

Rita Susana Correia Ribeiro

# 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



Eu, Rita Susana Correia Ribeiro, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2009010082, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Relatório de Estágio apresentado à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade Estágio Curricular.

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

Coimbra, 14 de julho de 2014.

---

(Rita Susana Correia Ribeiro)

**Abreviaturas**

AIM – Autorização de Introdução no Mercado  
BPF – Boas Práticas de Fabrico  
CC – *Change Control*  
CQ – Controlo de Qualidade  
GA – Gestão Ambiental  
GMP – *Good Manufacturing Practices*  
IPC – *In Process Control*  
ISO – *International Organization for Standardization*  
LCQ – Laboratório de Controlo da Qualidade  
ME – Material de embalagem  
MA – Métodos de Análise  
MG – Medicamentos Genéricos  
MP – Matéria-Prima  
MU – *Marketing Unit*  
OOS – *Out Of Specification*  
OOT – *Out Of Trend*  
OOL – *Out Of Limits*  
PA – Produto Acabado  
PIC's – *Pharmaceutical Inspection Convention*  
PT – Procedimentos Técnicos  
PSA – Produto Semi-Acabado  
PU – *Production Unit*  
QP – *Qualified Person*  
QU – *Quality Unit*  
SGQ – Sistema de Gestão da Qualidade  
VG – Volume Gasto

**Índice**

1. Introdução.....	4
2. A empresa.....	5
2.1. História .....	5
2.2. Infraestruturas e produtos.....	6
2.3. Principais Mercados.....	6
3. Análise SWOT .....	8
3.1. Pontos Fortes ( <i>STRENGTHS</i> ).....	8
3.1.1. Natureza do estágio e da empresa.....	8
3.1.2. Equipa.....	8
3.1.3. Formações.....	9
3.1.4. Descoberta de um LCQ .....	10
3.1.5. Possibilidade de intervir em todas as fases do CQ .....	11
3.1.6. LCQ: Contacto com métodos de análise .....	13
3.1.7. Prática laboratorial e organização .....	18
3.1.8. Visita às unidades de produção .....	19
3.1.9. Formação – Unidade de qualidade (QU) .....	20
3.2. Pontos Fracos ( <i>WEAKNESSES</i> ) .....	23
3.2.1. Pouco contacto com outras áreas além do CQ .....	23
3.2.2. Roupa de proteção .....	24
3.2.3. Curta duração do estágio .....	24
3.3. Oportunidades ( <i>OPPORTUNITIES</i> ).....	25
3.3.1. Política da empresa .....	25
3.3.2. Empresa em crescimento .....	25
3.3.3. Enriquecimento profissional e pessoal.....	25
3.4. Ameaças ( <i>THREATS</i> ).....	25
3.4.1. Dificuldade em ingressar no mundo da industria farmacêutica .....	25
4. Conclusão .....	27
5. Bibliografia.....	28

## **I. Introdução**

O Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas possibilita aos estudantes a obtenção de conhecimentos abrangentes e diversificados, fornecendo-lhes competências académicas e profissionais que os torna capacitados para ingressarem em qualquer uma das diferentes áreas do medicamento.

O estágio curricular em indústria farmacêutica surge como forma de complementar a formação adquirida nesta área, permitindo perceber de que forma o farmacêutico pode integrar-se no mundo da indústria bem como a imensidão de funções que este pode desempenhar.

A possibilidade de realizar um estágio numa empresa vanguardista e de renome a nível nacional e internacional, alia a vontade de aprender e de ganhar experiência no meio empresarial com a motivação de conhecer e fazer parte de uma das indústrias farmacêuticas com maior expressão nacional e internacionalmente.

Este estágio foi realizado durante o período de 13 de Janeiro a 28 de Fevereiro de 2014, tendo a duração total de 280 horas. A orientadora do estágio foi a Dr. Patrícia Flórido, *QC Lab Management – Unit 2+3*.

## 2. A empresa

### 2.1. História

A indústria farmacêutica onde o estágio curricular foi realizado situa-se na Zona Industrial de Lagedo, em Santiago de Besteiros, Tondela.



**Figura I** – Localização da empresa.

A sua história é curiosa, na medida em que foi a partir do laboratório de uma farmácia, situada em Campo de Besteiros, e pela mão de um farmacêutico chamado Dr. João Almiro, que teve a sua génese, na década de 50.

Já nas décadas de 70 e 80, aquilo que começou por ser uma pequena organização ganhou uma nova dinâmica empresarial que se traduziu num forte crescimento, orientado estrategicamente para o mercado externo.

