



UNIVERSIDADE D
COIMBRA



André Ferreira de Melo

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Nanoestratégias para Cedência de Fármacos no Sistema Nervoso Central” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação, respetivamente, do Dr. João Maia, do Dr. João Pancas e do Professor Doutor Francisco José Veiga e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2018

André Ferreira de Melo

**Relatórios de Estágio e Monografia intitulada
“Nanoestratégias para Cedência de Fármacos
no Sistema Nervoso Central”**

Sob a orientação da Dr. João Maia, Dr. João Pancas e Professor Doutor Francisco José Veiga,
apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na
prestação de provas públicas do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas



UNIVERSIDADE D
COIMBRA



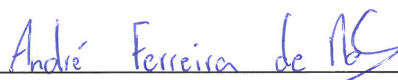
Setembro 2018

Declaração de Honra

Eu, André Ferreira de Melo, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2013147283, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Nanoestratégias para Cedência de Fármacos no Sistema Nervoso Central” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

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

Coimbra, 5 de setembro de 2018.



(André Ferreira de Melo)

Agradecimentos

Aos meus pais, irmão e restante família pelo apoio e compreensão,

À Joana por fazer parte deste percurso e por estar presente em todos os momentos,

À Imperial TAFFUC por todas as experiências, ensinamentos, amizades e companheirismo,

*A todos os amigos e colegas de curso pela ajuda nos momentos de dificuldade e de celebração nos
momentos de alegria,*

*À Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra pelo profissionalismo do seu corpo docente e
não docente,*

A Coimbra por me ter recebido e proporcionado os melhores anos da minha vida.

Índice

Capítulo I	8
Resumo	9
Lista de Abreviaturas	10
1. Introdução.....	12
2. A Barreira Hematoencefálica.....	13
3. Nanotransportadores – Vetores promissores na entrega de Fármacos no SNC.....	15
4. Tipos e Métodos de preparação de NT's.....	16
4.1. Lipossomas	16
4.1.1. <i>Thin Layer Hydration</i>	16
4.1.2. Ciclos de Solidificação-Fusão	16
4.1.3. Evaporação em Fase Reversa.....	17
4.1.4. Desidratação-Reidratação.....	17
4.1.5. Métodos de encapsulamento ativo	17
4.2. <i>Solid Lipid Nanocarriers</i> e <i>Nanostructured Lipid Carriers</i>	18
4.2.1. Homogeneização de Alta tensão de Cisalhamento	18
4.2.2. Homogeneização por Alta Pressão e Alta Temperatura (HAPAT).....	18
4.2.3. Homogeneização por Alta Pressão e Baixa Temperatura (HAPBT).....	18
4.3. Nanocápsulas e Nanoesferas.....	19
4.3.1. Emulsificação-Evaporação de Solvente.....	19
4.3.2. Emulsificação-Difusão de Solvente.....	20
4.3.3. Construção <i>Layer-by-Layer</i> (LbL).....	21
4.4. Nanotransportadores Magnéticos.....	21
5. Fatores influenciadores da passagem de NT's através da BEH.....	23
5.1. Presença de Ligandos	23
5.2. Dimensão e Carga.....	23
5.3. Potencial Zeta	23
6. Vias de Administração Alternativas - Via Intranasal	24
7. Estudos <i>In-Vivo</i> com formulações de NT's.....	24
8. Conclusão.....	31
9. Referências Bibliográficas.....	32
Capítulo II.....	35
Resumo	36
Lista de Abreviaturas	37

1. Introdução.....	38
2. A Empresa.....	38
3. Análise SWOT	38
4. Pontos Fortes.....	38
4.1. Contacto direto com os processos de fabricação	38
4.1.1. Abertura da ordem de fabrico.....	39
4.1.2. Pesagem de matérias primas, produto intermédio e produto semi-acabado	39
4.1.3. Granulação.....	39
4.1.4. Mistura	40
4.1.5. Compressão	41
4.1.6. Encapsulação.....	41
4.1.7. Revestimento.....	42
4.1.8. Registos de Fabrico.....	42
4.2. Seleção dos candidatos a estágio através de entrevista	43
4.3. Sessões de formação.....	43
5. Pontos Fracos.....	43
5.1 Ausência de computador de trabalho	43
5.2 Instalações.....	43
6 . Oportunidades.....	44
6.1 Primeiro contacto com a Indústria Farmacêutica.....	44
7 . Ameaças	44
7.1 Competição com profissionais com formações académicas distintas.....	44
7.2 Concorrência da Ásia.....	44
8. Conclusão.....	45
9. Referências Bibliográficas.....	46
Capítulo III.....	47
Resumo	48
1. Introdução.....	50
2. A Farmácia Machado.....	50
3. Análise SWOT	51
4. Pontos Fortes.....	51
4.1. Localização da Farmácia	51
4.2 Protocolo com a LPCC.....	51
4.3 Sifarma2000® e novo Sifarma	52
4.4 Autonomia dada aos estagiários.....	52
4.5 Bom ambiente na equipa	52

4.6	Instalações.....	53
5.	Pontos Fracos.....	53
5.1	Fraco domínio da área da dermocosmética	53
5.2	Regimes de participação complementares	53
5.3	Stocks insuficientes	54
6	. Oportunidades.....	54
6.1	Formações Regulares	54
6.2	Serviços Farmacêuticos e de Saúde e Bem-estar.....	54
7.	Ameaças	55
7.1	Competição com outras farmácias na mesma área geográfica.....	55
7.2	Concorrência das parafarmácias	55
8.	Aconselhamento Farmacêutico.....	55
8.1	Aconselhamento I	55
8.2	Aconselhamento 2	56
9	. Conclusão	57
10.	Referências Bibliográficas	58

Capítulo I

Revisão Bibliográfica

“Nanoestratégias para Cedência de Fármacos no Sistema Nervoso Central”

Resumo

Um dos principais fatores limitantes da ação de fármacos no Sistema Nervoso Central é a existência da Barreira Hematoencefálica. A existência desta estrutura impossibilita o alcance do Sistema Nervoso Central por parte de fármacos de interesse resultando num insuficiente efeito terapêutico. Como forma ultrapassar esta barreira tem vindo a ser estudado o uso de nanopartículas enquanto transportadores de fármacos, uma vez que estes demonstram ter capacidade de transpor a Barreira Hematoencefálica. Vários tipos de nanopartículas foram já desenvolvidas com recurso a diversas técnicas de preparação. Nesta monografia serão ainda abordados alguns estudos pré-clínicos já realizados com o objetivo de avaliar o impacto do uso de nanotransportadores na cedência de fármacos no Sistema Nervoso Central.

Palavras-chave: Sistema Nervoso Central, Nanotransportadores, Barreira Hematoencefálica.

Abstract

One of the main limiting factors in Central Nervous System drug action is the existence of the Blood Brain Barrier. This structure enables drugs to reach the Central Nervous System resulting in an insufficient therapeutic effect. The use of nanoparticles as drug carriers to overcome this barrier has been studied once these nanoparticles have shown ability to cross the Blood Brain Barrier. A variety of nanoparticles have already been developed using several preparation techniques. Pre-clinic studies aiming to study the impact of nanocarriers in the delivery of drugs in the Central Nervous System will also be discussed.

Key-words: Central Nervous System, nanocarriers, Blood Brain Barrier.

Lista de Abreviaturas

^{99m}Tc - Tecnécio 99

AJ's - *Adhesion Junctions*

AZT - Zidovudina

BHE - Barreira Hematoencefálica

CE - Células Endoteliais

DR - Desidratação-Reidratação

DXR - Doxorubicina

EFR - Evaporação em Fase Reversa

GDNF - *Glial Cell-derived Neurotrophic Factor*

gpP - Glicoproteína P

HAART - *Highly Active Antiretroviral Treatment*

HATC - Homogeneização por Alta Tensão de Cisalhamento

HAPAT - Homogeneização por Alta Pressão a Alta temperatura

HAPBT - Homogeneização por Alta Pressão a Baixa temperatura

LbL - *Layer by Layer*

Lf - Lactoferrina

MGF - Lipossomas constituído pela formulação inovadora de lípidos

MPTP - 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina

NLC - *Nanostructured Lipid Carrier*

NPM's - Nanopartículas Magnéticas

NT's - Nanotransportadores

OQCMC - *Octadecyl-Quatemized Carboxymethyl Chitosan*

PAA - Poli(ácido acrílico)

PAH - Poli(alilamina)

PCL - Policaprolactona

PEG - Polietilenoglicol

PEI - Polietilenimina

PLA - Poli(ácido láctico)

PLGA - Poli(ácido láctico-co-ácido glicólico)

PMA - Poli(ácido metilacrílico)

PP - Proteínas Plasmáticas

PSS - Poliestireno sulfonato

SF - Solidificação-Fusão

SHK - *Shikonin*

SLN - *Solid-Lipid Nanoparticles*

SNC - Sistema Nervoso Central

SYF - Lipossomas constituídos por Lecitina de Soja

TAT - *Transactivator of Transcription*

TMA - Transporte Mediado por Adsorção

TMR - Transporte Mediado por Recetores

TMTM - Transporte Mediado por Transportadores Membranares

TJ's - *Tight Junctions*

TLH - *Thin Layer Hydration*

VML's - Vesículas Multilamelares

I. Introdução

O Sistema Nervoso Central (SNC) apesar de ser irrigado por inúmeros capilares sanguíneos perfazendo uma área total de 20m² é um local de limitado acesso de fármacos devido à existência da barreira hematoencefálica (BHE)¹. Uma vez que o cérebro está localizado numa cavidade não expansível qualquer resposta inflamatória e consequente edema poderiam ter um efeito letal. Assim esta estrutura tem como função manter o SNC impermeável a invasores como agentes patogénicos e moléculas neurotóxicas, permitindo ainda assim a difusão a substâncias necessárias para a normal função cerebral como gases (CO₂ e O₂) e pequenas moléculas lipofílicas². Cerca de 100% dos fármacos constituídos por grandes moléculas e cerca de 98% dos fármacos constituídos por pequenas moléculas não têm capacidade de ultrapassar a BHE³, e nem mesmo novas estratégias como o uso de anticorpos monoclonais e siRNA conseguem ultrapassar esta barreira⁴. Para que um fármaco tenha a possibilidade de transpor a BHE este deve cumprir 2 requisitos: pequena dimensão (400-600 Da) e carácter lipofílico, o que representa um grande desafio à transposição da BHE por parte de moléculas altamente solúveis em água. De facto, entre 1990 e 2012, 46% dos fármacos destinados ao SNC que não superaram a Fase III de desenvolvimento falharam devido a problemas de eficácia⁵. Atualmente a Nanotecnologia assume-se como uma possível solução para ultrapassar estas limitações.

Richard P. Feynman com a sua conferência na *American Physical Society* de seu nome “*There is Plenty of Room at the Bottom*” dava início à discussão sobre a Nanotecnologia no ano de 1959. Nessa conferência Feynman falava sobre a possibilidade da construção de materiais átomo por átomo através de maquinaria também ela de nanodimensão⁴. Por definição, consideram-se do domínio da nanotecnologia objectos com dimensões compreendidas entre 1 e 100 nm. No entanto no domínio da nanomedicina consideram-se objetos até à dimensão de 1000 nm⁶. O uso de Nanotransportadores (NT's) para entrega de fármacos no SNC assume-se como uma opção promissora uma vez que, para além de permitirem uma modelação da farmacocinética dos fármacos transportados, têm também a capacidade incorporar moléculas permitindo a sua passagem através da BHE e o alcance do SNC de uma forma não-invasiva⁷.

Nesta revisão bibliográfica serão abordados a diversidade de NT's e as suas características, técnicas de preparação, vias de administração e ainda ensaios com formulações de NT's.

2. A Barreira Hematoencefálica

Por forma a manter a homeostasia e normais funções cerebrais, o SNC possui uma série de barreiras que o protege no ambiente periférico. Para além da BHE existem ainda duas barreiras adicionais de defesa do SNC: 1) Barreira Sangue-Líquido Cefalorraquidiano e 2) Membrana Aracnoide que separa o sangue do Líquido Cefalorraquidiano subaracnoideu. Estas estruturas têm como função a regulação estrita do transporte de células, iões e moléculas entre o sangue e o SNC ⁸.

A BHE é constituída, desde lúmen do vaso sanguíneo até ao parênquima cerebral, por uma camada de células endoteliais (CE) estreitamente justapostas, sua membrana basal (composta por moléculas de matriz extracelular nomeadamente colagénio, lamininas e heparin-sulfato proteoglicanos) e uma camada dispersa de pericitos. Esta estrutura é ainda pontualmente envolvida por astrócitos⁹ (Figura 1).

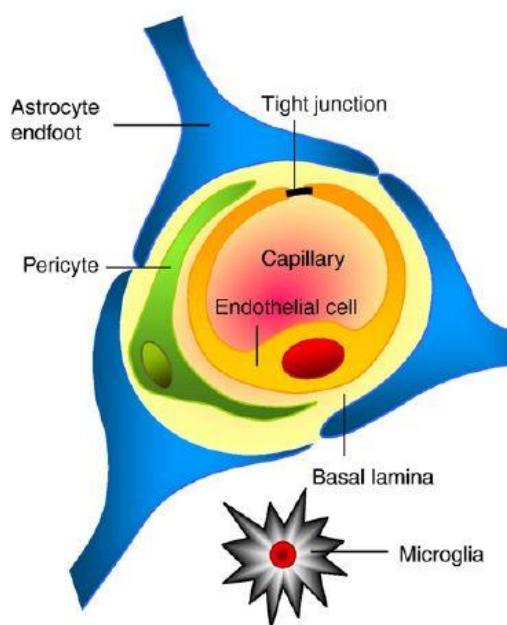


Figura 1 - Estrutura da BEH (Retirado e adaptado de: ABBOTT, N.J. et al. 2010).

