

Ana Marina Seguro Carvalho e Sales

# Relatório de Estágio em Indústria Farmacêutica

Relatório de estágio realizado no âmbito do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientado pelo Eng. Pedro Varandas e apresentado à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Julho 2014



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**ÍNDICE**

ÍNDICE.....	1
LISTA DE ABREVIATURAS .....	3
1. INTRODUÇÃO .....	4
2. NOTA HISTÓRICA .....	4
2.1. Parceiros .....	5
3. LEGISLAÇÃO FARMACÊUTICA.....	6
3.1. A Farmalabor e as Boas Práticas de Fabrico.....	6
3.2. A Farmalabor, o Ambiente e a Responsabilidade Social .....	6
4. ORGANIZAÇÃO E GESTÃO DA EMPRESA .....	7
4.1. Instalações e Equipamentos .....	7
4.2. Recursos Humanos.....	7
5. FABRICO DE PRODUTOS NÃO-ESTÉREIS.....	8
5.1. Procedimentos e Documentação Pré-Produção .....	8
5.2. FABRICO DE FORMAS SÓLIDAS .....	10
5.2.1. Pesagem das Matérias-Primas .....	10
5.2.2. Fase de Mistura .....	11
5.2.3. Compressão de Pós .....	13
5.2.4. Revestimento de Comprimidos .....	14
5.2.5. Revestimento de <i>Pellets</i> por Filme .....	15
5.2.6. Enchimento de Cápsulas .....	16
5.2.7. Enchimento de Saquetas .....	17
5.3. FABRICO DE FORMAS LÍQUIDAS E PASTOSAS .....	18
5.3.1. Pesagem das Matérias-Primas .....	18
5.3.2. Fase de Mistura .....	18
5.3.3. Fase de Enchimento .....	20
6. EMBALAGEM: ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO E SECUNDÁRIO .....	22
7. CONTROLO EM PROCESSO.....	23

7.1. Controlo em Processo de Formas Sólidas.....	23
7.2. Controlo em Processo de Formas Líquidas e Pastosas .....	24
7.3. Controlo em Processo no Acondicionamento .....	24
8. HIGIENE E SEGURANÇA INDUSTRIAIS .....	25
8.1. Procedimentos de Higienização.....	25
8.2. Equipamentos de Proteção Individual (EPIs).....	25
9. ANÁLISE SWOT .....	26
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	29

## **LISTA DE ABREVIATURAS**

**AF** – Autorização de Fabrico

**BPF** – Boas Práticas de Fabrico

**CIP** – *Clean in place*

**CQ** – Controlo de qualidade

**EPI** – Equipamento de Proteção Individual

**ETARI** – Estação de Tratamento de Águas e Resíduos Industriais

**FHSI** – Folha de Higiene e Segurança Industrial

**GLP** – *Good Laboratory Practices*

**GMP** – *Good Manufacturing Practices*

**GQ** – Gestão de Qualidade

**IE** – Instruções de Embalagem

**IF** – Instruções de Fabrico

**IPC** – Controlo em Processo

**OF** – Ordem de Fabrico

**PAD** – Pedido de Alteração de Fabrico

**PGH** – Plano Geral de Higienização

**PON** – Plano Operacional Normalizado

**RE** – Registo de Embalagem

**RL** – Registo de Lote

**SGQ** – Sistema de Gestão de Qualidade

**TSHT** – Técnico de Segurança e Higiene de Trabalho

**WIP** – *Wash in Place*

## **I. INTRODUÇÃO**

O farmacêutico, enquanto membro de uma unidade farmacêutica, deve zelar pela melhoria da qualidade de vida da população, oferecendo um elevado padrão de qualidade dos produtos de saúde que fabrica. Nas diversas áreas de atividade na indústria farmacêutica, este profissional deve cumprir e fazer cumprir as normas de boa fabricação e as boas práticas laboratoriais, clínicas e de registo que assegurem a qualidade, eficácia e segurança dos produtos de saúde.

Desde sempre tive a curiosidade em conhecer esta fase do ciclo de vida de um medicamento, e a oportunidade de poder realizar o meu estágio curricular nesta área fez com que, rapidamente, a minha escolha incidisse na unidade de produção Farmalabor, do grupo Medinfar, pois a visita curricular às suas instalações, suscitou o meu interesse. Foi deste modo que solicitei a realização de parte do meu estágio nesta empresa farmacêutica.

O presente relatório pretende dar conhecimento do meu estágio realizado na área da Indústria Farmacêutica, no grupo Medinfar, na unidade de produção da Farmalabor. O período de estágio decorreu entre o dia 5 de Maio e o dia 3 de Julho, e foi dividido, como delineado, entre as várias secções de produção existentes: a secção de produção de Formas Sólidas, a secção de produção de Formas Líquidas e Pastosas e ainda a secção de Embalagem.

Durante estes dois meses participei nas diversas atividades diárias da área da produção, nomeadamente nos vários processos de fabrico: misturas, compressões, enchimentos, revestimentos, acondicionamento primário e secundário, e ainda em intervenções de higienização e manutenção de equipamentos.

## **2. NOTA HISTÓRICA**

Construída em Coimbra, em 1962, como unidade fabril da empresa farmacêutica Euro-Labor, a Farmalabor é uma empresa nacional, que se dedica ao fabrico especializado de produtos farmacêuticos, cosméticos e de uso veterinário.

No ano de 1985, o fabrico do *Tylenol*<sup>®</sup> para a *Johnson & Johnson*, foi o ponto de partida para o início da produção para terceiros. Este tipo de produção foi crescendo, atingindo os 50% da produção total no final dos anos 80.

O crescente aumento da produção associado à crescente competitividade dos mercados levou à construção das atuais instalações da unidade fabril, situadas em Condeixa-a-Nova. Em 1990, celebrou-se uma parceria entre a Euro-Labor e o grupo internacional *Grünenthal*, sediado na Alemanha, passando esta empresa portuguesa a representar os

produtos deste grupo em território nacional. Cinco anos mais tarde esta multinacional comprou a totalidade do capital social da Euro-Labor.

Foi em 1998 que a empresa conseguiu a sua primeira certificação, pela norma NP/EN ISO 9002. No ano seguinte, a unidade fabril com todo o seu património, autonomizou-se numa nova sociedade, a Farmalabor.

De 2001 em diante, a Farmalabor integrou o Grupo Medinfar, dando continuidade a uma política de expansão industrial, suportada por novos investimentos em equipamentos, melhoria de instalações e processos e apostando na formação contínua dos seus colaboradores.

Em 2005, obteve a Certificação do Sistema da Qualidade, de acordo com a Norma ISO 9001: 2000, e em 2006 a Certificação do Sistema de Gestão Ambiental e de Higiene e Segurança no Trabalho, de acordo com as normas ISO14001:2004 e OHSAS18001, respetivamente.

Posteriormente, no ano de 2008, foi feita uma revisão do Sistema de Gestão Integrado de Qualidade, Ambiente e Segurança por forma a estar em conformidade com as normativas NP EN ISO 9001:2008, NP EN ISO 14001:2004 (emenda 1:2006) e OHSAS 18001:2007/ NP4397:2008.

A tecnologia inovadora, a sua competitividade e flexibilidade e o seu compromisso com a qualidade permitem à Farmalabor “trabalhar para a melhoria contínua da qualidade de vida das pessoas, desenvolvendo e disponibilizando soluções na área das ciências da vida, garantindo a satisfação de clientes, colaboradores, acionistas e sociedade em geral”.

## **2.1. Parceiros**

Tratando-se de uma unidade produtiva, a Farmalabor possui como principais clientes o próprio grupo a que pertence, juntamente com outras empresas farmacêuticas, detentoras de Autorização de Introdução no Mercado (AIM) de variados produtos.

