



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Ana Pascoal Nogueira

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “ Procedimento de obtenção de Certificação GMP” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação do Dr. Faraj Barah, da Dra. Paula Cardoso e do Professor Doutor João José Sousa apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2021



UNIVERSIDADE D COIMBRA

Ana Pascoal Nogueira

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “ Procedimento de obtenção de Certificação GMP” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação do Dr. Faraj Barah, da Dra. Paula Cardoso e do Professor Doutor João José Sousa apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2021

Eu, Ana Pascoal Nogueira, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º 2016229947, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Procedimento de obtenção de Certificação GMP” apresentadas à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

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

Coimbra, 13 de setembro de 2021.

Ana Pascoal Nogueira

(Ana Pascoal Nogueira)

Agradecimentos

Sendo esta mais uma etapa alcançada na minha vida, quero agradecer aos meus pais e irmãos que sempre me acompanharam e apoiaram incondicionalmente em todos os momentos. Obrigada por me motivarem sempre a ser a melhor versão de mim.

Um caminho como o destes cinco anos não se faz sozinha e, por isso, um obrigada a todas as pessoas que participaram nele, em particular à minha família de praxe e às Doras por terem feito Coimbra ter um significado muito especial, aos meus amigos que já o eram antes desta jornada, por continuarem sempre lá para mim, e aos amigos do Porto por tão bem me terem acolhido e integrado nessa grande aventura.

Um especial agradecimento às pessoas com quem tive o enorme prazer de poder trabalhar, a toda a equipa da Farmácia Seixo e da Bluepharma, por me terem proporcionado estágios de qualidade e pela confiança que depositaram em mim.

Finalmente, quero agradecer ao meu excelentíssimo orientador Professor Doutor João José Sousa por toda a sua disponibilidade e profissionalismo. Fico eternamente grata por me ter encorajado e ajudado na elaboração desta monografia.

Parte I

Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Parte II

Relatório de Estágio em Produção na Bluepharma

Parte III

Monografia

“Procedimento de Obtenção de Certificação GMP”

Índice

Parte I – Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Lista de Abreviaturas	8
1. Introdução	9
2. Farmácia Seixo	10
3. Análise SWOT	10
A. Pontos Fortes.....	10
A.1. Bom ambiente de trabalho e fácil integração na equipa técnica.....	10
A.2. Pluralidade de tarefas realizadas	11
A.3. Serviços Distintos	14
B. Pontos Fracos	15
B.1. Formações externas.....	15
B.2. Associação do nome comercial à Denominação Comum Internacional (DCI)	15
B.3. SIFARMA 2000®	16
C. Oportunidades.....	16
C.1. Receitas eletrónicas desmaterializadas	16
C.2. Dispensa de Medicamentos Hospitalares.....	17
C.3. Medicamentos de Dispensa Exclusiva em Farmácia.....	18
D. Ameaças	18
D.1. Locais de Venda Livre de MNSRM	18
D.2. Medicamentos esgotados.....	19
D.3. Estatuto do medicamento genérico.....	19
4. Casos Práticos	20
5. Considerações Finais.....	23
6. Referências Bibliográficas	24
Anexo I – Exemplos de manipulados farmacêuticos próprios da FS.....	26

Parte II – Relatório de Estágio em Indústria Farmacêutica

Lista de Abreviaturas	28
1. Introdução	29
2. Bluepharma.....	29
3. Análise SWOT	29
A. Pontos Fortes.....	30
A.1. Integração na Equipa.....	30
A.2. Formação	30
A.3. Contacto direto com a Fabricação	30
A.4. Estágio Presencial.....	36
B. Pontos Fracos	36
B.1. Equipamentos de Proteção Individual descartáveis	36
C. Oportunidades.....	37
C.1. Aquisição de conhecimentos.....	37
C.2. Aplicação e consolidação de conhecimentos	37
D. Ameaças	38
D.1. Competição com profissionais de áreas distintas	38

D.2. Duração do estágio	38
4. Considerações Finais.....	38
5. Referências Bibliográficas	39
Anexo 1 – Figuras Ilustrativas.....	40
Anexo 2 – Especificações das máquinas compressoras	41
Parte III – Monografia	
Lista de Abreviaturas	43
Resumo	44
Abstract	45
1. Introdução	46
2. Organizações e Autoridades Nacionais e Internacionais.....	47
2.1 European Medicines Agency – EMA.....	47
2.2 INFARMED I.P.	47
2.3 International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use – ICH.....	48
2.4 Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme – PIC/S	48
3. Boas práticas de fabrico.....	49
3.1 Contextualização histórica.....	49
3.2 Os Pilares das Boas Práticas de Fabrico.....	49
3.3 As diretrizes das Boas Práticas de fabrico.....	50
Capítulo I – Sistema de Qualidade Farmacêutica	51
Capítulo II – Pessoal.....	52
Capítulo III – Instalações e Equipamento	53
Capítulo IV – Documentação	54
Capítulo V – Produção.....	55
Capítulo VI – Controlo de Qualidade	55
Capítulo VII – Atividades subcontratadas	55
Capítulo VIII – Reclamações e recolhas de produtos	56
Capítulo IX – Autoinspeção.....	56
3.4 Gestão de Risco da Qualidade	57
4. Obtenção da Autorização de Fabrico	59
4.1 Documentos necessários.....	59
4.2 Site Master File.....	60
5. Inspeção pelo Infarmed.....	61
6. Considerações Finais.....	63
7. Referências Bibliográficas	64
Anexo 1 – Requerimento para obtenção de Autorização de Fabrico	66
Anexo 2 – Requerimento para averbamento de direção técnica.....	68
Anexo 3 – Requerimento para cancelamento da direção técnica.....	69
Anexo 4 – Certificado de Boas Práticas de Fabrico	70

Parte I

Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Farmácia Seixo



Janeiro de 2021 – Maio de 2021

Orientador: Dr. Faraj Barah

Lista de Abreviaturas

CHUC – Centro Hospitalar Universitário de Coimbra

DCI – Denominação Comum Internacional

DT – Diretor Técnico

FC – Farmácia Comunitária

FS – Farmácia Seixo

INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde

LVMNSRM – Locais de Venda de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

MM – Medicamento Manipulado

MNSRM – Medicamento Não Sujeito a Receita Médica

MNSRM-EF – Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica de dispensa Exclusiva em Farmácia

MSRM – Medicamento Sujeito a Receita Médica

PIM – Preparação Individualizada da Medicação

PNV – Plano Nacional de Vacinação

SA – Substância Ativa

SNS – Serviço Nacional de Saúde

SWOT – *Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*

I. Introdução

No século XIII surgem, em Portugal, os boticários, o início da profissão farmacêutica no nosso país. Atualmente, o farmacêutico é um profissional de saúde especializado no medicamento, estando presente em todas as fases do seu circuito.¹ De destacar áreas como a Farmácia Comunitária (FC), Farmácia Hospitalar, Análises Clínicas, Indústria Farmacêutica, Distribuição Grossista, entre outras, onde a profissão farmacêutica tem conseguido demonstrar o seu valor.

Apesar do enorme crescimento que a área farmacêutica teve ao longo dos vários séculos, o farmacêutico comunitário é o que mantém uma maior proximidade com a população em geral, não só por ser o primeiro local onde os portugueses se dirigem quando têm alguma alteração do seu estado de saúde, procurando aconselhamento farmacêutico, mas também pelos variados serviços que as farmácias disponibilizam aos utentes, desde a administração de vacinas fora do Plano Nacional de Vacinação (PNV), como a monitorização de parâmetros bioquímicos e agora mais recentemente, devido à pandemia, a dispensa de medicamentos hospitalares.²

Assim, é possível perceber que um farmacêutico comunitário não tem como único objetivo a mera dispensa de medicamentos, este encontra-se numa posição distinta para conseguir promover, ativamente, o uso responsável do medicamento junto dos utentes, sendo, cada vez mais, parte integrante do Serviço Nacional de Saúde (SNS).³ Podemos comprovar a importância do papel do farmacêutico comunitário durante a pandemia devido ao SARS-CoV-II, onde os farmacêuticos, enquanto profissionais de saúde, estiveram na linha da frente, garantido que todos os utentes tinham acesso à sua medicação.

A conclusão do plano de estudos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) na Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC) culmina com a unidade curricular “Estágio Curricular”. Esta vertente prática permite, aos estudantes de MICF, consolidar os conhecimentos que adquiriram ao longo da sua formação académica, permitindo a sua integração na atividade profissional.

O presente relatório é referente ao estágio curricular que realizei na Farmácia Seixo (FS) em Cantanhede, com duração de 810 horas efetuado entre o dia 11 de janeiro e o dia 30 de abril de 2021, sob orientação do Dr. Faraj Barah, Diretor Técnico da FS. De forma a fazer uma apreciação crítica deste período, irei elaborar uma análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*) onde serão abordados os pontos fortes e fracos, bem como as ameaças e oportunidades que surgiram no decorrer do estágio.

2. Farmácia Seixo

A Farmácia Seixo iniciou a sua atividade nos anos 30, com o boticário António S. Seixo, que criou alguns manipulados farmacêuticos próprios, tais como a dermogenina líquida e sólida, o vermífugo e o formicida (Anexo I). Atualmente, a farmácia localiza-se na Rua Marquês de Pombal, n.º50 em Cantanhede, perto das suas instalações iniciais. Após algumas passagens de testemunho, encontra-se desde 2014, sob a direção técnica do Dr. Faraj Barah.

O principal foco da FS é a satisfação e o bem-estar dos seus utentes. Esta preocupação percebe-se não só no atendimento e aconselhamento farmacológico e não farmacológico, como também pelos vários serviços que dispõem, entre eles, a Preparação Individualizada da Medicação (PIM), a administração de vacinas, a preparação de Medicamentos Manipulados (MM) e a medição de parâmetros bioquímicos e fisiológicos. A FS disponibiliza ainda consultas de osteopatia, nutrição e podologia, realizadas por profissionais externos, especializados, tendo gabinetes devidamente equipados para estes serviços.

Fazem parte da equipa de trabalho da FS, os Farmacêuticos Dr. Faraj Barah, diretor técnico, Dra. Ana Andrade e Dra. Elisabete Alfaiate, os técnicos Mariana Cera, João Oliveira e Ricardo Marques e a gestora Vânia Gonçalves.

3. Análise SWOT

A análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*), que irei de seguida apresentar, tem por objetivo uma análise o mais completa possível do meu estágio na FS. Desta forma, irei abordar a dimensão interna – pontos fortes e pontos fracos, e a dimensão externa – oportunidades e ameaças sentidas durante o período de estágio.

A. Pontos Fortes

A.I. Bom ambiente de trabalho e fácil integração na equipa técnica

Durante o meu período de estágio a Farmácia Seixo esteve a trabalhar cumprindo o seu plano de contingência, especificamente criado para fazer face à situação pandémica atual. De forma a que fossem minimizados os contactos entre colaboradores, a equipa técnica foi dividida em duas, a trabalhar com horários desfasados e em “espelho”. Tive a oportunidade de trabalhar com ambas as equipas, que de imediato me acolheram de forma exemplar, nunca me tratando como “apenas” a estagiária, pelo contrário, incentivaram sempre a minha

aprendizagem e o meu contacto com o maior número de experiências possíveis, motivando-me sempre para o fazer de forma autónoma.

As várias tarefas que existem na farmácia, estão devidamente distribuídas pelos vários colaboradores. Deste modo cada elemento da equipa desempenha funções específicas, que foram previamente definidas pelo DT. Tive oportunidade de trabalhar com todos os membros da equipa, e foi transversal a sua preocupação para que tivesse a oportunidade de contactar com todas as tarefas diárias, estando sempre por perto para que nunca me sentisse desamparada e continuasse motivada e satisfeita com o trabalho que realizava.

De realçar o incentivo que me foi dado para assistir e colaborar em atendimentos com casos mais distintos, de forma a aprender e motivar a minha autoconfiança para futuros atendimentos.

A.2. Pluralidade de tarefas realizadas

O facto de ter tido a oportunidade de acompanhar o trabalho de cada elemento da equipa, que como já referido está devidamente distribuído, permitiu-me realizar diversas atividades que por considerar pontos fortes da minha aprendizagem irei abordar de forma individual.

Armazenamento, Aprovisionamento e Gestão de existências de medicamentos e produtos de saúde

Nas primeiras semanas do meu estágio, realizei algumas atividades relacionadas com o armazenamento, aprovisionamento e gestão de encomendas de medicamentos e outros produtos de saúde. Na minha opinião este período foi fundamental para conhecer e compreender a importância da correta organização da farmácia.

Ao realizar a gestão de encomendas diárias, através da receção das mesmas e posterior arrumação, consegui memorizar mais facilmente o local dos produtos e fui-me familiarizando com os nomes comerciais dos medicamentos, bem como com as suas condições de armazenamento.