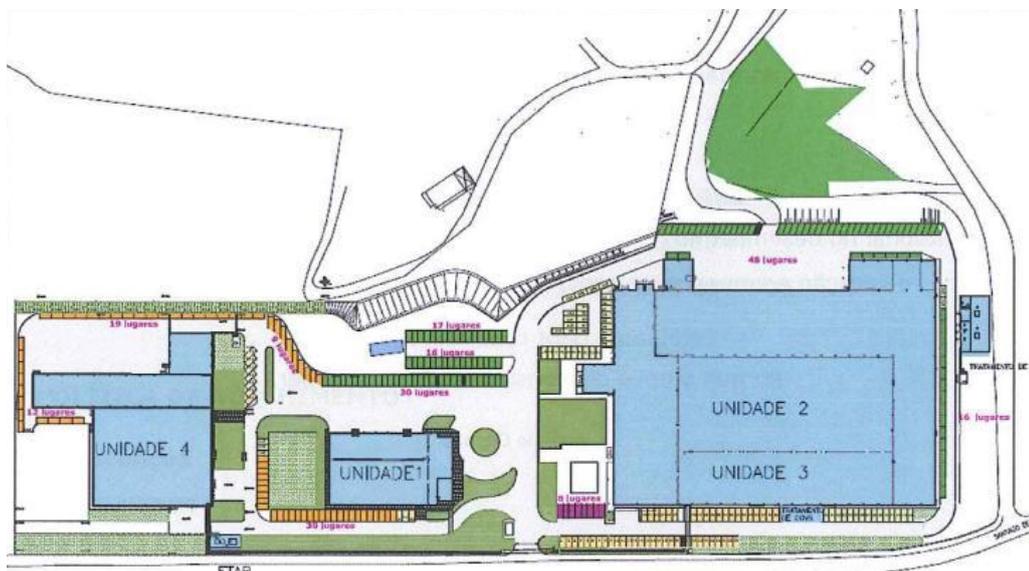
Uma vez conquistada a projeção internacional, a política de crescimento começou a contemplar o crescimento no mercado interno. Neste sentido, foi iniciada a construção do atual complexo fabril, em Santiago de Besteiros, que ocupa hoje uma área de 27.000m<sup>2</sup> e que viria a ser inaugurado em 2000.

No ano de 2003, a empresa tornou-se no primeiro laboratório a comercializar medicamentos genéricos integralmente produzidos em Portugal.

Já em 2005, acabaria por ser adquirida por uma multinacional alemã, que alargou substancialmente o seu portfólio de produtos e iniciou um novo ciclo de investimentos locais: em 2010, a empresa atingiu pela primeira vez um volume de faturação superior a 100 milhões de euros, dos quais 60% destinados a exportação.

## 2.2. Infraestruturas e produtos

O complexo industrial é composto por 3 edifícios autónomos, nos quais se integram 4 unidades de produção, responsáveis pela produção de diferentes formas farmacêuticas.



**Figura 2** – Complexo industrial.

Na **unidade 1** (Unidade de produção de penicilinas) são preparados pós para injetáveis e formas farmacêuticas sólidas (comprimidos, cápsulas e suspensões orais extemporâneas).

A **unidade 2** (Unidade de produção de soluções estéreis) produz soluções injetáveis de grande e pequeno volume, bem como outras soluções estéreis não injetáveis. Já na **unidade 3** (Unidade de produção de sólidos e semi-sólidos) são produzidas formas sólidas como comprimidos e cápsulas e semi-sólidas como cremes e pomadas.

Por último, na **unidade 4** (Unidade de produção de cefalosporinas) são preparados também pós para soluções injetáveis.

A separação física das unidades de produção de penicilinas e cefalosporinas é de extrema importância no sentido de evitar contaminações cruzadas. Já no caso das Unidades 2 e 3 estas partilham o mesmo edifício, uma vez que não se colocam os mesmos problemas, críticos no caso da produção de antibióticos.

## 2.3. Principais Mercados

A empresa encontra-se particularmente direcionada para quatro mercados específicos: o hospitalar, o mercado internacional, de produção para terceiros e o mercado de medicamentos genéricos (MG).

O seu mercado natural, o hospitalar, continua atualmente a ser aquele em que a empresa apresenta maiores vantagens competitivas, dado o seu historial e competências tecnológicas específicas, sendo o maior fornecedor nacional para os hospitais portugueses.

Internacionalmente, a Europa é o mercado principal mas a empresa continua em franco processo de expansão e conquista de novos mercados, sendo o maior exportador de medicamentos produzidos em Portugal.

O mercado de produção para terceiros, em regime de *contract manufacturing*, encontra-se em crescente desenvolvimento. Durante o estágio foi possível constatar várias destas situações de produção para outros laboratórios.

Mais recentemente surgiu também a aposta no mercado dos genéricos, direcionada para o mercado nacional.

### **3. Análise SWOT**

#### **3.1. Pontos Fortes (STRENGTHS)**

##### **3.1.1. Natureza do estágio e da empresa**

A possibilidade de realizar um estágio com duas componentes – neste caso, farmácia comunitária e indústria – é por si só uma mais-valia, uma vez que nos permite ganhar experiência e conhecimentos em duas áreas completamente diferentes.

No caso específico da empresa onde realizei o estágio, o facto de se tratar de uma empresa relativamente pequena confere-lhe um ambiente algo familiar, onde me senti sempre bem recebida e integrada, e onde foram notórios o bom ambiente e a proximidade entre colaboradores. Por outro lado, esta empresa familiar não deixa de fazer parte de uma grande multinacional, regendo-se pelos mesmos padrões de qualidade e excelência. Na minha opinião, isto permitiu-me, enquanto estagiária, ter contacto e tirar partido do melhor dos dois mundos.

##### **3.1.2. Equipa**

Os conhecimentos apreendidos durante o estágio e a experiência laboratorial e empresarial ganha não seriam possíveis sem a equipa de profissionais que foi responsável pela nossa receção e orientação.

A começar pelas orientadoras de estágio, que programaram o estágio de forma lógica e sequencial, desde a receção de matérias-primas ao armazenamento de produto acabado, passando por todas as fases do controlo de qualidade e tendo a possibilidade de visitar e conhecer as unidades de produção.

