

Ana Isabel Andrade Loureiro

Relatório de Estágio em Indústria Farmacêutica

Relatório de estágio realizado no âmbito do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientado pela Eng.^a Eugénia Amaral e apresentado à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Julho 2014



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eu, Ana Isabel Andrade Loureiro, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2009009355, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Relatório de Estágio apresentado à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade Estágio Curricular.

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

Coimbra, 18 de Julho de 2014

as)

AGRADECIMENTOS

Agradeço desde já, todo o apoio e os serviços disponibilizados (transporte e alimentação) ao longo do meu estágio na Farmalabor.

Em especial, um muito obrigado à minha orientadora de estágio, Eng.^a Eugénia Amaral, pela cooperação e pelos ensinamentos que me transmitiu.

Deixo também um muito obrigado a todos os profissionais que me acompanharam e orientaram no desenvolvimento das minhas tarefas, tais como Eng.^a Áurea Ferreira, Dr.^a Isabel Viegas, Dr.^o Gualter Gaspar, Eng.^a Olga Santos, entre outros.

ÍNDICE

Abreviaturas.....	1
Apresentação da empresa.....	3
Área do Ambiente.....	3
Área da Segurança.....	4
Área da GQ.....	6
Procedimento de Validação do Processo de Fabrico de Formas Sólidas.....	7
Qualificação de Fabricantes de Matérias-Primas e de Materiais de Acondicionamento.....	7
Revisão da Qualidade do Produto.....	8
Procedimento Geral de Validação das Higienizações.....	8
Procedimento Geral de Higienização.....	8
Validação	9
Análise de pedidos de fabrico de novos produtos.....	9
Descrição de uma Validação de Higienização.....	9
Auditorias.....	10
Procedimento Geral de Qualificação.....	10
Change Control.....	10
Requalificação.....	11
Qualificação do Sistema de Água.....	11
Prazo de Validade.....	12
Área da Produção	12
Acondicionamento/Embalagem.....	12
Secção dos Sólidos.....	13

Secção dos Líquidos	14
Área do CQ	14
Microbiologia.....	14
Padrões	14
Ensaio de Estabilidade.....	15
Logística e Armazenagem.....	15
Rastreabilidade.....	16
Conclusão/Discussão.....	16
Porquê realizar este estágio?.....	16
Análise Swot.....	17
Bibliografia	18

ABREVIATURAS

ADQ: Avaliação da Documentação de Qualificação

AIM: Autorização de Introdução no Mercado

ATEX: Atmosphere Explosible

BA: Boletins de Análise

CEP: Controlo em Processo

CQ: Controlo de Qualidade

COS (CEP): “Certificate of Suitability” = Certificado de Conformidade

DF: Direção Fabril

DI: Diretor Industrial

DT: Diretora Técnica

EDMF: “ European Drug Master File” = documentação respeitante à substância ativa

ex. : exemplo

ETARI: Estação de Tratamento de Águas Residuais Industriais

FB: Farmacopeia Britânica

FE: Farmacopeia Europeia

FI: Folheto Informativo

GD: Gestão Documental

GMP: “Good Manufacturing Practices” = Boas Práticas de Fabrico

GQ: Garantia da Qualidade

ICH: International Conference on Harmonization

IF: Instruções de Fabrico



n°: número

Pa: Pascal

PA: Produto Acabado (o produto já está na sua forma para ser comercializado)

RQP: Revisão da Qualidade do Produto

SA: Substância Ativa

UE: União Europeia

USP: Farmacopeia dos Estados Unidos

Indústria Farmacêutica: FARMALABOR

GRUPO MEDINFAR

A **Farmalabor** é uma unidade de fabrico de produtos Farmacêuticos por contrato (Contract Manufacturing Organization - CMO) contando com mais de 50 anos de experiência no mercado.

A Farmalabor encontra-se desde 2001 integrada no Grupo Medinfar, um dos maiores e mais reputados grupos farmacêuticos nacionais, operando de acordo com os *standards* mais exigentes do setor.

O Grupo Medinfar encontra-se em 15º no ranking IMS e em 2º a nível Nacional.

Morada: Zona Industrial de Condeixa-a-Nova, Sebal Grande, 3150 – 194 Condeixa A Nova.

Correio electrónico: farmalabor@medinfar.pt

Horário: de segunda-feira a quinta-feira das 8h30 às 18h00 com intervalos de 10 minutos (a meio da manhã e da tarde) e 45 minutos para o almoço. Às sextas-feiras, das 8h30 às 13h30, com um intervalo de 10 ou 15 minutos a meio da manhã.

