

Lara Sofia Marinho de Sousa

Relatório de Estágio em Indústria Farmacêutica

Relatório de estágio realizado no âmbito do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientado pela
Dr.ª Ana Luísa Palos e apresentado à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Julho 2014



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eu, Lara Sofia Marinho de Sousa, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2009027377, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo deste Relatório de Estágio apresentado à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade curricular de Estágio Curricular.

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

Coimbra, 18 de julho de 2014.

A aluna

(Lara Sofia Marinho de Sousa)

LABORATÓRIOS VITÓRIA, S.A.
com sede na rua Elias Garcia, 23
Verde Nova - 2770-627 AMADORA

Tel. 20 600 162 220
Mat. Cons. Reg. Com. Amadora n.º 50010220
Cap. Soc. 720 000 000 (€)

A Orientadora

(Dr.^a Ana Palos)

Lara Sousa

A estagiária

(Lara Sousa)

ABREVIATURAS

AIM – Autorização de Introdução no Mercado

BPF – Boas Práticas de Fabrico

BLP – Boas Práticas de Laboratório

CQ – Controlo da Qualidade

FE – Farmacopeia Europeia

FI – Folhetos informativos

HPLC – *High Pressure Liquide Chromatography*

HR – Humidade relativa

ICH – *International Conference on Harmonisation*

IPC – *In Process Control*

IV – Infravermelhos

ME – Material de embalagem

MP – Matérias-primas

OOS – *Out Of Specification test result*

PA – Produto Acabado

PI – Produto Intermédio

Ppi – Própria para injetáveis

SA – Semi-Acabado

UFC – Unidade formadora de colónias

UV – Ultravioleta

ÍNDICE

| | |
|---------------------------------------------------------------------|-----------|
| 1. INTRODUÇÃO | 4 |
| 2. OS LABORATÓRIOS VITÓRIA, S.A. | 5 |
| 2.1. EVOLUÇÃO..... | 5 |
| 2.2. PRODUTOS COMERCIALIZADOS..... | 5 |
| 2.3. INSTALAÇÕES..... | 6 |
| 3. GARANTIA DA QUALIDADE | 6 |
| 4. CONTROLO DA QUALIDADE | 7 |
| 4.1. DESCRIÇÃO DO CONTROLO DA QUALIDADE..... | 7 |
| 4.2. FÍSICO-QUÍMICA..... | 8 |
| 4.2.1. <i>Matérias – primas</i> | 8 |
| 4.2.2. <i>Produto acabado</i> | 9 |
| 4.2.3. <i>Estabilidades</i> | 9 |
| 4.2.4. <i>Validações do processo de fabrico</i> | 10 |
| 4.2.5. <i>Material de Embalagem</i> | 11 |
| 4.2.6. <i>Verificação dos resultados pelo Revisor Técnico</i> | 12 |
| 4.3. MICROBIOLOGIA..... | 12 |
| 4.4. ÁGUAS..... | 14 |
| 4.5. SALA DE PESAGENS..... | 15 |
| 4.6. SALA DOS HPLC/IV/UV..... | 16 |
| 4.7. AMOSTROTECA..... | 16 |
| 4.8. ARQUIVO..... | 17 |
| 4.9. SALA DOS REAGENTES..... | 17 |
| 4.10. RESULTADOS FORA DE ESPECIFICAÇÕES..... | 18 |
| 5. PRODUÇÃO | 19 |
| 5.1. LÍQUIDOS..... | 20 |
| 5.2. SUPOSITÓRIOS E ÓVULOS..... | 20 |
| 5.3. POMADAS E CREMES..... | 20 |
| 5.4. INJETÁVEIS..... | 21 |
| 6. ANÁLISE SWOT | 22 |
| 6.1. PONTOS FORTES..... | 22 |
| 6.2. PONTOS FRACOS..... | 23 |
| 6.3. OPORTUNIDADES..... | 23 |
| 6.4. AMEAÇAS..... | 23 |
| 7. CONCLUSÃO | 24 |
| 8. BIBLIOGRAFIA | 25 |

I. INTRODUÇÃO

O Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, tem como objectivo formar farmacêuticos qualificados para desempenhar funções em diversas áreas profissionais designadamente em farmácia de comunitária e hospitalar, armazéns de distribuição de medicamentos, indústria farmacêutica, assuntos regulamentares, bem como em outras actividades ligadas ao doente, ao medicamento e à saúde pública.

O estágio curricular realizado nos Laboratórios Vitória, S.A. prepara-nos para um exigente e competitivo mercado de trabalho, não só ao nível de competências técnico-científicas, mas também a acompanhar o ritmo de trabalho que é exigido e a lidar com situações de maior stress.

Durante este contacto inicial com a prática profissional, procurei aplicar os conhecimentos adquiridos ao longo da minha formação, bem como aprofundar matérias relacionadas com o medicamento. Por outro lado, como futuros agentes de saúde pública, precisamos de uma formação teórico-prática contínua e actualizada; a alteração do Estatuto do Medicamento, por exemplo, veio marcar uma profunda mudança neste setor, designadamente nas áreas do fabrico, controlo da qualidade, segurança e eficácia, introdução no mercado e comercialização dos medicamentos para uso humano, dado que a anterior legislação não estava de acordo com o incessante progresso técnico e científico, os novos problemas e as novas prioridades políticas.

O meu estágio curricular em indústria farmacêutica teve a duração de 280 horas e foi realizado nos Laboratórios Vitória, S.A., na Amadora, entre os meses de Abril e Junho, sob orientação da Dr.^aAna Palos. Este foi um período de grande exigência e esforço, mas também de realização pessoal e inestimável progresso em metodologias de trabalho e da prática farmacêutica.

