

USO DE BIOFÁRMACOS E INSULINA RECOMBINANTE EM PACIENTES DIABÉTICOS: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.

USE OF BIOPHARMACEUTICALS AND RECOMBINANT INSULIN IN DIABETIC PATIENTS: A BIBLIOGRAPHIC REVIEW.

Gabriel Viana Vieira¹; Lara Fontana Minto²; Eduarda Mesquita Veríssimo³ João Carlos Souza⁴

RESUMO

Os biofármacos são sintetizados a partir de sistemas vivos, como as bactérias, fungos, leveduras, e até mesmo, células de mamíferos. Na maioria das vezes são classificados em hormônios, no caso desse estudo a insulina é o principal. Para a produção da insulina recombinante usa-se a tecnologia do ácido desoxirribonucleico recombinante, ou seja, ela tem seu DNA modificado ao entrar em contato com microorganismos que irão modificar sua estrutura. Esses fármacos são utilizados por insulino-dependentes, com o propósito de diminuir a glicemia sanguínea e melhorar a qualidade de vida do indivíduo. Esse artigo trata-se de uma revisão bibliográfica, com o objetivo de evidenciar informações a respeito do uso da insulina recombinante, bem como seu mecanismo de ação, como é feito o controle de qualidade dos biofármacos dentre outros temas. Esse trabalho é de grande importância devido ao elevado uso desse produto. São muitos os indivíduos que possuem diabetes no Brasil e, apesar de muito estudada, essa condição ainda possui muitas incertezas para a população. Além disso, é de extrema importância a comunidade científica se informar ainda mais a respeito desses.

Palavras-chave: Insulina recombinante; Biofármacos; Diabetes; Engenharia Genética.

ABSTRACT

Biopharmaceuticals are synthesized from living systems, such as bacteria, fungi, yeasts, and even mammalian cells. They are most often classified into hormones, in the case of this study insulin is the main one. For the production of recombinant insulin, recombinant deoxyribonucleic acid technology is used, that is, it has its DNA modified when it comes into contact with microorganisms that will modify its structure. These drugs are used by insulin dependents, with the purpose of lowering blood glucose and improving the individual's quality of life. This article is a literature review, with the aim of providing information about the use of recombinant insulin, as well as its mechanism of action, as well as the quality control of biopharmaceuticals, among other topics. This work is of great importance due to the high use of this product. There are many individuals who have diabetes in Brazil and, despite being widely studied, this condition still has many uncertainties for the population. Furthermore, it is extremely important for the scientific community to be even more informed about these.

Keywords: Recombinant insulin; Biopharmaceuticals; Diabetes; Genetic engineering.

INTRODUÇÃO

¹ Graduanda do Curso de Farmácia do Centro Universitário São Camilo-ES – ggabrielvianazl@gmail.com.

² Graduando do Curso de Farmácia do Centro Universitário São Camilo-ES – larafontanaminto@hotmail.com.

³ Graduando do Curso de Farmácia do Centro Universitário São Camilo-ES – eduardamesquitavi@hotmail.com

⁴ Graduando do Curso de Farmácia do Centro Universitário São Camilo-ES – joaocarlospkpk@gmail.com

⁵ Professor orientador. Mestre. Centro Universitário São Camilo-ES –bethaniaalmeida@saocamilo-es.br

Os biofármacos são produzidos e isolados a partir de sistemas vivos, como bactérias, leveduras ou células de mamíferos, recorrendo à tecnologia do ácido desoxirribonucléico (DNA) recombinante (PRIVATO MARTINEZ e SCHIMIDT, 2020).

Eles podem ser classificados, de forma geral, em hormônios (insulina, eritropoietina), hemoderivados, fatores de coagulação e anticoagulantes recombinantes, fatores de crescimento hematopoiético, enzimas, citocinas (interferon, interleucinas), medicamentos imunológicos variados (soros, vacinas recombinantes), anticorpos monoclonais, proteínas recombinantes, e terapêuticas de base celular (PRIVATO MARTINEZ e SCHIMIDT, 2020).

