

José Eduardo Monteiro Ganilho

Relatório de Estágio em Indústria Farmacêutica

Relatório de estágio realizado no âmbito do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientado pela Dr^a Patrícia Flórido e apresentado à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Julho 2014



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eu, José Eduardo Monteiro Ganilho, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2009010205, 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 de Estágio, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 16 de Julho de 2014.

*A todos os colaboradores da empresa.
Obrigado por me terem recebido de braços abertos.
Fica a amizade de quem muito aprendeu convosco.*

Índice

Abreviaturas.....	2
Introdução.....	3
Sistema de Gestão da Qualidade.....	4
Boas Práticas de Fabrico	4
Controlo de Qualidade	4
Gestão do Risco.....	5
Laboratório de Controlo de Qualidade da Unidade 2 e 3.....	5
Material de Embalagem.....	5
Injetáveis	6
Farmacoteca das Unidades 2 e 3.....	6
Laboratório de Controlo de Qualidade da Unidade 1 e 4.....	7
Validação de Métodos Analíticos	7
Laboratório de Microbiologia	8
Registos e Documentação	10
Visitas e Formações.....	10
Produção	10
Amostragem	11
Unidade de Produção de Água Purificada e Água para injetáveis.....	12
Validação de Processos de Limpeza	12
Estudos de Estabilidade	13
Análise <i>SWOT</i>	14
Pontos Fortes	14
Pontos Fracos.....	14
Ameaças.....	14
Oportunidades	15
Conclusão.....	15
Bibliografia	16

Abreviaturas

AIM	Autorização de Introdução no Mercado
BPF	Boas Práticas de Fabrico
<i>ICH</i>	<i>Internacional Conference on Harmonisation</i>
LCQ	Laboratório de Controlo de Qualidade
PA	Princípio Ativo
FB	Farmacopeia Britânica
FE	Farmacopeia Europeia
<i>HPLC</i>	<i>High Performance Liquid Chromatography</i>
<i>LAL</i>	<i>Limulus Anebocyte Lysate</i>
LD	Limite de Deteção
LQ	Limite de Quantificação
UI	Unidades Internacionais
USP	Farmacopeia Norte Americana

Introdução

Ao longo de nove semestres são criadas as bases teóricas e práticas para o desempenho da atividade farmacêutica. O estágio é a etapa que permite a aplicação, consolidação e aprofundamento dos conhecimentos até então adquiridos. Porém, e não menos importante, é a oportunidade de desenvolver novas competências. Durante esta fase, o até então estudante amadurece a profissional e como tal atinge o objetivo último de ser capaz de executar as suas funções de modo livre, independente e responsável.

O estágio decorreu de 19 de Maio de 2014 a 8 de Julho do mesmo ano, sob a orientação da Dr.^a Patrícia Flório.

Com este documento pretendo descrever de forma clara e objetiva o meu percurso enquanto estagiário, elencando os conhecimentos consolidados/adquiridos e as atividades desempenhadas. Por fim, são apresentadas algumas reflexões respeitantes ao decurso do estágio.

Sistema de Gestão da Qualidade

O Titular da Autorização de Fabrico deve produzir os medicamentos em conformidade com os requisitos da Autorização de Introdução no Mercado (AIM), de modo a não colocar os doentes em risco devido à segurança, qualidade ou eficácia inadequadas.[1] A concretização deste objetivo abrange a participação e o empenho de todos os colaboradores dos diferentes departamentos da empresa. Para atingir este nível de qualidade deve existir um Sistema de Qualidade Farmacêutico implementado, incorporando as Boas Práticas de Fabrico e a Gestão dos Riscos.[1, 2] Este deve ser devidamente documentado e a sua efetividade monitorizada. Os resultados da monitorização dos produtos e processos devem ser tidos em conta durante a libertação do lote, nos estudos de estabilidade, na investigação de desvios e na perspetiva de prevenir futuros desvios.

