

Biofármacos: da pesquisa ao mercado: uma revisão da literatura*Conceição Zulmira Gomes de Sousa Brandão¹**José Natal de Souza²*

RESUMO: Um Medicamento Biológico, biofármaco é definido como um fármaco, cuja substância ativa é de origem Biológica. São considerados Medicamentos Biológicos os medicamentos imunológicos e medicamentos derivados do sangue e plasma humanos, os medicamentos desenvolvidos por meio de processos biotecnológicos e medicamentos de terapia avançada. O objetivo deste trabalho foi destacar as principais vantagens e desvantagens de ser fazer uso desses medicamentos, mostrar as diferenças existentes entre os medicamentos biológicos e o de síntese química, levantar dados de seu mercado mundial e nacional e destacar os biofármacos mais importantes que já se vem fazendo uso para tratamento de inúmeras doenças. Estes medicamentos tem se mostrado altamente específicos e muitos eficazes. Foi realizado um levantamento bibliográfico que Segundo Marconi e Lakatos (1992), a pesquisa bibliográfica é o levantamento de toda a bibliografia já publicada, em forma de livros, revistas, publicações avulsas e imprensa escrita. A sua finalidade é fazer com que o pesquisador entre em contato direto com todo o material escrito sobre um determinado assunto, auxiliando o cientista na análise de suas pesquisas ou na manipulação de suas informações. Ela pode ser considerada como o primeiro passo de toda a pesquisa científica. Conforme dados levantados no decorrer deste trabalho, os medicamentos biológicos são desenvolvidos para inativar mecanismos específicos que ocorrem em determinadas doenças, sendo muito mais precisos e seletivos do que os medicamentos convencionais. Em relação à saúde dos pacientes, os biofármacos agem de forma mais específica.

Palavras-chave: Biofármacos. Medicamentos biológicos. Biotecnologia.

ABSTRACT: A Biological Medicine is defined as a drug whose active substance is biological origin. Biological medicines are considered immunological medicinal products and medicinal products derived from human blood or plasma, drugs developed through biotechnology processes and advanced therapy medicinal products. The objective of this study is to highlight the main advantages and disadvantages of being make use of these drugs show the differences between the biological medicinal product and the chemically synthesized, collect data in relation to global and domestic market for this type of product and highlight the biopharmaceuticals more important than it is already being done use for treatment of many diseases. These medications have been shown to be highly specific and many effective. As data collected during this study, biological drugs are developed to inactivate specific mechanisms that occur in certain diseases, and more precise and selective than conventional drugs. Regarding the health of patients, biopharmaceuticals act in a more specific way.

Key-words: Biopharmaceuticals. Biopharmaceuticals. Biotechnology.

INTRODUÇÃO

A humanidade vem utilizando processos biológicos para obtenção de produtos há milhares de anos. No entanto, a partir da segunda metade do século XX, o conhecimento científico sobre esses processos evoluiu rapidamente, o que melhorou a compreensão da ciência sobre uma série de

¹ Acadêmica do curso de Farmácia da Faculdade Alfredo Nasser.

² Professor do curso farmácia na UNIFAN, Mestre em Ciências Políticas

fenômenos e proporcionou o surgimento de novas tecnologias consideradas capazes de impactar de forma radical a ciência, a produção e, conseqüentemente, a sociedade. (REIS, et al 2009).

O uso de polipeptídios, proteínas ou glicoproteínas como agentes terapêuticos vem sendo utilizados, desde 1885, por Pasteur que usou soro em uma criança que havia sido mordido por um cão raivoso. (CARDOSO, 2013).

A palavra biotecnologia foi inicialmente usada em 1919, pelo engenheiro húngaro Karl Ereky, sendo definida como qualquer aplicação técnica que utiliza organismos biológicos e seus derivados para criar ou modificar produtos e processos para usos específicos. (MARTINS, et al 2013).

Em 1958 o endocrinologista Raben tratou um menino de 17 anos usando o hormônio do crescimento (GH) retirado de um cadáver. (MARTINS, et al 2013). O domínio da técnica do DNA recombinante na década de 1970 inaugurou uma nova etapa na biotecnologia, surgindo a chamada biotecnologia molecular, revolucionando várias áreas do conhecimento. (MARTINS, et al 2013).

A insulina recombinante humana foi o primeiro agente a ser produzido desta maneira, sendo aprovada para comercialização em 1982, nos Estados Unidos, sendo o primeiro medicamento biológico produzido pela engenharia genética (CARDOSO, et al 2013).