Curiosidade Produtiva: esta unidade industrial possui uma capacidade bruta anual de **50 milhões de unidades** repartidas entre formulações sólidas, líquidas e pastosas.

Duração do estágio: 280 horas.

Início: Dia 13 de Janeiro de 2014

Fiquei com uma visão geral da empresa, por exemplo, esta está certificada em Qualidade (norma ISO 9001), Ambiente (norma ISO 14001) e Segurança e Saúde do Trabalho (norma ISO OHSAS 18001).

Na área do **Ambiente**, tomei conhecimento pelo Dr. André Campos Neves, algumas noções e instruções básicas realizadas na empresa, relacionadas com a água e energia, os resíduos, o controlo de efluentes e a contenção de derrames.

Em relação à água, há a salientar o seu elevado consumo, (ex. usos no fabrico e na higienização) e consequentemente custos elevados. Uma forma de minimização dos custos é a recirculação da água de arrefecimento.

Os resíduos são tudo aquilo que se pretende eliminar, por exemplo, papel, plásticos, resíduos de produção. Eles têm um código respetivo e terão como destino entidades licenciadas. A sua gestão é feita preferencialmente pela Prolixo.

Há que louvar a elevada percentagem (cerca de 75 %) de reciclagem (efetuada pelas empresas contratadas para a recolha dos resíduos), através de iniciativas como folhetos de sensibilização afixados em *placards* e contentores de reciclagem. Além disso, para poupança de luz (energia) existem múltiplos sensores de presença e ligações parciais de luz em diversas áreas.

Quanto ao controlo de efluentes, os líquidos são conduzidos a uma ETAR com órgãos de remoção de gorduras, de remoção de hidrocarbonetos, de decantação, de neutralização ou homogeneização (para controlo do pH, com recurso a ácido ou base conforme a carência do efluente) e de remoção de azoto.

Em relação à contenção de derrames, é efetuada através de bacias de retenção ou através de kits existentes em todas as áreas, contendo equipamento de proteção individual a ser usado de acordo com o descrito na ficha de segurança do produto derramado. O chão é feito de resinas epóxicas assegurando a impermeabilização total do pavimento.

Na área da **Segurança**, tomei conhecimento pela Dr.^a Paula, a extrema importância da segurança no trabalho, visto ter impacto na saúde e nos trabalhadores. Um exemplo de grande preocupação, nomeadamente para as grávidas é o impacto no património genético, que inclui a fertilidade, o leite materno, etc. (note-se que a maioria dos trabalhadores na empresa são do sexo feminino). Para tal, é obrigatório realizar análises de risco, que consiste na identificação das matérias. De facto, todas as matérias-primas têm ficha de dados de segurança, isto é o “bilhete de identidade” da substância química, que deve possuir informações relativas aos perigos; o que fazer em caso de derrames; valores de toxicidade; o material de manipulação, etc. Depois de tomado este conhecimento faz-se um resumo com a justificação do porquê que é perigoso(a); os principais riscos associados e o que fazer o socorrista em caso de sintomas.

Toda esta informação acerca da segurança é disponibilizada aos trabalhadores. Assim, o trabalhador deve assumir também responsabilidades no seu trabalho, por exemplo, as mulheres que estejam a planear uma gravidez.

Além disso, existe o médico da empresa (medicina do trabalho), que tem como funções a análise da população alvo, isto é, a que vai estar exposta e os riscos de alergias, suscetibilidades e de prevenir doenças do trabalho que podem surgir muito mais tarde.

É feito sempre um acompanhamento em medicina do trabalho, que consiste na realização de medições (glicémia, tensão arterial, acuidade visual e auditiva) a todos os trabalhadores.

A prevenção pode ser feita pelo uso de equipamentos de proteção individual que inclui proteção respiratória (ex. máscaras); proteção de mãos (ex. luvas de látex ou de nitrilo); proteção de olhos (ex. óculos); proteção de ouvidos (ex. tampões auriculares).

Há a salientar que as próprias máquinas podem também constituir perigos/danos, por exemplo, o ruído industrial, devido às máquinas antigas. Por isso, são feitos exames audiométricos aos trabalhadores expostos e quantificações de ruído (existem limites máximos admissíveis).

Ainda existe o risco por matérias inflamáveis que tanto podem ser líquidos, gases ou pós/poeiras. Para tal, há ao todo 3 salas antideflagrantes, isto é, salas onde não existe fonte de ignição, logo a probabilidade de explosão/incêndio é mínima. (Recorde-se que o risco = probabilidade * severidade. E a probabilidade de ocorrência de uma explosão = probabilidade de se formar uma ATEX * probabilidade de ocorrer uma fonte de ignição).