Por outro lado, e tendo o estágio sido realizado no Laboratório de Controlo da Qualidade (LCQ), nomeadamente das U2 e U3, os analistas responsáveis por nos orientar e ensinar foram uma grande mais-valia no decorrer deste estágio, uma vez que foram um exemplo de paciência, profissionalismo e disponibilidade. Sem eles, que de forma mais direta nos ajudaram e ensinaram grande parte do que aprendemos, este estágio não teria sido tão enriquecedor e tão estimulante.

### 3.1.3. Formações

O nosso primeiro contacto com a empresa foi através dos Recursos Humanos, que nos fizeram uma primeira aproximação às políticas de qualidade, segurança e ambiente da mesma.

Sendo esta uma empresa focada em garantir a qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos produzidos, o primeiro passo de qualquer colaborador recém-chegado é integrar conhecimentos acerca das regras seguidas pela estrutura empresarial. Neste sentido foi-nos instruída alguma formação em áreas como as Boas Práticas de Fabrico (BPF), a Gestão Ambiental (GA), a *Compliance* e a Segurança e Saúde no Trabalho.

- Formação – **BPF**, na qual se abordaram temas como:
  - Sistema de Qualidade e Ambiente
  - Instalações e Equipamento
  - Higiene e Vestuário
  - Documentação
  - Reclamações
  - Auto-Inspeções
  - Subcontratação
  
- Formação – **GA** , onde nos foi apresentado o “Zeco”, mascote criada para sensibilizar os colaboradores a cumprir os objetivos ambientais, e orientar na separação de resíduos:
  - Consciencialização e orientações
  - Matrizes de aspetos e de impactos ambientais – Também disponíveis no e-DOC (Programa de Gestão Documental)
  
- Formação – **Compliance**:
  - Vantagens Vs. consequências da não-compliance
  - Código de Conduta
  
- Formação – **Segurança e Saúde no Trabalho**:
  - Fatores que afetam o bem-estar dos trabalhadores
  - Fatores de Perigo

- Movimento de Cargas
- Segurança de Máquinas
- Substâncias / Preparações Perigosas
- Equipamento de Proteção Individual
- Atuação em Caso de Emergência Médica
- Atuação em Caso de Incêndio

#### 3.1.4. Descoberta de um LCQ

O estágio foi realizado essencialmente no laboratório de controlo da qualidade das unidades 2 (unidade de produção de soluções estéreis) e 3 (unidade de produção de sólidos e semi-sólidos).

Neste laboratório executam-se as análises físico-químicas necessárias a matérias-primas (MP), produto semi-acabado (PSA) e produto acabado (PA), de modo a verificar a sua conformidade com os parâmetros estipulados no dossier de AIM, assegurando a sua qualidade e permitindo a continuidade da produção ou, no caso do PA, a aprovação e libertação do lote para comercialização.

Aqui tivemos o primeiro contacto com métodos e procedimentos técnicos (PT) de análise e a possibilidade de compreender a engrenagem que um local de trabalho como este necessita para que os seus resultados sejam válidos e garantam a qualidade dos produtos.

Para agilizar e uniformizar todos os processos, a empresa possui um sistema informático, que é uma das ferramentas base do LCQ, acessível a todos os trabalhadores: o e-DOC. Todos os procedimentos são efetuados de acordo com os PT elaborados internamente pela empresa e baseados em Farmacopeias (Europeia, Britânica, Estados- Unidos, entre outras), nas Normas, Diretivas e *Guidelines* da EMA, ICH e FDA. Estes procedimentos descrevem a metodologia a seguir na execução dos ensaios.

Os Métodos de Análise (MA) encontram-se descritos no Dossier de AIM e/ou na Farmacopeia. Estes métodos para serem implementados sofreram um processo de validação analítica.

Estagiar no LCQ fez-me compreender a responsabilidade deste trabalho, onde tudo é controlado ao milímetro. Foi surpreendente perceber de que forma os conhecimentos que aprendemos na teoria se aplicam na prática profissional e confirmar que, de facto, ao nível do controlo de qualidade, tudo é realizado de forma a satisfazer os mais altos padrões de exigência.



**Figura 3** – Bancada central LCQ.

### 3.1.5. Possibilidade de intervir em todas as fases do CQ

O controlo de qualidade do medicamento é uma das valências mais importantes dentro da indústria farmacêutica. Este está presente ao longo de todas as fases da produção, desde o controlo de matérias-primas até ao de produto acabado.



**Figura 4** – Presença do CQ ao longo das diferentes fases de produção.

Antes de chegarmos ao LCQ propriamente dito, começámos por fazer uma breve visita aos locais de amostragem, uma vez que é aqui que todos os processos do CQ se iniciam:

**Materiais de embalagem (ME):** A amostragem dos ME é realizada no armazém, numa zona própria para esse efeito, após a receção dos materiais. Estes materiais, após verificada a conformidade com os boletins de análise de origem, são enviados para o LCQ, onde se procederão às análises complementares.

**Matérias-primas (MP):** no caso das MP, estas são amostradas numa zona equipada para esse propósito (salas de pesagem), anexa ao armazém, para facilitar o transporte entre as diferentes áreas. Nesta zona existem 2 câmaras de fluxo laminar, dentro das quais se realizam os processos de amostragem: de uma forma geral, é retirada uma amostra primária de cada lote, identificada com recurso ao NIR (*near infra red spectroscopy*) e no caso desta identificação estar conforme, as amostras primárias são reunidas numa amostra composta que segue para o LCQ.

Nestas salas de pesagem onde se faz a amostragem são de particular importância os processos de limpeza, cruciais para evitar contaminações.

Estes processos, à semelhança de todos os que acontecem na empresa, são realizados de acordo com o estipulado em PT's específicos e pré-definidos, elaborados internamente.

