

Ministério da Saúde
FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz



FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ – FIOCRUZ
INSTITUTO DE TECNOLOGIA EM FÁRMACOS – FARMANGUINHOS

TAIANA DESIDERATI COSTA FLORES

**EMPREGO DA TECNOLOGIA DE USO ÚNICO
(*SINGLE-USE*) NA PRODUÇÃO DE BIOFÁRMACOS**

Rio de Janeiro
2019

Taiana Desiderati Costa Flores

**EMPREGO DA TECNOLOGIA DE USO ÚNICO
(*SINGLE-USE*) NA PRODUÇÃO DE BIOFÁRMACOS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao
Curso de Tecnologias Industriais Farmacêuticas de
Pós-Graduação *Lato sensu* de Farmanguinhos da
Fundação Oswaldo Cruz – FIOCRUZ.

Orientador: Dr. Thiago Francês Guimarães

Rio de Janeiro
2019

Ficha catalográfica elaborada pela
Biblioteca de Medicamentos e Fitomedicamentos/ Farmanguinhos / FIOCRUZ - RJ

F634e Flores, Taiana Desiderati Costa

Emprego da tecnologia de uso único (single-use) na produção de
biofármacos. / Taiana Desiderati Costa Flores. – Rio de Janeiro, 2019.

xiv, 56 f. : il. ; 30 cm.

Orientador: Thiago Francês Guimarães.

Monografia (Especialização) – Instituto de Tecnologia em Fármacos-
Farmanguinhos, Pós-graduação em Tecnologia Industriais
Farmacêuticas, 2019.

Bibliografia: f. 50-56

1. Single-use. 2. Biofármacos. 3. Sistemas de Uso Único. 4. Produtos
Biológicos. I. Título.

CDD 615.1

Taiana Desiderati Costa Flores

**PRINCIPAIS VANTAGENS DA TECNOLOGIA DE USO ÚNICO
(*SINGLE-USE*) NA PRODUÇÃO DE BIOFÁRMACOS**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao curso de pós-graduação lato sensu de Farmanguinhos da Fundação Oswaldo Cruz – FIOCRUZ, como requisito para obtenção do título de Especialista em Tecnologias Industriais Farmacêuticas.

Aprovada em 22 de março de 2019

BANCA EXAMINADORA

Dr. Thiago Francês Guimarães
Instituto de Tecnologia em Fármacos - FIOCRUZ

Msc. Márcia Pietroluongo
Instituto de Tecnologia em Fármacos - FIOCRUZ

Dra. Marise Costa de Mello
Centro Universitário Estadual da Zona Oeste - UEZO

Rio de Janeiro
2019

Dedico o presente trabalho ao meu filho,
Thalles Desiderati, como um incentivo para
que sempre avance em direção aos seus sonhos

“O cientista não é o homem que fornece as verdadeiras respostas, é quem faz as verdadeiras perguntas”.

(Claude LÉVI-STRAUSS)

AGRADECIMENTOS

Acredito que sozinhos não vamos muito longe e por isso devemos reconhecer àqueles que estiveram ao nosso lado, contribuindo para o nosso crescimento e tornando mais leve nossa caminhada.

Por esse motivo quero agradecer, primeiramente, a Deus por mais uma conquista alcançada na minha vida acadêmica e pelas outras que virão.

Agradeço imensamente à minha família, pelo apoio e incentivo. Em especial, aos meus pais, Adilson e Marcia, ao meu esposo Leonardo e meu filho Thalles, vocês são a razão pela qual desejo me tornar uma pessoa melhor todos os dias.

Ao meu orientador, Dr. Thiago Francês, pela disponibilidade e dedicação ao meu trabalho. Sua orientação e ponderamentos, foram fundamentais para a conclusão deste trabalho. Muito obrigada por todo conhecimento compartilhado, seu profissionalismo e ética, são um exemplo pra mim.

Agradeço à Lariane Grossi, da Sartorius Brasil, que gentilmente, me forneceu artigos que contribuíram para a solidificação deste trabalho e também no esclarecimento de algumas dúvidas.

Não poderia deixar de agradecer, à Ana Cadore, da Merck, pessoa pela qual conheci a tecnologia aqui abordada, e que também me auxiliou com artigos e elucidções relevantes a esse trabalho.

Agradeço a Instituição Farmanguinhos/ Fiocruz, por abrir as portas e proporcionar a mim e aos meus colegas, uma maior valorização profissional com todo conhecimento aqui agregado.

Agradeço também à coordenação do curso, na pessoa da Lívia, que sempre esteve disposta a auxiliar-nos e propor melhores soluções para o bem comum da turma.

RESUMO

O mercado farmacêutico tem demonstrado um expressivo crescimento na área de biofármacos, que possuem inúmeras vantagens no tratamento de doenças crônicas, e também degenerativas como, por exemplo, o câncer, além das vacinas, soros e reativos de diagnósticos. Entretanto, os produtos biológicos são mais complexos do que os fármacos tradicionais, este fator resulta em uma produção dispendiosa, que demanda mais tempo e conseqüentemente eleva o custo final do produto. Desta forma, o presente trabalho tem a finalidade de descrever a tecnologia farmacêutica de single-use utilizada no desenvolvimento e produção de produtos biológicos, visando esclarecer os benefícios relacionados ao tempo, flexibilidade do processo e custos oriundos desta tecnologia e também servir como base para futuras implementações de sistemas de uso único. Para isto, utilizou-se de levantamento bibliográfico realizado a partir de livros, artigos e revistas científicas. A tecnologia de *single-use*, consiste em sistemas de uso único, utilizados em bioprocessos nos quais o material usado na produção é descartado após o término de cada lote, sendo assim, o medicamento produzido não tem nenhum contato com o equipamento. Com base no levantamento realizado, esta tecnologia demonstrou ser uma importante ferramenta na produção de medicamentos biológicos, dentre os benefícios que lhe são conferidos pode-se destacar a escalonabilidade do processo, onde os sistemas de uso único podem ser utilizados desde o desenvolvimento, em pequenas escalas, até a produção em larga escala com capacidade de até 2000L. A flexibilidade desta tecnologia permite que uma mesma planta possa aumentar a sua capacidade, sem grandes alterações, de acordo com a demanda. O single-use também reduz a possibilidade de contaminação cruzada, e também os custos e o tempo empregados nos processos de limpeza CIP (Cleaning In Place) e de esterilização SIP (Sterilization In Place), diminuindo com isso o consumo de água e reagentes químicos. Todos esses fatores contribuem de forma positiva para que estes medicamentos tenham uma produção com menos custo agregado e que possam chegar até o consumidor final mais rapidamente. Observou-se também que o custo inicial da planta single-use é mais baixo do que as instalações fixas em aço-inoxidável. No entanto, deve-se avaliar as particularidades de cada processo produtivo para definir qual a instalação mais adequada, considerando ainda a possibilidade da utilização de ambas tecnologias em uma planta híbrida.

Palavras-chave: Single-use. Biofármacos. Sistemas de Uso Único. Produtos Biológicos.

ABSTRACT

The present work aims to describe the single-use pharmaceutical technology used in the development and production of biological products, aiming to clarify the benefits related to time, process flexibility and costs from this technology and also serve as a basis for future systems implementations single use. For this, we used a bibliographical survey made from books, articles and scientific journals. The pharmaceutical market has demonstrated significant growth in the field of biopharmaceuticals, which have many advantages in the treatment of chronic diseases, cancer and degenerative diseases, vaccines, serums and diagnostic reagents. However, biological products are more complex than traditional drugs, this results in costly production, which requires more time and consequently increases the final cost of the product. The single-use technology has proven to be an important technological tool in the production of these drugs, it has been observed through case study that the initial cost of the plant is lower than fixed stainless steel installations. Other benefits include the scalability of the process, where single-use systems can be used from small-scale development to large-scale production with a capacity of up to 2000L. The flexibility of this technology allows the same plant to increase its capacity, without major changes, according to the demand. The single-use also reduces the possibility of cross-contamination, as well as the costs and time spent in the CIP (Cleaning In Place) and Sterilization In Place (SIP) sterilization processes, thereby reducing the consumption of water and chemical reagents . All of these factors contribute positively to making these drugs cost less to produce and to reach the final consumer faster.

Keywords: Single-use. Biopharmaceuticals. Single Use Systems. Biological Products.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Processo de fabricação de um Biofármacos	13
Figura 2 - Desenvolvimento concomitante de produto e processo na área biofarmacêutica...	14
Figura 3 – Cadeia de desenvolvimento de fármacos.....	14
Figura 4 - Biorreator <i>Wave</i> , com sistema <i>single-use</i> para cultivo celular.....	22
Figura 5 - Categorias de sistemas <i>single-use</i> disponíveis atualmente no mercado.....	23
Figura 6 - Escalabilidade de bioprocessos por <i>single-use</i>	24
Figura 7 – Biorreator <i>single-use</i>	26
Figura 8 – Agitador <i>single-use</i> de segmento de três lâminas e de disco de seis lâminas	27
Figura 9 – Micro-aspersor padrão <i>single-use</i>	28
Figura 10 - Estrutura de filme multicamada PE S80 de bolsas Flexsafe	29
Figura 11 - Teste de resistência à tensão (esquerda) e flexão (direita).....	30
Figura 12 - Teste de ruptura de água com bolsa cheia.....	30
Figura 13 - Filtros descartáveis.....	31
Figura 14 – Manifold de tubulações.....	33
Figura 15 – Agulhas de enchimento descartáveis.....	33
Figura 16 - Sistema de enchimento <i>single-use</i>	34

LISTA DE TABELA

Tabela 1 – Faturamento das indústrias farmacêuticas em biofármacos	16
Tabela 2 - Produtos farmacêuticos com maior volume de vendas em 2013.....	17
Tabela 3 - Ranking de vendas nacionais no canal varejo (2016)	19
Tabela 4 – Fatores que impulsionam o crescimento de sistemas <i>single-use</i>	25
Tabela 5 – Guias relevantes sobre o material utilizados na fabricação de <i>single-use</i>	29
Tabela 6 - Publicações para pesquisa e avaliação de materiais extraíveis	37
Tabela 7 - Comparação de custo de investimento entre uma planta <i>single-use</i> e outra de múltiplo uso	42
Tabela 8 - Comparação de custos de operação por ano	43

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Processos de filtração e cromatografia	32
Quadro 2 – Atuais Desafios na Introdução de Sistemas de Uso Único.....	39

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABDI	Associação Brasileira de Desenvolvimento Industrial
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CIP	Cleaning In Place (Limpeza no local)
CO ₂	Dióxido de Carbono
EMA	European Medicines Agency
H ₃ PO ₄	Ácido fosfórico
IVB	Instituto Vital Brasil
mAbs	Anticorpos Monoclonais
MS	Ministério da Saúde
NaOH	Hidróxido de Sódio
O ₂	Oxigênio
POP	Procedimento Operacional Padrão
SIP	Sterilization In Place (Esterilização no local)

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	8
2	REFERENCIAL TEÓRICO.....	10
2.1	Biofármacos.....	10
2.1.1	Processo de Produção de biofármacos.....	11
2.1.2	Valores agregados à produção.....	13
2.1.3	Mercado brasileiro de biofármacos.....	18
2.2	Single-use	21
2.2.1	Histórico.....	21
2.2.2	Principais vantagens do single-use na produção de biofármacos.....	24
2.2.3	Biorreatores single-use.....	26
2.2.4	Bolsas single-use.....	28
2.2.5	Single-use na etapa de filtração.....	31
2.2.6	Envase	33
2.3	Principais desvantagens encontradas nos sistemas <i>single-use</i>	34
2.4	Qualificação Single-use versus Aço inoxidável.....	35
2.4.1	Passos para Qualificação de Sistemas de Uso Único.....	39
2.5	Influência ecológica	41
2.6	Custos dos sistemas <i>single-use</i> versus múltiplo uso	42
2.6.1	Custos de investimento	42
2.6.2	Custos de Operação	43
3	JUSTIFICATIVA.....	45
4	OBJETIVOS.....	45
4.1	Geral.....	45
4.2	Específicos.....	45
5	METODOLOGIA.....	45

6	RESULTADOS E DISCUSSÕES.....	46
7	CONCLUSÃO.....	46
8	REFERÊNCIAS.....	48

1 INTRODUÇÃO

O aumento da expectativa de vida da população mundial tem impulsionado o crescimento do mercado farmacêutico. Uma vez que muitas doenças estão associadas ao envelhecimento como o câncer e doenças degenerativas, sendo os biofármacos os principais medicamentos indicados para o tratamento de tais doenças (ABDI, 2017).

Os biofármacos ou medicamentos biológicos, são moléculas complexas de alto peso molecular obtidas a partir de fluidos biológicos, tecidos de origem animal ou procedimentos biotecnológicos por meio de manipulação ou inserção de outro material genético (tecnologia do DNA recombinante) ou alteração dos genes que ocorre devido à irradiação, a produtos químicos ou seleção forçada (ANVISA, 2010).