O Sistema de Gestão da Qualidade está concebido para aumentar a transparência, melhorar os processos internos e permitir uma maior eficiência da empresa. A eficácia e aplicabilidade do Sistema de Qualidade são auditadas por entidades externas, quer sejam elas autoridades, clientes ou entidades certificadoras. Além desta verificação, devem também ser realizadas auditorias internas. Estas auditorias, bem como todas as outras, devem ser olhadas como oportunidades de melhoria.

A empresa é certificada pela TUV SUD para a ISO 13485:2003 (Sistemas de Gestão de Qualidade de Dispositivos Médicos), ISO 9001:2008 (Sistemas de Gestão da Qualidade), ISO 14001:2004 (Sistemas de Gestão Ambiental) e OHSAS 18001:2007 (Sistemas de Gestão da Segurança e Saúde do Trabalho).

Boas Práticas de Fabrico

As Boas Práticas de Fabrico (BPF) são a parte da Gestão da Qualidade que assegura que os produtos são consistentemente produzidos e controlados de modo a satisfazerem as especificações constantes no dossiê de AIM. As BPF dizem respeito tanto à produção como ao controlo de qualidade. Todos os processos de produção devem estar claramente definidos e devem ser sistematicamente revistos. Os passos críticos e mudanças significantes no processo de produção devem estar devidamente validados.[1]

Controlo de Qualidade

O Controlo de Qualidade é a parte das BPF que é responsável pelos processos de amostragem, especificações e testes bem como organização, documentação e procedimentos de libertação que assegurem que todos os testes necessários e relevantes são realizados.[1] Desta forma os materiais não são libertados para a produção, nem os produtos são libertados para o mercado sem antes a sua qualidade ser considerada

satisfatória. O controlo de qualidade não está confinado às operações de laboratório, antes deve estar envolvido em todas as decisões que possam afetar a qualidade do produto. O departamento do controlo de qualidade é independente dos outros departamentos, como, por exemplo, do da produção de modo a poder exercer as suas funções de modo autónomo e independente[3]. Este departamento é responsável por estabelecer, validar e implementar todos os procedimentos de controlo de qualidade.[1]

Gestão do Risco

A Gestão do Risco é um processo sistemático para a avaliação, controle, comunicação e avaliação dos riscos para a qualidade do medicamento. Pode ser aplicado de forma proactiva ou retrospectiva.[1] A Gestão do Risco baseia-se no conhecimento científico e experiência com o processo, sendo o nível de esforço, formalidade e documentação diretamente proporcional à gravidade do risco.

Laboratório de Controlo de Qualidade da Unidade 2 e 3

O LCQ da Unidade 2 e 3 está encarregue de analisar as matérias-primas, produtos semiacabados e acabados destas mesmas unidades, bem como o material de embalagem e as águas de abastecimento de todo o complexo industrial. O laboratório encontra-se organizado por diferentes seções: materiais de embalagem, análises hidrológicas, matérias-primas, produtos sólidos e semissólidos e injetáveis. Irei apenas fazer referência aos sectores onde permaneci durante um período de tempo maior, embora tenha acompanhado colaboradores de outros sectores na realização das suas análises de rotina.

Material de Embalagem

O material de embalagem inclui qualquer material utilizado no acondicionamento de um produto. O material de embalagem primário destina-se a entrar em contacto direto com o produto, como sejam frascos, ampolas, rolhas, alumínio e PVC. Enquanto o material de embalagem secundário não entra em contacto direto com o produto, como sejam os rótulos, folhetos informativos e cartonagens.

Neste sector são analisados os materiais de embalagem de modo a verificar a sua qualidade para poderem ser libertados para a secção de embalamento. São verificadas várias especificações, nomeadamente, o aspeto, texto, braille, impressão, distribuição de cores, formato e dimensões caso estejamos na presença de caixas de cartão impressas; descrição, dimensões, distância entre rótulos, colagem, sentido de enrolamento no caso dos rótulos; cor do vidro, cor do ponto OPC ou anel de quebra, dimensões, adesividade da tinta e teste

de quebra no caso de ampolas de vidro. O texto dos folhetos informativos é analisado através do *software ImageCompare*.