Atualmente, a Farmalabor dedica-se em grande parte ao negócio da *façonnage*, afirmando-se como uma referência na área da indústria farmacêutica. Tendo em vista a globalização crescente dos mercados, a aposta na internacionalização, fidelização e aquisição de novos clientes é preponderante para a concretização deste objetivo. Deste modo, a empresa preocupa-se com o desenvolvimento e inovação, visando a oferta de uma maior e mais completa gama de serviços.

### **3. LEGISLAÇÃO FARMACÊUTICA**

#### **3.1. A Farmalabor e as Boas Práticas de Fabrico**

As *Good Manufacturing Practices* (GMPs) são a parte da Garantia da Qualidade (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 produtos.

Com a finalidade de assegurar o cumprimento e respeito pelas normas europeias das Boas Práticas de Fabrico, a Farmalabor encontra-se certificada pelas GMPs, possuindo um Sistema de Gestão de Qualidade (SGQ) implementado. Este SGQ requer a existência de um conjunto de documentação, clara, concisa e com a descrição de todas as atividades realizadas nas instalações.

A obediência e cumprimento das GMPs e das GLPs (*Good Laboratory Practices*) são fatores acrescidos de prestígio e valorização desta empresa, pelo que possui atualmente uma tripla certificação: em Gestão da Qualidade, Ambiente, Segurança e Saúde Ocupacional de acordo com as normas ISO 9001; ISO 14001 e OHSAS 18001, respetivamente.

A Farmalabor é periodicamente sujeita a auditorias quer de Entidades Reguladoras (INFARMED I.P.), quer de outras entidades acreditadas para o efeito, e ainda de clientes, que contribuem para a melhoria contínua do Sistema de Qualidade. Estas auditorias permitem uma análise e revisão de métodos de fabrico, à luz dos progressos técnico-científicos.

Como titular de uma Autorização de Fabrico (AF), a Farmalabor fabrica os medicamentos de forma a garantir que são adequados ao fim a que se destinam, estão em conformidade com os requisitos da AIM e das GMPs, e não constituem risco para os doentes devido a segurança, qualidade ou eficácia inadequadas.

#### **3.2. A Farmalabor, o Ambiente e a Responsabilidade Social**

Consciente da sua Responsabilidade Social, a Farmalabor preocupa-se com o respeito e com a defesa dos valores e princípios éticos da sociedade onde se insere e opera. A valorização e constante motivação pessoal dos seus colaboradores para problemas ambientais e a implementação de ações com vista à minimização dos impactos negativos da sua atividade constituem algumas das vertentes da política de atuação da empresa.

No sentido de controlar e melhorar os aspetos ambientais decorrentes da sua atividade, a empresa gere de uma forma adequada e consciente a utilização dos recursos naturais, assim como tem a preocupação do uso racional dos recursos materiais.

Nesta medida foram implementadas as seguintes melhorias: utilização de gás natural para alimentação da caldeira em alternativa ao nafta, reciclagem dos resíduos produzidos, remodelação da ETARI (Estação de Tratamento de Águas Residuais Industriais) por forma a evitar a poluição do meio hídrico, e implementação do novo sistema de inceneração de compostos orgânicos voláteis. Em todos os setores fabris existem ainda *kits* de contenção de derrames, que devem ser usados sempre que necessário, por forma a evitar a contaminação dos solos.

## **4. ORGANIZAÇÃO E GESTÃO DA EMPRESA**

### **4.1. Instalações e Equipamentos**

Estrategicamente localizada na zona industrial de Condeixa-a-Nova, a Farmalabor aposta na atualização e melhoria contínuas em termos de equipamentos e processos de fabrico, investindo na sua modernização e automatização. O objetivo centra-se fundamentalmente no aumento da produção em linha, com vista a diminuir a intervenção humana nos processos, garantindo a qualidade e segurança dos produtos, e ainda no aumento da rentabilidade da capacidade instalada, otimizando a produtividade das unidades.

As instalações e os equipamentos encontram-se em conformidade com as GMPs europeias e por isso estão concebidos, construídos, adaptados, localizados e mantidos de acordo com as operações a serem realizadas. A sua disposição e conceção visam a minimização do risco de erros e permitem uma limpeza e manutenção eficazes, evitando contaminações e qualquer outro efeito adverso sobre a qualidade dos produtos.

Atualmente, o seu conjunto de equipamentos de produção é vasto, encontrando-se distribuído pelos diversos setores, nomeadamente pela zona de produção de formas sólidas, zona de produção de líquidos e pastosos e ainda pelo setor de embalagem. Os equipamentos, enunciados e descritos posteriormente neste relatório, integram alguns dos seguintes sistemas produtivos: mistura, granulação e secagem de pós, compressão, enchimento de cápsulas e saquetas, revestimento de comprimidos, linhas automáticas de blisteragem e empacotamento, linhas de produção e enchimento de líquidos não-estéreis, e ainda reatores de produção e linhas de enchimento de cremes.

### **4.2. Recursos Humanos**

De forma a garantir a segurança e reprodutibilidade de todos estes processos, a Farmalabor possui à sua disposição um conjunto de ferramentas essenciais, nomeadamente



uma equipa multidisciplinar que atua em conformidade com as boas práticas do setor e ainda sistemas de gestão e monitorização informatizados.

A criação e manutenção de um sistema de garantia de qualidade e o fabrico adequado de medicamentos dependem das pessoas. Por este motivo, e de acordo com a Diretiva 2003/94/CEE, o fabricante deve dispor em cada local de pessoal em número suficiente e com as habilitações práticas necessárias para desempenhar todas as tarefas que são da sua responsabilidade.

A empresa emprega e aposta na formação contínua de uma equipa de cerca de 140 colaboradores dotados de uma excelente capacidade técnica e de trabalho aliada ao seu *know-how* e experiência. A atividade deste grupo docente rege-se diariamente pelo rigoroso cumprimento das GMPs, culminando na oferta de produtos e serviços com um elevado padrão de qualidade.

## **5. FABRICO DE PRODUTOS NÃO-ESTÉREIS**

Atualmente, a Farmalabor produz cerca de 10.000.000 de embalagens por ano, provenientes dos diversos setores de produção. Tendo em conta as características das suas infraestruturas, esta unidade não dispõe de fabrico de produtos estéreis, dedicando-se apenas à produção de formas sólidas, líquidas e pastosas, e ao respetivo acondicionamento.

Os processos operacionais e os equipamentos usados na sua produção são descritos mais detalhadamente nos pontos seguintes. Todos os produtos são fabricados de modo a assegurar que são adequados ao fim a que se destinam, que cumprem as exigências da AIM, e que os doentes que os utilizam não correm riscos decorrentes de uma segurança, qualidade ou eficácia duvidosas.

### **5.1. Procedimentos e Documentação Pré-Produção**

De forma a obedecer às exigências crescentes dos sistemas de qualidade atuais, a Farmalabor possui um conjunto de documentação, redigida num modelo interno próprio, que permite rastrear cada produto ali produzido, com o objetivo de manter a qualidade e segurança dos mesmos.

Nos Setores de Produção, toda a documentação encontra-se armazenada informaticamente, num *software* de Gestão de Qualidade, o qual arquiva todos os procedimentos operacionais normalizados (PONs), instruções, pedidos de alteração de

fabrico (PADs), registos de lote, registo de embalagem e todos os outros documentos necessários ao fabrico e rastreamento de um produto.

Adicionalmente, existem *log-books*, localizados em cada uma das salas de produção, que devem ser sempre preenchidos antes de qualquer atividade produtiva. Estes registos relatam de forma cronológica as atividades relacionadas com os equipamentos produtivos, nomeadamente operações de validação, calibração, manutenção, higienização, montagem/desmontagem e produção. Cada atividade deve ser datada e rubricada pelo operador. Cada *log-book* é supervisionado regularmente pelo responsável da secção, e após estar completo é guardado e arquivado em local adequado durante 6 anos.