Em 1992 Banting e Best trataram uma pessoa com diabetes utilizando a insulina retirada do pâncreas de um animal. Desta maneira, um determinado gene pode ser inserido em um ser vivo (bactéria, célula animal ou vegetal) e este ser sintetizar determinada substância. (CARDOSO, et al 2013).

Durante os últimos anos a indústria farmacêutica deu várias contribuições à farmacologia e à medicina, por meio da descoberta e desenvolvimento de medicamentos eficazes e seguros para diversas doenças. (PFIZER, 2014).

O conhecimento dos mecanismos das doenças em nível molecular permitiu a esta indústria modelar e sintetizar moléculas cada vez mais específicas. (PFIZER, 2014).

A via sintética passou a apresentar sinais de menor produtividade, enquanto que os biológicos abriram novos horizontes com inovações surpreendentes. A química deu lugar à biologia molecular e constitui atualmente a maior fonte de inovação da indústria farmacêutica. (PFIZER, 2014).

Considerando uma revolução da medicina moderna, a biotecnologia avança com forte tendência no mercado farmacêutico mundial, trazendo consigo novas oportunidades para o tratamento de várias doenças do tipo, crônica como diabetes, câncer, artrite, entre outros. (COELHO, 2013)

O mercado mundial de medicamentos biológicos é estimado em torno de US\$ 140 bilhões, 17% do total do segmento farmacêutico que as vem crescendo acima de 20% ao ano. (COELHO,

2013).Essas empresas estão localizadas em maior parte nos países desenvolvidos, como os Estados Unidos, os países europeus e o Japão. (FARDELONE; BRANCHI, 2006).

Como a inovação é à base do progresso no setor de saúde, as indústrias farmacêuticas mundiais investem milhões de dólares a cada ano na pesquisa e desenvolvimento de novos medicamentos.

O desenvolvimento dos biofármacos permitiu encontrar opções de tratamento para algumas das doenças mais complexas e de grande incidência como a esclerose múltipla, o mal de Alzheimer, os tumores cerebrais, a leucemia linfocítica crônica, o câncer, entre muitas outras. (MADEIRA et al, 2013).

Assim, essa pesquisa se justifica por sua relevância social, econômica e industrial na estratégia para o desenvolvimento de novas e promissoras abordagens no tratamento de doenças.

Como critérios de seleção serão considerados os artigos com dados bibliográficos que abordem Biofármacos, biológicos e outras informações especificam correlacionadas ao assunto.

MÉTODOS

Este trabalho tratou-se de um estudo de natureza bibliográfica e documental, o levantamento de dados foi realizado através de consultas a livros e periódicos, bem como artigos científicos oriundos das bases de dados indexadas: ScientificElectronic Library Online - SciELO, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde - LILACS, e NCBI (The National Center for BiotechnologyInformation).

Os grupos de palavras-chave empregadas para busca nas bases de dados foram: Biofármacos, Medicamentos biológicos, Biotecnologia. Foram selecionados trabalhos na língua portuguesa e inglesa no período de publicação entre 2010 a 2015. Os critérios de inclusão foram pesquisas e evidências que abordassem o desenvolvimento de Biofármacos, produção e comércio desses medicamentos. Os trabalhos que apresentavam a ausência de estudos para o desenvolvimento e produção de Biofármacos foram descartados.

REFERENCIAL TEÓRICO

1. Medicamentos Biológicos

1.1. Definição.

Biofármacos também conhecidos como medicamentos biológicos, são produzidos por meio dos métodos usados na biotecnologia, com a utilização de um sistema biológico vivo. (CARREIRA et al, 2013).

Podem ser desenvolvidos de órgãos e tecidos, microrganismos, fluidos animais ou também de células e microrganismo geneticamente modificados. (CARREIRA et al, 2013).

Para WHO (2014), os medicamentos biológicos são derivados da biotecnologia industrial. Contemplam citocinas, fatores do crescimento, hormônios, interferonse produtos com novas linhas celulares.

