



**Conferência**  
**A EVOLUÇÃO DA BIOTECNOLOGIA:**  
**DA OPOTERAPIA AOS BIOBETTERS.**

**A EVOLUÇÃO DA BIOTECNOLOGIA:**  
**DA OPOTERAPIA AOS BIOBETTERS**  
**Parte II**

**Academia Nacional de Farmácia**  
**Marco Antonio Stephano**



## **O CICLO VIRTUOSO: criação, invenção até o empreendedorismo**

### **Conteúdo**

- ✓ **Introdução**
- ✓ **Panorama Regulatório Internacional**
- ✓ **Panorama Regulatório Nacional**
- ✓ **Considerações Científicas sobre Biossimilares**
- ✓ **Primeiro Paradigma**
- ✓ **Segundo Paradigma**
- ✓ **Processo Biotecnológico**
- ✓ **Principais Operações Unitárias em Biotecnologia**
- ✓ **Biobetters**



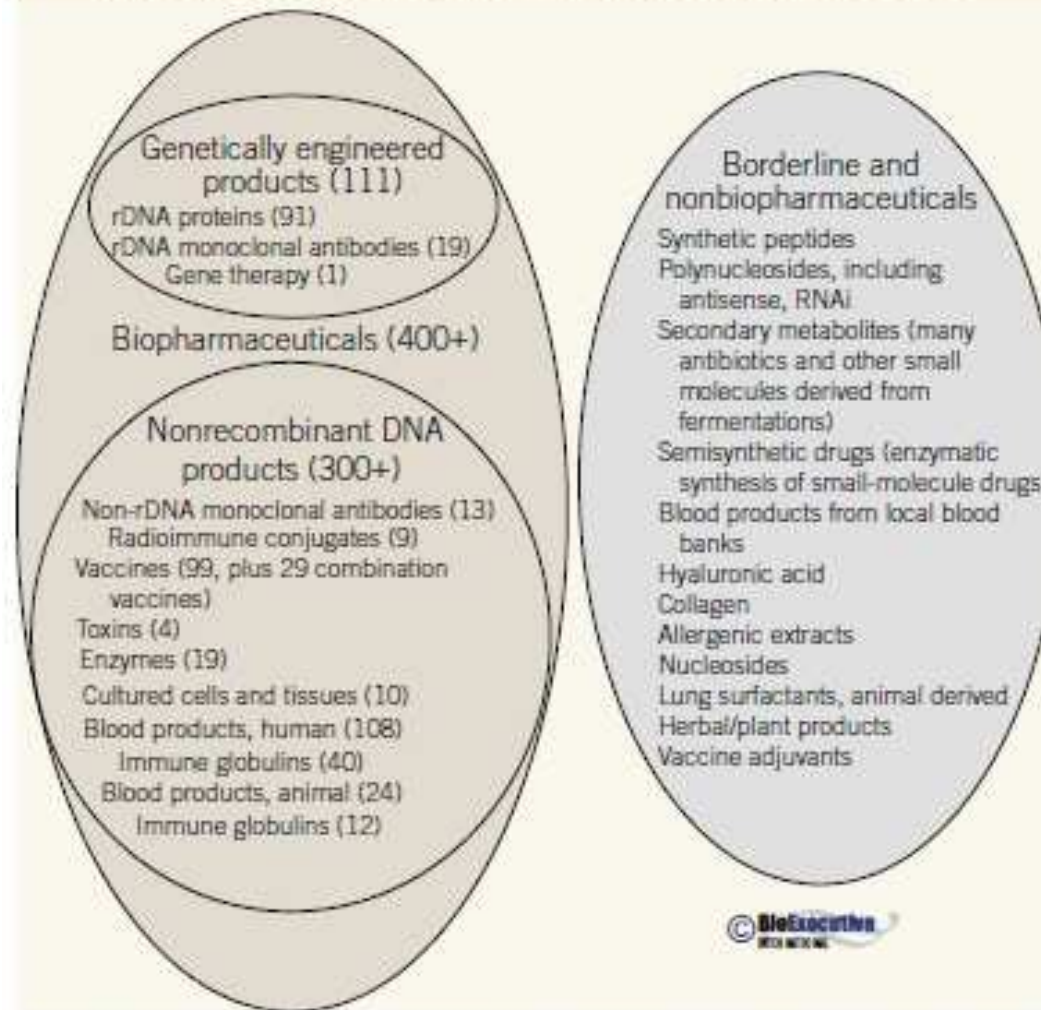
## Produtos Biológicos - Introdução

- **O que são Produtos Biológicos**
  - Produtos Naturais (heparina)
  - Derivados de Sangue (transfusões) (albumina, fator VIII, etc..)
  - Vacinas (hepatite B, HPV etc...)
  - Proteínas purificadas obtidas de tecidos (Insulina, Gonadotrofinas)
  - Proteínas recombinantes (insulina, somatropina , etc,,,)
    - Origem microbiana (insulina)
    - Origem de células eucarióticas (cerebroglucosidae)
  - Anticorpos monoclonais (humira)
  - Alergenos (Brasil tem legislação específica)
  - Combinações de Produtos (anticorpos quiméricos)
  - Terapia Celular – Medula óssea – doador – reconstrução de tecido
  - Terapia com células troncos



## Produtos Biológicos - Introdução

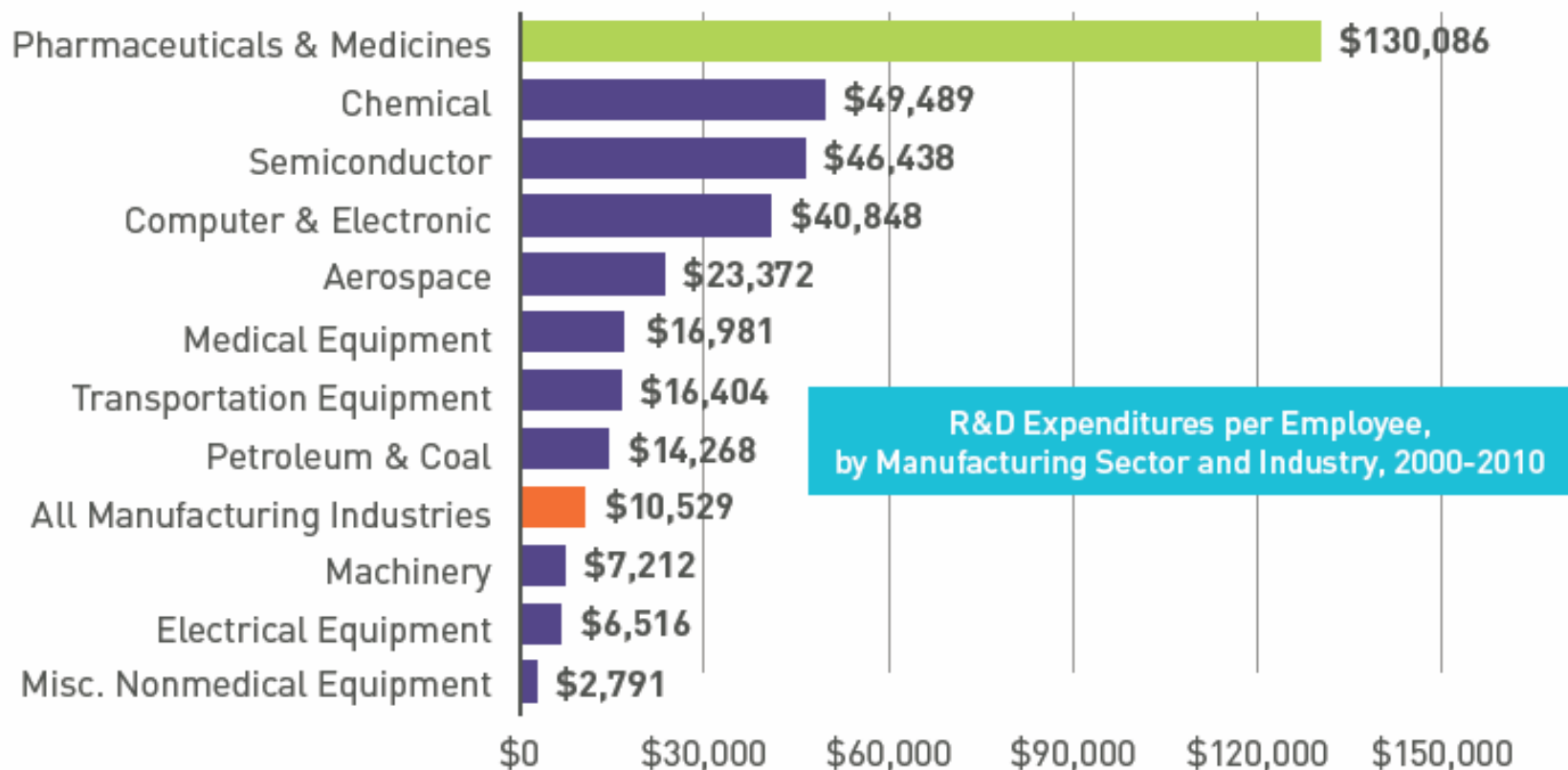
### MAJOR CLASSES OF BIOPHARMACEUTICAL PRODUCTS



This visual representation shows how biopharmaceutical products are arranged by this author, including the number of major marketing and near-market products in each category. ©2005 BioExecutive International



## Produtos Biológicos - Introdução



Source: Pham N. IP-intensive manufacturing industries: driving US economic growth. Washington, DC: NDP Analytics; 2015. <http://www.ndpanalytics.com/ip-intensive-manufacturing-industries-driving-us-economic-growth-2015>. Accessed March 2015