Quanto aos alertas em situação de emergência: são assinalados através de sirenes intermitentes passando a sirenes persistentes, que exige ordem de evacuação para o exterior (“nunca voltar atrás por razão nenhuma”), devendo permanecer junto da equipa de trabalho.

Também incluem: a ajuda a divulgar o incêndio, uso de extintores, tocar o botão de alarme, chamar o socorrista quando há acidentes de trabalho ou doenças súbitas (ex. hipoglicemia, crise de epilepsia,...) e poderá ser necessário chamar o INEM; mas note-se bem que nunca se deve alterar o cenário do acidente ou tocar/mexer na vítima. Também deve existir uma caixa de primeiros socorros em cada área/secção (DF, CQ, Formas Sólidas, Engenharia e Manutenção Industrial, Formas Líquidas, Embalagem e Logística e Armazenagem).

Só por curiosidade, como medida preventiva para a saúde dos trabalhadores: os carregamentos de carga, principalmente de matérias-primas, são no máximo de 25 Kg para os homens, 20 Kg para as mulheres e 15 Kg para as grávidas.

A secção da **Garantia da Qualidade** engloba as áreas anteriores, mas também está presente em atividades da Produção e do Controlo de Qualidade.

Tudo se baseia no cumprimento das guidelines (GMPs). De facto, as GMPs são a parte da GQ que assegura que os medicamentos são produzidos com consistência e controlados de acordo com padrões de qualidade apropriados à utilização pretendida, tal como requerido na AIM e especificações dos medicamentos. As GMP são verificadas pela autoridade nacional competente, Infarmed.

O ICH são “recomendações”, não são leis (diretrizes); no entanto, na prática funcionam como imposição (a cumprir).

A GQ (na Farmalabor) é chefiada pela Eng.^a Maria Eugénia Amaral e no presente é constituída por 8 elementos. E foi nesta mesma equipa de trabalho que me inseri durante todo o meu estágio.

Comecei por compreender a organização/hierarquização da empresa e da GQ através de organogramas. Segue abaixo, o organograma da GQ:



Mais informações me foram dadas, tais como, os registos de todas as alterações pós- AIM, que estão ordenados por ordem alfabética dos clientes (outras indústrias farmacêuticas, ex. Basi, Bluepharma,...), inclusive da sede mãe (grupo Medinfar); a base de dados de controlo documental, que é o Achiever Plus; a obrigatoriedade de validações dos equipamentos, calibrações, entre outros. Quanto a riscos profissionais associados são por exemplo, a má postura, vista cansada devido às diferenças de luz no computador, lombalgias, torcicolos pela posição do monitor do computador não estar ao nível dos olhos, entre outros.

1ª tarefa: ler o **Procedimento de Validação do Processo de Fabrico de Formas Sólidas** para identificar possíveis vieses após a leitura de um relatório. Assim, o objetivo era redigir um novo protocolo (mais atualizado) sobre a “Validação do processo de fabrico de formas sólidas”, melhorando/innovando determinados aspetos pré-existentes, na tentativa de melhor compreensão entre todo o pessoal, tanto em contacto direto como indireto com este procedimento.

Note-se que existem diferenças entre os vários documentos referidos (procedimento ≠ protocolo ≠ relatório). O protocolo de validação é um plano escrito que estabelece como a validação será conduzida, incluindo os parâmetros a testar, características do produto, equipamentos de produção e critérios de aceitação e especificações. O relatório de validação é o documento que descreve as atividades de validação, os dados de validação e as conclusões, isto é, os resultados obtidos no processo de validação.

Toda a documentação elaborada para o fabrico dos medicamentos está de acordo com a respetiva AIM.

Antes de iniciar o 1º fabrico de um novo medicamento na Farmalabor, a documentação preparada (por exemplo, IF e protocolos de validação de processo de fabrico) é enviada para o respetivo cliente para aprovação da mesma. O Dossier de Registo de Lote corresponde à compilação de toda a documentação utilizada para o fabrico de um lote (por exemplo, instruções de fabrico e de embalagem devidamente preenchidas).

Fiz a leitura do Procedimento Geral de Validação dos Processos de Fabrico de Formas Líquidas (soluções, xaropes e suspensões orais), Pastosas (cremes, pomadas, geles e pastas) e Semi-Sólidas (supositórios).