Uma vez no LCQ, este está organizado por bancadas com diferentes objectos de análise, de acordo com a natureza dos materiais (águas, ME) ou com a fase do processo de produção em que se encontra o produto (MP, PA). Uma das vantagens deste estágio foi termos tido a possibilidade de observar e intervir em cada uma delas e conhecer os procedimentos e métodos de análise mais utilizados em cada caso.

**Materiais de embalagem:** nesta fase tive contacto com uma realidade que me era menos familiar: também os ME, primários e secundários, são alvo de um conjunto de análises de CQ detalhado e criterioso.

Desde frascos a rolhas, passando por ampolas (ME's primários), até aos ME's secundários, como as cartonagens, todos chegam ao LCQ acompanhados por um boletim de análises que especifica as análises necessárias para cada tipo de material. Aqui fazem-se ensaios como a medição das cartonagens, o volume médio dos frascos, a espessura das ampolas, entre outros.

**Águas:** no LCQ procede-se diariamente ao controlo dos parâmetros físico-químicos e microbiológicos da água (água purificada ou água para injectáveis – WFI [1]), recolhida em diferentes pontos das unidades fabris.

As amostras são obtidas em duplicado, seguindo algumas para o LCQ das U2 e U3, e outras para o Laboratório de Microbiologia da U4 (LM). Na microbiologia são feitos todos os ensaios microbiológicos, enquanto que os físico-químicos (temperatura, pH, nitratos) são avaliados no LCQ.

**Matérias-primas (MP):** todas as MP, antes de seguirem para a produção, são alvo de análises no LCQ. Só depois de garantida a conformidade com todas as especificações, e de o LCQ libertar o lote é que este pode ser utilizado na linha de produção. Nesta fase são feitos ensaios que visam assegurar a identificação e a pureza da matéria-prima em questão: ensaios de identificação, humidade, cinzas, doseamento e compostos relacionados.

**Injetáveis:** na minha passagem pela análise de injetáveis (misturas finais e produto acabado) foi-me possível realizar um conjunto variado de ensaios, desde os mais simples como volume extraível até aos mais elaborados, como análises por HPLC.

**Sólidos:** a análise dos sólidos está a cargo de uma quantidade significativa dos analistas do LCQ, o que é representativo da abrangência deste grupo: aqui é feita a análise de produtos sólidos e semi-sólidos, nas diferentes fases de produção (PSA e PA).

Os profissionais do LCQ deslocam-se até às unidades de produção onde, nas salas destinadas à realização dos ensaios de IPC (*in process control*), recolhem amostras de produto semi-acabado para análise. Esta análise é essencial para que a linha de produção possa dar continuidade ao processo. Alguns dos ensaios são realizados no IPC (friabilidade, uniformidade de massa, peso médio, entre outros), onde existem os aparelhos que permitem a sua realização, enquanto que outros são feitos no LCQ.

Além do IPC são feitos também ensaios no PA, de forma a assegurar uma vez mais a sua qualidade e conformidade com todas as especificações antes da libertação dos lotes para entrada no mercado.

### 3.1.6. LCQ: Contacto com métodos de análise

Uma das grandes vantagens de fazer um estágio desta natureza, principalmente tendo ficado no controlo de qualidade, foi a possibilidade de contactar com os equipamentos e métodos de análise que, na sua maioria, já conhecia na teoria, e aqui tive oportunidade de constatar a sua funcionalidade prática.

Alguns dos equipamentos e métodos de análise com os quais mais frequentemente trabalhei foram a espectrofotometria de UV/Visível, a identificação por I.V., o teor de água (*Karl-Fisher*), determinação do pH, a contagem de partículas subvisíveis, a TLC (*Thin layer chromatography*), HPLC (*High-performance liquid chromatography*) e os ensaios de dissolução.

### **Espectrofotometria de UV/Visível**

A análise por espectrofotometria UV/Visível foi uma das técnicas que mais vezes realizei durante o meu estágio. Esta é realizada mais frequentemente em PSA ou PA, em ensaios de identificação (observação do espectro de absorção no UV/Vís) e de doseamento, através da leitura da absorvância da amostra e de um padrão. A percentagem da substância em análise (que pode ser o princípio activo ou impurezas) era posteriormente calculada a partir dos valores de absorvância e comparada com os limites de aceitação descritos nos procedimentos técnicos de análise de cada substância.



**Figura 5** – Espectrofotómetro UV / Vis.

### **Identificação por I.V.**

A identificação por Infra-vermelho é uma das técnicas mais simples e rápidas, no entanto, quando era necessário ser precedida de uma extração, esta revelava-se complexa sendo muitas vezes difícil obtermos resultados viáveis, por falhas no processo de extração.

O procedimento em si é, apesar de tudo, muito simples: colocar a amostra, no sítio destinado para tal, ajustar o braço e efetuar a leitura

Este equipamento está acoplado a um computador que permite controlar o aparelho através de um *software*, que faz automaticamente a comparação da amostra com um padrão da substância em análise e nos revela a percentagem de similiaridade entre os dois.

Os limites mínimos para o ensaio ser conforme estão descritos para cada substância no seu PT de análise.



**Figura 6** – Equipamento FTIR.

### **Teor de água (Karl-Fisher)**

O conteúdo em água é um factor determinante na qualidade e estabilidade do produto. Esta técnica é por isso, umas das mais utilizadas no LCQ, seja em MP, PSA ou PA.

