

João Pedro Rebelo da Silva

# Relatório de Estágio em Indústria Farmacêutica

Relatório de estágio realizado no âmbito do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientado pela Dr.<sup>a</sup> Mónica Pereira e apresentado à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Julho 2014



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eu, João Pedro Rebelo da Silva, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2009010216, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Relatório de Estágio apresentado à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade Estágio Curricular.

Mais declaro que este é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia deste Relatório, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 18 de julho de 2014

Assinatura:

Relatório de Estágio em Indústria Farmacêutica  
efetuado sob orientação da Dr.<sup>a</sup> Mónica Pereira,  
no âmbito do Mestrado Integrado em Ciências  
Farmacêuticas da Faculdade de Farmácia da  
Universidade de Coimbra.

**LABESFAL** A Orientadora,  
LABORATÓRIOS ALMIRO, S.A.

*Mónica Pereira*

(Dr.<sup>a</sup> Mónica Pereira)

**O Orientando,**

\_\_\_\_\_  
(João Pedro Rebelo da Silva)

# Índice

Índice .....	1
Introdução .....	2
Controlo de Qualidade .....	3
Departamento de Estabilidade.....	3
Departamento de Controlo de Qualidade de Antibióticos.....	5
Validação de Métodos Analíticos .....	6
Departamento de Microbiologia .....	7
Departamento de Controlo de Qualidade de Injetáveis .....	8
Unidade de Produção de Cefalosporinas .....	8
Validação de Limpeza .....	8
Análise SWOT.....	10
Pontos Fortes .....	10
Pontos Fracos.....	10
Oportunidades .....	10
Ameaças.....	11
Conclusão.....	12

## **Introdução**

Sendo o medicamento a essência da actividade farmacêutica, considero que faz todo o sentido para um futuro farmacêutico perceber como são eles produzidos atualmente e todos os processos a que estão sujeitos até que estes estejam aptos a entrar no mercado. Neste sentido, e aproveitando esta oportunidade única de estágio curricular, procuro descobrir o que é a Indústria farmacêutica e como esta funciona, e quais os papéis que os farmacêuticos poderão desempenhar em todo este processo.

Com este relatório pretendo descrever sumariamente as actividades e funções por mim desempenhadas enquanto estagiário durante o estágio curricular em Indústria Farmacêutica, contextualizando estas com a formação previamente adquirida ao longo dos cinco anos de formação que recebi na Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra.

## Controlo de Qualidade

Segundo o capítulo 6 das GMP, todos os detentores de AIM devem dispor de um departamento de controlo de qualidade, independente de todos os outros departamentos, que será responsável pela amostragem, pelas especificações de cada produto e pela análise de conformidade com essas mesmas especificações, bem como pela documentação e processos de libertação que asseguram que todos os testes foram realizados e que nenhum material ou matéria-prima é utilizada para produção e que nenhum produto é libertado sem que a sua qualidade tenha sido devidamente comprovada. A empresa onde o meu estágio foi realizado não é exceção e, assim, este foi integralmente realizado nesta área.

Deste modo, o meu estágio contou principalmente com passagens pelos departamentos de estabilidade, controlo de qualidade de antibióticos e validação de métodos analíticos, tendo eu também tido contacto com os departamentos de microbiologia e controlo de qualidade de injetáveis.

### Departamento de Estabilidade

A finalidade dos estudos de estabilidade é proporcionar dados suficientes de como um dado medicamento ou dispositivo médico varia ao longo do tempo, sob a influência de determinados fatores ambientais, principalmente a temperatura e a humidade, de modo a estabelecer um período de validade e respetivas condições de armazenamento recomendadas. Estes podem ser realizados com a finalidade de obtenção de uma AIM ou por um dos seguintes motivos: mudança no processo de fabrico, que exijam novo estudo de estabilidade ou nova AIM; ocorrência de um desvio com necessidade de monitorização dos lotes afetados.