## Produtos Biológicos - Introdução

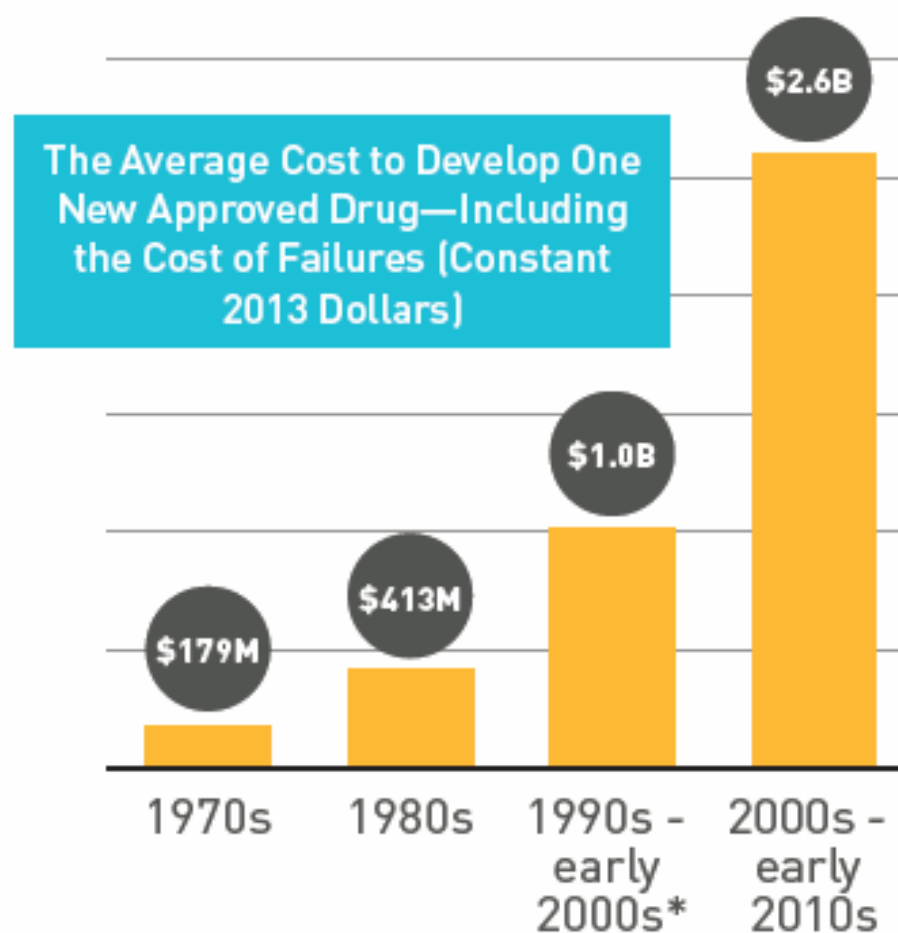
Average Corporate Giving by Sector	Total Giving as % of Pre-Tax Profit	Total Giving per Employee
All Companies	1.0%	\$644
Biopharmaceuticals	19.4%	\$24,453
Energy	0.8%	\$2,912
Utilities	1.2%	\$1,092
Information Technology	1.1%	\$666
Consumer Staples	1.1%	\$608
Industrials	0.8%	\$244

\*Domestic giving makes up the largest portion of total corporate giving across all sectors surveyed. Domestic giving comprised 78% of total giving in 2013.

Source: Committee Encouraging Corporate Philanthropy (CECP). Giving in numbers: 2014 edition. New York: CECP; 2013. [http://cecp.co/pdfs/giving\\_in\\_numbers/GIN2014\\_Web\\_Final.pdf](http://cecp.co/pdfs/giving_in_numbers/GIN2014_Web_Final.pdf). Accessed February 2015.



## Produtos Biológicos - Introdução

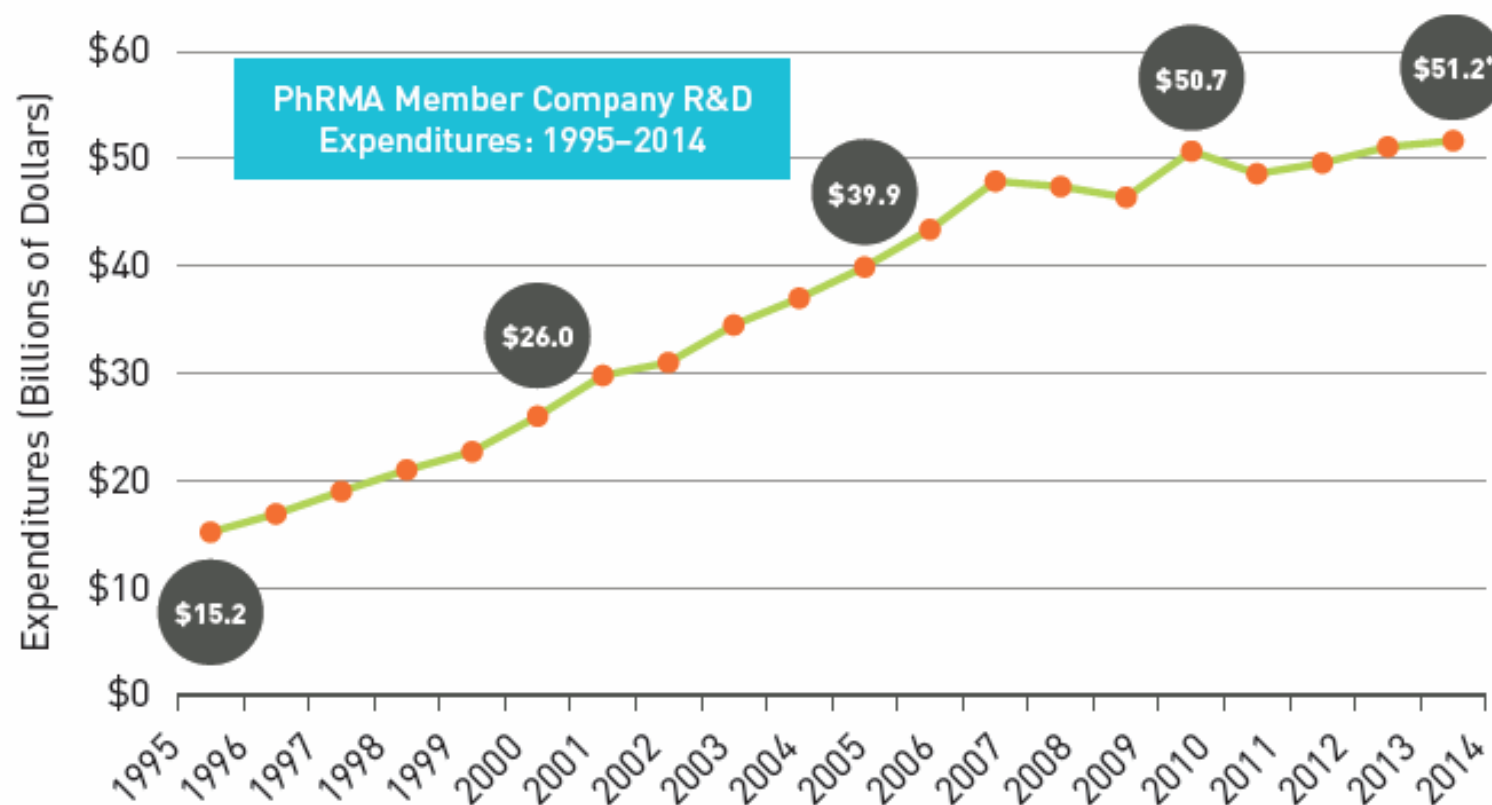


Source: Tufts Center for the Study of Drug Development (CSDD). Cost of developing a new drug. Briefing. Boston, Mass.: CSDD. Published November 2014. Accessed March 2015.





## Produtos Biológicos - Introdução



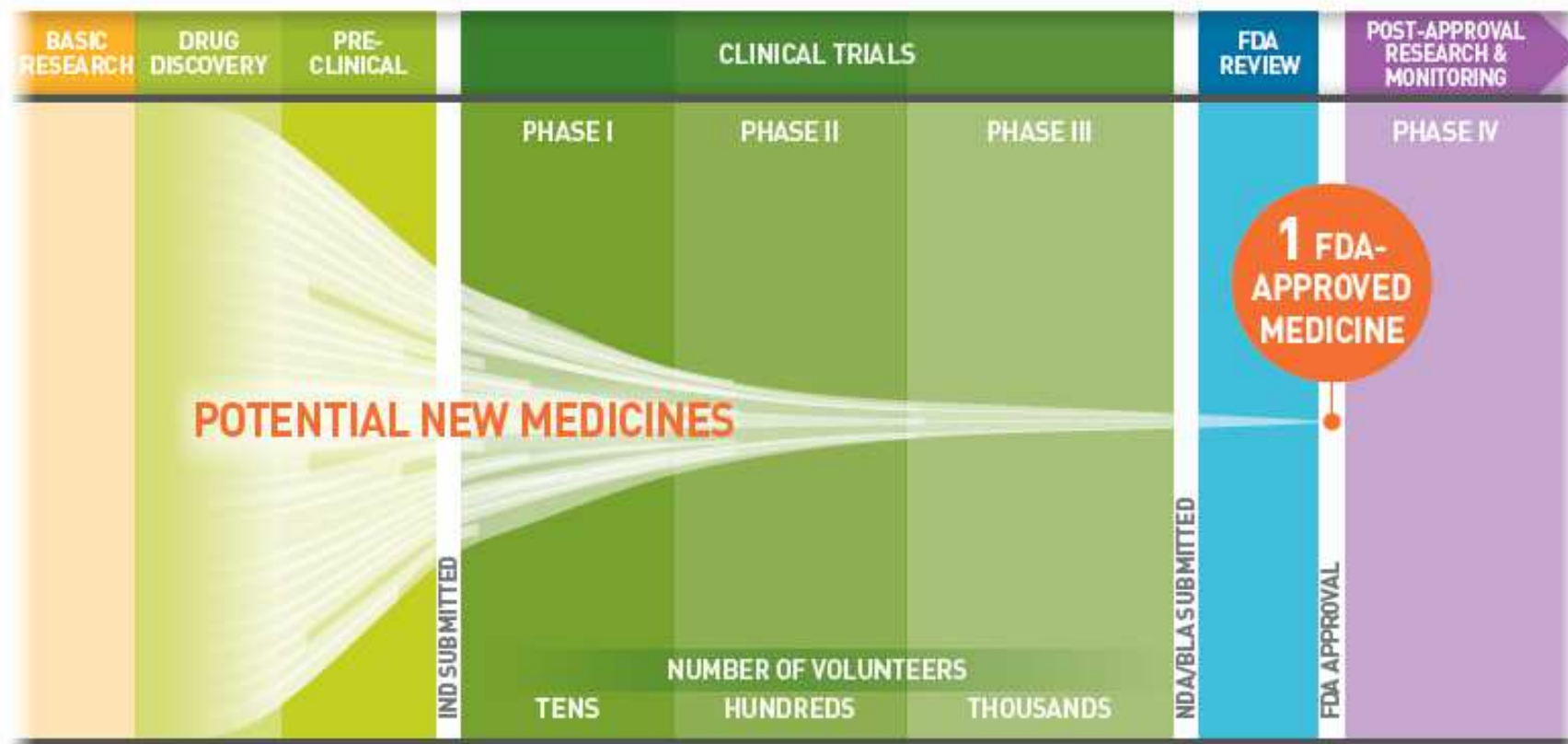
\* Estimated FY 2014

Sources: Congressional Budget Office (CBO). Research and development in the pharmaceutical industry. [www.cbo.gov/sites/default/files/cbofiles/ftpdocs/76xx/doc7615/10-02-drug-r-d.pdf](http://www.cbo.gov/sites/default/files/cbofiles/ftpdocs/76xx/doc7615/10-02-drug-r-d.pdf). Washington, DC: CBO; October 2006. Accessed March 2014. Pharmaceutical Research and Manufacturers of America (PhRMA). PhRMA annual membership survey, 1996-2014. Washington, DC: PhRMA; 2015.





## Produtos Biológicos - Introdução



Key: IND: Investigational New Drug Application, NDA: New Drug Application, BLA: Biologics License Application

\* The average R&D cost required to bring a new, FDA-approved medicine to patients is estimated to be \$2.6 billion over the past decade (in 2013 dollars), including the cost of the many potential medicines that do not make it through to FDA approval.