Segundo Privato, Martinez e Schimidt (2020), esses produtos têm aparecido, (PRIVATO MARTINEZ e SCHIMIDT, 2020). atualmente, como a maior fonte de inovação da indústria farmacêutica, apontando soluções para inúmeras doenças não sensíveis a terapias tradicionais e se destacando como medicamentos essenciais ao arsenal terapêutico existente para o tratamento de doenças graves ou raras como câncer, diabetes, anemia, artrite reumatoide e esclerose múltipla (PRIVATO, MARTINEZ e SCHIMIDT, 2020).

Para a aprovação de um medicamento biossimilar é necessário que, através de estudos de comparabilidade, as eventuais diferenças existentes em relação ao biofármaco de referência não comprometem a farmacocinética, farmacodinâmica, eficácia ou segurança (JOZALA *et al.*,2016).

A respeito da intercambialidade desses medicamentos frequentemente utilizados para diferentes indicações, vai de acordo com a eficácia e segurança do medicamento de referência que não tenham sido especificamente estudadas durante o desenvolvimento clínico do medicamento biossimilar, tendo por base a evidência global obtida sobre a comparabilidade, resultante do exercício de comparabilidade e com uma justificativa científica adequada (PRIVATO, MARTINEZ e SCHIMIDT, 2020).

A insulina é um hormônio pancreático formado por duas cadeias polipeptídicas unidas por meio de pontes dissulfeto. Onde uma cadeia é composta por 21 resíduos de aminoácidos e a outra por 30. Sua principal função é reduzir a glicemia, levando a glicose presente na corrente sanguínea para o interior das células, principalmente células musculares, hepatócitos e adipócitos. A carência ou a falta desse hormônio, já foi suprida com insulina obtida de bois e porcos, mas atualmente é suprida pela insulina recombinante, que é obtida por meio de uma técnica da engenharia genética chamada DNA recombinante, que consiste na inserção do gene humano codificador

da insulina em um microorganismo que passa a produzir esse hormônio (LOPES *et al.*, 2012).

O objetivo do presente trabalho é apresentar um levantamento de dados a respeito da utilização dessas medicações em indivíduos diabéticos. É de extrema importância esse levantamento para que a comunidade da saúde possa ter uma amplitude em relação aos biofármacos e como aplicá-los a terapêutica do paciente.

METODOLOGIA

No percurso desta pesquisa científica e com viés de instruir-la durante seu processo de construção, através de uma análise crítica de artigos selecionados foram analisados 17 artigos científicos, estando eles indexados nas plataformas: *SciELO*, PubMed e Google Acadêmico. Sendo utilizados como descritores: “Medicamentos”; “Biofármacos”; “Insulina”; “Inovação ao mercado farmacêutico”; “Farmacodinâmica e Farmacocinética”.

Evidenciando as informações coletadas a respeito das características farmacológicas, seu mecanismo de ação e o aumento ao uso dos biofármacos no Brasil. O presente trabalho trata-se de uma revisão da literatura com ênfase na utilização de biofármacos.

DESENVOLVIMENTO

INSULINA RECOMBINANTE

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, 2013).

Pacientes diabéticos dependentes de insulina durante muitos anos tinham apenas a insulina extraída de pâncreas. Ela era eficaz, porém suscetível a maior ocorrência de efeitos imunogênicos o que, entre outras consequências, reduzia a eficácia do tratamento (PFIZER, 2014).

A insulina, então, é indispensável em nosso organismo e quando há alguma deficiência na sua produção, pelo pâncreas, é necessário obter esse hormônio por meio de outras fontes. A carência ou falta desse hormônio já chegou a ser suprida com insulina obtida de bois e porcos, mas hoje é suprida pela insulina recombinante, que é obtida por meio de uma técnica da engenharia genética chamada DNA recombinante. (CONCEIÇÃO *et al.*, 2019)

O recente avanço da Biotecnologia nas últimas décadas, particularmente em relação à tecnologia de DNA recombinante, tem possibilitado intenso desenvolvimento da produção em larga escala de proteínas e peptídeos para a preparação de fármacos (AQUINO, 2004).

