

BIOTECNOLOGIA PARA A PRODUÇÃO DE BIOFÁRMACOS: FARMACOVIGILÂNCIA, REGULAMENTAÇÃO E MERCADO NO BRASIL.

OLIVEIRA, Veridiana Oliveira; SILVA, Orlando Vitor

diananc2010@hotmail.com

Faculdades Oswaldo Cruz

Resumo: *A Biotecnologia é um conjunto de técnicas que utiliza organismos vivos podendo ser geneticamente modificados, sendo de grande importância em todo o mundo, com grandes descobertas e avanços tecnológicos, onde gerou um grande interesse para as industriais e outros setores que investem fortemente na fabricação de medicamentos e em melhorias para os seus processos. À Biotecnologia possibilitou aplicações em diversas áreas, tomando grandes proporções nas indústrias farmacêuticas, em outros setores indústrias e na importante produção dos Biofármacos, fármacos que têm se mostrados importantes resultados para o tratamento de diversas doenças, onde precisam ser discutidos e levados em considerações sobre questões da sua produção, regulamentação perante o órgão regulador ANVISA, farmacovigilância e seu crescimento significativo de vendas no mercado brasileiro.*

Palavras-chave: *Biotecnologia, História da Biotecnologia, Biofármacos, Farmacovigilância*

Abstract: *Biotechnology is a set of techniques that uses living organisms that can be genetically modified, being of great importance throughout the world, with great discoveries and technological advances, where it generated a great interest for the industrialists and other sectors that invest heavily in the manufacture of medicines and improvements to your processes. Biotechnology has enabled applications in several areas, taking great proportions in the pharmaceutical industries, in other industries sectors and in the important production of Biopharmaceuticals, drugs that have shown important results for the treatment of several diseases, where they need to be discussed and taken into consideration of its production, regulation before the regulatory body ANVISA, pharmacovigilance and its significant sales growth in the Brazilian market.*

Keywords: *Biotechnology, History of Biotechnology, Biopharmaceutical, Pharmacovigilance.*

1. INTRODUÇÃO

A Biotecnologia permitiu às indústrias, a introduções de características desejáveis, como nas plantas com tolerância ou resistência às secas, as doenças com maior duração ou na eficiência, trazendo assim maior valor nutricional aos alimentos, na produtividade de animais, na promoção de diagnósticos mais rápidos e precisos, na produção de vacinas,

medicamentos ou drogas, inseticidas, na produção de produtos agrícolas, por meio das bactérias, leveduras e outros microorganismos geneticamente modificados (QUEIROZ, 2013), gerando grandes investimentos para a pesquisa, despertando interesses econômicos e políticos. (SCHOLZE, et al., 1998). Uma das importantes introduções da Biotecnologia está no desenvolvimento de Biofármacos proteínas recombinantes destinadas a tratamento de doenças.(FERRO, 2010).

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Biotecnologia

A Biotecnologia é um processo tecnológico que tem como objetivo desenvolver produtos, utilizando agentes biológicos geneticamente modificados, envolvendo a ciência e a tecnologia. Existem várias classificações para a Biotecnologia, como princípio científico de engenharia no processamento de materiais por agentes biológicos ou aplicações industriais de organismos, sistemas e componentes utilizando agentes biológicos, segundo a Organização das Nações Unidas de 1992 (ONU) classificou a Biotecnologia como –qualquer aplicação tecnológica que utiliza sistemas biológicos, organismos vivos para fabricação ou modificação de produtos e processos para utilização específica. (ICC-INSTITUTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA, "s,d")

A Biotecnologia classificou-se em biotecnologia clássica e moderna, onde a biotecnologia clássica teve início com a produção de alimentos fermentados como o pão e o vinho e a biotecnologia moderna utiliza a técnica que envolve o DNA recombinante (FALEIRO, 2011), podendo ser aplicada em várias outras áreas, tendo grande importância e garantindo novas inovações tecnológicas como em setores da indústria química, agroindústria, ambiental e na indústria farmacêutica, entre outras (REIS, et al., 2009). Com os avanços e o desenvolvimento do DNA recombinante, as áreas de aplicações da Biotecnologia possibilitou grandes mudanças tecnológicas e organizacionais em vários setores ligados à ciência da vida.(SILVEIRA, et al., 2005)

Em alguns setores como na agroindústria, a Biotecnologia está presente por meio da tecnologia do DNA recombinante pela modificação genética dos vegetais, nos transgênicos ou Organismos Geneticamente Modificados. (ALVES, 2004). No seguimento Ambiental é utilizada para reverter a produção de resíduos melhorando os ecossistemas poluidores ou ainda para criar soluções biodegradáveis que evitem a poluição. (DUARTE, -s,d"). Na Indústria Química, a Biotecnologia tem uma importância significativa e diversificada, incluindo os processos fermentativos e genômicos. (GALEMBECK, et al., 2017).

Na Indústria farmacêutica a Biotecnologia está presente com avanços significativos na área da saúde, no desenvolvimento de vacinas, terapia gênica, células-tronco embrionárias e na recém-criada célula sintética e desenvolvida pelo laboratório de Craig C. Venter (FERRO, 2010) e medicamentos Biológicos denominados também de Biofármacos, fármacos, em geral inovadores para o tratamento de doenças críticas. (MELO, et al., 2010) são medicamentos produzidos pelo processo de Biotecnologia, uma das maiores inovações das indústrias de pesquisa e das indústrias farmacêuticas. (BRITTO, et al., 2012). Hoje com o desenvolvimento de biofármacos e a utilização da biotecnologia tem permitido a descoberta de novas opções de tratamentos para doenças mais complexas possuindo grande impacto na saúde.(BRANDÃO, 2015).

