



Diana Filipa da Cunha Campos

Relatório de Estágio em Indústria Farmacêutica

Relatório de Estágio realizado no âmbito do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientado pela
Dr.^a Cláudia Silva e apresentado à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Setembro 2015



Diana Filipa da Cunha Campos

Relatório de Estágio em Indústria Farmacêutica

Relatório de Estágio realizado no âmbito do Mestrado Integrado em Indústria Farmacêutica, orientado pela
Dr.^a Cláudia Silva e apresentado à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Setembro 2015



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eu, Diana Filipa da Cunha Campos, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2010142188, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Relatório de Estágio apresentado à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

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

Coimbra, 3 de Setembro de 2015.

(Diana Filipa da Cunha Campos)

A Orientadora do Estágio

01/09/2015 Claudia Silva

bluepharma (Doutora Cláudia Silva)

Indústria Farmacêutica, S.A.
NIPC 505 282 801

A Estagiária

Diana Filipa Cunha Campos

(Diana Filipa da Cunha Campos)

Agradecimentos

Gostaria de agradecer, em geral, à Bluepharma por me ter recebido, e, em particular, à Dr.^a. Cláudia Silva pela orientação e organização do plano de estágio e ao Professor Dr. Sérgio Simões pela oportunidade que me foi dada.

À equipa de investigação da empresa por toda a disponibilidade.

À minha família, por me ter possibilitado a conclusão deste curso, bem como a realização deste estágio.

À D. Graça e ao Sr. Fernando, por todo o apoio ao longo destes 5 anos.

Ao João, por me apoiar nas minhas decisões e me auxiliar nas incertezas.

Um Muito Obrigado a Todos.

Lista de Abreviaturas

API – Princípio Ativo

FDA – *Food and Drug Administration*

HPMC – Hidroxipropilmetilcelulose

IF – Indústria Farmacêutica

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

NEQ – Nova entidade química

PVA – Polivinil álcool

PVP – Polivinilpirrolidona

R&D – Investigação e Desenvolvimento

Índice

1.	Introdução	7
2.	Tendências e Desafios da Indústria Farmacêutica	8
2.1	Elevadas taxas de insucesso	9
2.2	Elevados tempos de desenvolvimento	9
2.3	Aumento dos custos de desenvolvimento de novos medicamentos	10
2.4	Aumento da complexidade de protocolos	10
2.5	Queda de patentes e aparecimento dos medicamentos genéricos	10
3.	Análise SWOT	11
3.1	Forças	11
3.1.1	Receção do estagiário	12
3.1.2	Ambiente de trabalho e disponibilidade dos colaboradores	12
3.1.3	Contribuição para formação inicial e contínua	12
3.1.4	Regras de como trabalhar num laboratório	13
3.1.5	Permissão de realização de tarefas	13
3.1.6	Conhecimento acerca do circuito de medicamento na indústria farmacêutica e contacto com várias atividades e tarefas associadas à IF	13
3.1.7	Aquisição de conhecimentos na área do desenvolvimento galénico e conhecimento de uma nova forma farmacêutica	14
3.1.8	Consolidação de conceitos adquiridos no MICF	14
3.1.9	Subsídio de Alimentação	15
3.1.10	Perceção da garantia de qualidade associada à IF	15
3.1.11	Aquisição de metodologias de trabalho e gestão do tempo	15
3.1.12	Conhecimento mais aprofundado do Microsoft Office Excel	15
3.2	Fraquezas	16
3.2.1	Tempo de estágio	16
3.2.2	Auditorias	16
3.2.3	Falta de conhecimento para operar com determinados aparelhos	16
3.2.4	Falta de Comunicação	17
3.2.5	Ausência de computador próprio	17
3.2.6	Acordo de confidencialidade	17
3.3	Oportunidades	18
3.3.1	Perceção do trabalho desenvolvido numa indústria farmacêutica	18
3.4	Ameaças	18
4.	Filmes Orais	19

4.1	Introdução	19
4.2	Vantagens e desvantagens relativamente a outras formas farmacêuticas.....	20
4.3	Formulação	20
4.4	Métodos de fabrico.....	21
4.5	Parâmetros Críticos de Qualidade	22
4.6	Conclusão	22
5.	Conclusão	23
6.	Bibliografia	24

I. Introdução

O Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) possibilita a formação de profissionais qualificados com capacidade para exercer a sua atividade em várias áreas da saúde, nomeadamente, farmácia comunitária, farmácia hospitalar, indústria farmacêutica, bem como análises clínicas. A unidade curricular “Estágio Curricular” integrada no 2º semestre do 5º ano do MICF permite aos estudantes finalistas terem um contacto mais próximo com o mundo do trabalho, fazendo uma ponte entre a vida académica e a vida profissional.

A Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra permite aos estudantes a realização de dois estágios, sendo que um é obrigatoriamente em Farmácia Comunitária, havendo a possibilidade de o outro ser em farmácia hospitalar ou na indústria farmacêutica (IF). Na minha opinião, a possibilidade de realização de dois estágios permite ter uma maior perceção das várias áreas associadas às Ciências Farmacêuticas, facultando a oportunidade do estudante perceber o que mais lhe agrada para o exercício da sua atividade profissional num futuro próximo.