2. OS LABORATÓRIOS VITÓRIA, S.A.

2.1. Evolução

Com o objectivo de instalar em Portugal um laboratório moderno, com recursos que lhe permitissem desempenhar um papel de primeiro plano no então crescente desenvolvimento da indústria farmacêutica, incluindo a capacidade de suprir algumas carências verificadas no mercado nacional durante a última guerra (entre elas a de preparação de arsenicais) foi, em 1942 e 1943, estudado um plano minucioso de que resultou o primeiro grande pavilhão do conjunto de edificações que viriam a constituir os Laboratórios Vitória. Em 1944, os Laboratórios Vitória deram início à sua actividade, que logo lhes firmou uma posição de relevo, preparando arsenicais trivalentes e pentavalentes, que vieram substituir os similares franceses e alemães. A par desses produtos que rapidamente se categorizaram foram, nos anos seguintes, lançadas outras preparações de larga expansão. A título de exemplo destacamos a molécula Hidrosmina, lançada em 1978 com a denominação comercial de Venosmil, resultado da investigação e desenvolvimento do **Grupo FAES** (figura 1) a que os Laboratórios Vitória pertencem.



Figura 1 – Logótipo do Grupo FAES

2.2. Produtos comercializados

O desenvolvimento da Empresa tem tido como base uma filosofia comercial de acordos de licenciamento de produtos com algumas das maiores multinacionais mundiais da área químico-farmacêutico.

Com produtos inseridos em diferentes áreas, conseguiu criar junto da classe médica uma imagem de competência e qualidade que seguramente é responsável pelo lugar que os Laboratórios Vitória ocupam no panorama farmacêutico português.

-Medicamentos Não Sujeitos a receita médica: Drenoxol[®], Venosmil[®], Fenil-V[®], Fenegan[®], Pankreoflat[®], Pan-asténico[®], Gretalvite[®].

-Medicamentos Sujeitos a receita médica: área do sistema nervoso central, aparelho digestivo, sistema músculo-esquelético, sistema cardiovascular, sistema endócrino, aparelho respiratório, sistema geniturinário, infecciologia, dermatologia e hematologia.

-Suplementos alimentares: VSL #3[®], Climater Plus[®].

-Alimentação Infantil: Novalac

-Genéricos: a Cinfa é a marca de genéricos dos Laboratórios Vitória.

-Outros produtos de saúde

2.3. Instalações

Os Laboratórios Vitória, S.A., estão divididos em 3 edifícios principais:

Edifício 1: Produção e Departamento de Garantia de Qualidade.

Edifício 2: Produção e Armazenamento de material de embalagem (ME) e matérias-primas (MP) e Controlo da Qualidade (CQ).

Edifício 3: Direção, Assuntos Regulamentares, Recursos Humanos, Departamento Médico, Farmacovigilância, Contabilidade.

3. GARANTIA DA QUALIDADE

A Indústria Farmacêutica deve caracterizar-se por elevados padrões de garantia de qualidade no desenvolvimento, fabrico e controlo de medicamentos, de modo a que estes sejam mais estáveis, eficazes, e seguros.

A garantia da qualidade é um conceito amplo que engloba todas as matérias que, individual ou colectivamente, influenciam a qualidade.

O departamento da garantia da qualidade assegura:

- A adoção e cumprimento das BPFs e BPLs;

-Que as responsabilidades de gestão estão claramente definidas;

-A implementação de sistemas de controlo das MP, nos PI, bem como controlo em processo (IPC) e respectiva validação;

- Realização e atualização procedimentos técnicos e especificações de produto;

- Verificação da qualidade dos medicamentos pela pessoa qualificada de acordo com os requisitos da AIM;

- Adequado armazenamento, distribuição e manipulação dos medicamentos ao longo do prazo de validade atribuído;
- Intervenção quando se verifica uma OOS, no âmbito da abertura de uma investigação, condução e coordenação da mesma.

4. CONTROLO DA QUALIDADE

O Controlo de Qualidade é o departamento responsável pela amostragem, elaboração de especificações, de métodos analíticos, execução analítica, garantindo documentação adequada mediante a utilização de procedimentos actualizados.

A entrada de qualquer artigo, MP ou ME em **SAP** (software de gestão usado pelos Lab. Vitória) gera automaticamente um lote interno; a cada lote é associado uma Instrução de Controlo, Instrução para retirada de amostra, e Etiquetas de amostra. Este procedimento aplica-se também nas reanálises de produto.

Após a realização de todos os ensaios, e verificando-se que está em conformidade com as especificações, há transcrição e entrada de resultados em SAP.

As especificações de cada artigo estão de acordo com a respetiva monografia na Farmacopeia.

A independência do CQ da Produção é considerada fundamental para o bom funcionamento do CQ.

4.1. Descrição do Controlo da Qualidade

O Controlo da Qualidade divide-se no setor de microbiologia, e físico-química e este por sua vez, divide-se nos setores responsáveis pela análise de MP, ME e PA.

Para além do espaço geral principal, possui ainda sala de pesagem, sala do HPLC/IV/UV, sala de lavagem, sala dos dissolutores, sala dos reagentes, amostroteca, e arquivo.

Sempre que se usa um aparelho, é necessário que o analista registe o seu uso no *Logbook* do aparelho em questão, anotando o dia, o produto analisado e o respetivo lote, de modo a criar um histórico de utilização.

A sala principal do controlo da qualidade está equipada com os mais variados aparelhos, como banhos de água, estufas, viscosímetro, polarímetro, centrífuga, TOC, refratómetro, agitador, bomba de vácuo, tituladores automáticos, densímetro, ultrassons, condutivímetro,

frigorífico, congelador, aparelho de medição do ponto de fusão e ebulição, e potenciómetro, entre outros.