As células endoteliais encontram-se interligadas entre si através de *tight-junctions* (TJ's) e *adhesion-junctions* (AJ's). As TJ's são complexos de oclusão formados entre as células endoteliais e consistem numa série de moléculas transmembranares que se ligam ao citoesqueleto e a outras junções celulares através de adaptadores citoplasmáticos. As TJ's são maioritariamente constituídas por proteínas como Claudinas e ainda por Ocludinas e Moléculas de Junção Celular (MJC) ². As AJ's são formadas por moléculas de Caderina que atravessam o espaço intercelular e se ligam ao citoplasma da célula contígua através de Cateninas alfa, beta e gamma e têm como função manter as células próximas dando apoio estrutural. Em conjunto estas junções levam à oclusão do espaço intercelular². A existência destas zonas de oclusão torna a

passagem de moléculas entre as CE, denominado transporte paracelular, praticamente inexistente limitando a transposição da BHE por parte de moléculas hidrofílicas e de grande dimensão. O transporte transcelular é, portanto, aquele ao qual estão sujeitas a maioria das moléculas ou iões que entram e saem do SNC através da BHE. Este transporte pode ser efectuado por 4 vias distintas² :

- 1) difusão transcelular passiva (apenas possível para O₂, CO₂ e pequenas moléculas lipofílicas)
- 2) transporte mediado por transportadores membranares (TMTM),
- 3) transporte mediado por recetores(TMR),
- 4) transporte mediado por adsorção(TMA) (Figura 2).

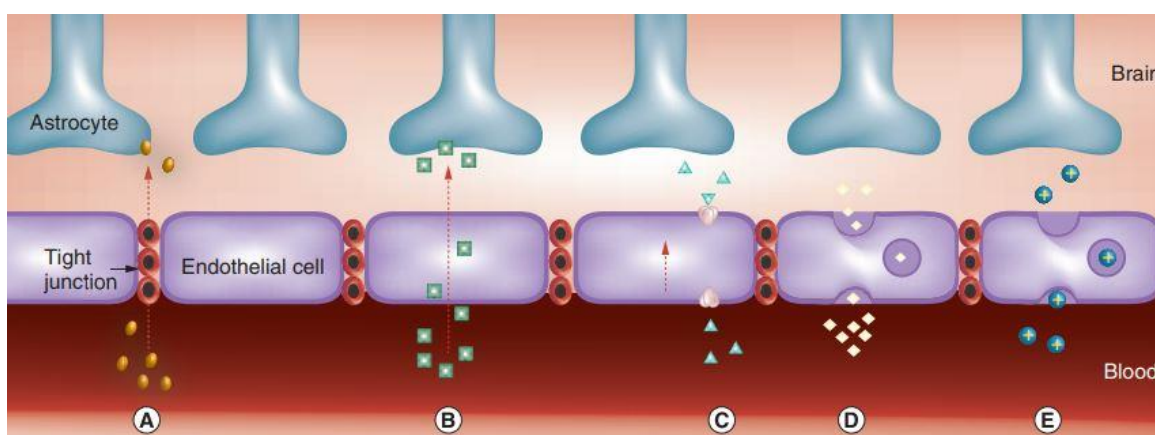


Figura 2 - Mecanismos de transporte através da BEH. A-Transporte Paracelular, B-Difusão Transcelular Passiva, C-Transporte mediado por Transportadores Membranares, D-Transporte mediado por Receptores, E-Transporte Mediado por Adsorção. (Retirado de LOUREIRO, J.A. *et al.* 2014)

Na difusão passiva através da BHE para além da dimensão da molécula e da sua solubilidade, há que ter atenção à carga da molécula. Moléculas com carga positiva parecem ter vantagem sobre moléculas com carga negativa, uma vez que a natureza catiónica daquelas promovem a interação com os constituintes da membrana basal, carregados negativamente. A extensão de ligação às proteínas plasmáticas (PP) é ainda outro fator influenciador da difusão de substâncias através da BHE uma vez que uma forte ligação às PP leva a uma menor penetração no SNC².

As CE caracterizam-se por possuírem uma série de transportadores que possibilitam o TMTM de substratos específicos necessários para a normal função do SNC. Destacam-se os transportadores de glucose (GLUT1/Slc2a1), lactato (MCT1/Slc16a1), aminoácidos (Slc7a1, LAT1/Slc7a5) e ainda transportadores iónicos (co-transportador Na⁺, K⁺ e 2Cl⁻)⁹. Existem ainda um grande número de transportadores de efluxo que promovem a saída de produtos do metabolismo cerebral e limitam a entrada de xenobióticos no SNC como é o caso da

MDR1/glicoproteína-P (gpP). A gpP é uma bomba de efluxo ATP-dependente, que usa a energia proveniente da catálise do ATP para fazer mover moléculas através de membranas. Desta forma, mesmo que um xenobiótico potencialmente neurotóxico tenha a capacidade de penetrar as CE este pode ser impedido de atingir o SNC pelos transportadores de efluxo posicionados na superfície luminal das CE que o fazem transportar de volta para a corrente sanguínea. Para além da gpP são expressos nas CE outras proteínas transportadoras que tal como a gpP estão associadas à resistência a fármacos (MRP1, MRP4 E MRP5) ⁹.

Grandes moléculas (>600 Da) como péptidos ou proteínas com papel na normal função cerebral entram no SNC de forma regulada através do TMR e do TMA. No TMR as macromoléculas a transportar são internalizadas pelas CE e libertadas no parênquima cerebral após interação entre ligandos macromoleculares e os recetores à superfície da CE que desencadeia um fenómeno endocítico. Nas CE são expressos recetores para moléculas como a insulina, transferrina, lactoferrina e ainda proteínas recetoras de lipoproteínas^{10,8,2}. No TMA é necessário um excesso de carga positiva na molécula a transportar, tornando-a catiónica, de forma a que ocorra interação entre esta e a superfície da CE. Esta interação desencadeia a endocitose e posterior libertação da molécula no parênquima cerebral ².

3. Nanotransportadores – Vetores promissores na entrega de Fármacos no SNC

Nanotransportadores (NT's) podem ser desenvolvidos com objetivo de transportar fármacos com potencial terapêutico no SNC que, pelas suas características físico-químicas, não consegue transpor a BHE. Os NT's tem a capacidade de alterar a farmacocinética do fármaco e ainda a capacidade de o direcionar para o seu alvo terapêutico, aumentando a sua eficácia¹¹.

Podemos classificar os NT's em diferentes categorias:

- NT's de constituição lipídica;
- NT's de constituição polimérica;
- NT's de constituição metálica ^{7,11}.

Nos NT's de origem lípica agrupam-se as partículas coloidais como os lipossomas e nanopartículas como as SLN (*solid-lipid nanoparticles*) e NLC (*nanostructured lipid carrier*). Os NT's de origem polimérica compreendem estruturas como as nanocápsulas e nanoesferas. Dos NT's de constituição metálica destacam-se os NT's com óxidos de ferro na sua constituição, o que lhes conferem propriedades magnéticas^{7,11}.

4. Tipos e Métodos de preparação de NT's

4.1. Lipossomas

Os lipossomas consistem numa ou várias camadas concêntricas de lípidos encapsulando um compartimento central aquoso, sendo que o fármaco de interesse pode ser incorporado nas membranas lipídicas caso seja hidrofóbico ou disperso no compartimento central aquoso, caso seja solúvel em água. São maioritariamente compostos por fosfolípidos, moléculas anfifílicas. Quando dispersos numa solução aquosa, devido à sua natureza anfipática, os fosfolípidos tem a tendência de formar membranas¹².

Os lipossomas podem ser preparados e carregados com fármacos de interesse através de 4 processos:

- 1) *Thin Layer Hydration* (TLH);
- 2) Ciclos de Solidificação-Fusão (SF);
- 3) Evaporação em Fase Reversa (EFR);
- 4) Desidratação-Reidratação de vesículas (DR)¹³.

4.1.1. *Thin Layer Hydration*

Este método consiste na dissolução dos lípidos das membranas num solvente orgânico e posterior evaporação do solvente formando-se uma camada de lípido nas paredes do frasco. Posteriormente ocorre a dispersão dessa camada de lípido num meio aquoso que contém dissolvido o fármaco a encapsular, no caso deste ter carácter hidrofílico. Esta dispersão é então submetida a um banho ultra-sons por forma a que se formem vesículas que podem ainda sofrer extrusão por forma a garantir a homogeneidade de tamanhos¹². No entanto esta técnica apresenta uma baixa eficiência de encapsulação para fármacos hidrofílicos uma vez que existe uma grande diferença no volume entre o meio aquoso externo e o meio aquoso encapsulado no lipossoma¹³. Os restantes métodos surgem como uma forma aumentar a eficiência desta técnica.

4.1.2. Ciclos de Solidificação-Fusão

A técnica de SF consiste em repetidos ciclos de congelamento e fusão de vesículas multilamelares (VML's) formadas no decurso da primeira técnica. Esta solidificação e fusão provoca uma rutura física das membranas de fosfolípidos das VML's resultando no aumento da relação soluto aquoso/lípido o que proporciona uma maior eficiência de encapsulamento de fármacos hidrofílicos. Outro mecanismo sugere que estes repetidos ciclos promovem a

fusão de pequenas vesículas originando um lipossoma de grandes dimensões, o que aumenta o volume interno de soluto aquoso¹³.

4.1.3. Evaporação em Fase Reversa

A técnica de EFR consiste na formação de uma emulsão com uma fase orgânica contendo lípidos e uma fase aquosa contendo o fármaco a encapsular, seguida de exposição a ultra-sons para formação de vesículas e posterior evaporação da fase orgânica. Esta técnica leva à obtenção de grande vesículas unilamelares com uma grande relação soluto aquoso/lípido resultando numa maior capacidade de encapsulamento de fármacos hidrofílicos¹³.

4.1.4. Desidratação-Reidratação

No processo de DR a uma solução de vesículas pré-formadas é adicionada a solução de fármaco a encapsular. Esta mistura é submetida a liofilização e posterior reidratação. A redução de forças hidrofóbicas durante o processo de liofilização resultam na perda de estabilidade das vesículas que leva à fusão destas no decorrer do processo de reidratação, obtendo-se vesículas de maior dimensão e consequentemente maior capacidade de encapsulamento do fármaco¹⁴.

Estes métodos permitem o encapsulamento passivo de fármacos por oposição do que ocorre nos métodos de encapsulamento ativo de fármacos.

4.1.5. Métodos de encapsulamento ativo

Nestes métodos de encapsulamento ativo os fármacos são direcionados para o interior de lipossomas pré formados¹⁵, como é descrito nas técnicas de encapsulação de doxorubicina (DXR) por gradiente de pH e de sulfato de amónio¹⁶. De forma breve, no primeiro caso esta técnica consiste na formação de vesículas num meio ácido e substituição do meio externo por um meio de pH superior contendo DXR. Moléculas de DXR difundem-se para o interior das vesículas, devido ao gradiente de pH, onde são protonadas, ficando aprisionadas dentro do lipossoma. A segunda técnica consiste na formação de lipossomas num meio contendo $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ (sulfato de amónio). Estes lipossomas são posteriormente colocados num meio contendo DXR de forma a que se crie um gradiente que permita a troca do ião amónio pela DXR. No interior do lipossoma a DXR precipita sob a forma de sulfato, impedindo a sua saída do lipossoma¹⁶.

4.2. *Solid Lipid Nanocarriers e Nanostructured Lipid Carriers*

As SLN são nanopartículas compostas por lípidos sólidos, emulsificantes e água. Dos vários métodos de preparação, destacam-se os seguintes pela sua larga utilização : Homogeneização de Alta Tensão de Cisalhamento , Homogeneização por Alta Pressão a Alta temperatura (HAPAT) e Homogeneização por Alta Pressão a Baixa temperatura(HAPBT)^{17,18}.

As NLC's são nanopartículas compostas por lípidos sólidos e líquidos. Apresentam uma estrutura amorfa o que previne a expulsão de fármaco durante o armazenamento sendo esta uma das vantagens em relação à estrutura cristalina das SLN's, oferecendo ainda uma maior estabilidade ao fármaco e uma maior capacidade de carga quando comparadas com as SLN's.

Os métodos de produção de SLN's podem ser aplicados à produção de NLC's¹⁹. Este tipo de NT's tem uma grande potencialidade na administração de fármacos dirigido ao SNC através da via intranasal, como será apresentado adiante^{20,21}.

4.2.1. Homogeneização de Alta tensão de Cisalhamento

Este método baseia-se na obtenção de nanopartículas lipídicas através da homogeneização de uma pré-emulsão constituída de fármaco dissolvido no lípido fundido, uma fase aquosa e surfactante. Após a homogeneização faz-se diminuir a temperatura da emulsão de forma a que o lípido solidifique e forme as SLN's.

4.2.2. Homogeneização por Alta Pressão e Alta Temperatura (HAPAT)

A técnica de HAPAT ocorre a temperaturas superiores ao ponto de fusão dos lípidos. É formada uma pré-emulsão semelhante à da técnica anterior que é igualmente sujeita a homogeneização. Esta nanoemulsão é depois sujeita a homogeneização a alta pressão. Dentro do homogeneizador de alta pressão é forçada a passagem da nanoemulsão por um estreito espaço, atingindo grandes velocidades(>1000km/h) numa pequena distância. Esta nanoemulsão é sujeita a grandes forças de cisalhamento e cavitação que reduz as partículas a dimensões submicroscópicas. Após arrefecimento e solidificação do lípido, formam-se as SLN's^{17,18}.

4.2.3. Homogeneização por Alta Pressão e Baixa Temperatura (HAPBT)

Na HAPBT o fármaco é solubilizado no lípido fundido que é rapidamente arrefecido, solidificando. O lípido sólido é depois moído/triturado de forma a obter micropartículas que são depois dispersas num meio aquoso surfactante. Esta dispersão é depois sujeita a homogeneização a alta pressão a temperatura ambiente por forma a obter SLN's^{17,18}.