Fiz a leitura do documento sobre **Qualificação de Fabricantes de Matérias-Primas e de Materiais de Acondicionamento**. O status de qualificação/ classificação destes fabricantes pela empresa podem ser: em seleção, selecionado, aprovado (respondeu a questionários sobre o cumprimento de GMPs ou tem um relatório de uma auditoria já caducado), qualificado (existe um relatório válido de uma auditoria efetuada pela Farmalabor ou por outro laboratório pertencente ao grupo ISO) ou excluído (o fabricante será removido da lista de fabricantes aprovados da empresa). O grupo ISO é uma entidade não oficial mas reconhecida pelo Infarmed, composta por vários laboratórios farmacêuticos nacionais que avalia o cumprimento das Boas Práticas de Fabrico dos fabricantes de matérias-primas e de materiais de acondicionamento. Note-se que para se aceitar a SA de um fabricante aquela deve possuir CEP/COS ou em alternativa o EDMF, para além de

evidenciar o cumprimento com as GMPs. (Curiosidade: EDQM é a entidade que redige a FE e emite o COS/CEP para o fabricante daquela substância ativa, quando aplicável).

A Qualificação dos Fabricantes permite a implementação de Programas de Redução de Amostragens/Análises de Matérias-Primas e de Materiais de Acondicionamento. O objetivo é reduzir a análise e as amostragens de matérias-primas e de materiais de acondicionamento de modo a diminuir os custos globais dos processos e permitir uma resposta mais breve à Produção.

A **Revisão da Qualidade do Produto (RQP)** prevê a revisão periódica do estado de qualidade de cada produto de modo a avaliar a consistência do processo e a necessidade de implementação de ações preventivas e/ou corretivas. Visa uma revisão geral aos principais fatores diretos e indiretos (por exemplo, a análise de contratos e de adendas técnicas) que podem interferir na qualidade do produto. A Revisão da Qualidade do Produto é realizada anualmente para todos os produtos fabricados e/ou embalados na Farmalabor, libertados para o mercado ou para os clientes.

Li o **Procedimento Geral de Validação das Higienizações** de equipamentos utilizados no fabrico e embalamento (apenas as blisteradoras) e material de laboratório e de amostragem com impacto nas análises físico-químicas e microbiológicas, ou seja os equipamentos que entram em contacto direto com o produto. A estrutura deste procedimento é semelhante à dos anteriores que inclui: 1. Objetivos; 2. Aplicação; 3. Definições; 4. Referências; 5. Responsabilidades; 6. Procedimento/Modo Operatório; 7. Documentação.

Os estudos de Validação de Higienização baseiam-se na técnica de colheita por swab (cotonete ou zaragatoa) e rinse (águas de lavagem).

O estudo de Validação de Higienização é concluído quando se obtêm resultados, dentro dos critérios de especificação, de 3 lotes consecutivos do produto considerado o pior caso.

Li o **Procedimento Geral de Higienização** para estar mais familiarizada com alguns conceitos utilizados, por exemplo: “dirty hold time”, “clean hold time”, ciclo de “wash in place”, equipamentos de lavagem dedicados, higienização completa, higienização sumária. Na Farmalabor, após o fabrico dos produtos, os equipamentos são identificados com uma etiqueta amarela “PARA LIMPAR”. Após o procedimento de higienização desses equipamentos, a etiqueta amarela é substituída por uma etiqueta verde com significado de “LIMPO”.

Alguns conhecimentos básicos adquiridos sobre **validação**: a validação dos processos de fabrico é feita em 3 lotes “consecutivos” e são geralmente os 3 primeiros lotes fabricados de um novo produto ou os 3 primeiros lotes em que foi efetuada uma determinada alteração ao processo. Existem 3 tipos de validação: a validação prospetiva, efetuada aquando do desenvolvimento de um produto, normalmente em lotes à escala laboratorial ou lotes piloto; a validação concomitante, efetuada aos lotes industriais, que serão posteriormente libertados, à medida que são recebidos, por parte da Entidade Reguladora (Infarmed), os deferimentos dos pedidos de alteração a que dizem respeito esta validação. A validação prospetiva e a validação concomitante pressupõem a existência de protocolos de validação para realização dos processos de validação. E ainda, a validação retrospectiva, em que não existe um programa reforçado de amostragens e de ensaios, trata-se apenas de uma análise documental e estatística dos resultados dos ensaios efetuados nas análises de rotina do produto, a um número significativo de lotes.

Outra atividade da GQ é avaliar a viabilidade de fabrico de novos produtos, ou seja, se a Autorização de Fabrico da Farmalabor permite a manipulação de determinadas substâncias ativas nas suas instalações e o fabrico de medicamentos que contemplem essas substâncias ativas. Por exemplo, de momento, a Farmalabor não tem autorização nem condições físicas que permitam o cumprimento das Boas Práticas de Fabrico para a produção de injetáveis ou citostáticos. Em suma, a **análise de pedidos de fabrico de novos produtos** é constituída por 3 fases: 1ª fase, a análise pela Garantia da Qualidade se há condições para manipulação da nova SA; 2ª fase, verificação pela Produção e pelo Controlo de Qualidade se a Farmalabor tem condições a nível produtivo e analítico para fabricar e analisar o novo produto, respetivamente; 3ª fase, verificação pela Garantia da Qualidade se já existem na Farmalabor alguns dos excipientes e materiais de acondicionamento primários indicados no *dossier* do novo produto. Finalmente, se for viável o fabrico do novo produto, a Garantia da Qualidade prossegue com a elaboração da documentação necessária que seguirá para aprovação pelo cliente.