Para além deste documento, cada sala possui ainda um “dossier de sala”, o qual compila procedimentos operacionais de montagem e desmontagem dos equipamentos, procedimentos descritivos dos acertos a realizar, procedimentos específicos de higienização, adequados aos equipamentos em causa, informações relativas aos critérios de aceitação e rejeição pelo IPC (Controlo em Processo), relatórios de ensaios metrológicos dos equipamentos, procedimentos de verificação dos instrumentos de pesagem, entre outras informações relevantes.

Um dos documentos mais importantes dentro do Setor de Produção, e do qual depende todo o processo de fabrico, é o Registo de Lote (RL), característico e específico de cada produto. Cada Registo de Lote possui um modelo interno comum que é aprovado pela Garantia da Qualidade. Este registo contém todas as instruções de fabrico (IF) de um produto, de acordo com as indicações e especificações fornecidas pelo cliente, o detentor de AIM.

Uma informação que passou a ser de incorporação obrigatória no Registo de Lote foi a Ficha de Higiene e Segurança Industrial (FHSI) a qual contempla todos os riscos associados ao manuseamento dos constituintes do produto em causa, e todos os equipamentos de proteção individual (EPIs) que devem ser utilizados na sua manipulação.

A este Registo de Lote são anexadas as ordens de produção (de cada fase), todas as folhas de registo de variáveis do processo e todas as etiquetas identificativas do material e equipamentos usados, assegurando toda a rastreabilidade do produto.

Cada Registo de Lote é verificado por um responsável da secção, que analisa cada passo do procedimento, nomeadamente cada registo feito pelo operador, os rendimentos obtidos em cada fase do fabrico, entre todas as outras informações ali contidas. Posteriormente a esta verificação, o RL é novamente revisto por uma responsável da

administração e pela Diretora-Técnica, que procede à sua aprovação, lançando a respetiva ordem de libertação do produto para o mercado.

Diariamente é feito o plano de produção para o dia seguinte, numa reunião que envolve os vários setores: produção, embalagem, controlo de qualidade, planeamento, armazém e logística.

O início de um processo de fabrico é estabelecido pelo responsável da área de Planeamento e *Stocks*, em função da disponibilidade de *stock* existente e do plano de produção. Se um processo produtivo está em condições de ser iniciado, a escriturária da produção cria, informaticamente, as respetivas Ordens de Fabrico (OF). Estes documentos, identificados por um número (número de ordem), são lançados para cada fase do processo produtivo, identificando o produto, o seu lote, código interno e quantidades a produzir.

Depois de esta ordem estar criada no sistema informático de gestão, é lançada pelo responsável da secção, que envia um pedido de materiais ao armazém, com a antecedência necessária. Após receção do pedido, o armazém transfere os materiais requisitados para a zona de produção envolvida, colocando-os na zona reservada para o efeito (zona que antecede a sala de pesagens).

Antes de se iniciar a produção propriamente dita, as condições de trabalho devem ser verificadas, devendo encontrar-se em conformidade com as especificações e as GMPs: temperatura e humidade da sala adequadas, identificação do estado de higienização da sala e dos equipamentos. O operador, antes de iniciar qualquer etapa produtiva, deve verificar quais os equipamentos de proteção individual (EPIs) que deve usar na manipulação dos componentes, consultando para isso a FHSI anexada ao Registo de Lote.

## 5.2. FABRICO DE FORMAS SÓLIDAS

A Farmalabor encontra-se habilitada a produzir formas farmacêuticas sólidas, incluindo comprimidos, comprimidos revestidos, comprimidos orodispersíveis, pastilhas, pasta para sabonetes, saquetas com pó para solução oral, cápsulas duras, e cápsulas contendo *pellets*.



### 5.2.1. Pesagem das Matérias-Primas

Uma vez situadas na zona reservada junto à área da produção, todas as matérias-primas requisitadas são verificadas por um colaborador autorizado que analisa a

conformidade de contentores e documentação. Se estiver tudo conforme, o responsável emite a ordem de pesagem dos materiais e dá autorização ao operador para iniciar a pesagem.

A sala de pesagens encontra-se devidamente equipada e construída de acordo com as normativas europeias vigentes. Os equipamentos desta sala, nomeadamente as balanças, encontram-se numa câmara de fluxo laminar, que garante a qualidade de todo o processo de pesagem.

As matérias-primas a pesar são colocadas na sala de acordo com os códigos internos e lote, indicados na ordem de produção. De forma a evitar possíveis contaminações cruzadas, as matérias são transportadas para junto das balanças, uma de cada vez. Por norma, os princípios ativos são os últimos componentes a serem pesados, sendo efetuada a higienização da sala a seguir. Antes de proceder às pesagens, o operador deve calibrar as balanças com os pesos padrão indicados para o efeito.

Terminada a pesagem de todas as matérias de um determinado produto, os componentes pesados devidamente identificados são colocados numa palete, também identificada, e são verificados pelo responsável da Logística e Armazenamento. As quantidades remanescentes de materiais são devolvidos ao armazém.

Os períodos de tempo que decorrem entre as pesagens e a utilização na produção encontram-se descritos nos procedimentos operacionais, não devendo exceder os 15 dias.

### **5.2.2. Fase de Mistura**

A mistura dos componentes sólidos é a etapa que se segue à pesagem. Na Farmalabor existem várias salas destinadas a esta operação equipadas com misturadores (em V, bicónicos e *Servolift*<sup>®</sup>), granuladores, estufas (leito estático ou leito fluido) e calibradores. Nesta fase, o operador deve seguir o procedimento descrito nas IF, rubricando e datando cada etapa do fabrico.

As misturas de pós podem ser obtidas por processos distintos, realizados em várias etapas: granulação a húmido, compressão direta e granulação a seco.

A granulação é um processo que tem por objetivo melhorar as propriedades de fluxo e as características de compressibilidade de uma mistura de pós. O processo de granulação a húmido envolve a adição de um solvente à mistura de pós, com a finalidade de a humedecer ou promover a dissolução parcial de um ou mais constituintes. Após esta junção, o granulado formado é seco numa estufa, por ação do calor. É importante que os componentes sujeitos à secagem se mantenham quimicamente estáveis durante o processo.

Um passo fundamental na fase de mistura é a calibração dos pós e do granulado, pelo que todos os componentes sólidos são tamisados e calibrados, antes e após a granulação, até obtenção de uma granulometria homogénea. Para que o produto intermédio tenha a qualidade e as características desejadas, o controlo da humidade da mistura é decisivo para um bom processo de compressão.

Durante o meu período de estágio acompanhei diversas misturas de formas sólidas, nomeadamente granulações a húmido, efetuadas no equipamento *DIOSNA*<sup>®</sup> e no granulador *Superma*<sup>®</sup>.

O granulador *Superma*<sup>®</sup> é um equipamento pouco automatizado, comparativamente com o *DIOSNA*<sup>®</sup>, não permitindo a produção em linha. Numa granulação realizada neste equipamento, a solução de granulação é feita separadamente, sendo adicionada posteriormente à mistura dos pós. O *DIOSNA*<sup>®</sup> é um misturador/ granulador de alta velocidade que permite um fabrico em linha: um só equipamento permite misturar, granular e secar a mistura de pós, reduzindo significativamente o tempo e os passos do processo. No que concerne à higienização, este equipamento utiliza sistemas de limpeza e lavagem no local (CIP ou WIP). No *DIOSNA*<sup>®</sup>, contrariamente ao *Superma*<sup>®</sup>, todas as etapas acontecem sequencialmente e num sistema fechado.