Organização do receituário

Quando um utente se dirige à farmácia para adquirir a medicação prescrita na sua receita médica, muitos medicamentos têm uma comparticipação por parte do estado, ou seja, o estado consoante o escalão em que o utente está inserido, paga uma percentagem do seu preço (PVP).

Atualmente existem vários tipos de receitas, as eletrónicas desmaterializadas, eletrónicas em papel e as receitas manuais. No caso das receitas eletrónicas desmaterializadas, são faturadas automaticamente no momento da dispensa. Nas restantes é emitido no verso da receita o documento de faturação, onde estão presentes informações como a identificação da farmácia, a data da dispensa, o nome e quantidade dos medicamentos levantados, o PVP e o valor a pagar pelo utente. Após a sua impressão, este documento deverá ser assinado pelo utente como comprovativo de como foi levantada pelo mesmo.

Além do SNS existem outros organismos que participam em complementaridade com o organismo principal, isto é, acrescenta uma participação ao valor que o organismo primário já participa. Nestes casos, para que o utente possa usufruir da participação complementar, no ato de dispensa da receita médica, tem que apresentar o seu cartão de beneficiário, que deverá estar dentro do prazo de validade. No fim, é emitido um documento de faturação que tem de ser assinado pelo utente, para posteriormente ser enviado para o segundo organismo de participação.

Faturação Mensal

A conferência do receituário e faturação mensal consiste em conferir e organizar os documentos comprovativos de compra de um medicamento sujeito a participação por parte de um organismo. Verificando, no caso das receitas manuais, se estão bem preenchidos, que os medicamentos levantados correspondem aos prescritos, que estão assinados, datados e carimbados. No caso dos comprovativos a enviar aos restantes organismos, deve ser conferido que a seleção dos mesmos no ato da dispensa foi bem-feita, ou seja, que o organismo escolhido corresponde ao organismo de participação e que o utente beneficia. Depois de tudo conferido procede-se à separação pelos diferentes organismos.

Este trabalho é de extrema importância e foi uma mais-valia porque consegui perceber desde cedo que existem vários sistemas de participação para além do SNS, que cada organismo participa de forma diferente os medicamentos e, que só com a documentação correta e verificada é que a farmácia consegue garantir que mais tarde será reembolsada com o valor das participações feitas pelos diferentes organismos. O facto de ter acompanhado a faturação mensal foi importante na medida em que, quando passei a atender sozinha e alguma dúvida sobre as participações surgia, eu sabia da sua existência e tentava, de forma rápida, esclarecer o utente.

Dinamização do espaço físico da farmácia

A FS tem um boa área de atendimento ao público, devidamente organizada em setores como, por exemplo, cosmética, higiene oral, saúde familiar. Fui diversas vezes desafiada a dinamizar algumas das zonas quentes da farmácia, tendo em conta as datas comemorativas durante o meu período de estágio, por exemplo, o Dia do Pai e o Dia da Mãe. Estas oportunidades permitiram-me ter um maior contacto com os utentes, e por isso ganhar um pouco a sua confiança. Por outro lado, tive um melhor conhecimento dos produtos que estava a destacar para cada data, de forma a conseguir fazer um melhor aconselhamento.

Para além desta dinamização, tive a oportunidade de organizar alguns lineares de forma apelativa tendo em consideração a sazonalidade dos produtos, por exemplo os protetores solares.

Atendimento ao público

Relativamente ao atendimento ao público, inicialmente estive apenas a observar os atendimentos que eram realizados pelos elementos da equipa técnica, sendo que me foi dada sempre uma grande abertura para colocar todas as minhas dúvidas entre atendimentos. Esta fase foi necessária para que eu me pudesse adaptar e perceber como trabalhar com o sistema informático, o SIFARMA 2000®.

Posteriormente comecei a fazer atendimentos com a supervisão de um dos farmacêuticos. Foi um período que considero importante uma vez que, a minha inexperiência me levava a duvidar e hesitar em algumas situações, o que atrasava os atendimentos. O facto de ter sempre alguém comigo potenciou a minha autoconfiança e o à vontade com que atendia os utentes. Foi durante esta fase que me surgiram mais dúvidas nos aconselhamentos que poderia fazer, mas foi a fase de maior evolução, uma vez que conseguia debater ideias de possíveis alternativas com quem me estava a acompanhar, permitindo-me uma interligação entre os conhecimentos teóricos apreendidos nas aulas e a prática clínica do dia-a-dia.

Após este período de acompanhamento permanente, passei a fazer os atendimentos sozinha, tendo sido um período desafiante e de muito crescimento, porque me proporcionou a aquisição de competências nomeadamente ao nível da autonomia, havendo a necessidade de ajustar o meu discurso ao público-alvo e de dar uma resposta de imediato nos mais variados domínios.

A.3. Serviços Distintos

A FS tem um laboratório dedicado à realização de Medicamentos Manipulados (MM) sendo necessário o preenchimento da ficha de preparação sempre um manipulado é elaborado. Neste laboratório procede-se também à Preparação Individualizada da Medicação (PIM) e simultânea reconciliação terapêutica, áreas que considero bastante relevantes e onde tive a oportunidade de trabalhar.

Tem ainda um gabinete de atendimento personalizado, devidamente equipado, onde é possível a avaliação de parâmetros bioquímicos, nomeadamente a medição do colesterol total e glicémia. Neste gabinete procede-se à administração de algumas injeções e vacinas fora do PNV. Apesar de apenas na reta final do meu estágio ter conseguido ter algum contacto com estes serviços, devido ao Plano de Contingência implementado na farmácia, vejo estes serviços como uma mais-valia.

No espaço de atendimento ao público, existe à disposição dos utentes uma máquina que avalia o peso, altura e o Índice de Massa Corporal (IMC) e outra que avalia a Pressão Arterial (PA) e o ritmo cardíaco. Ambas as máquinas são *self-service* contudo, os utentes são sempre acompanhados por um membro da equipa técnica, por forma a que sejam orientados relativamente à posição que devem adotar, para uma correta medição dos parâmetros que estão a avaliar. Posteriormente, são analisados os valores obtidos fazendo sempre um aconselhamento não farmacológico relativamente aos mesmos.

Serviços como Podologia, Osteopatia e Nutrição, são realizados mensalmente por um profissional especializado para o efeito, sendo que qualquer utente pode adquirir um destes serviços. Contudo, até ao final do meu estágio, apenas o serviço de osteopatia foi retomado durante a fase de desconfinamento.

Outro serviço com bastante expressão, que realça o papel do farmacêutico na qualidade de agente da saúde pública, é o projeto promovido pela VALORMED. Trata-se de uma sociedade sem fins lucrativos⁴ que representa um projeto com responsabilidade social,⁵ disponibilizando aos cidadãos portugueses, contentores de recolha de embalagens vazias e medicamentos fora do prazo de validade nas farmácias e nos Locais de Venda de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (LVMNSRM).⁶ Este projeto é de extrema importância, uma vez que os medicamentos são considerados um “resíduo especial” e por isso não devem ir para o contentor comum. Deve ser feita uma seleção controlada por forma a que o seu posterior processamento seja feito em locais apropriados e de forma adequada.⁶

B. Pontos Fracos

B.1. Formações externas

Durante o período do estágio curricular que fiz na FS, tive apenas uma oportunidade de assistir a uma formação externa, uma vez que, cumprindo o plano de contingência da farmácia, foram suspensas as formações presenciais.

Estas formações são promovidas pelos laboratórios, nomeadamente no âmbito dos MNSRM, dermocosmética, dispositivos médicos e medicamentos de uso veterinário.

Apesar de compreender o motivo, sinto que foi uma lacuna no meu estágio porque vejo as formações externas como uma oportunidade de adquirir novos conhecimentos. Relativamente aos produtos que existem disponíveis na farmácia e a partilha de informação durante as formações contribuem sempre para um melhor atendimento das necessidades dos utentes.

De forma a colmatar a falta de formações presenciais, aproveitei a oportunidade para assistir a alguns *webinar's* promovidos por algumas marcas de cosmética.

B.2. Associação do nome comercial à Denominação Comum Internacional (DCI)

Durante a formação académica somos capacitados para o reconhecimento do grupo farmacológico das várias substâncias ativas, das suas indicações terapêuticas e o seu mecanismo de ação. Contudo, quando estamos perante o público, regra geral não identificam a sua medicação pela substância ativa (SA) mas sim pelo nome comercial.

Este aspeto, por vezes, cria alguma confusão e dificuldade de comunicação com o utente. Quando surgia uma pergunta onde referia a SA e não o nome comercial, sentia que ficavam preocupados porque pensavam que não lhes iria ceder a sua medicação habitual.

Apesar do período inicial que passei no *back-office* a proceder ao armazenamento, aprovisionamento e gestão de encomendas me ter colocado desde cedo em contacto com os nomes comerciais, não foi suficiente para colmatar esta dificuldade, tendo que recorrer várias vezes ao SIFARMA 2000[®]. A falta deste conhecimento atrasava o atendimento, o que por vezes não era bem percebido por parte dos utentes.

Com o tempo, existiram produtos que passei a identificar com maior facilidade, contudo seria necessário um estágio de maior duração em farmácia comunitária para que as dificuldades fossem todas superadas.

B.3. SIFARMA 2000®

Como já tive oportunidade de referir, o sistema informático com que contactei na farmácia foi o SIFARMA 2000® contudo, numa perspetiva futura este sistema informático será substituído pelo novo módulo de atendimento. Uma vez que não tive a oportunidade de contacto com o novo módulo de atendimento vejo-o como um ponto negativo do meu estágio.

C. Oportunidades

C.1. Receitas eletrónicas desmaterializadas

As receitas desmaterializadas, estavam a ser introduzidas de uma forma gradual contudo, a pandemia devido ao SARS-COV-II veio potenciar a sua utilização. Algumas das vantagens das receitas eletrónicas é a prescrição ser feita por DCI, dosagem, forma farmacêutica e ter descrita a posologia que o médico recomenda.

A prescrição eletrónica desmaterializada garante uma maior segurança uma vez que é necessário uma dupla verificação no ato da dispensa da medicação. O utente tem a possibilidade de levantar os seus medicamentos ao longo do tempo, não tendo a obrigatoriedade de adquirir tudo de uma vez, como acontece nas prescrições manuais. Para além disso, com este modelo de prescrição, o utente, através do seu telemóvel, consegue a qualquer momento dirigir-se à farmácia para levantar os medicamentos que assim entender, oferecendo por isso uma vantagem ao nível da mobilidade e não tendo de se lembrar previamente que tem que ir à farmácia para trazer consigo os documentos necessários.

Com a Portaria n.º 284-A/2016, a partir do mês de agosto de 2020, o número de embalagens de um mesmo medicamento dispensado a cada utente e por cada receita passou a ser limitado. Ou seja, os utentes passaram a poder levantar um máximo de duas embalagens de cada medicamento ou um máximo de quatro no caso de embalagens unitárias, por cada receita e por mês. Contudo, estão previstas exceções, existindo no sistema informático a possibilidade de justificar algum caso onde se proceda à dispensa de mais unidades por mês, como por exemplo, a dificuldade de deslocação à farmácia. Esta portaria veio estimular o uso racional e responsável do medicamento por parte da população.

Em suma, considero as receitas eletrónicas desmaterializadas um processo com várias vantagens desde a diminuição de erros por incompreensão da caligrafia dos médicos, no caso de receitas manuais, à dupla verificação devido à receita ser eletrónica; e o facto de ser

desmaterializada dá ao utente uma maior liberdade no seu dia-dia e despreocupação relativamente às receitas em papel.

C.2. Dispensa de Medicamentos Hospitalares

Apesar da pandemia devido ao vírus SARS-COV-2 ter trazido algumas limitações no estilo de vida da população, trouxe também algumas adaptações que considero ser uma boa oportunidade para os farmacêuticos comunitários. Os medicamentos que eram dispensados a nível Hospitalar passaram a ser dispensados na Farmácia Comunitária, através de uma coordenação entre os hospitais e as farmácias. No início, os utentes manifestaram no hospital interesse em adquirir a sua medicação hospitalar na sua farmácia local, posteriormente foi celebrado um protocolo entre a FS e os CHUC para prosseguir este serviço (PemProxi C.H.U.C. – Programa de Entrega de Medicamentos em Proximidade do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra).

Quando os medicamentos hospitalares chegam à farmácia, tem que ser feita a verificação dos mesmos, para perceber se foi tudo corretamente enviado, posteriormente informa-se o utente de que a sua medicação já se encontra na disponível e que a pode vir levantar quando lhe for conveniente.

Aquando da dispensa, tem que ser preenchido um formulário com várias informações de campos obrigatórios, relativas quer ao doente quer à medicação que está a ser dispensada, como por exemplo confirmação do número de cartão de cidadão, introdução do lote e número de comprimidos dispensados, entre outras; sendo que esta dispensa só pode ser feita por farmacêuticos. No final tem-se uma pequena conversa com a pessoa para saber se está tudo bem com a medicação que anda a tomar, se se sente bem ou se existem novas queixas. Caso haja necessidade existe a possibilidade de entrar em contato com a farmácia hospitalar para esclarecer dúvidas colocadas pelos utentes na farmácia.