Pode-se citar algumas doenças tratáveis com biofármacos como: doença do Crohn, mal de Alzheimer, apnéia do sono, ataques cardíacos, câncer de mama, câncer renal, artrite reumatóide, dermatite atópica, diabete, esclerose múltipla, fibrose cística, hemofilia, hepatite, apoplexia, insuficiência cardíaca, leucemia, leucemia linfocítica crônica, linfomas, lúpus e tumores cerebrais, dentre outras (ABDI, 2017).

Além disso, estudos indicam que os medicamentos biológicos podem diminuir a toxicidade no tratamento de câncer, reduzindo desta forma, os efeitos colaterais comparados a quimioterapia clássica (FERREIRA et al., 2014).

Esses medicamentos possuem uma maior complexidade, em relação à sua produção, do que os fármacos tradicionais devido às suas características. Esse processo produtivo compreende muitas etapas, que são o desenvolvimento da linhagem celular, o cultivo celular, a purificação e filtração, a formulação e o envase (CASTILHO, 2010).

Visto a complexidade da produção de biofármacos, observou-se a necessidade do uso de novas tecnologias que facilitem esse processo. Sabe-se que as tecnologias farmacêuticas estão em constante evolução, contribuindo em diversos fatores para a melhoria de processos e sistemas na produção de medicamentos, com a diminuição de tempo e custo. Desta forma, o desenvolvimento e uso de novas tecnologias, constituem um elemento essencial para obter vantagens competitivas entre indústrias (SANTOS e PINHO, 2012).

A partir disso, abordaremos a tecnologia de *single-use*, geralmente mais empregada no processo produtivo de biofármacos. O *single-use* trata-se de uma tecnologia de uso único, ou sistemas de uso único, nos quais o material usado na produção é descartado após o término de cada lote. Este sistema tornou-se em uma ferramenta significativa no desenvolvimento de processos e na produção em grande escala de biofármacos (WHITFORD, 2010).

Os sistemas de uso único podem ser utilizados na maioria das etapas da produção de medicamentos biológicos, destacando-se as fases do cultivo celular, filtração e o envase.

Os principais benefícios do uso desta tecnologia são a facilidade do uso e adequação ao sistema, os processos são escalonáveis, que facilitariam desde a fase de estudos até a produção em larga escala, redução no tempo de colocar o produto no mercado, assim também no tempo de recepção do produto pelo paciente (MONTGOMERY, 2014).

Outro fator a ser destacado é que a validação de limpeza não é necessária, uma vez que estes produtos são de uso único. Essa tecnologia pode promover uma segurança maior ao operador, pois este não tem contato com produtos químicos de limpeza e com o vapor de medicamentos altamente potentes. O risco de contaminação cruzada também é minimizado com o *single-use* (CADORE, 2017).

No entanto, a principal desvantagem desta tecnologia é a não aplicabilidade em certas linhas de produção e o aumento de resíduos sólidos que necessitam passar por inativação através de autoclave e em seguida são incinerados (EIBL; EIBL; KOHLER, 2012).

É necessário também uma avaliação quanto a diminuição da flexibilidade de fornecedores, pois há o risco de tornar-se dependente de um único fornecedor, e em casos de mudança poderiam demandar mais custos para uma nova validação e qualificação de fornecedores (MIGLIERINI, 2016).

A produção de biofármacos envolve altos custos que são associados a difíceis procedimentos de limpeza, ao risco de contaminação cruzada e ao impacto ambiental, que justificaria a utilização do *single-use*. No entanto, deve-se avaliar a adoção desta tecnologia para a adequação às particularidades da produção em questão, verificando os principais benefícios e desvantagens deste sistema (SEEGER; ESTAPÉ, 2011).

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Biofármacos

Um dos fatores que faz com que a produção de biofármacos venha apresentando um grande crescimento no mercado farmacêutico é o seu uso no tratamento de doenças críticas, que tenham pouca ou nenhuma alternativa terapêutica válida (MELO, 2010).

Segundo a definição da Anvisa (2010), os biofármacos “são moléculas complexas de alto peso molecular obtidas a partir de fluidos biológicos, tecidos de origem animal ou procedimentos biotecnológicos por meio de manipulação ou inserção de outro material genético (tecnologia do DNA recombinante) ou alteração dos genes que ocorre devido à irradiação, produtos químicos ou seleção forçada.”

Muitos medicamentos podem ser classificados como biológicos, portanto é necessário estabelecer parâmetros que limitem a abrangência da norma que regulamenta o registro desses medicamentos, para que possam ser avaliadas e especificadas dentro de categorias adequadas na legislação (ANVISA, 2010).

A legislação de registro de biofármacos abrange sete categorias de produtos, são eles:

- Alérgenos: são substâncias, geralmente de origem proteica, existentes em animais ou vegetais que podem induzir uma resposta IgE e/ou uma reação alérgica do tipo I;
- Anticorpos monoclonais: são imunoglobulinas derivadas de um mesmo clone de linfócito B, cuja clonagem e propagação efetuam-se em linhas de células contínuas;
- Biomedicamentos: são medicamentos obtidos a partir de fluidos biológicos ou de tecidos de origem animal ou medicamentos obtidos por procedimentos biotecnológicos;
- Hemoderivados: são produtos farmacêuticos obtidos a partir do plasma humano, submetidos a processos de industrialização e normatização que lhes conferem qualidade, estabilidade, atividade e especificidade;
- Probióticos: são preparações ou que contém microrganismos definidos e viáveis em quantidade suficiente para alterar a microbiota, por implantação ou

colonização, de um compartimento do hospedeiro e, assim, exercer efeito benéfico sobre a saúde desse hospedeiro;

- Vacinas: são medicamentos imunobiológicos que contêm uma ou mais substâncias antigênicas que, quando inoculadas, são capazes de induzir imunidade específica ativa a fim de proteger contra, reduzir a severidade ou combater a(s) doença (s) causada(s) pelo agente que originou o(s) antígeno(s).
- Medicamentos Biológicos Novos: estes contêm molécula com atividade biológica conhecida, no entanto, ainda não foi registrado no Brasil, mas que tenha passado por todas as etapas de fabricação, dentre elas a formulação, envase, liofilização, rotulagem, embalagem, armazenamento, controle de qualidade e liberação do lote de medicamento biológico novo para uso (ANVISA, 2010).

2.1.1 Processo de produção de biofármacos

A produção de biofármacos trata-se de um processo complexo, uma vez que são utilizados organismos vivos, é necessário condições particulares para que haja uma produção eficiente e padronizada, pois pequenas alterações podem prejudicar na eficiência e qualidade do medicamento (ALBRECHT, I.; RHODEN, S. A.; PAMPHILE, J. A., 2015).

No processo de produção de um fármaco tradicional são necessários cerca de 50 ensaios, enquanto que para medicamentos biológicos são necessários, em média, de 250 ensaios (COMISSÃO EUROPÉIA, 2013).

Para Salerno, Matsumoto e Ferraz (2018), os anticorpos monoclonais (mAb), peptídeos, proteínas recombinantes, são os biofármacos mais explorados atualmente. Estes podem ser produzidos a partir de dois sistemas, o de expressão mamífero e por meio de bactérias, plantas e insetos (sistema de expressão não-mamífero). O sistema de expressão mamífero é mais similar ao organismo humano, desta forma é o mais adequado a produzir proteínas mais complexas, com menor efeito colateral.

Segundo a Agência Brasileira de Desenvolvimento Industrial (2016), algumas vantagens são conferidas ao sistema de expressão bacteriano, devido à capacidade de

crescimento celular rápido e altos rendimentos. Esse sistema é responsável pela produção de hormônios, citocinas, enzimas proteínas não glicosiladas, incluindo alguns mAbs.

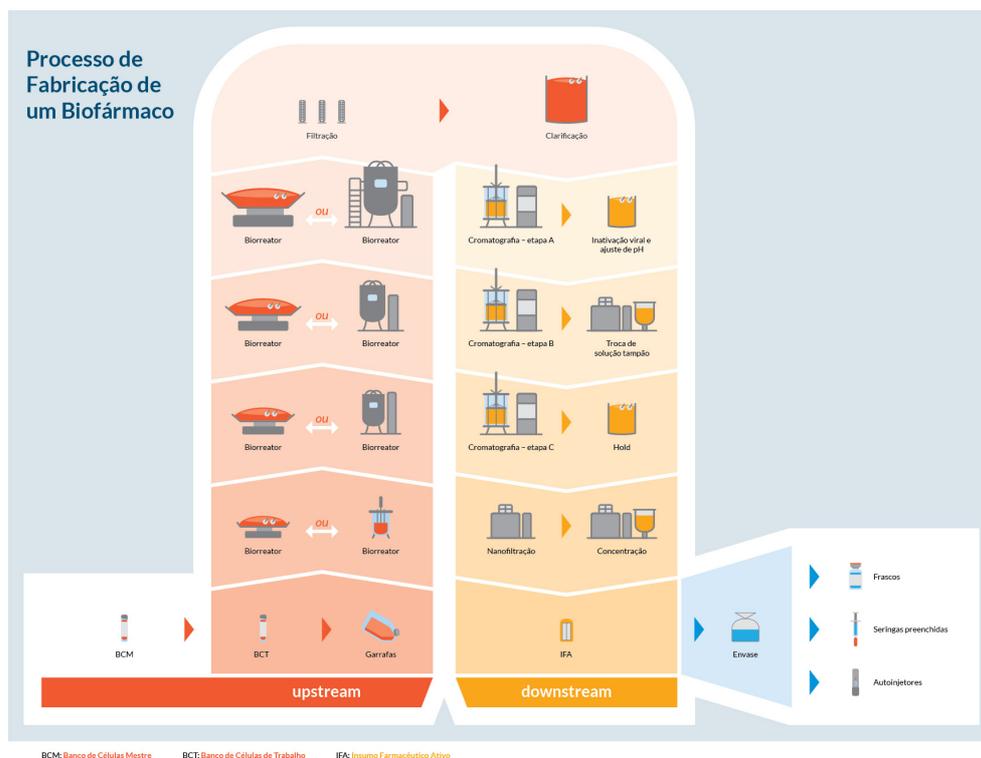
A complexidade da produção de biofármacos envolvem o conhecimento dos processos fermentativos biológicos, sistemas de purificação de alta performance, e também metodologias de controle de qualidade sensíveis (MELO, 2010).

Para a produção de um anticorpo, por exemplo, é necessário a cultura celular que pode ser feita *in vitro* (meios de cultura) ou *in vivo*, no líquido ascítico no abdômen de camundongos. Em seguida as células são colocadas em placas ou frascos contendo um caldo líquido com os nutrientes de que necessitam para seu crescimento. Após a expansão celular o material é transferido para um biorreator, onde condições como temperatura, pH, concentração de nutrientes e níveis de oxigênio são controlados e adequados para cada processo de produção (SALERNO; MATSUMOTO; FERRAZ, 2018).

Após o crescimento celular, ocorre a separação da proteína desejada do seu meio de crescimento. Algumas tecnologias de filtração e cromatografia são utilizadas para o isolamento e purificação de proteínas com base em seu tamanho, peso molecular e carga elétrica (MELO, 2010).

Terminado o processo de purificação da proteína, a mesma é adicionada a uma solução estéril que poderá ser injetada ou infundida. Após todo esse processo os frascos ou seringas são preenchidos com doses individuais do biofármaco, sendo rotulados e devidamente embalados. A figura 1 mostra um esquema de produção de biofármacos disponibilizado pela empresa Bionovis (2018).

Figura 1 – Processo de fabricação de um Biofármacos

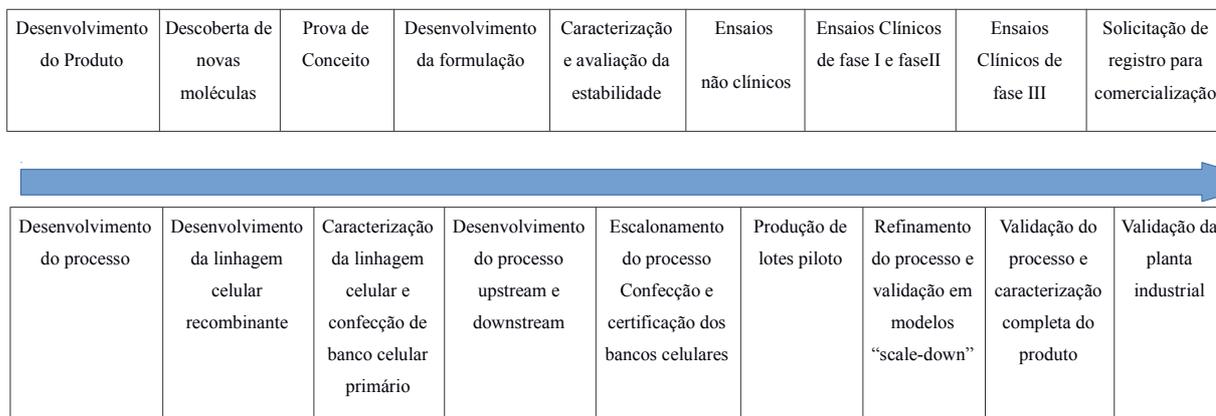


Fonte: BIONOVIS (2018).