Escolhi fazer o meu estágio curricular na Bluepharma, indústria farmacêutica sediada em Coimbra, que iniciou a sua atividade em fevereiro de 2001, na sequência da aquisição da unidade fabril aí localizada, pertencente à multinacional alemã Bayer. O estágio teve a duração de 4 meses, iniciando-se em janeiro e terminando em abril e foi orientado pela Dr.^a Cláudia Silva. Fui integrada na equipa do Departamento de Investigação da Bluepharma, na qual desempenhei tarefas relacionadas com o desenvolvimento galénico. Durante este período, tentei ao máximo pôr em prática os conhecimentos adquiridos na faculdade, bem como adquirir novos conhecimentos associados à investigação e desenvolvimento de medicamentos, permitindo ter uma maior e melhor perceção acerca do circuito do medicamento e de todos os passos importantes desde a sua conceção até à sua comercialização.

O objetivo principal deste relatório de estágio é fazer uma análise SWOT do estágio realizado na Bluepharma, bem como proporcionar algumas das experiências vivenciadas durante este período que contribuíram para o enriquecimento do meu conhecimento na área da Indústria Farmacêutica. Antes de fazer a análise SWOT propriamente dita, irei expor alguns dos desafios e tendências atuais da IF.

2. Tendências e Desafios da Indústria Farmacêutica

Já que parte do meu estágio curricular foi realizado numa Indústria Farmacêutica (IF), considero importante, antes de passar à análise SWOT propriamente dita, fazer um breve caracterização, em jeito de introdução, das tendências atuais bem como dos desafios pelos quais a IF tem vindo a atravessar.

O desenvolvimento de um novo medicamento tem a duração média de 12 anos. Durante este período, para cada 10000 compostos avaliados, apenas um será aprovado pelas autoridades regulamentares (*flowchart* da Figura 1). As várias etapas genéricas do desenvolvimento são: a fase da investigação, a fase pré-clínica, na qual são feitos vários estudos *in vitro* e em animais que é seguida da fase clínica que inclui 3 fases principais: I – testes em voluntários saudáveis para avaliação da segurança e tolerância do medicamento; II – testes em doentes para o qual o medicamento tem indicação para avaliação da segurança e dosagem do fármaco, bem como da sua eficácia; III – testes em doentes para avaliação da eficácia bem como dos efeitos adversos. Segue-se uma fase de aprovação por parte das autoridades regulamentares. Caso seja aprovado, o medicamento entra na fase IV, ou fase de pós comercialização, que corresponde à fase de farmacovigilância para avaliação da sua segurança num prazo mais alargado, na qual também são feitos ensaios clínicos randomizados e controlados [8].

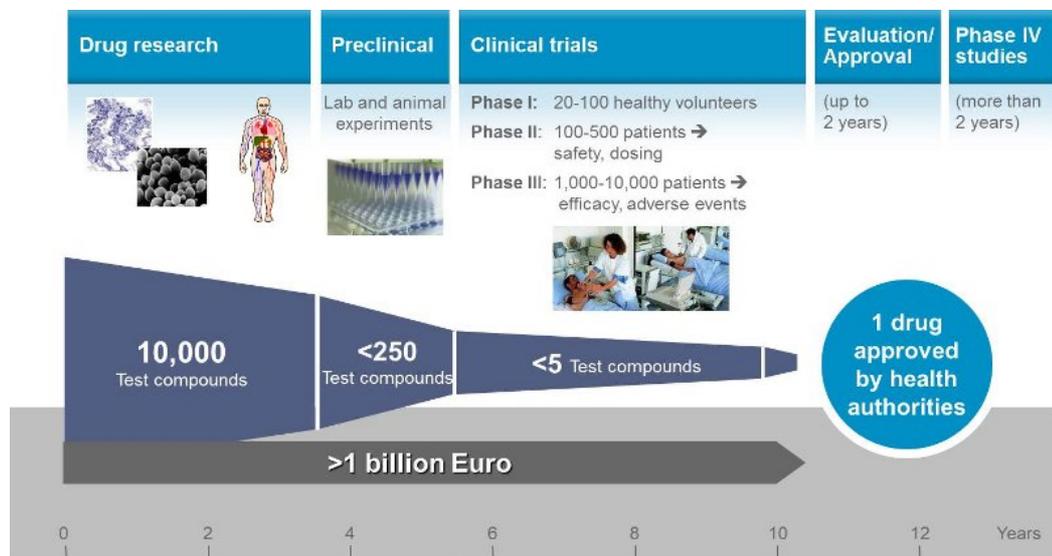


Figura 1 *Flowchart* simplificado das várias etapas de desenvolvimento de um medicamento desde a investigação até à sua comercialização, com referência ao tempo médio de cada fase.

A demonstração da eficácia e segurança de um medicamento é condição obrigatória para um medicamento ser aprovado, pois é necessário demonstrar quando existe uma relação benefício-risco desfavorável [1]. O aparecimento de alguns problemas de segurança,

nomeadamente dos inibidores da Cox-2 e das glitazonas fez com que as autoridades regulamentares se tornassem mais exigentes, aceitando um menor risco adjacente aos medicamentos. Este facto leva a um aumento dos custos substancial que conduz, muitas vezes, ao desencorajamento, por parte da IF, a investir em determinadas áreas [2].

Atualmente, tanto as empresas de biotecnologia como as farmacêuticas têm vindo a ter dificuldades no que respeita ao sucesso em conseguirem fazer passar uma molécula candidata através de todo o R&D, conseguindo o retorno do investimento aplicado na mesma. A contribuir para esta tendência, existem vários fatores que serão explicitados, de forma sucinta, nos pontos seguintes.