Cerca de 13 utentes informaram nos CHUC que pretendiam levantar a sua medicação na FS. Várias foram as apreciações positivas, pela facilidade com que agora têm acesso à sua medicação, não tendo que se deslocar até ao Hospital em Coimbra para a adquirir. Os utentes consideram que é um serviço mais cómodo, rápido e prático.

Pelos motivos supracitados, entendo que a pandemia devido ao SARS-COV-2 veio trazer esta necessidade de adaptação, o que me permitiu ter contacto direto com medicamentos hospitalares que não teria tido acesso se não tivesse sido criada esta parceria.

C.3. Medicamentos de Dispensa Exclusiva em Farmácia

A partir de 2013 com o Decreto-Lei n.º 128/2013, de 5 de setembro, medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM) podem ser reclassificados como medicamentos não sujeitos a receita médica de dispensa exclusiva em farmácia (MNSRM-EF), tendo em conta as suas indicações terapêuticas e o seu perfil de segurança, sujeitos a um protocolo de dispensa pelas farmácias.⁷

Como exemplo, temos o *Ibuprofeno*[®] 400 mg cuja indicação terapêutica é para dores de intensidade ligeira a moderada, febre e sintomas associados a constipação ou gripe. Existe um protocolo de dispensa que deve ser seguido, uma vez que nos alerta relativamente a fatores a ter em conta no momento da dispensa, como a idade e a existência de comorbilidades e ajuda também na caracterização da situação por forma a avaliar a necessidade de referência a uma consulta médica.

A necessidade de criar uma lista de medicamentos de dispensa exclusiva em farmácia surge devido à existência de locais de venda livre de MNSRM, ponto que irei abordar de seguida nas ameaças.⁸

Esta lista de medicamentos que podem ser dispensados apenas em farmácia é, na minha opinião, de extrema importância para a valorização do farmacêutico, sendo esta uma oportunidade de ser prestado um serviço de excelência e destaque perante os locais de venda livre de MNSRM, demonstrando a importância da dispensa de medicamentos ser feita por pessoal competente e devidamente qualificado.

D. Ameaças

D.1. Locais de Venda Livre de MNSRM

De acordo com o Decreto-Lei n.º 134/2005 de 16 de Agosto, a partir de 2005, passou a ser possível aos cidadãos portugueses a aquisição de MNSRM fora das farmácias.⁹

O que motivou a aprovação desta lei por parte do INFARMED foi o facto de permitir aos portugueses uma maior acessibilidade à medicação que não necessita de receita médica, aumentando os pontos de venda e a promovendo a redução do preço dos MNSRM, uma vez que estaria a promover uma concorrência efetiva entre os vários canais de distribuição e comercialização.¹⁰

É certo que todos estes motivos se verificaram, contudo estes locais de venda livre de MNSRM surgem como uma ameaça às farmácias, pela sua sustentabilidade económica, e à profissão farmacêutica, uma vez que não existe a obrigatoriedade destes locais terem ao balcão, estes profissionais de saúde. Exigem apenas que quem procede à venda dos

medicamentos seja supervisionado por um farmacêutico ou técnico de farmácia, banalizando o estatuto do medicamento. Tal constitui um problema de saúde pública uma vez que, mesmo os medicamentos que não são sujeitos a receita médica têm precauções e advertências que devem ser devidamente explicadas aos clientes. Por outro lado, promove-se uma automedicação que, quando não questionada, poderá colocar a saúde em risco.

Por estes motivos, considero os pontos de venda de MNSRM uma ameaça porque, além de exigir uma forte gestão comercial da farmácia, também cria a perceção errada nos utentes de que a farmácia é uma loja e não um local de prestação de serviços altamente especializados, onde podem tirar as suas dúvidas com profissionais bem qualificados e capacitados.

D.2. Medicamentos esgotados

A reposição de *stock* é algo fundamental para que se possa colmatar as necessidades dos utentes, o objetivo é conseguir ter disponíveis os medicamentos que os clientes utilizam como terapêutica. Esta gestão é possível através do estudo que é feito relativo aos medicamentos consumidos pelos clientes fidelizados.

Em contexto de pandemia, o número de medicamentos esgotados aumentou exponencialmente. Perante esta situação, senti que os utentes ficavam muito preocupados se iria existir a sua medicação para o mês seguinte, tendo o impulso de adquirir o máximo de caixas que lhes era permitido.

Esta realidade gerou, durante os atendimentos, situações desconfortáveis porque os utentes não compreendiam o motivo de o medicamento que tomam há anos não se encontrar disponível, sem uma data prevista para reposição. Posso dar, como exemplo, o caso do *Diazepam*, que esteve esgotado, nos laboratórios, durante aproximadamente dois meses.

Houve, ainda, algumas situações em que os utentes preferiram recorrer a outra farmácia, na tentativa de conseguir obter toda a medicação pretendida, incluindo o medicamento esgotado.

Perante estas situações considero que os medicamentos esgotados foram um motivo de alguns transtornos ao longo do meu período de estágio.

D.3. Estatuto do medicamento genérico

No seguimento do ponto abordado anteriormente, quando me deparava com um medicamento de um determinado laboratório esgotado, tentava sempre arranjar alguma alternativa ao utente. Contudo vários foram os casos de resistência quando falava da possibilidade de levar um medicamento genérico.

Esta relutância por parte das pessoas relativa aos medicamentos genéricos, na minha opinião, existe porque o estatuto de medicamento genérico não é claro para a generalidade dos utentes, uma vez que estes não entendem o significado de ser um “medicamento com a mesma substância ativa, forma farmacêutica e dosagem e com a mesma indicação terapêutica que o medicamento original, de marca, que serviu de referência”.¹¹ Duvidando da sua qualidade e eficácia, por ser substancialmente mais barato e apesar de explicar o processo de comparticipação, muitos utentes continuam a preferir o medicamento de marca.

Vejo esta questão como uma forte ameaça, uma vez que se fossem compreendidos pelos utentes os processos de investigação, introdução do medicamento de marca no mercado e posterior surgimento de genéricos, demonstração de bioequivalência terapêutica e a sua comparticipação do estado, seria mais fácil a adesão aos medicamentos genéricos, sem colocar tantas vezes a sua capacidade terapêutica em causa.

4. Casos Práticos

Apresento três casos práticos reais, que realçam a importância do aconselhamento farmacêutico, com os quais me deparei durante o meu período de estágio, onde tive oportunidade de aplicar os conhecimentos adquiridos com as unidades curriculares do MIFC.

Caso I

Uma senhora, com idade compreendida entre 30 e os 35 anos, dirigiu-se à farmácia queixando-se de prurido na vulva e vagina e um ardor intenso. Após ter sido questionada, a senhora afirmava ter um corrimento anormal, mais esbranquiçado e espesso, não tendo tido nenhum parceiro sexual novo.

Tendo em conta os sintomas relatados, aconselhei as cápsulas moles de 500 mg de *Gino-canesten*[®] (clotrimazol), para fazer uma aplicação na vagina à noite, ao deitar, o mais profundamente possível, para tratar a vulvovaginite. De forma a aliviar os sintomas na vulva dispensei o creme *Gino-canesten*[®] (clotrimazol), que deve ser aplicado na vulva durante 2-3 dias, também ao deitar.

Referi a importância de ser feita uma higiene íntima diária adequada, oferecendo a opção de utilização de um gel íntimo, *Lactacyd*[®], explicando que a sua utilização diária contribui para equilibrar o pH natural da flora vaginal (pH ácido), o que irá contribuir para o alívio do desconforto da zona íntima, além disso, sugeri a utilização de um probiótico vaginal de forma a repor a flora vaginal normal.

Por fim, alertei para a importância da adoção de medidas não farmacológicas como no momento de lavagem a limpeza deve ser feita no sentido vagina ânus, usar roupa interior de algodão e evitar roupa apertada porque causa desconforto e acumulação de humidade.

Caso II

Um senhor, com idade compreendida entre os 25 e os 30 anos, dirigiu-se à farmácia e pede alguma coisa para o estômago, porque o sente pesado e a barriga inchada. Refere que no dia anterior, para festejar o aniversário da namorada, encomendou comida e abriu uma garrafa de vinho, coisa que já não estava habituado devido à pandemia.

Questionei-o relativamente à comida, se tinha muitos condimentos, ao que me respondeu afirmando que estava muito picante, o que puxou pelo vinho, e que tinha alguma gordura devido aos enchidos.

Perguntei se já tinha tomado alguma coisa para aliviar os sintomas, se tem alguma doença associada e se é recorrente esta sintomatologia, obtendo uma resposta negativa a estas perguntas, assumi que a má disposição que o senhor refere deve-se um desconforto gástrico pela ingestão de álcool que já não fazia há algum tempo e o facto de ter comido alimentos condimentados e gordurosos.

De forma a prevenir o continuar da situação, aconselhei o senhor a beber água durante o dia, fazer uma dieta pobre em gorduras, evitar bebidas e alimentos mais ácidos, como o café, laranjas e bebidas gaseificadas uma vez que o processo de digestão estava difícil e este tipo de alimentos iriam ser agressoras da parede do estômago, dificultando ainda mais o processo de digestão. Por fim, aconselhei-o a comer de forma calma, para que a mastigação seja-bem feita, diminuindo a quantidade de comida que ingere por refeição, fazendo mais refeições ligeiras ao longo do dia.

Como tratamento farmacológico e com vista ao alívio dos sintomas de pirose e enfartamento devido a uma hiperacidez, dispensei o *Kompensan-S*[®] (340 mg de carbonato de di-hidroxido de alumínio e sódio + 30 mg de dimeticone),¹² um anti-ácido não sistémico, uma vez que os sintomas podem persistir ao longo do dia, e assim o utente poderá tomar, no máximo, 8 comprimidos por dia, não correndo o risco de desregular o pH do organismo uma vez que não existe absorção sistémica desta base. Expliquei que os comprimidos são de chupar ou mastigar, para serem tomados após as refeições e que não poderia fazer mais que 2 comprimidos por dose, ou seja, por refeição. Este MNSRM tem ainda o dimeticone, um anti-flatulento que irá contribuir para o alívio dos sintomas de desconforto intestinal e inchaço abdominal que refere.

Caso III

Senhora entre os 40 e 45 anos, dirige-se à farmácia e pede um antialérgico, dizendo que é a única coisa que alivia a suas alergias que aparecem com a chegada da primavera.

De forma a perceber melhor a situação questionei-a relativamente aos sintomas que tinha, ao que a senhora respondeu dizendo que o seu nariz está sempre a pingar, e que tem muitos espirros seguidos, refere ainda que quando fica assim os olhos ficam muito lacrimejantes e sente algumas dores de cabeça. Relacionou estes sintomas com uma volta que foi dar no fim de semana a um parque com muitas árvores, afirmando ser do pólen das árvores. Questionei ainda se a senhora tinha alguma outra patologia associada, como asma ou eczema atópico, ao qual me respondeu negativamente.

Perante esta descrição, percebi que os sintomas são sugestivos de uma rinite alérgica que é uma patologia inflamatória crónica da mucosa nasal. Uma vez que não apresentava estes sintomas há mais de quatro dias, não estava grávida nem em fase de amamentação, aconselhei-a a tomar o *Claritine*[®] (loratadina) 10 mg por ser um anti-histamínico de 2^o geração, permitindo-lhe tomar de imediato um comprimido de forma a aliviar os sintomas. Expliquei que a posologia deste MNSRM-EF é de um comprimido por dia devendo reavaliar a necessidade de continuar a tomar o mesmo 10 dias após o início da medicação.¹³

De modo a atenuar a rinorreia da senhora aconselhei-lhe o *Pulmicort nasal aqua*[®] (budesonida) 64 µg/dose também um MNSRM-EF, por ser um corticosteroide de aplicação nasal indicado para a prevenção e tratamento de rinite alérgica, podendo fazer, no máximo, duas aplicações diárias em cada narina, durante duas semanas.¹⁴

Uma vez que a senhora tinha os olhos muito lacrimejantes, aconselhei-lhe o *Allergodil*[®] (Cloridrato de Azelastina) um colírio 0,5 mg/ml indicado para o tratamento da conjuntivite alérgica sazonal, sendo a sua posologia de 1 gota em cada olho duas a quatro vezes ao dia¹⁵. Avisei para o caso de usar lentes de contacto de as ter de retirar antes de aplicar as gotas e esperar 15 minutos após a sua aplicação para as recolocar.

Alertei-a para a necessidade de ir ao médico caso os sintomas persistam após o tratamento de 5 a 7 dias com a medicação dispensada.