É de salientar que o Controlo da Qualidade possui um espaço apropriado, Air-lock, para troca de documentação e amostras com a produção, por uma janela comunicante. Este espaço destina-se também a ser o ponto de fardamento/desfardamento dos colaboradores que necessitem de se deslocar à produção ou que regressem dela.

4.2. Físico-química

4.2.1. Matérias – primas

Define-se matéria-prima qualquer substância, ativa ou não, qualquer que seja a sua origem, empregue na produção de um medicamento, quer permaneça inalterável quer se modifique ou desapareça no decurso do processo.

As MP dividem-se em duas principais categorias:

- Substâncias ativas
- Excipientes

Existe um tempo espera limite para a amostragem de MP no armazém e a análise da amostra pelo CQ, ainda que as amostras sejam mantidas em frascos selados durante este tempo de espera. No que concerne à FQ, o tempo limite de espera é de 3 meses; passado este prazo, é solicitada nova amostra. Este tempo de espera varia consoante o volume de trabalho, a quantidade de amostras a ser analisadas prioritariamente sobre uma determinada amostra, e a urgência da mesma.

Após a receção da MP é efetuada a respetiva análise seguindo as especificações em vigor, sendo depois atribuída uma data de validade e de reanálise. A data de validade é atribuída em função da data de fabrico, indicada no Boletim de Análise; qualquer MP geral tem a validade de 5anos, mesmo que o Boletim de Análise indique uma validade superior (se inferior a 5 anos, esta é a validade atribuída).

Seja substância ativa ou excipiente, muitas das vezes um mesmo lote está armazenado em mais do que um contentor; nestes casos, é necessário fazer um reagrupamento da amostra, para realizar os ensaios descritos nas especificações. Para uma substância ativa, o reagrupamento é de 10 em 10; para um excipiente o reagrupamento é de 30 em 30. Contudo, antes de realizar qualquer reagrupamento, é necessária a identificação individual de cada contentor, para garantir que efetivamente se se trata do artigo recebido.

Durante o estágio, tive oportunidade de contactar com diferentes MP, tais como: Lanolina, Plastibase, Corante Cochonilha, Aroma Artificial de Caramelo, Aroma Artificial de Limão, Cloreto de Metileno, Álcool Isopropílico e Cápsulas de gel.

4.2.2. Produto acabado

O produto acabado é um medicamento que passou por todas as fases de preparação, incluindo o seu acondicionamento na embalagem final.

O produto acabado deve conter as substâncias activas de acordo com a composição qualitativa e quantitativa da AIM, com a pureza exigida, no material de acondicionamento apropriado e correctamente rotulado, que é descrito mais à frente.

Ao produto acabado são efetuados ensaios de identificação e quantificação da substância ativa, ensaios de dissolução/desagregação, dureza, doseamento, massa média, entre outros.

Antes da libertação do lote do PA, o departamento de CQ deve considerar toda a informação disponível (incluindo condições de produção, resultados do IPC, análise da documentação de produção e conformidade dos produtos com as respectivas especificações).

4.2.3. Estabilidades

Depois da comercialização, a estabilidade do medicamento deverá ser controlada de acordo com um programa contínuo (*on going*) que permita a detecção de algum problema de estabilidade.

A finalidade do programa de estabilidade *on going* é monitorizar um lote de produto (por ano) durante a sua vida na prateleira (*shelf life*) para determinar se o produto permanece dentro das especificações de acordo com as condições de armazenagem rotuladas.

Os estudos de estabilidade ICH são realizados em estufas nas seguintes condições:

- Temperatura a 25°C e 65% HR
- Temperatura a 30°C e 65% HR
- Temperatura a 40°C e 70% HR

São efetuadas reanálises a t_3 , t_6 , t_9 , t_{12} , ..., até t_{60} ou até ao fim do prazo de validade.

Quando no estudo das condições 40°C e 70% HR não se verificam resultados conformes, tem que se continuar com o estudo a 30°C e 65% HR, de modo a garantir que este último resulte bem.

Um medicamento é estável quando em determinadas condições de composição, fabrico, acondicionamento e conservação:

- Não apresenta alterações nas características organoléticas;
 - O teor de substância activa não seja inferior ao valor referido no dossier de AIM para o doseamento durante e até ao fim da validade;
 - A diminuição do teor de substância activa não origine produtos de degradação tóxicos.
- As alterações podem ser devidas a luz, temperatura e humidade, ou então devidas a interações entre fármacos e/ou solventes.

Para a análise de estabilidade faz-se geralmente uma análise mais reduzida do que para as análises de libertação de lote; são medidos o pH, doseamento do principio ativo, substâncias relacionadas ou produtos de degradação, esterilidade e endotoxinas, quando aplicável, e observadas as características do PA. A variância de resultados para os estudos de estabilidade é também mais larga do que para libertação do lote.

Existe um supervisor nomeado que gere, controla e verifica os ensaios de estabilidade.

4.2.4. Validações do processo de fabrico

A validação de um processo de fabrico deve ser feita quando ocorrem pelo menos uma das seguintes situações:

- Novo método de fabrico ou alteração de passos do método
- Novo fabricante da substância activa (ou o mesmo mas num novo local)
- Alterações nos equipamentos
- Alteração de MPs em geral

Qualquer uma destas alterações pode afetar a qualidade do produto e a reprodutibilidade do processo. A validação do processo deve garantir e confirmar resultados que demonstrem que o produto terá a qualidade desejada.