2.2 História da Biotecnologia

A Biotecnologia clássica iniciou com o processo da fermentação, acredita-se que começou na era Cristã que já utilizava o processo da fermentação para fabricar bebidas alcoólicas, pela fermentação de grãos pelos sumérios e babilônios, ano 6.000 a.C e com os Egípcios com a fabricação de cerveja e na fabricação de pães por volta de 2.000 a.C. (VILLEN, 2002). A população dessa época não tinha o conhecimento sobre o processo da fermentação e dos microrganismos na produção desses alimentos, por volta de 1675 os microrganismos foram descobertos por Anton Van Leeuwenhoek e só por volta de 1860 os microrganismos foram associados por Louis Pasteur. (FALEIRO, 2011).

Um grande marco da Biotecnologia foi na Primeira Guerra Mundial, onde Alexander Fleming em 1928 descobriu a penicilina, onde foi o primeiro medicamento produzido em grande escala e onde abriu caminhos para a descoberta e a fabricação de novos antibióticos (PEREIRA; PITA, 2005).

No ano de 1953, dando início a Biotecnologia moderna os pesquisadores James Watson e Francis Crick definiram a estrutura do DNA, onde descobriram que a molécula de DNA eram ligadas por pontes hidrogênicas, constituída de ácido polidesoxirribonuclêico, onde podia ser manipulada fazendo a replicação e a sua sintetização, definiram então as características funcionais dos organismos vivos. (BIOQUÍMICA CELULAR E BIOLOGIA MOLECULAR, 2002).

A partir do ano de 1973 com a descoberta da técnica do DNA recombinante, pelos pesquisadores Stanley Cohen e Herbert Boyer, permitiu a criação das células artificiais e deram início a primeira empresa de Biotecnologia do mundo. (REIS, et al., 2009), com essa descoberta os cientistas deram um grande passo importante para a era da Engenharia Genética, que é uma tecnologia que utiliza isoladamente, um único gene do DNA de qualquer organismo, esse gene é introduzido pelo processo de DNA recombinante de um vetor (plasmídeo ou bacteriófago) em uma célula bacteriana podendo ser expresso em RNA ou proteína. (BIOQUÍMICA CELULAR E BIOLOGIA MOLECULAR, 2002). Stanley

Cohen e Herbert Boyer tornaram possível a modificação de partes do DNA bacteriano com outra parte de DNA de um sapo, onde melhorou e modificou geneticamente. Com as possibilidades de criação da Engenharia Genética permitiu aos cientistas abrir portas para os diversos setores. (BORÉM, et al., 2005).

Em 1978 a empresa Genentech produziu o primeiro medicamento Biológico, a partir do desenvolvimento com bactéria e em 1982 com as parcerias das empresas Genentech e Eli Lilly Company, foi produzida a primeira insulina humana recombinante de forma inovadora e com a aprovação para o uso humano junto à Food and Drug Administration (FDA) americana, só então com as técnicas de engenharia genética é que permitiu reduzir problema de impureza para a produção de insulina originalmente purificada a partir do pâncreas de animais. A insulina recombinante humana é baseada na inserção de DNA humano em uma célula hospede feita em bactéria E. coli. (FERRO, 2010).

No ano de 2000 com a engenharia genética, anunciou a conclusão do Projeto Genoma Humano, onde permitiu codificar os pares de base do genoma e abriu novos caminhos para a reprodução humana através código genético, a criação dos transgênicos e a clonagem, (BARTH, 2005).

3. OBJETIVOS

A escolha do presente tema foi discutir e pesquisar sobre a dinâmica da Biotecnologia e as suas aplicações, seus avanços tecnológicos nos setores industriais e em outros setores, discutir sobre os Biofármacos, a sua produção e sobre sua relevância para a regulamentação e o crescimento no mercado brasileiro.

3.1 Objetivos específicos

O presente trabalho baseou-se no referencial de pesquisas de artigos científicos, livros e revistas, sites, foi feito um levantamento bibliográfico das principais questões envolvidas sobre a Biotecnologia buscando atingir o objetivo principal de descrever as suas características e a produção dos Biofármacos, Farmacovigilância, Regulamentação perante o órgão regulador ANVISA e mercado no Brasil.

4. METODOLOGIA

Esse estudo realizou-se por meio de referencial de pesquisas em artigos científicos, livros e revistas eletrônicas, revisão bibliográfica, legislação no país com coleta de dados em bases como Scielo, ANVISA, buscando atingir o objetivo proposto.

5. RESULTADOS

5.1 Biotecnologia Atual

Com os avanços da descoberta do DNA recombinantes, à Biotecnologia possibilitou grandes mudanças por ser uma tecnologia aplicada nos diversos setores da cadeias industriais, aonde vem crescendo significativamente nos últimos anos, possibilitando o crescimento de 4000 a 5000 empresas nos países e regiões de maiores concentrações. (JUDICE; BAÊTA, 2005).