4.3. Nanocápsulas e Nanoesferas

As nanocápsulas podem ser definidas como sistemas vesiculares nos quais um núcleo no estado líquido é revestido por uma camada polimérica sólida. Já as nanoesferas são nanopartículas poliméricas totalmente no estado sólido. Neste tipo de nanopartículas, os fármacos podem ser aprisionados no seu interior, adsorvidos na sua superfície polimérica ou ligados covalentemente a estas²². De uma forma geral, moléculas lipofílicas são encapsuladas em nanoesferas preparadas a partir de emulsões O/A ou em nanocápsulas contendo um óleo enquanto que as moléculas hidrofílicas podem ser encapsuladas em nanocápsulas contendo um núcleo aquoso²³. Os polímeros usados na preparação destas nanopartículas devem obedecer a uma série de critérios. Devem ser biodegradáveis ou no mínimo facilmente elimináveis de forma a que a sua repetida administração não cause a sua acumulação, não tóxicos e não imunogénicos²³. Vários métodos de produção destas nanopartículas envolvem 2 etapas sendo elas a preparação de uma nanoemulsão da solução polimérica numa fase aquosa e posterior formação das nanopartículas. Este último passo pode ser atingido por exemplo através da precipitação dos polímeros, sendo que a estratégia adotada neste último passo dá o nome ao método de produção. Abaixo estão apresentados dois exemplos destes métodos de produção envolvendo 2 passos:

4.3.1. Emulsificação-Evaporação de Solvente

Nesta técnica (Figura 3) são preparadas emulsões cuja fase orgânica contém o fármaco disperso numa solução polimérica preparada com solventes voláteis como Acetato de Etilo e cuja fase aquosa pode conter agentes estabilizantes. Após evaporação do solvente orgânico ocorre a precipitação do polímero obtendo-se nanoesferas, ficando o fármaco disperso nessa matriz polimérica. No entanto esta técnica apenas permite encapsular fármacos lipofílicos²². Os polímeros mais utilizados neste tipo de técnica são o poli(ácido láctico) (PLA), poli(ácido láctico-co-ácido glicólico) (PLGA) e policaprolactona (PCL) usando pluronic F68 como agente estabilizante. Também é possível o recurso a co-polímeros anfifílicos como o polietilenoglicol-poli(ácido láctico) (PEG-PLA), PEG-PLGA e PEG-PCL para produção de nanopartículas usando esta técnica, sendo dispensável o uso de agentes estabilizantes^{22,23}.

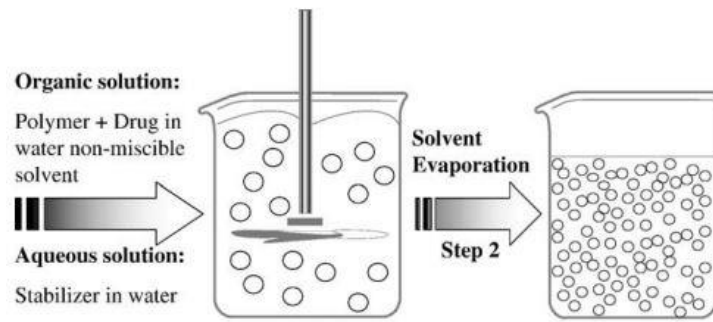


Figura 3 - Técnica Emulsificação-Evaporação de Solvente. (Retirado de: PINTO REIS, C. *et al.* 2006)

4.3.2. Emulsificação-Difusão de Solvente

Nesta técnica (Figura 4) o polímero e o fármaco são inicialmente dissolvidos num solvente orgânico parcialmente solúvel em água e saturado com água. Esta saturação é obtida com mistura das duas fases, difusão do solvente orgânico para a fase aquosa e vice-versa e posterior separação de fases, sendo que no fundo do balão estará a água saturada com o solvente orgânico e no topo o solvente orgânico (contendo o polímero e o fármaco) saturado com a água. Posteriormente esta fase orgânica saturada com água contendo o polímero e o fármaco a encapsular é emulsificada numa solução aquosa contendo um agente estabilizante, levando à difusão do solvente, que é solúvel na água, para a fase externa precipitando polímero o que leva à formação de nanoesferas. Nanocápsulas podem ser obtidas por este método, bastando adicionar um óleo à fase orgânica. No passo final, o solvente orgânico é eliminado por evaporação. Alguns dos polímeros mais utilizados no emprego desta técnica incluem PLA, PLGA, PCL e Eudragit®E^{22,23,24}.

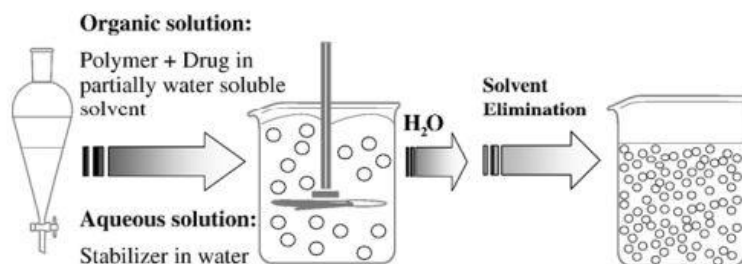


Figura 4 - Técnica Emulsificação-Difusão de Solvente. (Retirado de: PINTO REIS, C. *et al* 2006)

Para além destes métodos envolvendo 2 etapas é também possível encapsular fármacos dentro de complexos poliméricos polieletricos. Uma variedade de polímeros polieletricos têm sido usados como por exemplo poliestireno sulfonato (PSS), polietilenimina (PEI), poli(ácido acrílico) (PAA), poli(ácido metilacrílico) (PMA) e poli(alilamina) (PAH)²⁵.

4.3.3. Construção *Layer-by-Layer* (LbL)

O método LbL é um método inovador que consiste na construção de nanopartículas polielétricas através da adsorção alternada de camadas de poliacatiões e polianiões em redor de um núcleo do fármaco a encapsular. A produção destes núcleos pode ser obtida seguindo abordagens *Top-down* ou *Bottom-up*²⁶.

A abordagem *Top-down* envolve técnicas que promovem a redução do tamanho da partícula do fármaco até à escala nano como é o caso da Desintegração por Ultra-sons. Nesta técnica o fármaco em pó é disperso num meio não-solvente e submetido a ultra-sons. As bolhas geradas como resultado dos fenómenos de cavitação geram altas temperaturas e pressões que provocam rutura das partículas do fármaco dando origem a partículas menores/núcleos. Após a formação destes núcleos é adicionado um polímero de carga oposta ao núcleo do fármaco que adsorve à superfície deste, formando-se a primeira camada do revestimento polielétrico²⁵.

A abordagem *Bottom-up* é baseada na nucleação do fármaco após a sua prévia dissolução num solvente²⁶ e posterior encapsulamento polielétrico. Esta abordagem é possível recorrendo a diversas técnicas de nucleação, como o *Spray drying*. Esta técnica envolve a atomização da solução do fármaco dentro de uma câmara de secagem que se encontra a uma temperatura acima da temperatura de vaporização do solvente usado na solução. Durante o trajeto efetuado pela gotícula da solução dentro da câmara de secagem, o solvente vai sendo perdido por evaporação o que provoca a precipitação de nanocristais do fármaco que serão posteriormente utilizado como núcleos na encapsulação LbL²⁵.

4.4. Nanotransportadores Magnéticos

No contexto de utilização de NT's que melhorem a capacidade de penetração na BHE, tem vindo ser estudado nos últimos anos o uso da força magnética para aumento da capacidade de penetração no SNC através do uso de nanopartículas sensíveis a campos magnéticos as quais são denominadas Nanopartículas Magnéticas(NPM's)¹. Este efeito causado nas NPM's por um campo magnético externo é um potencial fator facilitador no *uptake* destas por parte das células cerebrais. Adicionalmente, estudos indicam que a permeabilidade da BHE aumenta em resposta a aumentos de temperatura (38–39 °C). Desta forma, o calor dissipado pelas NPM's quando expostas a um campo de baixas radiofrequências pode aumentar a permeabilidade da BHE sem perturbar outras células cerebrais. Assim, com a construção de NT's associando fármacos de interesse a estas NPM, é possível potenciar a entrega de fármacos no SNC)²⁷ (Figura 5).

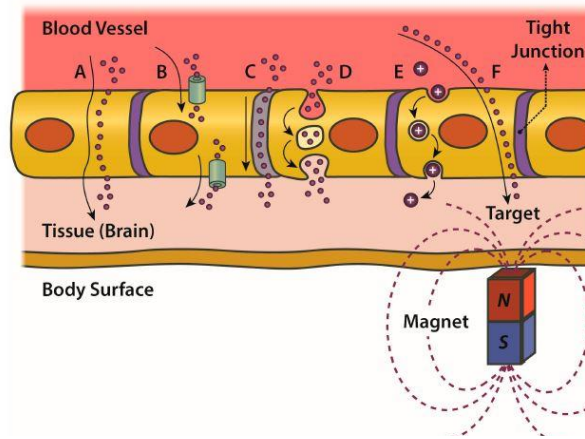


Figura 5 - F) Transposição da BEH com recurso a NMP. (Retirado de: D'AGATA, F. *et al.* 2018)

O óxido de ferro (II,III) (Fe_3O_4) e o óxido de ferro (III) (Fe_2O_3) são os dois tipos NPM's mais representativos e que têm recebido mais atenção nos campos médicos e farmacêuticos devido à sua biocompatibilidade e biodegradabilidade²⁸. Estes óxidos finamente divididos são extremamente reativos, e portanto, por forma a protegê-los e simultaneamente possibilitar a sua dispersibilidade em água e permitir posterior conjugação com fármaco e construção de NT's estes podem sofrer revestimento polimérico dando origem a nanosferas e nanocápsulas (Figura 6)

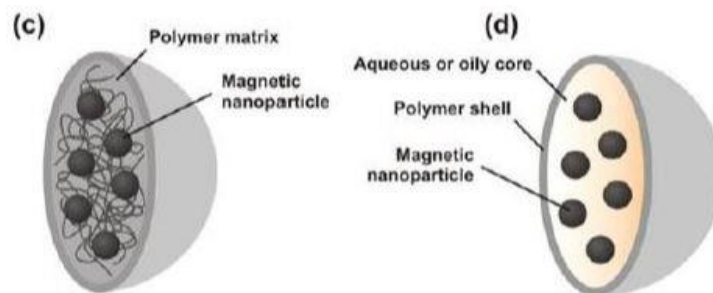


Figura 6 - c) Nanosfera contendo NMP's e d) Nanocápsula contendo NMP's. (Retirado e adaptado de: REDDY, L. H. *et al.* 2012)

ou ainda serem aprisionados dentro de lipossomas (Figura 7) com recurso às técnicas apresentadas anteriormente para cada tipo de NT²⁸.

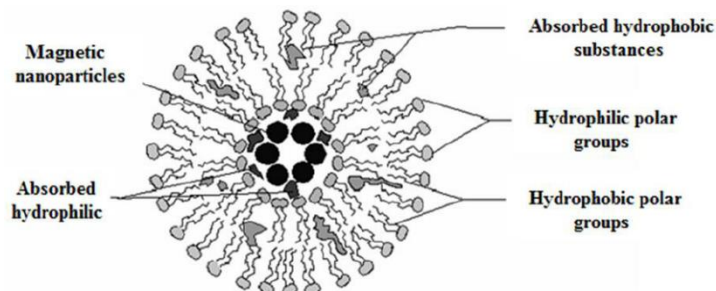


Figura 7 - Lipossoma contendo NMP's. (Retirado de: AHMAD, M. *et al.* 2013)

5. Fatores influenciadores da passagem de NT's através da BEH

5.1. Presença de Ligandos

Um vasto número de ligandos têm sido conjugados com NT's de forma a potenciar a sua passagem através da BEH. Estes podem ser divididos em 4 categorias:

- 1) Ligandos que permitem a adsorção de proteínas plasmáticas que interagem com recetores ou transportadores da BEH;
- 2) Ligandos que tem interação direta com recetores ou transportadores da BEH;
- 3) Ligandos que reduzem a hidrofília da nanopartícula;
- 4) Ligandos que aumentam o tempo de circulação sanguínea.

Na primeira categoria inclui-se o *Tween 80* que tem a capacidade de adsorver apolipoproteínas E e/ou A-I. Estas lipoproteínas interagem com o seu recetor à superfície das CE da BEH promovendo a passagem da lipoproteína através da BEH através do mecanismo de TMR apresentado anteriormente. Na segunda categoria incluem-se moléculas como a transferrina, ou ligandos com afinidade para os recetores de insulina ou transportadores de glucose. A terceira categoria refere-se ao revestimento de NT's com moléculas anfífilas que facilitem o *uptake* por parte das CE. Na última categoria inclui-se o revestimento de NT's com PEG. Quando nanopartículas entram na circulação ocorre uma rápida adsorção de proteínas plasmáticas à sua superfície, formando um revestimento proteico denominado *protein corona*. Este fenómeno potencia a agregação das nanopartículas resultando numa maior clearance por parte do sistema reticuloendotelial e conseqüente menor tempo de circulação plasmática. O revestimento de NT's com PEG impede a formação da *protein corona* resultando num maior tempo de circulação no sangue destes transportadores¹⁰.

5.2. Dimensão e Carga

Como seria esperado, a dimensão dos NT's e a sua capacidade de penetrar a BEH tem uma relação inversa. Apesar de partículas com carga positiva terem uma maior afinidade para com a BEH², NT's neutros ou zwitterionicos apresentam um maior tempo de circulação sanguínea comparativamente com NT's de carga positiva ou negativa¹⁰.