O número de lotes a colocar em estudos de estabilidade depende dos requisitos regulamentares dos países/regiões a que o produto se destina e do tipo de alteração que o estudo irá suportar. Sempre que possível, pode ser aplicado um formato reduzido destes estudos:

- *Matrixing*: neste formato, é definido, de entre todos os formatos e dosagens do mesmo produto, um subconjunto mais reduzido para ser testado num determinado ponto temporal. Noutro ponto temporal, outro subconjunto será testado. A estabilidade de um subconjunto é representativa de todos os lotes, num determinado ponto. É importante garantir que todas as formulações sejam testadas o mesmo número de vezes e todos os subconjuntos devem ser testados no início e fim do estudo.
- *Bracketing*: apenas os lotes nos extremos de dosagem e tamanho do recipiente são testados em todos os pontos temporais. Neste formato de estudos de estabilidade, considera-se que os níveis intermédios são representados pelos extremos.

As condições de armazenamento devem ser definidas de acordo com as zonas climáticas às quais o produto se destina. Estas condições de estudo e a sua duração devem simular as condições reais de armazenamento, distribuição e uso do produto.

As guidelines ICH definem três tipos de condições de estudo: longo termo, realizados até ao final do prazo de validade proposto; intermédias, com duração de 12 meses; e envelhecimento acelerado, com duração de 6 meses. Para países que não seguem as ICH, devem ser respeitados os requisitos por eles exigidos.

As ICH diferenciam três tipos de situações: produtos em contentores impermeáveis, em contentores semi-permeáveis e produtos para refrigeração. Todos os produtos que não se enquadrem nestas categorias são estudados sob as condições definidas para os contentores impermeáveis. Em relação ao posicionamento das amostras, podem ser requisitados estudos em que as amostras estejam em contacto com todos os materiais de acondicionamento primário, sendo que nestes casos parte das amostras são colocadas em posição invertida (USD).

Relativamente às especificações para cada produto, os estudos de estabilidade devem incluir ensaios a parâmetros que são suscetíveis de sofrer variação ao longo do tempo e que poderão ter impacto na qualidade, eficácia e segurança do produto. Para produtos com AIM, devem ser realizados pelo menos os ensaios constantes desse mesmo documento. No caso particular de medicamentos em contentores semi-permeáveis, o parâmetro perda de água deve ser testado em adição às restantes especificações.

O capítulo 6 das GMP contempla ainda os estudos de estabilidade *On-Going*, que são realizados após a comercialização do medicamento e têm como objetivo a sua monitorização ao longo do seu prazo de validade, a fim de concluir se o produto continua e continuará dentro das especificações para ele definidas, nas condições de armazenamento de longo termo constantes da AIM. Por norma, deve ser colocado pelo menos um lote em estudo de estabilidade por ano, excepto quando devidamente justificado.

Dentro das instalações existem câmaras de estabilidade apropriadas para o armazenamento das amostras nas várias condições definidas dos estudos de estabilidade, bem como farmacotecas onde as amostras são armazenadas nas condições de armazenamento para elas propostas.

A primeira parte do meu estágio foi realizada no departamento das estabilidades, tendo eu tido a oportunidade de realizar uma serie de ensaios analíticos com o objetivo de verificar se os produtos se encontravam dentro das especificações propostas, sendo que a maior parte dos ensaios realizados eram referentes a produtos em estudos de estabilidade *On-Going*.

Todos os meses o gestor do setor elabora uma lista dos produtos com um ponto temporal de análise nesse mês, distribuindo esses produtos pelos vários analistas.

Todos os produtos que são analisados na empresa têm um método de análise específico, devidamente validado e de acordo com a AIM, no caso dos estudos de estabilidade *On-Going*, sendo todas as análises realizadas segundo o descrito nestes métodos. Entre os ensaios mais comumente realizados por mim encontravam-se ensaios de dissolução de comprimidos, com a avaliação dos resultados a ser feita por espectrofotometria, doseamento de substância ativa, por vários métodos como titulação ou

polarimetria, contagem de partículas sub-visíveis em formulações injetáveis, medição de pH, descrição do aspeto do produto, entre outros.