Nas últimas décadas a Biotecnologia ocupou uma posição cada vez mais importante na ciência básica, ciências aplicadas e outras tecnologias, dependendo do interesse dos grupos e setores envolvidos e predominantes. (MALAJOVICH, 2011).

Segundo o relatório, de 2015, da OECD — Organisation for Economic Co-operation and Development, os Estados Unidos apresentou 11.367 empresas de Biotecnologia, seguidos por Espanha com 2.831 e França com 1.950. Os países como: Coreia, Alemanha, Reino Unido, Japão, México, Nova Zelândia e Bélgica ocuparam as dez primeiras posições e o Brasil apareceu na 18.º posição, onde no país as empresas de Biotecnologia se concentram em alguns estados, sobre diversas atividades econômicas. (FREIRE, 2011)

A Biotecnologia no Brasil apresenta uma das principais linhas de ações de pesquisas, desenvolvimentos e inovações em áreas consideradas estratégicas pelo Ministério de Ciência Tecnologia e Inovação. A Biotecnologia tem sido relevante no Brasil nos segmentos na produção de bens ou de serviços como à de conhecimento. Contudo, ainda é iniciante nos setores econômicos, sociais e políticos, porém, o país encontra-se a maior potência de agricultura do mundo, com o objetivo de torná-la mais competitiva e têm ampliado a relação ao desenvolvimento da biotecnologia. Sendo assim, tendo em vista o crescimento dos setores

econômicos do país e em busca de inovações e desenvolvimentos, desde a agricultura até a indústria. (OLIVEIRA, 2014)

As oportunidades e desafios no Brasil relacionado à área da Biotecnologia, estabeleceu algumas perspectivas e realidades do setor em saúde humana (OLIVEIRA, et al., 2014), onde boa parte das inovações tecnológicas são desenvolvidas dentro de institutos de pesquisas e universidades, concentrando seus investimentos fortemente na área de saúde com a produção de vacinas e soros (FARDELONE. et., al. 2006), com tudo, resolveu e ajudou muitos problemas da sociedade, como nos setores agrícolas, ambientais, nos setores da saúde. (REIS, 2009)

Algumas indústrias farmacêuticas instaladas no Brasil têm projetos de desenvolvimento de biofármacos, especialmente de biossimilares, várias empresas dentre elas a Libbs, BioNovis, uma joint venture criada pelos laboratórios Aché, EMS, Hypermarcas e União Química e à Orygen Biotecnologia, formada por Eurofarma e Biolab.(VASCONCELOS, 2016), e as principais empresas biofarmacêuticas mundiais são: Celgene, Biogen Idec, Amgen, Cephalon, ImClone Systems, Chiron, Genentech, Genzyme, Millennium Pharmaceuticals, Novo Nordisk, Gilead Sciences, MedImmune, Serono, Shire Pharmaceuticals e Sepracor. (FARDELONE e BRANCHI, 2006).

Hoje em dia, mais de 350 medicamentos são elaborados com o processo da biotecnologia, sendo aprovados para o tratamento de mais de 150 doenças, nas quais se encontram o câncer, doenças infecciosas e as desordens autoimunes. (FERRO, 2010).

6. BIOFÁRMACOS

Os Biofármacos são produzidos ou extraídos de seres vivos pelos processos de biotecnológicos, medicamentos onde o princípio ativo é um agente biológico e são produtos obtidos por meio de micro-organismos, células inclusive animais e plantas modificadas geneticamente, capazes de sintetizar in vivo, (REIS, et. al., 2009).

De acordo com PEREIRA 2014, são medicamentos Biológicos, os medicamentos imunológicos, derivados do sangue ou plasma humano, os medicamentos desenvolvidos por tecnologia do DNA recombinante, expressão codificação de genes, hibridoma, anticorpos monoclonais, medicamentos de terapia avançada. A ANVISA denomina como Medicamentos biológicos são moléculas complexas de alto peso moleculares obtidas a partir de fluidos biológicos, tecidos de origem animal ou procedimentos biotecnológicos por meio de manipulação, inserção de outro material genético (tecnologia do DNA recombinante) ou alteração dos genes que ocorre devido à irradiação, produtos químicos ou seleção forçada”

Segunda a RDC nº 55/2010, são produtos biológico: I – vacinas;

II – soros;

III – hemoderivados;

IV – biomedicamentos classificados em: medicamentos obtidos a partir de fluidos biológicos ou de tecidos de origem animal e medicamentos obtidos por procedimentos biotecnológicos.

V – anticorpos monoclonais;

VI – medicamentos contendo microorganismos vivos, atenuados ou mortos;

6.1 Processo Produtivo do Biofármaco

Para o desenvolvimento de um Biofármacos na primeira etapa é necessário fazer pesquisas exploratórias definindo e validando o alvo terapêutico da molécula que se liga àquele alvo, definindo a descoberta. Com o alvo validado e a proteína identificada à segunda etapa e a etapa de banco de células, para desenvolver linhagens celulares possibilitando a produção da proteína, produzindo assim um Banco de Células Mestre (Master Cell Bank), geradas por meio da seleção do clone mais produtivo. (PIMENTEL, 2010).