2.1 Elevadas taxas de insucesso

Atualmente, a probabilidade de se conseguir, com sucesso, guiar uma molécula desde a sua descoberta até à sua comercialização é extremamente baixa. Em média, por cada 10000 novas entidades químicas (NEQ) avaliadas apenas uma recebe aprovação regulamentar para ser comercializada, segundo dados da FDA. A fase mais dispendiosa é a do desenvolvimento clínico, constitui a última fase do desenvolvimento de um novo medicamento, o que significa que se a molécula falhar nesta fase, o custo é mais significativo, pois já foi investido muito tempo e dinheiro naquela molécula em particular [2].

No que respeita às doenças, as áreas da oncologia, imunologia e doenças infecciosas apresentam a maior taxa de sucesso, enquanto medicamentos cujo alvo sejam doenças crónicas, para as quais já existe uma diversidade muito grande de tratamentos (SNC, sistema cardiovascular, sistema endócrino), têm a menor taxa de aprovação [2]. Ou seja, quando já existe uma grande diversidade de hipóteses terapêuticas para uma dada patologia, há uma maior exigência por parte das autoridades regulamentares para a sua aprovação.

2.2 Elevados tempos de desenvolvimento

A principal fase que contribui para os elevados tempos de desenvolvimento de um medicamento é a parte clínica, na qual, apesar de esforços para a tentar acelerar, o tempo médio de desenvolvimento é 6,8 anos (dados de 2008-2010). O principal problema nesta fase é com baixa quantidade de voluntários recrutados e a dificuldade de recrutamento por parte dos centros que realizam ensaios clínicos.

2.3 Aumento dos custos de desenvolvimento de novos medicamentos

O aumento dos custos de desenvolvimento de um medicamento está relacionado, principalmente, com a elevada taxa de insucesso e longos tempos de desenvolvimento que se traduzem em cerca de 12-15 anos necessários para o desenvolvimento de um medicamento com sucesso [1].

Assim sendo, cada fármaco que é aprovado tem de ser capaz de cobrir os custos de todos aqueles que falharam durante o seu processo de desenvolvimento, bem como do capital que fica amortizado durante todo o tempo do seu desenvolvimento [2]. Na Figura 2, estão representados os gastos totais em R&D ao longo dos anos.

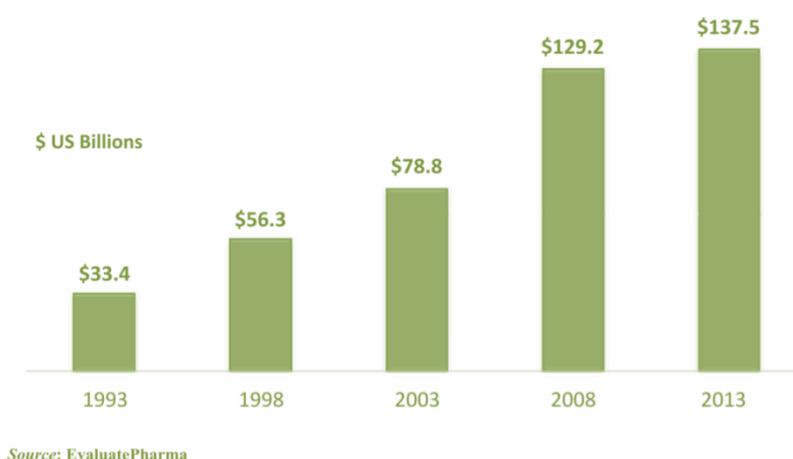


Figura 2 Gastos totais em R&D com o evoluir dos anos [2].

2.4 Aumento da complexidade de protocolos

O aumento de complexidade de protocolos relacionados com os ensaios clínicos bem como com o desenvolvimento e validação de métodos analíticos para o R&D de uma nova molécula, tem com principais consequências maiores custo de desenvolvimento e maior duração de estudos [2].

2.5 Queda de patentes e aparecimento dos medicamentos genéricos

A maioria dos *blockbusters* que geraram elevados lucros para a IF, estão em queda de patente e sofrem a concorrência por várias empresas de genéricos, havendo pressão a esse nível, principalmente para a redução do preço do inovador.

Algumas empresas têm focado o seu R&D para doenças órfãs ou doenças para as quais ainda não exista tratamento, nas quais existe mais apoio por parte de agências regulamentares para o seu desenvolvimento e sua posterior aprovação [1].

3. Análise SWOT

A análise SWOT é uma ferramenta muito utilizada no âmbito empresarial para o estabelecimento do plano estratégico de uma empresa. A sigla SWOT vem dos termos ingleses *Strengths* (Forças), *Weaknesses* (Fraquezas), *Opportunities* (Oportunidades) e *Threats* (Ameaças). A análise é feita quer a nível interno, onde se analisam os pontos fracos e fortes, quer a nível externo, onde se avaliam as oportunidades e ameaças. É um exemplo de um sistema simples destinado a posicionar ou verificar a posição estratégica da empresa/instituição no ambiente em questão, tal como pode ser contemplado na figura seguinte.

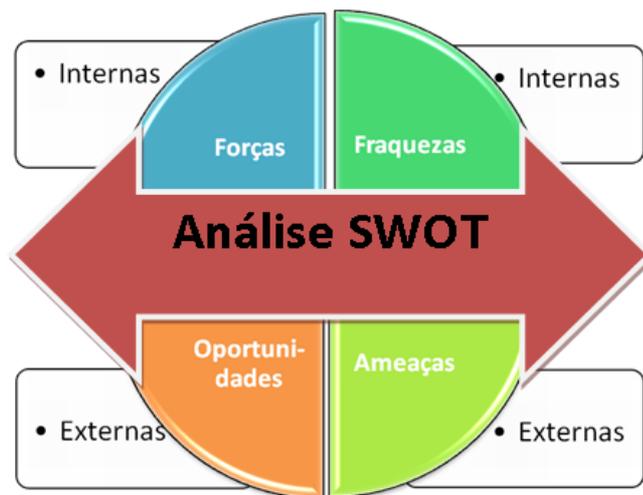


Figura 3 Esquematização de uma análise SWOT.