5.3. Potencial Zeta

O potencial zeta pode ser definido como a carga superficial das partículas e é um indicador particular da estabilidade de dispersões. Valores elevados de potencial zeta traduzem-se numa forte repulsão entre as partículas impedindo fenómenos como a agregação, sedimentação e floculação. No entanto o potencial zeta parece influencia a capacidade de NT's

transpor a BEH uma vez que elevados valores de potencial zeta (e carga positiva) mostraram ter efeitos tóxicos para a BEH. Assim grande parte das formulações de NT's para entrega de fármacos no cérebro apresentam um moderado potencial zeta (entre -15 e -1 mV) ou um elevado potencial zeta negativo (entre -45 e -15 mV)¹⁰.

6. Vias de Administração Alternativas - Via Intranasal

Historicamente a via nasal tem bastante utilizada para administração sistêmica de fármacos, mas ganha agora uma nova importância no contexto da entrega de fármacos no SNC devido ao seu potencial de possibilitar a entrada de fármacos de forma rápida e não-invasiva diretamente no cérebro, fazendo *bypass* à BEH²⁹. Existem duas estruturas fundamentais para que um fármaco possa atingir diretamente o SNC através da administração nasal: o Nervo Olfatório e o Nervo Trigêmeo³⁰. No entanto existem algumas desvantagens no uso desta via de administração uma vez que qualquer substância está sujeita a mecanismos de defesa como a alta *clearance* mucociliar que reduz o tempo de estadia na cavidade nasal, a degradação enzimática e a necessidade de transpor barreiras físicas⁴, uma vez que pelo menos 3 passos sequenciais de transporte são necessários para que uma substância se difunda no SNC após administração intranasal:

1) Transporte através das barreiras epiteliais (olfatórias ou respiratórias);

2) Transporte desde a mucosa nasal até aos locais de entrada dos nervos olfatórios e trigêmeo no cérebro;

3) Difusão pelo SNC a partir destes locais de entrada³¹.

Desta forma, apesar desta via possibilitar a entrada direta no SNC não deixa de ser indispensável o uso de estratégias que permitam ultrapassar as barreiras e mecanismos de defesa inerentes a esta via. Assim, mais uma vez, a incorporação de fármaco em NT's revela-se uma estratégia promissora na entrega de fármacos no SNC através da via intranasal.

7. Estudos *In-Vivo* com formulações de NT's

Dutta *et al.* conduziram um estudo que tinha por objetivo principal avaliar a capacidade de entrega de fármacos hidrofílicos no cérebro por parte de lipossomas obtidos com uma mistura de ácidos-gordos por eles desenvolvida. Além disso, foi comparada a eficiência dos lipossomas criados com esta mistura de lípidos (MGF) e de lipossomas à base de lecitina de soja (SYF). Como modelo de fármaco hidrofílico foi usada a zidovudina (AZT). A AZT é um fármaco anti-retroviral altamente solúvel em água (25mg/ml a 25°C) integrante da terapia

combinada HAART (*Highly Active Antiretroviral Treatment*) usada tratamento do HIV. O facto deste fármaco ser hidrofílico torna-o inapto a transpor a BEH, resultando em concentrações insuficientes de AZT no cérebro para que tenha efeito terapêutico. Por tentativa e erro, foram criados vários lípidos usando misturas de três ácidos gordos. A melhor combinação obtida (ácido esteárico: ácido oleico: ácido palmítico=8.08:4.13:1) foi selecionada para a construção de lipossomas. Os dois tipos de lipossomas encapsulando a AZT foram preparados com recurso à técnica THL acima apresentada e posteriormente liofilizados. Foram radiomarcados com Tecnécio-99m (^{99m}Tc) os dois tipos de lipossomas carregados com o fármaco (MGF e SYF) e a AZT em estado livre. Foram divididos ratos *Sprague-Dawley* em 3 grupos e foi-lhes administrado por via intravenosa MGF marcados com ^{99m}Tc , SYF marcados com ^{99m}Tc e AZT marcada com ^{99m}Tc em cada grupo respetivamente. Imagens de cintigrama revelaram que MGF e SYF ultrapassaram a BEH e alcançaram o cérebro com sucesso ao contrário do que ocorreu com os animais administrados com AZT livre em que foram registados sinais muito fracos o que indica uma fraca permeação pela BEH (Figura 8).

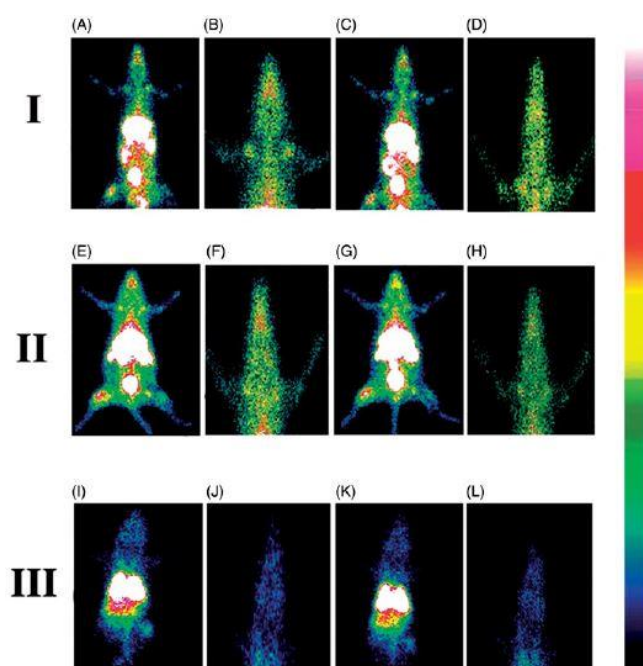


Figura 8 - Imagens de cintigrafia após injeção de MGF/SYF/AZT radiomarcados. I) Ratos administrados com MGF, II) Ratos administrados com SYF, III) Ratos administrados com AZT. A)B)E)F)I) e J) são imagens obtidas 1h após administração. C)D)G)H)K) e L) são imagens obtidas 5h após administração. B)D)F)H)J) e L) são imagens ampliadas da cabeça. (Retirado de: DUTTA, L. *et al.* 2018).

Comparando com os valores de *uptake* de AZT pelo cérebro nos animais administrados com AZT na forma livre ao fim de 1 e 5 horas concluiu-se que ao fim de 1 hora os valores de AZT eram 18x e 19x superiores para animais administrados com MGF e SYF respetivamente e ao fim de 5 horas os valores de AZT eram 36x e 23x superiores para animais administrados

com MGF e SYF respetivamente. Para além disto, no decorrer do estudo (24h), os níveis de AZT no cérebro foram sempre detetáveis no caso da administração de MGF e SYF enquanto nos animais administrados de AZT na forma livre os níveis deixaram de ser detectáveis ao fim de 10 horas. Dutta *et al.* concluíram então que ambas as formulações de lipossomas tinham a capacidade de entregar AZT no cérebro. No entanto a formulação MGF apresentou um melhor perfil farmacocinético no que toca à libertação sustentada do fármaco, tempo prolongado de circulação no sangue e maior tempo de estadia no cérebro em comparação com a formulação SYF³.

Jose *et al.* desenvolveram um estudo que se propunha a investigar a possibilidade de direcionamento e entrega no cérebro de SLN's transportando resveratrol. O resveratrol é um polifenol naturalmente presente na dieta que exhibe propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias, cardioprotetoras e anti-tumorais. No entanto este fármaco tem uma meia-vida no organismo de apenas 8-14 min. Estudos em animais e humanos revelaram uma fraca biodisponibilidade que não permite a manutenção de concentrações plasmáticas consistentes com a sua actividade anti-tumoral. Foram produzidas SLN's com a técnica de emulsificação-evaporação de solvente descrita anteriormente para preparação de nanopartículas poliméricas. Resumidamente foram dissolvidos o resveratrol e o *Compritol 888 ATO*[®] (behenato de glicerol) em etanol e clorofórmio respetivamente e posteriormente misturados. Esta solução orgânica foi dispersa num meio aquoso contendo *Tween 80* (surfactante). Após homogeneização para formação de uma nanoemulsão esta foi sujeita a ultra-sons e agitada durante a noite para remoção da fase orgânica, precipitando as SLN's que posteriormente sofreram liofilização. Foram divididos 12 ratos *Winstar* em 2 grupos, sendo que num grupo seria administrado uma suspensão de SLN contendo resveratrol e no outro grupo seria administrado uma suspensão de resveratrol no estado livre. Após 90 min desta administração intraperitoneal os ratos foram sacrificados e o cérebro e outros órgãos recolhidos, homogeneizados e centrifugados para quantificação de resveratrol por HPLC sendo que os resultados exprimiam a quantidade de resveratrol por grama de tecido. A maior concentração de resveratrol foi encontrada no cérebro no grupo administrado com as SLN (17.28 ± 0.6344 µg/g). No grupo administrado com resveratrol no estado livre a maior concentração obtida no cérebro foi de apenas 3.45 ± 0.3961 µg/g. Quando administrado com as SLN, o resveratrol mostrou acumular-se no cérebro 6x mais comparando com a administração na sua forma livre. Tal pode dever-se ao facto do *Tween 80*, incluído no revestimento da formulação, reduzir o *uptake* das SLN por parte do fígado e órgãos do sistema reticuloendotelial. Simultaneamente o *Tween 80* tem a capacidade de adsorver lipoproteínas à sua superfície o que permite ativar

os recetores de lipoproteínas presentes na superfície das CE, promovendo o transporte através da BEH baseado do mecanismo de TMR descrito anteriormente³².

Hernando *et al.* levaram a cabo uma experiência que tinha como objetivo avaliar o potencial terapêutico na doença de Parkinson do GDNF (*Glial cell-derived Neurotrophic Factor*) incluído numa formulação para administração intranasal de NLC's revestidos por quitosano adsorvendo à sua superfície o TAT (*Transactivator of Transcription*), um péptido com funções de penetração celular. A doença de Parkinson é patologicamente marcada pela perda de neurónios dopaminérgicos da *substancia nigra* seguida por uma perda de dopamina. O GDNF é um fator proteico com propriedades neuroprotetoras e neuroregenerativas de grande importância para a sobrevivência de neurónios dopaminérgicos e motores. No entanto a sua rápida degradação e a sua impossibilidade de transpor a BEH devido à sua estrutura e peso molecular tornam necessária a procura de alternativas que permitam o *bypass* à BEH. As NLC's foram preparadas pelo método de Fusão-Emulsificação semelhante aos métodos de produção de SLN's e NLC's apresentados anteriormente. Resumidamente foi fundida a mistura dos lípidos sólidos e líquidos (*Precirol ATO[®]5* e *Mygliol[®]*) com o GDNF. Após este passo foi adicionada uma solução aquosa contendo *Tween 80* e *Polaxamer 188* à mesma temperatura da mistura anterior e ocorreu homogeneização das duas fases. A emulsão resultante foi mantida sob agitação durante 15 min a temperatura ambiente e posteriormente arrefecida a 4-8°C de forma a ocorrer a solidificação das NLC's. Antes do processo de revestimento com o quitosano, o TAT foi covalentemente ligado a este polímero através de um método de activação de superfície. Após este processo, o revestimento quitosano-TAT foi aplicado às NLC's através da dispersão destas na solução de quitosano-TAT previamente preparada. Foram utilizados 53 ratos dos quais 5, que compunham o controlo negativo, foram tratados com uma solução salina. Os restantes 48 foram tratados com a neurotoxina 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP), de forma a simular os efeitos provocados pela Parkinson e assim obter um modelo animal dessa doença, e divididos de forma a que pudessem ser testadas diferentes formulações. Foram testadas formulações administradas pela via intranasal de GDNF, NLC-quitosano vazias, GDNF-NLC-quitosano e a formulação em estudo GDNF-NLC-quitosano-TAT. Os autores concluíram que a formulação em estudo levou a uma melhoria considerável da capacidade motora dos animais, que tinha sido afetada devido ao MPTP. Nos restantes grupos que tinham sido sujeitos a outras formulações a melhoria da capacidade motora revelou-se estatisticamente irrelevante. Adicionalmente a avaliação histológica confirmou que a administração do MPTP está diretamente ligada à degeneração dos neurónios dopaminérgicos que se traduz por uma baixa densidade de estruturas de tirosina hidroxilase

no *striatum* (ST) e na *substantia nigra* (SN). Os animais administrados com formulação em estudo foram os únicos a verificar a um aumento destas estruturas na ST e SN, reforçando o melhoramento da capacidade de direcionamento para o cérebro alcançado pela inclusão do GDNF neste transportador lipídico quando revestido com quitosano e TAT. Analisando estes resultados, os autores concluíram que a administração in vivo da formulação em estudo aumentou a entrega no cérebro de GDNF pela via nasal-cerebral devido à presença do TAT, péptido com capacidade de penetração celular³³.