Os Biofármacos podem ser produzidos de várias formas, dentre eles estão: insulinas, hormônio do crescimento humano, fatores estimulantes dos granulócitos, interferões- α (IFN α), anticorpos monoclonais, vacinas, terapias celulares (FERNANDES, 2015) e proteínas recombinantes de uso terapêutico para a produção dos Biofármacos; (PANORAMA TECNOLÓGICO ATS BIOFARMACOS, 2016).

- **Hemoderivados:** Consiste na utilização do plasma do sangue para a fabricação de medicamento, são produtos obtidos a partir da técnica de fracionamento, utilizando-se de processos químicos e/ ou físicos a partir do plasma humano. A técnica dos hemoderivados consiste na separação das proteínas do plasma, utilizando diversos passos. Hoje, são utilizadas mais de 20 proteínas para fins terapêuticos usando as técnicas de fracionamento e a purificação, as mais utilizadas para a fabricação dos medicamentos hemoderivados são: Albumina, Fator IX da Coagulação (FIX), Imunoglobulina, Fator VIII da Coagulação (FVIII), Complexo Protrombínico e Fator devon Willebrand (FvW). A escolha da técnica vai depender da proteína plasmática da qual se pretende. (MARTINS, 2014)
- **Terapia Celular:** Na Terapia celular é introduzido novas células em tecidos de um indivíduo, empregando as células inteiras para tratar de uma determinada doença, com base nas propriedades regenerativas de células-tronco ou em outros efeitos, como, por exemplo, leucemias. (LINDEN, 2010)
- **Terapia Genética:** Consiste no processo na introdução de genes terapêuticos nas células ou tecidos. (NUNES, 2014). São as chamadas vacinas gênicas ou vacinas de DNA. Assim como as vacinas recombinantes, os genes para o antígeno de interesse são localizados e clonados. No entanto, nesse caso, o DNA é injetado diretamente no músculo do indivíduo ou animal a ser vacinado, com uma espécie de pistola de ar comprimido que espalha o DNA nas células musculares. (REIS, 2009)
- **Anticorpos Monoclonais:** O processo de anticorpos monoclonais ocorre através da produção de células linfocitárias, (REIS, et. al., 2009) utilizando a glicosilação em culturas de células de mamíferos, onde esse processo iniciou a escala industrial. Para a produção de um anticorpo monoclonal é necessário à purificação do antígeno para o qual se deseja o anticorpo, podendo ser produzido através dos processos de purificação, cromatografia e eletroforese. Inicialmente imuniza o animal com o antígeno desejado, podendo ser realizado em (coelho, cabra, cavalo, etc.) sendo o camundongo o mais empregado. Introduz o antígeno no camundongo juntamente com substâncias que ativam o sistema imunológico do animal. Após alguns dias, o sangue do animal é retirado e usando o processo de centrifugação é separado do plasma sanguíneo, no plasma que se encontra os anticorpos. (LOPES, 2017)

- **Vacinas:** A biotecnologia moderna mostrou significativa nas evoluções de novas vacinas, descobertas de novos antígenos, adjuvantes, vetores ou sistemas de entrega. As primeiras vacinas baseadas em patógenos, bactérias ou vírus, atenuados ou inativados, reativos ou em alguns casos, pouco eficientes. As vacinas podem ser classificadas em três grupos ou gerações, pela fabricação ou pela preparação do princípio ativo, os antígenos vacinais. As vacinas de primeira geração empregam na sua formação os agentes patogênicos, inativando ou atenuando os micro-organismos. Na segunda geração pode ser obtida a indução de anticorpos voltados para um único alvo, como uma toxina, responsável pelos sintomas da doença, (LINDEN, 2010) e por fim, a terceira geração a mais avançada geração de vacinas, chamadas de vacinas gênicas ou vacinas de DNA. Os genes para o antígeno de interesse são localizados e clonados, onde o DNA é injetado diretamente no músculo do indivíduo ou animal, após a vacinação do antígeno de interesse as células musculares passam a expressá-lo, desencadeando resposta imunológica desejada. (REIS, 2009). Na vacina recombinante o indivíduo recebe o gene que codifica uma proteína típica do agente agressor, onde, seu organismo passará a produzir a proteína exógena, estimulando seu sistema imune (LINDEN, 2010).
- **DNA Recombinante:** A tecnologia do DNA Recombinante consiste no isolamento do DNA de interesse, utilizado assim para a produção de insulina. (BRITTO, 2012). O processo de produção dos Biofármacos com a técnica de DNA recombinante é feita a partir da clonagem molecular, onde consiste no isolamento e propagação de moléculas de DNA idênticas ocorrendo pelo menos em dois estágios importantes. Primeiramente, a ligação de um fragmento de DNA de interesse denominado de inserto em uma molécula de DNA que é denominado de vetor, formando o DNA recombinante. Segunda parte, a molécula de DNA recombinante é introduzida em uma célula hospedeira, geralmente em bactéria *Escherichia coli* (*E. coli*), no processo denominado de transformação, (NASCIMENTO et., al, 2003) que passa a fabricar uma proteína de interesse para a qual foi reprogramada. Dessa forma, a bactéria transformar-se em uma fábrica de uma substância de interesse sofrendo muitos ciclos de divisão celular, produzindo uma colônia que contém milhares de cópias do DNA recombinante. A cultura da bactéria *E. coli* é uma das mais utilizadas por ser uma proteína simples e também chamada de sistema de expressão.(BRITTO, 2012)

6.2 Regulação para Biofármaco

No Brasil a primeira regulamentação dos Biofármacos foi pela RDC 80/2002, substituída em 2005 pela RDC 315/2005 e atualmente em vigor a RDC 55/2010, onde a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) fiscaliza rigorosamente (PIRES, et., al, 2013), na qual, é responsável por aprovar e regulamentar a produção dos biofármacos baseadas nas regulamentações da agência regulatória América, o FDA (Food and Drug Administration) e da Europa, à EMEA (European Medicines Agency). (CARREIRA et al., 2013).