Por fim expliquei algumas ações não farmacológicas que a senhora pode implementar de forma a prevenir o aparecimento da rinite anérgica como por exemplo, fazer uma lavagem nasal diária com água do mar isotónica ou soro fisiológico de forma a remover algum alérgeno que possa ficar retido nas fossas nasais e evitar a exposição aos alérgenos, ou seja, evitar nesta fase de polinização ir a parques com muitas árvores, manter a casa fechada em dias quentes e ventosos, usar o ar condicionado do carro em vez de abrir as janelas.

5. Considerações Finais

É no estágio curricular que os estudantes de MICF têm a oportunidade de aplicar e consolidar praticamente os conhecimentos teóricos que adquiriram ao longo dos 5 anos de estudos.

Esta transição da teoria para a prática revelou-se bastante desafiante, pela necessidade de desenvolver competências de comunicação e interpessoais tão importantes como o conhecimento teórico.

O estágio permitiu-me ter consciência da importância de um farmacêutico comunitário. Pelo facto de se encontrar no final da cadeia de cuidados de saúde, os utentes dirigem-se com grande facilidade à farmácia, para verem esclarecidas as suas dúvidas. Senti que com o contexto de pandemia, o farmacêutico de oficina teve um papel ainda mais importante. Além de alertar e sensibilizar, os farmacêuticos tiveram um papel desafiante de servir a população num momento de dúvidas, incertezas e medos.

Por fim, é de realçar que a experiência que tive foi potenciada pela equipa técnica que me acompanhou, que sempre me motivou na minha progressão e aprendizagem.

6. Referências Bibliográficas

1. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **Valor do farmacêutico**. [Acedido a 6 agosto de 2021]. Disponível em <http://www.valordofarmacutico.com/#section5>
2. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **A Farmácia Comunitária**. [Acedido a 6 agosto de 2021]. Disponível em <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-comunitaria/a-farmacia-comunitaria/>
3. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos. **Ordem dos Farmacêuticos**. 1998) 1–9.
4. VALORMED - **VALORMED - Quem Somos**. [Acedido a 6 agosto de 2021]. Disponível em <http://www.valormed.pt/paginas/2/quem-somos/>
5. VALORMED - **Posicionamento**. [Acedido a 6 agosto de 2021]. Disponível em <http://www.valormed.pt/paginas/3/posicionamento>
6. VALORMED - **Processo**. [Acedido a 6 agosto de 2021]. Disponível em <http://www.valormed.pt/paginas/8/processo>
7. INFARMED - Decreto-Lei n.º176 de 30 de Agosto de 2006. **Diário da República**. 2006 1–269.
8. INFARMED - **Lista de DCI - MNSRM-EF**. [Acedido a 6 agosto de 2021]. Disponível em https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/autorizacao-de-introducao-nomercado/alteracoes_transferencia_titular_aim/lista_dci
9. INFARMED - **Locais de venda MNSRM**. [Acedido a 6 agosto de 2021]. Disponível em <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/licenciamentos/locais-de-venda-de-medicamentos-nao-sujeitos-a-receita-medica-lvmnsrm>
10. DIÁRIO DA REPÚBLICA-I SÉRIE-A N. o 156-16 de Agosto de 2005 - **Diário da República**. Agosto 2005 (2005) 4763–4765.
11. INFARMED - **Medicamentos genéricos**. [Acedido a 6 agosto de 2021]. Disponível em https://www.infarmed.pt/web/infarmed/perguntas-frequentes-areatransversal/medicamentos_uso_humano/genericos
12. INFOMED - **Kompensan**. [Acedido a 17 agosto de 2021]. Disponível em <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>
13. INSTITUTO NACIONAL DA FARMÁCIA E DO MEDICAMENTO - Protocolo de dispensa exclusiva em farmácia (EF) do Ulipristal. **Infarmed**. 2015) 2.

14. INFARMED, I. P. - Protocolo de Dispensa Exclusiva em Farmácia (EF) - Budesonida.
Lista de DCI - MNSRM-EF. 1:Dezembro 2017 (2017) 1-4.
15. INFOMED - **Allergodil.** [Acedido a 17 agosto de 2021]. Disponível em <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>.

Anexo I – Exemplos de manipulados farmacêuticos próprios da FS

DERMOGENINA

(POMADA)

COMPOSIÇÃO: Zinci Oxidum - Bismuthi Subnitras
Bismuthi Subgalas - Phenili Salycilas - Balsamum
Peruvianum - Acidum Salicicum - Excip. apropriado

A **DERMOGENINA** é uma mistura íntima de vários produtos químicos de pureza garantida, tendo como veículo uma mistura de corpos gordos, inalteráveis pela acção do ar.

A **DERMOGENINA** nunca produz irritação cutânea, devido à absoluta pureza dos seus componentes, e à sua esmerada manipulação o que não acontece com a maior parte das pomadas e unguentos que aparecem no mercado.

Os seus resultados são surpreendentes no tratamento de todas as doenças de pele, tais como ; **Impigens, Herpes, Eczemas, Queimaduras, Feridas antigas e recentes, etc.**

DIRECÇÕES PARA O SEU USO

No caso de não haver ferida, basta untar a parte afectada duas ou tres vezes por dia, e havendo ferida, lava-se esta previamente com cozimento de folhas de nogueira feito em vasilha não de ferro ou lata, e em seguida enxuga-se e põe-se por cima uma pouca de **DERMOGENINA**, agasalhando-se com gase e algodão.

Fazem-se dois curativos por dia : um de manhã outro à noite.

Preparado no Laboratório da
FARMÁCIA SEIXO
Rua Marquês de Pombal, 31
3060 CANTANHEDE



Formicida Seixo

PREPARADO NO LABORATÓRIO DA
«FARMÁCIA SEIXO» - Cantanhede

O FORMICIDA SEIXO

Mata e afugenta as formigas. É o mais poderoso formicida conhecido. As instruções para a sua aplicação encontram-se no prospecto junto ao frasco. VENENO

DERMOGENINA (LÍQUIDA)

MEDICAMENTO PARA USO EXTERNO
Preparado no Laboratório da
«FARMÁCIA SEIXO»,
Rua Marquês de Pombal – CANTANHEDE

Medicamento muito eficaz no tratamento de:
Herpes, Impigens, Eczemas e de outras doenças cutâneas

COMPOSIÇÃO	MODO DE USAR:
Ácido orto oxibenzóico . . . 6,60 grs.	Salvo indicação médica,
Eter metilossalicílico . . . 3,30 »	usa-se conforme as ins-
Salicilata de Fenilo . . . 3,30 »	truções que vão nos pros-
Metadioxibenzol . . . 3,30 »	pectos junto ao frasco,
Etanólico . . . 3,30 »	
Bálsamo catállico . . . 3,30 »	
Etenol . . . 76,90 »	
100,00 »	

Preço



REMEDIO
CONTRA
LÔMBRIGAS

VERMIFUGO-SEIXO

PREPARADO
POR
Antonio dos Santos Seixo

Farmacêutico aprovado com distinção pela Nova Escola de Farmácia de Coimbra.

Eficacíssimo para a expulsão dos vermes intestinaes, encarias lombriçolgas, tanto nas creanças, como nos adultos.

PREÇO 4\$00

PRECÍPIO ACTIVO ACARIDOL
Antonio dos Santos Seixo

Parte II

Relatório de Estágio em Indústria Farmacêutica

Bluepharma Indústria Farmacêutica, S.A.



Maio de 2021 – Julho de 2021

Orientadora: Dra. Paula Cardoso

Lista de Abreviaturas

API – *Active Pharmaceutical Ingredient* (Substância Ativa)

CQ – Controlo de Qualidade

EPI – Equipamento de Proteção Individual

FF – Formas Farmacêuticas

FFUC – Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

GMP – *Good Manufacturing Practice* (Boas Práticas de Fabrico)

IF – Indústria Farmacêutica

IPC – *In Process Control* (Controlo Durante o Processo)

LOD – *Loss On Drying*

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

OPL – *One Point Lesson*

PSA – Produto Semi-Acabado

RF – Registo de Fabrico

SAP – *Software Applications and Products* (Sistema de gestão empresarial)

SAP-CIPP – Controlo Integrado de Pesagens de Produção

SOP – *Standard Operating Procedure* (Procedimento Operacional Normalizado)

SWOT – *Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*

1. Introdução

O Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) habilita os estudantes para diversas áreas profissionais, tendo como pressuposto que o farmacêutico é um profissional multidisciplinado necessário em todas as fases do ciclo de vida de um medicamento.

O MICF na Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC) permite aos seus estudantes, no período de estágio curricular, ter contacto com várias áreas onde o farmacêutico pode intervir.

Desde cedo manifestei interesse em aproveitar a oportunidade e ganhar valências noutra área que não apenas em Farmácia de Oficina. Desse modo, candidatei-me à Bluepharma Indústria Farmacêutica, S.A. onde tive a possibilidade de estagiar no setor da Fabricação dirigido pela Dra. Joana Saraiva, onde fui orientada pela Dra. Paula Cardoso e acompanhada por toda a equipa de supervisores.

O estágio teve uma duração de 3 meses com data de início a 3 de maio e término a 30 de julho de 2021.

2. Bluepharma

A Bluepharma iniciou a sua atividade em 2001 após ter adquirido em Coimbra as instalações da multinacional alemã Bayer.

Atualmente é uma indústria farmacêutica cuja atividade envolve 3 áreas distintas: produção de medicamentos (próprios e para terceiros); investigação, desenvolvimento e registo de medicamentos; comercialização de medicamentos genéricos.¹

A empresa tem valores bem definidos como por exemplo o profissionalismo, seriedade, competência, lealdade e integridade no sentido de cumprirem a missão de desenvolver medicamentos de valor acrescentado, apostando continuamente na qualidade e inovação dos processos de fabrico utilizados.²

3. Análise SWOT

A análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*), que irei de seguida apresentar, tem por objetivo uma análise o mais completa possível do meu estágio na Bluepharma. Desta forma, irei abordar a dimensão interna – pontos fortes e pontos fracos, e a dimensão externa – oportunidades e ameaças sentidas durante o período de estágio.

A. Pontos Fortes

A.1. Integração na Equipa

O acolhimento na Bluepharma esteve desde o primeiro momento organizado. No primeiro dia de manhã, os estagiários tiveram uma sessão de acolhimento onde nos foi apresentada a empresa e a sua missão. A empresa destinou a cada estagiário um tutor, pessoa que me acolheu no setor da Fabricação e que me acompanhou ao longo de todo o período de estágio, estando sempre disponível para me ajudar.

Foi da responsabilidade da minha tutora apresentar-me ao restante departamento, que me acolheu de forma exemplar. De realçar a disponibilidade que houve para me explicar os vários processos, a organização e dinâmica da Fabricação. O bom ambiente de trabalho, o espírito de equipa e a constante interajuda entre colegas, foram também pontos muito positivos desta experiência.

A.2. Formação

Desde o primeiro dia enquanto estagiária tive acesso às sessões de formação para os novos colaboradores da empresa nas mais variadas áreas: Boas Práticas de Fabrico, Farmacovigilância, Melhoria Contínua, Assuntos Regulamentares, *Overview* da Fabricação, entre outros.

Após estas formações acompanhei os processos *in loco*, o que me permitiu ter um primeiro contacto com os operadores, que prontamente me explicaram as suas funções no processo de fabrico, o funcionamento das máquinas, os problemas mais frequentes, bem como as causas e as soluções para os mesmos. Este contacto permitiu-me ter um pensamento mais crítico e prático quando, mais tarde, tive acesso às formações do Manual de Acolhimento que é constituído por normas e Procedimentos Operacionais Normalizados (SOP) relativos a todos os processos.

As duas primeiras semanas foram passadas em formação, contudo mesmo após o seu término tive acesso às formações que são dadas aos operadores relativamente aos processos de fabrico.

A.3. Contacto direto com a Fabricação

A Bluepharma, Indústria Farmacêutica, S.A. produz formas farmacêuticas (FF) sólidas orais – comprimidos e cápsulas. Para a obtenção destas FF existe um processo de fabrico constituído por passos lógicos e bem definidos que irei descrever de seguida.

Abertura da Ordem de Fabrico

Todos os lotes a fabricar iniciam com a abertura da ordem de fabrico em sistema SAP – *Software Applications and Products* – um sistema de gestão empresarial.

A abertura da ordem só pode ser feita depois de todas as matérias-primas que fazem parte do lote serem amostradas pelo Controlo de Qualidade (CQ) e analisadas.

Na abertura da ordem de fabrico é atribuído um número de lote ao produto que se pretende fabricar. Posteriormente, é impresso o registo de fabrico (RF) e são feitos os cálculos do API (*Active Pharmaceutical Ingredient*), tendo em conta o seu teor de água e o grau de pureza do API de acordo com os dados fornecido pelo CQ, após a sua análise.

Depois da ordem de fabrico estar aberta, as matérias-primas são libertadas pelo armazém que as envia para as salas de pesagem existentes na Fabricação.