Os resultados positivos no tratamento de algumas doenças que não respondiam aos tratamentos convencionais, atrelados a eficácia e a segurança, tem favorecido ao crescimento do mercado de produção de biofármacos, no entanto, esse processo produtivo possui particularidades que o tornam mais complexos, desta forma demandam maiores investimentos financeiros em pesquisa e desenvolvimento. (SALERMO; MATSUMOTO; FERRAZ, 2018).

2.1.2 Valores agregados à produção de biofármacos

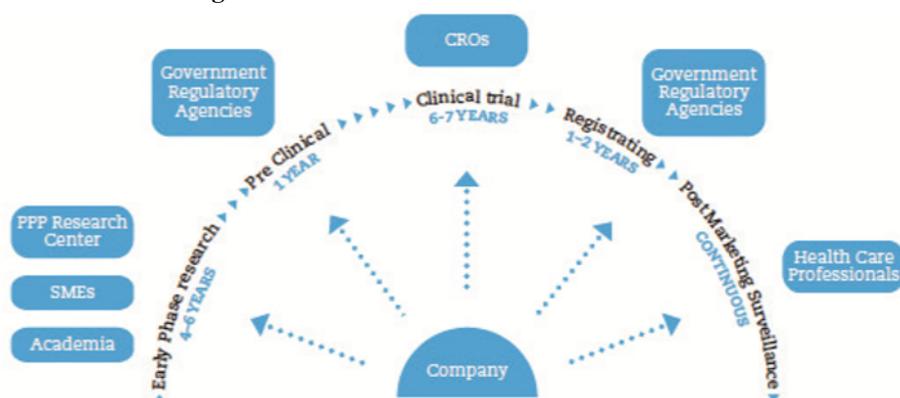
Os biofármacos são moléculas grandes e complexas, e para que haja uma produção consistente e escalonada, é necessário uma manufatura mais sofisticada do que as adotadas na produção dos fármacos tradicionais. Como apresentado na figura 2, o desenvolvimento do processo produtivo, que é acompanhado pelas etapas de desenvolvimento do produto, costuma levar mais de 10 anos (ABDI, 2016).

Figura 2- Desenvolvimento concomitante de produto e processo na área biofarmacêutica.

Fonte: ABDI (2016).

A sofisticação do processo de produção é refletida nos custos, a indústria de biotecnológicos requer um maior investimento em pesquisa e desenvolvimento. O tempo médio do desenvolvimento de um biofármaco é de 10 a 15 anos, e apenas 12% apresenta sucesso. Os custos para este desenvolvimento, foram em torno de US\$ 2,5 bilhões entre os anos 2000 a 2011, de acordo com a Associação de Indústrias Biofarmacêuticas nos Estados Unidos (PHRMA, 2016).

A figura 3 ilustra o tempo mínimo necessário de cada fase de desenvolvimento dos medicamentos biológicos. A fase de pesquisa dura cerca de 4 a 6 anos, a pré-clínica cerca de 1 ano, a fase clínica de 6 a 7 anos, o período de registro de 1 a 2 anos e por fim a fase de farmacovigilância que deve ser contínua (SALERNO; MATSUMOTO; FERRAZ, 2018).

Figura 3 – Cadeia de desenvolvimento de fármacos

Fonte: SALERNO; MATSUMOTO; FERRAZ (2018).

A construção de uma planta industrial de biofármacos pode demorar de 4 a 5 anos, podendo custar 6 vezes mais do que uma planta de produção de fármacos sintéticos. As plantas biotecnológicas operam com processos de longa duração, rendimentos baixos e com uso de matéria-prima de alto custo e sofisticada, e para isso requer mão de obra extremamente especializada (ABDI, 2016).

Segundo Ngibuini (2014), estes fatores contribuem para o elevado custo dos biofármacos, um exemplo disso são as terapias com o uso de anticorpos monoclonais que utilizam altas doses, em torno de 6 a 12g, para promover a eficácia clínica. Desta forma, milhares de dólares podem ser gastos por paciente ao ano. O custo dos medicamentos bevacizumab e cetuximab, utilizados no tratamento do câncer colorretal variam entre US\$ 20.000 e US\$ 30.000 em um período de apenas oito semanas, cerca de 60 vezes mais caros do que os fármacos sintéticos convencionais.

Apesar de todo valor agregado à produção de biofármacos há um crescente investimento nestes medicamentos, por meio de grandes multinacionais. Os biofármacos chegam a representar cerca de 50% do faturamento total da indústria, como descrito na tabela 1 (SALERNO; MATSUMOTO; FERRAZ, 2018).

Tabela 1 – Faturamento das indústrias farmacêuticas em biofármacos

Empresas	Faturamento em % (2002-2012)	Total em % em 2012
Astra Zeneca	3	3
Eli Lilly and Company	5	28
Bayer	5	23
Johnson & Johnson	7	34
Glaxo Smith Kline	8	17
Novartis	10	13
Merck & Co.	17	21
Bristol-Myers Squibb	23	23
Pfizer	29	29
Abb Vie (formerly part of Abbott)	52	52
F. Hoffmann – La Roche	53	79
Sanofi-Aventis	53	53

Fonte: Adaptado de SALERNO; MATSUMOTO; FERRAZ (2018).

O crescimento expressivo na venda de biofármacos comparada aos fármacos sintéticos pode ser observado através da tabela 2, que lista os produtos com maior volume em vendas no ano de 2013.

Tabela 2 - Produtos farmacêuticos com maior volume de vendas em 2013

Produto	Indicação Principal	Empresa	Vendas em 2013 (Milhões USD)	Vendas em 2012 (Milhões USD)	Aumento 2012-2013 (Milhões USD)
<i>Humira</i>	Artrite reumatóide	AbbVie	10659	9265	1394
<i>Remicade</i>	Artrite reumatóide	J&J/ Merck & Co	8944	8215	729
<i>Rituxan</i>	Linfoma non-Hodgkin	Biogen Idec/ Roche	8583	8266	317
<i>Enbrel</i>	Artrite reumatóide	Pfizer/ Amgen	8325	7973	352
Seretide/ Advair	Asma/ COPD	Glaxo Smith Kline	8243	7887	356
<i>Lantus</i>	Diabete	Sanofi	7589	6586	1003
<i>Avastis</i>	Câncer colorretal	Roche	6746	6217	529
<i>Herceptin</i>	Câncer de mama	Roche	6557	6352	205
Crestor	Dislipidemia	Astra Zeneca	5622	6253	-631
Abilify	Esquizofrenia	Otsuka/ BMS	5158	5308	-150

Legenda: Os biofármacos estão descritos em formato itálico, na primeira coluna.

Fonte: ABDI (2016).

Através da tabela 2, observa-se que dentre os dez medicamentos mais vendidos mundialmente, sete deles são biofármacos. E também que o Humira (adalimumabe), utilizado no tratamento de artrite reumatóide, liderou as vendas no ano de 2013. Além disso, no ranking dos cinco medicamentos mais vendidos, os medicamentos biológicos ocuparam as quatro primeiras posições (ABDI, 2016).

A seguir, será abordado um pouco do panorama nacional dos biofármacos, bem como as principais indústrias produtoras destes medicamentos.

2.1.3 Mercado brasileiro de biofármacos

Nos últimos anos têm-se observado um crescimento expressivo na produção biofármacos no Brasil, incluindo a produção dos biossimilares, de extrema importância para a saúde pública (MELO, 2010).

Segundo Tanaka e Amorim (2014), houve um aumento da demanda do SUS (Sistema Único de Saúde) por medicamentos de base químicas e os de base biológicas, sendo o total de gastos com medicamentos de alto custo no ano de 2008 cerca de R\$ 2,3 bilhões, enquanto que em 2003 os gastos foram de R\$ 513 milhões. Do total de gastos, cerca de 41% eram com medicamentos biológicos, sendo que estes medicamentos representavam em volume apenas 2% do total.

De acordo com o Anuário Estatístico do Mercado Farmacêutico de 2018, os produtos biológicos representaram cerca de 19% do faturamento total de medicamentos em 2016, e hoje, representam mais 22%, evidenciando-se assim, o crescimento desta categoria de medicamentos (ANVISA, 2018).

Segundo a ANVISA (2017), cerca de 214 empresas contemplaram a produção de medicamentos no ano de 2016, sendo que 63 destas já produziam medicamentos biológicos no mercado nacional, alguns similares e outros genéricos.

Na tabela 3 pode-se observar o ranking de vendas de biofármacos no Brasil em 2016, onde muitas empresas nacionais estão entre as que mais venderam no canal de varejo.

Tabela 3 – Ranking de vendas nacionais no canal varejo (2016)

Posição	Laboratório	Vendas (Milhões R\$)	Participação
1	Aché	3.303	6,56%
2	EMS Pharma	2.801	5,56%
3	Sanofi	2.483	4,93%
4	Eurofarma	2.191	4,35%
5	Neo Química	1.514	3,01%
6	Novartis	1.327	2,64%
7	Medley	1.216	2,41%
8	Bayer Pharma	1.183	2,35%
9	Libbs	1.159	2,30%
10	Biolab-Sanus Farma	1.146	2,27%
11	Pfizer	1.108	2,20%
12	Boehringer Ing	1.081	2,15%
13	Takeda Pharma	104	2,07%
14	Astrazeneca Brasil	929	1,84%
15	Johnson & Johnson	848	1,68%
16	Mantecorp I Q Farm	825	1,64%
17	GSK Farma	817	1,62%
18	MSD	746	1,48%
19	Abbott	741	1,47%
20	D M Indi FTCA	716	1,42%

Fonte: SALERNO; MATSUMOTO; FERRAZ (2018).

No ranking de faturamento maior do que R\$ 500 milhões, por princípio ativo e associações mais comercializadas, estão muitos medicamentos biológicos. Destacando-se o trastuzumabe e adalimumabe, que ocupam a primeira e segunda posição, respectivamente, e o infliximabe que ocupa a quarta posição deste ranking (ANVISA, 2018).

No setor público o destaque vai para alguns institutos, dentre eles a Fundação Oswaldo Cruz, com a produção de vacinas, reativos para diagnóstico e biofármacos em Biomanguinhos. A fundação é capaz de suprir a autossuficiência em vacinas essenciais para o calendário básico de imunização do Ministério da Saúde, além disso tem atuação no mercado internacional com a exportação de seus excedentes para mais de 70 países (BIOMANGUINHOS, 2018).

O Instituto Butantã atua no desenho de genes, clonagem e expressão de anticorpos recombinantes, caracterização bioquímica e funcional para seleção de clones, cultivados em biorreatores e é responsável por 90% dos soros produzidos no Brasil (SALERNO; MATSUMOTO; FERRAZ, 2018).

Outra instituição de importante atuação no setor de produtos biológicos, é o Instituto Vital Brasil onde são produzidos soros, biofármacos e kits de diagnósticos laboratoriais. O Instituto é o único a produzir o soro contra picadas da aranha viúva-negra (antilatrodético), cujo veneno é muito tóxico e que pode levar à morte (IVB, 2018).

O crescimento do mercado biofarmacêutico configura um cenário promissor para a utilização de tecnologias de uso único, uma vez que estas podem auxiliar na otimização do processo produtivo.

Uma das nacionais produtoras de biofármacos que inovou e aderiu a esta tecnologia é a Libbs. Dentre os biossimilares produzidos por ela estão o trastuzumabe, rituximabe, bevacizumabe, etanercepte, adalimumabe, voltados para tratamento de câncer e de doenças autoimunes (LIBBS, 2018).

Tendo em vista o alto valor agregado e o período relativamente longo da produção de biofármacos, são necessárias tecnologias que viabilizem a flexibilização deste processo. Desta forma, a tecnologia de uso único, que consiste em bolsas de biorreatores e outros utensílios descartáveis, demonstrou ser uma importante ferramenta neste tipo de produção. A seguir será descrito um panorama histórico do *single-use*, bem como suas principais atuações no setor farmacêutico.

2.2 Tecnologia de *single-use* empregada na produção de biofármacos

O *single use* é uma tecnologia empregada na produção de biofármacos, que utiliza biorreatores com bolsas, e também outros dispositivos descartáveis, onde as principais vantagens conferidas são a flexibilidade de produção e a otimização do processo, já que as bolsas descartáveis dispensam operações de descontaminação e limpeza (INTERFARMA, 2016).

Sendo assim, o uso da tecnologia de *single-use*, pode viabilizar o processo produtivo de medicamentos biológicos, auxiliando na diminuição do custo inicial da produção, minimizando os riscos de contaminação cruzada. E ainda podem ser utilizadas desde a etapa de desenvolvimento até em grandes escalas de produção industrial (BOEDEKER, 2014).

2.2.1 Histórico

A tecnologia de *single-use* teve início nos anos 1953, com a fabricação da primeira bolsa de sangue com material plástico, pela empresa Fenwal Laboratories (atualmente, Fenwal Blood Techniques, Illinois). Já na década de 1960, surgiram os balões, as garrafas plásticas, e muitos produtos de laboratório que eram de vidro e foram substituídos por materiais plásticos, como placas de petri (EIBL; EIBL; KOHLER, 2012).