Na avaliação do meu estágio vou aplicar os conceitos da análise SWOT, definindo quais considero que foram os pontos fortes, os pontos fracos, as ameaças e as oportunidades do estágio curricular em Indústria farmacêutica realizado na Bluepharma.

3.1 Forças

As forças na análise SWOT podem ser definidas como todos os pontos do estágio que considero que contribuíram para um maior enriquecimento do meu conhecimento, bem como possam ter impacto para a minha atividade profissional futura.

3.1.1 Receção do estagiário

No primeiro dia de estágio foram-me dadas as informações essenciais do funcionamento da Bluepharma através de um manual de acolhimento interno, bem como pelos recursos humanos e pela minha orientadora de estágio. Assim, os estagiários ficam com uma ideia geral da empresa para a qual vão desempenhar funções, ficando a conhecer as regras básicas e o modo de funcionamento da instituição, fazendo sentir-se mais confortável e mais à vontade.

3.1.2 Ambiente de trabalho e disponibilidade dos colaboradores

Desde o primeiro dia de estágio que fiquei com a sensação de um ótimo ambiente de trabalho na Bluepharma, no qual existe uma grande cooperação e entre-ajuda entre os vários colaboradores da empresa, de forma a resolver todos os problemas que vão surgindo e encontrar formas ótimas de execução das tarefas. Caso tivesse alguma dúvida, deixaram-me à vontade para não hesitar em questionar, de forma a executar as tarefas que me foram concedidas da melhor forma, evitando erros e possíveis falhas que podem ocorrer se tivermos alguma incerteza sobre um determinado assunto.

Considero que o ambiente de trabalho é fulcral para uma pessoa gostar de desempenhar as suas funções e se sentir integrado na equipa. Pelo que foi dito, incluo este ponto nas forças do estágio.

3.1.3 Contribuição para formação inicial e contínua

Durante todo o período de estágio foram realizadas formações quer para termos um maior conhecimento acerca do funcionamento da empresa, bem como para aquisição de conceitos acerca das várias atividades na IF, tais como desenvolvimento analítico e desenvolvimento galénico. Estas formações permitem ao estagiário consolidar conhecimentos e adquirir novos que são importantes para compreender o circuito do medicamento e todas as tarefas que a ele estão subjacentes.

Nestas formações estão incluídos temas sobre segurança no laboratório que considero serem de elevada importância para o trabalho que iria executar. Estas permitiram conhecer quais as regras que devem ser seguidas no laboratório para evitar acidentes que podem ter impacto na saúde do operador bem como na qualidade do produto final.

Outras formações foram mais vocacionadas para o desenvolvimento analítico, o qual eu não integrei profundamente a nível prático, mas fiquei a conhecer quais as tarefas a ele associado no desenvolvimento de um medicamento genérico. Nestas foram abordados temas como “Validação Analítica”, funcionamento de vários equipamentos, nomeadamente

espectrofotômetros, HPLC, balanças, etc. Isto permite consolidar vários conceitos adquiridos na faculdade no MICEF, permitindo uma melhor percepção de como estes são aplicados a um nível mais prático.

No plano de formações inclui-se ainda algumas relacionadas com outras áreas associadas ao medicamento, tais como em assuntos regulamentares e farmacovigilância que nos ajuda a integrar vários conhecimentos adquiridos na faculdade e a consolidá-los.

3.1.4 Regras de como trabalhar num laboratório

Nestas regras incluem-se uso de bata de proteção, óculos, luvas e máscara, quando manipulados produtos que requeiram a sua utilização, bem como sapatos apropriados. O estágio permitiu-me um melhor conhecimento destas regras através das formações teóricas, bem como a sua aplicação prática, havendo sempre, da minha parte, uma tentativa de uso dos equipamentos de proteção individual adequados a cada tarefa para evitar acidentes de trabalho que poderiam ser prejudiciais para mim ou para o produto.

É necessário uma grande organização e cooperação de todos para tudo funcionar, pois há uma grande partilha de materiais e equipamentos e só se todos trabalharmos da melhor forma é que tudo resulta. Daí que exista um grande controlo para que seja possível uma boa organização, desde a identificação adequada de todo o material que está a ser usado, rotulagem correta de todos os reagentes, atribuição de números de lote a reagentes preparados, registos de utilização de equipamentos, etc.

3.1.5 Permissão de realização de tarefas

Após algum tempo de acompanhamento por pessoal especializado numa determinada tarefa e após ter recebido toda a informação incluída no seu Plano de Formação Individual, é dada ao estagiário a possibilidade de realizar as tarefas com autonomia o que confere ao estagiário uma maior responsabilização na sua realização, demonstrando confiança no nosso trabalho e fazendo-nos sentir mais motivados. Esta motivação faz com que a execução das tarefas seja mais recompensadora.