O aparelho de *Karl-Fisher* funciona com base na reação potenciométrica do iodo com a água [2]. Este acerta o zero automaticamente antes de efetuarmos a nossa análise, e depois de adicionada a amostra, volta a titular, apresentando o resultado final do Volume Gasto (VG). Com os dados de VG, quantidade pesada e fator de diluição previamente determinado, obtém-se a quantidade de água presente, em percentagem.



**Figura 7** – Karl Fischer.

### **Determinação do pH**

Esta é outra análise muito comum e também bastante simples. A determinação do pH é realizada diariamente, por exemplo, nas amostras de água, sendo também um ensaio preconizado em boa parte dos boletins de análise.

No meu caso, tive oportunidade de realizar várias determinações e acertos de pH (recorrendo a bases e ácidos, mais ou menos concentrados) em fases móveis para HPLC ou na preparação de meios de dissolução para posteriormente proceder a este ensaio.

A determinação de pH é medida pela diferença de potencial entre dois elétrodos, sendo que um é sensível aos iões hidrogénio e o outro é o elétrodo de referência. Estes potenciómetros têm uma compensação automática de temperatura, pelo que a leitura de pH deve ser sempre acompanhada da verificação da temperatura da sonda.



**Figura 8** – Potenciómetro.

### Contagem de partículas subvisíveis

Esta análise é efetuada num equipamento apropriado, controlado através de um *software* específico. No *software* devem inserir-se alguns parâmetros como o nº de lote, nome da amostra em análise, volume do recipiente, nº de corridas e o fator de diluição, de forma a que este proceda aos cálculos e nos permita a leitura dos resultados automaticamente.

Este ensaio é realizado em soluções injetáveis, de forma a quantificar as partículas contaminantes. O equipamento executa este teste segundo o método de interseção da luz, que se baseia no bloqueio da luz, aquando da passagem das partículas, que permite a contagem automática desta e a determinação do seu tamanho – 10 e 25  $\mu\text{m}$ .

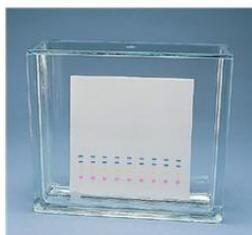


**Figura 9** – Contador de Partículas Subvisíveis.

### TLC (*Thin layer chromatography*)

Outra das técnicas que realizei algumas vezes foi a TLC, utilizada normalmente em ensaios de identificação de ativos ou impurezas, por comparação do  $R_f$  destes com  $R_f$  de soluções padrão.

O procedimento difere de substância para substância, mas de uma forma geral, consiste na preparação de soluções (amostra e padrão) que são posteriormente aplicadas sobre uma placa (normalmente de sílica, com algumas características mais específicas adequadas a cada análise) – fase estacionária – e essa placa introduzida numa tina de vidro com uma solução – fase móvel – que irá percorrer a placa, separando os constituintes das amostras de acordo com o seu grau de afinidade para a fase estacionária [4].



**Figura 10** – TLC (*Thin layer chromatography*).

### **HPLC (*High-performance liquid chromatography*)**

Esta é uma das técnicas de maior importância no LCQ. O HPLC permite separar, isolar, identificar e quantificar os componentes de misturas muitas vezes bastante complexas, como é o caso dos PA [5].

É realizada simultaneamente para identificação e para quantificação dos constituintes presentes na amostra.



**Figura 11** – HPLC (*High-performance liquid chromatography*).

### **Ensaio de dissolução**

Estes ensaios permitem avaliar a percentagem de princípio activo dissolvido em determinadas condições de pH e temperatura, após um determinado período de tempo. Os ensaios de dissolução que realizei foram todos eles com comprimidos, de acordo com as condições estipuladas no PT de análise da substância em causa.

Após o tempo de dissolução pré-estabelecido, retira-se uma amostra do meio de dissolução e procede-se à quantificação do princípio activo dissolvido através do espectrofotómetro de UV/Visível.



**Figura 12** – Aparelho de dissolução.

### 3.1.7. Prática laboratorial e organização

De um ponto de vista profissional e também pessoal, este estágio trouxe-me algumas competências ao nível do ganho de prática laboratorial e principalmente da organização e criação de métodos de trabalho.

Este foi um estágio muito prático, onde me era quase sempre permitido, depois do procedimento me ser explicado, fazer as próprias análises. Isto permitiu-me a obtenção de prática laboratorial nas mais diferentes tarefas: desde o desempenhar de funções laboratoriais básicas como a pesagem ou o pipetar, que reaprendi a levar a cabo com mais rigor e precisão, até ao realizar de técnicas mais complexas como o TLC ou HPLC.

Por outro lado, um dos requisitos base do LCQ é o registo de tudo aquilo que se faz no laboratório: para este efeito existe um livro de registo diário de cada equipamento, onde o analista tem a obrigação de registar qual a análise realizada, a data e o período de tempo em que ela aconteceu, o material em análise e, caso aplicável, os desvios ocorridos e a sua rúbrica.

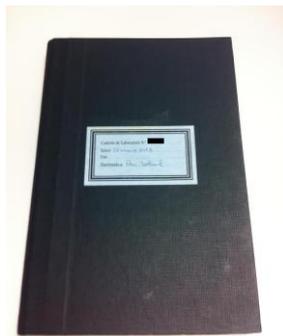
Cada equipamento tem o seu próprio livro de registo, estando sempre a seu lado, para fácil acesso.



**Figura 13** – Livro de registo diário de equipamento.

De forma análoga ao que acontece com os equipamentos, também os colaboradores têm um Caderno de Laboratório numerado, assinado e datado com a data de início e de fim de utilização.