Denomina-se insulina um hormônio que possibilita a entrada de glicose nas células para que sejam transformadas em energia sendo, portanto, fundamental para que o nível de glicose no sangue seja controlado (CRUZ *et al.*, 2016).

Esta técnica consiste na inserção do gene humano codificador da insulina em um microorganismo que passa a produzir esse hormônio. A insulina recombinante é mais vantajosa em relação àquela extraída de outros animais, pois elimina quase totalmente o risco de haver rejeição do hormônio pelo organismo humano (CONCEIÇÃO *et al.*, 2019).

A insulina recombinante possui propriedades farmacodinâmicas em que esse hormônio secretado pelas células beta do pâncreas, desempenha um papel essencial no controle do metabolismo e armazenamento de carboidratos, lipídios e proteínas. No músculo e em outros tecidos (exceto no cérebro), a insulina causa um rápido transporte intracelular de glicose e aminoácidos, promove o anabolismo e inibe o catabolismo de proteínas. No fígado, a insulina induz a captação e o armazenamento da glicose na forma de glicogênio, inibe a gliconeogênese e promove a conversão do excesso de glicose em gordura. (PINTO S.D)

Sobre a farmacocinética da insulina na corrente sanguínea, ela tem uma meia-vida de alguns minutos. Consequentemente, o perfil do tempo de ação de uma preparação de insulina é determinado unicamente por suas características de absorção. Este processo é influenciado por vários fatores (por exemplo, dose de insulina, via e local de administração, espessura da gordura subcutânea, tipo de diabetes). A farmacocinética dos produtos contendo insulina é, portanto, afetada por variações intra e interindividuais significativas (FERNANDES, 2019).

BIOFÁRMACOS

Biofármacos também conhecidos como medicamentos biológicos, são produzidos por meio dos métodos usados na biotecnologia, com a utilização de um sistema biológico vivo (OLIVEIRA, *et al.*, 2013). Além disso, o uso desse tipo de medicamento é muito comparado aos medicamentos biossimilares devido ao seu processo de produção, onde os medicamentos biossimilares podem durar de oito anos em média, já o biofármaco, leva cerca de doze anos para ser introduzido no mercado.

Figura 1 – Medicamento Biológico Inovador



Fonte: (Privato,
2020).

Martinez e Schimidt,

Figura 2 – Medicamento Biossimilar



Fonte: (Privato, Martinez e Schimidt, 2020).

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 (BRANDÃO *et al.*, 2015).

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

Em contraste, biofármacos são proteínas grandes, complexas, 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 (BRANDÃO *et al.*, 2015)

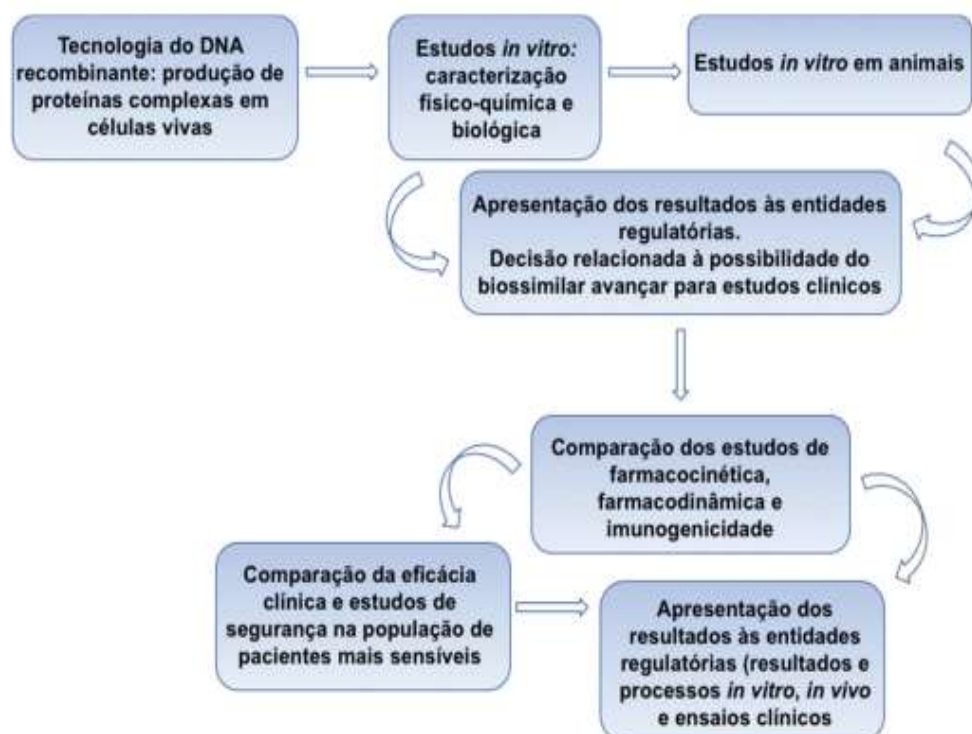
As proteínas recombinantes com sequência de aminoácidos idênticas à das proteínas naturais, são chamados de biofármacos de primeira geração. Já os de segunda geração possuem alteração planejada na sequência de aminoácidos, com a finalidade de aumentar ou diminuir o pico da atividade biológica do produto,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