A RDC 55/2010 é uma normativa fundamentada para a introdução e regularização dos

Biofármacos no Brasil, para a obtenção do registro, adequação no mercado nacional. (TORRES, 2017), para os produtos importados e para aqueles desenvolvidos no país. Segundo ANVISA, para o registro de medicamentos biológicos abrange algumas categorias de produtos: Alérgenos, Biomedicamentos, Anticorpos Monoclonais, Hemoderivados, Probióticos e as Vacinas, onde para a obtenção do registro no Biofármacos é necessário alguns requisitos, no qual a empresa deve ter um cadastramento junto a ANVISA, após publicado no Diário Oficial da União, o registro tem um prazo de validade de 5 anos, que pode ser revalidado por períodos iguais e sucessivos. (DANTAS, 2017)

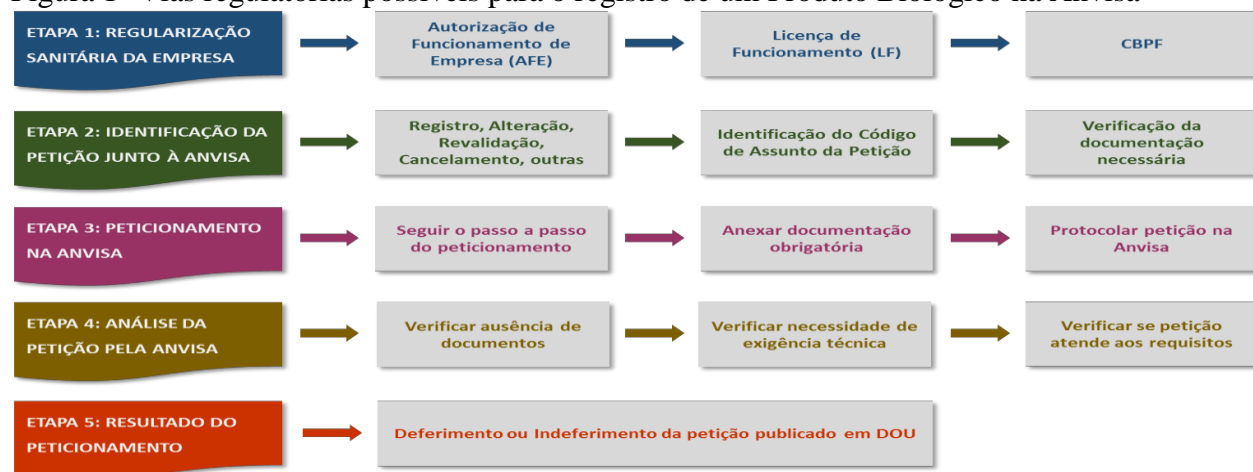
A RDC 55/2010 define que “Somente os produtos biológicos novos e produtos biológicos registrados na Anvisa, fabricados ou importados por estabelecimentos devidamente autorizados pelo governo federal e licenciados pelo governo estadual, poderão ser comercializados e distribuídos no País, “. Na qual, as empresas envolvidas na fabricação de um produto biológico novo ou produto biológico, devem cumprir as boas práticas de fabricação apresentando o Certificado de Boas Práticas de Fabricação (CBPF) emitido pela Anvisa e conforme o Art.8 todas as indicações terapêuticas devem ser solicitadas no registro, devendo estar documentados, assim como os estudos clínicos e comprovando a segurança e a imunogenicidade do produto biológico.

Os Biofármacos podem ser registrados como produtos biológicos novos, no qual deverá apresentar um dossiê completo, podendo ser registrados pela via de desenvolvimento individual ou pela via de desenvolvimento por comparabilidade. (VALENTE, 2011)

Segundo a RDC 55/2010, -§1º em caso de comprovada indisponibilidade comercial do produto biológico comparador no mercado nacional e internacional, a eleição do medicamento a ser utilizado no exercício de comparabilidade deverá ser previamente discutida e anuída pela Anvisa

Em 2011 a ANVISA, seguindo o modelo da agência europeia (EMA), iniciou-se o processo de adoções de diretrizes específicas, guias por classes de produtos e em disposição para 2 classes de produtos: as heparinas e a alfainterferona, onde foi um importante passo para a complementação do arcabouço regulatório brasileiro.(BRITTO,et al., 2012)

Figura 1- Vias regulatórias possíveis para o registro de um Produto Biológico na Anvisa



Fonte: ANVISA, RDC 55/2010.

