	gaagccctgg	gttttttgaa	tgaagatcac	tggtttggca	9060
gagaaaattc	atggagtgga	gtggaagggg	aaggtctgca	cagattggga	tatattctgg	9120
aggagataga	caagaaggat	ggagacctaa	tgtatgctga	tgaacacaga	ggctgggaca	9180
caagaatcac	tgaagatgac	cttcaaaatg	aggaaactgat	cacggaaacag	atggctcccc	9240
accacaagat	cctagccaaa	gcatttttca	aaactaacctc	tcaaaacaaa	gtggtgaaag	9300
tctcagagcc	cacacccggg	ggaggggtga	tggatatcat	atccaggaaa	gaccaaaagag	9360
gtagtggaca	agttgggaaca	tatggtttga	acacattcac	caacatggaa	gttcaactca	9420
tccgccaaat	ggaagctgaa	ggagtcacac	cacaagatga	catgcagaac	ccaaaagggt	9480
tgaagaagag	agctgagaaa	tggctgaag	agctgtggct	cgacaggcta	aagaggatgg	9540
caactcagctg	agacgatcgc	gtggctgaag	ccatagatga	gagggtctggc	actccctccc	9600
tcttcttgaa	cgacatggga	aaggtgaagg	aagacattcc	gcagtgggaa	ccatctaaag	9660
gatggaaaaa	ctggcaagag	gttccttttt	gtcccccaca	ctttcacaag	atcttttatga	9720
aggatggccg	ctcactagtt	gttccatgta	gaaaccagga	tgaactgata	gggagagcca	9780
gaatctcgca	gggagctgga	tggagcttaa	gagaaacagc	ctgcctgggc	aaagcttacc	9840

US 10,004,795 B2

33

34

-continued

```

cccagatgtg gtgccttatg tacttccccc gaagggatct gcgtttagcc tccatggccc 9900
tatgtctcagc agttccaaag gaatgggttc caacaagcag aacaaacatgg tcaatccacg 9960
ctcatcaccg gtggatgacc actgaagata tgctcaaatg gtggaacaga gtgtggatag 10020
aagacaaacc taatatgact gacaagaact cagtcacatc gtgggaagat ataccottacc 10080
tagggaaaag agaggatttg tgggtgtgat ccttgattgg actttcttcc agagccacct 10140
gggcgaagaa cattcacacg gccataaacc aggtcaggaa cctgatcgga aaagagggaat 10200
acgtggatta catgccagta atgaaaagat acagtgtccc ttacagagat gaaggagtcc 10260
tgtaattacc aacaaacaa accaaaggct attgaagca ggcacttctg gccacggctt 10320
gagcaaaccc tgcgtgctgt agtcccgcca ataattggag gcgtataat cccacgggag 10380
gccatgctcc acgggaagctg taagctgtgg atattggact agcggttaga ggagaccctt 10440
cccatcactg acaaaacgca gcaaaagggg gcccaagact agaggttaga ggagaccctt 10500
ccaacacaaa aacagcatal tgacgtggg aaagaccaga gatcctgctg tctctgcaac 10560
atcaatccag gcacagagcn nnnnnnnnn nnnnnnnnn nnnnnnnnn nnnnnnnn 10618

```

```

<210> SEQ ID NO 3
<211> LENGTH: 10645
<212> TYPE: DNA
<213> ORGANISM: Dengue virus 3
<220> FEATURE:
<221> NAME/KEY: misc feature
<222> LOCATION: (10614)..(10645)
<223> OTHER INFORMATION: n is a, c, g, or t

```

```

<400> SEQUENCE: 3

```

```

agttgttatg ctacgtggac cgaacagaac agtttcgact cggaaagcttg cttaacgtag 60
tactgacagt tttctattag agagcagato tctgatgaa acccaacgga aaagacggg 120
aaaacgtctt atcaatatgc tgaacagcgt gagaacccgt gtgtcaactg gatcacagt 180
ggcgaagaga ttctcaagag gaactgtgaa cggccacgga ccaatgaaat tggttatggc 240
gttcataagt ttctcagat ttctagccat tccaccgaca gcaggagctc tggctagatg 300
gggaaccttt aagaagtcgg gggtattaa ggtctcgaga ggcttcaga agagatcttc 360
aaacatgctg agcattatca acagacgga aaagacatcg ctctgtctca tgatgatgct 420
accagcaaca cttgtcttcc acttgacttc acgagatgga gagccgcgca tgattgtggg 480
gaagaatgaa agaggaaaat ccttactttt taagacagcc tctggaatca acatgtgcac 540
actcatagcc atggatcttg gagagatgtg tgatgacacg gtcacctaca aatgccccct 600
cattactgaa gtggagcctg aagacattga ctgctgggtg aaccttacat cgacatgggt 660
gacctacgga acgtgcacac aagctggaga gcacagacgc gacaaaagat cgggtggcgt 720
agctccocat gtggcatgg gaactggacac acgcacccaa acctggatgt cggctgaagg 780
agcttgagga caggtcgaga aggtagagac atgggccttt aggcacccag ggttaacat 840
actagcccta tttcttgccc attaatagg caottccttg accagaaaag tggttatctt 900
cacactacta atgtctgtca ccccatccat gacaatgaga tgcgtgggag taggaaacag 960
agatcttctg gaaggcctat caggagctac gtgggttgac gtggtgctcg agcacggctg 1020
gtgtgtgact accatggcta agaacagacv cagctggat atagagctcc agaagacoga 1080
ggccacccaa ctggcgaccc taaggaaact atgtattgag ggaaaaatta ccaacgtaac 1140
aaccgactca aggtgcccca cccaggga agcagattta cctgaggagc aggacagaa 1200

