

## Conteúdo Programático, Bibliografia (indicação opcional) e Sistematização da Prova Prática (quando houver)

Edital UFRJ nº 54, de 30 de janeiro de 2024

Haverá Prova Prática: ( ) Sim (X) Não

### Unidade

Código da Opção de Vaga	MC-195	Departamento ou Programa / Setorização Definitiva	Programa de Engenharia Química / Biotecnologia Farmacêutica
Conteúdo Programático	<p>1. <b>Biotecnologia e bioprocessos:</b> Princípios da biotecnologia. Aplicações da biotecnologia nas áreas industrial, ambiental, farmacêutica e outras. Bioprocessos isentos de células (“<i>cell-free</i>”). Bioprocessos com células microbianas, vegetais, de mamíferos e de insetos. Sistemas de expressão usados em bioprocessos com organismos geneticamente modificados. Obtenção de bioprodutos utilizando plantas e animais transgênicos. Processamentos a montante (“<i>upstream</i>”) e a jusante (“<i>downstream</i>”). Princípios gerais do desenvolvimento de bioprocessos, sua ampliação de escala e sua aplicação industrial. Visão geral, aspectos de mercado e peculiaridades da biotecnologia farmacêutica.</p> <p>2. <b>Tipos de produtos da biotecnologia farmacêutica:</b> Medicamentos biológicos baseados em proteínas recombinantes (enzimas, fatores de crescimento, hormônios, citocinas, fatores sanguíneos, proteínas de fusão, anticorpos monoclonais, incluindo diferentes classes e subclasses de imunoglobulinas, anticorpos multiespecíficos e diferentes formatos de anticorpos). Vacinas baseadas em diferentes plataformas (antígenos atenuados ou inativados, vacinas de sub-unidade, de vetor viral, de mRNA e de DNA). Produtos de diagnóstico “<i>in vivo</i>” e “<i>in vitro</i>” (testes de antígeno, testes moleculares, testes sorológicos, testes genéticos). Vesículas extracelulares. Produtos de terapias avançadas (terapias baseadas em DNA ou em mRNA, terapias baseadas em células e tecidos, imunoterapias do tipo CAR-T). Produtos correlatos: organoides para avaliação e triagem de fármacos sintéticos, produção de carne cultivada.</p> <p>3. <b>Desenvolvimento de células animais recombinantes e bancos celulares:</b> Estrutura e função de genes e proteínas. Replicação, transcrição e tradução da informação genética. Tecnologia do DNA recombinante. Seleção de linhagens celulares hospedeiras. Vantagens e desvantagens do uso de células animais em relação a outros sistemas de expressão. Tipos de vetores de expressão e elementos para regulação da expressão gênica. Vetores multicistrônicos. Obtenção do inserto: amplificação gênica, otimização de sequências, síntese de DNA, sequenciamento. Construção de genes quiméricos ou mutados. Métodos físicos, químicos e biológicos para transferência de ácido nucleico heterólogo. Expressão transiente e estável. Integração gênica aleatória e sítio-dirigida. Integração mediada por recombinases, endonucleases e transposases. Amplificação gênica e o exemplo dos sistemas da dihidrofolato redutase e da glutamina sintetase. Estabilidade da expressão de genes heterólogos. Métodos de isolamento de linhagens clonalmente derivadas de alta produtividade. Estratégias para geração de células produtoras de proteínas</p>		

multiméricas, como anticorpos monoclonais. Aplicação de rastreio (“*screening*”) de genoma completo por CRISPR/CAS-9 e RNAi e de tecnologias “ômicas” (genômica, epigenômica, transcriptômica, proteômica, lipidômica, metabolômica, glicômica e interactômica) para o desenvolvimento de linhagens celulares mais produtivas. Sistemas de bancos celulares. Bancos de células mestre e de trabalho. Certificação de bancos celulares: testes requeridos e requisitos regulatórios.

4. **Cultivo de células animais:** Estrutura de células animais e tipos de cultivos. Técnicas de cultivo de células aderentes e em suspensão. Criopreservação. Principais linhagens celulares empregadas na indústria biofarmacêutica. Fases do crescimento celular, fisiologia e metabolismo. Meios de cultivo: requerimentos nutricionais para cultivos de células animais, meios comumente empregados, utilização de meios suplementados com soro animal e de meios quimicamente definidos e/ou isentos de componentes de origem animal. Glicosilação e outras modificações pós-tradução em produtos proteicos. Monitoramento de cultivos celulares: técnicas analíticas para quantificação da concentração de células, substratos, produtos e subprodutos. Avaliação quantitativa de processos de cultivo celular: taxas específicas de crescimento, consumo de substratos e formação de produtos e subprodutos. Fatores de rendimento. Integral de células viáveis. Produtividade específica e produtividade volumétrica. Sistemas de cultivo: frascos e biorreatores. Aplicação de tecnologias “ômicas” para o aprimoramento de processos de cultivo celular.