Adicionalmente, acompanhei uma mistura para compressão direta, um processo mais simples que o anterior. A mistura de pós para compressão direta é um processo simplificado que consiste na calibração e mistura dos pós (princípios ativos e excipientes). Como se tratam de pós diretamente compressíveis, não necessitam da adição de uma solução de granulação e a sua mistura pode ser feita diretamente. Os pós previamente tamisados são misturados normalmente em misturadores em V, biconicos ou nos *Servolift*<sup>®</sup>. Estes equipamentos existem na Farmalabor com diversas capacidades, permitindo a sua utilização simultânea em lotes de diferentes produtos e tamanhos.

Durante a fase de mistura, há fatores que devem ser periodicamente controlados para cumprir com as especificações das IF: a velocidade do misturador, o tempo de mistura, o fluxo da solução de granulação, a velocidade do granulador, a temperatura de secagem e a humidade e homogeneidade da mistura final. Estas variáveis são normalmente registadas no Registo de Lote ou em modelos existentes para o efeito, anexados posteriormente a esse registo de produção.

Todas as misturas após estarem concluídas são armazenadas em sacos de polietileno, colocados em contentores devidamente identificados.

No final da fase de mistura é feita a reconciliação desta etapa do processo com o cálculo dos rendimentos obtidos.

### 5.2.3. Compressão de Pós

Na produção de formas sólidas, o processo de compressão pode ser uma das etapas posteriores ao processo de mistura de pós.

Após preparação da mistura final dos pós, ocorre a sua compressão até obtenção do produto intermédio, os comprimidos. Tal como nas restantes fases, nesta etapa também são asseguradas as boas condições de fabrico.

Na Farmalabor, o processo de compressão é realizado em máquinas compressoras rotativas, geralmente com cabine, para garantir a qualidade e segurança do produto. Estes equipamentos apresentam a parte funcional, onde ocorre a alimentação do pó e a sua compressão, separada fisicamente da parte mecânica (parte inferior da máquina) permitindo a intervenção da manutenção, sem que se comprometam as condições de qualidade de fabrico.

No decorrer do meu estágio, assisti à compressão de várias misturas de pós, nas várias compressoras existentes. A alimentação do pó é feita através de uma tremonha alimentadora para o seio de um prato giratório, onde ocorre a compressão da mistura de pós por intermédio do movimento de punções superiores e inferiores. As matrizes e os punções são dotados de rotação, e encontram-se inseridos em duas estruturas fixas, a *cam* superior que suporta a cabeça dos punções superiores, e a *cam* inferior, que suporta os punções inferiores. O formato das duas *cams* determina o movimento efetuado pelos dois punções, e conseqüentemente a formação dos comprimidos.

Para cada produto, o operador tem de escolher qual o formato dos punções a usar, de acordo com as especificações do titular de AIM. Estes formatos variam consoante as características dos produtos, podendo conter ranhuras, faces lisas, convexas ou inscrições.

.De seguida, faz-se o acerto dos parâmetros de compressão, nomeadamente no número de punções, na velocidade de compressão, na altura da caixa (distância entre o punção superior e o inferior), na força de pré-compressão e na força de compressão principal. Estes parâmetros têm influência no peso dos comprimidos, na sua dureza e espessura, pelo que devem ser cuidadosamente controlados.

As compressoras existentes na secção são todas máquinas rotativas com uma estação de trabalho (uma calha de saída de comprimidos): uma compressora *Killian*<sup>®</sup> e várias compressoras *Fette*<sup>®</sup>, que nos permitem trabalhar com segmentos ou com matrizes.

No decorrer da compressão é feito o registo das variáveis do processo, incluindo o peso médio dos comprimidos.

Os comprimidos fora das especificações são rejeitados por sistemas de rejeição acoplados à compressora, que funcionam por deteção de peso e por deteção de materiais metalizados. Em linha com as compressoras existem despoeiradores que removem o excesso de pó da superfície dos comprimidos.

Os comprimidos finais à semelhança das restantes etapas são acondicionados em sacos de polietileno, colocados em contentores devidamente identificados para o efeito.

#### **5.2.4. Revestimento de Comprimidos**

Após compressão, alguns produtos medicamentosos são sujeitos a um processo de revestimento, com diversas finalidades: mascarar sabores ou odores, proteção química ou física, incorporar fármacos incompatíveis, controlo da libertação do fármaco, proteção gastrorresistente, entre outras. Durante o meu período de estágio assisti a dois tipos de revestimento: revestimento por filme (*film-coating*) e revestimento com açúcar, drageificação (*sugar-coating*).

O processo de revestimento por filme (*film-coating*), realizado numa bacia perfurada *Accelacota*<sup>®</sup>, consiste na aplicação por aspensão de uma solução de revestimento sobre os núcleos dos comprimidos, em movimento. O sistema de atomização para aspensão da solução de revestimento produz uma distribuição rápida e uniforme, reduzindo significativamente os tempos de secagem. Neste método, os comprimidos em movimento são simultaneamente secos pela corrente de ar quente direcionada e obrigada a passar pelo leito dos comprimidos.

Tratando-se de um processo que requer algum cuidado, é necessário controlar determinados parâmetros considerados críticos: a distância das pistolas de aspensão ao produto a revestir, o caudal da solução de revestimento, a temperatura dos núcleos, a velocidade de rotação da bacia, a pressão no interior da bacia e a temperatura do ar de entrada, peso médio e incremento de peso dos comprimidos revestidos.

Finalizada a etapa do revestimento, os comprimidos são acondicionados em sacos de polietileno, colocados em contentores devidamente identificados.

Assisti também ao revestimento de comprimidos com uma solução açucarada, num processo de drageificação ou *sugar-coating*. Este revestimento, realizado num equipamento *IMA GS HE*<sup>®</sup>, consiste na aplicação sucessiva de soluções de sacarose aos núcleos dos comprimidos em movimento.

Comparativamente ao revestimento por filme, este é realizado numa bacia não perfurada, ocorrendo em várias etapas, que se repetem ao longo de vários ciclos, com tempos previamente definidos. Uma primeira fase que consiste na aspersão da solução açucarada de revestimento, uma segunda fase de envolvimento dos comprimidos na solução aspergida, e por último, uma fase de secagem dos núcleos. A fase de secagem difere do processo anterior, uma vez que não é realizada de forma contínua, mas sim em intervalos de tempo definidos. A fase de secagem é conduzida por umas pás perfuradas existentes na bacia de revestimento que penetram no leito dos comprimidos iniciando a sua secagem através de uma corrente de ar quente. Findo o tempo de secagem, as pás sobem, saindo do leito dos comprimidos, e é iniciado um novo ciclo.

Este tipo de revestimento consiste na aplicação de várias soluções. Uma primeira solução é aplicada com a finalidade de constituir uma camada isolante ou impermeabilizante dos núcleos. A aplicação desta camada é feita como num revestimento por filme comum. A segunda camada, camada de engrossamento, consiste no *sugar-coating* propriamente dito, no qual os comprimidos são sujeitos a várias aplicações de uma solução de sacarose. Esta é a fase mais demorada do processo e a responsável pelo maior incremento de massa dos comprimidos. De seguida, é aplicada uma terceira camada, camada de alisamento, responsável pelo aspeto liso dos comprimidos. Dependendo dos comprimidos e das suas especificações, pode ser aplicada uma quarta camada de coloração. Finalmente, é aplicada uma quinta camada de polimento, responsável pelo aspeto final brilhante destas formas.

Para que o processo decorra conforme o desejado é necessário controlar diversos fatores, incluindo a pressão na bacia de revestimento, o fluxo e a temperatura do ar de entrada, a velocidade da bacia, o peso médio dos comprimidos e o seu incremento de peso, os tempos de aspersão, envolvimento e secagem, a temperatura dos núcleos e a temperatura da solução açucarada.

Uma etapa crítica neste processo é a preparação da solução de sacarose usada no revestimento. Durante a sua preparação devem ser rigorosamente respeitados os tempos e as temperaturas de mistura para evitar a cristalização do açúcar.