Este serve para o analista anotar tudo o que faz, desde procedimento e/ou método de análise seguido e os seus passos, às pesagens realizadas, equipamento e reagentes utilizados, cálculos e resultados e lotes analisados.



**Figura 14** – Caderno de Laboratório.

Existe ainda um caderno específico para a anotação de reagentes preparados pelos analistas. Quando um ensaio é efetuado usando algum desses reagentes, deve-se fazer referência ao caderno reagentes onde este está descrito e a sua página.

Esta metodologia de trabalho visa que o rastreio de ações seja simplificado e acaba por conseguir impor a cada colaborador que o seu modo de trabalho seja mais organizado e os seus resultados mais precisos, uma vez que obriga à análise e registo de tudo o que se faz.

### **3.1.8. Visita às unidades de produção**

Uma das muitas experiências enriquecedoras que tive oportunidade de vivenciar foi a visita às unidades de produção (Unidade 4 e Unidade 2 e 3).

Começámos por visitar as unidades 2 e 3, onde se produzem formas farmacêuticas diversas (sólidos, semi-sólidos e injetáveis), e tivemos a possibilidade de acompanhar ao vivo todos os processos de produção, desde a pesagem, às misturas e ao embalamento do produto acabado. Aqui, pudemos constatar a complexidade de trabalhar em condições de assepsia, como acontece na produção de soluções estéreis injetáveis ou não injetáveis.

Já na unidade 4 esta questão da assepsia tornou-se ainda mais evidente, uma vez que é uma das grandes preocupações do CQ na produção de antibióticos.

Esta visita foi muito elucidativa, uma vez que fomos sempre acompanhadas pelas orientadoras, que nos apresentaram e nos deram todas as explicações sobre o funcionamento das diferentes unidades de produção: aqui tivemos a oportunidade de interligar muitos conhecimentos e conceitos teóricos e de ver de que forma estes se aplicam na prática diária industrial.

### 3.1.9. Formação – Unidade de qualidade (QU)

A empresa deu-nos ainda formação em alguns módulos incluídos na temática da qualidade. De entre os assuntos abordados destacam-se:

#### - Unidade de Qualidade

Começámos por uma sessão de formação introdutória, onde nos foram apresentados os traços gerais de um Sistema de Gestão da Qualidade (SGQ) em termos de definição, enquadramento dentro da estrutura organizativa, GMPs, ISO e normativas vigentes.

A empresa rege-se por um conjunto de normas (PIC's) uniformizadas para um conjunto alargado de países, dentro das quais se incluem algumas já nossas conhecidas como a ISO 9001, ISO 14001 ou a ISO 13485 [3]. Neste ponto, foi curioso perceber em que condições os conceitos teóricos relativos a estas normas e aos SGQ se aplicam realmente em termos práticos.

Foram-nos apresentadas cinco valências distintas de um SGQ:

- **Gestão do conhecimento:** onde se inclui o controlo de documentos (descrito em procedimentos - PS001 e PS002 e onde o e-Doc desempenha um papel crucial), o controlo de registos, a formação e treino de cada colaborador (depois de identificadas as necessidades por parte de cada chefia) e a avaliação (análise GAP – identificar “buracos”, lacunas que possam ser corrigidas).
- **Gestão do risco:** em situações em que é aceitável que a empresa não siga exatamente determinada norma, esta pode fazê-lo, desde que justificando (com dados) e fazendo a sua própria avaliação do risco.
- **Validar:** a validação de métodos analíticos consiste em demonstrar que determinado processo, se operar de acordo com as especificações, vai ser reproduzível e alcançar os objetivos pré-definidos. A validação de todos os processos, nomeadamente do processo de fabrico, com toda a sua complexidade, é uma das responsabilidades da QU.
- **Verificações:** como por exemplo o *Annual Management Review*, que consiste numa paragem anual para verificações, os PQR (*Periodic Quality Reports for*

*Medical Products*) – relatórios periódicos de segurança, as auditorias (que permitem a emissão dos certificados GMP) e a deteção de sinal de farmacovigilância.

- **Change Control:** o *change control* (controlo da mudança) é a fonte primordial de ações preventivas. Permite, através da avaliação do risco, eliminar a possibilidade de ocorrência de não conformidades.
- **Qualificação de fornecedores:** possibilita a simplificação de muitos processos, nomeadamente ao nível do CQ. Esta qualificação pode ser realizada através de processos corporativos ou locais.
- **Gestão de não conformidades:** as não conformidades podem ser de diferentes naturezas (fora de especificações, retirada do mercado, devoluções, farmacovigilância, reclamações) e são geridas pela QU em colaboração com a Unidade de Produção e de Mercado (*Production Unit* e *Market Unit*).

#### - OOS/OOLs/OOTs/Desvios

A gestão de desvios consiste na avaliação das não conformidades com o objetivo de compreender qual o seu impacto na qualidade do produto final e a partir daí proceder às medidas preventivas ou corretivas necessárias.

Existem diferentes tipos de desvios: OOS (*out of specification*), OOL (*out of limits*) e OOT (*out of trends*), entre outros. Sempre que existe a informação de um desvio (seja ele OOS, OOL, OOT ou derivado de reclamações, determinações internas, auditorias, etc) este é obrigatoriamente seguido de uma investigação. A investigação vai avaliar o tipo de desvio (maior, menor, crítico) e qual o seu impacto na segurança, qualidade e ambiente: quando necessárias, são tomadas ações corretivas, e é sempre realizada uma análise de risco, para definir ações preventivas que impeçam o desvio de se repetir.