Source: PhRMA adaptation based on Dimasi JA. Cost of developing a new drug. Tufts Center for the Study of Drug Development (CSDD). R&D Cost Study Briefing; November 18, 2014. [http://csdd.tufts.edu/files/uploads/Tufts\\_CSDD\\_briefing\\_on\\_RD\\_cost\\_study\\_-\\_Nov\\_18,\\_2014.pdf](http://csdd.tufts.edu/files/uploads/Tufts_CSDD_briefing_on_RD_cost_study_-_Nov_18,_2014.pdf). Boston Mass.: CSDD. Accessed February 2015; US Food and Drug Administration. Drug approval process. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/ResourcesForYou/Consumers/UCM284393.pdf>. Accessed January 2015.



## Produtos Biológicos - Introdução

Biopharmaceutical researchers are working on new medicines for many diseases.

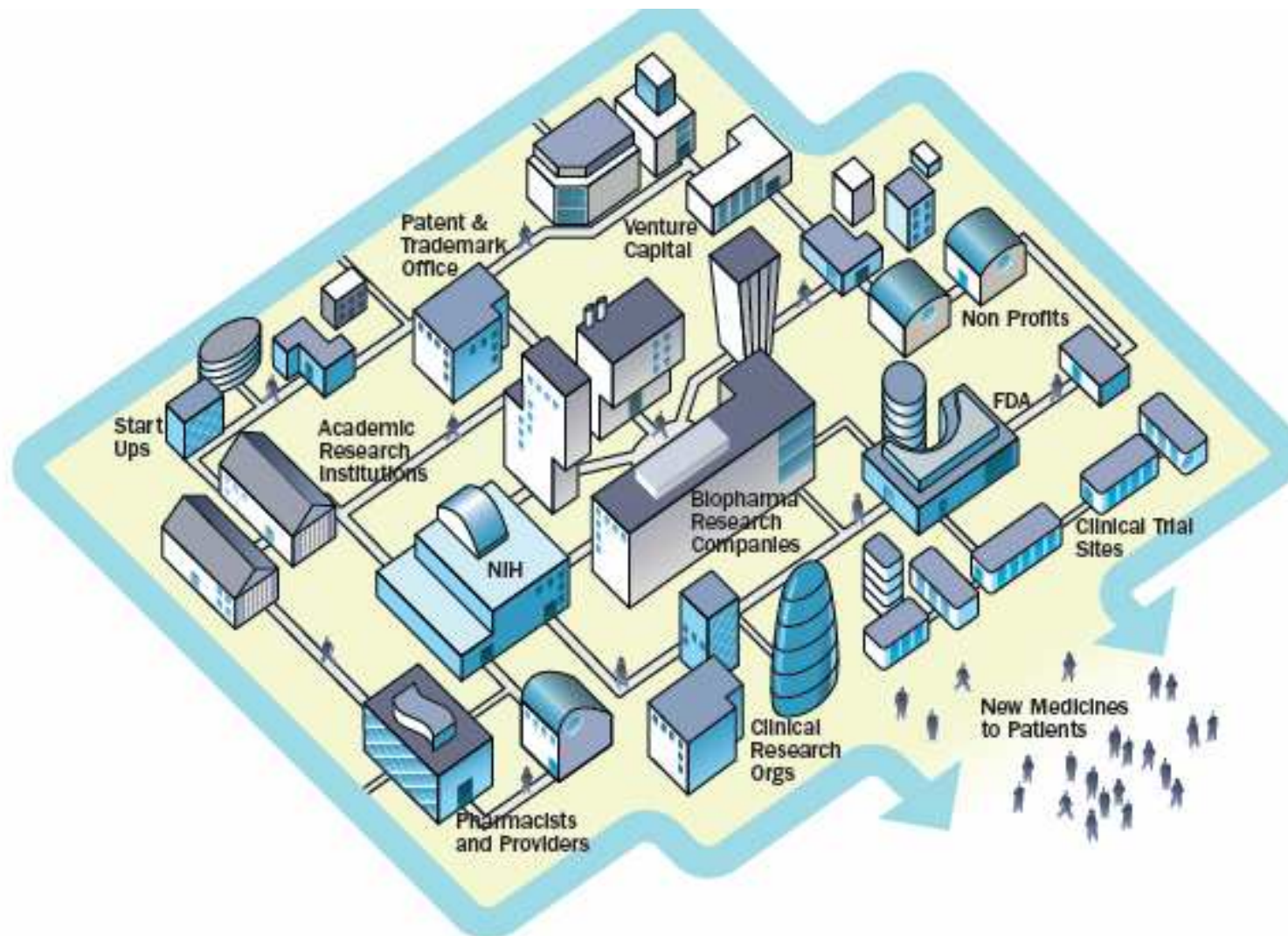
Selected Diseases	Medicines in Development*
Cancers	1,813
Cardiovascular disorders	599
Diabetes	475
HIV/AIDS	159
Immunological disorders	1,120
Infectious diseases	1,256
Mental health disorders	511
Neurological disorders	1,329

\*Defined as single products which are counted exactly once regardless of the number of indications pursued

Source: Adis R&D Insight Database. Accessed February 2015.



## Produtos Biológicos - Introdução



Source: Pharmaceutical Research and Manufacturers of America (PhRMA). 2014 PhRMA profile. <http://www.phrma.org/profiles-reports>. Washington, DC: PhRMA; 2014.



## Panorama Regulatório Internacional

### Estados Unidos

Em 2006 produtos biotecnológicos e anticorpos monoclonais passaram a ser aprovados pelo CDER e não mais pelo CBER na FDA.

Esta mudança permitiu que produtos derivados de proteínas recombinantes pudessem ser aprovadas pelos mesmos procedimentos dos produtos genéricos.







## Panorama Regulatório Internacional

### **Estados Unidos**

O Estados Unidos vê a necessidade de uma lei específica para biossimilares.

Porém, até 2010, os produtos aprovados na FDA para esta finalidade foram através da seção 505(j) ou 505(b)2 do Federal Food, Drug and Cosmetics Act ou seção 351 Public Health Act .

Em Março de 2010, o presidente dos EUA, Barak Obama, assina o Ato de Proteção ao Paciente e Acesso a Saúde através da Lei de Serviço a Saúde Pública.

Este Ato dá poderes ao FDA de registrar os biossimilares bem como aprovar a sua intercambialidade.



## Panorama Regulatório Internacional

### Produtos Aprovados como biossimilares antes de 2010 nos EUA

Registro	Nome (marca)	Companhia
107	Calcitonina , rDNA (Forical)	Unigene, Upsher-Smith
152	Glucagon, rDNA, (GlucaGen)	Novo Nordisk
171	Hialuronidase, rDNA (Hylenex)	Halozyme Therapeutics; Baxter
527	Hialuronidase, bovino (Amphadase)	Amphaster Pharmaceuticals
529	Hialuronidase ovina (Vitrase)	ISTA Pharmaceuticals
235	Somatropina ,rDNA (Omnitrope)	Sandoz/Novartis

### Produto biossimilar aprovado pela FDA após assinatura do Ato de 2010

Princípio Ativo	Marca/Laboratório	Comparador/Laboratório
filgrastim (G-CSF). Fator estimulador de colônias de granulócitos	ZARXIO / Sandoz Inc	NEUPOGEN / Amgen



## Panorama Regulatório Internacional

### União Europeia

Aprovou regulamentação específica para produtos medicinais biológicos similares a um produto biológico de referencia - Artigo 10(4) da Diretiva CE 2001/83/EC e a emenda Diretiva CE 2004/27/EC.

Baseada nesta Diretivas o EMA aprovou instruções (*guidelines*) globais, referente a qualidade, a ensaios não clínicos e clínicos e também classe específica de novos produtos como: insulina, somatropina, G-CSF, epoetinas, interferon-alfa e heparinas de baixo peso molecular que está sob revisão



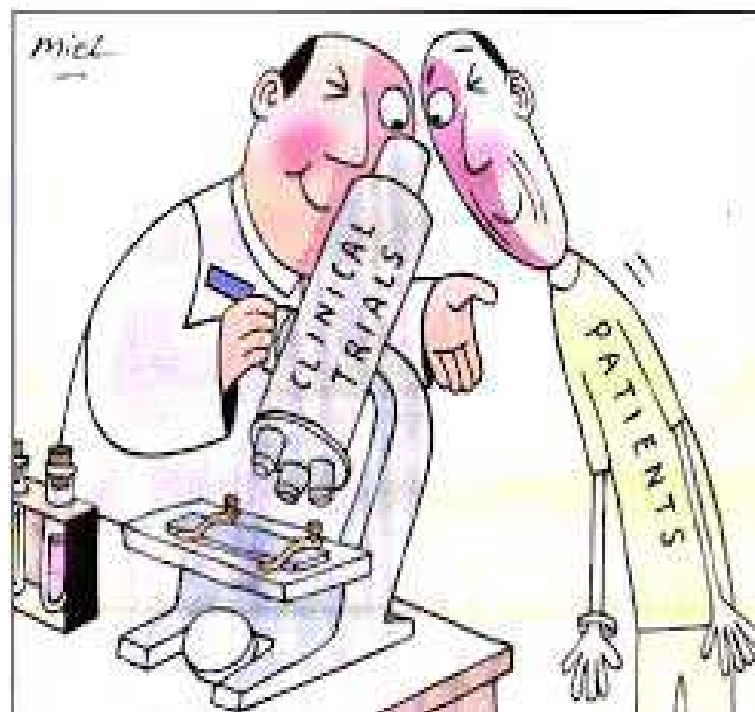


## Panorama Regulatório Internacional

### União Europeia

Em outubro de 2013, a EMA iniciou a revisão dos “guidelines” sobre biossimilares. Com base em três princípios:

- 1º. Considerações gerais sobre qualidade, segurança e eficácia;
- 2º Aspectos em relação aos ensaios não clínicos;
- 3º Aspectos em relação aos ensaios clínicos.