3.1.6 Conhecimento acerca do circuito de medicamento na indústria farmacêutica e contacto com várias atividades e tarefas associadas à IF

Durante o estágio, foi possível fazer uma visita a todas as instalações da Bluepharma. Desde a investigação e desenvolvimento (área na qual estive mais envolvida), à produção, embalagem até à parte mais administrativa, como os assuntos regulamentares e o

desenvolvimento do negócio. Embora não tenha exercido atividades em todos os setores, esta visita permite ter uma ideia das várias atividades na IF e conhecer melhor a empresa.

3.1.7 Aquisição de conhecimentos na área do desenvolvimento galénico e conhecimento de uma nova forma farmacêutica

Desde o início do estágio sabia que ia integrar um projeto de investigação, no qual iria exercer atividades associadas ao desenvolvimento galénico. Este projeto consistia no desenvolvimento de uma forma farmacêutica que eu não conhecia – filmes orais.

O desenvolvimento galénico consiste em encontrar uma formulação ideal, isto é, um conjunto de excipientes que permitam uma administração e libertação apropriada da substância ativa, bem como otimizar o processo de fabrico para poder ser aplicado em grande escala. No caso dos medicamentos genéricos, o desenvolvimento galénico consiste em encontrar uma formulação bioequivalente ao produto de referência sem infringir nenhuma patente e garantindo que o comportamento do fármaco é semelhante ao medicamento de referência. Para além do desenvolvimento galénico dos filmes orais, também tive oportunidade de acompanhar quais os testes analíticos associados ao seu controlo de qualidade, desde análise de humidade por *Karl-Fischer*, perfil de dissolução, impurezas e análise de conteúdo, bem como desagregação.

Esta nova forma farmacêutica é explorada, de uma forma muito geral, devido ao acordo de confidencialidade que estabeleci com a empresa, no capítulo 5 do presente relatório.

3.1.8 Consolidação de conceitos adquiridos no MICE

Nas mais variadas atividades que fui realizando e acompanhando na Bluepharma, sinto que contribuíram de uma forma muito positiva para a consolidação de conhecimentos adquiridos na faculdade, bem como para entender a sua aplicabilidade na prática, pois quando estamos na faculdade nem sempre é fácil imaginar como alguns conceitos são aplicados. Integram-se nesta ideia muitos conceitos adquiridos nas unidades curriculares de tecnologia farmacêutica, assuntos regulamentares e farmácia galénica que são aquelas que mais estão associadas à prática da IF. Considero que os conteúdos lecionados nestas disciplinas são de especial importância para o exercício desta atividade, de modo a haver um maior entendimento quando somos lançados no mundo do trabalho. As unidades curriculares de Farmacovigilância e Biotecnologia Farmacêutica também contribuem para um maior conhecimento nesta área.

3.1.9 Subsídio de Alimentação

A Bluepharma oferece aos estagiários curriculares o subsídio de alimentação num cartão concebido para o efeito que auxilia no pagamento de despesas associadas à alimentação. Já que estamos numa fase de precaridade e crise económica, este subsídio ajuda muito os estudantes e por isso, o considero como um ponto forte do estágio.

3.1.10 Perceção da garantia de qualidade associada à IF



Figura 4 Símbolo de certificação pela APCER.

Quando frequentei a disciplina de Gestão e Garantia da Qualidade, confesso que não conseguia imaginar como os conceitos lecionados poderiam ser aplicáveis na prática, uma vez que se tratavam de noções muito generalizadas.

Com este estágio, consegui ter uma maior perceção de como a aplicação de normas como a ISO 9001:2008 e a ISO 14001 é importante para haver um reconhecimento por parte de autoridades competentes da garantia de qualidade da IF, de forma a ser reconhecido o seu trabalho e ser considerada uma entidade certificada. Estas normas são de aplicação geral a todas as empresas.

As auditorias, quer internas, quer externas, desempenham um papel muito importante para a garantia da qualidade, pois permitem averiguar se existem desvios às normas que têm de ser corrigidos através de ações corretivas ou preventivas. O facto de existir um departamento na indústria apenas relacionado com a garantia da qualidade, permite-me, de certa forma, reconhecer a sua importância para um bom funcionamento da empresa.

3.1.11 Aquisição de metodologias de trabalho e gestão do tempo

O estágio curricular na Bluepharma permitiu-me, de certa forma, aprender a gerir o meu tempo de modo a conseguir elaborar todas as tarefas que me eram atribuídas no *timing* certo. Assim, torna-se necessário ter metodologias adequadas de modo a alcançar os objetivos.

3.1.12 Conhecimento mais aprofundado do Microsoft Office Excel

Antes do estágio, os meus conhecimentos acerca do funcionamento do Microsoft Office Excel eram muito escassos. Como quase todos os dados, quer analíticos quer galénicos, são transferidos para documentos em formato excel, o estágio permitiu-me

adquirir maiores conhecimentos neste programa que considero importante pois é extremamente útil e é usado por várias empresas na organização dos seus dados.

3.2 Fraquezas

As fraquezas podem ser definidas com todas as desvantagens do estágio ou pontos que poderiam ser melhorados ou que pela duração do estágio não foram possíveis de realizar.

3.2.1 Tempo de estágio

Embora o tempo de estágio tenha sido de 4 meses, não é suficiente para uma pessoa se tornar completamente independente na execução de tarefas, bem como não há possibilidade de conhecer mais aprofundadamente cada departamento de forma a percebermos qual a área que mais nos agrada e que poderia ser uma hipótese de integração para o mercado de trabalho que se avizinha.

Gostaria de, por exemplo, ter conhecido um pouco mais do departamento de assuntos regulamentares para entender melhor quais as atividades deste departamento ou mesmo do desenvolvimento de negócio, por ser uma área de extrema importância para o crescimento e competitividade da empresa.