```

US 10,004,795 B2

35

36

-continued

ccacgtgtgc	aagcacacat	acgtggacag	aggctgggga	aacggttgtg	gtttgtttgg	1260
caaggggaagc	ctggtaacat	gcgcgaattt	tcaatgtttg	gaatcaatag	agggaaaaagt	1320
ggctgcagcat	gagaaacctca	aatacacogt	catacatoca	gtgcacacag	gagatcaaca	1380
ccaggctggga	aattgaacgc	agggagttac	ggctgagata	acacccacag	catcaacctg	1440
tgaagccatc	ttacctgaat	atggaacccct	tgggctagaa	tgtctaccac	ggacaggttt	1500
agatttcaat	gaatgtgatt	tgttgacaat	gaagaacaga	gcattggatgg	tacatagaca	1560
atggtttttt	gaacctacct	tacctggac	atcaggagct	acaacagaaa	caaccaacctg	1620
gaataagaaa	gagctttctt	tgacattcaa	aaacgcacat	gcacaaaaagc	aagaagttagt	1680
ggctcttgga	tgcgaagagg	gagcaatgca	cacagcactg	acaggagcta	cagagatcca	1740
aacctcagga	ggcacaaagta	tttttgcggg	gcacttaaaa	tgtagactca	agatggacaa	1800
attggaactc	aaggggatga	gctatgcaat	gtgcttgaat	gcctttgtgt	tgaagaaaga	1860
agctctcgaa	acgcacacatg	ggacaatact	catacagggt	gagtcacaaag	gggaagatgc	1920
accttgcag	atctctttct	ccacggagga	tggacaaggg	aaagccacac	atggcagact	1980
gatacacagct	aaacctagtg	tgacaagaaa	ggaggagcct	gtcaatatgt	aggcagaacc	2040
tccctttggg	gaagcgaata	tagttaattg	aattggagac	aaagccttga	aaattaactg	2100
gtacaagaag	ggaaagtctga	ttgggaagat	gttcgaggcc	actgccagag	gtgcaaggcg	2160
cttggtcctc	ctgggagaca	cagcctggga	ctttggatca	gtaggttggt	ttttaaatcc	2220
attaggaaaa	atggtgcacc	aaatatcttg	aagtgtttac	acagccctat	ttagtggagt	2280
ctcttgata	atgaaaaattg	gaatagggtg	ctttttaacc	tggatagggt	tgaattcaaa	2340
aaacactagt	atgagcttta	gctgaattgt	gataggaaat	attacactct	atctgggggc	2400
cgtggctgca	gctgacatgg	ggctgtgtcat	aaactggaaa	ggcaagaaga	tcaaatgttg	2460
aagtcgaatt	ttctgactca	atgaggtcca	caacctggaca	gagcaataca	aatttcaagc	2520
agactccccc	aaaagacttg	cgacagccat	tgcaggcgct	tgggagatg	gagttgtcgg	2580
aatacagctg	acacccagaa	tggagaacct	cttgtggag	caaatagcca	atgaactgaa	2640
ctacatatta	tgggaataca	acatcaaatc	aacggtagtt	gtgggtgata	taattggggt	2700
cttagagcaa	gggaagaaga	cactaacacc	acaccccatg	gaactaaaat	attcatggaa	2760
aaactgggga	aaggcgaaga	tagtgacagc	tgaacacaaa	aattctctct	tcataataga	2820
tgggtcaaac	acaccagagt	gtccaaagtc	ctcaagagca	tggaaatgtg	gggaggtgga	2880
agattacggg	ttcggagctc	tcacaactaa	catatggctg	aaactccgag	agatgtacac	2940
ccaaactatg	gaccacaggg	taattgtcgg	agccgttaag	gatgagaggg	ccgtacacgc	3000
cgacatgggc	tattggatag	aaagccaaaa	gaatggaggt	tggaaagtag	aaaaggcatc	3060
cctcatagag	gtaaaaacct	gcacatgggc	aaantcacac	actcttttga	gcattggtgt	3120
gctagagagt	gacatgatca	tcccaagag	tctggctggg	cccattttgc	aacacaaacta	3180
caggcccgga	taccacaccc	aaacggcagg	acccctggc	ttaggaaaaat	tggagctgga	3240
ctcaaacatc	tgtgaaggaa	caacagttgt	catacagaaa	aattgtggga	caagaggccc	3300
atcaactgga	acaaacaacag	ctgcagggaa	gtctatccac	gaatggtgtc	gccgtctctg	3360
tacactctct	ccccgcgat	acatgggaga	agacggctgc	tggataggca	tggaaattag	3420
acccattaat	gagaaagaag	agaacatggt	aaagtcttta	gtctcagcag	ggagtggaaa	3480
ggtggataac	ttcaacaatgg	gtgtcttgtg	tttggcaatc	ctttttgaag	aggtgatgag	3540
aggaataatt	gggaataaag	acatgattgc	aggggttctc	ttcaggttg	tactctctct	3600

US 10,004,795 B2

37

38

-continued

ctcaggggcna	ataaccatggg	gagacatggc	gcacacactc	ataatgattg	gggtccnaccg	3650
ctctgacaga	atgggaatgg	gogtoacotta	cctagcattg	attgcaacat	ttaaaattca	3720
gccatttttg	gctttgggat	tcttctgag	gaacctgaca	tctagagaaa	atttattgtt	3780
gggagctggg	tggccatgg	caacaacgtt	acaactgcc	gaggacattg	aacaaatggc	3840
gaatgggaata	gctttagggc	tcattggctct	taaatataa	acacaatttg	aaacatacca	3900
aactatggacg	gcattagctct	cctaatgtg	ttcaaataca	atcttcacgt	tgactgttgc	3960
ctggagaaca	gccaccctga	ttttggccgg	aatttctctt	ttgccagtgt	gccagtcttc	4020
gagcatggag	aaaacagatt	ggctcccaat	ggctgtggca	gctatgggag	ttccaccctc	4080
accacttttt	atcttcagtt	tgaaagatac	gctcaaaagg	agaagctggc	cactgaatga	4140
gggggctgat	gctgttgga	ttgtgagtat	tctagctagt	tctctcttta	ggaaatgaagt	4200
gcccattggct	ggaccattag	tggctggggg	cttgcctgata	gcgtgctacg	tcataactgg	4260
cacgtcagca	gaactcactg	tagaaaaagg	agcagatgtg	acatgggagg	aagaggctga	4320
gcaaacaggga	gtgtccacac	atttaaatgat	cacagttgat	gacgatggaa	caatgagaat	4380
aaaagatgat	gagactgaga	acatottaac	agtgcctttg	aaaacagcat	tactaatagt	4440
gtcaggcatt	ttccataact	ccataccccc	aacactgctg	gtctgggaca	cttggcaaaa	4500
gcaaacccaa	agatccgggt	tccatggga	cgttcccagg	ccccagaga	cacagaaagg	4560
agaaactggga	gaaggggttt	ataggatcaa	gcagcaaggga	atttttggga	aaacccaagt	4620
gggggttggga	gtacaaaagg	aaggagtttt	ccacaccatg	tggcacgtca	caagaggagc	4680
agtgcttgaca	cacaaatggga	aaagacttga	accnaactgg	gctagcttga	aaaagatctt	4740
gattttctac	ggaggaggat	ggaaattgag	tgcacaaagg	caaaaggag	aggaggtgca	4800
ggttatttgc	gtagagcctg	ggaagaaccc	aaagaacttt	caaacactgc	caggcatctt	4860
ccagacacaa	acaggggaga	taggagcagat	tgcactggag	ttcaagcctg	gaacttcagg	4920
atctcccatc	ataaacagag	agggaaagg	actgggattg	tatggcaatg	gagtggtcac	4980
aaagaatggg	ggctatgtca	gtgaataagc	acaaacaaat	gcagaaccag	acggaccgac	5040
accagagtgt	gaagaagaga	tgttcaaaaa	gcgaactcta	accataatgg	atctccatcc	5100
cgggtcagga	aagacgggga	aatatcttcc	agctatttgt	agagaggcaa	tcaagagacg	5160
cttaaggact	ctaatttttg	caaccaaaag	ggtagtttga	gctgagatgg	aagaagcatt	5220
gaaagggtct	ccaaataagg	atcaaacaa	tgcacaaaaa	tctgaacaca	caggagagaga	5280
gatttgtgat	ctaattgtgc	acgcaacgtt	cacaaatcgt	ttgtgtcac	cagtcagggt	5340
tccaaactac	aacttgatga	taattggatga	ggctcatttc	acagacccag	ccagtatagc	5400
ggctaggagg	tacatataaa	ctcgtgtagg	aattgggagag	gcagccgcga	ttttcatgac	5460
agccacaccc	cctggaaacg	ctgatgcott	tcctcagaga	aacgtcccaa	ttcaagatga	5520
agaagagagc	ataccagaa	gctcatggaa	ttcaggcaat	gaatggatta	ccgactttgc	5580
cgggaagacg	gtgtggtttg	tccttagcat	caaaactgga	aatgacatag	caaaactgctt	5640
ggggaaaaat	ggaaaaaagg	ccattcaact	cagttaggaag	acttttgaca	cagaacatca	5700
aaagactaaa	ctaaatgatt	gggaacttgt	ggtgacacaa	gacatttcag	aaatgggagc	5760
caatttcada	gcagacagag	tgatcgaccc	aagaaagatg	ctcaagccag	tgattttgac	5820
agacggaccc	gagcgggtga	tcttggcggg	acaaatgcca	gtacacgtag	cagagcgtgc	5880
gcaaaaggaga	gggagagtgt	gcaggaaacc	acaaaagaa	aatgaccaat	acatattcat	5940

