

Foco nos biofármacos

Farmacêutica Libbs inaugura fábrica de medicamentos de última geração para tratamento de câncer e doenças autoimunes

Yuri Vasconcelos

Uma nova fábrica da Libbs Farmacêutica será inaugurada até o final do ano para a produção de medicamentos biológicos e biossimilares – fármacos de última geração destinados ao tratamento de enfermidades complexas como câncer, artrite reumatoide e outras doenças autoimunes. Batizada de Biotec, a unidade foi planejada para ser uma plataforma de desenvolvimento, produção e exportação de biomedicamentos. Terá capacidade para produzir 400 quilos de biossimilares por ano, quando estiver operando com todas suas linhas. A fábrica contou com financiamento de R\$ 227 milhões do Banco Nacional de Desenvolvimento Econômico e Social (BNDES), para edificação das instalações, e outros R\$ 250 milhões da Financiadora de Estudos e Projetos (FINEP), vinculada ao Ministério da Ciência, Tecnologia, Inovações e Comunicações (MCTIC), destinados a estudos clínicos dos primeiros medicamentos a serem produzidos na unidade. A construção

da fábrica levou 18 meses e outros três foram dedicados à instalação e à qualificação dos equipamentos.

Biofármaco é a designação dada a medicamentos originados a partir de um processo biológico. Dentre eles estão aqueles obtidos empregando-se rotas biotecnológicas, em que o princípio ativo é extraído de microrganismos ou células animais modificadas geneticamente. O princípio ativo, nesses casos, é uma proteína recombinante terapêutica. Um exemplo são os anticorpos monoclonais recombinantes, com alta especificidade por seus alvos no interior do corpo – no caso, receptores encontrados em células afetadas pela doença – com menor comprometimento da estrutura e funcionalidade das células saudáveis. O mercado global de biomedicamentos, produtos que começaram a ser desenvolvidos na década de 1980, é estimado em US\$ 160 bilhões ao ano.

Num primeiro momento, o foco da Libbs será a produção de biossimilares, remédios semelhantes a um medi-

camento biológico inovador, mas com diferenças sutis em suas propriedades físico-químicas, estruturais e biológicas. “A diferença entre os biossimilares e os biológicos inovadores está na estratégia adotada para seu desenvolvimento. Os biológicos são criados geralmente para uma necessidade médica não atendida, um alvo novo, envolvendo mecanismo de ação diferenciado. Já os biossimilares são cópias desses produtos inovadores e seguem um caminho regulatório que envolve a comparação com o inovador para provar biossimilaridade físico-química, estrutural e biológica. Também é necessário fazer a comparação com estudos em animais e clínicos em humanos para provar que apresentem segurança e eficácia igual ao inovador”, explica a farmacêutica Fernanda Monteiro Kapritchkoff, especialista em Pesquisa e Desenvolvimento (P&D) Externo na Libbs e líder do projeto de transferência de tecnologia de anticorpos monoclonais recombinantes da empresa. “Os biossimilares só podem ser

Equipamento utilizado no setor de desenvolvimento analítico para elucidações estruturais de medicamentos

EMPRESA

LIBBS

Centro de P&D
São Paulo, SP

Nº de funcionários
2.500

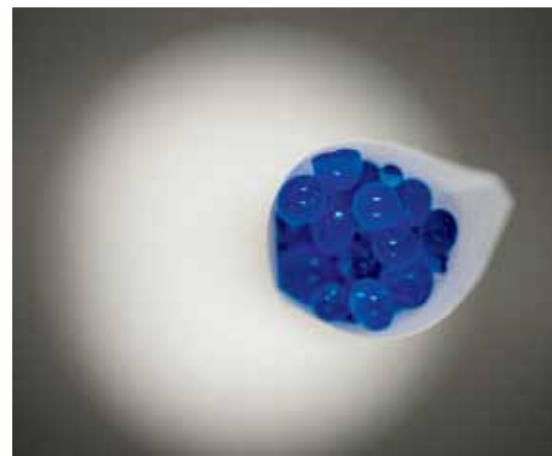
Principais produtos
Medicamentos para doenças cardiovasculares, oncológicas e dermatológicas, além de fármacos para transplantados