No início de 1970, ocorreu um marco importantíssimo no que tange à tecnologia *single-use*, Knazek e sua equipe desenvolveram o primeiro biorreator oco, demonstrando assim que as células de mamíferos poderiam ser cultivadas em altas densidades sob condições semelhantes *in vivo*. Assim, membranas de fibras ocas poderiam ser usadas em um cartucho descartável para um processamento contínuo de cultura em modo de perfusão. Este marco serviu como base para a produção de anticorpos em escala de miligramas para diagnóstico e terapêutica *in vitro* nos anos 80 (EIBL; EIBL; KOHLER, 2012).

No início dos anos 80, as primeiras cápsulas de filtro plástico foram produzidas para substituir o filtro de aço inoxidável. Também em meados de 80 surgiram os primeiros biorreatores descartáveis (HANTZINIKOLAS, 2016).

Um dos primeiros reatores *single-use* com agitação, denominado biorreator de ondas “Wave” (Figura 4), consiste em um sistema com uma bolsa descartável e estéril, no qual é agitado por uma plataforma móvel, mantendo condições ideais de agitação, temperatura e pH

do meio de cultivo, sendo mais adequados para o cultivo de células de mamíferos (EIBL; WERNER; EIBL, 2009).

Figura 4 - Biorreator Wave, com sistema *single-use* para cultivo celular



Fonte: GE Healthcare (2018).

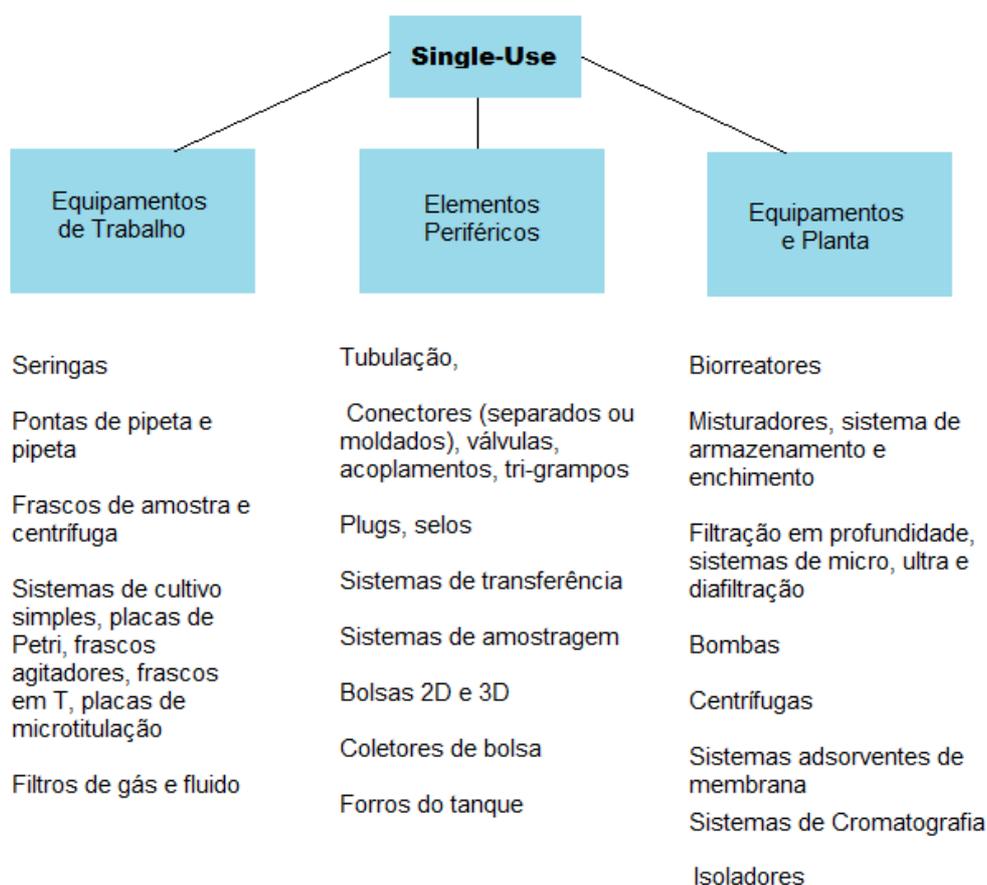
A tecnologia *single-use* passou a ser utilizada em larga escala no início dos anos 90, com bolsas 2D, em volumes que variavam de 50 a 1600 L. No fim dos anos 90 as bolsas evoluíram para formatos 3D e alcançaram maiores volumes de até 3000L, juntamente às bolsas 3D foram desenvolvidos os primeiros reatores adaptados para contê-las (HANTZINIKOLAS, 2016).

Em meados dos anos 90, os fabricantes de filtros começaram a fornecer filtros com tubulações e bolsas pré-conectadas, também neste momento os sistemas *single-use* começaram a ser submetidos a radiação gama para a sua esterilização e então validadas como estéreis. Nessa época houve um progresso regulatório onde aumentou-se o foco para a validação de limpeza e para os possíveis riscos das substâncias extraíveis e lixiviáveis (HANTZINIKOLAS, 2016).

Ao longo dos anos 2000 muitas mudanças ocorreram, e o aprimoramento desta tecnologia foi notório como, por exemplo, a redução de vazamento dos biorreatores, a produção de conectores estéreis, e o estabelecimento de biorreatores de volumes maiores e com sistemas de agitação como os *impellers*, sistemas de filtragem tangencial e também de sensores *single-use* (EIBL; EIBL; KOHLER, 2012).

Atualmente, pode-se encontrar todos os sistemas utilizados na produção de biofármacos em *single-use*, a figura 5 ilustra as categorias disponíveis no mercado desta tecnologia.

Figura 5 - Categorias de sistemas *single-use* disponíveis atualmente no mercado



Fonte: Adaptado de EIBL, D.; EIBL, R.; KOHLER, (2012).

Segundo Eibl D., Eibl R. e Kohler (2012), os maiores produtores da tecnologia *single-use* atualmente, são as empresas GE Healthcare, Merck Millipore e Sartorius Stedim Biotech. Entre os países de língua alemã, a Sartorius Stedim Biotech é líder no campo de uso único de seus centros de pesquisa e desenvolvimento e produção em Gottingen (Alemanha) e Tagelswangen (Suíça). Pode-se destacar outras grandes produtoras, tais como a Thermo Fischer, Bosch Pharma e Bayer Technology Services.

2.2.2 Principais vantagens do emprego da tecnologia *single-use* na produção de biofármacos

Muitos benefícios podem ser elencados com a utilização da tecnologia de *single-use* na produção de biofármacos, dentre os quais pode-se destacar:

- A facilidade operacional com a redução das etapas do processo;
- Eliminação dos custos com limpeza e tempo inativo da produção;
- Redução do consumo de água e energia, bem como a contaminação dos efluentes;
- Menor exposição do operador;
- O risco com contaminação cruzada é diminuído, e melhora os valores de conformidade, pois reduzem o potencial de erro e aumentam a produtividade (WHITFORD, 2010).

Outra vantagem importante é a escalabilidade da produção, que mantém a detecção, o monitoramento, a modelagem e o controle de processos existentes, desde pequenos volumes, usados nas fases de estudos até a larga escala na produção industrial (KUBERA, 2017).

A figura 6 exemplifica uma escalabilidade de volumes que vão de 250 mL até 2000L.

Figura 6 – Escalabilidade de bioprocessos por *single-use*



Fonte: WILDE et al., 2014.

A maior garantia de esterilidade no processo é outro fator determinante na escolha do *single-use*: todo material é esterilizado por meio de radiação gama e sofre validação que lhes conferem reprodutibilidade e eficiência (WILDE et al., 2014).

Na tabela 4, pode-se observar os principais fatores que impulsionam a utilização do *single-use* na produção biofarmacêutica.

Tabela 4 - Fatores que impulsionam o crescimento de sistemas *single-use*

Fatores de mercado	Vantagens	Limitações atuais
Flexível em instalações de multiprodutos	Custos de capital reduzidos para a construção e comissionamento da planta	Lixiviáveis e extraíveis
Produção de Biossimilares	Risco reduzido de contaminação cruzada em uma instalação multiproduto	Investimento prévio em equipamentos fixos
Fabricação múltipla e sem a necessidade de construção de novas plantas	Troca rápida	Escalas limitadas de capacidade com biorreator de cultura de células de 2000 litros
Aumento do número de produtos biofarmacêuticos de baixo volume	Custos de serviços menores devido à menor necessidade de SIP	Número limitado de fornecedores
	Necessidade reduzida de validação de limpeza	Alto custo de descartáveis
		Falta de padrões universais para fornecedores
		Eliminação de resíduos sólidos

Fonte: Adaptado de SHUKLA; GOTTSCHALK (2013).

De acordo com Sinclair e Monge (2002), em um estudo feito sobre a avaliação econômica quantitativa do *single-use*, constatou-se uma melhoria de 7% no rendimento do processo com o uso dos descartáveis. Este fator contribuiu para uma redução de custos, de cerca de 8%, do produto final.

2.2.3 Biorreatores *single-use*

Algumas etapas fazem parte do processo de produção de biofármacos, são elas: O desenvolvimento da linhagem celular, o cultivo celular, a purificação, a formulação e o envase (CASTILHO, 2010).

Em diversas etapas deste processo a tecnologia de *single-use* pode ser aderida, um exemplo é a etapa de cultivo celular, que é realizado em uma espécie de bolsas, que ficam no interior dos reatores de inox, onde o produto não tem contato algum com o equipamento, como apresentado na figura 7.

Figura 7 – Biorreator *single-use*



Fonte: WILDE *et al.*, 2009.

De acordo com Wilde *et al* (2009), o uso de biorreatores descartáveis, tornou-se amplamente aceito nos processos de desenvolvimento e produção de biofármacos, demonstrando ser adequado ao cultivo de células humanas e de insetos.

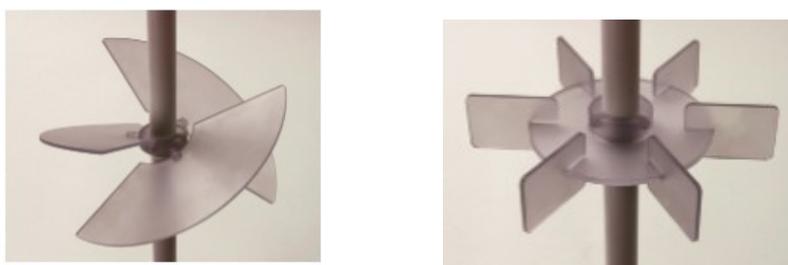
Muitas são as vantagens dos biorreatores *single-use* em comparação aos reutilizáveis, essa tecnologia pode transformar processos de produção de apenas uma única linha em uma instalação multiuso. Os biorreatores de aço inoxidável reutilizáveis possuem em sua configuração vasos fixos com conjunto de portas pré-definidos, em contrapartida os de *single-use* usam câmaras de cultivo de plástico pré-esterilizadas que são descartadas após o uso, tornando-se conveniente a adaptação das câmaras de cultivo a aplicações específicas (WILDE *et al.*, 2009).

A etapa de limpeza não é necessária, pois as bolsas *single-use* são previamente esterilizadas através da radiação gama por seus fornecedores, que auxilia a eliminar instalações dispendiosas com os sistemas de limpeza CIP e de esterilização locais SIP, que favorece na redução do tempo de produção. Isto influencia diretamente na redução do tempo

de lançamento do medicamento no mercado e o retorno financeiro do investimento (WILDE *et al.*, 2009).

Alguns processos necessitam da agitação, que acontecem por meio de *impellers* ou agitadores em biorreatores, estes também são encontrados em *single-use*. Os biorreatores de tanque agitado, são comumente empregados em cultivo de células em suspensão, devido a eficiência da fermentação microbiana deste tipo de cultura. Estes agitadores são adaptados às condições necessárias as particularidades de cada meio de cultura. As células de mamíferos, por exemplo, possuem sensibilidade ao cisalhamento e requerem condições especiais de oxigenação. Na figura 8 é possível observar dois tipos de agitadores *single-use* (WILDE *et al.*, 2009).

Figura 8 – Agitador *single-use* de segmento de três lâminas e de disco de seis lâminas



Fonte: WILDE *et al.*, 2009.

Estes critérios exigem um aprimoramento da tecnologia *single-use*, embora vários biorreatores agitados de uso único estejam amplamente disponíveis para implementação em processos de cultura celular, muitos ainda são limitados quando comparados aos biorreatores reutilizáveis (Koch *et al.*, 2012).

Outro fator importante para a escolha de um biorreator é o sistema de oxigenação que promova uma transferência suficiente de oxigênio (O_2) e remoção de dióxido de carbono (CO_2). O oxigênio é um dos fatores essenciais no metabolismo celular. A aeração aumenta de acordo com o volume do biorreator e o volume celular, devendo ser adequada ao processo, uma vez que a baixa concentração de oxigênio afeta o crescimento e o rendimento celular, entretanto a exposição excessiva ao oxigênio pode trazer toxicidade às células. Desta forma a escolha do aspersor deve ser adequada para promover a aeração suficiente e minimizar a formação de espumas e danos às células. Também é possível encontrar mecanismos de aspersão descartáveis, como demonstrado na figura 9 (WILDE *et al.*, 2009).