US 10,004,795 B2

39

40

-continued

gggcccagccc	ctcaataatg	atgaagacaa	tgtccactgg	acagaagcaa	aaatgctgct	6000
agacaacatc	aacacacccg	aagggatcat	accagctctc	tttgaaccag	aaagggagaa	6050
gtcagccggc	atagacggcg	aataccgcct	gaagggtgag	tccagggaag	ccttcgtgga	6120
actcatgagg	aggggtgacc	tcccagtttg	gtcagcccat	aaagtagcat	cagaagggat	6180
caaatataca	gatagaaagt	ggtgttttga	tggagaaagg	aaacatcaaa	tttttagagg	6240
gaatatggat	gtggaaatct	ggacaaagg	aggagaaaag	aaaaaatlga	gaactagggt	6300
gcttgatgcc	cgcacttatt	cagatccctt	agcgctcaag	gaattcaagg	actttgcgcc	6360
tggtagaaag	tcaattggcc	ttgatcttgt	gacagaaata	ggaagagtgc	cttcacactt	6420
agctcacaga	acgagaaaag	ccctggacaa	tctgggtgat	ttgcacagct	cagaacatgg	6480
cggagaggcc	tacaggcatg	cagtggagga	actaccagaa	acaattgaaa	cactcttact	6540
ccctggagctc	atgactctgt	taacagggtg	agcaatgctt	ttcttgatat	caggtaaagg	6600
gattggaaag	actcaaatag	gaactatttg	tgtagctgct	tccagcggta	tgttatggat	6660
ggctgatgtc	ccactccaat	ggatcggtgc	tgcctatgtc	ctggagtttt	ttatgatggt	6720
gttacttata	ccagaaacag	aaaagcagag	aaactcccaa	gacaaatcaa	tgcctatgtt	6780
cgtgataggc	atactcacac	tggctgcaat	agtagcagcc	aattgaattgg	gaactgttgg	6840
aaccacaaag	agagattttg	gaatgtccaa	agaaccaggt	gttgtttctc	caaccagcta	6900
tttggatgtg	gaacttgacc	cagcatcagc	ctggacattg	tacgctgtgg	ccactaacgt	6960
aataaaccca	atgttgagac	atacataga	gaattccaca	gcaaatgtgt	ccctggcagc	7020
tatagtcacg	caggcagctg	tcttgatggg	tttagacaaa	ggatggccga	tatcgaaat	7080
ggacttaggc	gtgcactat	tggcactggg	ttgttatcca	caagtgaacc	cactaaatct	7140
cacagcggca	gttctcctgc	tgcacacgca	ttatgctatc	ataggtccag	gattgcaggc	7200
aaaagccact	cgtgaagctc	aaaaaaggac	agctgctgga	ataatgaaga	atccaacggt	7260
ggatgggata	atgacaatag	acctagatcc	tgttaatatc	gactccaaat	ttgaaaaagc	7320
actaggacag	gttatgctcc	tggttctgtg	tgcagttcaa	cttttgttaa	tgaacacatc	7380
atgggctttt	tgtgaagctc	taacctagc	cacaggacca	atacaaacac	tctgggaagg	7440
atcaactggg	aagttctgga	acacacagat	agctgtttcc	atggcgaaac	tcttttagagg	7500
gagctattta	gcaggagctg	ggcttgcttt	ttctatcatg	aaatcagttg	gaacaggaaa	7560
gagagggaca	gggtcacagg	gtgaaccttc	gggagaaaag	tggaaaaaga	aattgaatca	7620
attaccccg	aaagagtttg	acctttacaa	gaaatccgga	atcactgaag	tggatagaac	7680
agaagccaaa	gaagggttga	aaagaggaga	aataacacac	catgccgtgt	ccagaggcag	7740
cgtaaaactt	caatggttcg	tggagagaaa	catggtccat	ccggaaggaa	gagtcataga	7800
cttagcgtgt	ggaagaggag	gctggtcata	ttatttgtca	ggactgaaaa	aagttacaga	7860
agtgcggagg	tacacaaaag	gcggcccagg	acatgaagaa	ccagtacctc	tgtctacata	7920
cggatggaac	atagtcaagt	taatgagtgg	aaaggatgtg	ttttatcttc	caactgaaaa	7980
gtcgcatact	ctattgtgtg	acattggaga	atcttccaca	agcccaacag	tggaaagaag	8040
cagaacata	agagctctga	agatgggtga	acctgggtc	agaaataacc	agcttctgat	8100
taaaagtattg	aacctttaca	tgcacactgt	gattgagcac	ctagaagac	tacaaaggaa	8160
acatggagga	atgcttgtga	gaaatccact	ctcccgaaac	tccacgcacg	aaatgtactg	8220
gatattataat	ggacagggca	atatggttcc	tccagtcac	atggtatcca	gattgctact	8280
taacagattc	acaatgacac	ataggagac	cacctatag	aaagatgtgg	atttaggagc	8340