Existem atualmente, como exemplos de biofármacos de origem protéica utilizados na indústria farmacêutica, as vacinas, os interferões, hormonais como a eritropoetina (EPO) e os anticorpos, nomeadamente fragmentos de anticorpos, Fabs (fragmento de ligação ao antigénio), scFvs (fragmento variável de cadeia única) e nanocorpos. Os anticorpos representam a maior percentagem de biofármacos aprovados (VOGL *et al.*, 2013).

Os Biofármacos, e particularmente anticorpos monoclonais, vêm tendo crescente utilização para determinadas doenças, como câncer, mal de Alzheimer e outras, consumindo partes crescentes do orçamento de medicamentos do Sistema Único de Saúde (SUS) (SALERNO *et al.*, 2018).

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 (BRANDÃO *et al.*, 2015)

Figura 3 – Esquema do desenvolvimento de medicamentos recombinantes



Fonte: (Privato, Martinez e Schimidt, 2020)

Esses medicamentos se distinguem pela amplitude de moléculas de alta complexidade, podendo resultar em fármacos com alto grau de especificidade e eficácia. Por exemplo, uma molécula de aspirina (fármaco tradicional) contém 21 átomos, enquanto uma molécula biofarmacêutica pode conter entre 2 mil e 25 mil átomos (OTTO *et al.*, 2014).

A complexidade das moléculas de biofármaco se estende à sua produção, trazendo grandes desafios operacionais e tecnológicos. No caso das proteínas recombinantes, por exemplo, as “máquinas” são células vivas geneticamente modificadas que devem ser congeladas para armazenamento, descongeladas sem danos, e prosperar no ambiente incomum de um vaso de reação. As moléculas devem então ser separadas das células que as criaram, tudo sem destruir suas estruturas complexas e frágeis (OTTO *et al.*, 2014).

Os anticorpos monoclonais constituem o tipo de proteína terapêutica que mais vem sendo estudado, e é a classe de biofármacos que mais cresce no mercado. São utilizados em pesquisas médicas, terapias e na medicina diagnóstica (SALERNO, *et al.*, 2018).

A eficácia e segurança dos biofármacos, combinadas com resultados positivos em tratamento de doenças que não respondiam a tratamentos convencionais, estão impulsionando o desenvolvimento desta indústria. São incluídos nesta categoria uma variedade de produtos como vacinas, proteínas terapêuticas, sangue e componentes do sangue, tecidos, entre outros (SALERNO, *et al.*, 2018).

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 (BRANDÃO, 2015).

Durante o processo de produção vários fatores podem originar variações nos medicamentos biológicos, alterando o seu perfil de segurança e a eficácia, incluindo:

- 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).

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 (FACTO, 2013).