6.3. Farmacovigilância para Biofármacos

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), Farmacovigilância é –A ciência e as atividades relativas à detecção, avaliação, compreensão e prevenção dos efeitos adversos ou outros problemas relacionados a medicamentos. Segundo a ANVISA, farmacovigilância é definida como –a ciência e atividades relativas à identificação, avaliação, compreensão e prevenção de efeitos adversos ou quaisquer problemas relacionados ao uso de medicamentos, onde cabe a apontar, determinar e acompanhar os eventos adversos ao uso dos medicamentos comercializados com o objetivo de assegurar os benefícios relacionados ao uso desses produtos sejam maiores que os riscos por eles causados.

Para os Biofármacos a Farmacovigilância é imprescindível para minimizar e prevenir riscos, por serem medicamentos muito sensíveis, podendo modificar os processos na produção ou impurezas que podem alterar a resposta imune e ter alguns efeitos adversos. No entanto, para a sua produção a agência reguladora ANVISA exige três critérios fundamentais para sua aprovação: qualidade, eficácia e segurança. Onde os desafios regulatórios para os Biofármacos são vários, tendo que evidenciar os processos de produção, onde devem ser robustos, estáveis, reprodutíveis, que tenham condições especiais de formulações, acondicionamentos, armazenamentos e que o potencial imunogênico seja de análise reguladora. (PIRES, et. al, . 2013).

7. MERCADO BRASILEIRO DE BIOFÁRMACOS

A indústria farmacêutica apresenta diversas categorias de produtos químicos, naturais e biotecnológicos, as principais empresas globalizadas e integradas. O setor farmacêutico baseou-se na inovação tecnológica e na propriedade intelectual com a forma de patentes garantindo o mercado e os altos ganhos no mercado com os Biofármacos que ganhou altos investimentos e pelos avanços científicos no ano de 2000 com as vendas em 22,7 bilhões de dólares. (FARDELONE. et., al. 2006). Em 2008, segundo BURRIL & CO. (2010), os 30 medicamentos biológicos mais vendidos no mundo apresentaram vendas de US\$ 42 bilhões com um crescimento esperado de 56,5% entre 2008 e 2014, estima-se que o mercado total de biológicos atingiu cerca de US\$ 169 bilhões em 2014. De acordo com o mesmo estudo, naquele ano os biológicos foram responsáveis por metade da receita gerada pelos 100 medicamentos mais vendidos.

O mercado de Biofármacos corresponde a aproximadamente 10% do faturamento anual da indústria farmacêutica, que girando em torno de US\$ 800 bilhões, com previsão de crescimento anual de 3%-6%. Segundo previsão da IMS Health, o Brasil deve adicionar entre US\$ 5 e 15 bilhões em vendas anuais de produtos farmacêuticos, ficando com mercado de biofármacos com faturamento estimado de US\$ 0,5-1,5. (FERRO, 2010).

Os Biofármacos estão nas chamadas compras essenciais do SUS, chamada de Assistência Farmacêutica Básica do SUS, compras realizadas pelos estados e municípios, onde a União participa com uns valores em reais por pessoa ao ano, esses gastos com o SUS dos medicamentos são significativos, onde têm crescido nos últimos anos, segundo MS, os gastos totais do SUS com medicamentos de alto custo no ano de 2008 foi de R\$ 2,3 bilhões, foram 220 medicamentos destinados ao tratamento de 76 doenças para aproximadamente 730 mil usuários, 41% foram dos gastos com os Biofármacos, em

questões de volume correspondem apenas 2%, revelando um grupo de altíssimo valor agregado. (REIS, 2010).

O SUS é o responsável por grande aquisição dos Biofármacos, onde o Ministério da Saúde estabelece políticas públicas, com parcerias e com políticas de Estado em relação à saúde, podem reduzir custos envolvidos para a produção de Biofármacos e dessa forma aumentar o acesso à população a esses produtos. (TORRES, 2017), onde atualmente no Brasil os biológicos consomem 43% dos recursos do Ministério da Saúde, cerca de R\$ 4 bilhões por ano e representam 5% da quantidade adquirida. (BIO-MANGUINHOS, 2014)

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A Biotecnologia é uma técnica revolucionária, ferramenta poderosa que possibilitou a descobertas tecnológicas em várias áreas industriais e em setores da ciência com melhorias e inovações. No Brasil as indústrias de biotecnológicas são diversificadas pelas suas atividades, transformou o cotidiano das indústrias e das pessoas, trazendo várias técnicas para os setores da agricultura, ambientais e nos setores da saúde com as indústrias farmacêuticas. As técnicas, possibilitou a descobertas de novos tratamentos para a saúde, alimentação, meio ambiente e nas indústrias farmacêuticas com a descoberta dos Biofármacos, medicamentos inovadores que são mais precisos e seletivos para os tratamentos das doenças. Diante disso, a Biotecnologia abriu à possibilidade de crescimentos econômicos para alguns países, possibilitando investimentos para à fabricação de medicamentos e serviços.

Por fim, esse crescimento no Brasil ainda é lento ao compará-lo ao nível global, porém, os investimentos para à compra de Biofármacos para o SUS e as atividades em outros setores são promissoras para o seu crescimento econômico, Além disso, à corrida das indústrias farmacêuticas para novas descobertas, com pesquisas clínicas, medicamentos e serviços faz com que impulse à expansão do setor de biotecnologias no país, trazendo mais investimentos e possibilidades a criação de produtos brasileiro.