#### - Reclamações/Recolhas

As reclamações são informações sobre deficiências de um serviço ou produto depois de já libertado e vão também elas dar origem a um desvio. Estas podem ser reclamações de serviço (matérias comerciais) ou de produto (falhas no produto).

As reclamações são recebidas pelo Sistema de Gestão de Reclamações que, após a abertura de um desvio, vai proceder a uma investigação para identificar a *root cause* e a partir daí dar resposta à entidade e proceder a medidas internas.

Quando os desvios são graves (qualidade técnica ou farmacêutica comprometida) pode haver necessidade de proceder à recolha dos produtos que já estão no mercado. Esta é precedida por uma avaliação do risco.

A recolha implica que os clientes sejam informados e os materiais segregados para se realizar a reconciliação da recolha (ver que percentagem do lote voltou: comparar quantidades produzidas, consumidas e recolhidas).

Uma vez mais, uma ação deste género implica avaliação das causas e do seu impacto e o estabelecimento de medidas corretivas e preventivas.

#### **- Qualificação de pessoal**

A empresa fornece formação contínua aos seus colaboradores, após identificadas as necessidades por parte de cada chefia.

Existem, no entanto, alguns postos de trabalho cujas características são especiais, e é necessária também formação especial: os colaboradores que trabalham no bloco estéril tem obrigatoriamente uma formação teórica de 8 horas e um treino de 6 horas, com 3 ensaios no bloco. Estes trabalhadores aprendem técnicas de vestuário (essenciais para assegurar a assepsia dentro do bloco), práticas de conduta higiénica e conceitos de microbiologia.

Só depois de cumprirem estes requisitos é que os trabalhadores estão aptos a entrar no bloco onde, durante o período em que desempenharem o seu trabalho, vão continuar a ser periodicamente testados para a sua capacidade de garantir as condições de assepsia.

#### **- Controlo de mudança**

A mudança pode ser qualificada em maior (novo fornecedor, alteração do prazo de validade, etc), menor (rever maquete, rótulo, colaboradores) ou crítica (toda a que tenha impacto crítico na qualidade do produto).

Sempre que existe uma proposta de mudança, esta vai ser avaliada pelo SGQ, no sentido de perceber o seu impacto e a sua criticidade em termos de assuntos regulamentares, de forma a tomar as ações mais adequadas.

Por exemplo, um CC Documental é considerado de importância menor e o seu impacto será de forma geral ao nível de outros documentos. Por outro lado, um CC de um

novo equipamento é crítico, e envolve a qualificação do novo equipamento, tendo impacto em todo o processo de produção.

#### **- Qualificação de fornecedores**

Neste ponto podemos considerar fornecedores de materiais (matérias primas, material de embalagem e material não produtivo) ou fornecedores de serviços.

A qualificação de fornecedores pode envolver auditorias externas e consiste em assegurar que o fornecedor cumpre todos os requisitos de garantia da qualidade, nomeadamente as ISO's e as GMP's.

No caso de fornecedores de API's é sempre mandatório um acordo de qualidade, onde estão definidas as responsabilidades de cada um dos intervenientes (empresa e fornecedor).

#### **- Sistema Documental**

Cada lote produzido é acompanhado de um dossier do lote, onde se incluem certificado de conformidade, boletim final de inspeção, todos os documentos do controlo de qualidade e todos os documentos da produção.

Este dossier é avaliado pela QP (*qualified person*) aquando da libertação do lote: nenhum lote pode ser liberto com desvios abertos, no momento da libertação estes já tem que ter sido resolvidos. A QP é necessariamente um farmacêutico, com especialidade em indústria e um mínimo de 5 anos de experiência.

### **3.2. Pontos Fracos (WEAKNESSES)**

#### **3.2.1. Pouco contacto com outras áreas além do CQ**

Um dos atrativos da indústria farmacêutica é que nela se inclui uma infinidade de diferentes funções, e portanto de diferentes áreas de atuação de um profissional como o farmacêutico.

Durante o meu estágio tive a oportunidade de conhecer bem um laboratório de controlo de qualidade (físico-químico), e de ficar com uma visão geral de algumas outras áreas como a produção ou a garantia da qualidade. Fica, no entanto, a sensação de que muito mais haveria para explorar e que, estando nós neste meio, é uma pena não termos essa possibilidade.

Idealmente, gostaria de ter passado pelo laboratório de microbiologia (para onde enviávamos algumas das nossas análises), uma vez que aqui os cuidados e o tipo de análises realizadas são totalmente diferentes, ou mesmo pelos assuntos regulamentares (departamento responsável pela garantia de conformidade com a regulação e legislação do medicamento e demais áreas de ação da empresa), onde poderíamos ver a aplicabilidade prática de muitos dos conceitos já nossos conhecidos, como submissão de pedidos, alterações e concessão de AIM's, farmacovigilância, RCM's, participações, registo e queda de patentes, *software* de gestão, comunicação e marketing, entre outros temas.

Apesar de tudo, tenho consciência que num estágio com duração tão curta, estes desejos são utópicos, mas fica o apontamento para estágios futuros que eventualmente possam até a vir a ser alargados.

### **3.2.2. Roupa de proteção**

O LCQ fica situado numa Área Controlada, Não Classificada e assim sendo, ao irmos de uma Zona Não Controlada ou Cinzenta, é necessário vestirmos roupa adequada, para garantir um menor risco de aporte de agentes contaminantes, que podem comprometer a qualidade do trabalho ali efetuado. Os procedimentos e técnicas de vestuário estão explícitos e descritos em pictogramas nos vestuários.