Injetáveis

Neste setor desempenhei o papel de analista de vários ensaios, sendo por mim analisadas águas estéreis para a preparação de injetáveis bem como soluções de glucose injetável, entre outros produtos. Na análise destes produtos foram realizados os ensaios descritos na Farmacopeia Europeia (FE)[4], Norte Americana (USP)[5] ou Britânica (FB)[6]. Na Tabela I, são apresentados alguns desses ensaios.

Tabela I: Ensaios a produtos injetáveis.

Água estéril para preparação de injetáveis	Soluções de glucose injetável
<ul style="list-style-type: none"> ✓ Aspeto; ✓ Volume extraível; ✓ Contagem de partículas sub-visíveis; ✓ Acidez/Alcalinidade; ✓ Condutividade; ✓ Amónio; ✓ Cálcio e Magnésio; ✓ Cloretos; ✓ Nitratos; ✓ Sulfatos; ✓ Substâncias oxidáveis; ✓ Resíduo de Evaporação. 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Aspeto; ✓ Volume extraível; ✓ Contagem de partículas sub-visíveis; ✓ Identificação (reação corada); ✓ pH; ✓ 5-hidroximetilfurfural e substâncias relacionadas (espectroscopia ultravioleta); ✓ Doseamento (polarimetria/rotação ótica).

Farmacoteca das Unidades 2 e 3

Neste espaço são guardadas amostras de todos os materiais e produtos após serem analisados pelo departamento do controlo de qualidade. Onde se incluem os materiais de embalagem, matérias-primas e produto acabado. As amostras devem ser conservadas de modo a preencher dois requisitos: fornecer uma amostra para análise e fornecer um exemplar do produto acabado representativo do produto que se encontra no mercado. Deste modo, as amostras podem pertencer a duas categorias[7]:

Amostras de referência: amostra de um lote de material de embalagem, matéria-prima ou produto acabado arquivada com o propósito de ser necessária a sua análise durante o prazo de validade do lote em questão.

Amostras de retenção: amostra de uma embalagem completa de um lote de produto acabado arquivada para testes de identificação. Questões acerca da apresentação,

embalagem, rotulagem, folheto informativo, número de lote, data de validade, entre outras, poderão surgir ao longo do prazo de validade do lote em questão.

As amostras de referência e de retenção devem ser guardadas até um ano após o fim do prazo de validade do lote em questão.[7] A menos que a Autoridade Competente indique outro período, as amostras de matérias-primas devem ser guardadas durante pelo menos dois anos após a libertação do lote de produto acabado. Este período pode ser diminuído caso seja demonstrada a instabilidade da matéria-prima durante o tempo referido acima. Os materiais de embalagem devem ser arquivados durante o prazo de validade do produto acabado.[7]

Laboratório de Controlo de Qualidade da Unidade I e 4

No LCQ da unidade I e 4 são realizados estudos de estabilidade, ensaios de controlo de qualidade de antibióticos e validação de métodos analíticos. Neste laboratório participei num dos processos de validação em curso o que se revelou uma experiência bastante enriquecedora.

Validação de Métodos Analíticos

A validação de um método analítico é o processo através do qual é estabelecido, através de estudos laboratoriais, que as características analíticas do método se adequam à sua aplicação. Tanto a *USP* como a *ICH* estabelecem normas orientadoras[8] de como proceder na validação de métodos analíticos, as quais foram seguidas durante a planificação da validação em que participei.

Validação do doseamento e dos compostos relacionados do medicamento x

Em primeiro lugar foi redigido um protocolo de validação do método onde foi descrito detalhadamente o método analítico. Aqui se incluem as preparações da amostra, padrões e reagentes, passos críticos do método, instrumentos analíticos utilizados (neste caso *HPLC-High Performance Liquid Chromatography*) e suas condições de utilização (fluxo, temperatura da coluna, tempo de corrida). São indicadas as características analíticas que vão ser testadas juntamente com os procedimentos que vão permitir a sua determinação. As características analíticas utilizadas na validação do método analítico foram: a exatidão, repetibilidade, precisão intermédia, seletividade, linearidade, limite de deteção (LD) e limite de quantificação (LQ). Para além disto, são estabelecidos os intervalos de aceitação dos resultados obtidos.