REFERÊNCIAS

ALVES, Gilcean Silva. A Biotecnologia dos Transgênicos: Precaução é a palavra de ordem. HOLOS, Ano 20, outubro, 2014.

ANVISA, Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2010. Disponível em:<<http://portal.anvisa.gov.br/legislacao/?inheritRedirect=true#/visualizar/28623>> Acesso em:03/04/2018.

BARTH, Wilmar Luiz. Engenharia Genética e Bioética.PUCRS. Rev. Trim. Porto Alegre v. 35 Nº 149 Set. 2005 p. 361-391.

BRASIL. Resolução nº 55, de 16 de dezembro 2010. Aprova o regulamento sobre o registro de produtos biológicos novos e produtos biológicos e dá outras providências. Órgão emissor: ANVISA-Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Disponível em <<http://portal.anvisa.gov.br/legislacao/?inheritRedirect=true#/visualizar/28623>> Acesso em: 20 de Agosto de 2018.

DUARTE, Michelle. Biotecnologia. Disponível em <https://www.todamateria.com.br/biotecnologia/12/1/1/1> >. Acesso em 08/jul/2018.

Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos. Brasil amplia produção de medicamentos biológicos. Disponível em <<https://www.bio.fiocruz.br/index.php/brasil-amplia-producao-de-medicamentos-biologicos#>>. Acesso em 08/jul/2018.

BORÉM, A et al. A história da biotecnologia. Biotecnologia Ciência & Desenvolvimento 2005; 34:10-12. 4.

BRANDÃO, Conceição Zulmira Gomes de Sousa. SOUZA, José Natal. SAÚDE & CIÊNCIA EM AÇÃO - Revista Acadêmica do Instituto de Ciências da Saúde.

Biofármacos: da pesquisa ao mercado: uma revisão da literatura. UNIFESP. São José dos Campos Rua Talim, 330, São José dos Campos, São Paulo. 105 v.1, n.01:jul-dez.2015.

Disponível em<http://biotec_ict.sites.unifesp.br/biotecict/graduacao/o-que-ebiotecnologia/http://www.sjc.unifesp.br/biotec_ict/?page_id=46%20Acesso%20>. Acesso em 13/08/2018.

NUNES, Ana Rita Ascensão. Medicamentos Biológicos: Situação actual e perspectivas futuras. Dissertação realizada sob a orientação de Prof^a Dr.^a Madalena Pereira Lisboa, 2014 Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

BRITTO, Antônio. Entendendo os Medicamentos Biológicos. Interfarma – Associação da Indústria Farmacêutica de Pesquisa, 2012.

CORREIA, Henrique Luiz. Inovação colaborativa: Uma abordagem aberta no desenvolvimento de novos produtos. RAE, São Paulo n v. 52 n n. 5 n set./out. 2012, n 517- 530 , 517.

DANTAS, Raquel. Registro de Medicamentos Biológicos no Brasil, 17/07/2017. Publicado às 15h12m. Disponível em <<http://tecbio2017.com.br/br/node/938>> Acesso em 13/08/18.

FALEIRO, Fábio Gelape. ANDRADE, Solange Rocha Monteiro.; JUNIOR, Fábio Bueno dos Reis. Biotecnologia estado da arte e aplicações. 1. ed. Planaltina- DF; Embrapa Cerrados, 2011.

FARDELONE, L. C. et al. O setor de biofármacos e as oportunidades para o Brasil. Rev. FAE, Curitiba, v.9, n.2, p.29-38, jul./dez. 2006.

FERNANDES, Rute. Medicamentos biológicos e biossimilares em Portugal: Caracterização do mercado, do consumo e da segurança. Dissertação Mestrado em Regulação e Avaliação de Medicamentos e Produtos de Saúde 2015.

FERRO, Emer Suavinho. Biotecnologia translacional: hemopressina e outros peptídeos intracelulares. Estudos avançados 24 (70), 2010.

FREIRE, Carlos Torres. Mapeamento da Biotecnologia no Brasil 2011. Pesquisador – CEBRAP. Agosto, 2011.

GALEMBECK, Fernando. SANTOS, Ádamo César Mastrângelo. SCHUMACHER, Heloisa Cajon. RIPPEL, Márcia Maria. ROSSETO, Renato. Indústria Química: Evolução recente, problemas e oportunidades. Instituto de Química, Universidade Estadual de Campinas, CP 6154, 13084-971 Campinas - SP, Brasil. *Quim. Nova*, Vol. 30, No. 6, 1413-1419, 2007.

QUEIROZ, Érica Soares Martins. Aplicações de Agentes Biológicos e seus Derivados em Biotecnologia: Biotecnologia aplicada às Ciências Biológicas e da Saúde. Faculdade Integra Promove. Brasília, 2013.

ICT-Instituto de Ciência e Tecnologia. UNIFESP São José dos Campos Rua Talim, 330, São José dos Campos, São Paulo. Disponível em <http://biotec_ict.sites.unifesp.br/biotec_ict/graduação/o-que-e-biotecnologia/> Acesso em 02/07/2018.

JUDICE, Valéria Maria Martins. BAÊTA, Adelaide Maria Coelho. Modelo Empresarial, Gestão de Inovação e Investimentos de Venture Capital em Empresas de Biotecnologia no Brasil. *RAC*, v. 9, n. 1, Jan./Mar. 2005: 171-191.