Segundo CARREIRA (*et al.*, 2013), a produção de biofarmaco é complexo, pois a molécula é difícil de ser copiada e caracterizada. Envolve quatro tipos diferentes de fases

- (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 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 (BRANDÃO *et al.*, 2015). 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: Principais diferenças entre fármacos tradicionais e biofarmacos.

Medicamentos Sintéticos Tradicionais	Medicamentos Biológicos
Baixa probabilidade de causarem reação imune no corpo devido ao pequeno tamanho molecular.	Possuem maior probabilidade de causarem reação imune no corpo devido ao maior tamanho molecular e a composição.
Freqüentemente administrado por via oral ou na forma de cápsulas	São 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	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: SALERNO *et al.*, 2018.

BIOTECNOLOGIA

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 as 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 (OLIVEIRA *et al.*, 2018).

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 (OLIVIERA, *et al.*, 2014)

No Brasil, a biotecnologia ainda está em suas etapas iniciais, mas andando a passo firme para se consolidar como um mecanismo para a substituição de importações e internalização de tecnologias, que permitam reduzir significativamente os gastos atuais do Sistema Único de Saúde (SUS) com medicamentos biotecnológicos de alto custo, visando não somente o maior acesso aos mesmos e a melhoria da qualidade da saúde pública, mas também a agregação de valor na cadeia produtiva nacional (GOMEZ, 2016).

Os processos biotecnológicos atuais envolvem, primeiramente, o desenvolvimento aplicando a engenharia genética. Na produção, por sua vez, são usados processos de fermentação microbiana para a elaboração de produtos biotecnológicos (SALERNO *et al.*, 2018).

Segundo Díaz (2011), a aplicação de biotecnologia na área médica é vasta, há desenvolvimentos nas áreas de terapia gênica, clonagem, mapeamento genético, farmacogenômica (desenvolvimento de fármacos adaptados à genética de cada indivíduo), bem como o desenvolvimento de biofármacos.

Essa tecnologia revolucionou as ciências biológicas sobre tudo a capacidade de clonar genes humanas em microrganismos, embora esse impacto possa ser percebido em diversas áreas do conhecimento, uma de suas maiores influências foi sentida na área de medicamentos, surgindo a utilização do termo fármaco biotecnologia, para designar a aplicação da biotecnologia em ciências farmacêuticas (GRABOWSKI

et al., 2015).

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 (BRANDÃO *et al.*, 2015).

A eritropoietina humana recombinante (rhEPO) tem sido expressa através da tecnologia de DNA recombinante e diversos preparos farmacêuticos encontram-se disponíveis por fabricantes pelo mundo. Como se trata de uma proteína recombinante, a rhEPO sofre espontâneas modificações estruturais, tais como: desaminação, oxidação e agregação. (CASTRO *et al.*, 2014)

Os pacientes com doenças renais, como a insuficiência renal crônica, não produzem quantidades suficientes de eritropoietina e por isso desenvolvem anemia grave. A eritropoietina é uma glicoproteína e, portanto, sua produção exige cultura de células de mamíferos para permitir a glicosilação. Existem várias formas disponíveis no mercado e uma delas, a darbopoietina, foi modificada e “glico-engenheirada” para produzir efeito prolongado, permitindo uma menor frequência de aplicação. São indicadas no tratamento da anemia de pacientes renais crônicos, pessoas com doenças crônico-degenerativas e anemia provocada por quimioterapia contra o câncer (PFIZER 2014).

O desenvolvimento de inovação industrial no campo da biotecnologia moderna se apoia na compreensão de princípios científicos fundamentais, e sua base científica foi resultado do desenvolvimento da biologia molecular durante o século XX. (BLANCO, 2018).

Com o advento da engenharia genética passou a ser utilizada a técnica do DNA recombinante, para se obter a insulina, na qual o gene humano codificador da insulina é inserido no material genético de um microorganismo, chamado vetor de expressão, que passa a sintetizar esse hormônio (CONCEIÇÃO, 2019).