A partir da esquerda:
Patrícia Baraldi, Olga Alexopoulos, Tiago Sais, Flávio Cardoso, Giuliano Barissa e Fernanda Monteiro





Encartuchamento de medicamentos (à esquerda) e etapa de pesagem do material para processo químico



comercializados após a expiração da patente do biológico inovador e depois da aprovação do dossiê de registro que inclui, para biossimilares, além de módulos comuns a produtos biológicos, o estudo comparativo das moléculas *in vitro*, e dos estudos pré-clínico e clínico, pelas agências reguladoras, no caso do Brasil, a Anvisa [Agência Nacional de Vigilância Sanitária]”, finaliza.

BIOSSIMILAR PARA LINFOMA

O primeiro medicamento a ser fabricado na Biotec é o biossimilar rituximabe. O fármaco original, comercializado no Brasil com o nome de MabThera, foi desenvolvido pela norte-americana Genentech

e distribuído pela farmacêutica suíça Roche em 1998. Trata-se de um anticorpo monoclonal indicado para o tratamento de linfoma não Hodgkin – um câncer com origem no sistema linfático –, artrite reumatoide e outras doenças autoimunes. Anticorpos são moléculas de defesa do organismo que se ligam ao alvo específico no corpo do doente. Os anticorpos monoclonais recombinantes são derivados de um clone de uma célula de mamífero, que após ser modificada geneticamente, recebendo o gene que codifica o anticorpo, torna-se capaz de sintetizar tal molécula, a qual irá atuar em um alvo específico de interesse no organismo humano.

“No momento, estamos produzindo lotes de engenharia do medicamento. O processo de registro pela Anvisa acontecerá após a finalização dos estudos clínicos, em andamento”, afirma Giuliano Barissa, gerente de Pesquisa e Desenvolvimento Externo da Libbs, área responsável pela gestão das atividades de P&D envolvendo parcerias com empresas, centros de pesquisa e universidades. Ele explica que o projeto para produção do fármaco foi viabilizado por meio da transferência de tecnologia da farmacêutica espanhola mAbxience, responsável pelo desenvolvimento da molécula do biossimilar. Pelo acordo, a Libbs ficou responsável por parte dos ensaios clínicos e adquiriu os direitos de comercialização do fármaco no país.

A Libbs planeja produzir na Biotec outros cinco biossimilares, indicados para o tratamento de câncer e de doenças autoimunes: adalimumabe, bevacizumabe, etanercepte, palivizumabe e trastuzumabe. Todos eles são foco de Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo (PDPs), programa de estímulo à produção nacional de fármacos e medicamentos do Ministério da Saúde, que prevê a transferência do conhecimento – no caso, do processo produtivo dos biofármacos – para laboratórios públicos,

INSTITUIÇÕES QUE FORMARAM OS PESQUISADORES DA EMPRESA

| | |
|---|---|
| Giuliano Barissa, farmacêutico, gerente de P&D Externo | Universidade de São Paulo (USP): graduação, mestrado, doutorado e pós-doutorado |
| Patrícia Tambarussi Baraldi, química e gerente de Desenvolvimento Químico | Universidade Federal de São Carlos (UFSCar): graduação, mestrado, doutorado; Universidade Tecnológica de Eindhoven (Holanda): pós-doutorado |
| Fernanda Monteiro Kapritchkoff, farmacêutica e especialista em P&D Externo | USP: graduação, mestrado e doutorado |
| Flavio Sêga Pereira Cardoso, químico e pesquisador químico de Desenvolvimento Químico | Universidade Estadual de Campinas (Unicamp): graduação; Universidade da Flórida (EUA): doutorado |
| Lucilia Lepsch, farmacêutica e especialista em P&D Externo | Universidade Estadual Paulista (Unesp): graduação; USP: doutorado |
| Flávia Serpieri, bióloga e especialista em P&D Externo | Pontifícia Universidade Católica de Campinas (PUCAMP): graduação; USP: doutorado |
| Olga Georgios Alexopoulos, química, coordenadora de desenvolvimento analítico | UFSCar: graduação e mestrado |



como o Instituto Butantan, de São Paulo, a Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), do Rio de Janeiro, entre outros. No caso da Libbs, a parceria é com o Butantan, por um período de cinco anos, em que o instituto poderá produzir o medicamento de forma simultânea à empresa. “Os biomedicamentos produzidos no Brasil por meio das PDPs vão reduzir a dependência do país às importações de remédios de alto custo”, destaca Fernanda. Atualmente, 51% do que o Ministério da Saúde gasta com medicamentos, no valor total previsto para 2016 de R\$ 15 bilhões, é destinado a produtos biológicos.