1.2. Classificação

- Medicamentos imunológicos – vacinas (imunidade ativa e imunidade passiva), toxinas, soros, alergênicos;
- Medicamentos derivados do sangue;
- Medicamentos imunológicos veterinários;
- Medicamentos de biotecnologia – tecnologia de DNA recombinante; expressão controlada de genes em sistemas celulares procariotas ou eucariotas; métodos de hibridoma e anticorpos monoclonais;
- Medicamentos de terapias inovadoras – terapia gênica através de células alogênicas ou xenogênicas (substância ativa: células geneticamente modificadas) terapia gênica através de células autólogas (substância ativa: vetor geneticamente modificado); vetores com material inserido para profilaxia, terapêutica ou diagnóstico (substância ativa: vetor geneticamente modificado). (FERREIRA, 2004).

2. A complexidade dos medicamentos biológicos

Os medicamentos sintéticos tradicionais são constituídos de pequenas moléculas com um peso molecular definido, tipicamente, entre 100 e 1000 átomos. Em contraste, biofármacos são proteínas grandes, complexos, constituída por milhares de átomos, sendo em sua maioria instáveis. O tamanho

molecular e complexidade dos biofármacos e a sua produção em células viva faz com que o produto final seja muito sensível a variações as condições de produção. (SHELLEKENS, 2009).

De acordo com Martinset al, (2013), ao contrário das drogas e síntese química, para os biofármacos não existe possibilidade real de uma cópia idêntica, levando em consideração que duas linhagens celulares independentes, usadas para a produção não podem ser idênticas.

Segundo Reiset al,(2009) as proteínas recombinantes com sequência de aminoácidos idênticas à das proteínas naturais, são chamados de biofármacos de primeira geração. Já os de segunda geração possuem alteração planejada na sequência de aminoácidos, com a finalidade de aumentar ou diminuir o pico da atividade biológica do produto, modificar o tempo de meia-vida ou alterar a imunogenicidade do produto. (NOVO, 2010).

A via oral é a administração preferencial dos medicamentos sintéticos tradicionais, não é uma alternativa para os biofármacos, sendo administrado pela via parenteral. (REIS et al, 2010). Além disso é possível distinguir outras características entre medicamentos sintéticos e biológicos (Tabela 1).

Tabela 1. Diferenças medicamentos sintéticos tradicionais e biológicos.

Medicamentos Sintéticos Tradicionais	Medicamentos Biológicos
Baixa probabilidade de causarem reação imune no corpo devido ao pequeno tamanho molecular.	Maior probabilidade de causarem reação imune no corpo devido ao maior tamanho molecular e a composição.
Frequentemente administrado por via oral ou na forma de cápsulas.	Geralmente administrados através de injeção ou infusão, já que as proteínas são afetadas pelo sistema digestivo quando tomadas por via oral.
Geralmente prescrito pelo clínico geral ou médicos de cuidados primários.	Geralmente usados para tratamento de doenças mais graves e frequentemente prescritos por especialistas.
Em geral, pode ser auto administrado pelo paciente em sua residência.	Geralmente administrados no hospital com a ajuda de profissionais da saúde ou auto administrados através de injeções subcutâneas.

Fonte: IAPO, 2013.

3. O processo de produção dos biofármacos

A produção e desenvolvimento dos medicamentos biológicos devem estar sob atenção constante nas diversas etapas do processo, com a intenção de que não haja nenhuma alteração que comprometam a eficácia dos mesmos ou venha provocar efeitos adversos no paciente, levando em consideração que os biológicos são produzidos a partir de organismos vivos. (CARREIRA et al., 2013).

Durante o processo de desenvolvimento e produção, diversos fatores podem originar alterações nos medicamentos biológicos, modificando seu perfil de segurança e a eficácia, sendo eles:

- Seleção inadequada da linha celular pelo fabricante;
- Características biofísicas das proteínas;
- Mudanças na temperatura ou nas condições de pH durante as fases de cultivo;
- Manuseamento e conservação do produto nas várias etapas do fabrico;
- Formulação do produto farmacológico;
- A escala de produção;
- O local de produção (APIFARMA, 2013)

Segundo Coelho et al, (2013), se trata de um processo caríssimo comparada a produção dos medicamentos tradicionais. Mas, tem permitido o desenvolvimento de medicamentos para patologias de grande incidência e de grande complexidade.