5. **Biorreatores para cultivo de células animais:** Etapas de propagação do inóculo desde a alíquota do banco celular ao biorreator em larga escala. Tipos de biorreatores. Preparo e esterilização de biorreatores. Biorreatores com dispositivos de uso único (“*single use*”). Oxigenação e agitação em biorreatores. Principais variáveis dos processos de cultivo em biorreatores. Monitoramento e controle de processos em biorreatores. Transposição de escala: miniaturização e ampliação de escala. Modos de operação: batelada, batelada alimentada, contínuo, contínuo com ciclo celular (perfusão) e modos mistos. Equipamentos de retenção celular para processos em perfusão. Integração de processos de cultivo celular contínuos com as etapas de processamento “*downstream*”. Processos de separação de células para clarificação de suspensões celulares oriundas de biorreatores operados em modos descontínuos. Modelagem e simulação do cultivo em biorreatores e emprego de gêmeos digitais.

6. **Purificação de produtos biofarmacêuticos:** Estrutura geral de processos de purificação para bioprodutos intracelulares e extracelulares. Etapas de um processo de purificação na indústria biofarmacêutica e suas características. Propriedades bioquímicas, físico-químicas e de estabilidade de produtos e contaminantes e sua influência no projeto do processo de purificação. Requerimentos de pureza para produtos biofarmacêuticos. Atributos críticos de qualidade do produto. Requisitos regulatórios associados ao processamento “*downstream*”. Técnicas de purificação de proteínas: precipitação fracionada, extração em sistemas de duas fases aquosas, processos com membranas e processos de cromatografia líquida com resinas, membranas adsorptivas e monolitos. Processos de eliminação viral e requisitos regulatórios de validação da capacidade de eliminação viral (“*viral clearance*”). Avaliação de desempenho de processos de purificação: resolução de separação, capacidade de processamento, fator de

concentração, fator de purificação, rendimento/recuperação. Remoção de contaminantes críticos derivados do produto e derivados do processo. Número de etapas versus desempenho do processo. Aumento de escala de processos de separação e purificação. Sistemas de uso único (“*single use*”) no processamento “*downstream*”. Processos de purificação semi-contínuos e contínuos. Aplicação de processos contínuos integrados, envolvendo as etapas de processamento “*upstream*” e “*downstream*”.

7. **Formulação e processamento final:** Estabilidade química e física de biomoléculas. Imunogenicidade em produtos biológicos. Estabilizantes e outros excipientes. Formulações líquidas e sólidas. Filtração esterilizante: técnicas empregadas e requerimentos em termos de equipamentos e classificação de ambientes. Vias de administração de produtos biofarmacêuticos. Envase de injetáveis: operação em ambiente de classe A. Embalagem primária (ampolas, frascos-ampola, seringas e outros), rolhas e “*stoppers*”. Uso de isoladores e sistemas de barreira para acesso restrito (RABS). Uso de sistemas com elementos descartáveis. Processo de liofilização: características dos ciclos e qualidade do líófilo. Revisão manual, semi-automática e automática de aspecto de produtos injetáveis: particulados, danos, lacre, volume.

8. **Princípios de projeto de plantas farmacêuticas e biofarmacêuticas:** Diagrama geral de um processo produtivo. Projeto da planta, classificação e projeto de áreas limpas, fluxos de pessoas e materiais. Aspectos de biossegurança relacionados ao projeto da planta. Uso de sistemas com elementos descartáveis. Sistema de filtração e condicionamento do ar (HVAC). Águas farmacêuticas: classificação e aplicações. Outros serviços técnicos e utilidades. Validação de processos, de equipamentos, de instalações, de sistemas de informática, de procedimentos de limpeza e esterilização, e de troca de campanha/produto. Qualificação de projeto, de instalação, de operação e de desempenho. Boas Práticas de Fabricação (BPF) na operação de plantas farmacêuticas. Inspeções regulatórias a plantas biofarmacêuticas.

9. **Controles em processos biofarmacêuticos, caracterização estrutural e controle de qualidade dos produtos:** Técnicas analíticas para desenvolvimento e monitoramento de processos de cultivo de células animais e de purificação de produtos biofarmacêuticos. Extraíveis e lixiviáveis. Técnicas analíticas para determinação das estruturas primária, secundária, terciária e quaternária de produtos proteicos. Técnicas para avaliação de potência de produtos biológicos. Técnicas para determinação de pureza e de conteúdo de impurezas e contaminantes críticos. Avaliação de imunogenicidade de produtos biológicos. Métodos previstos em farmacopeia para determinação de esterilidade e de endotoxinas. Requisitos de garantia da qualidade e regulatórios relacionados às técnicas analíticas. Qualificação e validação de metodologias analíticas. Estudos de estabilidade acelerados e de longa duração.