## Panorama Regulatório Internacional

### Produtos Biossimilares aprovados na União Europeia antes de 2013

Produto Biossimilar	Companhia	Princípio ativo	Material de referencia	Data da aprovação
Omnitrope	Sandoz	somatropina	Genotropina	04/2006
Valtropin	Biopartners	somatropina	Humatrope	04/2006
Binocrit	Sandoz	Epoetina $\alpha$	Erypo/Eprex	08/2007
Epoetin alfa Hexal	Hexal	Epoetina $\alpha$	Erypo/Eprex	08/2007
Abseamed	Medicine	Epoetina $\alpha$	Erypo/Eprex	08/2007
Silapo	Stada	Epoetina $\zeta$	Erypo/Eprex	12/2007
Retacrit	Hospira	Epoetina $\zeta$	Erypo/Eprex	12/2007
Ratiogratim	Ratiopharm	Filgrastima	Neupogen	09/2008
Tevagrastim	Teva	Filgrastima	Neupogen	09/2008
Biograstim	CT Arzneimittel	Filgrastima	Neupogen	09/2008
Filgrastim ratiopharm	Ratiopharm	Filgrastima	Neupogen	09/2008
Zarzio	Sandoz	Filgrastima	Neupogen	02/2009
Filgratim Hexal	Hezal	Filgrastima	Neupogen	02/2009



## **Panorama Regulatório Nacional**

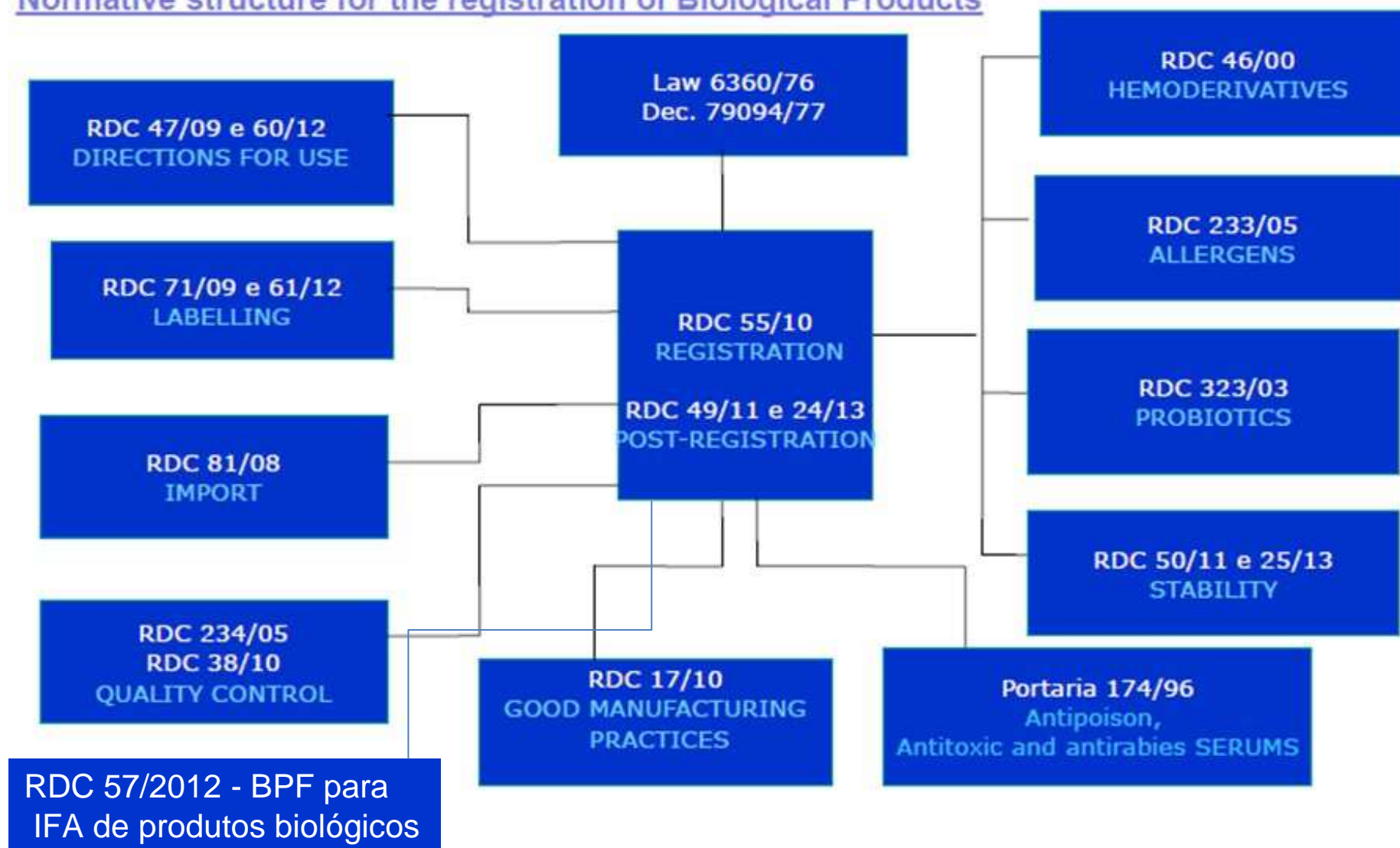
### **Evolução da Legislação de Registro de Medicamentos Biológicos no Brasil**

- Produtos Biológicos – RDC 80/02 (primeiro marco normativo);**
- Produtos Biológicos – RDC 315/2005 (segundo marco normativo);**
- Produtos Biológicos – RDC 55/2010 (resolução vigente).**



## Panorama Regulatório Nacional

### Normative structure for the registration of Biological Products





## **Panorama Regulatório Nacional**

### **Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº. 55/2010**

**Dispõe sobre o registro de produtos biológicos novos e produtos biológicos e dá outras providências.**



## Panorama Regulatório Nacional

### Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº. 55/2010

**Produto biológico: é o medicamento biológico não novo ou conhecido que contém molécula com atividade biológica conhecida, já registrado no Brasil e que tenha passado por todas as etapas de fabricação.**



## Panorama Regulatório Nacional

### Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº. 55/2010

**Produto biológico novo: é o medicamento biológico que contém molécula com atividade biológica conhecida, ainda não registrado no Brasil e que tenha passado por todas as etapas de fabricação.**





## Panorama Regulatório Nacional

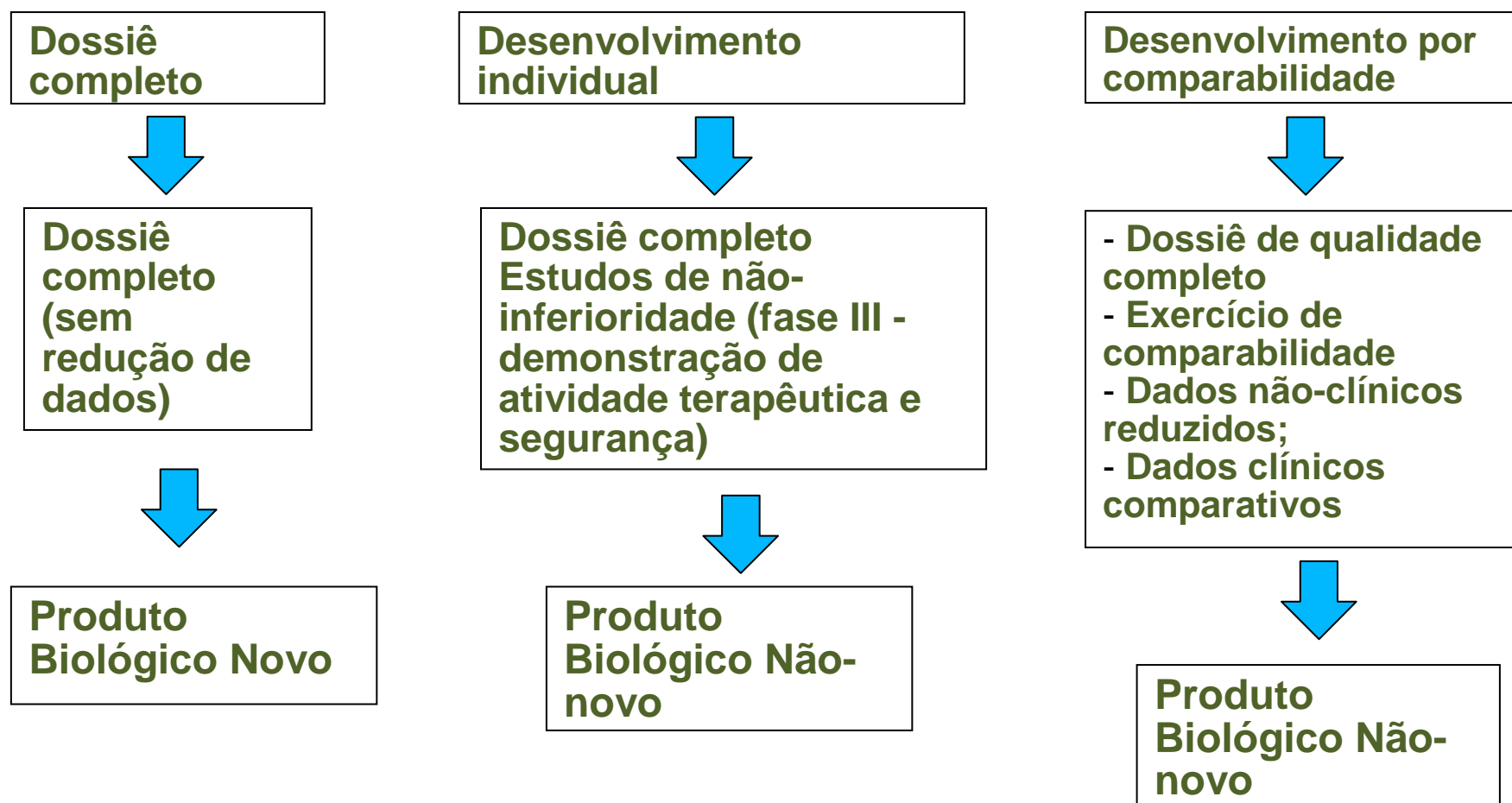
### Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº. 55/2010

Produto biológico comparador (PBC): é o produto biológico já registrado na Anvisa com base na submissão de um dossiê completo, e que já tenha sido comercializado no País.



## Panorama Regulatório Nacional

### Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº. 55/2010





# Considerações Científicas sobre Produtos Biológicos

Você está em Notícias >

## 1 em 4 biofármacos provoca reações

Estudo mostra que 41 dos 174 medicamentos avaliados mereceram algum tipo de medida da vigilância sanitária

22 de outubro de 2008 | 0h 00

Notícia



A+ A-

Assine a Newsletter



Tweet 0

Recomendar

Seja o primeiro de seus amigos a recomendar isso.

Alexandre Gonçalves - O Estado de S.Paulo

Um em cada quatro biofármacos aprovados nos Estados Unidos e na Europa desde 1995 mereceu alguma medida de segurança dos órgãos de vigilância sanitária. Biofármacos são medicamentos obtidos por meio de algum processo biológico e usados, por exemplo, em casos de câncer, deficiência hormonal e hemofilia.

No período, 174 receberam autorização para a venda. Já no mercado, 41 apresentaram

Siga o @estadao no Twitter

Follow



estadao

Curtir

739.721

Entrar

Entre no Facebook para ver o que seus amigos estão fazendo.



Testemunha teria visto Amarildo pedindo ajuda - saopaulo - Estadao.com.br

1.782 pessoas recomendaram isso.



Desigualdade de renda cai em 80% dos municípios do Brasil em uma década - brasil - Estadao.com.br

13.368 pessoas recomendaram isso.