### **5.2.5. Revestimento de *Pellets* por Filme**

De entre as diversas formas farmacêuticas sólidas, destinadas à administração oral, estão incluídos os *pellets*. O interesse por fármacos veiculados na forma de *pellets* tem crescido devido às vantagens tecnológicas e terapêuticas proporcionadas por esta



apresentação. Os *pellets* são normalmente usados no enchimento de cápsulas duras, apesar, de também poderem ser aplicados no fabrico de comprimidos.

Normalmente, o processo de produção de *pellets* consiste na aglomeração, por via húmida, de uma mistura prévia de pós finos seguida de extrusão (compactação da massa húmida em forma de cilindros de diâmetro uniforme). Seguidamente, os cilindros obtidos anteriormente são transformados em pequenas unidades esféricas de diâmetro apropriado (*pellets*), num processo de esferonização. Finalmente, após formação destas esferas, estas são revestidas e secas num processo final de secagem. O conjunto de todas estas etapas é denominado *pelletização*. As soluções de revestimento usadas podem ter diversas finalidades, incluindo fornecimento de proteção gástrica, modificação do perfil de libertação do fármaco ou ainda incorporação de fármacos incompatíveis.

O processo de *pelletização* que acompanhei consistiu no revestimento de suportes inertes do tipo “*nonpareils*”, na estufa de *pelletização* DIOSNA®. O princípio de funcionamento reside na aspersão da solução de revestimento no leito dos *pellets*, os quais são secos continuamente pelo fluxo de ar quente que os suspende no ar.

Após a etapa de revestimento, os *pellets* vão para enchimento de cápsulas duras de formato adequado, nas encapsuladoras destinadas a esta finalidade.

### **5.2.6. Enchimento de Cápsulas**

As cápsulas duras, juntamente com os comprimidos, são as formas mais usuais de administração oral de medicamentos sólidos. Esta é uma forma farmacêutica que promove o aumento da biodisponibilidade, usando tecnologias e métodos de produção relativamente simples.

Na produção de cápsulas à escala industrial, é amplamente reconhecido que as formulações sólidas, como as misturas de pós, são destinadas à incorporação em cápsulas gelatinosas duras, enquanto que as formulações líquidas são incorporadas em cápsulas gelatinosas moles, seladas durante o processo de enchimento.

Na Farmalabor apenas são produzidas cápsulas duras partindo de misturas de pós. As cápsulas usadas podem ser de dimensões variadas, consoante a sua capacidade de enchimento, podendo variar do tamanho 00 (maior capacidade) ao tamanho 5 (menor capacidade). Cada um destes tamanhos possui um formato específico para cada encapsuladora, que deve ser montado pelo operador ou pelo técnico da manutenção.

Após a montagem correta do equipamento e antes de se iniciar o enchimento para produção, o operador ou o técnico da manutenção faz os ajustes necessários,

nomeadamente nos parâmetros que condicionam o bom funcionamento do equipamento: volume de enchimento, pressão de vácuo, velocidade da máquina, força do fecho, a altura do veio de expulsão das cápsulas e a pressão de ar comprimido. Todos estes parâmetros influenciam o peso médio, o comprimento e a integridade do fecho, pelo que devem ser ajustados de acordo com as especificações.

O processo de enchimento de cápsulas duras é feito em seis etapas sequenciais, num sistema rotativo, independente do equipamento utilizado. Uma primeira fase consiste na alimentação e orientação das cápsulas vazias (a cabeça da cápsula é orientada para cima e o corpo para baixo). Posteriormente, o corpo da cápsula é separado da cabeça através de um sistema de vácuo. O corpo da cápsula entra no sistema de enchimento, onde o doseamento do pó é feito por intermédio de punções de diâmetro adequado ao formato da cápsula a encher. Após o enchimento, ocorre a junção do corpo com a respetiva cabeça, originando o fecho da cápsula. A cápsula cheia é expulsa do prato giratório através de um sistema de ar comprimido.

Cápsulas que se encontrem deformadas e fora das especificações são rejeitadas através de equipamentos auxiliares de rejeição acoplados.

No estágio tive a oportunidade de acompanhar o enchimento de diversas cápsulas, com várias dimensões, e nos diferentes equipamentos disponíveis (encapsuladoras *MG2*<sup>®</sup> e *Bosch*<sup>®</sup>). No decurso da encapsulação devem ser controlados, o peso médio, o comprimento e a integridade do fecho da cápsula.

No final desta etapa é feito um registo de consumos, devendo o operador anotar as quantidades usadas, respetivos lotes e as quantidades remanescentes de cápsulas.

### **5.2.7. Enchimento de Saquetas**

As saquetas contendo pó para solução oral constituem outra das formas farmacêuticas sólidas produzidas nesta unidade.

Inicialmente são ajustados e afinados todos os parâmetros da máquina, necessários a um bom enchimento: as temperaturas das resistências de selagem, a velocidade da máquina, o doseamento do pó, a leitura adequada do ponto célula da carteira, entre outros.

O processo de enchimento de saquetas é feito em linha e de forma contínua. Os equipamentos existentes permitem a formação, dobragem, enchimento, selagem e corte das saquetas de PVC ou alumínio. O doseamento de pó em cada saqueta é estabelecido inicialmente, aquando dos ajustes, devendo ser controlado ao longo do processo. Após o

enchimento e selagem, as saquetas são agrupadas e embaladas na respetiva embalagem secundária.

Na Farmalabor existem dois equipamentos de enchimento de saquetas: a *Enflex*<sup>®</sup> e a *RC600*<sup>®</sup>. Durante o período de tempo que permaneci nas instalações apenas tive a oportunidade de acompanhar o funcionamento da *Enflex*<sup>®</sup>.

Durante esta fase do fabrico devem ser registadas e controladas as seguintes variáveis: condições de humidade e temperatura da sala, o peso médio das carteiras, temperatura das resistências e a estanquicidade das saquetas.

No final do enchimento, é feito um registo de consumo das bobines de PVC/Alumínio utilizadas.

### 5.3. FABRICO DE FORMAS LÍQUIDAS E PASTOSAS



As instalações de Condeixa-a-Nova encontram-se igualmente habilitadas à produção de diversas formas líquidas e pastosas, das quais fazem parte suspensões orais, xaropes, cremes, geles e soluções orais ou de aplicação externa.

O processo e as condições de fabrico destas formas seguem os mesmos moldes da produção de formas sólidas, com o lançamento das respetivas ordens de produção e com o cumprimento das especificações das IF presentes no Registo de Lote.

#### 5.3.1. Pesagem das Matérias-Primas

A fase de pesagem das matérias-primas para produção de formas líquidas e pastosas segue os mesmos procedimentos e regras de pesagem das formas sólidas.



#### 5.3.2. Fase de Mistura

A fase de mistura é a primeira fase propriamente dita da produção das formas líquidas ou pastosas, a seguir à pesagem das matérias-primas, e pode ser considerada a fase mais importante do fabrico, uma vez que dela depende a qualidade do produto final.

Na Farmalabor, tive a oportunidade de assistir a várias misturas de formas líquidas e de formas pastosas, incluindo cremes, geles, suspensões e soluções, das quais fazem parte os xaropes.

Os cremes, formas farmacêuticas semissólidas, são normalmente emulsões constituídas pela mistura de substâncias medicamentosas ou cosméticas no seio de duas fases: uma fase aquosa e uma fase oleosa. Estas fases são preparadas separadamente, recorrendo a um reator auxiliar, onde normalmente se prepara a fase oleosa, e a um reator principal, de maior capacidade, no qual se prepara a fase aquosa, e o qual recebe a junção das duas fases. Esta é uma etapa crítica, uma vez que para assegurar a qualidade do produto final, as duas fases devem estar a igual temperatura aquando da sua junção. Para que a qualidade final do creme seja a desejada, com uma consistência semissólida e um aspeto homogéneo, é fundamental controlar a velocidade e o tempo de agitação das misturas, as suas temperaturas e a sua homogeneidade intermédia.