10. **Requerimentos regulatórios e de garantia da qualidade no setor biofarmacêutico:** Princípios de garantia da qualidade e sistema de gerenciamento da documentação referente ao desenvolvimento e manufatura de produtos biofarmacêuticos. Gerenciamento de mudanças e de desvios. Análises de riscos. Validação de processos e compreensão da variabilidade do

	<p>processo. Guias internacionais sobre validação de processos. Verificação contínua do processo produtivo. Estabelecimento de parâmetros críticos de processos (CPPs). Estabelecimento de atributos críticos de qualidade (CQAs) de um produto biofarmacêutico. Qualidade baseada em desenho (QbD). Determinação do espaço de desenho para um processo produtivo. Relação entre delineamento estatístico de experimentos e QbD. Tecnologia analítica de processo (PAT) e sua relação com QbD.</p> <p>11. <b>Desenvolvimento não-clínico e clínico de produtos biofarmacêuticos:</b> Normas da Anvisa e internacionais (OMS) aplicáveis a estudos não clínicos. Caracterização e comprovação de qualidade do produto. Estudos farmacológicos e toxicológicos em animais para comprovação de segurança e eficácia não-clínicas. Normas da Anvisa e internacionais (ICH) aplicáveis a estudos clínicos. Produção de lotes piloto para estudos clínicos e requerimentos associados (regulatórios e de qualidade/boas práticas). Fases dos estudos clínicos e plano de desenvolvimento clínico. Registro de produtos biológicos para a saúde humana: normas da Anvisa e guia da OMS. Alterações pós-registro de produtos biológicos. Emprego de instituições especializadas (CROs, “<i>contract research organizations</i>”, e CMOs, “<i>contract research organizations</i>”) para realização (“<i>outsourcing</i>”) de etapas associadas ao desenvolvimento, caracterização, controle e produção de lotes do produto, assim como realização de etapas do desenvolvimento não-clínico e clínico. Propriedade intelectual e produtos biossimilares. Regulamentação de biossimilares no mundo.</p>
<p><b>Bibliografia (indicação opcional)</b></p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Moraes AM, Augusto EFP, Castilho LR (Eds.) (2008), Tecnologia do Cultivo de Células Animais: de Biofármacos a Terapia Gênica. Editora Roca/Grupo GEN. ISBN: 978-8572417303.</li> <li>2. Pessoa Jr. A, Kilikian BV (Eds) (2020), Purificação de Produtos Biotecnológicos: Operações e Processos com Aplicação Industrial. Editora Blucher, 2ª edição. ISBN: 978-8521219460.</li> <li>3. Doran PM, Carlson R, Morrissey K (2024), Bioprocess Engineering Principles. Academic Press, 3ª edição. ISBN: 978-0128221914.</li> <li>4. Walsh G (2009), Biopharmaceuticals: Biochemistry and Biotechnology. Wiley-Blackwell, 2ª edição. ISBN: 978-0470843277.</li> <li>5. Hu WS (2020), Cell Culture Bioprocess Engineering. CRC Press, 2ª edição. ISBN: 978-1498762854.</li> <li>6. Crommelin DJA, Sindelar RD, Meibohm B (Eds) (2019), Pharmaceutical Biotechnology: Fundamentals and Applications. Springer Nature, 5ª edição. ISBN: 978-3030007096.</li> <li>7. Centanni JM, Roy MJ (2016), Biotechnology Operations: Principles and Practices. CRC Press, 2ª edição. ISBN: 978-1498758796.</li> <li>8. Capes-Davis A, Freshney RI (2021), Freshney's Culture of Animal Cells: A Manual of Basic Technique and Specialized Applications. Wiley-Blackwell, 8ª edição. ISBN: 978-1119513018.</li> <li>9. Carta G, Jungbauer A (2020), Protein Chromatography: Process Development and Scale-Up. Wiley-VCH, 2ª edição. ISBN: 978-3527346660.</li> <li>10. Behme S (2022), Manufacturing of Pharmaceutical Proteins: From Technology to Economy. Wiley-Blackwell, 3ª edição. ISBN: 978-3527349470.</li> <li>11. Geigert J (2023), The Challenge of CMC Regulatory Compliance for Biopharmaceuticals. Springer, 4ª edição. ISBN: 978-3031319082.</li> </ol>

	12. Jameel F, Hershenson S (2010), Formulation and Process Development Strategies for Manufacturing Biopharmaceuticals. Wiley. ISBN: 978-0470118122.
<b>Sistematização da Prova Prática</b>	