3.2.2 Auditorias

Nos dias em que estavam a decorrer auditorias tinha um bocado de receio que um auditor me abordasse por não me encontrar 100% familiarizada com toda a política da empresa, embora, tenha tentado ao máximo aprender todas as regras e o modo de funcionamento da mesma.

3.2.3 Falta de conhecimento para operar com determinados aparelhos

Principalmente no início do estágio, sentia-me um pouco perdida relativamente à manipulação de determinados equipamentos, tal como HPLC ou UPLC, pois considero que os conhecimentos, quer teóricos quer práticos, adquiridos na faculdade não são suficientes para nos sentirmos à vontade na sua utilização. Não estive muito ligada a análises em HPLC, mas no início do estágio estive a acompanhar uma analista e sentia que tinha de fazer um grande esforço para acompanhar o raciocínio e para me tentar lembrar de conceitos adquiridos na faculdade.

3.2.4 Falta de Comunicação

No início do estágio, senti algumas dificuldades para entender concretamente qual seriam as tarefas às quais eu estaria mais associada. Isto deveu-se ao facto de eu ter entrado numa fase do projeto em que toda a gente andava muito atarefada com o mesmo, não havendo grande tempo para explicar o que estava a ser feito, bem como para me explicarem o projeto propriamente dito.

Contudo, quando esta fase do projeto passou, tive oportunidade de entender quais os seus objetivos bem como qual seria o meu papel no mesmo. Desta forma, considero que, no início do estágio, houve alguma falta de comunicação, contudo foi resolvida rapidamente, uma vez que comecei a elaborar tarefas relacionadas com o desenvolvimento galénico e entendi onde iria operar.

3.2.5 Ausência de computador próprio

O facto de ter de partilhar um computador no início do estágio foi um pouco complicado, pois quando não tinha tarefas a realizar no laboratório e voltava ao gabinete onde poderia realizar alguma pesquisa, muitas vezes, o computador não se encontrava disponível para eu utilizar. Todas as pessoas do departamento foram muito prestáveis neste ponto, uma vez que, se não precisassem do computador delas me deixavam utilizar. Contudo, em certas ocasiões tal não era possível e eu não sabia bem o que fazer nesses tempos mortos. Embora fosse possível trazer o computador pessoal com autorização prévia, seria um pouco inconveniente trazer e levar o computador todos os dias.

Acho que, principalmente na investigação, uma vez que para além da parte laboratorial há uma parte de pesquisa bibliográfica igualmente importante, os estagiários deveriam, se possível, ter um computador próprio para poderem executar todas as suas tarefas da melhor forma, aproveitando o tempo ao máximo. A partir de metade do estágio tive um computador só para mim o que permitiu que conseguisse auxiliar na execução de tarefas associadas ao computador, como o preenchimento de folhas de cálculo.

3.2.6 Acordo de confidencialidade

Embora considere fulcral o preenchimento do acordo de confidencialidade com a empresa para proteção da sua propriedade intelectual, este trouxe-me algumas dificuldades aquando da elaboração deste relatório de estágio, uma vez que não me permite descrever todo o trabalho que desenvolvi na Bluepharma.

3.3 Oportunidades

Neste subcapítulo vou incluir as oportunidades, a nível externo, para o qual este estágio contribuiu, principalmente, no que diz respeito à minha atividade profissional futura.

3.3.1 Perceção do trabalho desenvolvido numa indústria farmacêutica

O facto de ter uma oportunidade de conhecer e contactar com o trabalho que é desenvolvido numa indústria farmacêutica, permite-me ter uma noção, para a minha atividade profissional se é uma área na qual eu gostaria de exercer. Pela perceção que fiquei deste estágio posso concluir que gostaria de, no futuro, trabalhar numa IF, pois foi uma experiência positiva, na qual me senti bastante realizada.

Assim, uma oportunidade deste estágio foi o facto de me permitir descobrir que seria um desafio, para mim, no futuro, poder integrar uma equipa numa IF.

3.4 Ameaças

Podem ser consideradas ameaças, todos os aspetos externos negativos que podem ter um impacto negativo no estágio.

Uma ameaça que pode ser indicada é o facto de o estágio ter sido realizado no período entre janeiro e abril e, após este, ter ainda de fazer um estágio em Farmácia Comunitária. Isto faz com que, caso a Bluepharma gostasse do meu trabalho, eu não poder assegurar a continuidade das tarefas que realizava, e, desta forma, a empresa ter de contratar alguém para as executar. Assim, isto pode ter como consequência “perder” uma oportunidade de encontrar um emprego.

4. Filmes Orais

4.1 Introdução

A via oral é a preferida pelos doentes para a administração de medicamentos, uma vez que se trata de uma via não invasiva. A maioria das formas farmacêuticas destinadas a esta via são orais sólidas, contudo, devido a problemas de disfagia por parte dos doentes e mesmo devido à baixa biodisponibilidade de alguns fármacos foram surgindo alternativas [3]. As formas líquidas orais, bem como a via parentérica foram ganhando terreno se bem que, principalmente, a esta última esteja associada uma baixa *compliance* por parte dos doentes por ser uma via mais dolorosa [3].

O objetivo das indústrias farmacêuticas é desenvolver formas farmacêuticas orais com elevada biodisponibilidade, rápido início de ação para as quais exista uma elevada *compliance*. Assim, surgiram os comprimidos de libertação rápida, que possuem superdesintegrantes na sua composição, como uma boa alternativa aos comprimidos convencionais, principalmente a nível pediátrico e geriátrico, por estes grupos etários estarem mais associados a problemas de deglutição [3].