Figura 9 - Micro-aspersor padrão single-use



Fonte: WILDE *et al.*, 2009.

O agitador e o aspersor de oxigênio são mecanismos acoplados às bolsas descartáveis no processo produtivo, são nestas que ocorrem o cultivo celular. Desta forma, elas devem apresentar características específicas para cada processo, como o volume, compatibilidade do material da bolsa ao medicamento, resistência à temperaturas extremas, dentre outros fatores que serão apresentados a seguir (EIBL, D.; EIBL, R., 2014).

2.2.4 Bolsas *single-use*

As bolsas descartáveis utilizadas nos biorreatores devem atender as necessidades e exigências do cliente para adequar-se às condições do processo de produção, tornando-se um grande desafio aos fabricantes. Os principais requisitos dos usuários são bolsas que forneçam um crescimento consistente de células, biocompatibilidade, pureza, robustez, propriedades de barreira a gases, limpeza e esterilidade das bolsas de uso único (WEBER, 2014).

É necessário que sejam estabelecidos os atributos críticos de qualidade para o filme e as bolsas, dentre eles pode-se destacar a resistência, flexibilidade, soldabilidade, biocompatibilidade, pureza, estabilidade e barreira a gases (CAPPIA *et al.*, 2014).

De acordo com Koch *et al* (2012), o material da bolsa é composto basicamente por resinas de polímeros, poliamida (PA), policarbonato (PC), polietileno (PE), polietersulfona (PESU), polipropileno (PP), politetrafluoretileno (PTFE), cloreto de polivinil (PVC), acetato de celulose (CA) e acetato de vinil etileno (EVA).

A seleção para componentes individuais são avaliadas por alguns fatores, dentre eles, a regulamentação que deve ser levada em conta ao qualificar matérias-primas de natureza polimérica para biorreatores de uso único, as propriedades mecânicas necessárias para o uso pretendido do biorreator e a necessidade de um desempenho biológico comparável aos biorreatores de vidro e aço inoxidável (WEBER, 2014).

Para qualificar as matérias-primas que serão utilizadas em biorreatores single-use pode-se destacar alguns guias, descritas na tabela 5.

Tabela 5 - Guias relevantes sobre o material utilizados na fabricação de single-use

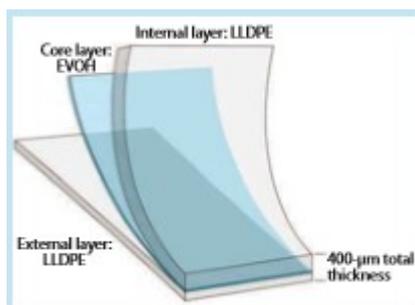
	Referência	Título
Biocompatibilidade	ISO 10993-5 Farmacopeia Estados Unidos 87 Farmacopeia Estados Unidos 88	Avaliação biológica de Dispositivos Médicos: Citotoxicidade In Vitro Teste de reatividade biológica, in vitro Teste de reatividade biológica, in vitro
Encefalopatias Espongiformes Transmissíveis (EET) Encefalopatia Espongiforme Bovina (BSE)	Farmacopeia Européia 5.2.8	Minimizar o risco de transmissão de agentes da encefalopatia espongiforme animal por meio de medicamentos para uso humano e veterinário

Fonte: Adaptado de WEBER *et al*, 2014.

Segundo Weber et al (2014), é necessário selecionar materiais que permitam a reprodutibilidade e escalonabilidade de todas as etapas do bioprocessamento, que seja asséptico, incluindo aplicações de cultura celular, armazenamento, transporte, mistura, congelamento, descongelamento e enchimento.

Um dos filmes utilizados pela Flexsafe, uma das maiores produtoras da tecnologia *single-use*, é o PE S80 (Figura 10), que possui uma espessura de 400 µm constituído por uma camada de contato de polietileno (PE) e uma estrutura principal de PE, álcool etileno vinílico (EVOH) e a camada externa de polietileno (CAPPIA *et al*, 2014).

Figura 10 - Estrutura do filme de multicamada PE S80 de bolsas Flexsafe.



Fonte: CAPPIA, 2014

A matéria-prima para a fabricação dos filmes utilizados nas bolsas descartáveis, passam por inúmeros testes para atender as propriedades físicas, mecânicas e também assegurar o crescimento biológico eficaz (CAPPIA *et al*, 2014).

Dependendo das características do processo pretendido, as bolsas single-use podem conter um sistema de agitação interno, que estão sujeitos a forças mecânicas no transporte, instalação, e na produção, portanto as bolsas devem apresentar resistência a tais fatores (WEBER *et al*, 2014).

A figura 11, mostra os testes de resistência à tensão e a flexão efetuados nos filmes que compõe as bolsas.

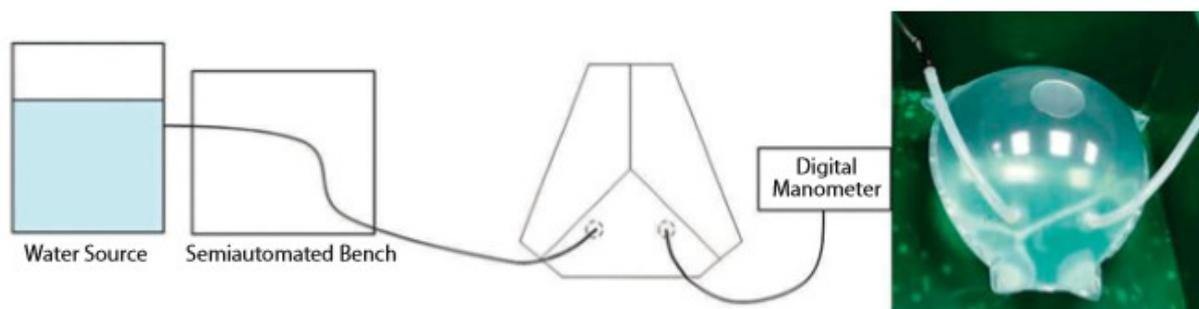
Figura 11 - Teste de resistência à tensão (esquerda) e flexão (direita)



Fonte: WEBER *et al*, 2014.

Outro teste realizado nas bolsas de *single-use* são os testes de ruptura de água (figura 12), no qual é avaliado a robustez das soldas críticas. Neste teste um determinado volume deve ser alcançado antes da bolsa estourar, neste caso a ruptura deve ocorrer no filme e não nas soldas. Estes testes foram feitos na bolsas PE S80 e constataram a robustez das soldas (WEBER *et al*, 2014).

Figura 12 - Teste de ruptura de água com bolsa cheia



Fonte: WEBER (2014).

A pureza dos filmes é caracterizada pelos perfis extraíveis e lixiviáveis. Os extraíveis são substâncias removidas de um material por meio da atuação de uma força exagerada, já os lixiviáveis são substâncias capazes de migrar de um material de contato para produtos farmacêuticos (ALTOX, 2017).

No caso das bolsas *single-use*, este perfil é determinado pelas características e quantidade do polímero utilizado na produção do filme, e também a natureza dos aditivos utilizados no processamento. Ao conhecer e controlar a resina utilizada, é possível caracterizar totalmente os perfis extraíveis das bolsas e assegurar a sua reprodutibilidade (CAPPIA, 2014).

Após o cultivo celular nas bolsas descartáveis, a proteína desejada é isolada e purificada com base em seu peso molecular, tamanho e carga elétrica. Utilizando-se para isso de algumas tecnologias como a filtração e a cromatografia (SALERNO; MATSUMOTO; FERRAZ, 2018).

2.2.5 Single-use na etapa de filtração

Além dos biorreatores descartáveis, também é possível encontrar todo o material de filtração de único uso, como filtros (Figura 13) e conectivos essa é uma das etapas mais importantes, pois é quando ocorre a esterilização do produto, onde as células de possíveis patógenos ficam retidas. Existem também os filtros de respiro que ficam acoplados às bolsas descartáveis (LABEDAN, 2016).

Figura 13 – Filtros descartáveis



Fonte: LABEDAN, 2016.

A filtração e a cromatografia são técnicas clássicas utilizadas na produção de biofármacos. Novas técnicas de filtração podem ser utilizadas como a de “modo misto”, que consiste em múltiplos mecanismos de retenção que são a base para as interações entre a amostra e o sorvente (KAMPEIS; MÜLLER, 2012).

Os processos de filtração e cromatografia, são realizados através de operações unitárias padrão, descritas no Quadro 1.

Quadro 1 – Processos de filtração e cromatografia

Processamento Downstream (a jusante)	Cromatografia
<p>Filtração</p> <ul style="list-style-type: none"> • Filtração sem saída • Esterilização • Filtração tangencial (fluxo cruzado) • Ultra filtração (UF) • Filtração diafísica (DF) <p>Filtração funcional</p> <ul style="list-style-type: none"> • Filtro de profundidade • Adsorvente de membrana (afinidade, trocador de íons) 	<ul style="list-style-type: none"> • Cromatografia de troca catiônica • Cromatografia de troca aniônica • Cromatografia de interação hidrofóbica • Cromatografia de sistema misto

Fonte: KAMPEIS; MÜLLER (2012).

De acordo com Kampeis e Müller (2012), os métodos apropriados para isolamento e purificação do produto são selecionados a partir dessas operações unitárias e são mesclados em uma sequência a jusante. A sequência e a qualidade dos métodos usados variam dependendo das características e requisitos para a qualidade do produto a ser purificado

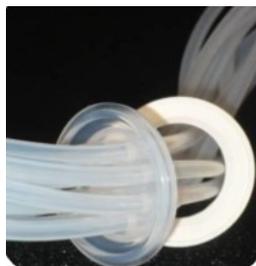
Os sistemas de cromatografia descartáveis apresentam vantagens em relação aos métodos convencionais como a flexibilidade, redução de tempo e de custos com as colunas pré-embaladas, e o baixo custo dos géis cromatográficos. No entanto, atualmente as colunas descartáveis existentes suportam apenas volumes de até 20L. Assim, para volumes maiores é necessário dividir a purificação em vários ciclos que, apesar das colunas serem mais econômicas, prolongaria o tempo do processamento (KAMPEIS; MÜLLER, 2012).

2.2.6 Envase

O crescente desenvolvimento de medicamentos biológicos tem impulsionado o desenvolvimento da tecnologia *single-use* de enchimento final. Alguns processos utilizam um sistema híbrido de produção com algumas etapas em aço inoxidável e outras em *single-use*. Para processos com a utilização total em *single-use*, a formulação é realizada em biorreatores descartáveis, em seguida transferida por conectores e tubulação estéreis, passando por cápsulas de filtração e por conseguinte realiza-se o enchimento e envase final do produto (MIRASOL, 2018).

As tubulações são essenciais para o envase do produto, os manifolds de tubulações (Figura 14), auxiliam na diminuição de ar nas tubulações, favorecendo a distribuição de fluxo uniforme para todas as agulhas de enchimento, garantindo a precisão e repetibilidade do volume de enchimento. E podem ser encontradas para diferentes tamanhos de tubulações (CADORE, 2017).

Figura 14– Manifold de tubulações



Fonte: CADORE, 2017.

Os tubos de enchimento são compostos de elastômeros termoplásticos e silicone curados à platina, estes tubos transferem o medicamento até as agulhas de enchimento descartáveis (Figura 15), a base de policarbonato, em tubos de aço inox (LABEDAN, 2016).

Figura 15 - Agulhas de enchimento descartáveis



Fonte: LABEDAN, 2016

A precisão da dosagem é uma função da tubulação e do tipo de agulha, no mercado há diferentes tamanhos de agulha *single-use* para atender os requisitos particulares de cada processo (CADORE, 2017).

A complexidade da bioprodução, assim como a produção de lotes pequenos e muita das vezes biofármacos altamente potentes, favorecem a utilização de sistemas de enchimento descartáveis. Tais fatores favoreceram o aumento da utilização de sistemas *single-use* para linhas de enchimento novas e das já existentes (Figura 16), nos últimos 5 anos, segundo Mirasol (2018).

Figura 16 – Sistema de enchimento *single-use*



Fonte: MIRASOL, 2018

Muitos produtores de biofármacos reformulam suas linhas de enchimento a fim de empregar o sistema descartável, desta forma os produtores de máquinas de enchimento estão se adequando para projetar montagens de uso único, que assegurem a exatidão de enchimento, a qualidade de produto, e a segurança do paciente (MIRASOL, 2018).

2.3 Principais desvantagens encontradas nos sistemas *single-use*

A tecnologia *single-use* está em crescimento, mas enfrenta alguns desafios para ser estabelecida no mercado com maior amplitude, podendo-se destacar o desenvolvimento de componentes que satisfaçam totalmente os requisitos de desempenho, funcionalidade e

validação dos sistemas de processo do usuário, que torna-se difícil para equipamentos complexos (NIENOW; ISAILOVIC; BARRETT, 2016).

É necessário que seja avaliado a possível dependência de fornecedores, uma vez que a produção desta tecnologia ainda está em expansão e a variedade de fornecedores ainda é pequena. Isto demandaria um aumento de custo, em caso de mudanças, em relação a validação dos processos envolvidos (MIGLIERINI, 2016).