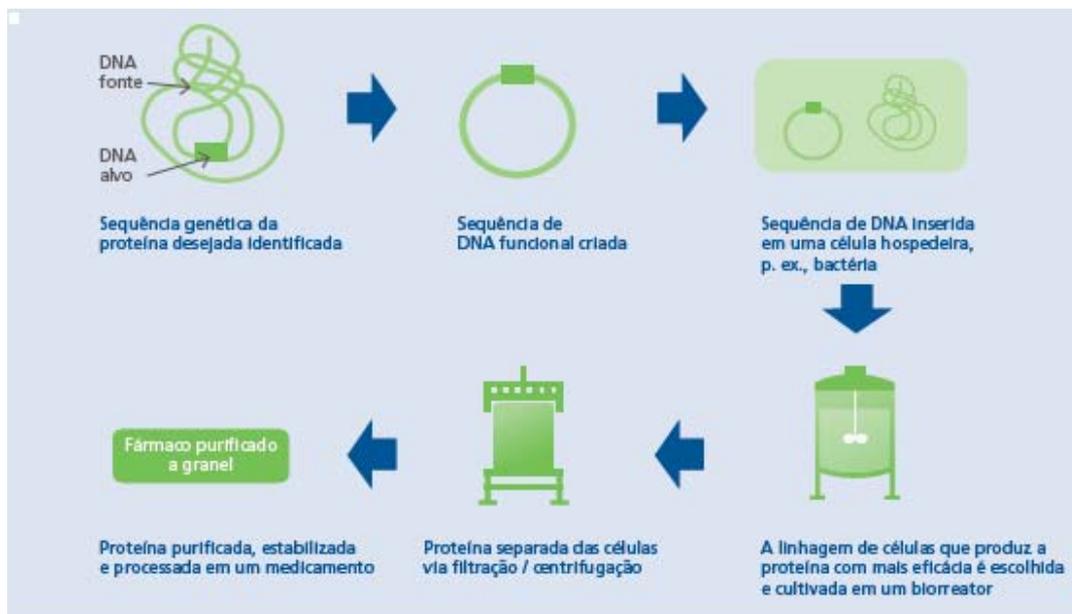
No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) é responsável por aprovar e regulamentar a produção de biofármacos com regras rígidas baseadas nas regulamentações da agência regulatória América, o FDA (Food and Drug Administration) e da Europa, a EMEA (European Medicines Agency) (CARREIRA et al, 2013).

De acordo com Carreira (et al, 2013), a produção dos biofármacos é bastante complexa, sabendo que a molécula é extremamente difícil de ser copiada e caracterizada. Envolve algumas etapas para que se possa chegar ao produto final. Sendo elas:

- (1) construção do DNA recombinante de interesse e desenvolvimento da linhagem de célula ou microrganismo;
- (2) cultivo da célula para produção do biofármaco;
- (3) purificação do biofármaco - etapa que envolve o isolamento da proteína pura sem nenhum outro contaminante da célula;
- (4) formulação e envase do biofármaco para comercialização.

As etapas para o desenvolvimento de Biofármacos precisam ser sequenciais e seu tempo de duração deve ser primeiramente padronizado (Figura 1). Após padronização e testes inicia-se a produção e maior escala.

Figura 1. Etapas na produção de um medicamento biológico.



Fonte: IAPO, 2013.

4. Imunogenicidade dos biofármacos

Como os medicamentos biológicos são constituídos por moléculas de polipeptídeos ou proteínas, são por natureza imunogênicos sendo necessário uma vasta atenção na avaliação clínica da imunogenicidade durante a produção do mesmo. (NUNES, 2014).

A imunogenicidade é o processo pelo qual o corpo humano gera uma resposta, ou seja, desperta uma reação imune. As consequências da imunogenicidade nos medicamentos biológicos podem variar desde manifestações de menor até mais alta relevância. Desenvolvendo diminuição da eficácia e reações de hipersensibilidade do produto. (PINTO, 2012).

As maiorias das proteínas biológicas ou derivadas da biotecnologia induzem uma resposta imunitária indesejável, desenvolvida por mais de um fator. Esta resposta imunológica é complexa e, juntamente com a indução da formação de anticorpos, outros eventos, tais como a ativação das células T ou ativação da resposta imunológica inata, podem contribuir para o surgimento de efeitos adversos. (EMEA, 2007).

Existem diversos fatores que influenciam a imunogenicidade das proteínas terapêuticas. Sendo relacionados ao paciente, a doença ou produto. Fatores relacionados como paciente podem predispor uma resposta imunológica, tais como doença subjacente, base genética, estado imunitário bem como terapia imunomoduladora e esquema de administração. Fatores ligados ao produto também interferem na resposta imunológica, por exemplo, os processos de produção, a formulação e estabilidade. (EMEA, 2007).