Os geles, formados normalmente por componentes líquidos e por agentes gelificantes apropriados, têm adquirido uma crescente relevância na indústria devido à sua textura não-gordurosa, transparente e fácil de espalhar. A sua produção deve ser controlada no que concerne à temperatura, velocidade e tempo de agitação, pressão de vácuo e homogeneidade intermédia. Alguns aspetos são considerados críticos na produção dos geles, nomeadamente, a quantidade de ar presente na mistura e a velocidade de agitação, que deve ser adequada e rigorosamente controlada de modo a evitar que o gel “parta”. No final deste processo, o gel deve apresentar-se transparente, com poucas bolhas de ar, homogéneo e com um aspeto gelificado.

Durante o estágio assisti a diversas misturas de cremes e geles, realizadas em reatores de capacidade variável, dos quais destaco os reatores *Silase*<sup>®</sup> e o reator *Frymma Koruma*<sup>®</sup>. Estes reatores permitem o fabrico fechado dos produtos, com o controlo adequado da temperatura e velocidade da mistura.

Os xaropes, outra das formas farmacêuticas preparadas na Farmalabor, são soluções aquosas, destinadas a uso interno, que contêm um açúcar (sacarose) em concentração próxima da saturação, o que lhe confere o seu aspeto viscoso. Um xarope é normalmente resultado de várias pré-misturas, que após junção constituem a mistura final, o xarope propriamente dito. Estes devem apresentar um aspeto transparente, homogéneo e viscoso, pelo que o controlo das suas variáveis de fabrico (temperatura, velocidade e tempo de agitação, homogeneidade) é crucial.

Adicionalmente, também são produzidas outras soluções para uso interno, como ampolas bebíveis, e soluções para uso externo, nomeadamente para uso cutâneo. A produção destas formas é identicamente controlada.

As suspensões consistem na mistura de dois líquidos imiscíveis, em que um destes se encontra finamente dividido no seio do outro. Estas formulações são preferidas em detrimento de outras, devido às características tecnológicas de determinados compostos, que possuem um gosto desagradável e pouca estabilidade em solução. Na secção dos líquidos assisti à preparação de uma suspensão para uso interno, realizada numa das xaropeiras existentes. Igualmente a todos os outros casos, também aqui as variáveis de processo têm de ser controladas, por forma a assegurar a qualidade do produto final. Contrariamente aos xaropes, as suspensões não apresentam um aspeto final límpido, devendo ser agitadas antes de usar devido à formação de sedimento.

As misturas das soluções e suspensões são, normalmente, realizadas em cubas ou xaropeiras de capacidade adequada, dotadas de sistemas de agitação, aquecimento e arrefecimento, ou em reatores antideflagrantes (*Silase*<sup>®</sup>), se os componentes assim o exigirem.

### **5.3.3. Fase de Enchimento**

Posteriormente à fase de mistura das matérias-primas, estas seguem para o processo de enchimento, no material de acondicionamento primário. Esta fase é partilhada pelo setor de formas líquidas e pastosas e pelo setor de embalagem.

Consoante o tipo de produto, assim existem diferentes materiais de acondicionamento primário. Os xaropes, soluções e suspensões são normalmente acondicionados em frascos de vidro, plástico ou em ampolas de material adequado.

Na Farmalabor, a maioria dos equipamentos de enchimento de formas líquidas e pastosas não-estéreis encontram-se em linha com encartonadoras e rotuladoras, permitindo que o produto seja acondicionado na sua embalagem primária e secundária de forma sequencial, reduzindo tempos de produção e possibilidade de contaminações. Algumas destas linhas, nomeadamente a *OMAS*<sup>®</sup>, a *Unifil*<sup>®</sup> e a *King*<sup>®</sup> encontram-se também em linha com as xaropeiras ou as cubas onde se executou o processo de mistura.

Neste seguimento, a linha *OMAS*<sup>®</sup> e a *King*<sup>®</sup> são duas linhas automatizadas de enchimento: uma para as formas farmacêuticas de uso interno, onde são normalmente acondicionados os xaropes e as suspensões, e uma linha de enchimento para formas de uso externo, na qual se faz o acondicionamento de soluções e cremes.

Na linha *OMAS*<sup>®</sup>, o abastecimento de produto para a zona de enchimento é feito diretamente da xaropeira. O processo de enchimento e fecho dos frascos é feito numa câmara fechada, através de um conjunto de seringas que doseiam a quantidade de produto desejada para cada frasco e através de um sistema de fecho, respetivamente.

Os produtos fora das especificações são rejeitados por um sistema de deteção de peso, que se encontra no terminal deste equipamento.

A linha *King*<sup>®</sup> encontra-se igualmente em linha com xaropeiras e cubas de mistura, mas o enchimento é feito em sistema aberto, recorrendo a um conjunto de seringas doseadoras.

Após enchimento e fecho dos recipientes de acondicionamento primário, é feita a rotulação com marcação de lote e validade, através das rotuladoras existentes nos terminais destas linhas.

Produtos com características explosivas são acondicionados na sua forma primária numa linha de enchimento específica, antideflagrante, a linha *Flexicon*<sup>®</sup>. A *Flexicon*<sup>®</sup> é uma linha de enchimento de menor capacidade que se encontra revestida com material blindado, de forma a evitar explosões.

A maioria dos cremes e geles, de menor volume, são acondicionados primariamente numa máquina de enchimento de formas pastosas, a *IWK TFS*<sup>®</sup>. Este equipamento permite o enchimento de bisnagas de alumínio ou de PVC, de acordo com as especificações do produto. Consoante o tipo e o tamanho da bisnaga, existe um formato específico do equipamento, o qual deve montado. Este equipamento de enchimento trabalha por estações, nas quais se processa o abastecimento e enchimento das bisnagas, a dobragem ou selagem e a marcação de lote e validade. Os produtos que se encontrem fora de especificações são igualmente rejeitados através de um sistema de pesagem colocado no final da linha.

Por fim, as ampolas bebíveis são produzidas na máquina de enchimento *Unifill*<sup>®</sup>. A *Unifill*<sup>®</sup> permite o enchimento de ampolas, encontrando-se em linha com uma xaropeira e com uma encartonadora. Este equipamento tem a capacidade de moldar e cortar o PVC para formar os alvéolos, seguido do seu enchimento por intermédio de seringas doseadoras e procedendo à sua selagem final.

Durante a fase de enchimento é necessário fazer um controlo das variáveis do processo, normalmente de hora a hora, incluindo aspeto/cor do produto, integridade do fecho/selagem, dobragem, impressão do rótulo com número do lote e validade, e quando aplicável, formação de alvéolos, temperatura de selagem, estanquicidade e avaliação da formação do auto quebrável.

Terminado o enchimento, deve ser feita a contagem e reconciliação do material usado no acondicionamento, quer primário quer secundário (bobines e cartonagens).

## 6. EMBALAGEM: ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO E SECUNDÁRIO

O processo de embalagem funciona separadamente do restante processo de fabrico. Nesta unidade é feito o embalamento de formas líquidas, pastosas, sólidas, sistemas tansdérmicos, entre outras *medical devices*. Para esta etapa, e de forma semelhante à produção, existe um Registo de Embalagem (RE), elaborado num modelo interno tal como o RL, e que contém todas as instruções de embalagem (IE) de acordo com as especificações do titular de AIM. Neste documento estão contidas todas as informações referentes ao processo de acondicionamento (primário e secundário), nomeadamente a descrição do produto e do material de embalagem, a composição de cada caixa de produto acabado, e as operações a realizar. Ao Registo de Embalagem devem ser anexados um exemplar da embalagem de acondicionamento primário (se aplicável) e secundário, um folheto informativo e um blister vazio com a devida marcação de lote e validade.

O acondicionamento de um produto intermédio, tal como referido é constituído pelo material de acondicionamento primário e o material de acondicionamento secundário.