Um outro fator que requer atenção é a quantidade de resíduos sólidos que são gerados com a utilização de descartáveis, que não são recicláveis por se tratarem de material utilizado na produção de produtos biológicos (CADORE, 2017).

2.4 Qualificação Single-use versus Múltiplo uso

A qualificação dos sistemas de uso único é mais complexa e desafiadora do que os sistemas de aço inoxidável, uma vez que a natureza do material polimérico cria um potencial risco de extraíveis e lixiviáveis, que podem impactar na qualidade dos biofármacos (HAIGNEY, 2018).

A qualificação de sistemas de aço inoxidável está relacionada a fatores de limpeza, sanitização e esterilização, assim deve-se provar que o processo realizado é adequado visando evitar a contaminação e proporcionar a segurança do paciente (HAIGNEY, 2018).

Já para a qualificação de sistemas de uso único é determinante avaliar alguns aspectos como a qualificação do fornecedor, a qualificação do single-use, a esterilidade e o teste dos extraíveis e lixiviáveis (KOCH et al, 2012).

É importante ressaltar que o material polimérico utilizado na produção do single-use não são tão conhecidos e caracterizados para processamento biofarmacêutico, os polímeros utilizados neste processo, podem produzir substâncias extraíveis e lixiviáveis que podem interagir, alterar ou impactar o processo biofarmacêutico e o produto farmacêutico final (HAIGNEY, 2018).

Algumas circunstâncias e fatores tais como o pH, a temperatura e a duração do processo podem favorecer a produção e a quantidade de lixiviáveis, que por sua vez podem estar presentes na formulação do biofármaco (KOCH et al, 2012).

Segundo Koch et al (2012), as principais interações que ocorrem entre o fármaco e o material single-use são os extraíveis, lixiviáveis, adsorção, subprodutos ou produtos de decomposição. Portanto, é imprescindível garantir que essas interações não afetam a qualidade final do biofármaco.

Os requisitos regulamentares para a qualificação material dos sistemas de uso único são definidos pelo Guia de Boas Práticas de Produção Européia Parte II (2005), Código de Regulamentação Federal (CRF) 211.65 (a) (2018) e Conferência Internacional sobre Harmonização (ICH) Q7A (2000). Além destes requisitos é importante salientar o cumprimento das diretrizes fornecidas nas Farmacopeias.

Dependendo do uso pretendido, deve-se avaliar alguns guias para análise de substâncias extraíveis como, por exemplo, os contidos na tabela 6.

Tabela 6 – Publicações para pesquisa e avaliação de materiais extraíveis

Documento	Título
Agência de Medicina Européia (EMA)	Diretriz sobre Materiais de Embalagem Intermediária de Plástico
Administração de comida e medicamentos (FDA)	Orientação sobre Sistemas de Fechamento de Contêineres para Embalagem de Medicamentos e Biológicos Humanos
Orientação para Indústria (Guidance for Industry - Q7A)	Q7A Boas Práticas de Fabricação de Orientação para Ingredientes Farmacêuticos Ativos
Conferência Internacional sobre Harmonização (ICH Guideline Q8)	Desenvolvimento Farmacêutico
Conferência Internacional sobre Harmonização (ICH Guideline Q6A)	Procedimentos de Teste e Critérios de Aceitação para Novos Medicamentos
Instituto de pesquisa de qualidade de produto (PQRI)	Limites de segurança e melhores práticas para produtos extraíveis e lixiviáveis em produtos para inalação oral e nasal
Instituto de pesquisa de qualidade de produto (PQRI - enacted in 2011)	Limiares e Boas Práticas para Medicamentos Parentéricos e Oftálmicos
Aliança de Sistemas Bio-Processos (BPSA)	Recomendações para teste e avaliação de produtos extraíveis de equipamentos de processo de uso único
Associação de Medicamento Parenteral (PDA - enacted in 2011)	Relatório Técnico sobre Sistemas de Uso Único

Fonte: Adaptado de Koch et al (2012).

Segundo Haygney (2018), para a qualificação de sistemas de uso único é necessário unir as informações obtidas do fornecedor e os testes realizados em um laboratório contratado ou um laboratório que pertença a rede do fabricante do medicamento.

Para analisar os extraíveis, são efetuados testes de extração com a finalidade de conhecer a carga de extraíveis no pior caso de sistemas single-use, desta forma, cálculos teóricos são feitos tendo em vista o processo de fabricação biofarmacêutico específico, para

avaliar quais etapas adicionam lixiviáveis ao processo e quais podem eliminá-las, desta forma a compatibilidade química, entre o material dos dispositivos descartáveis e o medicamento biológico, deve ser avaliada (HAIGNEY, 2018).

O objetivo principal deste teste é avaliar a quantidade de lixiviáveis presentes no produto final. Já nos processos de produção com aço inoxidável, os riscos com lixiviáveis é menor se comparado aos processos onde o *single-use* é empregado (HAIGNEY, 2018).

Outro fator primordial a ser avaliado é a esterilidade dos sistemas, tanto de aço inox quanto os de *single-use*. O método de esterilização do aço inox é diferente do método utilizado em *single-use*, no entanto, o requisito para garantir a esterilidade é o mesmo (HAIGNEY, 2018).

Uma das principais diferenças entre a esterilização de sistemas de aço inox e *single-use*, é que para este a qualificação da esterilização é realizada pelo fornecedor da tecnologia e não pelo fabricante do medicamento (KOCH et al, 2012).

Já a esterilização dos equipamentos de aço inox são realizados pelo próprio fabricante do medicamento, e envolvem etapas de validação de limpeza e qualificação que certifiquem a esterilidade do processo garantindo a segurança do paciente e a qualidade do produto (HAIGNEY, 2018).

Atualmente, a qualificação de sistemas de uso único ainda enfrenta alguns desafios, que serão apresentados no quadro 2.

Quadro 2 – Atuais Desafios na Introdução de Sistemas de Uso Único

1. Não existem polímeros de grau farmacêutico definidos.
2. Os dados de qualificação e validação de todos os produtores são compilados e informativos. Muitas vezes nem todos aditivos são especificados.
3. Não há exigências regulatórias para operar o processo geral de biotecnologia, apenas para melhores sistemas de uso único (por exemplo, para filtros) e para o produto final. Conseqüentemente, os requisitos para inspeções pelas autoridades não são definidos para as etapas de produção individuais.
4. É necessária uma abordagem universal para todo o sistema de uso único. Além de bolsas e filtros, isso também inclui tubulação, conectores de tubo, membranas, etc.
5. Dentro das fases clínicas individuais, a mesma tecnologia de uso único deve ser usada sempre que possível para destacar sua adequação.
6. Em geral, houve poucas análises de risco para os sistemas de uso único.
7. O desenvolvimento está avançando em ritmo acelerado para os materiais de base (plásticos) do single-use e seu processamento.
8. Os requisitos para o sistema de uso único podem variar muito, dependendo do tempo de contato com o material descartável, as substâncias extraíveis individuais para cada processo ou substâncias de superfície, como o polisorbato podem influenciar em uma extração.
9. Não há métodos analíticos avaliados com critérios de aceitação para lixiviáveis e extraíveis.

Fonte: Adaptado de Koch et al (2012).

2.4.1 Passos para Qualificação de Sistemas de Uso Único

Segundo Haygner (2018), para a realização da qualificação de sistemas de uso único são necessários alguns passos, que podem ser seguidos não necessariamente na mesma ordem, são eles:

- Auditoria e certificação da qualidade do fornecedor;
- É necessário a verificação da documentação do fornecedor, entre eles a certificação de análise, certificação de irradiação, testes de partículas, alegações isentas de pirogênios, estudos de condições de estresse e validade, compatibilidade (polímero

usado, radiação gama, produto, extraíveis / lixiviáveis), declarações que animais não foram utilizados, materiais de construção e projeto;

- Especificação de matéria-prima utilizada, documentação de aprovação do Controle de Qualidade;
- A validação pode incluir uma avaliação de dados de fornecedores em extraíveis/lixiviáveis, testes de integridade, testes de desafio bacteriano, testes de ruptura, validação de esterilização, etc.;
- Os pops (procedimento operacional padrão) devem ser estabelecidos;
- Treinamento de pessoal;
- Incorporação de processo de registro de lote em uso único. Qualquer modificação de um processo já existente exige um controle de mudança.

O usuário deve ter certeza de que o sistema foi qualificado e validado para a função que se destina. Cada um dos atributos de qualidade deve ser definido e todos os requisitos regulamentares devem estar em conformidade ao que o usuário final estabeleceu nos requisitos de usuários (DING, 2015).

A complexidade na validação dos processos de single-use pode variar de acordo com a criticidade da etapa em que o sistema está sendo usado e também na fase utilizada, sendo fase I, II, III ou a etapa de fabricação comercial (HAYGNER, 2018).

Todo o plano de qualificação deve ser direcionado por uma avaliação de riscos que leve em consideração a aplicação onde sistema será usado, o método de esterilização, a vida útil do sistema, os dados e a documentação fornecidos pelo fornecedor de uso único e também os conhecimentos históricos existentes para os componentes do sistema (HAYGNER, 2018).

Para qualificar um novo sistema de single-use de maneira geral, deve-se avaliar se o sistema de single-use é adequado à finalidade que se destina e se atende aos requisitos pré estabelecidos, de forma que respondam com eficiência às condições desejáveis do processamento, tais como pH, temperatura, tempo, pressão (DING, 2015).

Para a qualificação do fornecedor deve-se averiguar a reputação deste no setor, se ele é capaz de atender às necessidades de produção, e realizar uma visita técnica/ auditoria nas suas instalações de fabricação e sistemas de qualidade (HAYGER, 2018).

Para Hayner (2015), deve haver uma revisão e aprovação de especificação de matéria-prima e também uma avaliação de toxicidade no medicamento após a sua produção, a fim de garantir que não houve interação entre o biofármaco e o sistema *single-use*.

2.5 Influência Ecológica

Estudos feitos por Sinclair e Monge (2002), compararam a produção de anticorpo monoclonal feita a partir de equipamentos em aço inoxidável e de sistemas de uso único por lote, revelaram que o modelo *single-use*, utilizou cerca de 100 bolsas descartáveis e tubos conectores, gerando cerca de 200 kg de resíduos plásticos, estes resíduos passam pela autoclave e em seguida são incinerados ou aterrados.

Já para o modelo em aço inox foi necessário o adicional de 141 toneladas de água gerada a partir de 204 toneladas de água purificada, e ainda foi adicionado 4,2 toneladas de produtos químicos diluídos para a CIP, que equivale a 100L de solução de soda cáustica (NaOH) a 40% e 5L de ácido fosfórico (H₃PO₄) a 80%. Todo esse material químico precisará passar por um tratamento adicional antes de ser descartado, o que acarretará mais custos à produção (SINCLAIR; MONGE, 2002).

Acredita-se que a economia de água gerada nos processos *single-use* podem chegar a 80% em comparação às instalações tradicionais (MIRASOL, 2018).

Esses estudos evidenciam que o impacto ambiental causado pelo plástico das bolsas descartáveis é compensado por grandes reduções nos resíduos químicos da água e da CIP que também reduzem a necessidade de capital para novas instalações (SINCLAIR; MONGE, 2002).

Nos EUA, há empresas especializadas que oferecem um Programa de Reciclagem Biofarmacêutica, como a MilliporeSigma e a Triumvirate Environmental, para os plásticos oriundos de indústrias usuárias do *single-use*, estas empresas reciclam o plástico que tem seu potencial contaminante inativado e são utilizados para outros fins. Estima-se que esse programa incentive o estudo em outras tecnologias a fim de que o impacto ambiental de sistemas de uso único seja reduzido ainda mais (LANGER; RADER, 2018).

2.6 Custos dos sistemas *single-use* versus múltiplo uso

2.6.1 Custos de investimento

Em uma comparação de custos de investimentos entre uma planta *single-use* e uma de múltiplo uso, feita por Seeger e Estapé (2015), avaliou-se todo o capital utilizado para a construção de uma instalação pronta para a produção. Dentre eles equipamentos, tubulações, instrumentação, automação, a planta, e também, custos indiretos, como engenharia e empreiteiros, apresentados na tabela 7.

Tabela 7 - Comparação de custo de investimento entre uma planta *single-use* e outra de múltiplo uso

Investimento	Múltiplo Uso	<i>Single-use</i>	Diferença (Múltiplo uso – <i>Single-use</i>)	
	Total €	Total €	Total €	%
Processo e limpeza de utilitários	9555	6018	-3537	-37
Automação e instrumentação	4778	3034	-1774	-37
Processo de tubulação e isolamento	4778	825	-3953	-83
Construção, HVAC, utilitários elétricos	5706	6090	384	7
Custos de engenharia	7445	4790	-2655	-36
Laboratórios e escritórios	3500	3500	0	0
Custo inicial	6832	6941	109	2
Custo total de investimento	42594	31198	-11396	-27

Fonte: SEEGER; ESTAPÉ (2015).