PT



# Considerações Científicas sobre Produtos Biológicos

## Definições

Vários termos em vários países tem sido usado para definir “uma cópia” intencional de produtos biofarmacêuticos;

1. Biossimilares (Biosimilars)
2. Biogenéricos (Biogeneric)
3. Biológico Genérico (Follow-on Biologic)
4. Proteína Genérica (Follow-on Proteins)
5. Produtos Medicinais Biológicos Similares (Similar Biological Medicinal Products)





## Considerações Científicas sobre Produtos Biológicos

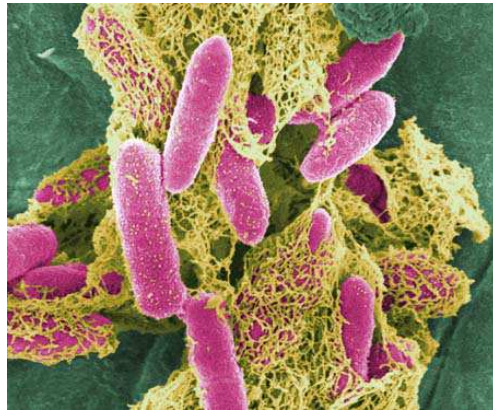
- Classificação de Biofármacos
  - Muitas dúvidas sobre nomenclatura!!
    - Biofármacos – Princípio Ativo obtido de Produtos ou Processos Naturais.
    - Biomedicamento – Produto farmacêutico em sua embalagem final pronto para uso, o qual teve como origem um biofármaco
    - Produtos Biotecnológicos – Princípio Ativo obtidos por engenharia genética (célula, bactéria).
    - Produtos Biológicos – Princípio Ativo obtido de fontes naturais, os quais podem ser: proteínas, lipídios, carboidratos, moléculas de DNA, microrganismos e células, manipulados ou não por engenharia genética.



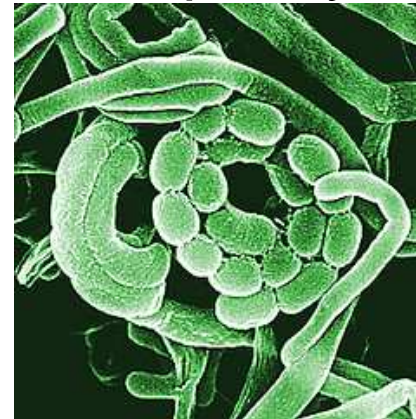


## Considerações Científicas sobre Produtos Biológicos

- Linha Celulares para Produção de Biofármacos
  - Células Bacterianas
  - E. coli



Streptomyces



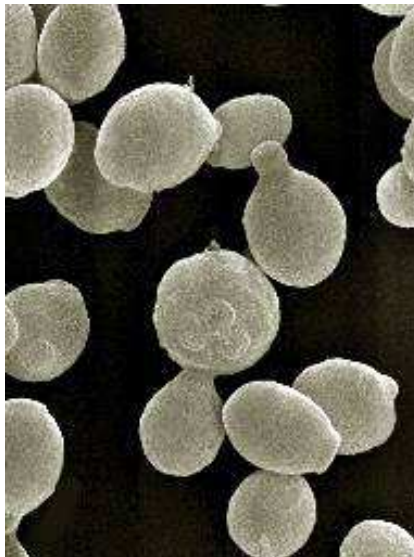
Vantagens – bem estabelecida com histórico regular, enorme quantidades de proteínas expressas em bactérias, rápido crescimento, baixo custo do meio, alto rendimento (gr/Litro)

Desvantagens – Fraco para modificações pós-traducional, uma superprodução pode ocasionar uma perda de processo de proteína, fraco para secreção no sistema, contaminação por fagos.



## Considerações Científicas sobre Produtos Biológicos

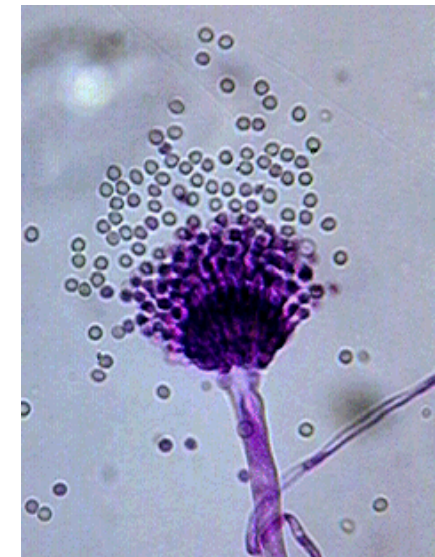
- Linha Celulares para Produção de Biofármacos
  - Fungos e Leveduras
    - Pichia Pastoris



Saccharomyces



Aspergillus







## Considerações Científicas sobre Produtos Biológicos

- Linha Celulares para Produção de Biofármacos
- Fungos e Leveduras

Vantagens – Características genéticas bem conhecidas, mecanismos de expressão também conhecidos, manipulação gênica fácil, boa aplicação industrial, Melhor expressão pós-traducional do que *E. coli*, não tem endotoxinas, sem risco de agentes adventícios.

Desvantagens – Protease endógena, glicolisação diferente das células eucarióticas e alta concentração de manose durante a glicolisação.



# Considerações Científicas sobre Produtos Biológicos

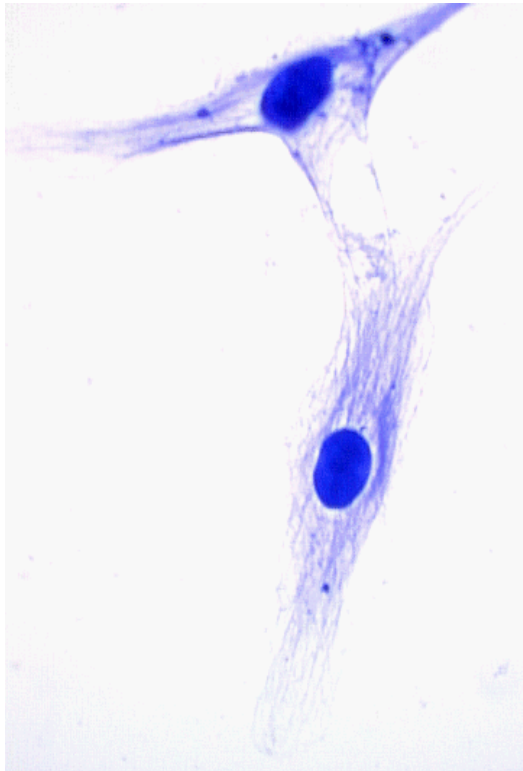
## Principais tipos de Cultura de Células Eucariótica

### Cultura Contínuas

Culturas contínuas são constituídas de um único tipo de células que pode ser propagada serialmente por um limitado número de divisões celulares (aproximadamente 30 ou se não indefinidamente).

Linhagens celulares com divisões finitas são geralmente diplóides e mantêm algum grau de diferenciação.

As células contínuas que podem se propagar indefinidamente possuem esta habilidade por terem sido transformadas em células tumorais ou por oncovírus ou por tratamento químico.

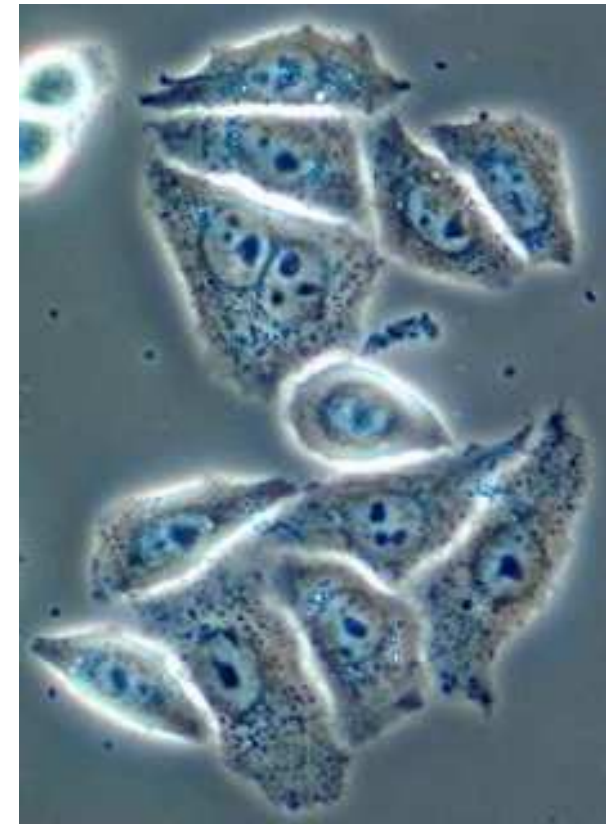




## Considerações Científicas sobre Produtos Biológicos

### • **Cultura de Células Eucariótica**

- Vantagens – melhor expressão pós-traducional, tais como glicolisação e sufactação, expressão proteínas para o exterior, ótimas para estruturas mais complexas.
- Desvantagens – fácil contaminação, difícil de manipular em grandes volumes, pode apresentar agentes adventícios tais como vírus e prions, custo elevado.





## Considerações Científicas sobre Produtos Biológicos

### 1º Paradigma: O PRODUTO É O PROCESSO

Ao produzir um biofármaco temos que considerar:

- ✓ Clonagem de uma sequência de DNA codificante de interesse em um vetor apropriado;
- ✓ Transfecção deste vetor na célula hospedeira
- ✓ Seleção da célula clonada para produção na qualidade desejada e em quantidade necessária para realização de todos os testes de controle;



## Considerações Científicas sobre Produtos Biológicos

### **1º Paradigma: O PRODUTO É O PROCESSO**

Ao produzir um biofármaco temos que considerar:

Sub-clonagem e desenvolvimento desta célula utilizando os parâmetros de rendimento da expressão e crescimento, entre outras operações unitárias visando à obtenção de um banco de células mestre e de trabalho, a partir dos quais toda a produção será realizada;



## Considerações Científicas sobre Produtos Biológicos

### **1º Paradigma: O PRODUTO É O PROCESSO**

Ao produzir um biofármaco temos que considerar:

- ✓ Crescimento da célula recombinante em biorreatores de até 10.000 Litros dependente da cadeia de suprimento (upstream);
- ✓ Purificação da proteína usando vários procedimentos de concentração e fracionamento (downstream);
- ✓ Trazendo a proteína para uma formulação adequada para o armazenamento, transporte e disponibilidade ao





## Considerações Científicas sobre Produtos Biológicos

### **1º Paradigma                    O PRODUTO É O PROCESSO**

Ao produzir um biofármaco temos que considerar:

✓ Todo o processo tem que ser executado sob estrito controle, em condições validadas e em sistemas fechados para garantir a consistência e evitar as contaminações. Sempre em conformidade com as exigências das BPF's

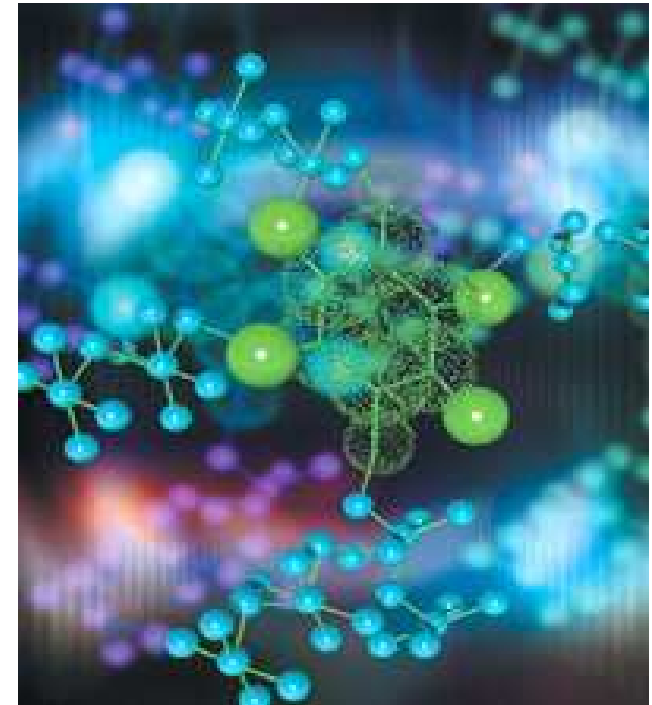


## Considerações Científicas sobre Produtos Biológicos

### 1º Paradigma: O PRODUTO É O PROCESSO

Após todas estas considerações é possível ter similaridade na qualidade?