Estes são de uma forma geral de dois tipos distintos: um para trabalhadores do LCQ (troca total de roupa, exceto íntima, por uma *t-shirt* branca, um fato azul, próprio do LCQ, calçado específico e touca) e outro para visitantes (fato, touca e proteções para sapatos, descartáveis).

Na minha opinião, este acabou por ser um ponto negativo na medida em que todos os trabalhadores perdem uma quantidade de tempo considerável só com estes processos de troca de vestuário, pelo que se existisse alguma forma de se agilizarem estes processos, a empresa ganharia em produtividade.

### **3.2.3. Curta duração do estágio**

Uma das fragilidades deste estágio foi sem dúvida a sua curta duração. Saímos com a plena convicção que haveria ainda muito mais para aprender e para explorar. De facto, 280 horas é muito pouco quando se está num mundo como o complexo fabril onde tivemos oportunidade de estagiar, em que tudo à nossa volta nos desperta curiosidade e vontade de querer saber mais.

### **3.3. Oportunidades (*OPPORTUNITIES*)**

#### **3.3.1. Política da empresa**

Esta é uma empresa constituída por muita gente jovem, nomeadamente farmacêuticos recém-licenciados, que desempenham papéis de natureza muito variada, distribuindo-se pela produção, controlo de qualidade, garantia da qualidade, assuntos regulamentares, vendas, entre outros.

Caso um dia se proporcione a hipótese de vir a fazer parte desta equipa, a realização deste estágio terá sido concerteza uma mais-valia.

#### **3.3.2. Empresa em crescimento**

Durante a minha passagem pela empresa assisti, por exemplo, à inauguração de um novo armazém. Este é um dos muitos sinais de que a empresa se encontra em franca expansão, tendo em vista o mercado nacional e internacional.

No atual contexto socio-económico, esta é uma situação invulgar que deixa a porta aberta a uma possibilidade de integração profissional no futuro.

#### **3.3.3. Enriquecimento profissional e pessoal**

O estágio na indústria foi sem dúvida uma forma de enriquecimento profissional e pessoal: termino com a certeza que me forneceu muitas ferramentas para ser uma melhor profissional e a esperança de me poder no futuro abrir portas não só nesta empresa, mas caso a oportunidade se proporcione, na área da indústria em geral.

### **3.4. Ameaças (*THREATS*)**

#### **3.4.1. Dificuldade em ingressar no mundo da industria farmacêutica**

As saídas profissionais para farmacêuticos recém-licenciados estão longe de ser aquilo que eram no passado, nomeadamente no momento em que ingressei no curso.

Hoje em dia, ao realizar qualquer estágio, a possibilidade dele funcionar como alavanca para um primeiro emprego é quase nula. No entanto, temos que olhar para estas adversidades como um ponto de partida para sermos mais e melhores profissionais, concentrando-nos na nossa formação pessoal e profissional que, com ou sem garantias de

emprego, sai reforçada depois de um estágio como o que tive oportunidade de realizar nesta empresa.

#### **4. Conclusão**

O estágio nesta empresa foi uma oportunidade única de complementar a minha formação académica numa área mais específica do campo de atuação farmacêutico: aqui aprendi muito sobre técnicas e métodos analíticos e fiquei com uma visão muito mais clara do que é uma indústria farmacêutica e da infinidade de funções que um farmacêutico aí pode desempenhar.

Termino com a sensação que as competências profissionais adquiridas foram muitas e valiosas, mas as pessoais ainda mais: tendo tido a possibilidade de me integrar numa equipa composta por excelentes profissionais e excelentes pessoas, que me ajudaram a ingressar no mundo do trabalho, e a desenvolver capacidades relacionais e pessoais importantes, como a responsabilidade, a organização, a capacidade de comunicação e de trabalho em equipa, entre muitas outras que com certeza irei usar pela vida fora.

Para quem inicialmente não ambicionava especialmente o mundo da indústria, depois deste estágio ficou a curiosidade e a vontade de um dia vir a fazer parte dele.

## 5. Bibliografia

1. Merck Millipore – **Milli-Q® Integral Water Purification System**. [Acedido a 21 de Maio de 2014] Disponível na Internet: <http://www.millipore.com>
  
2. Sigma.Aldrich – **Basic of Karl Fischer**. [Acedido a 21 de Maio de 2014] Disponível na Internet: <http://www.sigmaaldrich.com>
  
3. PIC/S – **Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme**. [Acedido a 28 de Maio de 2014] Disponível na Internet: [http://www.picscheme.org/pics\\_spanish.php](http://www.picscheme.org/pics_spanish.php)
  
4. Pharmainfo – **Application And Importance Of Thin Layer Chromatography In Analysis And Research Work**. [Acedido a 25 de Maio de 2014] Disponível na Internet: <http://www.pharmainfo.net/pharma-student-magazine/application-and-importance-thin-layer-chromatography-analysis-and-research--0>
  
5. Waters – **HPLC – High Performance Liquid Chromatography**. [Acedido a 28 de Maio de 2014] Disponível na Internet: [http://www.waters.com/waters/pt\\_PT/HPLC---High-Performance-Liquid-Chromatography/nav.htm?cid=10048919&locale=pt\\_PT](http://www.waters.com/waters/pt_PT/HPLC---High-Performance-Liquid-Chromatography/nav.htm?cid=10048919&locale=pt_PT)