Os custos encontrados com equipamentos para processos e utilidades limpas foram mais de 37%, ou 3 Milhões de euros mais baixos com a utilização do *single-use* em comparação a instalações de múltiplo uso. Além disso, o biorreator múltiplo uso, utilizado no estudo de caso, de 1000L tem custo de aproximadamente 600.000 €, já a alternativa em *single-use* é de 180.000 €, incluindo a automação. Cerca de 83% do custo foi eliminado devido a redução ou eliminação de tubos para transferência de produto, CIP, SIP, aquecimento e resfriamento (SEEGER; ESTAPÉ, 2015).

Segundo Guldager (2010), os custos de investimentos são as maiores vantagens dos sistemas de uso único em relação aos de múltiplo uso, uma vez que exigem menos instrumentação e utilidades. Como os processos de esterilização e limpeza são eliminados, os sistemas de instalação e suporte são reduzidos. Configurando assim, um baixo investimento inicial para as instalações *single-use*.

2.6.2 Custos de Operação

No estudo feito por Seeger e Estapé (2015), avaliou-se também todos os custos operacionais por ano, que compreendem todas as matérias-primas, consumíveis, utilidades e pessoal, em ambas as instalações (*single-use* e de múltiplo uso), como descritos na tabela 8.

Tabela 8 – Comparação de custos de operação por ano

Investimento	Instalação Múltiplo uso	Instalação <i>Single-use</i>	Diferença (Múltiplo uso - <i>Single-use</i>)	
	T€/ano	T€/ano	T€/ano	%
Custo total de investimento (T€)	42594	31198	-11396	-27
Custos com operação				
Trabalho total	2993	3150	157	5
Matéria-prima	756	756	0	0
Consumíveis	2640	3984	1344	51
Utilitários	434	423	-11	-3
Desperdício	10	16	6	60
Manutenção e seguro	1316	852	-464	-35
Custo total de operação	8149	9181	1032	13

Fonte: Adaptado de SEEGER; ESTAPÉ (2015).

Os Consumíveis representaram a principal diferença nos custos de funcionamento entre instalações de múltiplo uso e *single-use*, sendo esta a que apresentou um custo maior, cerca de 51% por ano. Isto inclui a compra de bolsas descartáveis usadas para o biorreator,

agitadores, filtros de gás e também sensores *single-use*. Observou-se que as instalações de múltiplo uso possuem um maior custo, cerca de 35%, em relação à manutenção e ao seguro, uma vez que possuem um maior custo de investimento. Desta forma, a soma total dos custos para instalações de *single-use* foi de 9 Milhões de euros por ano, apresentando 1 Milhão de euros a mais que nas instalações de aço inox (SEEGER; ESTAPÉ, 2015).

O aumento da frequência dos lotes contribuem para o aumento do custo dos consumíveis no sistema *single-use*, e conseqüentemente os custos de operação. Apesar disto, estudos evidenciam que os juros incidentes do financiamento das instalações de múltiplo uso são maiores do que os custos variáveis resultantes dos consumíveis, favorecendo assim, as instalações *single-use* (GULDAGER, 2010).

Para Bohn (2017), os sistemas de uso único economizam nos custos de investimento inicial e operacionais em relação às de múltiplo uso. Embora uma instalação com tecnologia de uso único em todas as operações da unidade contribua para uma economia maior, também é possível economizar mesmo com instalações híbridas.

Desta forma, é necessário compreender o quanto a economia no investimento inicial será compensada pelo maior custo de operação ao longo do tempo, antes de escolher o tipo de instalação que será empregada, múltiplo uso ou *single-use*. Outros fatores influenciam nos custos das instalações como, por exemplo, a inflação, a frequência do lote, bem como o tipo de financiamento realizado (SEEGER; ESTAPÉ, 2015).

3 JUSTIFICATIVA

O proposto trabalho pretende expor como a tecnologia de single-use é utilizada nas indústrias, sua principal aplicação, a forma como minimiza o tempo utilizado na produção, principalmente de biofármacos. E compilar estudos de caso, artigos que servirão como base para pesquisas futuras ou para uma possível implementação em indústrias.

4 OBJETIVOS

4.1 Gerais

Este trabalho tem como principal objetivo, apresentar a tecnologia single-use com suas principais vantagens e desvantagens na produção farmacêutica.

4.2 Específicos

- Descrever como a tecnologia single-use é utilizada na produção farmacêutica;
- Estruturar um embasamento teórico, através de material bibliográfico, para possíveis implementações deste sistema;
- Detalhar as principais vantagens, bem como as desvantagens desta tecnologia.

5 METODOLOGIA

Para realização deste trabalho, a metodologia a ser utilizada é o levantamento bibliográfico de artigos, livros, estudos de caso, para obtenção de bases relevantes que favoreçam a utilização do single-use.

6 RESULTADOS E DISCUSSÕES

O estudo de caso realizado por Seeger e Estapé (2015), analisou as principais diferenças de custo de uma planta *single-use* e outra de múltiplo uso na produção de anticorpos monoclonais por ano.

Em relação aos custos de investimento, a instalação em *single-use* demonstrou ter um custo de cerca de 37% menor do que as instalações de múltiplo uso. O biorreator *single-use* foi 3 vezes mais barato do que os convencionais em aço inox. Estes fatores indicam que o investimento inicial para a implementação de uma planta *single-use* seja mais barata do que a de múltiplo uso, o que também pode favorecer na diminuição dos custos do medicamento para o paciente final.

Os custos operacionais apontados envolvem matéria-prima, utilitários e consumíveis. Não houve diferença de custos quanto à matéria-prima, sendo este igual em ambas as instalações. Já em relação aos utilitários houve diminuição em metade do volume de água devido a eliminação de etapas de limpeza CIP e SIP.

A diminuição nos custos com utilitários foi considerável na planta em *single-use*, no entanto, estes gastos representam uma porcentagem pouco expressiva em relação aos custos totais de funcionamento.

Outro fator relevante são os consumíveis, que representam a principal diferença nos custos de funcionamento entre instalações *single-use* e de múltiplo uso. Isto inclui a compra de bolsas descartáveis usadas para os biorreatores, agitadores, filtros e também sensores *single-use*. Os custos com consumíveis representaram 51% a mais do que os gastos obtidos através da instalação de múltiplo uso, configurando um custo operacional mais alto.

Desta forma, o aumento da frequência do lote, na instalação de *single-use*, implicaria em um gasto ainda maior em relação aos consumíveis. Este fator poderia tornar essa instalação mais cara ao longo dos anos, o que favoreceria a instalação de múltiplo uso.

Outro fator prejudicial às instalações *single-use* é a taxa de inflação que pode tornar os preços com os descartáveis ainda maiores, já que a instalação *single-use* possui um custo operacional mais alto, ficará mais sensível ao aumento de preços do que a instalação em múltiplo uso.

Apesar disso, a flexibilidade dos dispositivos *single-use* também deve ser considerada como grande aliada às instalações de aço inox, no qual os descartáveis podem ser empregados em algumas partes do processo produtivo visando otimizá-lo.

Os artigos utilizados não abordaram efetivamente a diferença do tempo de lançamento de um biofármaco produzido a partir de uma planta *single-use* comparado a outra em múltiplo. Espera-se que estudos futuros possam considerar essa questão, pois tal informação será muito relevante na escolha da planta a ser utilizada.

7 CONCLUSÃO

O presente trabalho apresentou a tecnologia de *single-use* como uma importante ferramenta na produção de biofármacos, visto o crescimento expressivo e representatividade destes medicamentos no mercado farmacêutico.

O alto custo financeiro dos medicamentos biológicos, ocasionado pelas características destes e a complexidade inerente ao processo produtivo, são favorecidos pelos sistemas de uso único.

Desta forma, a tecnologia *single-use* demonstrou ser mais barata para a implementação de uma nova planta ou até mesmo na flexibilização das já existentes. Trata-se de uma tecnologia escalonável, que pode ser empregada em todas as fases de produção biofarmacêutica, abrangendo desde a etapa de desenvolvimento, em pequenas escalas, até a fase de larga escala de produção.

Estes sistemas, auxiliam na maximização da produção, onde biofármacos diferentes podem ser produzidos na mesma planta, com o risco de contaminação cruzada minimizado ou nulo. Além de excluírem as etapas de SIP e CIP, apresentando com isso uma redução de custos com reagentes de limpeza, com água e principalmente no tempo de produção, proporcionando com isso o acesso mais rápido do paciente ao medicamento.

Do ponto de vista ecológico, há evidências de que esta tecnologia seja menos agressiva ao meio ambiente do que as instalações convencionais de múltiplo uso, pois não há geração de resíduos líquidos, desta forma, não contaminam a água. Além disso, a economia de água gerada pelo *single-use*, cerca de 80%, pode compensar os resíduos sólidos resultantes dos plásticos das bolsas descartáveis.

Entretanto, por se tratar de uma tecnologia nova alguns desafios devem ser enfrentados. Como por exemplo, o pequeno número de fornecedores, que em caso de sua ausência, o processo de produção deverá passar por uma nova validação, prejudicando o andamento da produção.

Outro desafio é que ainda não há uma abordagem universal sobre as exigências regulatórias dos sistemas de uso único, de maneira a uniformizar os fornecedores desta tecnologia.

Por fim, é necessário uma avaliação do sistema produtivo para definir a instalação mais adequada às especificações do processo, que atendam aos requisitos do usuário, verificando também a compatibilidade do produto. Estes fatores devem ser ponderados junto aos benefícios de cada instalação para nortear a tecnologia que será adotada.

Há ainda a possibilidade de adoção de uma planta híbrida, na qual utiliza-se parte dos equipamentos em aço inox em uma determinada parte do processo produtivo e de *single-use* em outras. Sendo a tecnologia de *single-use* utilizada para complementar a de múltiplo uso.

Espera-se que com a evolução e o amadurecimento desta tecnologia, haja maior confiabilidade e que a adoção do *single-use*, para a produção de biofármacos, seja mais usual, colaborando desta forma para o crescimento mais rápido no setor biofarmacêutico.

REFERÊNCIAS

ABDI. Agência Brasileira de Desenvolvimento Industrial. **Biofármacos: Panorama Econômico** [S.l.: s.n.] [entre 2016 e 2018].

Disponível em <<http://ats.abdi.com.br/SiteAssets/Panorama%20Tecnologico%20ATS%20Biofarmacos%20final.pdf>>. Acesso em maio de 2018.

ALTOX. **Avaliação de segurança para extraíveis e lixiviáveis**. São Paulo: Alternative Toxicology. 2017. Disponível em <<http://altox.com.br/avaliacao-de-seguranca-de-extraiveis-e-lixiviaveis-aspectos-analiticos-alinhados-aos-aspectos-toxicologicos>> Acesso em abril de 2018.

ALBRECHT, I.; RHODEN, S. A.; PAMPHILE, J. A. **INDÚSTRIA BIOFARMACÊUTICA E SEU PROCESSO PRODUTIVO**. Evidência-Ciência e Biotecnologia, 2015. Disponível em:

<https://editorarealize.com.br/revistas/conbracis/trabalhos/TRABALHO_EV071_MD4_SA11_ID2153_14052017133524.pdf> Acesso em janeiro de 2019.

ANVISA. **RDC N° 55: Registro de produtos biológicos**. Brasil, 16 de dezembro de 2010. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2010/anexo/anexo_res0055_16_12_2010.pdf> Acesso em: maio de 2018.

ANVISA. **Anuário Estatístico do Mercado Farmacêutico**. Brasil, 2017. Disponível em <<http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/3413536/Anu%C3%A1rio+Estat%C3%ADstico+do+Mercado+Farmac%C3%AAutico+-+2017/3179a522-1af4-4b4c-8014-cc25a90fb5a7>> Acesso em março de 2019.

ANVISA. **Anuário Estatístico do Mercado Farmacêutico**. Brasil, 2018. Disponível em <<http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/3413536/Anu%C3%A1rio+Estat%C3%ADstico+do+Mercado+Farmac%C3%AAutico+-+2017/3179a522-1af4-4b4c-8014-cc25a90fb5a7>> Acesso em novembro de 2018.

BIOMANGUINHOS. **Quem Somos**. Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos/FIOCRUZ. Rio de Janeiro, 2018. Disponível em <<https://www.bio.fiocruz.br/index.php/home/quem-somos>> Acesso em Dezembro de 2018.

BIONOVIS. **Biotecnologia que salva vidas.** Disponível em <<http://bionovis.com.br/ped/sobre-biofarmacos/>> Acesso em maio de 2018.

BOEDEKER, B. **Disposables for Biomanufacturing A User's Perspective.** Eugene: BioProcess International, 2014. Disponível em <<http://www.bioprocessintl.com/wp-content/uploads/2014/09/12-08-BPSS-Boedeker-Secured.pdf>> Acesso em março de 2018.

BOHN, E. **Facility Design Issues for Single-Use Processes:** Single-use systems demonstrate advantages over stainless-steel systems. Philadelphia: Pharmaceutical Technology, 2017. Disponível em <<http://www.pharmtech.com/facility-design-issues-single-use-processes>> Acesso em março de 2019.

CADORE, A. **Single-Use Final Fill: Benefits and Considerations:** Tendências de tecnologias de fabricação e asséptica de medicamentos. Rio de Janeiro, 2017. Disponível em: <<http://www.academiafarmacia.org.br/evento281117.html>> Acesso em dezembro de 2017.