US 10,004,795 B2

41

42

-continued

ggggacccga	catgtcaatg	gggaacccag	aacacccaac	atggatgtca	ttggggaaag	8400
aataagaagg	atcaaggagg	agcataggtc	aacatggcac	tatgatgatg	aaaatcotta	8460
taaaacgtgg	gcttaccatg	gacccatga	agttaaggcc	acaggtcag	cctccctcat	8520
gataaatgga	gttgtgaaac	tcttcacgaa	acatgggat	gttgtgccc	tggtagacac	8580
gatggcaatg	acggatacaa	ccccattcgg	ccagcaagg	gtttttaaag	agaaagtggg	8640
caccaggaca	ccagaccta	tgcagggaac	aagaaggtt	atggagatca	cagcgggaatg	8700
gctttggaga	acccctggga	ggaacaaaag	accagatta	tgtacgagag	aggagtctac	8760
aaaaaaggtc	agaaacaaag	cagctatggg	cgccgtttt	acagaggaga	accaatggga	8820
cagtgctaga	gctgtgtgtg	aggatgaaga	attctggaaa	ctcgtggaca	gagaacgtga	8880
actccacaaa	ttgggcaagt	gtggaagctg	cgtttacaa	atgatgggca	agagagagaa	8940
gaaacttgga	gagttttggc	aagcaaaagg	cagtagagcc	atatgggtac	tgtggttggg	9000
agccagatac	cttgagttcg	aagcactcgg	attcttaaat	gaagaccatt	ggttctcgcg	9060
tgaaaactct	tacagtggag	tgaaggaga	aggactgtac	aagctgggat	acatcttaag	9120
agacatttcc	aagatacccg	gaggagctat	gtatgctgat	gacacagctg	gttgggacac	9180
aggaatcaac	gaagatgacc	tgcacaaatg	ggaaaaaatc	acacagcaca	tggaccttga	9240
acacaggcag	ttagcaaaag	ctatatcaa	gctcacatc	caaaacaaag	tggtaaaagt	9300
tcaacgacca	actccaaaag	gcacggtaac	ggacacacac	tctaggaaag	accaagaggg	9360
cagtggacag	gtgggaactt	atggtctgaa	tacattccac	aacatggga	cccagttaat	9420
cagtaacaatg	gaaggaagag	gtgtgttgtt	gaaggcagac	ctcgaagacc	ctcatctgct	9480
agagaaagaa	gtatcacaa	ggttggaaac	aaaaaggagt	gagaggttaa	aaagaatggc	9540
catcagcggg	gatgattcgc	tggtagaaac	aattgatgac	aggttcgcca	atgcctcgtt	9600
tgcctcgaa	gacatgggaa	aagttaggaa	ggacatacct	caatggcagc	catcaaaagg	9660
atggcatgat	tggcaacagg	tccctttctg	ctccacccac	tttcatgaat	tgatcatgaa	9720
agatggaaag	aagttggtag	ttccctgcag	acotcaggat	gaattaatcg	ggagagcgag	9780
aatctctcaa	ggagcaggat	ggagccttag	agaaactgca	tgcctaggga	aagcctaacc	9840
ccaaactgtg	actctcatgt	actttcacag	aagagatctt	agactaggat	ccaaacccat	9900
atgttcagca	gtaccagtc	attgggtccc	cacaaagcag	acgacgtggt	ctattcatgc	9960
tcacccatag	tggatgacta	cagaagacac	gcttactgtt	tggaaacagg	tgtggataga	10020
ggataatcca	tggatggaa	acaaaactcc	agtcacaaac	tgggaagatg	ttccatctct	10080
agggaaagaa	gaagacaaat	ggtggcgatc	actcattggt	ctcacttcca	gagcaacctg	10140
ggccacagac	atccttaagg	caatccaaac	ggtgagaaag	cttataggca	atgaagaggtt	10200
tctgactac	atgccttoga	tgaagagatt	caggaaggag	gaggagtca	agggagccat	10260
ttgttaaacg	tgggaagtga	aaaagaggca	aactgtcagg	ccaccttaag	ccacagtagc	10320
gaagaagctg	tgcagcctgt	gagccocgtc	caaggacgtt	aaaagaagaa	gtcaggccca	10380
aaagctacgg	cttgagcaaa	cgtgtctgac	tgtgtctcag	tgtgggggac	gtcaaaactg	10440
ggagctctgg	actagcgttt	agaggagacc	cctccgtgta	cacaaagcag	cagcggggcc	10500
caagactaga	ggttagagga	gacccccgcg	aaataaaac	agcatattga	cgttggggga	10560
gacacagat	cctgctgtct	cctcagcatc	attcaggcca	cagaacgcca	gaaatgggaa	10620
tggctgtgtt	gaatcaacag	gtttnn				10645