4.1. Fatores que podem influenciar o desenvolvimento de uma resposta imune contra a proteína terapêutica conforme Caria(2014):

- Fatores relacionados com o doente e com doenças relacionadas:
- Fatores genéticos que modulam a resposta imune
- Fatores genéticos relacionados com um defeito genético
- Fatores relacionados com a idade
- Fatores relacionados com a doença
- Fatores relacionados com tratamentos concomitantes
- Fatores relacionados com a duração, via de administração e modalidade de tratamento
- Fatores relacionados com o produto, associados ao risco de imunogenicidade
- Fatores relacionados com a estrutura da proteína
- Fatores relacionados com a formulação
- Fatores relacionados com a formação de agregados
- Fatores relacionados com impurezas.

4.1. Possíveis consequências clínicas de imunogenicidade

Consequências clínicas podem incluir, entre outras, a perda da eficácia, alterações na farmacocinética, reações na administração e anafilaxia (HOFFMAN; BERGER, 2011).

Ao nível dos anticorpos, frente à proteína terapêutica, incluem alterações ao nível do reconhecimento de epítomos, da afinidade, de classes de anticorpos, da quantidade de anticorpos produzidos e das propriedades farmacológicas do medicamento biotecnológico. Normalmente anticorpos reconhecem epítomos nas proteínas terapêuticas não relacionados com a atividade terapêutica, no entanto, esses anticorpos podem influenciar a farmacocinética das proteínas terapêuticas, influenciando, por exemplo, a eficácia indiretamente. Anticorpos “neutralizantes”,

interferem com a atividade biológica devido a sua ligação ao local ativo ou perto deste, ou por indução de alterações conformacionais, o que pode originar uma redução da eficácia (EMEA, 2007).

Perda de eficácia e alteração do perfil de segurança não estão necessariamente relacionados. As questões de segurança, pode ocorrer sem que haja perda de eficácia.(EMEA, 2007).

5. Biofármacos: Importância para a saúde

Os primeiros medicamentos biológicos são cópias de proteínas endógenas humanas, tais como eritropoietina (EPO), insulina, hormônio do crescimento e citocinas, que são desenvolvidas usando a tecnologia de DNA recombinante. Estes produtos têm revolucionado o tratamento de várias patologias, dentre elas anemia, diabetes, cancro, hepatite e esclerose múltipla (SCHELLEKENS, 2009), bem como doenças inflamatórias com artrite reumatoide, psoríase, lúpus eritematoso sistêmico e doença de Crohn.(CARIA, 2014).

O desenvolvimento de biofármacos tem permitido encontrar novas opções de tratamentos para doenças mais complexas e sua utilização da biotecnologia no desenvolvimento e produção de biofármacos possui grande impacto na saúde da população.

De acordo com Benavide (2013), os biofármacos mais importantes são:

- Fatores sanguíneos como o Fator VIII e IX: utilizados como fator de coagulação para a hemofilia tipo A e B.
- Agentes tromboembolíticos ativadores dos tecidos plasminogênicos: utilizados para condições associadas à trombose e embolias.
- Hormônios: como a insulina, o hormônio do crescimento e as gonadotropinas.
- Fatores de crescimento hematopoiéticos como eritropoietina: são fatores relacionados com a produção de glóbulos vermelhos utilizados no tratamento das anemias causadas por falha renal crônica ou pela quimioterapia para o câncer.
- Interferons Alfa, Beta e Gama: são proteínas naturais produzidas pelas células do sistema imunológico em resposta à ameaça de agentes como vírus, bactérias, parasitas e tumores. São utilizados para tratar condições com a esclerose múltipla, câncer sistêmico, hepatite C e leucemia.
- Produtos baseados em interleucina: utilizados para tratar a doença de Crohn e a colite ulcerosa.
- Vacinas: para a prevenção de várias doenças
- Anticorpos monoclonais: são anticorpos idênticos porque são produzidos por um tipo específico de células imunes, todos a partir de uma célula mãe única (monoclonal). São utilizados para tratar uma ampla variedade de doenças.

- Outros produtos: como enzimas terapêuticas e fatores de necrosamento de tumores, utilizados para as doenças autoimunes como a artrite reumatoide, a doença de Crohn e muitos outros.(CARIA, 2014).

6. Biofármacos:

6.1. Mercado de Biofármacos Mundial

As grandes empresas farmacêuticas e as empresas de biotecnologia têm se concentrado em pesquisa e desenvolvimento de biofármacos. Essas empresas estão localizadas em maior parte nos países desenvolvidos, como os Estados Unidos, os países europeus e o Japão. (FARDELONE; BRANCHI,2006).