CAPPIA, M. et al. **Enhanced assurance of supply for single-use bags:** Based on material science, quality by design, and Partnership with Suppliers. Eugene: Bioprocess International, 2014. Disponível <<https://bioprocessintl.com/manufacturing/supply-chain/enhanced-assurance-supply-single-use-bags-based-material-science-quality-design-partnership-suppliers/>> Acesso em Janeiro de 2018.

CASTILHO, L. **Biofármacos: Desenvolvimento atual.** Rio de Janeiro: 2010
Disponível em: <http://ipd-farma.org.br/uploads/paginas/file/palestras/3_ENIFarMed/Leda_R_Castilho.pdf>. Acesso em maio de 2018.

COMISSÃO EUROPÉIA, **Processo sobre responsabilidade das empresas no campo dos produtos farmacêuticos:** Acesso aos medicamentos na Europa: Um documento informativo de consenso. [S.l.: s. n.] 2013. Disponível em <http://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/Documento+informativo+de+consenso+sobre+biossimilares_0.pdf/dc4a6def-bc69-444f-a597-2e1c5e6bb75f> Acesso em setembro de 2018.

CFR 21. **Code of Federal Regulations Title 21:** 211.65 (a). v.4. [s.l.]. 2018. Disponível em <<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/cfrsearch.cfm?fr=211.65>> acesso em janeiro de 2019.

DING, W. **Best Practices in Qualification of Single-Use Systems**. v. 28. [s. l.]: BioPharm International, 2015. Disponível em <<http://www.biopharminternational.com/best-practices-qualification-single-use-systems?pageID=3>> Acesso em setembro de 2018.

EIBL, D.; EIBL, R. **Disposable Bioreactors II**. Nova York: Springer, 2014. Disponível em <<https://www.springer.com/gp/book/9783642451577> > Acesso em agosto de 2018.

EIBL, D.; EIBL, R.; KOHLER, P. **Introduction to single-use technology**. Single-use Technology in Biopharmaceutical Production. 2 ed. Alemanha: Dechema Biotechnologie, 2012. Disponível em <https://dechema.de/dechema_media/Downloads/Positionspapiere/StatPap_SingleUse_2011_englisch-called_by-dechema-original_page-124930-original_site-dechema_eV-view_image-1.pdf> Acesso em maio de 2018.

EIBL, R.; WERNER, S.; EIBL, D. **Bag Bioreactor Based on Wave-Induced Motion: Characteristics and Applications**. Berlin: 2009.

Disponível em <https://www.researchgate.net/profile/Soeren_Werner2/publication/24284281_Bag_Bioreactor_Based_on_Wave-Induced_Motion_Characteristics_and_Applications/links/00b49524ac57555d86000000/Bag-Bioreactor-Based-on-Wave-Induced-Motion-Characteristics-and-Applications.pdf> Acesso em maio de 2018.

EU GUIDELINE. **Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use: Part II Basic Requirements for Active Substances used as Starting Materials**. Bélgica: European Commission, 2005. Disponível em <https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/pdfs-en/2005_10_03_gmp-partii-activesubstance_en.pdf> Acesso em Janeiro de 2019.

FERREIRA, L. et al. **Medicamentos Biológicos: Um caminho para a redução de toxicidades no tratamento do câncer**. São Paulo, 2014. Disponível em: <http://www.saocamilosp.br/novo/eventos-noticias/simposio/14/SCF016_14.pdf>. Acesso em abril de 2018.

GE HEALTHCARE. **Single-use ReadyToProcess WAVE Cellbag bioreactors**. [2018?]. Disponível em <<http://www.medicalexpo.com/pt/prod/ge-healthcare-life-sciences/product-80554-531517.html>> Acesso em maio de 2018.

GULDAGER, N. **Cost Advantages of Single-Use Technologies**. Dinamarca: PharmTech, 2010. Disponível em <<http://www.pharmtech.com/cost-advantages-single-use-technologies> > Acesso em abril de 2019.

HAIGNEY, S. **Managing quality in *single-use* systems**. Single-Use Systems. v.31. Eugene: BioPharm International, 2018. Disponível em <<http://www.biopharminternational.com/qualification-single-use-systems>> Acesso em Agosto de 2018.

HANTZINIKOLAS, J. **Single use technology**: a regulatory perspective. Austrália: Australian Government, 2016. Disponível em <<https://www.tga.gov.au/sites/default/files/tga-presentation-ispe-meeting-15-nov-2016-161124.pdf>> Acesso em junho de 2018.

ICH Q7. **ICH Harmonised Tripartite Guideline: Good manufacturing practice guide for active pharmaceutical ingredients Q7. v.4.** Disponível em <https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q7/Step4/Q7_Guideline.pdf> Acesso em janeiro de 2019.

INTERFARMA. **Biofármacos**: A nova geração de insumos para a indústria brasileira. São Paulo, 2016. Disponível em <<https://www.interfarma.org.br/noticias/1020>> Acesso em março de 2019

IVB. **Quem Somos**. Instituto Vital Brasil. Rio de Janeiro, 2018. Disponível em <<http://www.vitalbrazil.rj.gov.br/apresentacao.html>> Acesso em dezembro de 2018.

KAMPEIS, P.; MÜLLER, D. **WG on Bioprocess Technology DSP: Qualification and Validation: Single-use Technology in Biopharmaceutical Production**. 2 ed. Alemanha: Dechema Biotechnologie, 2012. Disponível em <https://dechema.de/dechema_media/Downloads/Positionspapiere/StatPap_SingleUse_2011_englisch-called_by-dechema-original_page-124930-original_site-dechema_eV-view_image-1.pdf> Acesso em maio de 2018.

KOCH, A. et al. **WG on materials and their properties: Qualification and Validation: Single-use Technology in Biopharmaceutical Production**. 2 ed. Alemanha: Dechema Biotechnologie, 2012. Disponível em <https://dechema.de/dechema_media/Downloads/Positionspapiere/StatPap_SingleUse_2011_englisch-called_by-dechema-original_page-124930-original_site-dechema_eV-view_image-1.pdf> Acesso em maio de 2018.

KUBERA, P. **Testing and Simulation Approaches for Single-Use Bioreactor Scale-up: Tools aid scale-up and comparison of single-use and stainless-steel bioreactors**. v. 41.

Pharmaceutical Technology, 2017. Disponível em <<http://www.pharmtech.com/testing-and-simulation-approaches-single-use-bioreactor-scale>>. Acesso em maio de 2018.

LABEDAN, M. **Sistemas de Transferência Asséptica e Tecnologias Single-Use**: otimizando a segurança da esterilidade em processos assépticos. São Paulo, 2016. Disponível em: <<https://www.pda.org/docs/default-source/website-document-library/chapters/presentations/brazil/pharma-trends-day-1/sistemas-de-transfer%C3%Aancia-ass%C3%A9ptica-e-tecnologias-single-use.pdf?sfvrsn=6>>. Acesso em maio de 2018.

LIBBS. **Biotec**. São Paulo, 2018. Disponível em <<https://www.libbs.com.br/sobre-nos/biotec/>> Acesso em fevereiro de 2018.

MELO, C. **Biofármacos no Brasil**. Ed 26. Rio de Janeiro: Revista Facto, 2010. Disponível em: <http://www.abifina.org.br/revista_facto_materia.php?id=384>. Acesso em maio de 2018.

MIGLIERINI, G. **Single-use technologies: The revolution is ongoing**. Milano: Pharma World. Abril, 2016. Disponível em: <<http://www.pharmaworldmagazine.com/single-use-technologies-the-revolution-is-ongoing/>> Acesso em abril de 2018.

MIRASOL, F. **Industry Adoption of Single-Use Systems Remains Low**: Single-use technologies are starting to gain ground as capacity needs change, but industrywide adoption remains low. v. 31. Eugene: Biopharm International, 2018. Disponível em <<http://www.biopharminternational.com/industry-adoption-single-use-systems-remains-low>> Acesso em junho de 2018.

MONTGOMERY, S; ANNE. A. **Special Supplement To Bioprocess International**. V.12 Eugene: BioProcess International, 2014.

NGIBUINI, M. **Automated Mini Bioreactor Technology for Microbial and Mammalian Cell Culture Flexible Strategy to Optimize Early Process Development of Biologics and Vaccines**. Eugene: BioProcess International, 2014. Disponível em <<https://bioprocessintl.com/upstream-processing/bioreactors/automated-mini-bioreactor-technology-microbial-mammalian-cell-culture-flexible-strategy-optimize-early-process-development-biologics-vaccines-2/>> Acesso em Setembro de 2018.

NIENOW, A.; ISAILOVIC, B.; BARRETT, T. **Design and Performance of Single-Use, Stirred-Tank Bioreactors**. Eugene: Bioprocess International, 2016. Disponível em <<http://www.bioprocessintl.com/2016/design-performance-single-use-stirred-tank-bioreactors/>> Acesso em maio de 2018.

PHRMA. **Pharmaceutical Research and Manufacturers of America**. Profile Biopharmaceutical Research Industry. Washington: PhRMA, 2016. Disponível em <<http://phrma-docs.phrma.org/sites/default/files/pdf/biopharmaceutical-industry-profile.pdf>> Acesso em outubro de 2018.

RADER, A.; LANGER, E. **Single-use bioprocessing equipment trends and adoption by cmos the growth in adoption of single-use systems for commercial manufacturing will be dramatic in coming years**. Vol. 31. Eugene: BioPharm International, 2018. Disponível em <<http://www.biopharminternational.com/single-use-bioprocessing-equipment-trends-and-adoption-cmos>> Acesso em dezembro de 2018.

SANTOS, M.; PINHO, M. **Estratégias tecnológicas em transformação: um estudo da indústria farmacêutica brasileira**. São Carlos: Gest. Prod. v. 19, n. 2, 2012. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/gp/v19n2/v19n2a13>>. Acesso em abril de 2018.

SCOTT, C. **Single-use Bioreactors: A Brief Review of Current Technology**. Eugene: BioProcess International, 2007. Disponível em <http://www.bioprocessintl.com/wp-content/uploads/bpi-content/070505supar09_77597a.pdf>. Acesso em março de 2018.

SINCLAIR, A.; MONGE, M. **Quantitative economic evaluation of Single-use disposables in bioprocessing**. v. 22. n.3. [S.l.] Pharmaceutical Engineering, 2002.

SHUKLA, A.; GOTTSCHALK, U. **Single-use disposable technologies for biopharmaceutical manufacturing**. v. 31. [S. l.] Trends in Biotechnology, 2013.

SALERNO, M.; MATSUMOTO, C.; FERRAZ, I. **Biofármacos no Brasil: características, importância e delineamento de políticas públicas para seu desenvolvimento**. Rio de Janeiro: Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada, 2018. Disponível em <http://repositorio.ipea.gov.br/bitstream/11058/8522/1/TD_2398.pdf> Acesso em junho de 2018.

SEEGER, A.; ESTAPÉ, D. **Production costs in biotech facilities: single-use versus multiple-use equipment for antibody manufacture**. Single-use Technology in Biopharmaceutical Manufacture. New Jersey: Wiley, 2011.

SCOTT, C. **Disposables Qualification and Process Validation: Managing Risk to Address Leachables, Extractables, and More**. Eugene: BioProcess International, 2007.

Disponível em <http://www.bioprocessintl.com/wp-content/uploads/bpi-content/070505supar05_77587a.pdf> Acesso em julho de 2018.

TANAKA, R.; AMORIM, M. **O mercado e as possibilidades da indústria de biofármacos no Brasil.** São Paulo: Revista da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba. v.6, 2014. Disponível em <<http://revistas.pucsp.br/RFCMS/article/view/19691/pdf>> Acesso em abril de 2019.

WEBER, A. et al. **Development and qualification of a scalable, disposable bioreactor for gmp-compliant cell culture.** v. 12. Eugene: BioProcess International, 2014. Disponível em <<https://bioprocessintl.com/upstream-processing/biochemicals-raw-materials/development-and-qualification-of-a-scalable-disposable-bioreactor-for-gmp-compliant-cell-culture-341835/>> Acesso em janeiro de 2018.

WHITFORD, W. **Single-Use Systems: As Principal Components in Bioproduction.** Eugene: BioProcess International, 2010. Disponível em <<https://bioprocessintl.com/upstream-processing/upstream-single-use-technologies/single-use-systems-as-principal-components-in-bioproduction-307214/>> Acesso em maio de 2018.

WILDE, D. et al. **Bridging the Gap from Reusable to Single-Use Manufacturing with Stirred, Single-Use Bioreactors: A Development Approach Based on the Gold Standard.** Eugene: BioProcess International. 2009. Disponível em <http://microsite.sartorius.com/fileadmin/Image_Archive/microsite/biostat_cultibag_str/pdf/090704SUPAR05.pdf> Acesso em março de 2018.

_____. **Superior Scalability of Single-Use Bioreactors.** Eugene: BioProcess International, 2014. Disponível em <<http://www.bioprocessintl.com/wp-content/uploads/2014/09/12-8-SSBsup-DeWildeSecured.pdf>>. Acesso em abril de 2018.