US 10,004,795 B2

43

44

-continued

```

<210> SEQ ID NO 4
<211> LENGTH: 10610
<212> TYPE: DNA
<213> ORGANISM: Dengue virus 4
<220> FEATURE:
<221> NAME/KEY: misc feature
<222> LOCATION: (1)..(16)
<223> OTHER INFORMATION: n is a, c, g, or t
<220> FEATURE:
<221> NAME/KEY: misc feature
<222> LOCATION: (10579)..(10610)
<223> OTHER INFORMATION: n is a, c, g, or t

<400> SEQUENCE: 4
nnnnnnnnnn nnnnnnggac cgacaaggac agttccaaat cggaagcttg cttaacacag    60
ttctaaccagt ttgtttgaat agagagcaga tctctggaaa aatgaaccaa cgaaaaaagg   120
tgggtagacc accattcaat atgtgaaac gcgagagaaa ccgcgtatca acccctcaag   180
gggtgggtgaa gagattctca accggaattt tctctggaaa aggaacctta eggatgggtc   240
tagcattcat caggtttttg cgagtccttt ccaccccaac aacagcaggg attctgaaga   300
gatgggggaca gtgaagaaa aataaggcca tcaagatact gatgggatto aggaaggaga   360
tgggcggcat gctgaacata ttgaacggga gaaaaaggta aacgataaca ttgtgtgtgt   420
tgattcccaac cgtaattggcg ttctccctca gcacaagaga tggcgaaccc ctcatgatag   480
tggcnaaaaca tgaagggggg agacctctct tgttaagac aacagagggg atcaacaat   540
gcactctcat tgcattggac ttgggtgaaa tgtgtgagga caatgtcacg tataaatgcc   600
ccctactgggt caataccgaa cctgaagaca ttgattgtct gtgcaacctc acgtctacct   660
gggtcatgta tgggacatgc acccagagcg gagaacggag acgagagaaq cgtcatagtag   720
cttaaacacc acattcagga atgggatttg aaacaagaga tgagacatgg atgtcatcgg   780
aaggggcttg gaagcatgct cagagagtag agagctggat actcagaaac ccaggtattcg   840
cgctcttggt aggattttat gcttatatga ttgggcaaac aggaatccag cgaactgtct   900
tctttgtctt aatgatgctg gtgcgcccat cctacggaaat gcgatgcgta ggaagtagaa   960
acagagactt tgtggaagga gtctcaggtg gagcatgggt cgacctgggt ctagaacatg  1020
gaggtatcgt cacaaccatg gccacgggaa aaccaaactt ggattttgaa ctgactaaga  1080
caacagccaa ggaagtggtt ctgttaagaa cctattgcat tgaagcctca atatcaaaa  1140
taactacggc aacaagatgt caaacgcaag gagagcotta tctgaagag gaacaggacc  1200
aacagtacat ttgcgggaga gatgtgtag acagaggggt gggcaatggc tgtggttgt  1260
ttggaaaagg aggagttgtg acatgtgcga agtttctatg ttggggaaag ataacaggca  1320
atttggtcca aattgagaac cttgaatada cagtggttgt aacagtcacac aatggagaca  1380
cccatgcagt aggaatatgac acatccaatc atggagttac agccatgata actccaggt  1440
caccatcggt ggaagtcaaa ttgcgggact atggagaact aacactcgat tgtgaaccca  1500
ggtctggaat tgactttaat gagatgatto tgatgaaaat gaaaaagaaa acatggctcg  1560
tgcataagca atggctcttg gatcgccttc ctccatggac agcaggagca gacacatcag  1620
aggctcactg gaattacaaa gagagaatcg tgacattcaa ggtccctcat gccaaagac  1680
aggatgtgac agtgcctggg tctcaggaaq gagccatgca ttctgccctc gctggagcca  1740
cagaagtggg ctccggtgat ggaatatcaca tgtttcgagg acatcttaag tgcaaagtcc  1800
gtatggagaa attgagaatc aagggaatgt catacccgat gtgttcagga aagttttcaa  1860
ttgacaaaga gatggcagaa acacagcatg ggcacaacgt ggtgaaagtc aagtatgaag  1920

```

US 10,004,795 B2

45

46

-continued

gtgctggagc	tccgtgttaa	gtccccatag	agctaaagga	tgtaaacnag	gaaaaagtgg	1980
ttgggcgctat	catctccatcc	acccttttgg	ctgaggaatac	caacagtgtg	accaacatag	2040
aattagaacc	cccttttggg	gacagctaca	tagtgatagg	tgttggaaac	agcgcattaa	2100
cactccattg	gttccaggaaa	gggagttcca	ttggcaagat	gtttgagtc	acatcacagc	2160
gtgcacaaag	aatggccatt	ctaggtgaaa	cagcttggga	ttttgggtcc	gttggtagac	2220
tgttcacatc	attgggaaag	gctgtgcacc	aggtttttgg	aagtgtgtat	acaaccatgt	2280
ttggaggagt	ctcatggatg	attagaatcc	taattgggtt	cttagtggtt	tggattggca	2340
cgaactcgag	gaacacttca	atggctatga	cgtgcatagc	tgttggagga	attacctctgt	2400
ttctgggctt	cacagttcaa	gcagacatgg	gttgtgtggc	gtcatggagt	gggaagaagt	2460
tgaagtcggt	aagcgggaat	tttgtgggtg	acaacgtgca	caacttgaca	gaacagcaca	2520
aatttcaacc	agagtcacca	gcgagactag	cgtctgcaat	attaaatgcc	cacaaagatg	2580
gggtctctgg	aattagatca	accaagaggt	tggaaaatgt	catgtggaag	caaatcacca	2640
acgagctaaa	ctatgtcttc	tgggaaggag	gacatgacct	cactgtagt	gctggggatg	2700
tgaagggggt	gttgaccaa	ggcaagagag	cactcacacc	ccagtgagt	gactcgaat	2760
attcatggga	gacatgggga	aaagcaaaaa	tcttcaaccc	agaagcaaga	aatagcacat	2820
ttttaataga	cggaccagac	acctctgaat	gcccacatga	acgaagagca	tggaaacttc	2880
ttgaggttga	agacataggga	tttggcattg	ccaagaccaa	catatggatg	aaattccagc	2940
aaggaagtgc	agaagtgtgt	gacacacagt	taatgtcagg	tgcatttaaa	gacagaaaag	3000
ctctctatgt	tgacatgggt	tattggatag	agagctcaaa	aaaccagacc	tggcagatag	3060
agaaagctac	tcttatbga	gtgaaacat	gtctgtggcc	caagaccacc	acctgtggga	3120
gcaatggagt	gctggaaagc	cagatgctca	ttccaaaatc	atatgggggc	cccttttccac	3180
agcaaatata	cggccagggt	tatgcacgc	aaacgtggg	cccatggcac	ttaggcaaat	3240
tagagataga	ctttggagaa	tgcoccgaa	caacagtcaa	aattcaggag	gatttgtgac	3300
atagaggccc	atcttttggg	accaccactg	catctggaaa	actagtcacg	caatgggtgt	3360
gccgctcctg	cacgatgcct	cccttaaggt	tcttgggaga	agatgggtgc	tggtagggga	3420
tggagattag	gccccttggg	gaaaaagaag	agaacatggt	caaatcacag	gtgacggccc	3480
gacagggcac	atcagaaact	ttttctatgg	gtctgtttgt	cccgaccttg	tttgtggaag	3540
aatgtcttag	gagaaagatc	actaggaaac	acatgattat	agttgtgggt	attacctctt	3600
gtgctatcat	cctggggagg	ctcacatgga	tggacttact	acgagccctc	atcatgttgg	3660
gggaacctat	gtctggtaga	ataggagga	agatccacct	agccatcatg	gcagtgttca	3720
agatgtcacc	aggaatacgt	ctgggtgtgt	ttttaaagaa	actcacttca	agagagacag	3780
cactaatggc	aatagggaatg	gcaatgacaa	cggctgttct	aattccacat	gaccttatgg	3840
aactcattga	tgggaatata	ctgggaactaa	ttttgctaaa	aatagtaaca	cagtttgaca	3900
acacccaagt	gggaacctta	gctctttcct	tgaatttcat	aagatcaaca	atgccattgg	3960
ctatggcttg	gaggacacat	atggctgtgc	tgtttgtggc	caaacctcat	cccttctgca	4020
ggacaaagctg	tcttcaaaaa	cagtctcatc	gggtagaagt	aaacgacatc	atcctaggag	4080
cccaagctct	gccagtgtac	ctaatgactc	ttatgaaagg	agcctcaaga	agatctttgg	4140
ctcttaacga	gggcataatg	gctgtgggtt	tggttagtct	cttaggaagc	gctcttttaa	4200
agaatgatgt	ccctttagct	ggcccaatgg	tggcaggagg	cttactttctg	gcgcttaccg	4260