Um vinho ou uma cerveja, com os mesmos ingredientes, de mesma origem, porém com uma pequena mudança de processo (temperatura, estocagem, etc) podem mudar completamente o sabor e a textura. Como ficaria um biofármacos?





## Considerações Científicas sobre Produtos Biológicos

### **2º Paradigma - Similaridade X Comparabilidade:**

Produtores de Biofármacos fazem mudanças no seu processo pelas seguintes razões:

- Aumento de escala devido a aumento da demanda;
- Reposição de matéria prima a qual possui um prazo de validade curto;
- Mudanças nas instalações
- Aumentar a robustez do processo através do rendimento, estabilidade e qualidade do produto.



## Considerações Científicas sobre Produtos Biológicos

### **2º Paradigma - Similaridade X Comparabilidade:**

Quando praticamos a mudança do processo estamos executando um arduo exercício de comparabilidade, principalmente a comparação dos tributos de qualidade.

Demonstração de destes tributos de qualidade pré e pós mudanças tendem a impactar na segurança e eficácia do medicamento



## Considerações Científicas sobre Produtos Biológicos

### **2º Paradigma - Similaridade X Comparabilidade:**

Quando há mudanças de processo no produto de referência, qual será o impacto no produto similar?

Quais métodos analíticos existentes ou a serem desenvolvidos serão capazes de registrar mudanças na proteína e qual será o impacto no custo?

E se o método não estiver numa farmacopeia e for desenvolvido pelo produtor do medicamento de referência, qual será o grau de comparabilidade?



## Considerações Científicas sobre Produtos Biológicos

### O Impacto das diferenças

As modificações pós-traducionais conhecidas incluem fosforilação, acetilação, alquilação, metilação, sulfatação, isoprenilação, glicosilação, ubiquitinação e formação de pontes dissulfeto.

De todas as modificações pós-traducionais a glicosilação é a mais importante, pois modificações nesta cadeia de oligossacarídeos pode aumentar a imunogenicidade do biomedicamento.





## Considerações Científicas sobre Produtos Biológicos

### O Impacto das Diferenças

Uma pequena diferença estrutural em uma proteína pode ocasionar alterações relevantes nas propriedades clínicas, levando a reações adversas completamente diferentes e impactos na modulação da resposta imunológica.

Além dos ensaios físico-químicos para decifrar a similaridade das moléculas proteicas, dois ensaios têm se tornado fundamentais para caracterização destas diferenças. A imunotoxicidade e a pesquisa de agregados proteicos.



## Considerações Científicas sobre Produtos Biológicos

### O Impacto das Diferenças

A imunotoxicidade não é apenas um ensaio de imunogenicidade, mas um estudo complexo que envolve a quebra da tolerância aos próprios antígenos (*self-antigens*); na antigenicidade, ou produção de anticorpos à epítopos ou às diferentes sequências do material de referência e também no desequilíbrio das concentrações de citocinas do sistema imunológico desencadeando respostas inflamatórias graves.

Sendo assim o ponto chave do parâmetro de segurança de proteínas terapêuticas é a imunotoxicidade.



## Considerações Científicas sobre Produtos Biológicos

### O Impacto das Diferenças

#### Estudos de agregados

O agregado protéico pode ocorrer por diversos motivos: oxidação, degradação, contaminação por enzimas, durante o processo de “refold” da proteína, durante o processo de concentração, ação da temperatura, presença de oligossacarídeos e presença de lipídios.

Os agregados são os responsáveis pelas reações adversas mais graves nos organismos, tais como: pirogênio (ativa IL-1 por macrófago, funciona como super-antígeno) e anafilaxia (ativas sistema complemento por via alternativa).



## Processo Biotecnológico

O que é um BIOPROCESSO?

É a obtenção de ativo ou produto farmacêutico através de um processamento biológico. Para isto podem ser usados animais, plantas e células.





## Processo Biotecnológico

### **TODO PLANEJAMENTO DE CONTROLE E GARANTIA DA QUALIDADE COMEÇA SEPARANDO AS OPERAÇÕES UNITÁRIAS**

O que é uma Operação Unitária?

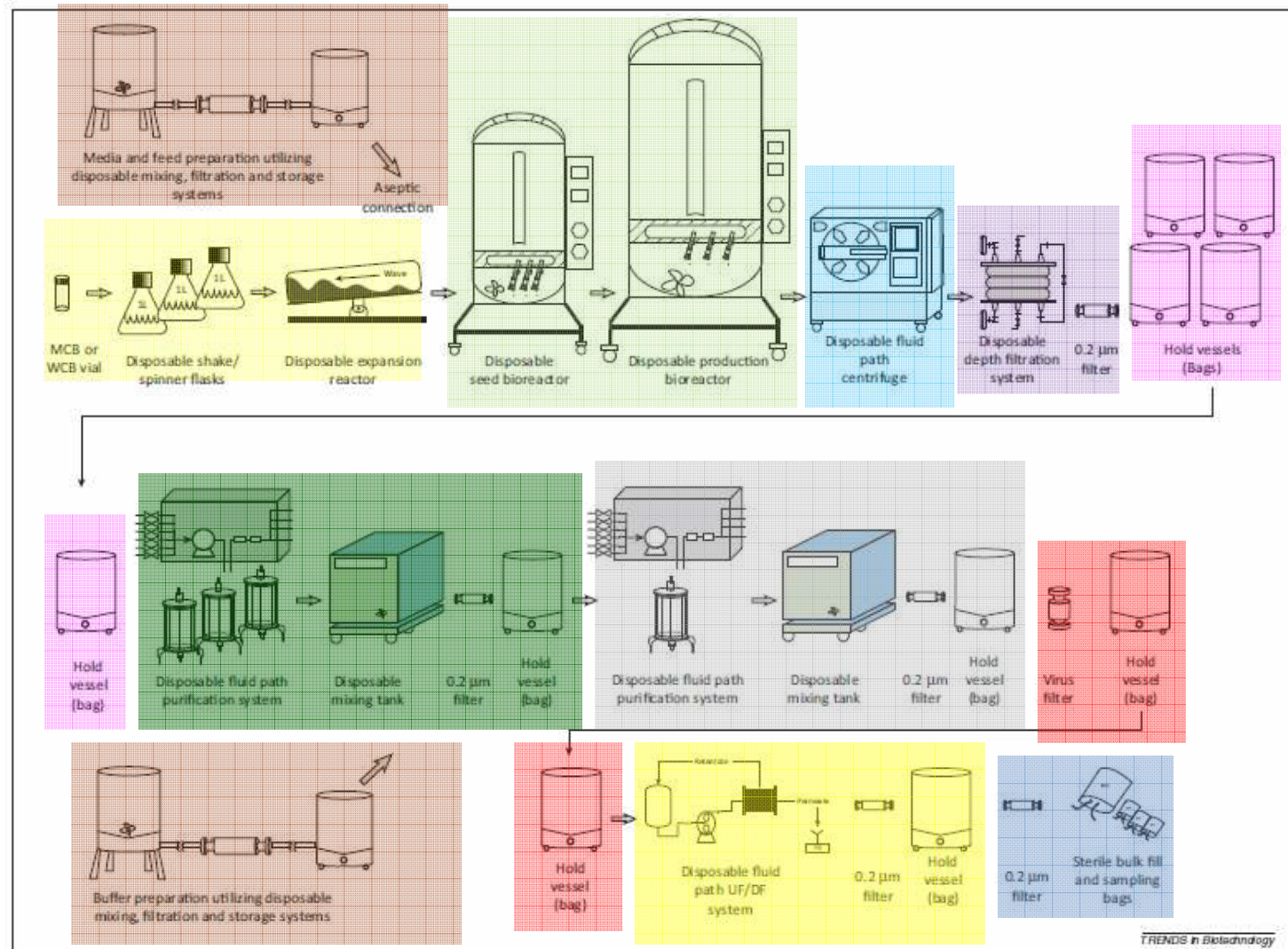
As operações unitárias são as etapas individuais que constituem todos os processos que transformam uma matéria-prima em produto final.

As técnicas de projeto de operações unitárias são baseadas em princípios teóricos e científicos de: transferência de massa, transferência de calor, transferência da quantidade de movimento, termodinâmica, biotecnologia e cinética química.





# Processo Biotecnológico







## Processo Biotecnológico

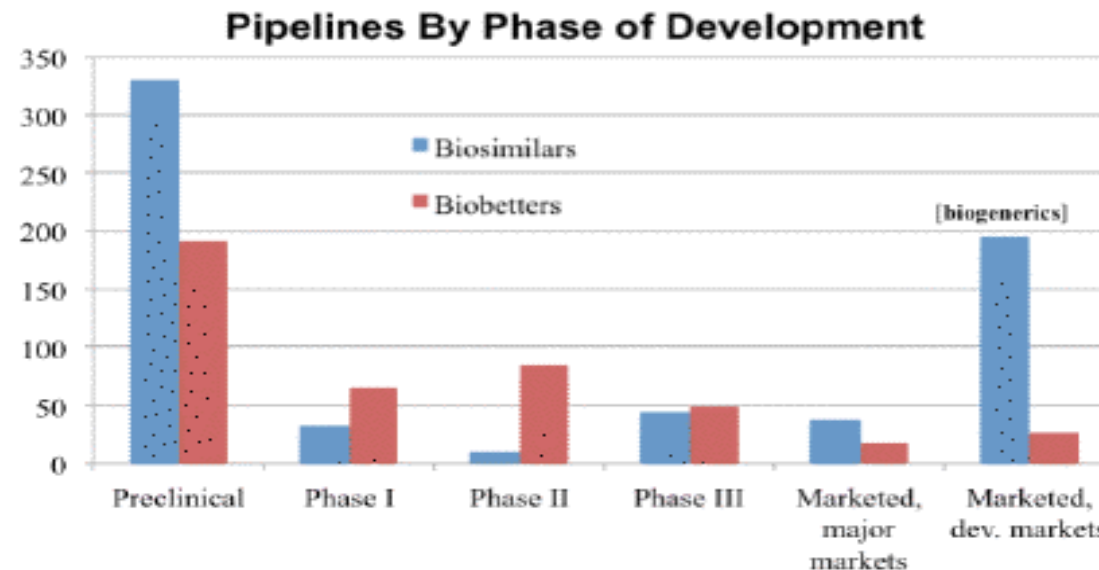
### Controle de Qualidade de produtos biológicos

- Representa de 30% a 60% do custo de produção
- Implica em métodos “in vitro” com sistemas complexos  
ex: cultura de células, enzimas, marcadores fluorescentes  
onde a variabilidade pode ser de até 40%
- Pode ser que se utilize animais de laboratório a variabilidade é maior ainda, o custo de criação, manutenção, ensaio e mão de obra pode impactar no custo do processo.
- Métodos estatísticos complexo para validação do método analítico, principalmente análise multivariável para determinação da robustez.