Atualmente a insulina humana tem sido obtida a partir da produção de pró-insulina recombinante, uma proteína a-hélice de massa molecular 9,5 kDa a qual contém as cadeias A e B da insulina interligadas por três pontes de dissulfeto e o peptídeo C (AQUINO *et al.*, 2004).

Esta tecnologia tem como vantagem principal o enovelamento espontâneo para a formação da estrutura de insulina, sendo o peptídeo C posteriormente removido através de clivagem proteolítica (AQUINO *et al.*, 2004).

CONTROLE DE QUALIDADE EM PRODUTOS DE BIOTECNOLÓGICOS

O controle de qualidade tem a responsabilidade de fiscalizar e organizar as seguintes etapas: amostragem de matéria prima e do produto final, especificações, documentação e todos os procedimentos de liberação que garantam que os testes realizados sejam executados e que os materiais utilizados na fabricação do produto, bem como, os produtos finais, não sejam aprovados até que a sua qualidade obtenha resultado satisfatório (SOUZA, 2019).

O controle de qualidade de biofármacos, segue o mesmo perfil de ensaios de um medicamento comum, a maioria dos ensaios de caráter físico-químicos, são realizados utilizando metodologias instrumentais para avaliação quantitativa e qualitativa da natureza protéica de biomoléculas complexas. Para o controle microbiológico são pesquisados praticamente os mesmos parâmetros microbiológicos realizados em medicamentos que exigem esterilidade ou de não estéreis (BLANCO, 2018).

A qualidade microbiológica dos produtos não estéreis abrange dois aspectos: 1) a avaliação da carga microbiana (contagem microbiana) e 2) a ausência de microrganismos patogênicos. A ausência de microrganismos patogênicos depende da via de administração. Os produtos de uso oral têm a exigência quanto a ausência de microrganismos do gênero *Salmonella* e bactérias coliformes, tais como *Escherichia coli*. (BRITO, 2019).

Uma vez que os produtos biotecnológicos de origem recombinante podem possuir variabilidade biológicas características, se faz necessário e obrigatório a realização de ensaios biológicos para garantir a qualidade biológica do processo de desenvolvimento e registro de novo produto biológico referencial ou biossimilar, assim como na rotina de produção, com o objetivo de detectar alterações em sítios específicos da macromolécula que podem repercutir na ineficiência do medicamento (BLANCO, 2018).

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).

INSULINA DEGLUDECA EM INDIVÍDUOS COM DIABETES TIPO 1

Atualmente as insulinas são classificadas em dois grandes grupos: as tradicionais que são análogos de insulina; e, das mais modernas, a Degludeca. Essa

por sua vez, se trata da insulina basal de nova geração que tem maior ultralonga duração, com o objetivo de ser administrada apenas uma vez por dia em todos os pacientes (SUCHOJ, ALENCAR, 2018).

Em relação a sua estrutura, ela possui um diácido pesado de carbono 16 acoplado com um monômero da insulina ligada pelo ácido gama-glutâmico, sendo solúvel numa fórmula de fenol-zinco. Ao ser aplicada ao fenol, será dispersada e os dihexâmeros irão dar lugar aos multihexâmeros, que são estáveis e solúveis. Por meio de um depósito na camada subcutânea da pele, a insulina degludeca assumirá uma forma lenta progressiva, liberando seus monômeros na circulação sanguínea devido à sua ligação com a albumina circulante (SUCHOJ, ALENCAR, 2018).

De acordo com Suchoj e Alencar (2018), sua administração é realizada sem restrição de horário e pode ser aplicada via subcutânea e uma vez por dia, no abdome, braço ou na coxa, mas sempre revezando o local de aplicação para evitar Lipodistrofia. Sua absorção é parecida com a insulina humana e sua ação no organismo varia de acordo com a taxa de absorção.