O acondicionamento primário das formas farmacêuticas varia consoante as suas características, e pode apresentar-se sob a forma de blisters, frascos de vidro, frascos de plástico, ampolas de PVC e bisnagas de alumínio ou de PVC. Na Farmalabor existe um grande conjunto de equipamentos destinados a este tipo de acondicionamento, incluindo o *TFS-IWK*<sup>®</sup>, *King*<sup>®</sup>, *OMAS*<sup>®</sup>, *Unifill*<sup>®</sup>, referidas anteriormente, e a *IMA TRI30*<sup>®</sup>, a *IMA TRI35*<sup>®</sup>, a *GAMMA*<sup>®</sup>, a *NOACK 760*<sup>®</sup> e a *NOACK 920*<sup>®</sup>.

As *IMA*<sup>®</sup> e as *NOACK*<sup>®</sup> são equipamentos automáticos ou semi-automáticos de blisteragem usados para o acondicionamento de formas farmacêuticas sólidas, como comprimidos e cápsulas. Estes equipamentos encontram-se em linha com agrupadores, encartonadoras, rotuladoras e equipamentos de cintagem, minimizando o tempo e a intervenção humana em cada processo. O processo de blisteragem encontra-se separado fisicamente do processo de acondicionamento secundário. O PVC/alumínio é sequencialmente moldado, cheio com o produto, selado e cortado de acordo com o



formato especificado. Os modelos *NOACK*<sup>®</sup> possuem a vantagem de fazerem marcação unidose, dividindo o blister de acordo com o número de comprimidos ou cápsulas, marcando o lote e a validade em cada compartimento.

O acondicionamento secundário é normalmente apresentado sob a forma de caixas de cartão. Este processo é realizado em encartonadoras automatizadas ou semi-automatizadas existentes para o efeito, das quais fazem parte a *CAM*<sup>®</sup>, a *Enflex*<sup>®</sup>, a *BA100*<sup>®</sup>, a *IMA K150*<sup>®</sup>, a *IMA A83*<sup>®</sup> e a *IWKA*<sup>®</sup>. Nestes equipamentos é feito o agrupamento dos materiais de acondicionamento primário, sendo estes posteriormente colocados na sua embalagem secundária, juntamente com o respetivo folheto informativo.

Cada embalagem de produto acabado deve ser constituída pelos blisters, ampolas, frascos ou bisnagas, pelo respetivo folheto informativo e pela marcação legível do lote e validade.

## **7. CONTROLO EM PROCESSO**

Um das responsabilidades do Controlo de Qualidade (CQ) é a colheita de amostras de matérias-primas, de materiais de embalagem, de produtos intermédios, a granel e acabados. Estas colheitas devem ser realizadas no início, meio e fim da produção de cada lote. Esta prática permite a verificação de todas as fases do processo de fabrico, visando assegurar a sua conformidade com as Boas Práticas de Fabrico (BPF) e com os requisitos de qualidade. O responsável por esta tarefa é o técnico responsável pelo controlo de qualidade em processo (IPC) da secção em causa. Após o acerto de todos os parâmetros dos equipamentos usados na produção, o operador pode iniciar o fabrico do lote, alertando o responsável do IPC do seu início.

### **7.1. Controlo em Processo de Formas Sólidas**

O IPC é efetuado em todas as fases do processo de fabrico de formas sólidas:

Na fase de mistura de pós, o IPC controla o valor da humidade final da mistura, dado pela percentagem de perda de água, após aquecimento. Este cálculo é feito por uma balança de halogénio.

Na fase de compressão dos pós o técnico do IPC é responsável pelas seguintes verificações: conformidade do aspeto/cor dos comprimidos, cálculo do peso médio, dureza, o diâmetro e espessura, a friabilidade e o tempo de desagregação.



Na fase de enchimento de cápsulas, é feito o controlo do peso médio das cápsulas vazias e das cápsulas cheias, verificação das suas dimensões e tempo de desagregação.

Na fase de enchimento de carteiras, o técnico verifica o peso médio das carteiras, o aspeto da embalagem, a impressão de lote e validade e avalia a integridade do seu fecho através de um ensaio de estanquicidade.

Na fase de revestimento por filme ou por açúcar, o IPC é semelhante ao da fase de compressão.

## **7.2. Controlo em Processo de Formas Líquidas e Pastosas**

O controlo em processo destas formas farmacêuticas difere do das formas sólidas. Na fase de mistura não é feito o controlo em processo, pois é adotada a política de *lean manufacturing*. Os produtos *lean* são produtos que pelo seu bom histórico de qualidade de produção não necessitam de IPC, procedendo-se apenas ao controlo do produto intermédio já no seu acondicionamento primário.

Na fase de enchimento, este controlo já é realizado, retirando-se amostras do início, meio e fim do lote de produção e procede-se à verificação dos seguintes parâmetros: viscosidade, densidade, massa média, volume, aspeto/cor do produto, integridade do fecho/selagem, estanquicidade, dobragem, impressão legível do número de lote e validade no rótulo.

Nesta fase são também retiradas amostras adicionais que vão para ensaios microbiológicos e ensaios de estabilidade.

## **7.3. Controlo em Processo no Acondicionamento**

Durante o acondicionamento, quer primário quer secundário, deve ser realizado o controlo das variáveis de processo, de hora a hora, verificando a legibilidade da marcação de lote e validade, a integridade do fecho, a estanquicidade, a apresentação das caixas, o aspeto geral, a existência de folheto informativo, número de blisters por caixa, integridade de fecho e números de revisão das cartonagens e do folheto informativo. O responsável do controlo de qualidade deve recolher nesta altura amostras para ensaios de estabilidade.

## **8. HIGIENE E SEGURANÇA INDUSTRIAIS**

### **8.1. Procedimentos de Higienização**

Uma higienização adequada e respeitando as exigências e as normas do Sistema de Gestão da Qualidade, é essencial em todos os aspetos que envolvem o fabrico de produtos medicamentosos. Deste modo, todas as potenciais fontes de contaminação devem ser eliminadas através de um programa integrado de higienização.

De acordo com o exigido pelas GMPs, a unidade fabril possui a documentação de higienização necessária por forma a assegurar a eficácia, reprodutibilidade e qualidade dos processos e dos produtos. Esta documentação integra o Procedimento Geral de Higienização (PGH), elaborado pela Garantia da Qualidade, cuja aplicação é transversal ao fabrico de formas sólidas, líquidas, pastosas e embalagem. O PGH fornece, de acordo com as normas das BPF europeias, um programa escrito dos procedimentos gerais e específicos de higienização de equipamentos e áreas de produção, descrevendo todas as atividades a realizar e os solventes a usar.

A higienização pode ser completa ou sumária, consoante a atividade em causa, por exemplo, mudança de produto, mudança de lote de um mesmo produto, intervenção da manutenção, entre outras atividades. A secagem dos materiais é feita na área de higienização da secção, em estufas adequadas para o efeito. Em cada secção existe também uma sala que contém o material limpo, devidamente etiquetado e acondicionado.

Cada sala e cada equipamento em fase de produção ou pós-produção encontram-se devidamente identificados com etiquetas de estado de higienização. Para cada estado de higienização existe uma etiqueta de cor diferente: uma etiqueta verde correspondente a um estado “limpo” e uma etiqueta amarela correspondente ao estado “para limpar”.

A higienização propriamente dita envolve cinco atividades: uma pré-lavagem feita com água corrente, lavar com solventes adequados (detergentes a usar e suas concentrações descritos nos procedimentos específicos: *Extran 5% MA 01* alcalino, *Sutter Line 700*, *Petroclean*, entre outros), enxaguar com água corrente para remover o líquido de lavagem e finalmente, a passagem final com água destilada ou álcool 96%, quando indicado.