Um estudo recente, conduzido por Li *et al.*, avaliou a capacidade de melhoramento da solubilidade e eficácia terapêutica no tratamento de gliomas do fármaco *shikonin* (SHK) com recurso a nanopartículas poliméricas compostas por polietilenoglicol (PEG)-poli(ácido láctico-co-ácido glicólico)(PLGA) modificadas à superfície com lactoferrina (Lf). A SHK é uma naftoquinona retirada da raiz da *Lithospermum erythrorhizon*. Estudos indicam que a SHK promove a apoptose de células tumorais e reduz a proliferação, metástases e inflamação em certas linhas de células oncológicas, especialmente nas células de glioma. No entanto a sua fraca solubilidade aquosa, curto tempo de circulação plasmática e baixa biodisponibilidade limitam a sua actividade anti-tumoral. Adicionalmente, a presença da BEH reduz a sua distribuição no cérebro. O PLGA é um dos polímeros mais largamente utilizados e o PEG ao ser conjugado na superfície da nanopartícula possibilita a adsorção de moléculas de interesse. A conjugação destes 2 polímeros confere um aumento do tempo de circulação da nanopartícula, uma maior solubilidade aquosa e inibe a agregação e imunogenicidade. A construção de nanopartículas com moléculas de Lf à superfície possibilita a ligação destas ao recetor de Lf, presente na superfície das CE, o que promove o seu transporte através da BEH através do mecanismo de TMR. Adicionalmente, os recetores de Lf estão também presentes na superfície das células de glioma. As nanopartículas de PEG-PLGA-SHK foram produzidas através do método de Emulsificação-Evaporação de Solvente apresentado anteriormente. Posteriormente ocorreu a conjugação destas nanopartículas com a Lf. Neste processo uma solução de Lf previamente tiolada é adicionada às nanopartículas e agitada de forma que ocorra a ligação destas ao PEG. Para os testes in vivo foram divididos ratos *Sprague Dawley* por 3 grupos. A estes grupos seriam administradas formulações de SHK livre, nanopartículas de PEG-PGLA-SHK e nanopartículas de Lf-PEG-PLGA-SHK respetivamente e posteriormente analisados os níveis de SHK no plasma e no cérebro por HPLC. Os tecidos cerebrais foram previamente homogeneizados e centrifugados sendo que a amostra consistia no sobrenadante obtido. As formulações de nanopartículas de PEG-PGLA-SHK e Lf-PEG-PLGA-SHK revelaram aumento no tempo de semi-vida de SHK no plasma de 1.64x e 1.73x relativamente à

formulação de fármaco no estado livre. Adicionalmente houve um aumento da $AUC_{(0 \rightarrow t)}$ de 1.55x e 1.79x respectivamente relativamente à formulação de SHK livre. Estes aumentos podem ser resultado da maior solubilidade aquosa e proteção perante o sistema reticuloendotelial proporcionados pela presença de PEG nas formulações. Quanto à concentração de SHK no cérebro, ao fim de 30 min após a administração intravenosa os níveis de SHK eram mais elevados nos animais administrados com a formulação de nanopartículas de Lf-PEG-PLGA-SHK (0.558 μ g/g) do que nas formulações de SHK livre e PEG-PGLA-SHK (0.179 μ g/g e 0.101 μ g/g respetivamente). Ao fim de 2 horas a diferença era ainda mais considerável sendo que nos animais administrados com a formulação de nanopartículas de Lf-PEG-PLGA-SHK a concentração era de 0.411 μ g/g enquanto nos animais administrados com o fármaco livre e PEG-PGLA-SHK as concentrações eram respetivamente 0.076 μ g/g e 0.093 μ g/g. Os resultados sugerem que que a Lf tem a capacidade de promover o transporte da nanopartícula, e consequentemente do fármaco, através da BEH. Assim os autores concluíram que a conjugação de Lf com nanopartículas de PEG-PLGA tem potencial enquanto sistema de entrega no cérebro de SHK, para além de melhorar a sua solubilidade e biodisponibilidade³⁴.

Zhao *et al.* realizaram um estudo com o objetivo de avaliar a eficácia na entrega de paclitaxel no cérebro com recurso a uma formulação de lipossomas magnéticos. Os lipossomas foram construídos através da técnica de THL apresentada anteriormente, sendo que neste caso o paclitaxel foi disperso na fase orgânica juntamente com os restantes constituintes. Resumidamente foram dissolvidos em clorofórmio o paclitaxel, o *octadecyl-quatemized carboxymethyl chitosan*(OQCMC), Fe_3O_4 ferrofluido e colesterol. Após mistura, o clorofórmio foi evaporado num evaporador rotativo formando-se uma fina camada sólida no fundo o frasco. Após adição de água a camada foi sujeita a ultra-sons formando-se os lipossomas (Figura 9).

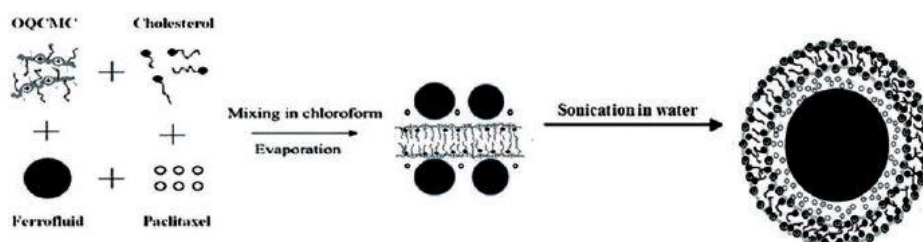


Figura 9 - Método de preparação dos Lipossomas Magnéticos através da técnica de THL. (Retirado de: ZHAO, M. *et al.* 2012).

Ratos *Sprague Dawley* foram divididos em 4 grupos sendo que a 3 desses grupos foram administradas formulações intravenosas de lipossomas magnéticos contendo paclitaxel,

lipossomas não-magnéticos contendo paclitaxel e paclitaxel no estado livre, a cada grupo respetivamente. Os animais administrados com a solução de lipossomas magnéticos foram submetidos a um campo magnético de 0.5T provocado por um íman colocado sobre as suas cabeças durante 1 hora após administração. Os animais foram sacrificados após 1, 4, 8 e 16 horas e os cérebros retirados, homogeneizados e centrifugados para análise de paclitaxel por HPLC (Figura 10). Nos animais administrados com paclitaxel na forma livre, 4 horas após administração os níveis do fármaco no tecido cerebral eram de $0.16 \pm 0.04 \mu\text{g/g}$. Esses valores diminuíram para $0.06 \pm 0.03 \mu\text{g/g}$ ao fim de 8 horas e tornaram-se indetectáveis ao fim de 16 horas. Na administração com a formulação de lipossomas não-magnéticos os valores às 4, 8 e 16h foram respetivamente $0.37 \pm 0.04 \mu\text{g/g}$, $0.26 \pm 0.05 \mu\text{g/g}$ e $0.07 \pm 0.04 \mu\text{g/g}$. Nos animais administrados com lipossomas magnéticos, os níveis de paclitaxel às 4, 8 e 16h foram respetivamente $0.82 \pm 0.06 \mu\text{g/g}$, $0.77 \pm 0.08 \mu\text{g/g}$ e $0.38 \pm 0.05 \mu\text{g/g}$. O teor de paclitaxel no cérebro dos animais do grupo administrado com os lipossomas magnéticos era 2x a 5x superior ao teor encontrado nos animais sujeitos à formulação de lipossomas não-magnéticos e 5x a 15x superior nos animais injetados com a formulação de paclitaxel na forma livre.

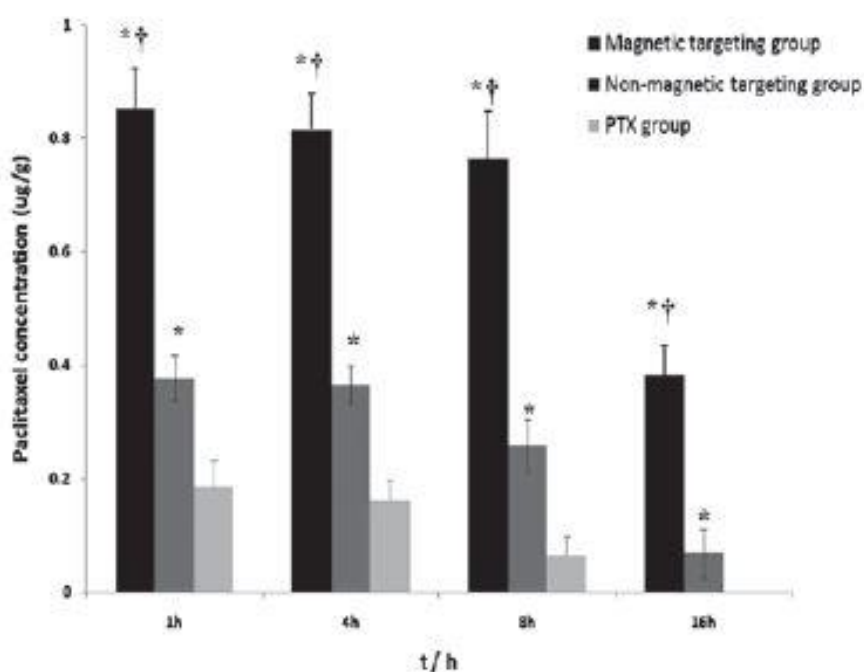


Figura 10 - Níveis de Paclitaxel no cérebro. (Retirado de: ZHAO, M. *et al.* 2012)

Os autores concluíram que este tudo demonstra que estes nanotransportadores magnéticos são capazes de entregar fármacos no cérebro de uma forma notável³⁵.

8. Conclusão

Devido às características da BEH, torna-se difícil o alcance do cérebro por parte de fármacos, o que resulta na limitação da sua ação terapêutica nesse local. O uso de nanopartículas e nanotransportadores assume-se como uma estratégia promissora de entrega substâncias usadas tanto no diagnóstico como na terapêutica. Estes têm a capacidade não só de alterar as características farmacocinéticas da substância que transportam, aumentando o seu tempo de circulação, mas também de a direcionar para alvos específicos através da sua funcionalização com moléculas que cumpram esse efeito resultando num maior *uptake* por parte das células/órgãos alvo.

Um grande número de técnicas está disponível para a preparação dos diferentes tipos de NT's, sendo que nesta revisão bibliográfica foram apresentadas apenas parte delas. As diferentes técnicas permitem a incorporação de fármacos de interesse nos NT's consoante o tipo de solubilidade que aqueles apresentem. Para além das características de cada tipo de NT é possível modelar algumas características que potenciem a sua função como por exemplo a conjugação com ligandos, tamanho, carga ou potencial zeta.

Para além da administração parentérica a via intranasal apresenta potencial na entrega de fármacos no SNC uma vez que esta via não está sujeita à BEH.

Vários estudos pré-clínicos *in vivo*, tais como os apresentados anteriormente, demonstram claramente um padrão de maior capacidade de ultrapassar a BHE e maior eficácia terapêutica de fármacos incorporados em NT's quando comparados com a sua administração na sua forma livre. Apesar de se revelar uma estratégia promissora, ainda não há registo fármacos integrados em NT's para entrega no SNC que tenham atingido a Fase 3 (ensaios clínicos) de desenvolvimento do medicamento pelo que são necessários mais estudos na área.

9. Referências Bibliográficas

1. D'AGATA, F., RUFFINATTI, F. A., BOSCHI, S., STURA, I., RAINERO, I., ABOLLINO, O., CAVALLI, R. and GUIOT, C. - **Magnetic nanoparticles in the central nervous system: Targeting principles, applications and safety issues.** *Molecules* 23, (2018) 1–25.
2. ABBOTT, N. J., PATABENDIGE, A. A. K., DOLMAN, D. E. M., YUSOF, S. R. and BEGLEY, D. J. - **Structure and function of the blood-brain barrier.** *Neurobiol. Dis.* 37, (2010) 13–25.
3. DUTTA, L., MUKHERJEE, B., CHAKRABORTY, T., DAS, M. K., MONDAL, L., BHATTACHARYA, S., GAONKAR, R. H. and DEBNATH, M. C. - **Lipid-based nanocarrier efficiently delivers highly water soluble drug across the blood–brain barrier into brain.** *Drug Deliv.* 25, (2018) 504–516.
4. POUPOT, R., BERGOZZA, D. and FRUCHON, S. - **Nanoparticle-based strategies to treat neuro-inflammation.** *Materials (Basel).* 11, (2018).
5. KESSELHEIM, A. S., HWANG, T. J. and FRANKLIN, J. M. - **Two decades of new drug development for central nervous system disorders.** *Nat. Rev. Drug Discov.* 14, (2015) 815–816.
6. WAGNER, V., DULLAART, A., BOCK, A. K. and ZWECK, A. - **The emerging nanomedicine landscape.** *Nat. Biotechnol.* 24, (2006) 1211–1217.
7. SRIKANTH, M. and KESSLER, J. A. **Nanotechnology - Novel therapeutics for CNS disorders.** *Nat. Rev. Neurol.* 8, (2012) 307–318.
8. SERLIN, Y., SHELEF, I., KNYAZER, B. and FRIEDMAN, A. - **Anatomy and Physiology of the Blood-Brain Barrier.** *Semin. Cell Dev. Biol.* 38, (2015) 2–6.
9. DANEMAN, R. - **The blood-brain barrier in health and disease.** *Ann. Neurol.* 72, (2012) 648–672.
10. SARAIVA, C., PRAÇA, C., FERREIRA, R., SANTOS, T., FERREIRA, L. and BERNARDINO, L. - **Nanoparticle-mediated brain drug delivery: Overcoming blood-brain barrier to treat neurodegenerative diseases.** *J. Control. Release* 235, (2016) 34–47.
11. CUPAIOLI, F. A., ZUCCA, F. A., BORASCHI, D. and ZECCA, L. - **Engineered nanoparticles. How brain friendly is this new guest?** *Prog. Neurobiol.* 119–120, (2014) 20–38.
12. BOZZUTO, G. and MOLINARI, A. - **Liposomes as nanomedical devices.** *Int. J. Nanomedicine* 10, (2015) 975–999.
13. ELOY, J. O., CLARO DE SOUZA, M., PETRILLI, R., BARCELLOS, J. P. A., LEE, R. J. and MARCHETTI,