Após a realização dos ensaios descritos para esse produto e da verificação da sua conformidade com as especificações do mesmo era preenchido o boletim de análise, sendo este enviado ao gestor do departamento para posterior verificação e validação dos resultados.

## **Departamento de Controlo de Qualidade de Antibióticos**

Este departamento é responsável pelo controlo de qualidade de todos os lotes de antibióticos produzidos na empresa, assim como os respetivos princípios ativos, com a finalidade de confirmar se esses lotes respeitam todos os parâmetros necessários e constantes da sua AIM, e fornecer a documentação de qualidade necessária à sua aprovação por parte do Diretor Técnico.

Aqui, eu trabalhei exclusivamente com uma combinação de penicilina + inibidor de betalactamase, sendo que para este produto estão definidos um conjunto de ensaios específicos, dos quais eu realizei os seguintes:

- Identificação do princípio ativo no lote de matéria-prima utilizado, por leitura do espectro de infra-vermelho;
- Avaliação do aspeto da solução, por espectrofotometria, realizada em amostras do início, meio e fim do lote;
- Tempo de reconstituição, por agitação manual;
- Teor de água, pelo método de Karl-Fisher;
- Osmolalidade;
- Contagem de partículas sub-visíveis, realizada em amostras do início, meio e fim do lote.

Para todos os lotes é necessário o preenchimento de um boletim de análise, onde estão descritas todas as especificações e respetivos limites, e onde são registados os resultados dos ensaios analíticos realizados. Estes boletins de análise vão servir de base para a aprovação desses mesmos lotes por parte do Diretor Técnico. No caso das matérias-primas, esta aprovação é realizada pelo Controlo de Qualidade.

Todos os lotes têm uma data prevista para a sua libertação, sendo por isso fulcral que todos os parâmetros sejam determinados e validados até essa data.

Durante a minha passagem por este departamento, realizei também a análise de uma reclamação acerca do aspeto de solução de um produto, tendo eu nesta situação realizado a análise do aspeto da solução através dos ensaios de espectrofotometria e turbidimetria, tendo estes ensaios sido realizados na amostra reclamada e numa amostra do mesmo lote armazenada na farmacoteca.

## **Validação de Métodos Analíticos**

A validação de um método analítico é um processo pelo qual é estabelecido, através de estudos laboratoriais, que esse método cumpre com os requisitos para a aplicação analítica pretendida. Aqui, são verificados uma serie de parâmetros que permitem confirmar se o método é de facto adequado ao propósito a que se destina, nas condições existentes no laboratório onde este processo decorre. Esta validação pode justificar-se não só para um novo método de análise, mas também sempre que houver mudanças no método de produção da substância activa, na composição do produto final ou mudanças no método de análise.

Durante o meu estágio, tive também a oportunidade de acompanhar parte de um processo de validação dos métodos de quantificação de substância ativa e compostos relacionados de cápsulas de um princípio ativo com 4 dosagens diferentes por HPLC.

Um processo de validação de método analítico inclui normalmente os seguintes parâmetros:

- **Linearidade:** refere-se à capacidade que o método apresenta de originar resultados diretamente proporcionais à concentração da substância ativa na amostra analisada, dentro de uma determinada margem de concentrações; foi determinada para a gama alta e baixa através da análise de soluções de amostra de concentrações conhecidas, sendo depois calculado o coeficiente de correlação ( $r^2$ ) da curva de calibração resultante, tendo este de cumprir um requisito mínimo de aceitação.
- **Precisão:** reflete o grau de concordância entre os resultados obtidos pelo método analítico quando este é aplicado a uma serie de amostras da mesma solução homogénea, e é avaliada a três níveis:
  - **Repetibilidade:** expressa a precisão sob as mesmas condições experimentais dentro de um curto intervalo de tempo. Neste procedimento foi verificada através da análise de várias amostras realizadas pelo mesmo operador, sendo no final, após o processamento do cromatograma, verificado o desvio padrão relativo entre os resultados obtidos.
  - **Precisão intermédia:** expressa as variações ocorridas dentro do mesmo laboratório (diferentes analistas, diferentes dias e/ou diferentes equipamentos). Foi analisada através da preparação de várias amostras, por 2 operadores diferentes e em dias diferentes, comparando-se de seguida os resultados obtidos pelos 2 analistas por métodos estatísticos, nomeadamente através da aplicação do método estatístico do *t-Student*.
  - **Reprodutibilidade:** expressa a precisão entre diferentes laboratórios (não foi determinado neste procedimento de validação)
- **Seletividade:** demonstra a capacidade do método de avaliar o analito, no caso do doseamento, e as impurezas no caso dos compostos relacionados, na presença de outros compostos que podem estar presentes na amostra, nomeadamente outros compostos constituintes da matriz da amostra e impurezas. Para este parâmetro, foram realizados 2 ensaios diferentes, uma para o doseamento de princípio ativo e outro para os compostos relacionados. No doseamento foram preparadas soluções-

amostra das 4 dosagens e de todos os restantes compostos presentes na amostra individualmente, nomeadamente as cápsulas vazias, o excipiente utilizado e uma solução padrão do princípio ativo. Nos compostos relacionados, foram analisadas soluções-amostra das 4 dosagens, sendo que só o pó contido nas cápsulas foi utilizado, uma solução de amido, soluções padrão de todas as impurezas conhecidas do princípio ativo e uma solução-amostra fortificada com todas as impurezas no limite da especificação. Após a obtenção dos cromatogramas, é verificada a separação entre os picos resultantes dos analitos de interesse, entre outros parâmetros.

- Exatidão: representa a proximidade dos valores experimentais obtidos pelo método de análise (não acompanhei a determinação deste parâmetro).
- Range: representa o intervalo de concentrações do analito para as quais se demonstrou que o método demonstra capacidade de determinação com um adequado nível de precisão, exatidão e linearidade. Este é determinado indiretamente através dos ensaios de linearidade, precisão e exatidão.

## **Departamento de Microbiologia**

Este departamento é responsável por todas as análises microbiológicas da empresa, quer referentes a lotes de produtos para libertação ou em estudos de estabilidade, mas também estudos de monitorização ambiental das áreas de produção, onde são controladas possíveis contaminações microbianas da atmosfera, superfícies de contacto e dos operadores.

Tendo eu estado apenas 2 dias neste departamento, não me foi possível contactar aprofundadamente com as suas várias funções. Assim, eu tive a oportunidade de fazer ensaios de bioburden, que têm como objetivo determinar a carga biológica da amostra imediatamente antes do processo de esterilização, em amostras de produtos injetáveis com esterilização final. Os ensaios consistiam na filtração da amostra e posterior incubação da membrana de filtração num meio de cultura apropriado. A leitura dos resultados é realizada pela contagem do número de colónias que se desenvolvem.

Também assisti à preparação de amostras para o ensaio de esterilidade de  $\beta$ -lactâmicos, que é realizada num isolador. Este isolador consiste num sistema fechado que possibilita a execução de ensaios de esterilidade em ambiente asséptico, para diminuir ao mínimo a possibilidade de contaminação das amostras pelo analista ou pelo ambiente circundante. Para a manutenção das condições de assepsia, todos os materiais que entram neste isolador são previamente esterilizados com peróxido de hidrogénio numa antecâmara. Os ensaios de esterilidade são realizados através da adição do produto a um meio apropriado, sendo depois incubado em condições específicas. A leitura dos resultados baseia-se na existência ou não de evidência de contaminação microbiana.