## BIOBETTERS

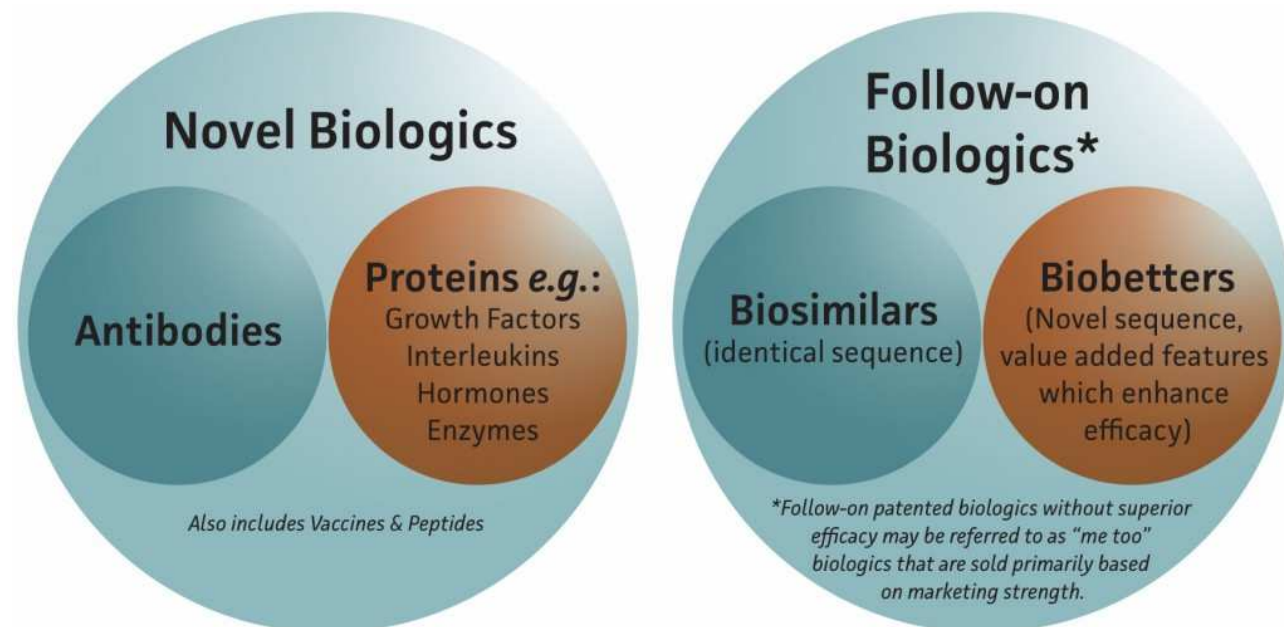
Os *biobetters* são medicamentos biológicos que incluem alterações no perfil molecular do produto originador, com o objetivo de aprimorar propriedades da molécula original como solubilidade, estabilidade, meia-vida, biodisponibilidade, imunogenicidade, entre outras.





## BIOBETTERS

A imunogenicidade é o maior problema de segurança relacionado aos biofármacos, podendo resultar em consequências como hipersensibilidade, anafilaxia, reações de infusão e menor eficácia do medicamento.





## BIOBETTERS

Os anticorpos específicos para biofármacos (*Anti-drug antibody* ou ADA) estão altamente relacionados com proteínas terapêuticas e podem afetar a segurança e mais frequentemente a eficácia dessas moléculas, nos casos em que há formação de anticorpos neutralizantes. Adicionalmente, esses anticorpos podem impactar a interpretação de dados referentes à toxicidade, farmacocinética e farmacodinâmica, dificultando o desenvolvimento dos biofármacos .



## BIOBETTERS

### Técnica de Modificações Moleculares

Peglação

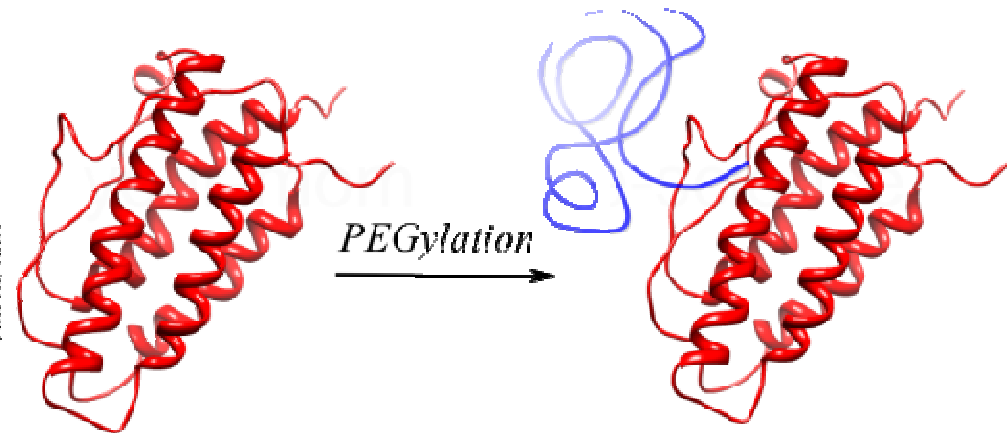
Polisialização

Quimerismo

Glicoengenharia

Engenharia de Proteínas

UCSF Chimera: Coot/PyMOL, 2004, 25, 16-18  
PDB ID: 1RUY



- lower binding affinity
- longer half life
- higher AUC

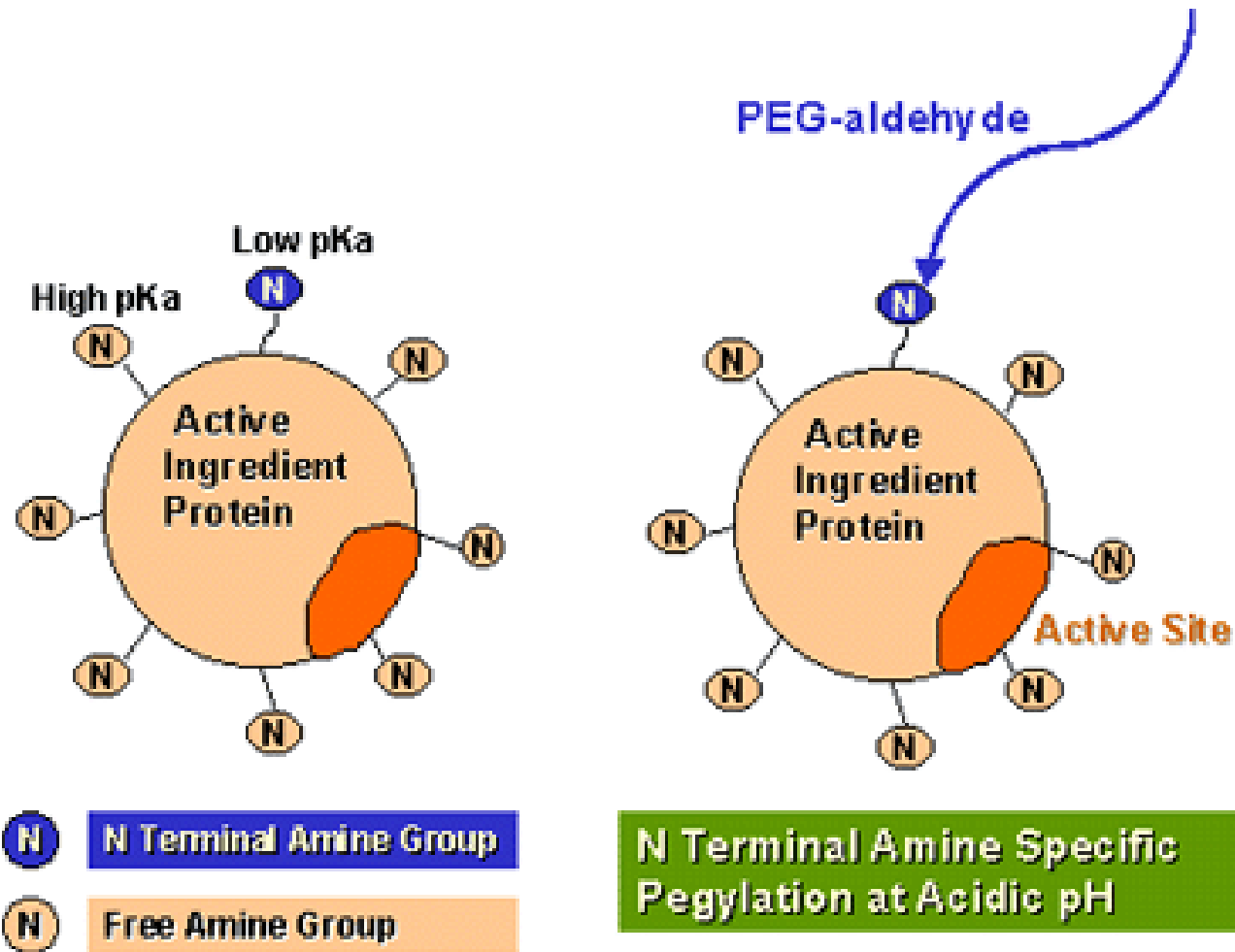


## BIOBETTERS

### **Peglação e Polisialização**

A peguilação ou a polisialização é uma estratégia química que consiste na modificação de proteínas pela reação com o monometoxipolietileno glicol (mPEG) ou ácido polisiálico. (PSA). A conjugação de proteínas ao mPEG ou PSA foram originalmente reportada como vantajosa na redução de respostas imunes a proteínas, sendo atualmente também utilizada para aumentar a meia-vida dos biofármacos .

A resposta imune é reduzida devido a impedimento alostérico do mPEG ao anticorpo contra o biofármaco e o aumento da biodisponibilidade pelo impedimento das enzimas plasmáticas aos substratos moleculares.