Dia 20.01.14 assisti a uma **validação de higienização** realizada pelo Dr. Gualter Gaspar, de um equipamento (enchimento de supositórios) que tinha sido limpo no dia 6. Assim, os 12 dias completos foram cumpridos (estava no 14º dia). Consistiu na técnica de *swab*: com uma zaragatoa humedecida em solução salina, passar com movimentos de ziguezague, no equipamento a validar (± 10 cm/10 cm) e logo de seguida transpor para um meio de cultura (numa caixa de Petri), no qual vai esperar-se 5 dias para confirmação dos resultados. Para a validação da mangueira faz-se através da recolha e análise de água de lavagem (inicialmente

purificada que irá atravessar a mangueira). Também é de realçar que o local que foi usado na análise deve ser limpo com álcool etílico para evitar uma possível proliferação microbiológica.

Auditorias:

De modo a avaliar o cumprimento das Boas Práticas de Fabrico, os clientes auditam regularmente a Farmalabor e elaboram os respetivos relatórios. Nestes relatórios podem constar observações, não conformidades menores, não conformidades maiores, não conformidades críticas. As últimas se surgirem podem resultar inclusive no fecho de uma indústria farmacêutica. As não conformidades são posteriormente analisadas e tratadas pela Farmalabor, podendo ser necessário implementar ações corretivas e/ou preventivas.

Também se realizam auditorias internas, isto é, a Farmalabor contrata uma entidade externa e também um colega da Medinfar para serem os auditores. A validade é de 3 anos para as GMP, mas a empresa realiza auditorias internas anualmente, pois as áreas da Segurança e Ambiente assim o exigem.

Novo procedimento para ler: **Procedimento Geral de Qualificação**. Eis as seguintes qualificações:

“Design Qualification” (Qualificação de Design) aplica-se a equipamentos novos em fase de projeto.

“Installation Qualification” (Qualificação de Instalação) assegura-se que os equipamentos estão instalados de acordo com os requisitos recomendados pelo fabricante.

“Operational Qualification” (Qualificação de Operação) verifica-se a operacionalidade dos equipamentos, de acordo com o pretendido, dentro dos critérios de aceitabilidade.

“Performance Qualification” (Qualificação de Performance/Desempenho) garante-se o funcionamento efetivo e reprodutível dos equipamentos.

De acordo com a política da Farmalabor, a qualificação de performance de equipamentos e sistemas é substituída pela validação do processo de fabrico dos produtos que passam nos respetivos equipamentos.

Outro procedimento importante é o “**Change Control**” (Controlo de Alterações) que pode implicar alterações das instalações, equipamentos, pessoal, métodos, etc. É avaliado o possível impacto que pode ter para a qualidade do PA. Este tipo de formulário é utilizado

quando o fabrico de um produto para um cliente é pré-existente (não pela 1ª vez) e são informadas todas as áreas (GQ, CQ, Produção). As alterações podem ser classificadas em múltiplas (sem projeto de alteração), planeadas (com projeto de alteração) ou de emergência (são resultado de um funcionamento deficiente do equipamento de controlo ou de processo).

A **Requalificação** surge na sequência das alterações introduzidas de acordo com os procedimentos de “Change Control”, de forma a garantir que aquelas não afetaram as características do processo e a qualidade do produto. A responsabilidade pelo cumprimento destas instruções é o Gestor de Processo de Qualificação e Validação de Sistemas; durante a execução da qualificação, deve ser preenchido manualmente um relatório de qualificação.

Quanto à requalificação de desempenho, esta deve ser realizada sempre que ocorrer uma mudança que tenha impacto direto ou indireto na produção, armazenamento e distribuição. (Só por curiosidade, na Farmalabor, para a água purificada realiza-se anualmente).

Dia 28.01.14, pesquisei na Internet sobre “**Requalificação de sistemas de água purificada**”, nomeadamente em que circunstâncias se fazem? e o que fazer?

Note-se que todos os sistemas de água para uso farmacêutico são considerados sistemas críticos de qualidade e com impacto direto na qualidade dos medicamentos, portanto devem ser sempre qualificados!