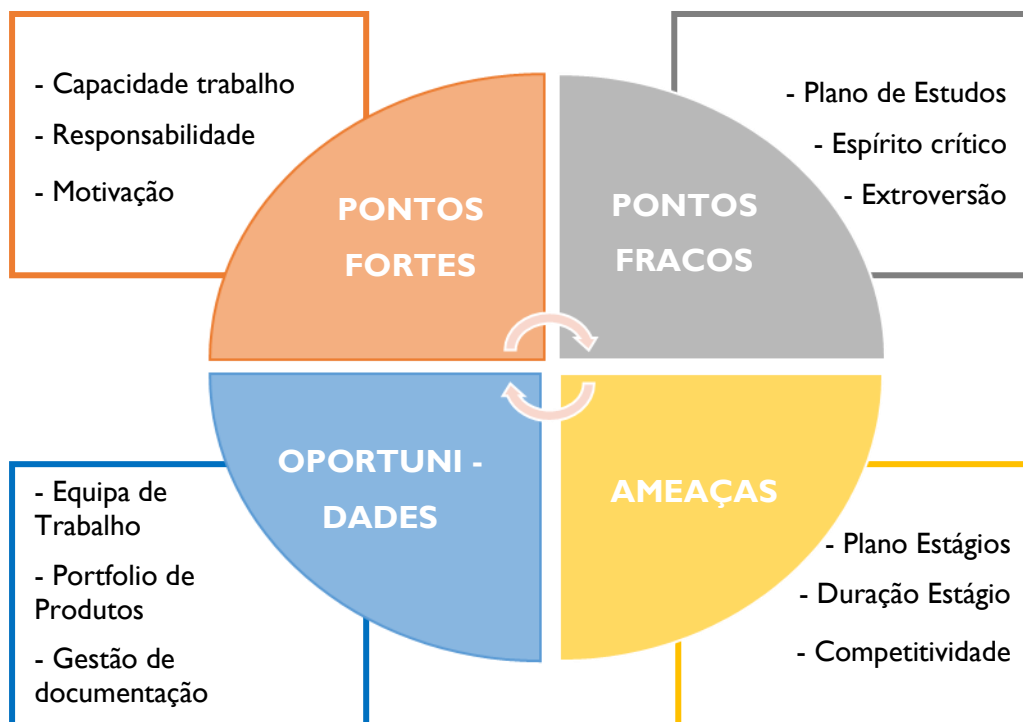
### **8.2. Equipamentos de Proteção Individual (EPIs)**

Um dos requisitos obrigatórios em cada etapa do processo de fabrico é a proteção e segurança individuais de todos os operadores envolvidos. Esta proteção é feita mediante a utilização de diversos equipamentos de proteção individual (EPIs), dos quais fazem parte

máscaras, 3M ou de filtros, óculos de proteção, proteção de ouvidos, roupa adequada, touca e sapatos de segurança.

À entrada de cada sala de produção encontra-se a sinalética com a indicação de todos os EPIs necessários às atividades realizadas naquele espaço. Por outro lado, esta informação também pode ser consultada na FHSI, anexada a cada IF ou IE, e caso exista alguma dúvida, esta poderá ser sempre esclarecida junto do técnico de segurança e higiene no trabalho (TSHT). Os EPIs devem encontrar-se sempre higienizados e devidamente acondicionados por forma a preservar o seu bom estado de conservação.

## 9. ANÁLISE SWOT



O estágio curricular na Farmalabor não só correspondeu às minhas expectativas como me surpreendeu pela positiva. A idade média jovem, o espírito aberto e o *know-how* da equipa de trabalho com que contactei foram uma mais-valia para o meu desempenho e percurso dentro da empresa, pois com eles aprendi tudo o que de enriquecedor me trouxe este estágio. As pessoas com quem convivi diariamente têm um saber enorme associado à experiência de anos de trabalho e receberam-me de uma forma sem igual, disponibilizando-se sempre que necessitei. Adicionalmente, a variedade de produtos fabricados nestas

instalações, associada à diversidade de métodos de fabrico, e sua otimização, e ao vasto reportório de equipamentos existentes, permitiram-me conhecer uma realidade até então pouco conhecida e que se revelou bastante promissora. Sei que este é um ramo muito vasto e desafiante, mas sinto que adquiri um bom conhecimento de parte dele.

Durante este período de tempo tive também a oportunidade de contactar com a documentação exigida pelo Sistema de Gestão de Qualidade, e que constitui uma das valências do profissional farmacêutico. A elaboração de procedimentos operacionais permitiram-me desenvolver a minha capacidade de trabalho, através da organização e gestão de tempo, bem como a capacidade de síntese e concisão.

Depois de um percurso académico de excelência facultado pela Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, nós, jovens farmacêuticos, saímos para o mercado de trabalho com uma mentalidade fresca e atualizada à luz dos mais recentes acontecimentos e investigações. Esta é uma das mais-valias procuradas pelas empresas juntamente com o espírito crítico, empreendedorismo e dinamismo. Nesta vertente considero que tenho uma boa capacidade de trabalho, aliada à responsabilidade, motivação, disponibilidade e boa relação interpessoal. A autonomia e organização são outras características pessoais que considero serem um ponto forte. Por outro lado, sinto que devo melhorar o meu sentido crítico e a minha extroversão por forma a valorizar o meu perfil.

Apesar de termos um bom plano de estudos, este ainda seria mais enriquecedor se nos possibilitasse uma aprendizagem nas áreas de Gestão de Empresas e de Recursos, Otimização de Processos e Economia, as quais são desenvolvidas por cursos concorrentes, que formam profissionais com outras polivalências, constituindo uma ameaça à nossa profissão. De forma aditiva, também o plano de estágios atual continua direcionado para a valência da Farmácia Comunitária, dando pouco destaque a áreas alternativas, como a Indústria Farmacêutica. Estas são áreas que deviam ser mais exploradas como forma de combate ao atual estado do setor.

A duração de dois meses deste estágio foi muito curta para conhecer todas as áreas de atividade do farmacêutico no setor da indústria. O meu estágio foi realizado apenas no Setor da Produção sem passar pelo Controlo de Qualidade e pela Garantia da Qualidade, áreas com as quais também gostaria de ter contactado. Desta forma, acho importante que o período de tempo deste tipo de estágios se adegue de forma a permitir conhecer todas as valências e aumentar a sua produtividade.

Para além do supramencionado, estes dois meses foram repletos de novas aprendizagens e contribuíram para a minha formação profissional. Resta-me agradecer a todo o grupo docente com o qual convivi diariamente e a toda a sua disponibilidade.

*"Knowledge is meant to be shared and not kept"*

Edward Klumpp

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Farmacêuticos, O. d. (23 de Outubro de 2001). Estatutos da Ordem dos Farmacêuticos, Ministério da Saúde.
- Sítio Medinfar, <http://www.medinfar.pt/pt/Home.aspx>, acessido a 18 junho 2014.
- Sítio Farmalabor, <http://www.farmalabor.pt/pt/Home.aspx>, acessido a 18 junho de 2014.
- Farmacêuticos, O. d. (2009). Boas Práticas Farmacêuticas. Conselho Nacional da Qualidade - Ordem dos Farmacêuticos, Revisão n 3.
- Sítio da EMA, <http://www.ema.europa.eu/>, acessido a 20 de Junho de 2014.
- Sítio da WHO, <http://www.who.int/>, acessido a 20 de Junho de 2014.
- Diretiva 2003/94/CE da Comissão, de 8 de Outubro de 2003. Sítio da Comissão Europeia. Disponível em [http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir\\_2003\\_94/dir\\_2003\\_94\\_pt](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir_2003_94/dir_2003_94_pt).
- Material de apoio das aulas de Deontologia e Legislação Farmacêuticas.
- Material de apoio das aulas de Organização e Gestão Farmacêuticas.
- Material de apoio das aulas Gestão e Garantia de Qualidade.