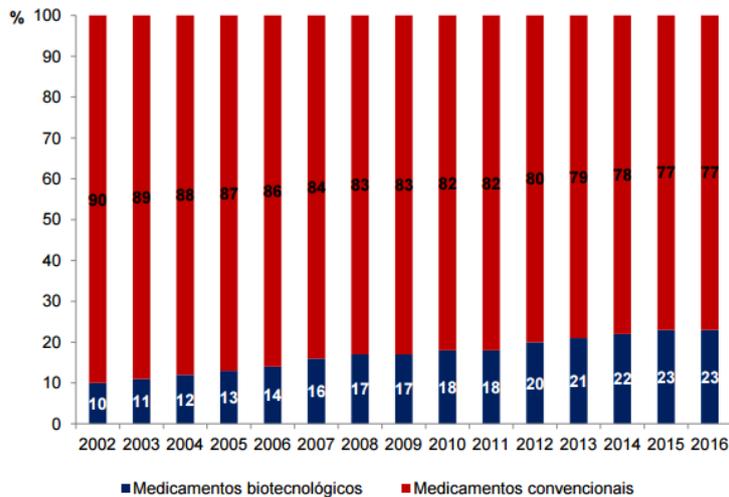
Os Estados Unidos responde por 39,3% da produção global de medicamentos do mundo. Logo vem o Japão e Alemanha, em conjunto os três detêm 89% de toda produção mundial. (REIS et al, 2009).

Devido à relativa ausência de incentivos para a implantação de novas empresas de biotecnologia, a Europa demorou mais se ergue neste segmento. No entanto este mercado vem crescendo com o desenvolvimento e criação de novas empresas de biotecnologia. (REIS et al, 2009).

Para Ernest e Young (2007) tem se notado um crescimento bastante expressivo da biotecnologia na Ásia. Na China estima-se que o mercado de US\$ 12 bilhões, em 2006, chegue a US\$ 48 bilhões até 2015. Já na Índia o mercado de US\$ 6 bilhões ultrapasse o dobro deste valor.

Todo ano, trilhões de dólares são investidos em pesquisas e desenvolvimentos de medicamentos. Estima-se que quase 50% desses medicamentos são biofármacos. (LAGE, 2011; BENAVIDE, 2013). O crescimento no desenvolvimento pode ser observado na Figura 2. Espera-se para a próxima década um aumento da produção de Biofármacos/ medicamentos farmacológicos na ordem de 17%. (LAGE, 2011).

Figura 2. Características do Mercado Global de Medicamentos. Em azul pode-se observar o desenvolvimento crescente dos medicamentos biotecnológicos.



Fonte: LAGE, 2011; BENAVIDE, 2013.

6.2. O mercado de Biofármacos no Brasil

Segundo Alario e Falci (2013), o Brasil está chegando um pouco atrasado no contexto que envolve a biotecnologia voltada para saúde humana. E vários são os obstáculos que vem impedindo este crescimento, como por exemplo, recursos humanos, infraestrutura física, investimento, aspecto do mercado e marco regulatório.

Para que o Brasil recupere o atraso e esteja em condições de desenvolver suas próprias moléculas, será preciso fazer um enorme esforço nos próximos 10 a 15 anos. (ALARIO; FALCI, 2013).

O Governo federal tem empreendido esforços para diminuir deficiências que o Brasil tem enfrentado em decorrência da biotecnologia, permitindo o fortalecimento da indústria nacional e ampliando as políticas de acesso a medicamentos, bem como o atendimento pelo SUS. Com isso observamos que o governo tem buscado uma maior participação de empresa e instituições de pesquisas na área de P&D (Pesquisa e desenvolvimento) em biotecnologia. (LAGE, 2011).

Recentemente foi anunciado pelo Ministério da Saúde, investir R\$ 35 bilhões, até 2016, para aquisição de medicamentos, sendo uma prova de que o mercado biotecnológico deve realmente transformar o mercado farmacêutico brasileiro. (COELHO, 2013).

Além das empresas multinacionais que já atuam no Brasil, este ganhou recentemente representantes de peso no concorrido mercado global de medicamentos.

Sendo um deles a BioNovis, que se dedicará a pesquisa e desenvolvimento de biofármacos. A mesma investirá R\$ 500 milhões no decorrer de cinco anos, sendo destinados para aquisição de tecnologia e também a construção de uma fábrica e de um centro de pesquisa. (COELHO, 2013).