I. Exatidão

A exatidão do método foi determinada pelo cálculo da percentagem de recuperação do analito (princípio ativo). Foram preparadas nove soluções amostra (três soluções em três

concentrações diferentes – 80%, 100% e 120%). Cada solução foi preparada com os diferentes componentes que compõem o medicamento, isto é, princípio ativo e excipientes.

2. Repetibilidade

A repetibilidade instrumental foi avaliada através de dez injeções da mesma solução padrão, sendo calculado posteriormente o desvio-padrão relativo dos resultados obtidos.

3. Precisão Intermédia

A precisão intermédia foi determinada calculando o desvio-padrão relativo. Em diferentes dias, e com dois analistas diferentes foram doseadas seis soluções-amostra a 100%.

4. Seletividade

A seletividade foi avaliada ao verificar que nem as impurezas nem os excipientes interferem com a determinação do analito.

5. Linearidade

Aqui avaliou-se tanto a linearidade de gamas baixas como de gamas altas. Preparou-se um conjunto de soluções com diferentes concentrações do analito padrão e calculou-se a regressão linear dos dados obtidos através do método dos mínimos quadrados.

6. Limite de Detecção e Limite de Quantificação

Utilizando a curva de calibração obtida no teste da linearidade da gama baixa, foram calculados os limites de detecção e quantificação através das seguintes fórmulas:

$$LD = \frac{3,3 \times s}{S}$$

$$LQ = \frac{10 \times s}{S}$$

Onde s é o desvio-padrão e S é o declive da curva de calibração.

Laboratório de Microbiologia

Ensaio de *Bioburden*

O objetivo do ensaio de *bioburden* é caracterizar a carga microbiana presente num produto antes da esterilização final. A quantidade e tipo de microrganismo podem influenciar a eficácia do processo de esterilização e deve, por isso, ser tida em conta. O ensaio é realizado em amostras de produtos injetáveis cuja amostragem é efetuada numa fase de produção anterior à esterilização por calor húmido, água superaquecida ou filtração esterilizante. O ensaio de *bioburden* inclui a contagem de microrganismos viáveis totais e teste de resistência ao calor, sempre que a esterilização por calor húmido não seja *overkill*.

Neste ensaio filtra-se a amostra com a utilização de uma bomba de vácuo *Milliflex Plus*, *Steritest System*. O filtrado é posteriormente colocado em meios de cultura e incubado. O analista deve utilizar luvas estéreis, máscara e sempre que possível desinfetar os instrumentos com álcool 70% estéril.

Identificação de Microrganismos

As amostras utilizadas para a identificação de microrganismos são provenientes da monitorização das instalações, ensaios de *bioburden*, análises microbiológicas ao sistema de abastecimento de águas ou do controlo microbiológico de produtos não estéreis como sejam formas sólidas orais.

A identificação de microrganismos contaminantes tem enorme importância na indústria farmacêutica pois permite conhecer a origem dos microrganismos, permitindo, assim, que se atue sobre o foco de contaminação. Contaminações de origem humana, por exemplo, podem muitas vezes ser corrigidas através de formações.

A identificação de microrganismos deve ser realizada em condições de assepsia e na câmara de segurança biológica para evitar a contaminação do analista. Devido ao curto período de tempo que permaneci no laboratório de microbiologia, apenas realizei repicagem e isolamento de modo a obter uma cultura pura de cada microrganismo. Não realizei colorações de *Gram*, esporos, fungos e leveduras, nem testes bioquímicos (teste da catalase, oxidase, entre outros).

Teste de Esterilidade

O teste de esterilidade é realizado numa câmara isoladora (classe A). A entrada e saída de produtos na câmara são realizadas através de uma câmara *airlock* que descontamina os materiais através da utilização de peróxido de hidrogénio vaporizado.

No caso de formas farmacêuticas em pó estéreis, em primeiro lugar procede-se à sua dissolução e posteriormente à sua filtração. Nestes processos são utilizadas bombas peristálticas que fazem deslocar os líquidos de um para outro recipiente. Por fim, o filtrado é colocado em meios de cultura, um seletivo para o desenvolvimento de fungos e outro para o desenvolvimento de bactérias.