PROCESSO FLEXÍVEL

Quando entrar em operação, a Biotec será uma das maiores e mais modernas fábricas de biofármacos da América do Sul. Ela utilizará uma tecnologia inovadora conhecida como *single use* – uso único, em português, ou descartável. No processo convencional, os medicamentos são fabricados dentro de biorreatores de aço inox, que precisam passar por um processo de limpeza ao final da produção de cada lote de medicamento. No sistema *single use* da Libbs, o aço inox dos biorreatores é apenas um envoltório, que serve de apoio para bolsas descartáveis feitas à base de um filme plástico, em que de fato o cultivo das células e a produção dos anticorpos monoclonais acontecem. Não há contato do meio nem do produto com o suporte de aço inox dos biorreatores. “Essa tecnologia oferece maior flexibilidade ao processo produtivo”, diz a química Patrícia Tambarussi Baraldi, gerente de Desenvolvimento Químico da Libbs. “Com isso, evitamos o desperdício de grandes volumes de água para limpeza, como ocorre nos sistemas convencionais. Também não são necessá-

Equipamento de processo de destilação de solventes (*acima*). Sala de cultivo celular com biorreatores usados para produção de anticorpo monoclonal



rias etapas de validação de limpeza para prevenir contaminações. Ganhamos em tempo e custo”, explica Patrícia.

A nova fábrica está sendo instalada no complexo industrial da Libbs localizado no município de Embu das Artes, na Grande São Paulo, que ocupa um terreno de 150 mil metros quadrados e já conta com fábricas farmacêutica e farmoquímica, responsáveis respectivamente pela produção de medicamentos e insumos farmacêuticos – ativos que abastecem a fábrica –, além do Centro de Desenvolvimento Integrado (CDI), que é a unidade de P&D da empresa. Eleita em 2015 e 2016 pelo *Anuário Época Negócios 360º* como a melhor companhia farmacêutica do país, a Libbs comercializa 87 medicamentos voltados ao tratamento de doenças cardiovasculares, ginecológicas, oncológicas, respiratórias e dermatológicas.

Além da Libbs, outras farmacêuticas instaladas no Brasil têm projetos de desenvolvimento de biofármacos, especialmente de biossimilares, dentre elas a BioNovis, uma *joint venture* criada pelos laboratórios Aché, EMS, Hypermarcas e União Química, a Orygen Biotecnologia, formada por Eurofarma e Biolab, além da Cristália e da Recepta. No ano passado, a Eurofarma obteve a aprovação da Anvisa para a produção do Fiprima, cujo

princípio ativo é a filgrastima. Primeiro medicamento biossimilar totalmente desenvolvido no país, o Fiprima – versão de um medicamento originalmente desenvolvido pela Roche – é indicado para pacientes com problemas no sistema imunológico em função de tratamento quimioterapêutico.

INOVAÇÕES RADICAIS

Fundada em 1958, a Libbs é o nono laboratório em valor no mercado farmacêutico de varejo no país, segundo a consultoria IMS Health com dados dos sete primeiros meses de 2016. A empresa, de capital nacional, conta com 2.500 funcionários e faturou R\$ 1,33 bilhão no ano passado – nos primeiros seis meses de 2016 registrou um crescimento de 16,6% no faturamento bruto em relação a igual período de 2015. Ela investe anualmente 17% de seu faturamento em pesquisa, desenvolvimento e inovação. A área de P&D está dividida em quatro departamentos: desenvolvimentos farmacêutico, químico, analítico e externo com novos negócios –, que reúnem cerca de 120 colaboradores, entre biólogos, farmacêuticos, biotecnólogos e químicos. Dez por cento dos pesquisadores possuem doutorado e outros 6% têm mestrado em diferentes áreas, como farmácia, biotecnologia e química. ■