Pesagens – Matérias-primas, produto intermédio e produto semi-acabado

A unidade fabril tem duas salas de pesagem destinadas à pesagem de matérias-primas em câmara de fluxo laminar vertical (Anexo I – Figura I). Para tal, cada uma possui uma balança de bancada e uma balança de chão.

Existe uma terceira sala de pesagem destinada à pesagem de produtos intermédios (pré-misturas e misturas finais) e produtos semi-acabados (PSA) (cápsulas, comprimidos não revestidos e comprimidos revestidos). Esta sala encontra-se equipada com uma balança de chão.³

As pesagens são feitas no sistema SAP-CIPP, de forma a garantir que as matérias-primas disponíveis foram previamente analisadas e libertadas pelo CQ. Existem circunstâncias em que as pesagens não são feitas em sistema SAP-CIPP, como é o caso das Pesagens Manuais. Situações como pesagem de água purificada para preparação de soluções de revestimento, pesagem de PSA ou matérias-primas para o desenvolvimento galénico são exemplos que necessitam de pesagens manuais. Uma vez que a pesagem é feita fora do sistema SAP-CIPP, deve garantir-se que existiu previamente uma análise pelo CQ.

O procedimento de pesagem das matérias-primas para um lote é feito de forma sequencial e ordenada. Dentro da sala de pesagem só pode estar uma matéria-prima de cada vez, com a obrigatoriedade da substância ativa (API) ser a última a ser pesada, para prevenir a contaminação de outras matérias-primas com API, pois estas podem ser usadas em lotes de produtos diferentes. Cada matéria-prima tem associado um código e um número de lote, desta forma é possível rastrear os lotes de matérias-primas utilizados na produção de um produto.

Granulação – Via seca e via húmida

A granulação pretende melhorar as propriedades de escoamento e características de compressão dos pós e prevenir a segregação dos seus constituintes. Desta forma conferimos ao pó propriedades físicas mais adequadas de forma a garantir uma uniformidade de conteúdo em substância ativa. Com este processo, conseguimos ainda modular propriedades de dissolução e libertação do produto.

Tanto na encapsulação como na compressão, podemos beneficiar com a granulação dos pós. No caso da encapsulação, garantimos a homogeneidade de conteúdo e conseguimos melhorar o escoamento da mistura. Relativamente à compressão, a granulação é um processo utilizado quando os resultados alcançados na compressão direta de um pó não são satisfatórios.

- Granulação via seca

O processo de granulação seca é utilizado quando as matérias-primas são sensíveis à temperatura e humidade e, por isso, a granulação via húmida não é uma opção.

Para esta granulação é necessária uma compactadora. Na Bluepharma existem dois equipamentos disponíveis: a Alexander WP 120 e a Bohle BRC 25 (Anexo 1 – Figura 2).

Os pós ou mistura de pós passam entre dois rolos, formando uma placa compacta de pó que depois é triturada, obtendo-se grânulos. Estes são posteriormente calibrados através da passagem por uma rede com uma malha de calibre desejado.

- Granulação via Húmida

O processo de granulação via húmida inicia-se com a preparação da solução de granulação. Esta solução é adicionada aos pós ou mistura de pós que serão homogeneizados, promovendo assim a granulação dos pós. No próximo passo o granulado é seco em estufa de leito de ar fluidizado, de modo a reduzir a humidade – controlada pelos valores obtidos no ensaio de LOD (*Loss On Drying*). Após o granulado ter atingido os valores de humidade estabelecido no RF, é calibrado para que se garanta a sua uniformidade.

Tendo em consideração o processo de granulação via húmida, apenas matérias-primas cujas propriedades não se alterem com a humidade e temperatura podem ser granuladas por esta via.

A Bluepharma tem duas salas de granulação húmida em utilização e uma terceira em validação, que será em circuito fechado com uma capacidade semelhante à sala 2.

Na sala 1 o granulado ao longo do processo está exposto ao meio ambiente da sala, uma vez que o circuito não é fechado. O granulado passa pelos seguintes equipamentos:

- (1) Misturadora/granuladora – Lödige MGT 250;
- (2) Tamisadora/calibradora do granulado húmido – Alexanderwerk R300;
- (3) Estufa de leito de ar fluidizado – Glatt WS G60;
- (4) Tamisadora/calibradora do granulado seco – Frewitt.

Na sala 2 o circuito é fechado, isto é, os equipamentos encontram-se ligados em série e por isso o granulado ao longo do processo não está em contacto com o ambiente da sala (Anexo I – Figura 3). O granulado faz o seguinte percurso:

- (1) Misturadora/ granuladora – Glatt VG 600;
- (2) Moinho – Glatt GSF 180;
- (3) Estufa de leito de ar fluidizado – Glatt WS Combo 450;
- (4) Coluna de descarga – Glatt PCS 150;
- (5) Granulador cónico do granulado seco – Glatt GS 180.

Outra diferença entre as duas salas é a quantidade que conseguimos granular em cada uma. Na sala 1 o limite é determinado pela capacidade da Lödige MGT de 250L para pós. Na sala 2, a Glatt VG tem uma capacidade de 600L. Podendo utilizar no máximo 2/3 da sua capacidade, uma mistura com uma densidade de 0,5kg/L; no máximo pode ser granulado 200Kg dessa mistura. Quando os lotes têm um peso superior ao limite da capacidade dos equipamentos, é necessário dividir os lotes em sub-lotes.

Mistura

O objetivo do procedimento de mistura é a obtenção de uma distribuição uniforme de todos os componentes. A homogeneidade dos pós é um passo crucial do processo para garantir a qualidade do produto.

Os vários tipos de mistura que existem são os seguintes:

- Mistura direta: os pós são colocados no contentor onde são misturados, seguindo diretamente para a compressão ou encapsulação;
- Homogeneização dos granulados: após a granulação, é necessário homogeneizar os granulados dos vários sub-lotes, para se poder ajustar e pesar a fase externa;
- Mistura final: este é geralmente o último passo antes da compressão ou encapsulação, depois de ter sido adicionada toda a fase externa, onde são adicionados habitualmente lubrificantes.

A empresa tem duas salas de mistura com misturadoras de capacidades distintas. A Bohle PM 1000 consegue misturar contentores com volumes de 100L a 1200L, ao passo que a Bohle PM 2000 tem a capacidade de misturar contentores com volumes entre 800L e 2000L.³

Compressão

Os comprimidos são obtidos a partir da compressão de uma mistura de pós ou granulados.

Na Bluepharma existem seis máquinas compressoras rotativas com torres de compressão distintas (Anexo 1 – Figura 4). Torres do tipo B utilizadas para comprimidos de menores dimensões e torres do tipo D que permitem produzir comprimidos de maiores dimensões. Uma Kilian TX26, duas Kilian X40, duas Kilian Synthesis 500 e uma Korsch XL 400 MFP.⁴ (Anexo 2)

A alimentação das compressoras é feita, regra geral, verticalmente, isto é, no piso superior é acoplado à boca de alimentação um contentor que contém a mistura a comprimir. A alimentação pode também ser feita manualmente, contudo é um procedimento pouco usual. A Korsch XL 400 MFP é a única compressora cuja alimentação é realizada por vácuo.

Para se dar início ao processo de compressão é necessário proceder à montagem da máquina. A primeira etapa é a montagem dos punções, das matrizes e das guias, adequadas ao produto que será produzido. Posteriormente são montados o despoeirador e o detetor de metais.

O teste do detetor de metais, que tem que ser realizado antes do início do processo, consiste na passagem pelo detetor de metais de três padrões (aço inox, ferro e latão) e confirmação da sua rejeição por parte do equipamento. Este teste deverá ser repetido no final da compressão para confirmar que o detetor de metais funcionou corretamente ao longo de todo o processo.

A máquina tem de ser ajustada até se obterem comprimidos dentro dos critérios de aceitação presentes no RF relativos aos seguintes parâmetros: peso unitário, dureza, espessura, comprimento, friabilidade e tempo de desagregação. O controlo ótico é também muito importante uma vez que nos permite despistar fenómenos como *sticking* ou *capping*, defeito dos punções ou incorreta montagem das guias.

Após montagem da máquina, deverão ser feitos testes de forma a confirmar que esta se encontra a funcionar corretamente. Um dos testes realizados é denominado teste de rejeição cuja função é garantir que a compressora se encontra a rejeitar fora dos limites estabelecidos.

Quando essas condições se verificarem inicia-se a produção. De forma a confirmar a estabilidade do processo, ao longo do tempo são realizados IPC (*In Process Control*), cuja frequência é determinada pelo RF. Perante um resultado fora dos limites estabelecidos no RF deverá ser feita uma paragem da máquina para reajuste do processo.

O operador deverá também controlar as condições da sala: pressão diferencial, temperatura e humidade relativa do ar.

Encapsulação

A Bluepharma dispõe de duas encapsuladoras: Zanasi Plus 85E (85000 cápsulas/hora) e Bosch GKF 2500 (150000 cápsulas/hora).⁵ (Anexo I- Figura 5)

À semelhança das compressoras, nas encapsuladoras a alimentação pode ser feita vertical ou manualmente, tendo acoplado um detetor de metais e um selecionador de cápsulas – sistema de rejeição de cápsulas vazias ou cápsulas com pesos abaixo do pretendido.

São igualmente realizados IPC ao longo do processo nomeadamente o controlo ótico do fecho das cápsulas e o controlo do peso médio das cápsulas cheias. Para este último, é realizado, no início de cada lote, um controlo das cápsulas vazias. Se o peso destas estiver conforme, é utilizado o valor médio da medição do peso de 100 cápsulas como referência nos IPC das cápsulas cheias.

Revestimento

O revestimento é uma etapa no fabrico cujo objetivo pode ser estético (modificar o aspeto) ou funcional (modificar propriedades organolépticas, perfis de libertação e estabilidade do produto final).⁶ Por isso, nem todos os comprimidos necessitam de ser revestidos.

Na Bluepharma existem duas máquinas de revestimento: Glatt GC Smart 350 e a Glatt GCC 250 (Anexo I – Figura 6). A maior diferença é a sua capacidade (350L e 250L), que irá influenciar o tamanho dos lotes que cada uma delas permite revestir. As máquinas seguem uma receita previamente inserida, de acordo com os parâmetros mencionados no RF.

O processo de revestimento inicia-se com o carregamento dos comprimidos no tambor seguindo-se uma fase de aquecimento dos mesmos. A etapa seguinte é a aspersão onde a suspensão/solução de revestimento é aspergida sobre os comprimidos. Os intervalos de valores dos débitos, temperatura de ar de entrada/produto e velocidade de rotação do tambor são definidos de acordo com o RF. O processo termina com a secagem e descarga: os comprimidos depois de terminada a aspersão continuam em rotação no tambor até que atinjam uma temperatura de 25°C. Neste momento, procede-se à descarga dos comprimidos para barricas previamente preparadas de acordo com o RF.

Registos de fabrico

Durante o estágio os registos de fabrico (RF) foram a documentação com a qual mais contactei.

O RF contempla todas as instruções necessárias à produção do produto a que diz respeito. Por isso, esta documentação acompanha o lote ao longo de todo o processo de fabrico.

Os operadores devem registar, em tempo real, todos os processos que executam e as condições a que o fazem. Por exemplo, tempo dos vários processos, número do contentor utilizado, temperatura e pressão diferencial da sala. Além disso, são anexados ao RF todos os documentos gerados durante o processo como protocolos de pesagem em sistema SAP, os resultados dos IPC, relatórios dos tempos de mistura, etiquetas de limpeza, entre outros.

Deste modo, é possível rastrear e analisar posteriormente o lote. O RF torna-se por isso uma prova em como foram seguidos todos os requisitos necessários para se obter um produto de qualidade, eficaz e seguro.

Quando a produção termina, os RF são revistos pelo Responsável da Fabricação ou seu delegado. Nos casos em que não foi possível respeitar todas as exigências do RF, estamos perante um desvio ao registo, que tem que ser documentado e devidamente justificado no sistema documental da empresa – Veeva.

Findo o processo de fabrico, são feitos os cálculos de rendimento, o RF é digitalizado e partilhado com os departamentos CQ e Embalagem, que irão analisar e embalar o lote, respetivamente.

A.4. Estágio Presencial

A possibilidade de ter o estágio em regime presencial permitiu-me realizar tarefas que fizera com que adquirisse novas competências, por exemplo, ao nível de organização e gestão de recursos materiais e humanos. Essas tarefas potenciaram a minha capacidade de liderança e responsabilidade, capacidades que a nível profissional certamente me serão necessárias futuramente.

B. Pontos Fracos

B.1. Equipamentos de Proteção Individual descartáveis

Apesar de ter tido acesso a Equipamentos de Proteção Individual (EPI) próprios (camisas, calças e calçado), tive a necessidade de utilizar quase diariamente EPI descartáveis,

uma vez que para se entrar nas salas de produção, a utilização de bata descartável é de carácter obrigatório. Esta bata deverá ser trocada sempre que se muda de sala de forma a evitar contaminações cruzadas.