Ensaio de Endotoxinas

As endotoxinas são lipopolissacarídeos resistentes ao calor que se encontram na membrana externa de bactérias Gram-negativas e são libertadas por lise celular, ou durante o crescimento celular. São tóxicas e potencialmente fatais para o hospedeiro.

O ensaio é efetuado segundo o método cinético cromogénico (FE). Este método baseia-se no desenvolvimento de cor após a clivagem do complexo sintético peptídeo-cromogénio formado na reação do reagente *LAL* (*Limulus Anebocyte Lysate*) com a endotoxina presente na solução teste. A reação ocorre a $37 \pm 1^\circ\text{C}$ no leitor de microplacas *Biotek ELx808*[®]. Este leitor mede o tempo necessário para que ocorra a coloração da solução bem como a sua intensidade.

Registos e Documentação

Um dos requisitos para uma correta implementação de um Sistema de Gestão da Qualidade é a elaboração de bons registos, que permitam documentar de forma detalhada todas as atividades / ensaios efetuados.[9, 10] Aqui se incluem todos os procedimentos/ações implementados/as na empresa nos mais diversos setores.

Os registos dos laboratórios de controlo de qualidade devem incluir descrições completas de todos os testes realizados de modo a assegurar a *compliance* às especificações dos ensaios. Aqui se inclui a descrição das amostras para teste (nome, lote, data de receção, quantidade, entre outros); a referência ao método de análise utilizado; pesagens e medidas realizadas na preparação de soluções e reagentes; cálculos, gráficos e resultados; Todas estas informações são materializadas no caderno de laboratório de cada analista e verificadas por uma segunda pessoa de modo a garantir a qualidade dos resultados obtidos.

Visitas e Formações

Produção

O complexo industrial é constituído por três edifícios autónomos que integram quatro unidades de produção.

Unidade 1 – Unidade de Produção de Penicilinas

- Pós para injetáveis;
- Sólidos orais (comprimidos, cápsulas e suspensões orais extemporâneas).

Unidade 2 – Unidade de Produção de Soluções Estéreis

- Soluções injetáveis de grande volume em plástico;
- Soluções de injetáveis de pequeno volume em plástico e em vidro;
- Soluções estéreis não injetáveis;
- Dispositivos Médicos.

Unidade 3 – Unidade de Produção de Sólidos e Semi-sólidos

- Sólidos (comprimidos e cápsulas);

- Semi-sólidos (pomadas e cremes).

Unidade 4 – Unidade de Produção de Cefalosporinas

- Pós para soluções injetáveis.

Durante as visitas às diferentes unidades de produção foi-me explicado de forma breve os processos de produção dos diferentes medicamentos.

As condições de iluminação, humidade, pressão, temperatura e ventilação são controladas. A possibilidade de entrada de insetos e outras pragas são objeto de controlo. O acesso a cada uma das áreas é feito através de vestiários. Consoante a zona em que se entra existe um procedimento de vestíário adequado. Por exemplo, fardamento azul em zonas controladas mas não classificadas e fardamento branco em zonas classe C.

O fabrico de medicamentos estéreis é alvo de requisitos especiais de modo a minimizar os riscos de contaminação microbiológica, de partículas e pirogénios.[11] Muitos dos quais dependem da atitude e treino dos colaboradores. Assegurar a qualidade destes produtos requer o estabelecimento de métodos validados de como proceder nas diferentes fases do processo de fabrico. As áreas do complexo industrial estão classificadas de acordo com as BPF de produtos estéreis.[12]

Amostragem

A amostragem é uma operação importante, em que apenas uma pequena fração de um lote é retirada. Conclusões válidas sobre o todo não podem ser baseadas em testes que foram realizados em amostras não representativas. Uma amostragem correta é, portanto, uma parte essencial de um sistema de Garantia da Qualidade.[13] Os colaboradores responsáveis pela amostragem devem receber formação sobre técnicas de amostragem, riscos de contaminação cruzada, precauções ao manusear substâncias estéreis e instáveis, entre outras. O tamanho da amostra colhida deve ser determinado estatisticamente e especificado num plano de amostragem. O plano de amostragem deve ser concebido tendo em conta o tipo de material a analisar e deve ser alvo de um processo de validação. Deve ser tida em conta a *compliance* do fornecedor aos requisitos das BPF bem como o seu sistema de garantia de qualidade com base em auditorias.