Assim, é necessário realizar uma monitorização microbiológica de rotina no processo de transferência de água e componentes (ex. mangueiras e trocadores de calor) além dos sistemas de tratamento.

A saber que, a qualificação de desempenho do sistema de água aborda 3 fases para satisfazer o objetivo de comprovar a confiabilidade e robustez do sistema em operação, durante um período prolongado. Após a conclusão da qualificação do sistema de água, deve ser realizada revisão dos dados obtidos, adotadas ações corretivas e adequação dos procedimentos operacionais, caso seja necessário. Após a revisão, deve ser estabelecido um plano de monitorização de rotina.

A qualificação do sistema de água purificada deve ser realizada durante todo o ano, em que serão avaliados os resultados microbiológicos e físico-químicos da água purificada gerada nas diferentes estações do ano (avaliação do impacto da sazonalidade).

Aprendi que a requalificação não é uma repetição da qualificação, mas sim uma revisão de dados de operação de rotina, de modo a garantir que o equipamento está ainda qualificado após alterações e a avaliação periódica do equipamento dentro de intervalos de tempo definidos. O documento deve terminar com uma conclusão que informa se o equipamento ainda é considerado qualificado ou não.

A salientar umas notas importantes sobre o **prazo de validade**: este começa a contar a partir do momento que se adiciona a SA. Existe 2 tipos de validade: a validade completa ou validade completa menos 1 mês, esta serve para garantir que o produto ainda está conforme, em relação aos estudos de estabilidade. No entanto, utiliza-se frequentemente a validade completa. De facto, para todos os clientes, o formato da data de validade é 2 dígitos (mês) / 4 dígitos (ano) e o tipo é validade completa!

Outra atividade da GQ é verificar as quantidades (em mg) e as referências das matérias-primas na BOM elaborada pelo Planeamento, isto é, a estrutura do produto, desde a mistura, compressão da mistura, revestimento, acondicionamento primário e secundário.

No dia 05.02.14 houve o acolhimento de boas-vindas do Grupo Medinfar aos estagiários.

Além de tudo isto, ainda aprendi por explicação da Dr^a Isabel Viegas, o modo de preparação de uma emulsão. Na maioria das emulsões, a SA (não pode ser termolábil) é dispersa, primeiro numa das fases (oleosa ou aquosa), dependendo da sua solubilidade nestas, e só depois é que são adicionadas as duas fases, à mesma temperatura (deve ser baixa).

Visualizei, por curiosidade, a planta do piso 0 da Farmalabor que além das localizações, inclui a movimentação das matérias-primas, PA, resíduos e rejeitados.

Dia 24 de Fevereiro de 2014 foi passado na **PRODUÇÃO** e comecei no **Acondicionamento/Embalagem** guiada pelo Eng.º Pedro Varandas. Eis aqui alguns dos conhecimentos adquiridos nesta secção: O acondicionamento pode ser classificado em primário ou secundário, depende se está em contacto direto com o medicamento ou não, respetivamente. Quanto ao primário (ex. blisters) pode ser de Alumínio/PVC, OPA (duas camadas de alumínio) ou PVDC. Por curiosidade: o alumínio é de todos o que oferece mais resistência às condições exteriores, tais como, humidade, oxigénio e luz, porém é bastante dispendioso e por isso usa-se preferencialmente para as substâncias mais sensíveis. Por ex. fita de Alumínio 25, significa 25 µm de espessura; é óbvio que quanto maior a espessura (nos blisters), maior a função barreira (permeabilidade à água e gases) e proteção aos comprimidos.

O Alumínio é o que vai selar os alvéolos, logo parte de cima no processo de fabrico, mas corresponde à parte de baixo do blister. O PVC é o que reveste a parte superior, e quando é transparente permite a visualização dos comprimidos dentro dos alvéolos, no entanto, a maior proteção em termos de luz é quando é opaco.

Na **Secção dos Sólidos**, tanto à entrada como na saída é necessário passar por uma câmara-de-ar para descontaminação e despoeiramento do vestuário (toca, bata e sapatos de segurança apropriados).

Nas salas, vi diferentes máquinas, desde os misturadores (em V e Bins), variadas Fette (para compressão) e os seus respetivos punções (inferior e superior) e também as variadas matrizes, dependendo do formato que se pretende nos comprimidos. Além disso, a altura do punção inferior influencia o peso e a espessura do comprimido; logo tem que se ter atenção para os comprimidos caberem nos blisters. Quanto ao punção superior, a força de compressão por ele exercida influenciará a dureza do comprimido e ainda no CEP, os testes de desagregação/dissolução, ou seja, influência na biodisponibilidade.

Os punções, matrizes, bem como todas as peças, estão guardadas com lubrificação (óleo) de modo a prevenir o desgaste.