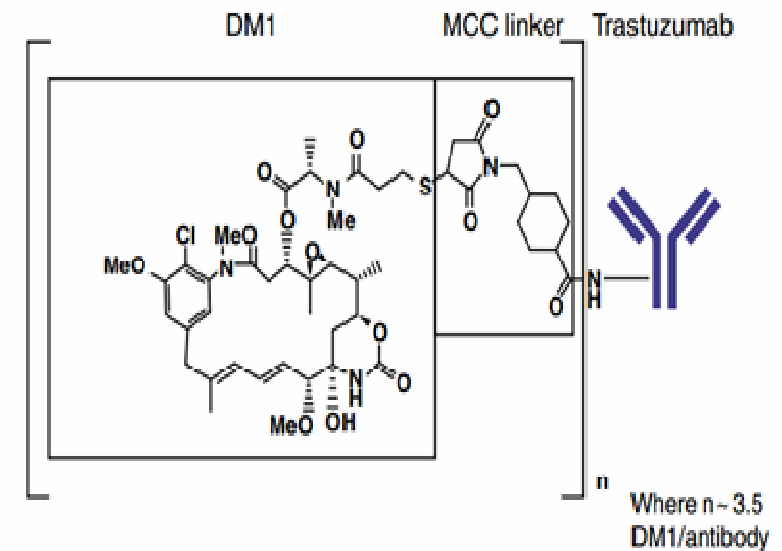




## BIOBETTERS

### Quimerismo

A molécula trastuzumabe entansina (Kadcyla®- Roche), é mais um exemplo de biobetter que resultou de uma modificação química, neste caso baseada na conjugação do trastuzumabe (Herceptin®-Roche), um anticorpo monoclonal humanizado contra a proteína HER2, com a entansina (DM1), um quimioterápico que inibe a polimerização do microtúbulo, processo fundamental para a replicação celular.

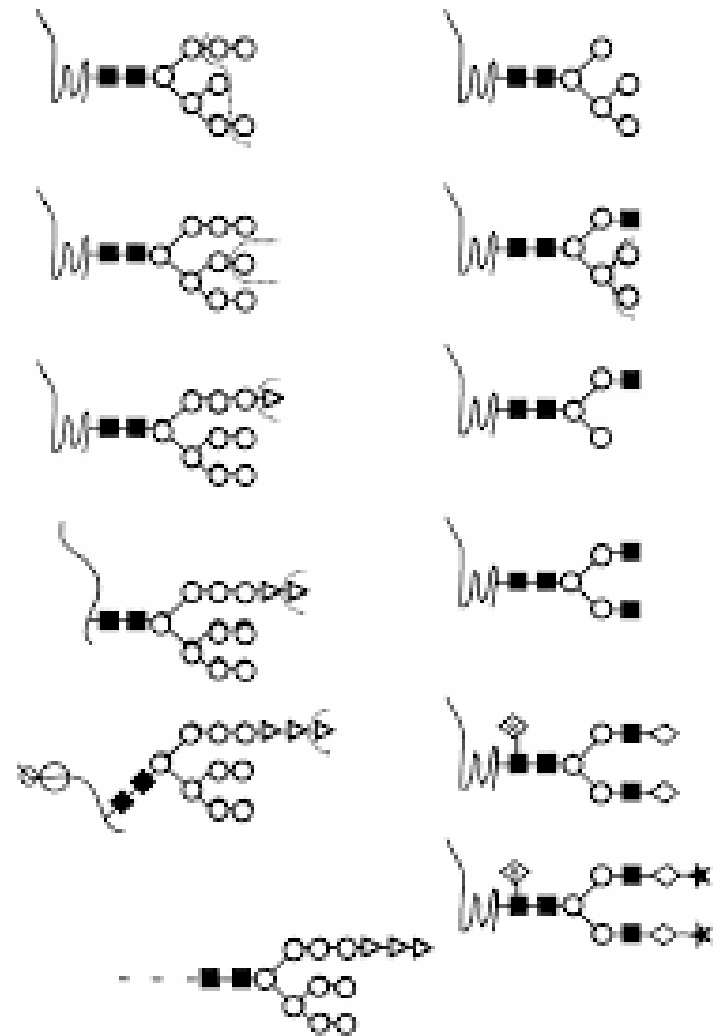




## BIOBETTERS

### Glicoengenharia

A glicoengenharia de fármacos se baseia no fato de que a presença e natureza de cadeias laterais de oligossacarídeos afetam diversas características farmacológicas, como a meia vida, a solubilidade, permeabilidade e estabilidade (2).

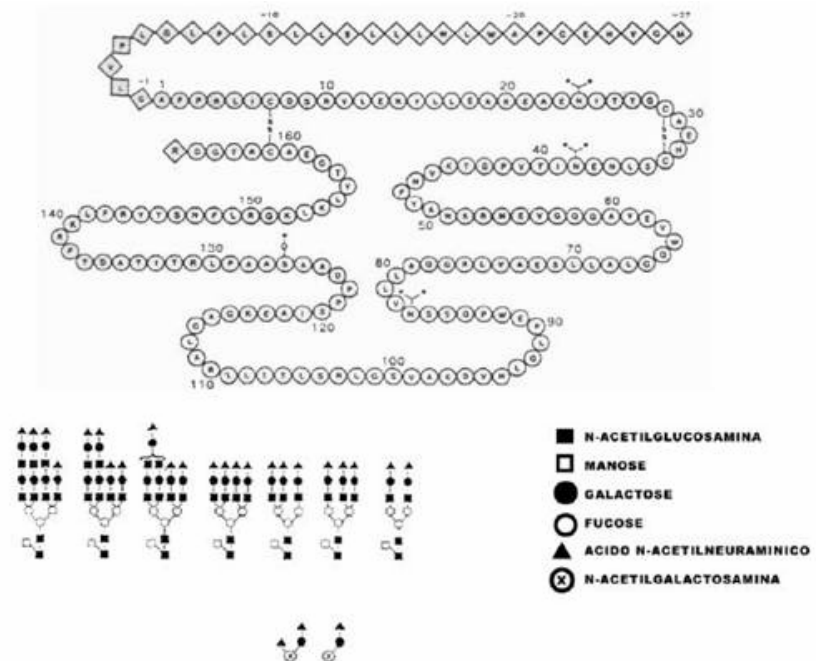




## BIOBETTERS

### Glicoengenharia

A darbepoetina alfa (Aranesp®- Amgen) é outro exemplo de biobetter desenvolvido através da glicoengenharia. Essa molécula, produzida por meio da tecnologia de DNA recombinante em células de ovário modificadas de hamsters chineses, difere da eritropoetina endógena por possuir duas cadeias adicionais de oligossacarídeos, modificação que resultou no aumento da biodisponibilidade.





## BIOBETTERS

### Engenharia de Proteínas

A engenharia de proteínas pode alterar propriedades como a tendência à agregação, oxidação e desaminação, que têm o potencial de afetar a imunogenicidade e estabilidade do biofármaco. Esta modalidade de modificação inclui técnicas de humanização, fusão de proteínas e alteração da sequência de aminoácidos.

As citocinas fundidas a uma região efetora Fc foram os primeiros biofármacos resultantes da fusão de proteínas. Essa fusão resulta em uma meia vida de dias ou semanas, decorrente da ligação da região Fc ao receptor neonatal Fc (FcRn), presente na superfície de células endoteliais



## BIOBETTERS

### **Desenvolvimento de Biobetters**

Para submeter um biobetter à aprovação das agências regulatórias é necessário seguir o caminho regulatório de registro de produtos inovadores, ou seja, todos os dados de qualidade, segurança e eficácia clínica devem ser gerados conforme ocorre com o desenvolvimento de um produto novo.

O custo de registrar um medicamento biológico inovador (não biobetter) utilizando o BLA (Biologic Licence Application) requerido nos Estados Unidos, por exemplo, é estimado em 1,24 bilhões de dólares, enquanto o custo de desenvolvimento de um biobetter é estimado em 357 milhões de dólares.



## CONCLUSÃO

Os principais problemas de segurança e eficácia e a incidência de efeitos adversos que os medicamentos biológicos apresentam justificam o desenvolvimento de versões melhoradas. Com o lançamento de novos biobetters, no entanto, será necessária uma análise cuidadosa para verificar se o benefício para o paciente é realmente significativo ou se o biobetter em questão representa apenas uma estratégia mercadológica.

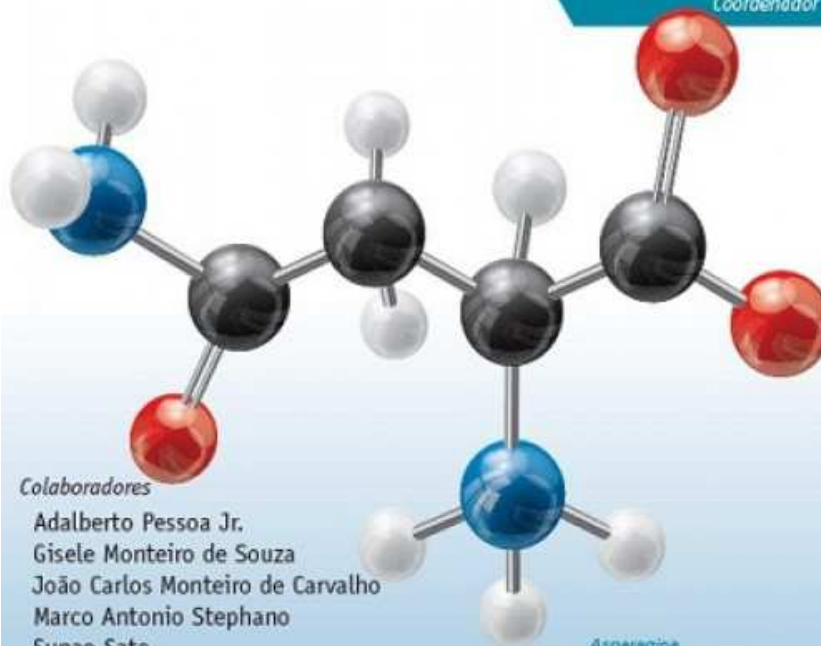
As vantagens para a empresa desenvolvedora de biobetters são claras e explicam a aposta nesta estratégia. Os desafios a serem enfrentados são basicamente os mesmos dos outros medicamentos biológicos, porém amortecidos pelo conhecimento já existente relativo à molécula originadora.



# Biotecnologia FARMACÊUTICA

*Aspectos sobre aplicação industrial*

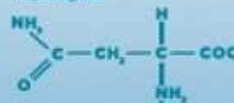
Michele Vitolo  
*Coordenador*



*Colaboradores*

Adalberto Pessoa Jr.  
Gisele Monteiro de Souza  
João Carlos Monteiro de Carvalho  
Marco Antonio Stephano  
Sunao Sato

*Asparagina*



**Blucher**





# OBRIGADO

Marco Antonio Stephano  
stephano@usp.br