Segundo pesquisas, dentre as novas opções de insulinas, a Degludeca mostrou-se como mais promissora, pois além de ter um perfil farmacocinético prolongado, ela melhora o controle glicêmico de fato. Estudos apontam, também, que há redução no risco de hipoglicemia, sendo a taxa de hipoglicemia noturna de 34% e 25% quando comparada com outros tipos de insulina. Sendo, também, responsável pela diminuição mais eficiente e mais rápida quando comparada às outras (SUCHOJ, ALENCAR, 2018).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A biotecnologia é uma área ainda recente no Brasil, porém vale salientar que muitas revoluções, como os biofármacos, puderam acontecer. Essa técnica ainda está em fase de aprimoramento e obstinado a trazer menos custos, principalmente ao SUS, com medicamentos mais eficazes e com maior rentabilidade em qualidade de vida.

Os biofármacos devem apresentar muitos testes para que comprovem seu segurança e eficácia nos humanos. A insulina recombinante, que foi um dos primeiros medicamentos produzidos pela engenharia genética, tem grandes sucessos como um hormônio que possibilita a transferência de glicose em energia. Dados estes que comprovam a importância desse medicamento para o mercado farmacêutico.

As propriedades farmacodinâmicas da insulina recombinante possuem controle sobre os armazenamentos de carboidratos, lipídeos e proteínas, que são essenciais

para a qualidade de vida e conservação dos tecidos e órgãos humanos. Já a farmacocinética tem meia vida de apenas alguns minutos, então o seu modo de preparação deve estar atento principalmente com suas capacidades de absorção na corrente sanguínea.

As informações propostas no decorrer desse trabalho, deixam claros a importância da biotecnologia na evolução de medicamentos possivelmente melhorados pela sua capacidade molecular que são os biofármacos. Dentre estes, destaca-se a insulina recombinante, que possibilita maior segurança no processo de reconhecimento hormonal diminuindo os riscos de haver rejeição do hormônio pelo metabolismo humano.

REFERÊNCIAS

APIFARMA. **POSITION PAPER BIOSSIMILARES**, 2013.

AQUINO. L; et al., Purificação de pró-insulina humana recombinante com cauda de poli(illstidina): **cromatografia em membranas de afinidade com íons metálicos imobilizados**, Campinas, 2004.

BLANCO. M. L. **Revisão de métodos convencionais de controle de qualidade biológico de biofármacos de origem Recombinante e bioequivalentes e perspectivas de métodos alternativos**. Rv Brazilian Journal of Natural Sciences. Edição nº 1- vol. 3, 2018.

BRANDÃO. C. Z. G *et al.*, **Biofármacos: da pesquisa ao mercado: uma revisão da literatura**. SAÚDE & CIÊNCIA EM AÇÃO - Revista Acadêmica do Instituto de Ciências da Saúde. v.1, n. 01:jul-dez.2015.

BRITO. N. M. R. **Identificação rápida de contaminantes microbianos em produtos farmacêuticos**. Tese de Mestrado, Universidade de São Paulo, Faculdade de Ciências Farmacêuticas São Paulo - 2019.

CARREIRA. A. C. O *et al.*, **Biofármacos: sua importância e as técnicas utilizadas em sua produção**. Genética na Escola. São Paulo, vol.8, n. 2, 2013.

CASTRO. E. *et al.*, **Determinação de Eritropoetina Humana Recombinante em amostras do produto final Alfaepoetina humana recombinante por Cromatografia a Líquido de Alta Eficiência**, Fiocruz RJ , 2014.

CONCEIÇÃO.V., **Insulina recombinante**, Faculdade Alfredo Nasser, Goiânia, 2007.

CRUZ. A; *et al.*, A descoberta e evolução da insulina industrializada. **Revista Ciências Biológicas e da Saúde**, Maceió, n. 2, v. 3, 2016.

DÍAZ, N. **Produção industrial de fármacos obtidos por processos fermentativos e fármacos biotecnológicos**. Material apresentado para as disciplinas de Tecnologia Químico-farmacêutica e Química Industrial Farmacêutica no curso de Farmácia da UFRJ. 2011

FACTO. **BIOFÁRMACOS: UM HORIZONTE DE OPORTUNIDADES**. ABIFINA - Associação Brasileira das Indústrias de Química Fina, Biotecnologia e suas Especialidades. 2013.