➤ Material de embalagem

O plano de amostragem para os materiais de embalagem deve ter em conta, pelo menos, o seguinte: a quantidade recebida, a qualidade requerida, a natureza do material (por exemplo, materiais de embalagem primários e/ou materiais de embalagem impressos) e os métodos de produção.

No armazém, após a receção e conferência das encomendas é feita a amostragem dos materiais de embalagem e dos folhetos. A maioria dos fornecedores facilita o trabalho do amostrador ao incluir a amostra dos materiais em separado. Quando esta não vem feita pelo fornecedor, realiza-se a amostragem. O processo de amostragem está devidamente delimitado das restantes áreas do armazém.

➤ **Matérias-primas**

Após a receção e conferência das encomendas das matérias-primas no armazém elas seguem para a área das pesagens. Aqui é realizada a amostragem de quantidade suficiente para a realização de 3 ensaios completos de controlo de qualidade. A pesagem realiza-se numa câmara de fluxo laminar (classe C). As pesagens para o controlo de qualidade efetuam-se numa câmara diferente da câmara de pesagens para a produção. Após cada sequência de pesagens a câmara é devidamente limpa de modo a evitar contaminações cruzadas.

Unidade de Produção de Água Purificada e Água para injetáveis

A água é um dos maiores recursos utilizados pela indústria farmacêutica. Ela pode ser utilizada como excipiente, durante a produção, como agente de limpeza dos equipamentos e material de embalagem primário, e na preparação de soluções nos ensaios de controlo de qualidade.

A água purificada é produzida pela realização de um conjunto de tratamentos, como sejam a destilação, troca iónica, osmose inversa, electro-desionização ou outro método a partir de água potável aprovada pela autoridade competente. A validação e qualificação da purificação da água, armazenamento e sistemas de distribuição são partes fundamentais das BPF.

A água para injetáveis deve ser produzida apenas por destilação da água purificada como enunciado na FE. A água para injetáveis obedece aos requisitos da água purificada, no entanto com limites mais baixos no que se refere à presença de unidades formadoras de colónias, condutividade e carbono orgânico total. Para além disto no que toca a endotoxinas bacterianas, esta não pode ter mais de 0,25 UI/mL).[14]

Validação de Processos de Limpeza

A validação de um procedimento de limpeza consiste na evidência documentada de que o procedimento oferece condições de limpeza reprodutíveis. O objetivo é verificar a efetividade do procedimento de limpeza para remover resíduos do produto (produtos de degradação, conservantes, excipientes e/ou agentes de limpeza) bem como o controlo de potenciais contaminantes microbianos.[15, 16]

Antes da validação, os processos de limpeza devem ser desenvolvidos, otimizados e devidamente documentados. Os processos de limpeza devem ser selecionados tendo em conta tanto critérios tecnológicos como económicos.

Abordagem pior-caso

Se um procedimento de limpeza é capaz de remover o pior-caso efetivamente, então é assumido que todos os membros daquela família de produtos também são removidos satisfatoriamente pelo mesmo processo de limpeza. Por exemplo, um produto com três dosagens diferentes o pior-caso é o produto de dosagem superior. De entre os critérios para seleção do produto pior-caso destacam-se: a solubilidade dos PAs no meio de limpeza, toxicidade dos PAs, atividade farmacológica, tempo de contato produto-equipamento, frequência de produção e dificuldade de limpeza.

Estudos de Estabilidade

A finalidade dos estudos de estabilidade é proporcionar dados suficientes em como um dado medicamento sofre alterações ao longo do tempo, sob influência de determinados fatores ambientais, tais como, temperatura e humidade, de modo a estabelecer um período de validade e as condições de armazenamento recomendadas. O planeamento de um estudo de estabilidade deve basear-se no conhecimento já adquirido para a matéria-prima e/ou estudos prévios em fases de desenvolvimento do produto. As condições de armazenamento, a duração do estudo e a frequência das análises devem ser suficientes para concluir sobre o comportamento do produto durante o seu período de validade em todos os mercados a que o produto se destina. Os testes, especificações e métodos de análise dos ensaios de estabilidade são os descritos no dossier de AIM.