O Brasil é dependente de biofármacos importado, sendo o governo brasileiro o principal comprador destes produtos. Assim o Brasil tem urgência em se desenvolver e fabricar biofármacos, para o mesmo passar a ser desenvolvedor, produtor e exportador de biofármacos. (MELO, 2010).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Conforme dados levantados no decorrer deste trabalho, os medicamentos biológicos são desenvolvidos para inativar mecanismos específicos que ocorrem em determinadas doenças, sendo muito mais precisos e seletivos do que os medicamentos convencionais.

Em relação à saúde dos pacientes, os biofármacos agem de forma mais específica. Os medicamentos sintéticos usados para o tratamento de câncer, além de matar as células cancerígenas, destroem também, as não cancerígenas. Os biofármacos por serem mais seletivos, tendem a destruir somente as células malignas. Em consequência disto, os efeitos adversos diminuem consideravelmente.

A produção e desenvolvimento dos medicamentos biológicos devem estar sob rigorosa e constante atenção nas diversas etapas do processo de produção, para que não haja nenhuma alteração que comprometa sua eficácia. Considerando que os biofármacos são produzidos a partir de organismos vivos.

Observa-se que a estrutura de pesquisa na área de biotecnologia o Brasil, possui ainda alguns desafios, fatores que podem ser decisivos na obtenção de sucesso na produção e desenvolvimento dos biofármacos.

REFERÊNCIAS

ALARIO, Dante; FALCI, Marcio; LAGES, Nicolau. Biofármacos: um horizonte de oportunidades. **Facto Abifina**, Rio de Janeiro. Out-Nov-Dez. 2013. Disponível em: <http://www.abifina.org.br/arquivos/revistas/facto38.pdf>. Acesso em 20 abr. 2015.

APIFARMA. **Position paper bio similares**. p. 1-12. 2013.

BENAVIDE, Verônica Gabriela. **Panorama sobre alguns entraves e desafios na produção nacional de biofármacos**. 44f. Dissertação (Pós graduação *latu sensu*, especialista em tecnologias industriais farmacêuticas)- Fiocruz, Rio de Janeiro, 2013.

CARDOSO, Florentino. **Medicamentos Biológicos na Prática Médica: A importância dos medicamentos biológicos**. 1. ed. São Paulo: AMB, 2013.

CARIA, Sara Joana Figueiredo. **Medicamentos Biossimilares**. 76f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Fernando Pessoa, Porto, Portugal, 2014.

CARREIRA, Ana Cláudia Oliveira; LEVIN, Gabriel; COELHO, Tatiane Maldonado, BELCHIOR, Gustavo Gross; SOGAYAR, Mari Cleide. Biofármacos: sua importância e as técnicas utilizadas em sua produção. **Genética na Escola**. São Paulo, vol.8, n. 2, 2013.

COELHO, Nelson. Biofármacos: um horizonte de oportunidades. **UPpharma**, Campos Belo, n. 142, Set/Out. 2013. Disponível em: <http://dpm.srv.br/revista/142/142.pdf>. Acesso em 19 abr. 2015.

EMA. **Guideline on immunogenicity assessment of biotechnology – derived therapeutic proteins**. **European Medicines Agency, pp**. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/10/WC500194507.pdf. Acesso em 24 abr. 2015.

ERNST & YOUNG. **Beyond Borders: Global Biotechnology Report, 2007**. Disponível em: <https://www.biocity.co.uk/file-manager/Group/reports2007/2007-beyondborders.pdf>. Acesso em 24 abr. 2015.

FARDELONE, Lucídio Cristóvão; BRANCHI, Bruna Ângela. O setor de biofármacos e as oportunidades para o Brasil. **Revista da FAE**, Curitiba: v.9, n. 2, p. 29-38, 2006.

FERREIRA, M. M. Medicamentos Biológicos: vacinas, derivados do sangue, de biotecnologia. In: SIMPÓSIO “A QUALIDADE E A SEGURANÇA DOS MEDICAMENTOS”, 2004, **Anais eletrônicos...** INFARMED ONLINE, 2004. Disponível em: https://www.infarmed.pt/pt/noticias_eventos/eventos/ev_11_10_2004/apresentacoes/Tarde/MargaridaMFerreira.pdf. Acesso em: 20 abr. 2015.