FERNANDES. M; **Novolin, Insulina humana**, Bula do Profissional da Saúde, fabricado por Novo Nordisk Produção Farmacêutica do Brasil Ltda, Araucária, 2019.

GOMEZ. J. C; Sistemas Biológicos no desenvolvimento de Produtos e Processos: Novos horizontes e oportunidades para Engenharia Química. **Revista Brasileira de Engenharia Química**, n. 1, v. 32, p. 3-7, 2016.

GRABOWSKI .H. G, *et al.*, **Os papéis das patentes e dos incentivos à pesquisa e ao desenvolvimento na inovação biofarmacêutica**, n. 2, p. 302-310, 2015.

JOZALA AF, Geraldés DC, Tundisi LL, Feitosa VA, Breyer CA, Cardoso SL, *et al.*, **Biopharmaceuticals from microorganisms: from production to purification**. *Braz J Microbiol*, v.47 p.51-63, 2016.

LOPES, D.S.A; PESSOA, N.H.M; SANTOS, R.S; BARBOSA, M.S; **Revista da Universidade Vale do Rio Verde**, Três Corações, v. 10, n. 1, p. 234-245, 2012

NOVO. J. B. **Clonagem e expressão da glucocerebrosidase humana em células de ovário de hamster chinês (CHO)**. Tese de Pós graduação, São Paulo, 2010.

OLIVEIRA, Henrique Sulzbach. *et al.*, **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**, Caderno pedagógico, Lajeado, v. 11, n. 1, p. 99-116, 2014. ISSN 1983-0882 100, 2014.

OLIVEIRA. V, *et al.*, **BIOTECNOLOGIA PARA A PRODUÇÃO DE BIOFÁRMACOS: FARMACOVIGILÂNCIA, REGULAMENTAÇÃO E MERCADO NO BRASIL**. Faculdades Oswaldo Cruz, São Paulo, 2018.

OLIVEIRA. V.O., SILVA, O. V., **Biotecnologia para a produção de biofármacos: farmacovigilância, regulamentação e mercado no Brasil**. Faculdades Oswaldo

Cruz, São Paulo, 2013.

OTTO, R.; SANTAGOSTINO, A.; SCHRADER, U. **Crescimento rápido em biofarma: desafios e oportunidades**. MacKinsey & Company, dez. 2014.

PFIZER. Manual de medicamentos biológicos e biosemelhantes,. 2014 PINTO, J. Insulina recombinante, fabricado por: Biocon Limited, Aspen Pharma Indústria Farmacêutica Ltda.

PRIVATO, Marta Bellodi; MARTINEZ, Luis Lopez; SCHMIDT, Charles. **Biofármacos no Brasil: uma revisão do processo de regulamentação / biopharmaceuticals in brazil**. Arquivos Médicos dos Hospitais e da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo,, v. 65, n. 1, p. 1,14 maio, 2020.

REIS, Carla. *et al.*, **Biotecnologia para saúde humana: Tecnologias, aplicações e inserção na indústria farmacêutica**. Rio de Janeiro, 2009.

SALERNO, M.S. *et al.*, Biofármacos no Brasil: Características, importância e delineamento de políticas públicas para seu desenvolvimento. **Revista Econstor Make Your Publications Visible**, Brasília, n. 2398, p. 1-86, jul. 2018.

SOUZA. J. C. **CONTROLE DE QUALIDADE MICROBIOLÓGICO DE MEDICAMENTOS ESTÉREIS**. FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ – FIOCRUZ INSTITUTO DE TECNOLOGIA EM FÁRMACOS – FARMANGUINHOS, Rio de Janeiro, 2019.

SUCHOJ, M., ALENCAR, A. P., Insulina Degludeca em pacientes portadores de diabetes mellitus tipo 1. **Revista Saúde**, São Paulo, v. 12, n. 1-2, p 47-53, 2018.

VOGL, T. *et al.*, New opportunities by synthetic biology for biopharmaceutical production in *Pichia pastoris*. *Current Opinion in Biotechnology*, 24, 1094 – 1101. (2013).