LINDEN, Rafael. Terapia gênica: o que é, o que não é e o que será, 2010.

LOPES, Carla Lopes Produção de anticorpos monoclonais e policlonais – Pathologika. Available at: <https://pathologika.com/imuno-histoquimica/anticorpos-imunoglobulinas/producao-de-anticorpos-monoclonais-e-policlonais/>> Acesso em 02/08/2018.

MALAJOVICH, M. A. Biotecnologia 2011. Rio de Janeiro, Edições da Biblioteca Max Feffer do Instituto de Tecnologia ORT, 2012.

MARTINS, José Eduardo Severino. Produção e Controle de Qualidade de Medicamentos Hemoderivados: Uma Visão Mundial da Regulação Sanitária. Brasília, 2014.

MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS E BIOSSIMILARES. Disponível em <https://www.iapo.org.uk/sites/default/files/files/IAPO_>.Biosimilars_What_Patients_PT.pdf>. Acesso em 07/08/2018.

MELO, Carlos Alberto. Biofármacos no Brasil. Publicação da Associação Brasileira das Indústrias de Química Fina, Biotecnologia e suas Especialidades. Facto Abifina. 020-050 • Rio de Janeiro, N° 26 Anos IV. Jul /Ago. 2010.

NASCIMENTO, Alexandra A. C. Enilza Maria Espreafico Maria Luisa Paçó Larson Nádia Monesi Nilce Maria Martinez Rossi Vanderlei Rodrigues Tecnologia do DNA recombinante - Apostilas - Ciências Biológicas, 2003.

NUNES, Ana Rita Ascensão. Medicamentos Biológicos: Situação Atual e Perspectivas Futuras: Dissertação realizada sob a orientação de Prof.^a Dr.^a Madalena Pereira Lisboa, Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, 2014.

OLIVEIRA, Henrique Sulzbach. SPENGLER, Rafael Luís. Inovações na área de Biotecnologia em Saúde Humana em Países em Desenvolvimento e sua Importância Econômica e Social: Uma reflexão sobre o cenário atual e perspectivas futuras, 2014.

Biofármacos Panorama Tecnológico: Agenda Tecnológica Setorial- ATS. Complexo industrial da saúde. Disponível em <file:///home/chronos/u-e4c103b654bb24d6c31e1e6852a43441e23fa9c5/Downloads/Pesquisa%20Clinica/TCC%20da%20Pós/Panorama%20Tecnologico%20ATS%20Biofarmacos%20final.pdf> Acesso em 20 de agosto de 2018.

PEREIRA, Ana Leonor. PITA, João Rui. "Alexander Fleming (1881-1955), Da descoberta da penicilina (1928) ao Prémio Nobel (1945)." *Revista da Faculdade de Letras: História Porto* 6 (2005): 129-151.

PIMENTEL, Vitor. GOMES, Renata. LANDIM, André. MACIEL, Maurício PIERONI, João Paulo. O desafio de adensar a cadeia de P&D de medicamentos biotecnológicos no Brasil: Complexo Industrial da Saúde BNDES Setorial 38, p. 173-212, 2010.

PIRES, Antônio Carlos. et al. Requerimento de Farmacovigilância para a Aprovação Regulatória de Biossimilares - Planos de Gerenciamento de Riscos. In *Biossimilar é diferente de Igual*. São Paulo-Sp: Atlanta, 2013.

REIS, C. et al. Biotecnologia para saúde humana: Tecnologias, Aplicações e Inserção na Indústria Farmacêutica. BNDES Setorial, Rio de Janeiro, n. 29, p. 359-392, mar. 2009.

SCHOLZE, Simone Henriqueta Cossetin. et al. O Direito de Propriedade Intelectual e a biotecnologia. *Cadernos de Ciência & Tecnologia*, Brasília, v.15, n. especial, p. 41-66, 1998.

SILVEIRA, José Maria Ferreira Jardim. et al. Biotecnologia e Agricultura da ciência e tecnologia aos impactos da inovação. São Paulo em perspectiva, v. 19, n. 2, p. 101-114, abr./jun. 2005.

TORRES, Priscila. et al. Brasileiro multi-institucional de pacientes sobre medicamentos biossimilares Brazilian patients multi-institutional consensus on biosimilar drugs. 2017.

VALENTE, Brenda Gomes. Gerência Geral de Medicamentos Gerência de Avaliação de Segurança e Eficácia Coordenação de Produtos Biológicos: Legislação e normatização dos medicamentos biológicos no Brasil Agência Nacional de Vigilância Sanitária www.anvisa.gov.br Brenda Gomes Val. Agosto/2011

VASCONCELOS, Yuri. Foco nos biofármacos: Farmacêutica Libbs inaugura fábrica de medicamentos de última geração para tratamento de câncer e doenças autoimunes. 2016

VIEIRA, Enio Cardillo. GAZZINELLI, Giovanni. GUIA, Marcos Mares. Bioquímica Celular e Biologia Molecular. 2ª edição. São Paulo: Editora Atheneus, 2002. p. 297.

VILLEN, Rafael Almudi. Biotecnologia - Histórico e Tendências. Universitário do Instituto Mauá de Tecnologia, Escola de Engenharia Mauá, Praça Mauá 1. São Caetano do Sul, SP, 2002.