- J. M. - **Liposomes as carriers of hydrophilic small molecule drugs: Strategies to enhance encapsulation and delivery.** *Colloids Surfaces B Biointerfaces* 123, (2014) 345–363.
14. KIRBY, C. and GREGORIADIS, G. - **Dehydration-rehydration vesicles: A simple method for high yield drug entrapment in liposomes.** *Bio/Technology* 2, (1984) 979–984.
 15. GUBERNATOR, J. - **Active methods of drug loading into liposomes: recent strategies for stable drug entrapment and increased in vivo activity.** (2011) 565–580.
 16. FRITZE, A., HENS, F., KIMPFLER, A., SCHUBERT, R. and PESCHKA-SÜSS, R. - **Remote loading of doxorubicin into liposomes driven by a transmembrane phosphate gradient.** *Biochim. Biophys. Acta - Biomembr.* 1758, (2006) 1633–1640.
 17. MEHNERT, W. and MÄDER, K. - **Solid lipid nanoparticles: Production, characterization and applications.** *Adv. Drug Deliv. Rev.* 64, (2012) 83–101.
 18. PATEL, M., SOUTO, E. B. and SINGH, K. K. - **Advances in brain drug targeting and delivery: limitations and challenges of solid lipid nanoparticles.** *Expert Opin. Drug Deliv.* 10, (2013) 889–905.
 19. LI, Q., CAI, T., HUANG, Y., XIA, X., COLE, S. and CAI, Y. - **A Review of the Structure, Preparation, and Application of NLCs, PNPs, and PLNs.** *Nanomaterials* 7, (2017) 122.
 20. YOUSSEF, N. A. H. A., KASSEM, A. A., FARID, R. M., ISMAIL, F. A., EL-MASSIK, M. A. E. and BORAIE, N. A. - **A novel nasal almotriptan loaded solid lipid nanoparticles in mucoadhesive in situ gel formulation for brain targeting: Preparation, characterization and in vivo evaluation.** *Int. J. Pharm.* 548, (2018) 609–624.
 21. ALAM, M. I., BABOOTA, S., AHUJA, A., ALI, M., ALI, J. and SAHNI, J. K. - **Intranasal infusion of nanostructured lipid carriers (NLC) containing CNS acting drug and estimation in brain and blood.** *Drug Deliv.* 20, (2013) 247–251.
 22. PINTO REIS, C., NEUFELD, R. J., RIBEIRO, A. J. and VEIGA, F. - **Nanoencapsulation I. Methods for preparation of drug-loaded polymeric nanoparticles.** *Nanomedicine Nanotechnology, Biol. Med.* 2, (2006) 8–21.
 23. VAUTHIER, C. and BOUCHEMAL, K. - **Methods for the Preparation and Manufacture of Polymeric Nanoparticles.** *Pharm. Res.* 26, (2009) 1025–1058.
 24. MORA-HUERTAS, C. E., FESSI, H. and ELAISSARI, A. - **Polymer-based nanocapsules for drug delivery.** *Int. J. Pharm.* 385, (2010) 113–142.

25. SANTOS, A. C., CALDAS, M., PATTEKARI, P., FONTES RIBEIRO, C., RIBEIRO, A. J., LVOV, Y. and VEIGA, F. - **Layer-by-Layer coated drug-core nanoparticles as versatile delivery platforms. Design and Development of New Nanocarriers** (2018). doi:10.1016/B978-0-12-813627-0.00016-8.
26. SANTOS, A. C., PATTEKARI, P., JESUS, S., VEIGA, F., LVOV, Y. and RIBEIRO, A. J. - **Sonication-Assisted Layer-by-Layer Assembly for Low Solubility Drug Nanoformulation.** *ACS Appl. Mater. Interfaces* 7, (2015) 11972–11983.
27. BUSQUETS, M., ESPARGARÓ, A., SABATÉ, R. and ESTELRICH, J. - **Magnetic Nanoparticles Cross the Blood-Brain Barrier: When Physics Rises to a Challenge.** *Nanomaterials* 5, (2015) 2231–2248.
28. REDDY, L. H., ARIAS, J. L., NICOLAS, J. and COUVREUR, P. - **Magnetic nanoparticles: Design and characterization, toxicity and biocompatibility, pharmaceutical and biomedical applications.** *Chem. Rev.* 112, (2012) 5818–5878.
29. KHAN, A. R., LIU, M., KHAN, M. W. and ZHAI, G. - **Progress in brain targeting drug delivery system by nasal route.** *J. Control. Release* 268, (2017) 364–389.
30. DHURIA, S. V., HANSON, L. R. and FREY, W. H. - **Intranasal delivery to the central nervous system: Mechanisms and experimental considerations.** *Journal of Pharmaceutical Sciences* (2010) doi:10.1002/jps.21924.
31. LOCHHEAD, J. J. and THORNE, R. G. - **Intranasal delivery of biologics to the central nervous system.** *Adv. Drug Deliv. Rev.* 64, (2012) 614–628.
32. JOSE, S., ANJU, S. S., CINU, T. A., ALEYKUTTY, N. A., THOMAS, S. and SOUTO, E. B. - **In vivo pharmacokinetics and biodistribution of resveratrol-loaded solid lipid nanoparticles for brain delivery.** *Int. J. Pharm.* 474, (2014) 6–13.
33. HERNANDO, S., HERRAN, E., FIGUEIRO-SILVA, J., PEDRAZ, J. L., IGARTUA, M., CARRO, E. and HERNANDEZ, R. M. - **Intranasal Administration of TAT-Conjugated Lipid Nanocarriers Loading GDNF for Parkinson's Disease.** *Mol. Neurobiol.* (2017) 1–11 doi:10.1007/s12035-017-0728-7.
34. LI, H., TONG, Y., BAI, L., YE, L., ZHONG, L., DUAN, X. and ZHU, Y. - **Lactoferrin functionalized PEG-PLGA nanoparticles of shikonin for brain targeting therapy of glioma.** *Int. J. Biol. Macromol.* 107, (2018) 204–211.
35. ZHAO, M., CHANG, J., FU, X., LIANG, C., LIANG, S., YAN, R. and LI, A. - **Nano-sized cationic polymeric magnetic liposomes significantly improves drug delivery to the brain in rats.** *J. Drug Target.* 20, (2012) 416–421.

Capítulo II

Relatório de Estágio Curricular Indústria Farmacêutica

Resumo

No âmbito do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra é necessária a realização de um estágio em Farmácia Comunitária e, facultativamente, noutra área de ação do farmacêutico como a Indústria Farmacêutica.

Nestes relatórios apresento a minha experiência do decorrer dos estágios, como atividades e tarefas realizadas, assim como considerações pessoais sobre os locais de estágio e dificuldades encontradas através de uma análise SWOT.

Palavras-chave: Indústria Farmacêutica, Estágio Curricular, Produção, Análise SWOT.

Abstract

Regarding the conclusion of the Masters Degree in Pharmaceutical Sciences of the University of Coimbra it is required an internship period at Community Pharmacy and optionally an internship in another area such as Pharmaceutical Industry. In these reports i will present my experience, such as activities and tasks performed, as well as my personal considerations about the internship sites and obstacles found through a SWOT analysis.

Key-words: Pharmaceutical Industry, internship; manufacturing, SWOT analysis.

Lista de Abreviaturas

CIPP - Controlo Integrado de Pesagens de Produção

CQ - Controlo de Qualidade

DAG - Desenvolvimento Analítico e Galénico

FFUC - Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

GGQ - Garantia e Gestão de Qualidade

IPC - Controlo Durante o Processo

LCQ - Laboratório de Controlo de Qualidade

MICF - Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

PSA - Produto Semi-Acabado

QP&C - Qualidade de Produto e *Compliance*

RF - Registo de Fabrico

1. Introdução

O Farmacêutico, durante a sua formação, adquire competências que lhe permitem exercer a sua atividade em diversas áreas da saúde e do medicamento. No âmbito da conclusão do MICF da Universidade de Coimbra é necessária a realização de um estágio curricular. Para além do estágio em Farmácia Comunitária é possível a realização de um estágio curricular noutras áreas como Indústria Farmacêutica ou Farmácia Hospitalar. Atendendo ao meu interesse pela área da Indústria e da Tecnologia Farmacêutica, após candidatura, tive oportunidade de estagiar na Bluepharma, Indústria Farmacêutica, S.A. no setor da Fabricação, dirigido pelo Dr. João Pancas.

2. A Empresa

A Bluepharma é uma empresa Farmacêutica com sede em Coimbra, Portugal que deu início à sua actividade em 2001 e que desenvolve a sua atividade nas seguintes áreas:

- Produção de medicamentos (próprios e para terceiros),
- Investigação, desenvolvimento e registo de medicamentos,
- Comercialização de medicamentos genéricos¹.

3. Análise SWOT

Pontos Fortes Contacto direto com os processos de fabricação; Seleção dos candidatos a estágio através de entrevista; Sessões de formação.	Pontos Fracos Ausência de acesso a computador de trabalho; Instalações insuficientes.
Oportunidades Primeiro contacto com a Indústria Farmacêutica.	Ameaças Competição com profissionais com formações profissionais distintas; Concorrência da Ásia.

4. Pontos Fortes

4.1. Contacto direto com os processos de fabricação

Durante o período de estágio tive a oportunidade de acompanhar os processos de fabricação, adquirindo assim uma boa experiência tanto a nível científico, resultante da

aplicação dos conhecimentos de Tecnologia Farmacêutica aos processos de fabrico de dimensão industrial, como a nível logístico e de recursos humanos resultantes da gestão de uma vasta equipa de operadores e de vários processos de fabrico em simultâneo. A Bluepharma Indústria Farmacêutica, S.A. produz na sua unidade fabril formas farmacêuticas sólidas orais, nomeadamente comprimidos e cápsulas. Cada processo de fabrico envolve etapas lógicas e definidas que abaixo estão descritas.

4.1.1. Abertura da ordem de fabrico

É a primeira fase do processo de fabrico. Nesta fase é aberta a ordem de fabrico em SAP, impresso o registo de fabrico do lote a ser produzido e calculadas as quantidades matérias primas a serem pesadas com base no grau de pureza e do teor de água dos lotes de API e excipientes a serem usados. Estes parâmetros são previamente determinados pelo LCQ. Com a abertura da ordem de fabrico as matérias-primas são libertadas pelo armazém e encaminhadas para as salas de pesagem.

4.1.2. Pesagem de matérias-primas, produto intermédio e produto semi-acabado

A unidade fabril possui 3 salas de pesagem, duas delas equipadas com uma balança de bancada e uma de chão, e uma outra sala equipada com uma balança de chão destinada à pesagem de produto intermédio e PSA. Todos os processos de pesagem são efetuados via SAP-CIPP, garantindo assim que todas as matérias primas foram previamente analisadas e libertadas pelo LCQ. A cada matéria-prima está atribuído um código e um número de lote o que permite a rastreabilidade dos lotes de matéria prima usados na fabricação. Um caso excepcional de pesagem fora do SAP-CIPP é a pesagem manual de água purificada usada para a preparação de soluções de granulação ou de revestimento ou ainda a pesagem manual de matérias primas para serem utilizadas pelo DAG, sendo que apesar de ser efetuada a pesagem fora do sistema SAP-CIPP é igualmente necessário a prévia análise e libertação pelo LCQ.

A pesagem das matérias-primas é efetuada numa sequência definida e no interior de cada sala de pesagem só se pode encontrar a matéria prima a ser pesada nesse instante de forma a evitar contaminação. O API é o último componente a ser pesado.

4.1.3. Granulação

Os processos de granulação têm por objetivo o aumento do tamanho de partícula de forma a obter um melhor escoamento do pó, melhorar características plásticas importantes para o processo de compressão ou enchimento de cápsulas e ainda diminuição dos fenómenos

de segregação. A granulação é por isso utilizada quando não se obtêm resultados satisfatórios quando utilizada a compressão direta.

- Granulação Húmida

A Bluepharma possui na sua unidade fabril 2 linhas de granulação húmida com capacidade de aproximadamente 250 litros: LODIGE MGT 250 (Misturadora/Granuladora) + ALEXANDERWERK R300 + GLATT WSG 60 (Leito Fluido de Secagem/Granulação) e 600 litros: GLATT VG600 (Misturadora/Granuladora+ WSCOMBO 450 (Leito fluido de Secagem/Granulação) + Coluna de Descarga PCS150 + Moinho Cónico GLATT GSI80. Esta última linha é mais recente e automatizada e permite a passagem automática do pó/granulado pelas etapas e equipamentos sem estar em contacto com o ambiente da sala².

O processo de granulação húmida envolve 4 etapas:

1. Preparação da solução de granulação;
2. Adição da solução de granulação ao pó/mistura de pós e amassamento/granulação;
3. Secagem do granulado até uma percentagem de humidade estabelecida no registo de fabrico;
4. Calibração/tamisação do granulado para uniformizar o tamanho das partículas.

- Granulação Seca

O processo de granulação seca é utilizado nos casos em que o produto que se pretende granular tem componentes sensíveis à humidade, o que impossibilita a via da granulação húmida. O processo consiste em forçar a passagem do pó/mistura de pós através de 2 rolos giratórios colocados a uma curta distância entre eles. O pó/mistura de pós é assim compactado/a formando uma placa que é posteriormente triturada, obtendo-se grânulos. A Bluepharma possui 2 compactadoras ALEXANDERWERCK WP50².

4.1.4. Mistura

No processo de mistura temos por objetivo obter uma distribuição aleatória por forma a que a proporção entre os vários pós constituintes seja igual em qualquer ponto onde seja retirada uma amostra. Esta distribuição aleatória é conseguida através de sistemas rotativos com pás incorporadas que possibilitam a formação de contra-correntes de partículas, otimizando a homogeneidade da mistura. A Bluepharma possui 2 salas de mistura, uma delas equipada com um misturador BOHLE PM 1000 (compatível com contentores entre 100L e

1200L) sendo que a outra sala está equipada com um misturador BOHLE PM 2000 (compatível com contentores entre 800L e 2000L)³.

4.1.5. Compressão

Os comprimidos são formas farmacêuticas preparadas a partir da compressão de uma mistura de pós. Para o processo de compressão são usadas compressoras rotativas. A Bluepharma dispõe de 6 compressoras:

2 Kilian TX com 40 punções tipo EU-B, com um rendimento máximo de 250 000 comp/h;
1 Kilian TX com 26 punções tipo EU-D, com um rendimento máximo de 250 000 comp/h;
2 Kilian Synthesis 500 com torre intercambiável para punções EU-B/EU-D/outros, atualmente com 30 punções tipo EU-D, com rendimento máximo de aproximadamente 300 000 comp/h;
1 Korsch XL400MFP com módulos de alimentação e compressão configuráveis o que permite a produção de comprimidos *multilayer*. Em modo *singlelayer* oferece um rendimento máximo de 330 000 comp/h⁴.