Para validar um processo de fabrico, são realizados ensaios específicos para cada fase do processo; o seguinte quadro discrimina quais as fases do processo de fabrico que são avaliadas consoante a forma farmacêutica.

| | |
|-------------------------|------------------------------------------------|
| Comprimidos | Tamisação e Mistura; Compressão; Revestimento; |
| Pomadas e Cremes | Preparação e Enchimento |
| Soluções Oraís | Preparação e Enchimento |
| Supositórios | Preparação e Enchimento |

| | |
|-------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Injetáveis | Preparação e Enchimento assético (para substâncias ativas termossensíveis) Preparação e Enchimento não - assético (com esterilização final) |
|-------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

4.2.5. *Material de Embalagem*

Tão importante como a análise química de um produto, seja ele MP, PA, é a análise do material de acondicionamento primário e secundário; primeiro porque garante a estabilidade, proteção e a segurança do medicamento, e segundo porque é a imagem que determinado produto tem para o consumidor.

O acondicionamento de formas farmacêuticas tem como função:

-A identificação, manipulação, transporte, distribuição, armazenagem, dispensa e utilização;

-Protecção contra agentes externos;

-Informação relevante inscrita no FI e cartonagens.

É fundamental que o acondicionamento primário seja compatível com a forma farmacêutica, não reaja com qualquer elemento da formulação; não absorva nem adsorva materiais e não afecte a estabilidade e segurança.

O acondicionamento varia consoante a forma farmacêutica, e para cada tipo temos diversos ensaios a realizar que estão previstos na especificação de cada tipo material de embalagem. A seguinte tabela cita alguns exemplos.

| Material de embalagem | Ensaio |
|-----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| Ampolas | Texto, sistema autoquebrável, volume de enchimento, ausência de defeitos e sujidade. |
| Folhetos Informativos | Verificação do texto por sobreposição transparências do padrão em vigor. |
| Cartonagens | Texto, Braille, direção da fibra, gramagem, dimensões, cores, fecho americano. |
| Bisnagas | Texto, dimensões, cores, sistema de abertura com a tampa. |
| Alvéolos | Texto, cores, volume de enchimento. |

Classificação de **defeitos** do material de embalagem:

Defeitos críticos – defeitos cuja presença pode ter consequências graves (pôr em perigo a vida humana, transgressão de requisitos legais...)

Defeitos major - defeitos cuja presença pode levar a um prejuízo considerável (reclamações do utilizador, eficácia reduzida na produção...)

Defeitos minor - defeitos cuja presença não tem consequências serias (redução na qualidade geral)

4.2.6. Verificação dos resultados pelo Revisor Técnico

Após a verificação todos os ensaios realizados pelos analistas, o que inclui cálculos, pesagens, resultados, verificação da conformidade ou não-conformidade dos mesmos, o Revisor Técnico procede ao preenchimento da *check-list*, que formaliza o ato de verificação dos resultados e cálculos efetuados pelos analistas.

Por fim, os materiais podem ser libertados após a aprovação pela Responsável do Controlo de Qualidade.

4.3. Microbiologia

Durante o estágio, também tive oportunidade de observar as atividades realizadas na secção da Microbiologia, que funciona de forma independente da Físico - Química.

Antes de entrar na sala da microbiologia, é necessário passar por uma antecâmara, onde se procede ao fardamento adequado (touca, proteção dos sapatos e bata).

Quando se realiza algum ensaio na câmara de fluxo de ar laminar, tudo tem que estar esterilizado, estando presentes duas placas de meio TSA (*trypticase soy agar*), uma do lado esquerdo, e outra placa do lado direito (destinadas ao controlo ambiental durante o ensaio, no espaço da câmara); sendo este um meio não seletivo, todos os microrganismos, se existentes, podem crescer, servindo assim para realizar um controlo microbiológico ao ambiente.

Todo o material de vidro ou plástico é esterilizado previamente na autoclave; a autoclave esteriliza o material por calor húmido, que consiste numa câmara com vapor de água saturado à pressão de 1 atm acima da pressão atmosférica, a que corresponde, uma temperatura de ebulição da água de 121°C.

Para a análise microbiológica de **águas** é executada a Técnica das Membranas Filtrantes, onde ocorre filtração, sob vácuo, de um volume adequado da água a analisar através de uma membrana filtrante, onde ficarão retidos possíveis microrganismos contaminantes.

Para água purificada são filtrados 100ml; para a água ppi são filtrados 200ml. De seguida a membrana é colocada num meio de cultura selectivo para a detecção do grupo específico de microorganismos, neste caso de análises de águas os grupos são coliformes, pseudomonas, aeróbios totais; paralelamente faz-se um ensaio controlo.

Posteriormente incuba-se o meio de cultura à temperatura adequada à multiplicação dos microrganismos em causa (tabela X) para depois ser possível observar e contar as colónias formadas.

| | Tempo de incubação | Temperatura |
|------------------------|--------------------|-------------|
| Aeróbios totais | 5dias | 32,5°C |
| Coliformes | 2dias | 32,5°C |
| Pseudomonas | 2dias | 32,5°C |

A água ppi é analisada sempre que há produção de injetáveis, o que acontece todos os dias; a água purificada é analisada uma vez por semana, proveniente de todos os pontos de uso da fabrica.

A pesquisa de endotoxinas também é feita na água ppi, num tubo esterilizado por calor seco.

Os limites microbiológicos, segundo a Farmacopeia Europeia, são os seguintes:

- TAMC (Microrganismos aeróbios viáveis totais): máximo 10 UFC/100 ml
- Endotoxinas bacterianas: máximo 0,25 UI/ml

Na análise de **comprimidos/cápsulas** há pesquisa de *Escherichia coli* . Este tipo de forma farmacêutica possui um baixo teor de água, logo o risco de contaminação microbiológica é menor, tendo por isso limites menos estreitos e a análise não é realizada em todos os lotes, com base numa análise de risco.

Para **soluções**, a análise é realizada em todos os lotes produzidos e os limites permitidos são mais estreitos.