## **Departamento de Controlo de Qualidade de Injetáveis**

Também aqui a minha passagem foi de curta duração. Neste departamento, a minha função foi a de realizar os ensaios de controlo de qualidade de lotes de águas para a reconstituição de injetáveis extemporâneos, tendo eu para o efeito realizado os ensaios especificados na respetiva AIM, que estão definidos de acordo com o inscrito na Farmacopeia Europeia. Estes ensaios incluíam a condutividade, a determinação da acidez/alcalinidade, de substâncias oxidáveis, de cloretos, de nitratos, de sulfatos, de alumínio, de amónia e de cálcio e magnésio, os resíduos por evaporação e a contagem de partículas sub-visíveis. Os ensaios de esterilidade e de endotoxinas são realizados pelo departamento de microbiologia. Após a realização dos referidos ensaios, os resultados são transcritos para instrução de inspeção, sendo estes resultados posteriormente verificados e aprovados pela gestora desta unidade, que lança o boletim de análise que é utilizado pela diretora técnica para a aprovação do lote.

Também fiz o controlo de qualidade de embalagem de produto acabado, onde é inspecionada uma amostra representativa de cada lote de produto acabado no que diz respeito à integridade dos materiais de acondicionamento e rotulagem, à presença da literatura correta e à conferência das inscrições do lote e prazo de validade no material de acondicionamento primário e secundário. Estes produtos, depois de confirmada a sua conformidade com estes parâmetros, são armazenados na farmacoteca.

## **Unidade de Produção de Cefalosporinas**

Durante a minha presença na empresa, fiz também algumas visitas às unidades de produção, sendo de destacar a realizada à unidade de produção de cefalosporinas. Pela natureza desta classe de medicamentos, é fundamental que estes sejam produzidos em ambiente asséptico. Aqui, todos os materiais de embalagem e superfícies externas de contentores de matéria-prima (já estéreis) que entram na zona de produção são esterilizados primeiro, quer por autoclavagem, no caso dos frascos e rolhas e após estes sofrerem um processo de lavagem, quer por esterilização de superfície com peróxido de hidrogénio no caso de materiais termosensíveis, como os contentores de matéria-prima. O procedimento de enchimento dos frascos e selagem com a rolha é realizado sob fluxo laminar numa sala de ambiente de classe B. Todos os colaboradores que operam nesta área têm formação especial e são sujeitos a um processo de validação pelo departamento de Garantia de Qualidade para que estejam habilitados a fazê-lo.

## **Validação de Limpeza**

De acordo com EU-GMP, anexo 15, a validação de limpeza é uma evidência documental de que um processo de limpeza aprovado é capaz de providenciar equipamentos adequados para o processamento de produtos medicinais. Este tem como objetivo comprovar que os níveis de princípio ativo, detergentes e microrganismos existentes depois do procedimento de limpeza são adequados. Esta é realizada por um grupo de trabalho que

envolve recursos dos departamentos de Garantia de Qualidade, Controlo de Qualidade, Produção e Engenharia.

Esta validação geralmente só é necessária para equipamentos não dedicados, ou seja, que sejam utilizados na produção produtos diferentes, sendo esta validação realizada para as superfícies em contacto com o produto. Para equipamentos dedicados, é apenas necessário validar os *holding times* de sujo (tempo que decorre entre a utilização do equipamento e a sua limpeza) e de limpo (tempo que decorre entre a limpeza do equipamento e a sua utilização), e apenas para contaminantes que podem afetar a qualidade do produto produzido, como contaminação de detergente e /ou contaminação de microrganismos.

Nos processos de validação de limpeza pode ser aplicado o conceito de *bracketing*, onde apenas o pior caso, relativamente aos equipamentos ou produtos, é analisado.

A amostragem pode ser feita de forma indireta, por enxaguamento, de forma direta, por *swabs*, ou outras, como por exemplo através de placas para avaliação microbiológica. São necessários 3 *runs*, ou seja, amostragens após execução dos procedimentos de limpeza 3 vezes consecutivas, para proceder à validação do mesmo.