US 10,004,795 B2

47

48

-continued

tgatgagtg	tagctcagca	gactctgtac	tagagaagga	cgccacgtg	cagtgggatg	4320
aaatggcaga	cataacagga	tcaagcccaa	tcatagaagt	gaagcaggat	gaagatggct	4380
ctttctccat	acgggacgtc	gaggaaacca	atatgataac	ccctttgggt	aaactggcac	4440
tgataacagt	gtcagggtct	taccccttgg	caattccagt	cacaatgacc	ttatggatca	4500
tgctggcaagt	gaaaacacaa	agatcaggag	ccctgtggga	cgccccctca	cccgctggca	4560
ctaaaaaagg	cgcactgtct	gaaggaggtg	acaggatcat	gcaaaagggg	ttattcggga	4620
aaactcaggt	tggagtaggg	atacacatgg	aaggtgtatt	tcacacaatg	tggcatgtaa	4680
caagagagtc	agtgcactgc	cacgagactg	ggagatttga	gccatcttgg	gctgacgtca	4740
ggaatgacat	gatatcatac	ggtgggggat	ggaggcttgg	agacaaatgg	gacaaagaag	4800
aagacgttca	ggctctcgcc	atagaaccag	gaaaaaatcc	taaacatgtc	cacaacgaac	4860
ctggcctttt	caagacccta	actggagaaa	ttggagagtg	aacattagat	ttcaaacccg	4920
gaagcgtctg	ctctccctac	atcaacagga	aaggaaaagt	catcggaact	tatggaaatg	4980
gagtagttac	caaatcaggt	gattacgtca	gtgcataaac	gcaagccgaa	agaattggag	5040
agccagatta	tgaagtggat	gaggacattt	ttcgaaagaa	aagattaact	ataatggact	5100
tacacccctg	agctggaaag	acaaaaagaa	ttcttccatc	aattagtaga	gaagccttaa	5160
aaaggaggct	acgaactttg	atttttagctc	ccacgagagt	ggtggcgggc	gagatgggaag	5220
aggccctacg	tggactggca	atccgttata	agacccctag	tgtgaattca	gaacacacag	5280
gaagagagat	tgtagacctc	atgtgtcatg	caacottcac	aacaagactt	ttgtcatcaa	5340
ccagggttcc	aaattacaaa	cttatagtga	tggatgaagc	acatttcacc	gatcctttct	5400
gtgtcgctgg	taggagatac	atctcgacca	gggtggaaat	gggagaggca	gcagccatct	5460
tcacgacctg	aaccctctcc	ggagcgacag	atcccttccc	ccagagcaac	agcccaatag	5520
aagacatcga	gagggaattt	ccggaagagt	catggacacg	agggttcgac	tggataaacg	5580
actaccaagg	gaaaactgtg	tggtttgttc	ccagctaaaa	agctggaaat	gacattgcac	5640
attgttttag	aaagtcggga	aagaaagtta	tcagtttagg	taggaaaccc	tttgatcacg	5700
agtatccaaa	aacgaacttc	acggactggg	actttgttgt	cactacagac	atatctgaaa	5760
tgggggccaa	tttttagagc	gggagagtga	tagaccctag	aagatgcctc	aagccagttt	5820
tcctaccaga	tgggcccagag	agagtcattt	tagcaggtcc	tattccagtg	actccagcaa	5880
ggtctgtctc	gagaagaggg	cgaaataggaa	ggaacccagc	acaagaagac	gaccaatcag	5940
ttttctccgg	agacccacta	aaaaatgatg	aagatcatgc	ccactggaca	gaagcaaaag	6000
tgctgcttga	caatatctac	accccgaaag	ggatcatctc	aacattgttt	ggtccggaaa	6060
gggaaaaaac	ccaagccatt	gatggagagt	ttcgctctag	aggggaacaa	aggaaagact	6120
ttgtgggaat	aatggagaga	ggagaccttc	cgggtgtggt	gagctataag	gtagctttctg	6180
ctggcatttc	ttacaaaagt	cgggaatggt	gcttcacagg	ggaaagaaat	aaccaaattt	6240
tagaagaaaa	catggaggtt	gaaatttggg	ctagagaggg	agaaaagaaa	aagctaaagg	6300
caagatcggt	agatgcacgt	gtatacgtcg	acccaatggc	tttgaaggat	ttcaaggagt	6360
ctgcacgtgg	aaggaaaggt	ataactctcg	acatcttaac	agagattgcc	agttctgcac	6420
cttacccttc	ctctaggggc	aagctcgccc	ttgataacac	agtcattgtc	cacacaacag	6480
aaagaggagg	gagggcctat	caacacgccc	tgaacgaact	tcggagttca	ctggaaacac	6540
tcatgcttgt	agctttacta	ggtgtataga	caggaggcat	cttctgtgtt	ttcatgcaag	6600
ggaagagaaat	agggaaattg	tcaatgggtt	tgataacccat	tgcggtgggt	agtggtcttgc	6660