C. Oportunidades

C.1. Aquisição de conhecimentos

Ao longo do estágio, foi-me dada a oportunidade de acompanhar de perto os vários processos de fabrico de medicamentos, o que me permitiu adquirir conhecimentos numa vertente mais prática que a componente teórica não tem oportunidade de explorar. Por exemplo, quando durante a compressão de um produto se deteta *capping* – fenómeno onde os comprimidos decapam – perceber o que se deve fazer para corrigir o problema. Caso o *capping* seja devido a força de compressão excessiva que ultrapassa o limite de elasticidade da mistura, a solução passa por diminuir a força de compressão e aumentar a força de pré-compressão.

No âmbito de formações contínuas que são facultadas aos operadores, tive a oportunidade de elaborar duas OPL (One Point Lesson). Tratam-se de documentos que descrevem a forma como uma tarefa deve ser executada de forma simples e visualmente perceptível. As OPL que realizei foram no contexto de montagem de máquinas: uma encapsuladora – Zanasi Plus 85 E e uma compactadora – Alexander WVP 120. Desta forma tive a oportunidade de aprender qual o normal funcionamento das máquinas e quais os seus pontos mais críticos, o que considero uma mais-valia para o meu futuro profissional.

C.2. Aplicação e consolidação de conhecimentos

O facto de ter tido a possibilidade de acompanhar os vários processos que acontecem na Fabricação permitiu-me colocar em prática competências que adquiri ao longo de MICF em disciplinas como Tecnologia Farmacêutica.

Por outro lado, consegui ver aplicadas algumas regras e normas que são importantes serem cumpridas que abordamos em Assuntos Regulamentares do Medicamento e em Gestão e Garantia da Qualidade, como é o caso de processos de Validação de Limpeza, percebendo melhor o impacto que os mesmos têm na qualidade do produto.

D. Ameaças

D.1. Competição com profissionais de áreas distintas

Apesar da Bluepharma ser uma indústria farmacêutica, não existe a obrigatoriedade de todos os seus profissionais serem formados em Ciências Farmacêuticas. Durante o meu período de estágio percebi que são contratados profissionais de outras áreas científicas (Bioquímica, Engenharia Química, Engenharia Mecânica) para funções que poderiam ser ocupadas por pessoas com formação em Ciências Farmacêuticas.

D.2. Duração do estágio

A FFUC é a única faculdade que no MICF permite aos seus estudantes contacto com a Indústria Farmacêutica. Contudo, existem outros mestrados cujo período de estágio é superior ao que nos é facultado. Dessa forma esses estudantes têm a possibilidade de integrar projetos que a empresa desenvolve, o que não é possível num estágio com uma duração de três meses.

4. Considerações Finais

A realização de estágio curricular em indústria farmacêutica é uma oportunidade que a FFUC proporciona aos seus estudantes, abrindo-lhes perspectivas futuras.

Ao longo do estágio tive a possibilidade de contactar diariamente com a produção de vários medicamentos, o que me permitiu aplicar e ver aplicados conhecimentos teóricos que adquiri durante o MICF. Além disso, tive que desenvolver competências de liderança, organização e gestão de equipa que considero uma mais-valia para o meu futuro enquanto profissional.

Durante estes três meses, com o apoio constante de toda a equipa, foram-me propostos vários desafios que me permitiram contactar com diversas situações com a necessidade de as avaliar em diferentes perspectivas farmacêuticas.

Termino esta experiência com gratidão e feliz a nível profissional e pessoal, por sentir que foi uma aprendizagem distinta na minha formação.

5. Referências Bibliográficas

1. **Quem somos | Bluepharma.** [Acedido a 6 agosto de 2021]. Disponível em <https://www.bluepharma.pt/about-us.php>
2. **Missão, Visão e Valores | Bluepharma.** [Acedido a 6 agosto de 2021]. Disponível em <https://www.bluepharma.pt/about-mvv.php>
3. **Bluepharma - Fabrico.** [Acedido a 6 agosto de 2021]. Disponível em <https://www.bluepharma.pt/manufacturing/production.php>
4. **Compressão - Bluepharma.** [Acedido a 6 agosto de 2021]. Disponível em <https://www.bluepharma.pt/manufacturing/productioncompression.php>
5. **Enchimento de Cápsulas - Bluepharma.** [Acedido a 6 agosto de 2021]. Disponível em <https://www.bluepharma.pt/manufacturing/productionencapsulation.php>
6. **Revestimento - Bluepharma.** [Acedido a 6 agosto de 2021]. Disponível em <https://www.bluepharma.pt/manufacturing/productioncoating.php>

Anexo I – Figuras Ilustrativas



Figura 1 – Sala de Pesagens



Figura 2 –Alexander WP 120



Figura 3 – Sala de Granulação via Húmida



Figura 4 – Kilian TX26



Figura 5 – Bosch GKF 2500



Figura 6 – Glatt GCC 250

Anexo 2 – Especificações das máquinas compressoras

Máquina	Tipo de torre	Número de punções	Rendimento máximo (comprimidos/hora)	
Kilian TX26	EU-D	26	250000	
Kilian TX40	EU-B	40	250000	
Kilian Synthesis 500	EU-B	45	300000	
	EU-D	30		
Korsch XL 400 MFP	EU-D	29	<i>Monolayer</i> – 140000	
			<i>Multilayer</i>	<i>Bilayer</i> – 87000
				<i>Trilayer</i> – 67000

Parte III

Monografia

“Procedimento de obtenção de Certificação GMP”

Orientador: Professor Doutor João José Sousa

Lista de Abreviaturas

AIM – Autorização de Introdução no Mercado

API – *Active Pharmaceutical Ingredient* (Substância Ativa)

BPF – Boas Práticas de Fabrico

EDQM – *European Directorate of the Quality of Medicines*

EEE – Espaço Económico Europeu

EM – Estado Membro

EMA – *European Medicines Agency* (Agência Europeia do Medicamento)

EPI – Equipamento de Proteção Individual

EU – União Europeia

GMP – *Good Manufacturing Practices*

IAPMEI – Agência para a Competitividade e Inovação, I.P.

ICH – *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use*

Infarmed – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.

MUH – Medicamentos de Uso Humano

PIC/S – *Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme* – PIC/S

QP – Pessoa Qualificada

SIR – Sistema de Indústria Responsável

SMF – *Site Master File*

Resumo

As Boas Práticas de Fabrico (BPF) são um conjunto de regras e normas de base legal. Estas *guidelines* representam a legislação de âmbito estritamente farmacêutico, que os fabricantes de medicamentos de uso humano (MUH) são obrigados a implementar e seguir.

As *guidelines* foram elaboradas em estreita cooperação entre as várias autoridades reguladoras de forma a garantir que os processos de fabrico de produtos de saúde são regidos por exigentes padrões de qualidade, eficácia e segurança.

Em Portugal, o seu cumprimento é aferido pelo INFARMED, I.P. e reconhecido na União Europeia, através da emissão de um certificado de cumprimento das BPF.

As empresas, só podem dar início à sua atividade na posse deste certificado. Após a obtenção do certificado, devem procurar consultar e conhecer as várias atualizações que os organismos oficiais propõem de um modo contínuo, uma vez que as inspeções ao cumprimento das BPF são periódicas.

Palavras-chave: Certificado, Boas Práticas de Fabrico, Infarmed, Autorização de Fabrico, Qualidade, Eficácia, Segurança.

Abstract

Good Manufacturing Practices (GMP) are a set of legally based rules and standards. These guidelines represent the pharmaceutical legislation, which manufactures for humane use (MUH) are required to implement and follow.

The guidelines have been developed in cooperation between the regulatory authorities to ensure that the manufacturing processes of health products are ruled by high standards of quality, efficacy and safety.

In Portugal, GMP compliance is assessed by INFARMED, I.P. and recognized in the European Union through the emissions of a GMP compliance certificate.

The manufacturer may only initiate their activity when in possession of this certificate. After the certificate, they should continually consult and learn about the updates that official authorities propose, since inspections for compliance with GMP are periodic.

Keywords: *Certificate, Good Manufacturing Practice, Infarmed, Manufacturing Authorization, Quality, Efficacy, Safety.*

I. Introdução

Um medicamento, para poder ser comercializado na União Europeia tem que ter a devida Autorização de Introdução no Mercado (AIM), que é concedida ou pela autoridade competente de cada país ou pela Agência Europeia do Medicamento (EMA).

A nível europeu existem padrões que pretendem, através de especificações técnicas, assegurar que os medicamentos comercializados são seguros, eficazes e de elevada qualidade. Deste modo, a obtenção de uma AIM consiste num processo de avaliação da evidência que suporta o uso do medicamento que se pretende comercializar, em humanos.

Contudo, uma empresa ter uma AIM para um medicamento em Portugal significa que está autorizada a comercializar o seu produto no território português, não significa que possa produzir esse medicamento em Portugal.

Quando uma empresa pretende iniciar a sua atividade como fabricante de Medicamentos para Uso Humano (MUH), em Portugal, está sujeito a uma autorização por parte do INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.

Após inspeção, o Infarmed, caso tudo se encontre dentro das conformidades emite um Certificado de Autorização de Fabrico e um Certificado de Boas Práticas de Fabrico.

O Certificado de Autorização de Fabrico consente que a fábrica tem as condições necessárias para o fabrico de Medicamentos de Uso Humano, o certificado das Boas Práticas de Fabrico (BPF) atesta que estas *guidelines* são cumpridas.

As BPF são orientações que foram elaboradas em estreita cooperação entre as várias autoridades reguladoras da Comunidade Europeia de forma a garantir que os processos de fabrico de produtos de saúde são regidos por exigentes padrões de qualidade, eficácia e segurança.

Neste trabalho, pretendo explicar o que são as boas práticas de fabrico, qual a sua importância e como pode uma empresa efetuar um pedido para obter o Certificado de Boas Práticas de Fabrico em Portugal para poder dar início à atividade enquanto fabricante de produto acabado.

2. Organizações e Autoridades Nacionais e Internacionais

2.1 European Medicines Agency – EMA

A EMA – Agência Europeia do Medicamento, iniciou a sua atividade em 1995,¹ é uma agência descentralizada da União Europeia (EU) responsável pela avaliação científica, monitorização e supervisão da segurança dos medicamentos utilizados na comunidade da EU, a que pertencem 27 Estados-Membros (EM) mais 3 (Islândia, Listenstaine e Noruega), os países do Espaço Económico Europeu (EEE).²

A agência está organizada em rede, com peritos por toda a Europa, disponibilizados pelas autoridades nacionais competentes dos EM da EU. Estes peritos são responsáveis pelos trabalhos dos *Comités Científicos* da EMA, sete no total, que avaliam os medicamentos ao longo do seu ciclo de vida. Assim, é assegurado um elevado nível de qualidade na avaliação e controlo de medicamentos na Europa.³

A EMA desenvolveu um sistema de regulamentação do medicamento único no mundo, a Rede Europeia de Regulamentação do Medicamento, que se baseia numa rede de regulamentação coordenada entre as autoridades nacionais competentes dos EM e EEE que trabalham em conjunto com a EMA e a Comissão Europeia.³

Através das diretrizes científicas, a EMA fomenta o desenvolvimento e o progresso das Ciências Médicas, incentivando à investigação de novos medicamentos.

2.2 INFARMED I.P.

O Infarmed é a autoridade nacional do medicamento de Portugal, cuja missão é supervisionar e regulamentar, segundo elevados padrões, os setores dos medicamentos e produtos de saúde.⁴

Com vista a garantir a qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos comercializados no território português, o Infarmed:⁵

- Avalia de forma criteriosa o *Dossier* dos medicamentos antes de autorizar a sua introdução no mercado;
- Licencia e inspeciona periodicamente os estabelecimentos que colaboram no ciclo de vida do medicamento – fabricantes, distribuidores e pontos de venda;
- Analisa periodicamente os medicamentos comercializados para monitorizar a sua qualidade;
- Possui um sistema de comunicação de Reações Adversas Medicamentosas vigiando a segurança dos medicamentos disponíveis.

No âmbito das inspeções, o Infarmed colabora com a EMA e com o *European Directorate for the Quality of Medicines & Healthcare* (EDQM) através da realização de inspeções de Boas Práticas de Fabrico de Substâncias Ativas (API), na atribuição de certificados de conformidade de acordo com as monografias presentes na Farmacopeia Europeia.

2.3 *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use – ICH*

A ICH é uma associação internacional sem fins lucrativos que através da emissão de recomendações e implementação de normas ISO – *International Organization for Standardization*, pretende promover a harmonização a nível mundial, de forma a assegurar que os medicamentos são desenvolvidos de forma segura, eficaz e com alta qualidade.

A organização inclui 18 membros e 33 observadores, sendo a única autoridade reguladora que reúne o Japão, União Europeia e Estados Unidos da América.⁶

A harmonização pretendida é alcançada através do desenvolvimento, em conjunto, de diretrizes ICH pelas três regiões referidas.