Durante o estágio, eu assisti a processo de recolha de amostras para validação de limpeza de um equipamento de enchimento de cápsulas, tendo a amostragem sido realizada através de forma direta, por *swabs*.

# Análise SWOT

## Pontos Fortes

- O estágio em si – para mim, este foi o grande ponto forte deste estágio, pois revelou-se uma oportunidade única que me permitiu conhecer uma nova realidade e ganhar alguma experiência num setor de acesso mais dificultado para os estudantes farmacêuticos, e acredito que poderá ser uma grande mais-valia e uma forma de diferenciação pessoal no meu futuro profissional.
- A equipa – o facto de o meu estágio ter decorrido no seio de uma equipa multidisciplinar e com larga experiência, que sempre me soube orientar da melhor forma e responder a todas as minhas dúvidas, contribui de forma decisiva para o sucesso do meu estágio.
- Formação académica – A formação por mim recebida durante estes cinco anos, não só em termos laboratoriais, mas também na área dos assuntos regulamentares, foi sem dúvida uma mais-valia para facilitar a minha compreensão e mais rápida integração nas atividades realizadas enquanto estagiário.
- Planificação do estágio – a planificação do meu estágio, onde foi dada primazia a determinados departamentos, nomeadamente o da estabilidade e do controlo de qualidade de antibióticos, permitiu-me consolidar melhor as tarefas por mim desempenhadas nestes, sendo que também as minhas visitas aos restantes setores foram importantes para reter algumas noções básicas das suas funções.
- Grande variedade de produtos produzidos na empresa – esta grande variedade, que inclui injetáveis, antibióticos e produtos sólidos, permitiu-me contactar de perto com as várias especificações requeridas para estes produtos, tanto ao nível da sua produção como ao nível do controlo de qualidade a que estão sujeitos.

## Pontos Fracos

- Pouco contacto com a técnica de HPLC – sendo este talvez o método de análise com maior relevo na área do controlo de qualidade da indústria farmacêutica, e visto que na faculdade não temos muito contacto com este, seria para mim benéfico ter adquirido alguma experiência com este método analítico
- Curta duração do estágio – embora com a noção que seria complicado realizar um estágio de maior duração, não posso deixar de sentir que, sendo a indústria farmacêutica uma área tão vasta e com tantas oportunidades de atuação por parte dos farmacêuticos, as 7 semanas em que estive na empresa foram demasiado curtas para aprender e adquirir todas as competências que esta área tem para oferecer.

## Oportunidades

- Realizar o estágio numa empresa multinacional – ter realizado o meu estágio numa grande empresa multinacional, presente em vários países a nível mundial, num ambiente de grande preocupação com a qualidade e o rigor que esta internacionalização exige, permitiu-me adquirir competências de extremo valor, que considero de grande importância para o meu futuro profissional.

## **Ameaças**

- Baixa presença de farmacêuticos no setor – apesar das várias áreas de intervenção e nível de competências que eu considero existirem nos farmacêuticos, e que os tornam profissionais de grande valor na indústria farmacêutica, atualmente verifica-se que estes se encontram presentes em menor percentagem em relação a outros grupos profissionais, sendo este sem dúvida um entrave à entrada de novos farmacêuticos neste setor.

## **Conclusão**

Numa altura e que o desemprego está cada vez mais presente no nosso setor, torna-se fundamental que os farmacêuticos sejam capazes de “descobrir” novas áreas de intervenção para além da tradicional Farmácia Comunitária. Com a realização deste estágio, consegui perceber que a Indústria Farmacêutica oferece uma série de desafios extremamente aliciantes, e que é uma excelente alternativa de aposta por parte da classe farmacêutica, que deve esforçar-se por “reconquistar o seu lugar neste sector”.

Pessoalmente, sinto que este estágio, realizado numa atmosfera de grande rigor e seriedade, contribuiu sobremaneira para meu desenvolvimento enquanto futuro profissional, preparando-me para a próxima fase de integração num mercado de trabalho cada vez mais competitivo e exigente.