US 10,004,795 B2

49

50

-continued

tctgggttagc	agaaatttcaa	ccccagtgga	tagcgggctc	aattcatacta	gagtttttttc	6720
tcatggtaact	gttgataaag	gaacacagaa	aaacaaaggac	cccacaagac	aatacaattga	6780
tctacgtcat	attgaccatt	ctcaccatca	ttggtctaat	agcagccaac	gagatggggc	6840
tgatcgaaaa	aaacaaaaag	gatttttgggt	tttaccaggt	aaaaacagaa	accaccatcc	6900
togatgtgga	cttgagaaca	gcttcagcat	ggacgtctta	tgcagtagcc	accacaattc	6960
tgaatcccat	gctgagacac	accatagaaa	acacgtgggc	caacctatct	ctagcagcca	7020
ttgccaaaca	ggcagccgtc	ctaattgggc	ttggaaaagg	atggccgctc	cacagaatgg	7080
aactcggtgc	gctgctgta	gcaatgggat	gctattctca	agtgaaccca	ataaccttga	7140
cagatccctt	agtcattgct	ttgttccatt	atgcaataat	aggcccagga	ttgcaggcaa	7200
aaagcacaag	agagggccag	aaaaggacag	ctgctgggat	catgaaaaat	cccacagtg	7260
acgggataac	agtaaatgat	ctagaaccaa	tatctctatg	cccaaatctt	gaaaagcaat	7320
tagggcaggc	catgctacta	gttttgtgtg	ctggacaact	actcttgatg	agaacaacat	7380
gggtctttct	tgaagtcttg	acttttgcca	caggaccaat	cttgaccttg	tgggaaggga	7440
acccgggaag	gttttggaac	acgaaccatg	cgtatccac	cgccaacatt	ttcaggggaa	7500
gttaacttggc	gggagcttga	ctggcttttc	caactataaa	gaatgcacaa	accccttagga	7560
gggaacttgg	gaccacagga	gagacactgg	gagagagtg	gaagagacag	ctaaactcat	7620
tagacagaaa	agagtttgaa	gagtataaaa	gaagtgggac	actagagtg	gacaggactg	7680
aaagcaagtc	tgccttgaaa	gatgggtcta	aaatcaagca	tgcagtatca	agaggttcca	7740
ctaaagctcag	atggatttgc	gagagagggga	tggtaaaagc	aaaaagggaa	gttctagatc	7800
ttggtcttgg	gagaggggga	tgtcttattt	actgggggac	actcaagaa	gtgactgagg	7860
tgaaggggta	tacaaaagga	ggtccaggac	atgaagaaco	gattcccatg	gtactctatg	7920
gttggaattt	ggtaaaactc	catccagggg	ttgaagtgtt	ctacaaaccc	acagagcaag	7980
tggacacctc	gctctgtgat	attggggagt	catcttctaa	tccaaacata	gaggaaaggaa	8040
gaacatttaag	agttttgaag	atggtggagc	catggctctc	ttcaaaacct	gaattctgca	8100
tcaaaagtcct	taacccctac	atgccaacag	tcatagaaga	gctggagaaa	ctgcagagaa	8160
aaatggttgg	gaaccttgtc	agatgcccgc	tgtccaggaa	ctccaccat	gagatgtatt	8220
gggtgtcagg	agcgtcggga	aaatatttga	gctctgtgaa	cacaacatca	aagatgttgt	8280
tgaacaggtt	cacaaacagg	cataggagac	ctacttatga	gaaggacgta	gattctgggg	8340
caggaaacag	agtggtctcc	actgaaacag	aaaaccaga	catgacatc	attggggaaa	8400
ggcttcagcg	attgcaagaa	gagcacaaag	aaacctggca	ttatgatcag	gaaaacctcat	8460
acagaaacctg	gggttatcat	ggaagctatg	aaagctcttc	gacaggctct	gcctctccca	8520
tggcgaacgg	gggtgtaaaa	ctgctaacaa	aaacctggga	tgtgattcca	atggtgactc	8580
agttagccat	gaacgataca	accccttttg	ggcaacaaag	agtgttcaaa	gagaaggttg	8640
ataccagaac	accacaacca	aaacccggtg	caagaaatgg	tatgaccacg	acagccaatt	8700
ggctgtgggc	ccctcttggg	aagaagaaaa	atcccaagac	gtgcataagg	gaagagtcca	8760
tctcaaaagt	tagatcaaac	gcagccatag	gcgcagctct	tcaaggaaag	cagggtatgg	8820
catcagcccg	tgaagctgtg	aatgacagcc	ggttttggga	actggttgac	aaagaaagg	8880
ccctacacca	ggaagggaag	tgtgaatgtg	gtgtctataa	catgatggga	aaacgtgaga	8940
aaaagttagg	agagtttggc	agagccaaag	gaagccgagc	aactctggta	atgtggctgg	9000

US 10,004,795 B2

51

52

-continued

gagcgcggtt	tctggaattt	gaagccctgg	gttttttgaa	tgaagatcac	tggtttgcca	9060
gagaaaattc	atggagtggg	gtggaagggg	aaggtctgca	cagattggga	tatatcctgg	9120
aggagataga	caagaaggat	ggagacctaa	tgtatgctga	tgacacagca	ggctgggaca	9180
caagaattcc	tgaggatgac	cttcanaatg	aggaactgat	cacggaaacag	atgggtcccc	9240
accacaagat	cctagccaaa	gccattttca	aactaaccta	tcaaaacaaa	gtgggtgaaa	9300
tcttcagacc	cacaccgagg	ggagcgggga	tggatatcat	atccaggaaa	gaccaagag	9360
gtagtggaca	agttggaaca	tatggtttga	acacattcac	caacatggaa	gttcaactca	9420
tccgccaaat	ggagagtgaa	ggagtcacca	cacaagatga	catgcagaa	ccaaaagggt	9480
tgaagaaga	agttgagaaa	tggtgaaag	agtggtgtgt	cgacagggtta	aagaggatgg	9540
caatcagctg	agacgattgc	gtggtgaagc	ccttagatga	gaggtttggc	acttccctcc	9600
tcttcttgaa	cgacatggga	aaggtgagga	aagacattcc	gcagtgggaa	ccatctaaag	9660
gatggaaaaa	ctggcaagag	gttccttttt	gtcccaaca	cttcacaag	atctttatga	9720
aggatggcgg	ctcactagtt	gttccatgta	gaaacaggga	tgaactgata	gggagagcca	9780
gaatctcgca	gggagctgga	tggagcttaa	gagaacagc	ctgcctgggc	aaagcttacc	9840
cccgatgtgt	gtcgcttatg	tacttccaca	gaagggatct	gcgtttagcc	tccatggcca	9900
tatgtctcgc	agttcccaag	gaatggtttc	caacaagcag	aacaacatgg	tcaatccacg	9960
ctcatcaca	gtggatgacc	actgaagata	tgtccaaagt	gtggaacaga	gtgtggatag	10020
aagacaaacc	caatatgact	gacaagactc	cagtcacatc	gtgggaagat	ataccttacc	10080
tggggaaaag	agaggatttg	tgggtggtat	ccctgattgg	actttcttcc	agagccacct	10140
gggcgaagaa	cattcacacg	gccataaacc	aggccaggaa	cctgatcgga	aaagaggat	10200
acgtgggatta	catgccagta	atgaanaagat	acagtgcctc	ttcagagagt	gaaggagtcc	10260
tgtaatatcc	aacaacaaac	accaaaaggt	attgaagtc	ggccacttgt	gccacggttt	10320
gagcaaaacg	tgtgcctgtg	agctccgcca	ataatgggag	gcgtaataat	ccccaggagg	10380
gccatcgccc	acgggaagctg	tacggctggc	atattggact	agcggttaga	ggagacccct	10440
cccatcactg	acaaaacgca	gcaaaaaggg	gcccaagact	agaggttaga	ggagaccccc	10500
ccaaacaaaa	aacagcatat	tgaagctggg	aaagaccaga	gatacctgctg	tctctgcac	10560
atcaatccag	gcacagaggn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	10618