A etapa inicial do processo de compressão é a montagem da compressora com o jogo de punções e matrizes correspondentes ao produto assim como do sistema de despoeiramento e detetor de metais. Este último permite a deteção e rejeição de comprimidos que possam conter partículas metálicas provenientes dos punções e/ou matrizes. No fim da montagem são feitos testes de rejeição e testes de deteção de metais. No passo seguinte são realizados ajustes de forma a obter comprimidos com os parâmetros desejados e exigidos no RF sendo eles: tempo de desagregação, friabilidade, peso unitário, dureza, espessura, comprimento e controlo ótico para despiste de fenómenos como *capping*, *picking*, *lamination* assim como detetar problemas na montagem e no material como por exemplo troca de punções ou defeitos nos punções ou matrizes. Após o início da compressão são realizados IPC's de forma a garantir a manutenção dos parâmetros exigidos no RF, assim como controlo das condições ambientais da sala (temperatura, humidade relativa, pressão diferencial).

4.1.6. Encapsulação

As cápsulas são outro tipo de formas sólidas farmacêuticas produzidas nas instalações da Bluepharma. De realçar que o invólucro de gelatina dura não é produzido pela Bluepharma pelo que a produção de cápsulas corresponde na realidade ao processo de enchimento de cápsulas com mistura de pós/granulados.

A Bluepharma dispõe nas suas instalações de 2 encapsuladoras:

1 ZANASI PLUS 85E que permite o enchimento de 85000 cáps/h,

I BOSCH GKF 2500 que permite o enchimento de 150000 cáps/h.

À semelhança do que acontece com as compressoras, as encapsuladoras têm acoplado um sistema de deteção de metais e ainda um sistema de rejeição de cápsulas vazias⁵.

4.1.7. Revestimento

Após o processo de compressão, em determinados produtos, há necessidade de dar revestimento aos comprimidos quer por questões tecnológicas (dissolução/libertação alteradas, API ou excipientes instáveis por exposição à luz ou atmosfera) ou ainda por razões relacionadas com o marketing e *compliance* (cor mais apelativa, textura mais agradável, possibilidade de mascarar sabor desagradável, etc.). A quantidade de suspensão de revestimento a ser preparada é calculada em função da quantidade de comprimidos obtidos no final da compressão. A Bluepharma possui 2 máquinas de revestimento (WALTHER PILOT – até 40kg de comprimidos e GLATT GC SMART 350 – até cerca 280kg de comprimidos) contendo uma bacia rotativa perfurada na qual estão contidos os comprimidos a revestir e sobre os quais é pulverizada a suspensão de revestimento. Simultaneamente ocorre a passagem de ar aquecido o que permite a secagem do revestimento sob condições controladas de temperatura e pressão. Tal como no processo de compressão, durante o revestimento são efetuados IPC's dos comprimidos até que se obtenha o peso descrito no RF. Atingido esse peso dá-se por concluído o processo de revestimento⁶.

4.1.8. Registos de Fabrico

Durante o período de estágio o tipo de documentação com a qual tive mais contacto foram os Registos de Fabrico. Como referido anteriormente, este é impresso aquando a abertura da Ordem de Fabrico e acompanha o lote durante o seu processo de fabrico. No RF constam as instruções de fabrico que devem ser respeitadas pelos operadores. No RF devem ainda ser registadas informações em tempo real como quantidades de matérias-primas usadas, tempos de processos, temperaturas, pressões, números de lote de matérias primas ou outras condições de fabrico para que numa posterior análise ao RF se possa aferir da existência/ausência de desvios durante o processo de fabrico. Ao RF são ainda anexados quaisquer documentos gerados pelos equipamentos como é o caso dos protocolos de pesagem do sistema SAP e pesagem manual, relatórios de mistura, gráficos de temperatura e pressão no processo de granulação e revestimento, relatórios dos IPC's e etiquetas de limpeza. Todos os RF são analisados pelo Responsável de Produção ou seus delegados. Caso tenham ocorrido desvios ao processo fabrico estes devem ser reportados na plataforma *Ennov*

Process. No final do processo de fabricação, são efetuados os cálculos de rendimento e é digitalizado o RF de forma a ser compartilhado com o CQ, QP&C e Embalagem.

4.2. Seleção dos candidatos a estágio através de entrevista

Os candidatos a estágio são sujeitos a uma entrevista prévia na qual é definido o perfil do candidato e é dada a possibilidade de escolher uma área de interesse. Desta forma é possível ao estagiário retirar experiência para o futuro de uma área do seu interesse.

4.3. Sessões de formação

Durante a minha estadia na Bluepharma enquanto estagiário tive a possibilidade de participar nas sessões de formação para os novos colaboradores da Empresa. As sessões abordaram diversos temas, como Segurança no Trabalho, Tecnologias da Informação, Assuntos Regulamentares, Farmacovigilância, Evolução da Bluepharma, e ainda uma sessão de formação específica para os operadores da Fabricação sobre processos de fabrico. Destas formações são retiradas informações úteis para o dia-a-dia de uma Indústria Farmacêutica.

5. Pontos Fracos

5.1 Ausência de computador de trabalho

Durante o meu período de estágio não me foi atribuído um computador de trabalho. Desta forma não me foi possível acompanhar a comunicação entre a Fabricação com os restantes departamentos tornando mais difícil a compreensão de algumas alterações ao plano de produção estipulado assim como a perceção da mecânica de comunicação entre departamentos.

5.2 Instalações

Como resultado do crescimento da empresa, as atuais instalações já não oferecem as condições ótimas para o cumprimento do plano de produção. Estão já previstas pela administração intervenções para a criação de uma nova unidade fabril da empresa para colmatar esta carência⁷.

6. Oportunidades

6.1 Primeiro contacto com a Indústria Farmacêutica

A realização deste estágio permitiu aceder a um primeiro contacto com a Indústria Farmacêutica numa perspetiva de aprendizagem. Dá a oportunidade de colocar em prática competências científicas adquiridas no decorrer do MICF enquanto simultaneamente se adquirem novas competências de gestão e organização de recursos materiais e humanos potenciando capacidades como a liderança e responsabilidade que serão certamente necessárias no meu futuro profissional.

7. Ameaças

7.1 Competição com profissionais com formações académicas distintas

Durante o meu estágio constatei a presença de profissionais com outro tipo de formação como por exemplo engenharias, bioquímica, biologia o que representa à partida uma competição com profissionais formados em Ciências Farmacêuticas por lugares e funções dentro de uma Indústria Farmacêutica.

7.2 Concorrência da Ásia

À semelhança do que ocorre com outros tipos de Indústrias, também a Indústria Farmacêutica está sujeita à competição por parte de concorrentes asiáticos que competem com preços mais atrativos.

8. Conclusão

O Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas decorre durante 5 anos sendo constituído por uma grande percentagem de formação teórica. Esta formação teórica consegue ainda abranger todas as áreas de ação do farmacêutico. O estágio curricular é, portanto, a primeira ocasião em que o aluno de 5º ano de MICF pode aplicar na prática os conhecimentos científicos obtidos e resultante desta experiência, aprofundar os seus conhecimentos numa determinada área.

Sendo a Indústria Farmacêutica a minha maior área de interesse foi com muito agrado que verifiquei que a FFUC possibilita aos seus alunos a possibilidade de realização do estágio curricular nesta área. Com o decorrer e finalizar deste estágio confirmei as minhas expectativas em relação ao meu interesse pela Indústria Farmacêutica. Tive a oportunidade de ver aplicados conhecimentos da área da Tecnologia Farmacêutica e GGQ, conhecimentos obtidos pelo farmacêutico aquando da sua formação o que faz deste profissional uma peça fulcral na atividade de uma Indústria Farmacêutica. Para além destes conhecimentos científicos a Indústria Farmacêutica exige do farmacêutico outro tipo de valências como a cooperação, a capacidade de gestão de pessoas, a capacidade de liderança de forma a que consiga lidar e ultrapassar os desafios diários numa área onde é exigida a obtenção de um produto final de grande qualidade de uma forma célere.

9. Referências Bibliográficas

1. **A Empresa** [Acedido em 7 de abril de 2018]. Disponível na Internet: <https://www.bluepharma.pt/about-us.php>
2. **Granulação Húmida e Granulação Seca** [Acedido em 7 de abril de 2018]. Disponível na Internet: <https://www.bluepharma.pt/manufacturing/production.php>
3. **Mistura** [Acedido em 9 de abril de 2018]. Disponível na Internet: <http://www.bluepharma.net/files/bluepharma.develop.CDManufac.pdf>
4. **Compressão** [Acedido em 9 de abril de 2018]. Disponível na Internet: <https://www.bluepharma.pt/manufacturing/productioncompression.php>
5. **Encapsulação** [Acedido em 10 de abril de 2018]. Disponível na Internet: <https://www.bluepharma.pt/manufacturing/productionencapsulation.php>
6. **Revestimento** [Acedido em 10 de abril de 2018]. Disponível na Internet: <https://www.bluepharma.pt/manufacturing/productioncoating.php>
7. **Pontos Fracos-Instalações** [Acedido em 13 de abril de 2018]. Disponível na Internet: <https://www.bluepharmagenericos.pt/Noticia/51/bluepharma-investe-15-milhoes-em-nova-unidade-industrial>

Capítulo III

Relatório de Estágio Curricular

Farmácia Comunitária

Resumo

No âmbito do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra é necessária a realização de um estágio em Farmácia Comunitária e facultativamente noutra área de ação do farmacêutico como a Indústria Farmacêutica. Nestes relatórios apresento a minha experiência do decorrer dos estágios, como atividades e tarefas realizadas, assim como considerações pessoais sobre os locais de estágio e dificuldades encontradas através de uma análise SWOT.

Palavras-chave: Estágio Curricular, Farmácia Comunitária, Análise SWOT.

Abstract

Regarding the conclusion of the Masters Degree in Pharmaceutical Sciences of the University of Coimbra it is required an internship period at Community Pharmacy and optionally an internship in another area such as Pharmaceutical Industry. In these reports i will present my experience, such as activities and tasks performed, as well as my personal considerations about the internship sites and obstacles found through a SWOT analysis.

Key-words: Internship, Community Pharmacy, SWOT analysis.

Lista de Abreviaturas

CHUC - Centro Hospitalar da Universidade de Coimbra

IPO - Instituto Português de Oncologia

LPCC - Liga Portuguesa Contra o Cancro

MICF - Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

MNSRM - Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica

MSRM - Medicamentos Sujeitos a Receita Médica

OGF - Organização e Gestão Farmacêutica

OTC - *Over the Counter* (Medicamentos de Venda Livre)

PVP - Preço de Venda ao Público

SAMS - Serviços de Assistência Médico-Social do Sindicato dos Bancários do Norte

I. Introdução

A Farmácia Comunitária é o local de prestação de serviços de saúde mais próximo do utente o que deposita no farmacêutico uma grande responsabilidade no que toca à saúde e bem-estar da população que serve. São deveres do farmacêutico de Farmácia de Oficina:

- “a) Colaborar com todos os profissionais de saúde, promovendo junto deles e do doente a utilização segura, eficaz e racional dos medicamentos;*
- b) Assegurar-se que, na dispensa do medicamento, o doente recebe informação correta sobre a sua utilização;*
- c) Dispensar ao doente o medicamento em cumprimento da prescrição médica ou exercer a escolha que os seus conhecimentos permitem e que melhor satisfaça as relações benefício/risco e benefício/custo;*
- d) Assegurar, em todas as situações, a máxima qualidade dos serviços que presta, de harmonia com as boas práticas de farmácia.”¹*

No âmbito do MICE é exigido a realização de um estágio curricular em Farmácia Comunitária. No decorrer deste estágio é dada a oportunidade de colocar em prática conhecimentos teóricos adquiridos ao longo dos 5 anos de curso, principalmente das áreas da Farmacologia e OGF, mas também desenvolver competências que decorrem da atividade e desafios diários numa farmácia de oficina como a capacidade de comunicação com os utentes e a cooperação com a restante equipa da farmácia. No meu caso a minha primeira experiência foi num curto estágio de verão numa farmácia do meu local de residência, mas foi na Farmácia Machado que realizei o meu estágio curricular e que tive esta experiência mais alargada de contacto com a farmácia comunitária.

2. A Farmácia Machado

A Farmácia Machado encontra-se localizada na Rua Bernardo de Albuquerque, Coimbra. A direção técnica é assumida pelo Dr. João Maia, assessorado pela Dra. Graziela Grade (Farmacêutica Adjunta), Dra. Rita Garrett (Farmacêutica), Dra. Mariana Lopes (Farmacêutica) e Sr. Eduardo Cruz (Técnico de Farmácia). Faz ainda parte da equipa a Dra. Maria João (Proprietária e gestora financeira). A farmácia encontra-se num piso térreo dividido entre a zona de atendimento ao público e a zona de *back office*. A zona de atendimento contém 4 balcões individuais e 1 gabinete de utentes usado para atendimento ou serviços como medições de glicémia e de pressão arterial. Na zona de *back office* encontra-se a zona de receção e tratamento de encomendas, gavetas de arrumação de MSRM, laboratório para produção de manipulados e instalações sanitárias.

3. Análise SWOT

Pontos Fortes Localização da farmácia; Protocolo com a LPCC; Sifarma2000® e novo Sifarma; Autonomia dada aos estagiários; Bom ambiente na equipa; Instalações.	Pontos Fracos Fraco domínio da área de dermocosmética; Regimes de comparticipação complementares; Stocks insuficientes.
Oportunidades Formações regulares; Serviços de Saúde e Bem-estar.	Ameaças Competição com outras farmácias da mesma área geográfica; Concorrência das parafarmácias.