Para os **óvulos**, a análise é efetuada em todos os lotes e os limites são muito estreitos (muito mais que em supositórios), porque apesar de não ser uma forma estéril, a via de administração é diferente.

Na análise de **pomadas/cremes** a pesquisa de microrganismos específicos incide sobre a *Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus aureus*. A análise é efetuada em todos os lotes, porque estas formas farmacêuticas, devido à sua composição, são passíveis de proliferação microbiana e são condicionadas em bisnagas, que são recipientes multidose (aumentando o risco de desenvolvimento microbiano) logo, o consumidor surge como principal fonte de contaminação após a abertura.

A análise microbiológica de **injetáveis** não pode ocorrer na sala principal da secção de microbiologia; para tal, existe uma sala assética, cuja entrada possui uma antecâmara, e onde só é possível permanecer com um fardamento apropriado, que cobre todo o corpo do analista. O fardamento dos operadores da produção, o chão, e o ar da sala de injetáveis também é controlado, e tem limites de contaminação microbiológica diferentes, consoante a classificação da área seja A, B, C ou D.

Após o período de incubação, e a verificação de que houve crescimento de colónias nas geloses, é efetuado um esfregaço. A preparação é de seguida corada pelo método de Gram, com a finalidade de identificar a morfologia (coco, bacilo ou levedura) ao microscópio ótico, e assim escolher uma carta que se insere num sistema automatizado, o VITEK® (figura 2), que permite identificar a espécie microbiana, através de reações bioquímicas, recorrendo a uma base de dados otimizada. O VITEK® destina-se à identificação de microorganismos recolhidos durante as monitorizações ambientais, controlos de MP e produto semiacabado, após a incubação à temperatura adequada, durante o tempo adequado, no meio respetivo.



Figura 2 - Vitek®

4.4. Águas

A água é a principal MP, e está presente em quase todos os processos quer do CQ, quer da Produção. Pode ser usada como excipiente, auxiliar de produção, veículo, agente de limpeza, entre muitas outras funções.

Nos Laboratórios Vitória são usados 3 tipos de água:

Água potável (água para lavagens), água purificada e água ppi.

Existe um plano semanal de análise de águas a nível microbiológico e a nível químico.

Este plano é muito importante porque a água da rede ou comunitária é bastante suscetível a contaminantes como: compostos orgânicos e inorgânicos, sólidos, gases e microorganismos.

-Água potável (água para lavagens)

Não está coberta por qualquer monografia, mas deve responder aos requisitos das diversas autoridades sanitárias. O seu tratamento consiste na remoção de iões e outras impurezas e tratamento microbiano.

-Água purificada

A sua avaliação consiste em ensaios que estão presentes na FE e na respetiva especificação: condutividade, carbono orgânico total, substâncias oxidáveis, nitratos, alumínio, contaminação e endotoxinas. É utilizada em todos os procedimentos que não requeiram água ppi, e preparada por etapas sucessivas e passagem por resinas de troca iónica ou osmose inversa.

-Água ppi

Água usada para a administração parenteral quando usada como veículo (água ppi em bulk), ou para dissolução/diluição prévia de substâncias ou preparações parentéricas.

A sua produção é um processo complexo pois exige a remoção quase total de microorganismos e endotoxinas bacterianas. É preparada a partir de **água purificada**, por destilação, dado que a osmose inversa põe em risco a qualidade microbiológica.

A sua avaliação consiste em ensaios que satisfazem os ensaios da água purificada, mas com limites mais estreitos, nomeadamente os microbiológicos.

4.5. Sala de pesagens

Na sala das pesagens encontram-se 4 balanças de diferentes sensibilidades, sendo que uma é para pesagem exclusiva de padrões; as balanças são verificadas diariamente com pesos calibrados, de modo a assegurar a sua exatidão e reprodutibilidade, e periodicamente são calibradas, sendo as calibrações acreditadas pelo IPAC (Instituto Português da Acreditação).

Nesta sala encontra-se também um titulador Karl-Fisher.

4.6. Sala dos HPLC/IV/UV

Nesta sala existem seis aparelhos de HPLC, dois espectrofotómetros de UV - Visível, e um espectrofotómetro IV.

4.7. Amostroteca

A amostroteca tem dois principais objectivos:

- disponibilizar amostras para verificações analíticas
- disponibilizar amostras para inspeção qualitativa de produto acabado

Por este motivo, as amostras dividem-se em amostras de retenção e amostras de referência.

Amostra de referência: uma amostra de um lote de MP, ME ou PA que é guardada para ser analisada caso surja a necessidade de o fazer durante o prazo de validade do lote em questão. Quando a estabilidade o permite, devem ser guardadas amostras de referência de fases intermédias críticas (por exemplo, as que requerem ensaio analítico e libertação) ou intermédias, que sejam transportadas para fora do controlo do fabricante.

Amostra de retenção: uma amostra de uma unidade totalmente embalada de um lote de PA. É guardada para fins de identificação. Por exemplo, apresentação, embalagem, rotulagem, folheto informativo para o doente, número de lote e data de fim de validade, para o caso de serem necessários durante o prazo de validade do lote em questão.

No que toca aos PA, existem muitos casos em que as amostras de referência e retenção coincidem, isto é, como unidades totalmente embaladas. Em tais condições, as amostras de referência e retenção podem ser consideradas permutáveis.

As amostras de MP, PA e ME encontram-se organizadas por tipo, e por ano. Contudo, os psicotrópicos encontram-se num armário fechado (cofre) à parte, sendo necessário código de acesso para o abrir.