2.4 *Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme – PIC/S*

A PIC/S – *Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme*, foi criada em 1995 com base na convenção relativa à inspeção farmacêutica, PIC – *Pharmaceutical Inspection Convention*.

A PIC/S é líder internacional na implementação e manutenção das BPF, foi pioneira nas inspeções farmacêuticas sobre as BPF.⁷

Esta organização internacional pretende harmonizar os procedimentos de inspeção a nível mundial. Para isso, desenvolve e promove as normas de BPF, disponibiliza documentos com orientações harmonizadas, providencia ações de formação a inspetores e avalia os serviços de inspeção de cada autoridade competente. Sendo por isso, uma rede de ligação entre as autoridades competentes e organizações internacionais.⁷

3. Boas práticas de fabrico

3.1 Contextualização histórica

A Indústria Farmacêutica é das áreas mais legisladas a nível mundial, devido ao impacto que tem na saúde pública. Como o risco é grande, a legislação é cada vez maior.

Na 2ª Guerra Mundial o setor farmacêutico sofreu um grande desenvolvimento ao nível tecnológico, uma vez que os medicamentos eram necessários em grandes quantidades para tratar o elevado número de feridos.

A evolução da regulamentação resulta de tragédias que colocaram em risco a saúde pública, como é o caso da talidomida.

Em 1963, nos Estados Unidos da América, surge a primeira norma, que apesar de não ter qualquer força legal, interpretava a responsabilidade do farmacêutico com o medicamento.¹ Esta norma estabelecia os requisitos especiais para fabricar medicamentos.

Em 1975 foi aprovada uma versão do documento das Boas Práticas de Fabrico (BPF)¹ que visam a produção de medicamentos mais estáveis, seguros, de qualidade e eficazes, através do controlo de todo o ciclo de vida de um medicamento, desde o seu desenvolvimento até ao momento em que é retirado do mercado.

As *guidelines* que constituem as BPF foram elaboradas pelas várias entidades reguladoras competentes internacionais e nacionais, de forma a garantir que o processo de fabrico de produtos de saúde é regido por exigentes padrões de qualidade, eficácia e segurança. Estando de mãos dadas com a evolução da ciência, a exigência das autoridades de saúde pública continua a aumentar.

Neste momento existem normas orientadoras harmonizadas entre agências de vários países: Europa, Estados Unidos da América, Canadá, Japão e Suíça. Ou seja, os requisitos são muito parecidos em termos de qualidade, eficácia e segurança.

3.2 Os Pilares das Boas Práticas de Fabrico

As BPF regem-se por dez princípios:

1. Devem existir procedimentos escritos passo a passo.
2. Seguir cuidadosamente os procedimentos e instruções escritas, que deverão ser claros, concisos e lógicos.
3. Documentar rapidamente e com precisão todo o trabalho executado.
4. A validação garante que o sistema está a fazer o expectável.
5. Devemos ter um *design* de instalações e equipamentos correto desde o início.

6. A manutenção deve ser adequada às instalações e aos equipamentos em causa.
7. Deve ser definida, desenvolvida e demonstrada claramente a competência profissional.
8. Proteger os produtos farmacêuticos contra a contaminação aplicando práticas de higiene.
9. É importante salientar a aplicabilidade do conceito Quality By Design.
10. A necessidade e importância de realizar auditorias com regularidade.

3.3 As diretrizes das Boas Práticas de fabrico

A legislação farmacêutica Europeia está compilada numa série de publicações denominada globalmente por *EudraLex*. O suporte da legislação de base é uma série de *guidelines*, publicadas sobre a forma de Volumes que no todo constituem “*The rules governing medicinal products in the European Union*”⁸

O volume 4 do Eudralex representa as Boas Práticas de Fabrico e está organizado em quatro partes:

Parte I: Requisitos básicos para medicamentos.

Parte II: Requisitos básicos para Substância Ativa usadas como *Start Materials*.

Parte III: Documentos Relacionados com BPF.

Parte IV: Requisitos de BPF para Medicamentos de Terapia Avançada.

Acrescido a estas quatro partes existem 19 Anexos, o Glossário e Outros Documentos relacionados com BPF.

Irei abordar a Parte I – Requisitos básicos para medicamentos – realçando alguns dos seus capítulos, uma vez que é fundamental para se perceber quais as exigências que são necessárias para garantir que o produto acabado entra no mercado de forma segura, com a qualidade e eficácia esperadas.

Parte I: Requisitos básicos para medicamentos

Capítulo I: Sistema de Qualidade Farmacêutica

Capítulo II: Pessoal

Capítulo III: Instalações e Equipamentos

Capítulo IV: Documentação

Capítulo V: Produção

Capítulo VI: Controlo de Qualidade

Capítulo VII: Atividades subcontratadas

Capítulo VIII: Reclamações e Recolha de Produtos

Capítulo IX: Auto-inspeção

Capítulo I – Sistema de Qualidade Farmacêutica

No capítulo I, são abordados os pilares de um sistema de garantia de qualidade farmacêutica, estes são as BPF, Controlo de Qualidade e a Avaliação de Risco.

Este capítulo tem como objetivo principal garantir o menor risco para o doente em qualquer atividade do setor farmacêutico, daí que seja um casamento entre a certificação voluntária e os requisitos legais. Ou seja, este sistema de qualidade farmacêutica vai suportar-se na ICH Q10, que pretende acompanhar todo o ciclo de vida do medicamento, desde o seu desenvolvimento até ao momento em que é descontinuado do mercado. Sendo que se apoia na avaliação de risco e na gestão de conhecimento.⁹

As BPF asseguram que os medicamentos são produzidos com consistência e controlados de acordo com padrões de qualidade apropriados à utilização pretendida, tal como requerido na AIM e especificações dos medicamentos. Sendo por isso de exigência fundamental a existência de um processo de fabrico claramente definido e revisto, a validação de passos críticos (ex. transposição de escala, limpeza adequada), instruções e procedimentos devidamente planeados, o registo de todas as operações bem como um sistema adequado de recolha.

No que toca ao controlo de qualidade esta é a parte da garantia da qualidade responsável pela amostragem, especificações e métodos analíticos, garantido documentação e procedimentos atualizados. Sendo importante ter instalações adequadas, procedimentos aprovados para as várias tarefas, métodos validados, registo das operações, certificação na libertação de lotes e retenção de amostras para controlo futuro.⁹

Relativamente à avaliação de risco, pode ser adotada uma metodologia proativa ou retrospectiva no que toca ao processo de avaliação, controlo, comunicação e revisão de riscos de qualidade do produto. Na gestão do risco da qualidade existem dois princípios, o facto de a avaliação do risco se basear no conhecimento científico, na experiência adquirida com o processo e em último caso encontra-se associada à proteção do utente; o outro princípio que se tem em consideração é o nível de empenho, de documentação e de formalidade é proporcional ao risco.⁹

Capítulo II – Pessoal

O capítulo II faz referência ao número de pessoal adequado devidamente qualificado com experiência e competente, de forma a que os objetivos de Garantia da Qualidade Farmacêutica sejam cumpridos.

Refere a importância de existirem responsabilidades individuais bem definidas, compreendidas e registadas. Por exemplo, cada departamento deve ter uma matriz onde estão definidas as tarefas e as competências de cada uma das pessoas.

A fim de garantir que se cumprem as BPF e que existe uma adequação de forma contínua à eficácia do sistema de gestão da qualidade, existe o pessoal-chave de gestão que deve ser nomeado pela direção. Este pessoal-chave deve incluir um chefe de produção e um chefe de controlo de qualidade que deverão ser independentes um do outro.¹⁰ Por vezes, poderá existir a necessidade, dependendo da dimensão da empresa, de nomear para além dos dois chefes descritos acima, o chefe de Garantia de Qualidade separadamente.

Deverá existir também uma Pessoa Qualificada (QP), que tem como dever:

- No caso de medicamentos fabricados na EU “assegurar que cada lote foi fabricado e verificado em conformidade com a legislação em vigor nesse EM e em conformidade com os requisitos da autorização de introdução no mercado”.¹⁰

- “No caso de medicamentos fabricados em países terceiros, deve assegurar que cada lote de produção foi submetido num EM a uma análise qualitativa completa, quantitativa de, pelo menos, todas as substâncias ativas e a todos os outros testes ou verificações necessários para assegurar a qualidade dos medicamentos, em conformidade com os requisitos da AIM. Deverá ainda certificar num registo ou documento equivalente que cada lote de produção satisfaz as disposições do artigo 51 à medida que as operações são efetuadas e antes de qualquer libertação”.¹⁰

Existem ainda outras duas áreas muito importantes neste capítulo, a Formação e a Higiene do Pessoal. Para que os trabalhadores possam desempenhar as suas funções da melhor forma possível, o fabricante deverá oferecer-lhes formação inicial adequada à sua função, que deverá ser mantida através de formações contínuas que incluam aspetos como a obrigatoriedade do uso de Equipamentos de Proteção Individual (EPI) como óculos, máscaras FFP3 (no caso de produção de formas sólidas orais) e, luvas. Há determinadas funções e tarefas que carecem do uso de EPI específicos, por exemplo utilizar-se um sistema Júpiter quando se manipula um API potente. Após a formação deverá existir uma avaliação periódica para verificar a eficácia prática da mesma.

Neste capítulo, há indicações e chamadas de atenção para a correta higienização e limpeza, devem ser estabelecidos e observados programas de higiene adequados às atividades a desempenhar, principalmente quando as funções desempenhadas sejam na área da produção e controlo do produto. A título de exemplo, não deve existir contacto direto entre o produto e as mãos do operador, não se deve comer, fumar, beber nem mastigar nas áreas de produção e armazenamento.

Capítulo III – Instalações e Equipamento

Para além dos sistemas de qualidade farmacêutica e do pessoal, é de fácil entender que as instalações e o equipamento fazem parte dos pilares das BPF. Este capítulo tem como princípio geral que se deve minimizar a ocorrência de trocas, misturas ou contaminações microbiológicas cruzadas.

É atribuída especial importância à prevenção da contaminação cruzada porque, o próprio *design* e as instalações de fabrico podem mitigar estas contaminações. As medidas de prevenção da contaminação cruzada devem ser proporcionais aos riscos; devendo ser aplicados os princípios da gestão de riscos para a qualidade – ICH Q9 – na avaliação e controlo dos mesmos.

Pode ser necessário o uso de instalações e equipamentos dedicados às operações de fabrico e/ou acondicionamento, sendo que a importância do risco vai depender da natureza do contaminante e do produto a ser potencialmente contaminado.

Para além do *design* das instalações e do equipamento, também deve ser considerado o fluxo do pessoal, dos materiais, controlos microbiológicos, o perfil físico-químico da substância ativa, as características do processo, os processos de limpeza, e a capacidade analítica relativamente aos limites obtidos na avaliação dos produtos.¹¹

Neste capítulo existem quatro pontos base:

- Áreas de Produção: nesta área deve-se ter especial cuidado com as contaminações cruzadas, devendo existir uma noção muito clara da conceção e do funcionamento das instalações e dos equipamentos. As áreas de produção devem estar ligadas entre si por uma ordem lógica, respeitando a sequência das operações e os níveis de limpeza necessários.¹¹

- Áreas de Armazenamento: nesta área é essencial o armazenamento ordenado dos vários tipos de materiais (por ex. matérias-primas, materiais de embalagem) e produtos (por ex. matérias-primas, produtos semi-acabados, produtos acabados). Este espaço deve encontrar-

se limpo, seco e com temperatura e humidade ajustadas aos limites aceites, sendo sujeitos a monitorização. Os locais de receção e expedição devem garantir que os materiais e produtos estão devidamente identificados e protegidos.¹¹

- Áreas de Controlo de Qualidade: os laboratórios do Controlo de Qualidade devem ser separados das áreas de produção, em particular os laboratórios de controlo biológico, microbiológicos e radioisótopos. Devem, além de separados da área de produção, estar separados uns dos outros.

Os laboratórios deverão estar organizados de modo a que exista espaço suficiente para armazenar de forma adequada as amostras e os devidos registos, de forma a evitar confusões e contaminações cruzadas. Para isso, poderão ser necessárias salas separadas para equipamentos específicos que sejam mais sensíveis à humidade ou a vibrações provocadas por outras máquinas. Para os laboratórios que manuseiam amostras biológicas ou radioativas, são necessários requisitos especiais.¹¹

- Áreas auxiliares: estas áreas incluem as áreas de descanso, restauração, balneários e ainda as áreas de reparação e manutenção, devendo ser adequadas ao número de utilizadores.¹¹

Por fim, relativamente ao equipamento de fabrico, a sua conceção deve ter em vista o ser fácil de usar e ser completamente limpo (a sua limpeza deve ser feita de acordo com os procedimentos descritos). O equipamento deve ser armazenado de acordo com o fim a que se destina, em condições secas e limpas.