4. Pontos Fortes

4.1. Localização da Farmácia

A Farmácia Machado localiza-se perto de uma das zonas centrais da cidade, a Cruz de Celas, próximo de zonas residenciais, comerciais, estabelecimentos de ensino e unidades de saúde como os CHUC, IPO e Centro de Saúde. Esta localização permite que haja um fluxo constante quer de utentes vindos das unidades de saúde, quer de utentes habituais residem ou trabalham nas proximidades.

4.2 Protocolo com a LPCC

Além da proximidade entre a Farmácia Machado e o IPO de Coimbra está em vigor um protocolo entre a Farmácia Machado e a LPCC que contempla a cedência de medicamentos a utentes economicamente desfavorecidos sendo que os custos são suportados pela LPCC (integralmente ou parcialmente). Este protocolo tem um efeito positivo tanto para o utente, que pode obter a sua medicação sem custos ou a custos reduzidos na Farmácia Machado que se situa próximo do IPO, como para a Farmácia Machado que assim capta estes utentes que de outra forma provavelmente iriam obter a sua medicação em farmácias próximas do seu local de residência, uma vez que o IPO de Coimbra trata utentes de toda a região Centro.

4.3 Sifarma2000® e novo Sifarma

Durante o período de estágio tive a oportunidade de conviver diariamente como o sistema de gestão farmacêutica Sifarma2000® no âmbito do atendimento, verificação de interações medicamentosas criação e consulta de fichas de utente, regularização de créditos, gestão de devoluções, receção e gestão de encomendas. Quanto a este *software* é minha opinião que é necessário um período relativamente extenso de habituação ao sistema uma vez que o considero pouco intuitivo. Apesar disso ao fim de alguns dias já me senti confortável nas ações diárias acima descritas, pelo que considero uma excelente oportunidade para o estagiário adquirir competências no trabalho com este *software*. Para além do Sifarma2000® tive a oportunidade de ter contacto com o mais recente *software* Sifarma, que está ainda em fase de testes sendo que a Farmácia Machado foi uma das farmácias escolhidas para estes testes. Apesar de ter tido um tempo de contacto muito curto com este programa, considero-o mais intuitivo e com um ambiente gráfico mais agradável quando comparado ao antecessor Sifarma2000®.

4.4 Autonomia dada aos estagiários

Após as primeiras 2 semanas de estágio de aprendizagem e de acompanhamento da restante equipa, foi-me inculcido a autonomia para realizar atendimentos e restantes tarefas no dia-a-dia da farmácia. Apesar de ter sido auxiliado sempre que o requisitava, penso que esta pressão foi importante para aprender os procedimentos de atendimento melhorar a minha capacidade de comunicação e de entendimento do Sifarma2000 de uma forma mais célere. Desta forma adquiri confiança nas minhas competências e senti-me como mais um elemento da equipa da farmácia e não tanto como um corpo estranho.

4.5 Bom ambiente na equipa

Entroncando um pouco no ponto anterior, durante o meu período de estágio fui diariamente brindado pela equipa da Farmácia Machado com disponibilidade de esclarecimento de dúvidas e de transmissão de novos conhecimentos e com a boa disposição que caracteriza esta equipa. Comparando com o pequeno estágio de verão que realizei anteriormente, senti-me mais à vontade e integrado na equipa da Farmácia Machado, o que considero positivo, uma vez que é menos um fator de pressão com que o estagiário tem de lidar.

4.6 Instalações

A Farmácia Machado mudou recentemente de instalações tendo neste momento um excelente espaço que permite uma disposição lógica dos lineares de cosmética assim como uma grande área de exposição dos OTC's. Com isto é obtida uma maior visibilidade destes produtos por parte dos utentes, otimizando a sua venda. A área de atendimento é ampla o que evita a aglomeração de pessoas mesmo nos períodos de maior fluxo de utentes o que se traduz num maior conforto para os utilizadores da farmácia. Para além disto a existência de um gabinete de utentes permite o atendimento em casos que o utente deseje uma maior privacidade.

5. Pontos Fracos

5.1 Fraco domínio da área da dermocosmética

Uma das maiores dificuldades com que me deparei no decorrer do estágio em farmácia comunitária foi o aconselhamento de produtos de dermocosmética. Apesar do plano de estudos do MICF contemplar uma unidade curricular sobre a matéria, é na minha opinião um pouco desajustada daquilo que é necessário para poder fazer um bom aconselhamento na prática. Isto porque o utilizador é muitas vezes movido pelo marketing agressivo destes tipos de produtos sendo muitas vezes levado pelo peso das marcas em detrimento das características do produto que seriam aconselháveis ao seu tipo e problema de pele. A isto acresce o facto de existirem vários produtos semelhantes e concorrentes o que leva a que seja necessário um estudo prévio das características dos produtos para que se esteja preparado no momento do aconselhamento. De facto, raras foram as ocasiões em que não senti necessidade de solicitar ajuda para o aconselhamento deste tipo de produtos, apesar de ter sentido alguma evolução positiva à medida que fui frequentando formações sobre a área.

5.2 Regimes de comparticipação complementares

Uma dificuldade com que me deparei foi a mecânica de tratamento de receitas manuais com regimes de comparticipação complementares (por exemplo: SAMS, CTT-Médis, EDP-Sãvida). Nestes casos é necessário proceder à cópia do receituário, impressão de segundas vias das faturas finais e impressão no verso dos receituários para armazenamento e posterior envio para estas entidades. O facto desta mecânica de atendimento ser mais complexa comparando com o caso das receitas eletrónicas levou-me a cometer alguns erros, uma vez que este tipo de receitas manuais já não é muito comum o que leva a que se mecanize apenas o tratamento dado às receitas eletrónicas. Adicionalmente, num grande número de situações

acontece que o utente não refere que usufrui deste tipo de comparticipação complementar, informando apenas no final da venda quando lhe é solicitado o valor final. Devido à configuração do Sifarma2000®, é impossível corrigir esta situação, sendo necessária a anulação da venda e a reiniciação do processo o que representa um grande acréscimo do tempo de atendimento sem que se esteja a contribuir para o aconselhamento do utente.

5.3 Stocks insuficientes

Por mais do que uma ocasião aconteceu que um utente regular foi à farmácia para adquirir a sua medicação habitual e não foi possível cumprir essas necessidades no momento devido a *stocks* manifestamente insuficientes, por exemplo apenas uma embalagem, ou inexistentes. Tive a oportunidade de corrigir algumas destas situações aumentando o *stock* de alguns produtos, com o aval do Dr. João Maia. No entanto muitas situações deste tipo ficaram por corrigir uma vez que era comum efetuarem-se encomendas instantâneas para produtos diariamente vendidos.

6. Oportunidades

6.1 Formações Regulares

Durante o meu estágio tive a oportunidade de participar em algumas formações na área da dermocosmética que resultaram numa melhoria das minhas capacidades de aconselhamento aos utentes. Na verdade, considero bastante positivo o facto de se possibilitar a participação neste tipo de formações a toda a equipa da Farmácia Machado uma vez que o farmacêutico exerce a sua atividade numa área em constante progresso e tem por dever encontrar-se sempre atualizado de forma poder aconselhar os seus utentes da melhor forma possível². Desta forma a existência destas formações assume-se como uma oportunidade de atualização do conhecimento científico de toda a equipa da farmácia o que se traduz numa melhor qualidade de aconselhamento do utente.

6.2 Serviços Farmacêuticos e de Saúde e Bem-estar

Uma forma de marcar a diferença e oferecer mais uma vantagem sobre a concorrência das parafarmácias, é a oferta de serviços que contribuam para a saúde e bem-estar da população que as farmácias servem. No caso da Farmácia Machado, esta oferece os serviços farmacêuticos de medição de glicémia e medição de pressão arterial. Para além destes, havia também a oferta de outro tipo de serviços como é o caso do acompanhamento nutricional, o que representa um aspeto positivo para a saúde e bem-estar da população que serve. A aposta

na expansão deste tipo de serviços surge como uma oportunidade de aproximação dos utentes à farmácia, tem um efeito de fidelização dos mesmos e promove a imagem de um espaço de saúde ao invés de um local de dispensa de medicamentos.

7. Ameaças

7.1 Competição com outras farmácias na mesma área geográfica

Apesar de localização da Farmácia Machado ser muito boa como descrito acima, tem o inconveniente de ser uma zona de elevada concorrência de farmácias o que resulta numa competição entre estas para os mesmos utentes. Prova disto são os horários alargados das farmácias dessa zona que em certos casos prolongam o seu período de atividade até às 24.00h, o que causa especial impacto nas noites de serviço.

7.2 Concorrência das parafarmácias

Um fenómeno bastante comum com o qual atualmente as farmácias têm que se deparar é a concorrência das parafarmácias. Estas apresentam uma série de vantagens para os utentes/consumidores uma vez que se localizam em locais estratégicos como centros comerciais, o que por si só é um fator importante no número de utentes/consumidores que recorrem aos seus serviços. Para além disto oferecem uma vasta oferta de MNSRM, produtos de higiene, cosmética, puericultura, ortopedia e até ótica a preços muitas vezes mais acessíveis do que os preços praticados na farmácia. Tal só é possível devido ao grande volume de stocks que adquirem, conseguindo obter preços por unidade mais baixos e reduzir os PVP a níveis inoportáveis para as farmácias que trabalham com stocks mais pequenos. Cabe às farmácias saberem reinventar-se e oferecerem outro tipo de vantagens na qualidade e personalização dos serviços prestados de forma a captarem os utentes destes locais.

8. Aconselhamento Farmacêutico

8.1 Aconselhamento I

Um jovem na casa dos 20 anos solicitou paracetamol uma vez que se sentia “bastante constipado”. O jovem apresentava os olhos lacrimejantes e com vermelhidão e visível congestão nasal. Depois de lhe ter feito algumas perguntas concluí que o utente apresentava espirros frequentes, comichão na garganta, mas sem dor quer de garganta quer musculares e que o muco nasal produzido era incolor/transparente. Associando estes sinais à época do ano em questão (Primavera) concluí que provavelmente se tratava de uma alergia sazonal tão característica desta altura. Com base nestes factos aconselhei ao utente o *Telfast 120*. O *Telfast*

120 é um Anti-histamínico H1 de última geração e, portanto, não tem efeitos sedativos. Indiquei a posologia de 1 comprimido por dia antes das refeições³. Associado ao *Telfast 120* aconselhei ao utente a limpeza das vias nasais com uma solução salina hipertónica que possui uma ação de limpeza e ao mesmo tempo descongestionante, sem as contra-indicações dos descongestionantes tópicos nasais como o efeito *rebound*.

8.2 Aconselhamento 2

Uma senhora com idade compreendida entre os 60 e os 70 anos veio à farmácia algo abatida uma vez que não tinha conseguido dormir porque estava com bastante expetoração, pedindo algo que a aliviasse. Queixou-se ainda de que tinha ido ao Centro de Saúde no dia anterior e que o médico lhe tinha prescrito um medicamento “que só piorou a sua situação”. Questionei a senhora sobre qual o medicamento receitado pelo médico ao que descobri que se tratava de Acetilcisteína 600mg em comprimidos efervescentes. A Acetilcisteína é um expetorante mucolítico que atua quebrando as pontes sulfureto do muco, fluidificando-o e facilitando a sua expulsão. No entanto no início do tratamento é normal que haja um aumento do volume de expetoração fruto do mecanismo de ação deste fármaco. Após ter explicado à senhora que tal fenómeno era normal e expectável e de me ter certificado que a senhora não sofria de asma, encorajei-a a prosseguir o tratamento com a posologia indicada, 1 comprimido dissolvido em água à noite, e a complementar o tratamento com a ingestão de líquidos por forma a facilitar a expulsão do muco.

9 . Conclusão

Uma grande parte dos alunos que concluem o MICEF irão enveredar pela carreira de Farmacêutico de Oficina. De facto, segundo dados de 2016 da Ordem dos Farmacêuticos, 59% dos farmacêuticos ativos em Portugal exercem a sua atividade em Farmácia Comunitária⁴. Assim esta experiência no final da formação de futuros farmacêuticos é de grande relevância para o desenvolvimento de profissionais capazes e preparados para corresponder às necessidades das comunidades que servem.

As semanas de estágio na Farmácia Machado ajudaram-me a confirmar a importância do Farmacêutico na Sociedade. Tive a oportunidade de aplicar muito do conhecimento obtido durante os 5 anos de MICEF na resolução de casos reais procurando promover o uso do medicamento de uma forma eficaz, segura e racional. Tal função é de extrema importância, uma vez que a farmácia encontra-se no fim da cadeia de cuidados de saúde e portanto um correto aconselhamento pode fazer a diferença entre o restabelecimento/manutenção do estado de saúde e o insucesso da terapêutica com efeitos prejudiciais na saúde do utente e consequentemente da comunidade. Cabe ao Farmacêutico manter esta relação de disponibilidade para com o utente ao mesmo tempo que procura reinventar-se e inovar na diversidade de serviços que pode providenciar de forma superar a agressiva concorrência das parafarmácias e ver o seu papel mais valorizado pela Sociedade.

10. Referências Bibliográficas

1. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos**. [Acedido em 20 de julho de 2018]. Disponível na Internet: https://ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/codigo_deontologico_da_of_4436676175988472c14020.pdf
2. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **Boas Práticas de Farmácia Comunitária**. [Acedido em 22 julho de 2018]. Disponível na Internet: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/norma_geral_sobre_o_farmacutico_e_o_pessoal_de_apoio_5695580485ab147f4836e5.pdf
3. INFARMED - **Resumo das Características do Medicamento**. [Acedido em 10 de agosto de 2018]. Disponível na Internet: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=8350&tipo_doc=rcm
4. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **Farmacêuticos em Portugal**. [Acedido em 10 de agosto de 2018]. Disponível na Internet: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/editor2/Ordem_dos_Farmacuticos/Farmacuticos_em_Numeros/membros_por_area_de_actividade.PNG