FONSECA, Karina de Figueiredo. **A produção de biofármacos a partir de animais transgênicos: um estudo sobre a eritropoietina alfa humana recombinante**. 54f. Dissertação (Especialização em Laboratório e Biodiagnóstico em Saúde) - Fiocruz, Rio de Janeiro. 2006.

HOFFMAN, David; BERGER, Marion. Statistical for calculation of immunogenicity screening assay cut points. **Journal of Immunological Methods**, v. 373, p. 200-208, 2011.

IAPO. **Medicamentos Biológicos e biossimilares**. 2013. Figura 1. Etapas na produção de um medicamento biológico. Tabela 1. Diferenças entre medicamentos sintéticos tradicionais e biológicos. Disponível em: https://www.iapo.org.uk/sites/default/files/files/IAPO_Biosimilars_Quick_Guide_PT.pdf Acesso 15 mar. 2015.

LAGE, Augustín. Global Pharmaceutical Development: critical issues of ethical and equity. **Medic Review**, v. 13, 2011. Acesso em 15 mar. 2015.

LAKATOS, E. Maria; MARCONI, M. de Andrade. **Fundamentos de Metodologia Científica: técnicas de pesquisa**. 7. ed. São Paulo: Atlas, 2010.

MADEIRA, Luciana S.; BORSCHIVER, Suzana; PEREIRA-JUNIOR, Nei. **Identificação de Biofármacos para produção no Brasil**. Rio de Janeiro, 2013. Disponível em: http://www.iiis.org/CDs2011/CD2011CSC/CIIT_2011/PapersPdf/NA822WU.pdf. Acesso em 15 mar. 2015.

MARQUES, Carlos Humberto. **Aspectos fundamentais à implantação da tecnologia de produção de anticorpos**. Disponível em: <http://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/5781>. Acesso em 20 abr. 2015.

MARTINS, Ricardo (Coord.). **Medicamentos Biológicos na Prática Médica: Biotecnologia e medicamentos**. 1. ed. São Paulo: AMB, 2013.

MELO, Carlos Alberto. Biofármacos no Brasil. **Facto Abifina**, n. 26. Jul/ago 2010. Disponível em: <http://www.abifina.org.br/factonoticia.asp?cod=384>. Acesso em 20 abr. 2015.

NOVO, Juliana Branco. **Clonagem e expressão da glucocerebrosidase humana em células de ovário de hamster chinês (CHO)**. 28f. Tese (Doutorado em Biotecnologia) – Universidade de São Paulo, 2010.

NUNES, Ana Rita Ascensão. **Medicamentos Biológicos: Situação actual e perspectivas futuras**. 85f. Dissertação (Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Lusófona, Lisboa, Portugal, 2014.

PHIZER. Industria Farmacêutica. **Manual de Medicamentos: Medicamentos biológicos e biossimilares**, 2013. Disponível em: <http://static.labnetwork.com.br.s3.amazonaws.com/wordpress/wp-content/uploads/2014/07/Manual-Medicamentos-Biol%C3%B3gicos-e-Biossimilares.pdf>. Acesso em 21 abr. 2015.

PINTO, Valdair (Coord.). **Entendendo os Medicamentos Biológicos**. São Paulo: Interfarma, 2012. Disponível em: <http://www.interfarma.org.br/uploads/biblioteca/34-biologicos-site.pdf>. Acesso em 20 abr. 2015.

REIS, Carla; CAPANEMA, Luciana Xavier de Lemos; FILHO, Pedro Lins Palmeira; PIERONI, João Paulo; BARROS, José Oswaldo; SILVA, Leandro Gomes. **Biotecnologia para saúde humana: Tecnologias, aplicações e inserção na indústria farmacêutica**. Rio de Janeiro, 2009. Disponível em: https://web.bndes.gov.br/bib/jspui/bitstream/1408/2641/1/BS%2029_Biotecnologia%20para%20sa%C3%BAde%20humana_P.pdf. Acesso em 21 abr. 2015.

SCHELLEKENS, H. Biosimilar therapeutics – what do we need to consider? **NDT Plus**. p. 27-36, 2009.

WHO. **Biotherapeutic products**. Place Published. Available. 2014. Disponível em: <http://www.who.int/biologicals/biotherapeutics/biotherapeutic-products/en/>. Acesso em 14 mar 2015.

WISHART, David. S. Characterization of biopharmaceuticals by NMR spectroscopy. **Trends in Analytical Chemistry**, p. 48, 2013.