A monitorização das condições de temperatura e humidade é contínua, devendo manter-se dentro de intervalos que estão de acordo com as *guidelines* europeias:

Temperatura: 25°C ($\pm 2^\circ\text{C}$)

Humidade relativa: 60% ($\pm 5\%$)

Periodicamente há verificação das amostras da amostroteca, com vista a serem retiradas as que terminaram o tempo previsto de permanência nesta.

A quantidade armazenada é suficiente para realizar duas análises completas, exceto aquelas, que pela sua natureza instável, como água, gases e solventes, não podem ser conservadas.

O tempo de arquivo é de 10 + 1 anos para MP e ME, e 5 + 1 anos para PA.

4.8. Arquivo

No arquivo são guardadas todas as Instruções de Controlo associadas a cada artigo (MP, ME, PA) que já foram revistas e aprovadas pelo Revisor Técnico, e libertadas pela Responsável do CQ.

As Instruções de Controlo estão organizadas em dossiers por ano, e tipo (MP, ME, PA), e são guardadas durante 10 + 1 anos, estando sempre disponíveis para os analistas verificarem resultados de lotes anteriores ou para auditorias por parte de clientes ou autoridades competentes como o INFARMED.

4.9. Sala dos reagentes

Na sala de reagentes, encontram-se os reagentes líquidos que são considerados tóxicos ou inflamáveis, estando estes últimos guardados em armários à prova de fogo. Já os reagentes sólidos estão na sala principal do CQ.

Qualquer que seja a sua natureza, os reagentes estão numerados, listados e descritas as suas características principais, num dossier acessível a qualquer analista, que pode consultar em caso de dúvida.

Os padrões podem ser classificados como:

Padrão primário – equivale à purificação de um padrão industrial, com elevada pureza, usado para: validar um padrão secundário; realização de ensaios no decurso de uma OOS; constituição de uma biblioteca de espectros.

Padrão de referência – fornecidos em quantidade destinada à utilização imediata após abertura, caso contrário, conservar sempre conforme indicado no respectivo rótulo.

Padrão secundário – pode ser usado com os mesmos fins dos outros dois, desde que tenha sido padronizado com sucesso contra um deles, também pode ser chamado de padrão de trabalho.

As **condições de conservação** no rótulo de cada tipo de padrão tem que ser respeitadas, no concerne à temperatura, humidade e luz; os padrões de referência têm que estar protegidos da humidade, através de excicadores a $20^{\circ}\text{C}\pm 5^{\circ}\text{C}$, ou podem estar no frigorífico a $5^{\circ}\text{C}\pm 3^{\circ}\text{C}$; para além disso têm que estar sempre protegidos da luz.

Os reagentes que chegam ao laboratório são todos registados informaticamente numa lista com: número de identificação, nome, nº lote, condições de conservação, local de armazenamento, data recepção, e validade.

Mensalmente, a responsável pela gestão dos reagentes revê os prazos de validade e a quantidade existente, devendo requisitar com antecedência a quantidade necessária para garantir a não rotura de *stock*.

4.10. Resultados fora de especificações

As BPF exigem que sempre que se obtém um resultado fora de especificação (OOS), se dê início a uma investigação que conduza à determinação da sua causa provável.

Existem ações a tomar em cada caso, e documentação própria a preencher, com vista à rastreabilidade total dos dados e dos lotes envolvidos.

A investigação pretende fundamentar a necessidade de retestes ou reamostragens, conduzindo em última análise à aprovação/rejeição do lote.

O resultado OOS pode ser devido a um erro aleatório ou sistemático. Os erros sistemáticos levam a uma tendência, tendo uma causa determinável, e são de mesma magnitude para cada repetição de ensaio realizado do mesmo modo. Dentro dos erros sistemáticos temos ainda os erros instrumentais (como vazamentos no sistema de vácuo, efeitos da temperatura nos detetores, erros de calibração...); erros pessoais (como estimativa da posição de um ponteiro entre duas divisões da escala, cor de uma solução no ponto final da titulação...); e erros metodológicos, os mais difíceis de detetar (como perdas por volatilidade, instabilidade dos reagentes, contaminantes...).

A primeira responsabilidade pela correta realização dos ensaios é do analista, que deve conhecer os potenciais problemas que podem ocorrer durante a realização do mesmo e que dão origem aos resultados OOS;

O analista deve informar o Responsável Técnico sempre que obtém resultados inesperados para os quais não encontra explicação.

5. PRODUÇÃO

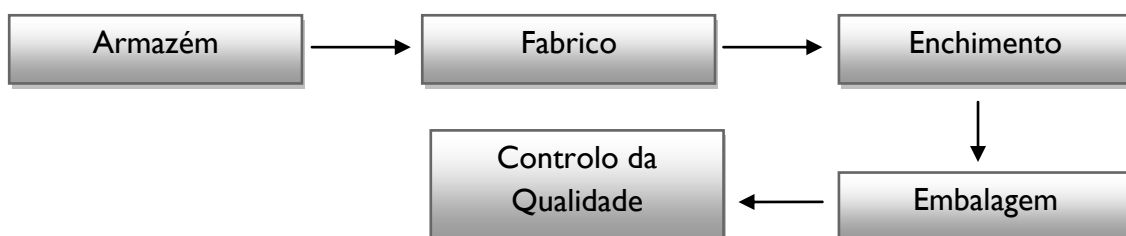
Todos os medicamentos para uso humano fabricados na Comunidade, ou para ela importados, incluindo os que se destinam à exportação, devem ser fabricados de acordo com os princípios e diretrizes das boas práticas de fabrico (BPFs).

As BPFs são a parte da Garantia da Qualidade que assegura que os medicamentos são produzidos com consistência e controlados de acordo com padrões de qualidade apropriados à utilização pretendida.