Os estudos de estabilidade completos devem ser efetuados em cada uma das dosagens/volume do contentor do produto. Sempre que possível e justificável, pode ser aplicado um formato reduzido (*bracketing* ou *matrixing*).[17]

As abordagens *bracketing* e *matrixing* permitem a redução do número de análises necessárias num estudo de estabilidade, permitindo assim a redução de recursos sem comprometer a qualidade e fiabilidade do estudo.

As condições de armazenamento para a realização de estudos de estabilidade encontram-se descritas na norma orientadora Q1A (R2).[17] No entanto existem países com requisitos adicionais aos dados de estabilidade ICH, como o Brasil e o México. Nestes casos os estudos devem ser desenhados tendo em conta esses requisitos adicionais.

Análise SWOT

Pontos Fortes

Empresa multinacional: Tive a oportunidade de estagiar numa empresa que se afirma no mercado do medicamento a nível global. Trata-se de uma empresa bem organizada que põe em prática as recomendações das BPF e cumpre as normas orientadoras da ICH. Desta forma, foi possível contactar com a aplicação prática das dessas recomendações/normas lecionadas durante o curso.

Variedade de Produtos: A empresa produz uma grande variedade de produtos o que me permitiu conhecer as especificações de diferentes produtos quer aquando da sua produção, quer aquando do seu controlo de qualidade.

Volume de Produção: A capacidade de produção da empresa é impressionante. Todos os dias chegam ao LCQ um grande número de amostras para analisar quer se trate de matérias-primas ou produto acabado. Consequentemente, sempre tive que fazer/aprender.

Instalações e Equipamentos: As instalações estão harmoniosamente desenhadas de modo a garantir a qualidade dos medicamentos. Cada tarefa tem o seu próprio espaço para ser desempenhada. As linhas de produção bem como os LCQ encontram-se bem equipados, com o que de mais moderno existe. Assim, tive oportunidade de executar diferentes métodos de análise.

Colaboradores: Todos os colaboradores com quem estive se mostraram sempre disponíveis para me transmitirem novos conhecimentos. A sua simpatia facilitou a minha integração e permitiu-me ter outro à vontade no momento de esclarecer dúvidas.

Pontos Fracos

Estágio de curta duração: Dois meses é um período de tempo muito curto para realizar um estágio. Muito ficou por aprender.

Rotatividade entre setores: Por um lado, a rotatividade entre setores permitiu-me ter uma visão global de como tudo funciona na empresa. Em contrapartida, não foi possível consolidar adequadamente o que em cada setor havia para aprender.

Ameaças

Falta de Experiência: A experiência é a base para se ser um bom profissional. Numa fase inicial do estágio, a falta de experiência aos mais variados níveis revelou-se uma barreira que só com o decorrer do tempo fui ultrapassando.

Transferência de Instalações: Durante o estágio surgiu a necessidade de desocupar a farmácia e o arquivo da unidade 2 e 3. Ao participar nessa transferência hipotequei alguns dias que poderiam ter sido aproveitados de outra forma.

Oportunidades

Formação: As formações revelaram-se cruciais na medida em que permitiram otimizar o tempo de estágio. Considero que grande parte do conhecimento que adquiri proveio dessas mesmas formações.

Conclusão

Os conhecimentos teóricos e práticos adquiridos durante o curso deram-me as bases e as ferramentas para compreender e assimilar com maior facilidade tudo o que me foi ensinado durante o estágio. Seria de todo injusto afirmar que o curso não nos prepara para o exercício da atividade farmacêutica, visto que se trata de uma formação académica e não profissional. Claro que, muitas competências não são desenvolvidas durante os cinco anos, no entanto muito do que não se aprendeu só se pode aprender estando no terreno. Lidar diariamente com novas situações/problemas revelou-se sem dúvida um acelerador para o meu crescimento tanto profissional como pessoal. Os estágios são, sem dúvida, a forma mais eficiente de transformar o conhecimento académico em conhecimento profissional.