Mais recentemente, surgiram os filmes orais de libertação rápida como alternativa aos comprimidos referidos anteriormente que se destinam a ser aplicados na mucosa oral, desintegrando-se em alguns segundos. Assim o API fica pronto a ser absorvido. Não há necessidade de ingestão de líquidos, contrariamente aos comprimidos e cápsulas.

Um dos pioneiros nesta tecnologia foi a Pfizer com o lançamento do Listerine Pocket Packs® (Figura 5).



Figura 5 Filmes orais da Listerine®.

4.2 Vantagens e desvantagens relativamente a outras formas farmacêuticas

As principais vantagens e desvantagens dos filmes orais relativamente a outras formas farmacêuticas são apresentadas na Tabela I.

VANTAGENS	DESvantagens
Elevada área de superfície que permite uma rápida desagregação e dissolução na cavidade oral.	Não há possibilidade de incorporar elevadas quantidades de API, daí que só possa ser usado para fármacos potentes.
Não há necessidade de ingestão de água.	Embalamento dos filmes orais é um processo dispendioso.
Exatidão de dose.	
Elevada rapidez no início do efeito terapêutico.	
Redução do efeito de 1ª passagem hepático.	Necessidade de mascarar o sabor.
Administração de doses mais baixas.	
Efeitos secundários reduzidos.	Não podem ser usados fármacos que sejam instáveis na mucosa oral ou irrite a mucosa.
Possibilidade de evitar o ambiente ácido gástrico.	
Administração não invasiva.	
Melhor <i>compliance</i> .	Instabilidade em ambientes com elevado % de humidade relativa.

Tabela I Vantagens e Desvantagens dos Filmes Oraís [3,4].

4.3 Formulação

Relativamente à formulação, existem vários grupos de excipientes que devem ser tidos em conta para ser possível obter um filme oral com as características desejadas.

Inclui-se na formulação base:

- Polímeros – estes devem ter capacidade de formar filme. Nesta categoria incluem-se, por exemplo, HPMC, Pululano, PVP, alginatos, Eudragit, etc [3];
- Plastificante – tem como função melhorar as propriedades mecânicas do filme de forma a não se tornar quebradiço. Incluem-se nesta categoria o glicerol e os polietilenoglicóis;
- Desintegrante – permite a rápida desintegração do filme, ficando o API disponível para ser absorvido;
- Edulcorante, essências e corantes – para melhorar o sabor e o aspeto, permitindo uma melhor *compliance* por parte dos doentes, principalmente em fármacos com sabores desagradáveis [3].

4.4 Métodos de fabrico

Quanto aos métodos de fabrico possíveis para esta forma farmacêuticas, existem 2 que são mais utilizados a nível industrial: *solvent casting* e *hot melt extrusion*. O primeiro método consiste na formação de uma solução viscosa que é posteriormente espalhada de forma a formar um filme que é seco e posteriormente cortado no tamanho desejado (Figura 6) [4].

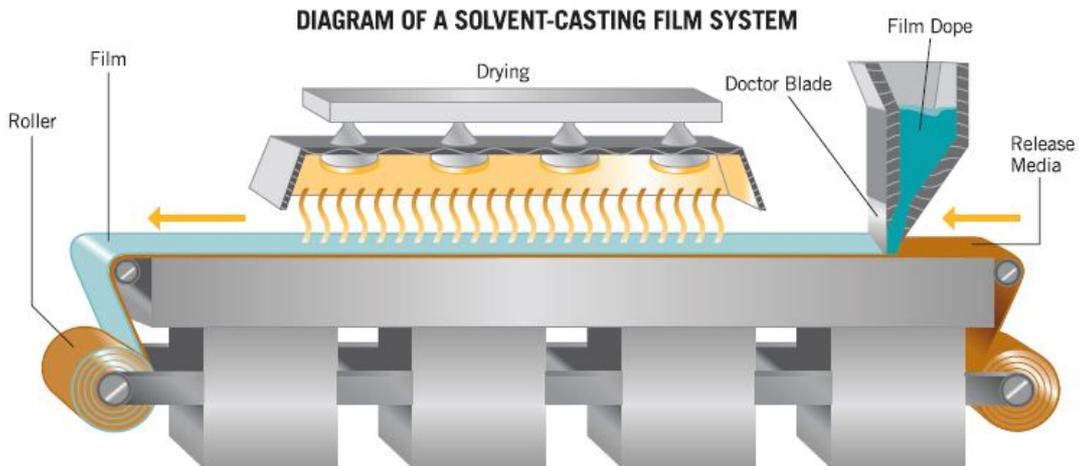


Figura 6 Esquema representativo do método de *solvent casting*.

No método de *hot melt extrusion*, os excipientes são aquecidos e homogeneizados por ação de um parafuso extrusor até que se fundem. O material fundido é forçado a fazer um percurso que o molda na forma desejada (Figura 7). O filme é posteriormente arrefecido, cortado e embalado [4].