Ainda, assisti ao revestimento com cor vermelha de comprimidos que decorreu durante cerca de 3 horas.

Por curiosidade, as misturas de constituintes utilizados em revestimento de comprimidos, trazem vantagens face aos constituintes isolados: menos risco para os trabalhadores, menos dispêndio financeiro pelo menor nº de BA e melhor para o ambiente.



Ilustração 1: Misturador Bin



Ilustração 2: Misturador em V



Ilustração 3: Compressora Fette

Note-se que todas as salas têm fluxo de ar unidirecional, ou seja, tem que haver uma diferença de pressão (e não correntes de ar), sendo as salas sub-pressurizadas ([-5, -20] Pa) em relação ao corredor, impedindo assim a saída de contaminantes das salas.

De facto, a maior parte das encomendas por parte dos clientes são as formas sólidas!

Na **Secção dos Líquidos**, a descontaminação (em *airshowers*) é feita só à entrada.

Passei a maior parte do tempo no enchimento de ampolas. Aprendi que nos blisters destas ampolas existem 3 camadas: Alumínio + PVDC + PE (é o que contacta com o produto) = triplex. Há a formação do molde a altas temperaturas (o alumínio é termo moldável), seguida da selagem nos lados e em baixo; em cima tem que ficar aberto para o enchimento da solução, depois é que é selada e por fim inscrito o lote e o prazo de validade.

Finalmente, não quero deixar de realçar pelo que pude constatar, o empenho total dos trabalhadores, com batas indiferenciadas, e a tecnologia de ponta.

Dia 25 de Fevereiro de 2014 foi passado no **CQ** e iniciei na área da **Microbiologia**. Mostraram-me amostras de produtos (ex. cremes, pomadas, comprimidos) em meios de cultura para análises qualitativas, em meios seletivos que inclui a pesquisa de bactérias e fungos (bolors + leveduras) e análises quantitativas. Note-se que todo o material tem que ser esterilizado na autoclave. E por curiosidade, a preparação dos meios de cultura é feita na Farmalabor.

A preparação das amostras (a analisar) para posterior incubação de 5 dias (no mínimo) é feita sob uma câmara de fluxo laminar (ar asséptico), que protege maioritariamente o operador/manipulador.

A área da Microbiologia é essencial para permitir a libertação de matérias-primas, produto acabado, assim como na validação das higienizações e controlo da água purificada (utilizada frequentemente).

Ainda no CQ, aprendi a importância das substâncias de referência ou **Padrões**, que podem ser classificados em primários, secundários e de trabalho (de nível III).

Um padrão primário é toda a substância de referência que possui propriedades adequadas para os fins a que se destina, não sendo necessária a sua identificação por comparação com outro padrão existente. É uma substância de referência mencionada nas monografias das Farmacopeias (FE, USP, FB, ou outra) e é disponibilizada pelas mesmas entidades que emitem

as Farmacopeias. Os padrões primários são geralmente substâncias de referência muito dispendiosas, sendo disponibilizadas em quantidades muito reduzidas. A validade de um lote de padrão primário só existe quando surge um lote de padrão mais recente, ou seja, a partir do momento em que surge o novo lote de padrão é atribuído um prazo de validade ao lote de padrão anterior.

Um padrão secundário é toda a substância de referência preparada por comparação com um padrão primário.

Um padrão de trabalho é toda a substância preparada por comparação com um padrão secundário ou toda a substância não descrita nas monografias oficiais das Farmacopeias mas utilizada como referência em determinado ensaio analítico.

Os padrões podem ser armazenados à temperatura ambiente, dentro de um exsiccador (com sílica), no frio ou num congelador.

No CQ são efetuados **ensaios de estabilidade**: são conduzidos de acordo com a ICH (apenas sob pedido) ou ON-GOING (maioritariamente); estes últimos realizam-se no início, meio e fim do prazo de validade do produto.

Para avaliar a estabilidade dos medicamentos, procede-se ao seu armazenamento em estufas com controlo de temperatura e humidade.

Na parte da tarde, fui para a secção **Logística e Armazenagem**. Apesar do laboratório de análise de materiais de acondicionamento primário e secundário estar fisicamente na secção da Logística e Armazenagem é uma subsecção do CQ.

Observei os diferentes e indispensáveis materiais de acondicionamento, tais como, Al, PVC, PVDC, OPA, triplex, tampas, frascos, cartonagens, cápsulas,... e FI; são rotulados em quarentena, até serem amostrados (analisados).