As BPFs exigem que:

- ✓ O processo de fabrico seja claramente definido e revisto
- ✓ Ocorra validação de passos críticos
- ✓ A existência de instalações adequadas, instruções e procedimentos
- ✓ Treino adequado
- ✓ Registo de operações
- ✓ Adequado sistema de recolha

A concepção das instalações permite a produção em áreas ligadas de forma lógica correspondendo à sequência de operações e aos requisitos dos níveis de limpeza, possibilitando uma ordenação lógica do equipamento e materiais de forma a minimizar o risco de confusão entre diferentes produtos e evitar contaminação cruzada.



Nas instalações fabris ocorre a produção de formas farmacêuticas sólidas, líquidas e semi-sólidas, tais como:

- soluções orais repartidas em 2 tipos de acondicionamento: frasco e ampola (líquidos)

- comprimidos e cápsulas (sólidos orais)
- soluções injectáveis de pequeno volume
- supositórios e óvulos (sólidos não orais)
- pomadas, geles e cremes (semissólidos)

5.1. Líquidos

-Fabrico

Aqui são produzidas ampolas e xaropes. Existem dois tipos de cubas onde ocorre o fabrico de um produto: a cuba de fabrico/preparação (que possui comandos e possibilita a agitação, o aquecimento e arrefecimento do seu interior devido a uma serpentina); e a cuba de *stockagem*, mais simples que a primeira, possuindo apenas um agitador. O material passa da cuba de preparação para a cuba de *stockagem* por filtração.

O procedimento de limpeza varia consoante se trate da preparação de um lote do mesmo produto ou de um produto diferente. No último caso, para além da limpeza das cubas é necessário proceder à sua sanitização, ou seja, limpeza com vapor a altas temperaturas durante 1 hora (limpeza completa).

Quando se trata da preparação consecutiva de um lote do mesmo produto, a limpeza é feita com um jato de água a 70°C, álcool a 96°C e um escovilhão (limpeza sumária/intermédia).

De 3 em 3 lotes do mesmo produto é feita a limpeza completa.

Após a limpeza é colocada a etiqueta de “Limpo” ou “Limpo e Sanitizado”.

-Enchimento

O enchimento das ampolas de vidro é feito com azoto para que o produto não oxide.

Tanto as ampolas de vidro como as de PVC são verificadas pela máquina no que concerne à sua estanquicidade.

5.2. Supositórios e óvulos

A produção destas formas farmacêuticas segue a seguinte linha: misturadora - tremonha – enchimento – frigorífico.

5.3. Pomadas e cremes

Numa sala é preparado um só produto, por exemplo, sala para fazer só plastibase.

Antes de ir para a embalagem, as pomadas ou cremes (no caso de PA) e as MP permanecem num armazém de *stockagem* com recipientes identificados com o nome e nº de lote. Nesta secção existem também 2 estufas gigantes.

5.4. Injetáveis

A produção de injetáveis é realizada em áreas limpas, com entrada controlada por zonas estanques (*air lock*) para entrada do pessoal e equipamento.

A monitorização ambiental microbiológica (placas de exposição e contador de partículas) é constante durante a preparação, filtração e enchimento dos injetáveis.

Nesta zona, existe uma pressão positiva, em relação ao resto da fábrica, para diminuir o risco de entrada de partículas e possível contaminação do produto estéril.

A preparação de injetáveis segue a seguinte ordem:

- 1-Lavagem das ampolas com água (aproximadamente a 60°C)
- 2 - Despirogenização (300-320°C)
- 3- Arrefecimento
- 4 - Enchimento

Após a preparação dos injetáveis, uma máquina faz o controlo das ampolas, controlando o volume, estanquicidade, partículas visíveis (as não visíveis são controladas no departamento de CQ), e a estética da ampola.

5.5. Sólidos

A misturadora usada na produção de sólidos é a *Hüttlin*.

A sala de secagem possui uma estufa de leito fluido.

O revestimento é feito pela *Accelacotta* que reveste o sólido através de ar quente e o spray de revestimento.

O IPC dos sólidos é feito no mesmo piso destes, e é realizado por uma analista do CQ, que avalia a conformidade do peso, dureza, espessura, diâmetro. É ainda realizado um IPC de hora a hora onde são avaliados parâmetros como a friabilidade e granulometria.

Antes de dar continuidade ao fabrico final de um produto, ocorre a amostragem e colheita de pré-análises para a FQ (pH e densidade) e para a Microbiologia; a produção só pode seguir se estes resultados estiverem em conformidade (Controlo Bloqueante).

Para tal, o operador da produção que realiza as colheitas deve estar com vestuário adequado (touca, máscara, luvas, sapatos de proteção). As amostras deverão ser colhidas ao acaso sobre a totalidade do lote, tendo em conta o início, meio e fim do processo de fabrico do mesmo.

As diferentes operações de produção deverão ser realizadas de acordo com instruções e procedimentos pré-estabelecidos

6. ANALISE SWOT

6.1. Pontos fortes

- Permissão de o estagiário poder realizar as tarefas quando se sente preparado, sem nenhuma imposição ou limitação, o que confere maior autonomia e responsabilização nas tarefas executadas; isto demonstra confiança no nosso trabalho, o que é muito motivante e recompensador;

- O estágio permitiu-me ver e conhecer não só o departamento do Controlo da Qualidade, mas também conhecer outros espaços do edifício, como os armazéns, a fabrica e a central de águas.

- Consolidação de conhecimentos adquiridos na faculdade;

Neste estágio consegui integrar matérias leccionadas na faculdade, nomeadamente nas disciplinas de Métodos Instrumentais de Análise, Química Orgânica, Química Analítica e Tecnologia Farmacêutica.