The invention claimed is:

1. A process for preparing an attenuated tetravalent dengue vaccine comprising:

- (i) amplifying Vero cells in culture to produce Master and Working banks of Vero cells, wherein the Vero cells are adapted for growth in serum-free medium, are grown in serum-free medium, and are sub-cultured with trypsin of non-animal origin of this cell in 225 cm² Tissue Culture (TC)-flasks and later in a multi-layered cell culture system;
- (ii) infecting Vero cells from the Master or Working bank with dengue virus serotypes 1, 2, 3 and 4 from a Seed or Working bank of each virus, wherein the Vero cells are independently infected with dengue virus serotypes 1, 2, 3, and 4 in separate cultures with serum free medium;
- (iii) incubating the 225 cm² TC-flasks or multi-layered cell culture system containing the Vero cells infected with each dengue virus at 36.5° C. (±1° C.) for 10 to 20 days;

(iv) harvesting the supernatants of each culture;

(v) filtering each dengue virus suspension from step (iv) through a membrane with 0.2 μm of porosity and storing the filtered dengue virus at -80° C. (±5° C.);

(vi) preparing dengue virus bulks of the serotypes 1, 2, 3 and 4;

(vii) formulating monovalent vaccines;

(viii) formulating tetravalent vaccine by mixing the monovalent vaccines;

(ix) filling vials with the tetravalent vaccine;

(x) lyophilizing the tetravalent vaccine in the vials;

(xi) sealing the lyophilized tetravalent vaccine in the vials; and

(xii) storing the lyophilized and sealed product at 2-8° C., thereby preparing an attenuated tetravalent dengue vaccine.

2. The process according to claim 1, wherein the supernatant is harvested in step (iv), an equal volume of serum free medium is added to the culture, and steps (iii) and (iv) are repeated.

US 10,004,795 B2

53

3. The process according to claim 2, wherein steps (iii) and (iv) are repeated one to about seven times.

4. The process according to claim 1, wherein the dengue virus strains used are rDEN1Δ30-1545 (SEQ ID NO:1) or a variant thereof; rDEN2/4Δ30(ME)-1495,7163 (SEQ ID NO:2) or a variant thereof; rDEN3Δ30/31-7164 (SEQ ID NO:3) or a variant thereof, and rDEN4Δ30-7132,7163,8308 (SEQ ID NO:4) or a variant thereof.

5. A process for preparing an attenuated tetravalent dengue vaccine comprising:

- (i) amplifying Vero cells in culture to produce Master and Working banks of Vero cells, wherein the Vero cells are adapted for growth in serum-free medium, are grown in serum-free medium, and are sub-cultured with trypsin of non-animal origin;
- (ii) infecting Vero cells from the Master or Working bank with dengue virus serotypes 1, 2, 3 and 4 from a Seed or Working bank of each virus, wherein the Vero cells are independently infected with dengue virus serotypes 1, 2, 3, and 4 in separate cultures with serum free medium;
- (iii) incubating the Vero cells infected with each dengue virus at 36.5° C. (±1° C.) for 10 to 20 days in a tissue culture flask or a multi-layered cell culture system;
- (iv) harvesting the supernatants of each culture;
- (v) filtering each dengue virus suspension from step (iv) through a membrane with 0.2 μm of porosity and storing the filtered dengue virus at -80° C. (±5° C.);
- (vi) preparing dengue virus bulks of the serotypes 1, 2, 3 and 4;
- (vii) formulating monovalent vaccines; and
- (viii) formulating tetravalent vaccine by mixing the monovalent vaccines.

6. The process according to claim 5 wherein the Vero cell line used is ATCC CCL-81.4.

7. The process according to claim 5, wherein the supernatant is harvested in step (iv), an equal volume of serum free medium is added to the culture, and steps (iii) and (iv) are repeated.

8. The process according to claim 7, wherein steps (iii) and (iv) are repeated one to about seven times.

9. The process according to claim 5, wherein the dengue virus strains used are rDEN1Δ30-1545 (SEQ ID NO:1) or a variant thereof; rDEN2/4Δ30(ME)-1495, 7163 (SEQ ID

54

NO:2) or a variant thereof; rDEN3Δ30/31-7164 (SEQ ID NO:3) or a variant thereof and rDEN4Δ30-7132, 7163, 8308 (SEQ ID NO:4) or a variant thereof.

10. The process according to claim 9, wherein the multiplicity-of-infection (MOI) of dengue virus strains for each dengue serotype is: 0.01 to 0.03 for DENV 1 and 4, 0.02 to 0.04 for DENV 2, and 0.05 to 0.08 for DENV3.

11. The process according to claim 5, wherein the monovalent vaccines are mixed in the same ratio of volume to obtain the attenuated tetravalent dengue vaccine to serotypes 1, 2, 3, and 4.

12. The process according to claim 5, that further comprises the steps of filling vials with the tetravalent vaccine; lyophilizing the tetravalent vaccine in the vials; sealing the lyophilized tetravalent vaccine in the vials; and storing the lyophilized and sealed product at 2-8° C.

13. The process according to claim 12, wherein the parameters used in the lyophilizing process are: freezing (-30 to -50° C.), vacuum (20 to 100 μbar), primary drying from -30 to -50° C. (36 to 42 h) and -5 to -10° C. (18 to 24 h), and secondary drying from 25 to 29° C. (8 to 15 h).

14. A process for preparing a tetravalent dengue vaccine for administration to a subject that comprises the step of reconstituting a sealed and lyophilized tetravalent dengue vaccine produced by the process of claim 1 in a composition comprising 0.2M sodium phosphate monobasic dihydrate, 0.2M sodium phosphate dibasic heptahydrate, and water.

15. The process according to claim 14, wherein the sealed and lyophilized vaccine is reconstituted in 5 milliliters of the composition.

16. The process according to claim 1, wherein a stabilizer is added to the dengue virus bulks prior to formulating monovalent vaccines.

17. The process according to claim 16, wherein the stabilizer is galactose.

18. The process according to claim 5, wherein a stabilizer is added to the dengue virus bulks prior to formulating monovalent vaccines.

19. The process according to claim 18, wherein the stabilizer is galactose.

* * * * *