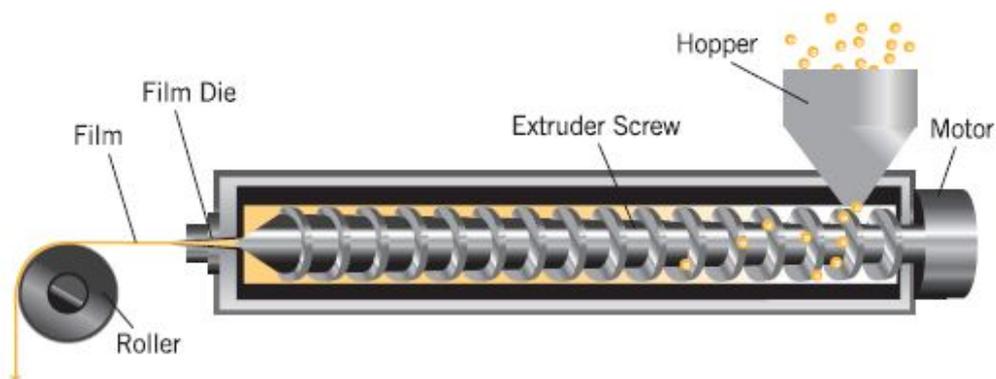


Figura 7 Esquema representativo do método de *hot melt extrusion*.

Os dois processos de fabrico possuem vantagens e desvantagens que são apresentados na Tabela 2.

	<i>Solvent Casting</i>	<i>Hot Melt Extrusion</i>
Vantagens	Uniformidade de espessura. Filme mais flexível, com melhores propriedades mecânicas.	Não há necessidade de uso de solventes. Alternativa para fármacos pouco solúveis. Dispersão mais uniforme.
Desvantagens	Polímero deve ser solúvel num solvente volátil.	Degradação térmica do API. Baixo nº de polímeros disponíveis.

Tabela 2 Vantagens e desvantagens dos métodos de fabrico mais usados para filmes orais.

4.5 Parâmetros Críticos de Qualidade

Para se garantir a qualidade dos filmes orais devem-se ter em conta vários parâmetros, nomeadamente: força mecânica, de modo a poder ser facilmente manuseado e embalado sem quebrar; estabilidade que depende da matriz polimérica utilizada e da substância ativa; aparência; perfil de libertação do fármaco; quantidade de água residual, que pode influenciar a estabilidade bem como outros atributos descritos anteriormente; características organolépticas; uniformidade de conteúdo [4].

4.6 Conclusão

Esta nova tecnologia, descrita neste capítulo de uma forma muito simplista, pode ser um futuro para novas áreas, permitindo às indústrias farmacêuticas estenderem o ciclo de vida de medicamento cuja patente esteja quase a terminar e em breve ficaria vulnerável à competição por parte dos genéricos.

É ainda uma boa alternativa, como já foi referido, para doentes com problemas de deglutição, permitindo uma melhor adesão à terapêutica.

5. Conclusão

O farmacêutico é, por excelência, um profissional de saúde com competências multidisciplinares, revelando por isso facilidade em integrar diversas áreas profissionais, entre as quais a Indústria Farmacêutica.

O estágio curricular na Bluepharma contribuiu para o meu enriquecimento, quer a nível profissional quer a nível pessoal, fazendo-me conhecer uma realidade até ao momento desconhecida. Durante a realização do estágio senti-me motivada na execução das minhas tarefas de modo a contribuir para o crescimento desta empresa, bem como dos meus conhecimentos nesta área das ciências farmacêuticas.

Esta experiência superou as minhas expectativas, pois tinha uma ideia errada daquilo que é feito na indústria farmacêutica. Pensava que era uma vida demasiado rotineira, contudo tal não acontece, pois existem sempre novos desafios a ser ultrapassados e necessidade de adaptação a novas situações que vão surgindo ao longo de todo o processo de desenvolvimento de medicamentos.

Finalizo assim, com a certeza de que existe muito para aprender ao longo de toda a minha vida profissional.

6. Bibliografia

1. BOUDES P. **What Are Current Main Obstacles to Reach Drug Approval?** [Internet]. Re-Engineering Clinical Trials: Best Practices for Streamlining Drug Development. Elsevier; 2015. 17–22 p.
Disponível em: WWW.<URL:http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-420246-7.00002-5>
2. GETZ KA., KAITIN KI. **Why Is the Pharmaceutical and Biotechnology Industry Struggling?** [Internet]. Re-Engineering Clinical Trials: Best Practices for Streamlining Drug Development. Elsevier; 2015. 3–16 p.
Disponível em: WWW.<URL:http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-420246-7.00001-3>
3. SIDDIQUI, MDN., GARG, G., SHARMA, PK. - **A Short Review on “ A Novel Approach in Oral Fast Dissolving Drug Delivery System and Their Patents ”**. Conventional oral Modified release Fast action oral solid. 2011;5(6). p.291–303.
4. BORGES AF., SILVA C., COELHO JFJ., SIMÕES S. **Oral films: Current status and future perspectives.** J Control Release [Internet]. Elsevier B.V.; 2015;206:1–19.
Disponível em:
WWW.<URL:http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168365915001534>
5. Bluepharma. [Acedido a 20 de fevereiro de 2015]. Disponível em:
WWW.<URL: https://www.bluepharma.pt>
6. Análise SWOT. [Acedido a 15 de março de 2015]. Disponível em:
WWW.<URL: http://www.ethosdebate.com/2015/03/how-to-improve-swot-your-ballots/>
7. Filmes Oraís. [Acedido a 11 de Abril de 2015]. Disponível em:
WWW.<URL:http://www.particlesciences.com/news/technical-briefs/2010/dissolving-films.html>
8. As fases de desenvolvimento clínico. [Acedido a 15 de abril de 2015]. Disponível em:
WWW.<URL:https://www.pfizer.pt/As-fases-de-desenvolvimento-171.aspx>