- Excelente ambiente de trabalho, acolhedor mas ao mesmo tempo muito profissional;

- Disponibilidade de todos os analistas para responder às nossas questões e ajudar em tarefas, nas quais não nos sentíamos tão à vontade a realizar;

- Boa organização do laboratório;

A existência de procedimentos técnicos e especificações para além de ser uma ajuda na execução das técnicas, garante que todos os analistas as executam de igual foma, assegurando uma maior reprodutibilidade de resultados.

- Produção de injetáveis;

Nem todos os laboratórios farmacêuticos possuem produção de injetáveis, e, tendo os Lab. Vitória esta valência, é uma mais valia por duas razões: realização de contratos para produzir para outros laboratórios, e diferenciação.

- Produção para países como a Bielorrússia, Mongólia, Ucrânia, entre outros;

6.2. Pontos fracos

- Duração do estágio

O facto de o estágio ser apenas de 2 meses não nos possibilita passar por todas as áreas com tempo suficiente para integrar conhecimentos, tendo por isso que apostar numa área, (que no meu caso foi o controlo da qualidade, a parte da Físico-química) em detrimento das outras.

- Falta de conhecimentos para operar com os aparelhos, como por exemplo o HPLC.

6.3. Oportunidades

- A investigação do grupo Faes Farma e a colaboração que possuem com universidades, possibilita o desenvolvimento de novas moléculas e a criação de futuras patentes;

- A possibilidade de os Laboratórios Vitória realizarem investigação e estabelecerem protocolos com universidades portuguesas;

- A receptividade dos Laboratórios Vitória em receber estagiários é uma oportunidade para conhecer a dinâmica de uma indústria farmacêutica, e permite ao estagiário perceber se quer que o seu futuro passe por uma indústria;

6.4. Ameaças

- Crescente número de laboratórios a produzir medicamentos genéricos;

- Elevado número de profissionais com outras licenciaturas, que não Ciências Farmacêuticas a concorrer para mesmos postos de trabalho na indústria farmacêutica (química, bioquímica, biologia, engenharia química...)

7. CONCLUSÃO

Neste relatório de estágio tentei abordar todos os espaços por onde passei, tarefas realizadas e também trabalhos que observei os analistas a executarem.

O estágio foi passado maioritariamente no Controlo da Qualidade, nomeadamente na físico-química, mas também tive oportunidade de visitar a microbiologia, a produção, e a central de águas.

Percebi a importância da aplicação das ISO, de BPF, BPL, e da acreditação. O farmacêutico responsável pela produção e controlo não pode abarcar todas as fases de elaboração de um produto, por isso, é muito importante a aplicação de *guidelines*, BPF e BPL.

Ao contrário da qualidade preconizada nos anos 70 e 80, onde o controlo era *a posteriori* e a existência de defeito era considerada normal, atualmente, considera-se que a qualidade se paga por si própria: o controlo é efetuado *a priori*, tem uma ação preventiva, através da identificação e eliminação de causas, o controlo é exercido por todos e existe uma recusa absoluta da não - qualidade.

“O rigor, fiabilidade e rastreabilidade dos resultados analíticos do Controlo da Qualidade assentam na qualidade do desempenho, e na compilação adequada da documentação, revelando ser muito importante no fabrico de medicamentos, desde o momento em que há comprovação de conformidade com as especificações das MP, ME, SA, até ao PA.”

Apesar de tudo isto, a existência do controlo da qualidade pode estar em risco devido à crescente robustez e eficácia de aparelhos usados na produção, cada vez menos sujeitos a erro.

No fim destes dois meses de estágio, posso afirmar que o estágio realizado nos Laboratórios Vitória correspondeu, e superou, as expectativas. Todos os analistas do controlo da qualidade contribuíram para a minha aquisição de metodologias de trabalho, esclarecendo qualquer dúvida ou erro cometido.

Como futura profissional posso afirmar que esta foi uma experiência fundamental na minha formação base e que constituiu apenas o ponto de partida para o aperfeiçoamento contínuo.

8. BIBLIOGRAFIA

- Biomerieux - VITEK® 2.2014. [Acedido a 30 de Junho de 2014]. Disponível na Internet:
http://www.biomerieux.pt/servlet/srt/bio/portugal/dynPage?doc=PTG_CLN_PRD_G_PRD_CLN_202
- Decreto-Lei n.º 176/2006. D.R. n.º 167, Série I de 2006-08-30
- Directiva 98/83/CE do conselho de 3 de Novembro de 1998 relativa à qualidade da água destinada ao consumo humano
- Directiva 2003/94/CE da comissão de 8 de Outubro de 2003 que estabelece princípios e directrizes das boas práticas de fabrico de medicamentos para uso humano e de medicamentos experimentais para uso humano
- EMA - Note for guidance on quality of water for pharmaceutical use. London. 2002. [Acedido a 30 de junho de 2014]. Disponível na Internet:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC50003394.pdf
- European Commission - Chapter 4: Documentation. EudraLex. Guidelines. Good manufacturing practice. Volume 4. (2010)
- European Commission - Annex 15: Qualification and validation. EudraLex. Good Manufacturing Practices. Vol. 4
- FAES FARMA - Quiénes somos. 2013. [Acedido a 30 de junho de 2014]. Disponível na Internet: <http://faes.es/?quienes-somos-en-faes-farma&Z=b24c75b3617d1f34>
- Farmacopeia Europeia
- ISO 9001 : 2008 - Sistemas de Gestão da Qualidade
- ISSO 9000:2005 - Sistemas de Gestão da Qualidade – Fundamentos e vocabulário
- Laboratórios Vitória. Promovemos saúde e bem-estar. 2010. [Acedido a 30 de junho de 2014]. Disponível na Internet: <http://www.labvitoria.pt/>
- Procedimentos internos do Controlo da Qualidade dos Laboratórios Vitória