É importante distinguir as diferentes cores das etiquetas usadas no Armazém: etiqueta com cor vermelha significa **material rejeitado**; cor amarela significa **material em quarentena**; cor verde significa **material aceitável, validado**. De facto, todos os materiais ficam em quarentena até serem verificados e validados. Depois da amostragem ou são **aprovados** (etiqueta verde) ou **rejeitados** (etiqueta vermelha), sendo que podem ser rejeitados a qualquer momento, mesmo após uma aprovação. Nestes casos, maioritariamente, os custos são suportados pelo cliente, visto a causa residir nele, por ex. alterações de cores ou do texto do FI.

Por último, aprendi a descobrir o sentido das fibras nas cartonagens espalmadas: o sentido deve ser perpendicular à força do peso do medicamento, exemplifiquei nos frascos, que é horizontal para contrariar a força do peso (vertical), enquanto nas bisnagas é ao contrário.

Assim, o CQ inclui o controlo de qualidade das matérias-primas, por ex. a glicerina e o propilenoglicol são considerados excipientes críticos; (na glicerina pode estar presente como impureza o dietilenoglicol, um solvente orgânico altamente tóxico que causa insuficiência renal e hepática, podendo inclusive levar a óbito quando ingerido), o controlo de qualidade dos produtos intermédios: CEP na Produção (análises físico-químicas e microbiológicas) e dos produtos acabados, e claro que obedecendo sempre às farmacopeias.

Dia 26 de Fevereiro de 2014, voltei para a **GQ** e fiz as alterações ao procedimento geral de qualificação, de acordo com o protocolo/relatório da ADQ.

Fim: Dia 28 de Fevereiro de 2014

Nota assimilada ainda no último dia de estágio:

As GMPs implicam sempre **rastreabilidade**, isto é, o conhecimento de todo o percurso e etapas envolvidas na produção de um produto, desde a origem das matérias-primas até aos locais de consumo: farmácias / hospitais /...

CONCLUSÃO/ DISCUSSÃO

O porquê de realizar estágio numa indústria farmacêutica?

O meu principal objetivo quando ingressei neste curso (Ciências Farmacêuticas) era vir a trabalhar na área da indústria farmacêutica, pois penso que seja o que se enquadra mais à minha pessoa, e para tal precisava de contactar para tirar dúvidas, conclusões.

Assim que surgiu a oportunidade de estagiar numa indústria nos arredores de Coimbra, não hesitei a escolher. Além do mais, é sempre bom contar com mais uma experiência profissional (apesar de curta duração) para enriquecer/valorizar o meu currículo.

Sem dúvida que estou convicta do acerto da minha escolha, apesar de realizar mais 110 horas de estágio e redigir mais um relatório, para não falar do maior desgaste físico e principalmente intelectual. Mas no final, esquecemo-nos disso, porque valeu a pena!

A minha análise SWOT:

Quanto à frequência do estágio: foi de curta duração (*ponto fraco*); tive uma boa disponibilidade de serviços (*ponto forte*); boa comunicação/relação entre os profissionais (*ponto forte*); reduzida equipa de trabalho/número de estagiários, permitindo maior foco/atenção no trabalho (*ponto forte*), mas mais trabalho a ser repartido (*ponto fraco*), e, ainda pode levar à necessidade de integração de um novo elemento na equipa, funcionando assim como uma *oportunidade* de estágio profissional; equipa de trabalho apenas com 2 farmacêuticos (*ameaça*).

Quanto à integração da aprendizagem teórica neste contexto simulado de prática profissional, (na área da GQ): não observei, praticamente foi tudo novo para mim, no entanto valorizei como uma *oportunidade* de aprendizagem.

Quanto à adequação do curso às perspetivas profissionais futuras: de uma maneira geral, há um número bastante reduzido de farmacêuticos a trabalhar nesta indústria farmacêutica (*ameaça*), no entanto, graças ao seu leque cada vez mais abrangente de conhecimentos espera-se a *oportunidade* do farmacêutico se integrar mais.

BIBLIOGRAFIA

Protocolos / Procedimentos da *Farmalabor*, consultados durante o estágio.

Imagens:

<http://lewesmaq.com.br/novo/equipamentos/novos/equipamentos-p-s%C3%B3lidos/misturador-em-v>; acessado a 18 de Maio de 2014.

<http://www.comasa-sa.com/?p=575>; acessado a 18 de Maio de 2014.

[http://www.ajmachine2000.net/admin/uploads/Fette%20Perfecta%201200i%20\(c\).JPEG](http://www.ajmachine2000.net/admin/uploads/Fette%20Perfecta%201200i%20(c).JPEG); acessado a 18 de Maio de 2014.

<http://farmafix.com/wp-content/uploads/2012/08/punches.jpg>; acessado a 18 de Maio de 2014.