As pessoas com quem passei estes dois meses foram mais que uma equipa de trabalho, foram um grupo de amigos. Destaco a interajuda, a simpatia, a boa disposição e o profissionalismo de todas as pessoas com que contactei na empresa.

De todas as tarefas que desempenhei/acompanhei durante o estágio destaco a validação de métodos analíticos como a que se revelou mais interessante. Foi neste setor que adquiri/consolidei maior quantidade de conhecimento.

O planeamento do estágio deu-me a oportunidade de conhecer como funciona a empresa de um modo geral, com especial foco para as atividades desenvolvidas pelo departamento do controlo de qualidade, onde passei maior parte do tempo.

Em suma, considereei que o estágio me ajudou a crescer, dotando-me de novas competências. Sem dúvida, foi uma experiência que me marcou e que me faz equacionar seriamente se esta não será a área do ramo das ciências farmacêuticas que me veria a exercer num futuro próximo.

Bibliografia

1. EUDRALEX, Pharmaceutical Quality System, disponível em http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-4/vol4-chap1_2013-01_en.pdf, última consulta: 17 de Junho de 2014.
2. ICH, Pharmaceutical Quality System (Q10), disponível em http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q10/Step4/Q10_Guideline.pdf, última consulta: 21 de Junho de 2014.
3. EUDRALEX, Quality Control, disponível em http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-4/pdfs-en/2005_10_chapter_6_en.pdf, última consulta: 20 de Junho de 2014.
4. European Pharmacopeia 8.0 - Online version, disponível em última consulta: 4 de Julho de 2014.
5. USP 37 - Online version, disponível em última consulta: 4 de Julho de 2014.
6. The British Pharmacopoeia 2014 - Online version, disponível em última consulta: 4 de Julho de 2014.
7. EUDRALEX, Reference and Retention Samples, disponível em http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-4/pdfs-en/2005_12_14_annex19_en.pdf, última consulta: 19 de Junho de 2014.
8. ICH, VALIDATION OF ANALYTICAL PROCEDURES: TEXT AND METHODOLOGY Q2 (R1), disponível em http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q2_R1/Step4/Q2_R1_Guideline.pdf, última consulta: 1 de Julho de 2014.
9. EUDRALEX, Documentation, disponível em http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-4/chapter4_01-2011_en.pdf, última consulta: 23 de Junho de 2014.
10. ICH, ACTIVE PHARMACEUTICAL INGREDIENTS (Q7), disponível em http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q7/Step4/Q7_Guideline.pdf, última consulta: 20 de Junho de 2014.
11. EUDRALEX, Manufacture of Sterile Medicinal Products, disponível em http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-4/2008_11_25_gmp-an1_en.pdf, última consulta: 20 de Junho de 2014.
12. EUDRALEX, Manufacture of Sterile Medicinal Products, disponível em http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-4/2008_11_25_gmp-an1_en.pdf, última consulta: 23 de Junho de 2014.

13. EUDRALEX, Sampling of Starting and Packaging Materials, disponível em http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-4/pdfs-en/anx08_en.pdf, última consulta: 21 de Junho de 2014.
14. EMA, NOTE FOR GUIDANCE ON QUALITY OF WATER FOR PHARMACEUTICAL USE, disponível em http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003394.pdf, última consulta: 9 de Julho de 2014.
15. PIC's, Recommendations on validation master plan, installation and operational qualification, non-sterile process validation and cleaning validation, disponível em http://www.picscheme.org/pdf/25_pi-006-3-recommendation-on-validation-master-plan.pdf, última consulta: 10 de Julho de 2014.
16. FDA, Equipment cleaning and maintenance, disponível em <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?fr=211.67>, última consulta: 7 de Julho de 2014.
17. ICH, STABILITY TESTING OF NEW DRUG SUBSTANCES AND PRODUCTS Q1A (R2), disponível em http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q1A_R2/Step4/Q1A_R2_Guideline.pdf, última consulta: 8 de Julho de 2014.