As operações de manutenção e reparação que possam ser necessárias deverão ser realizadas de forma a que não exista qualquer risco para a qualidade dos produtos. Os equipamentos que necessitem de calibração, a mesma deve ser feita dentro dos intervalos definidos por métodos apropriados, como por exemplo equipamentos de pesagem e medição.¹¹

Capítulo IV – Documentação

O fabricante deve possuir um sistema de documentação com um circuito bem definido e controlado, com tempos de retenção também eles bem definidos.¹² Por exemplo, a documentação de um lote deve ser arquivada pelo menos até ao término do seu prazo de validade mais um ano ou, pelo menos 5 anos após o lote ter sido libertado para o mercado.

A documentação tem de acompanhar cada fase de trabalho, sendo o registo de fabrico preenchido na altura em que cada fase de trabalho ocorre, de forma a assegurar a manutenção da precisão e consistência dos dados ao longo de todo o ciclo de vida.¹² No caso da documentação em papel, devem existir regras para entradas manuais e correções. Por exemplo, quando ocorre um erro este deve ser traçado, datado e assinado e à frente escrever de forma correta e legível. Tendo sempre em mente que na indústria farmacêutica tudo o que não está escrito, não está feito.

A documentação é essencial para o sistema de garantia de qualidade e fundamental para garantir que se está a operar de acordo com as BPF.

Capítulo V – Produção

As diferentes operações de produção deverão ser realizadas de acordo com instruções e procedimentos pré-estabelecidos, de forma a assegurar que todos os passos exigidos foram de facto executados. Devem ser garantidas medidas apropriadas para evitar contaminações-cruzadas ou misturas na produção, para isso existem medidas técnicas e de organização que deverão ser aplicadas.¹³

Por exemplo, os tempos de espera devem estar determinados, isto é, saber quanto tempo pode uma mistura estar à espera antes de ser comprimida para que não ocorra a sua segregação.

Capítulo VI – Controlo de Qualidade

De forma a garantir que só são libertados para o mercado os medicamentos que possuem a qualidade desejada, o controlo de qualidade deve possuir equipamentos, meios, documentação e pessoal adequados para comprovar a qualidade do produto final. Para tal, o Departamento de Controlo de Qualidade deve ser independente da produção, tendo métodos e procedimentos, bem definidos e aprovados.¹⁴

Capítulo VII – Atividades subcontratadas

Quando existe a necessidade de subcontratar uma atividade, deverá existir um contrato por escrito entre o contratante e o aceitador do contrato que estabeleça claramente os deveres de cada parte.

O sistema de gestão da qualidade deve indicar claramente a forma como a pessoa qualificada (QP) exerce a sua responsabilidade. Desta forma, temos sempre de ter um

contrato em vigor onde estejam descritas as responsabilidades e deveres do contratante e do contratado.¹⁵

Devemos conseguir controlar e verificar a qualidade do serviço prestado para evitar um produto ou operação de qualidade insatisfatória.

Por exemplo, a limpeza das salas após uma operação se for feita por uma empresa subcontratada. Quando a limpeza está concluída, antes de entrar um novo produto, a sala tem de ser verificada, e só após a verificação é que se poderá avançar. Caso a sala não se encontre nas devidas condições, terá que ser retificada, ou seja, limpa de novo. Esta limpeza esteve sujeita a validação no início da produção daquele produto (validação do processo).

Capítulo VIII – Reclamações e recolhas de produtos

Este capítulo estabelece a necessidade de um sistema e de procedimentos adequados para registar, avaliar, investigar e rever as reclamações, incluindo possíveis defeitos de qualidade. E, se necessário, recolher eficaz e prontamente os medicamentos do mercado.¹⁶

Se não existir nenhuma reclamação que conduza a uma recolha, deve ser realizada uma simulação – *Mark Recall*. Esta simulação serve para verificar se todos os mecanismos de comunicação são rapidamente ativados quando temos na realidade uma recolha.

Os princípios da gestão de risco da qualidade devem também aqui ser aplicados, seja a investigação como a avaliação dos defeitos de qualidade e ao processo de tomada de decisão.

Em suma, o fabricante deve implementar o sistema de registo e avaliação das reclamações, em conjunto com um sistema efetivo para recolha imediata e a qualquer momento dos medicamentos colocados na rede de distribuição. Qualquer reclamação relativa a defeito de fabrico deve ser registada e averiguada pelo fabricante, bem como comunicada à autoridade competente, especialmente se puder resultar em rotura ou anormal distribuição do medicamento.¹⁶

Capítulo IX – Autoinspeção

O fabricante deve realizar sucessivas autoinspeções como parte do sistema de garantia de qualidade e de modo a monitorizar a implementação e respeito pelas normas de bom fabrico, propondo quando necessário as medidas corretivas adequadas.¹⁷

Devem existir programas de autoinspeção pré-estabelecidos, que devem ser realizadas por pessoal independente à área em questão.

Como qualquer processo de auditoria, uma autoinspeção deve ser encarada como um objeto de melhoria contínua.

3.4 Gestão de Risco da Qualidade

A diretriz ICH Q9 aborda a Gestão de Risco da Qualidade e, pode ser encontrada na Parte III do Volume 4 no EudraLex. Este documento tem como objetivo apresentar uma abordagem sistemática à gestão de Risco da Qualidade (Esquema I).¹⁸ Para isso oferece orientações específicas sobre os princípios da Gestão de Risco da Qualidade.

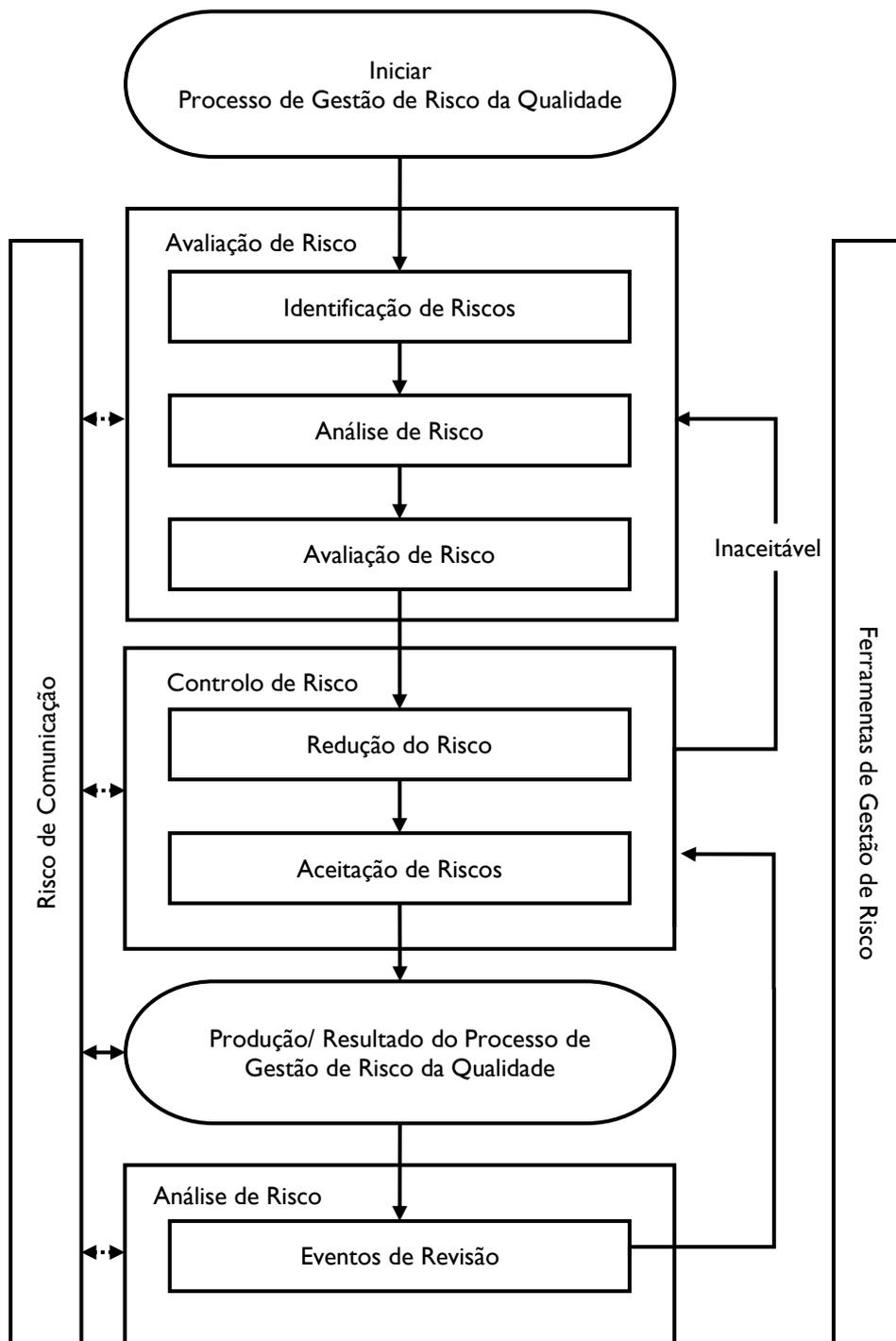
Estes instrumentos permitem a tomada de decisões mais eficazes e consistentes baseados no risco, tanto por parte das autoridades reguladoras como pelas indústrias. De realçar que a utilização de uma Gestão de Risco da Qualidade não dispensa a indústria de cumprir os requisitos regulamentares nem substitui a adequada comunicação entre autoridade regulamentar e indústria.

Os conceitos da Gestão de Risco da Qualidade regem-se por dois princípios:

- 1- A base para a avaliação do risco da qualidade deve ser o conhecimento científico, tendo sempre como primordial importância a proteção do doente.¹⁸
- 2- O nível de esforço, formalidade e documentação do processo de Gestão de Risco da Qualidade deve ser proporcional ao nível de risco.¹⁸

O risco é geralmente entendido como a combinação da probabilidade de ocorrer um dano e a gravidade desse dano, sendo o objetivo diminuir o risco para um nível aceitável.

A dificuldade desta gestão encontra-se no facto das várias partes interessadas perceberem diferentes potenciais danos, avaliando um mesmo dano com diferentes níveis de risco, por isso, em relação a produtos farmacêuticos a Gestão do Risco da Qualidade tem sempre em vista a proteção do doente.¹⁸



Esquema I: Processo de Gestão de Risco da Qualidade. (Adaptado de ICH)¹⁸

4. Obtenção da Autorização de Fabrico

Em Portugal, apenas com uma autorização por parte do Infarmed é possível o fabrico, total ou parcial, de MUH.

Antes de dar início à exploração da atividade industrial, a entidade que possui as instalações dedicadas ao fabrico de medicamentos, está sujeita ao licenciamento industrial, nos termos a legislação SIR – Sistema de Indústria Responsável, pela IAPMEI (Agência para a Competitividade e Inovação, I.P.) ou pela Câmara Municipal.¹⁹

Existem outros dois pré-requisitos que são necessários serem cumpridos para se poder avançar com o pedido de obtenção de uma Autorização de Fabrico. O fabricante necessita de ter à sua disposição os equipamentos necessários e adequados, com as características estabelecidas na legislação e, serem cumpridas as Boas Práticas de Fabrico.

Uma vez cumpridos estes pré-requisitos e após ter sido emitido o Título de Exploração Industrial, a entidade que pretende produzir MUH tem de efetuar um pedido de obtenção da Autorização de Fabrico junto do Infarmed. Para isso, o requerente deverá efetuar o seu registo no Portal Licenciamento+. Neste portal, encontram-se os formulários e as minutas necessárias preencher e submeter para avançar com o pedido de licenciamento.²⁰

4.1 Documentos necessários

Após o registo no Portal Licenciamento+ estar concluído, na plataforma deverão ser submetidos os seguintes documentos:

- A.** O requerimento. “Requerimento para obtenção de autorização para o exercício da atividade de fabrico de medicamentos e/ou medicamentos experimentais.”²¹ (Anexo 1)
- B.** Cópia atualizada de Certidão da Conservatória do Registo Comercial ou código de acesso à certidão permanente da entidade requerente ou fotocópia do Bilhete de Identidade ou Cartão do Cidadão (se o requerente for pessoa singular).²¹
- C.** Site Master File (SMF) atualizado, com inclusão de:²¹
 - Planta das instalações fabris com a identificação das salas, circuito de pessoas, circuitos de materiais e respetiva classificação;
 - Planta do sistema de tratamento de água;
 - Planta do sistema de tratamento de ar.
- D.** Cópia atualizada da carteira profissional com as quotas em dia do farmacêutico que assume a direção técnica.²¹
- E.** Requerimento de averbamento (Anexo 2) ou cancelamento da direção técnica de funções anteriores (Anexo 3) – se aplicável.²¹

- F. Lista identificando as respetivas formas farmacêuticas.²¹
- G. Cópia simples do contrato de arrendamento das instalações fabris (se aplicável) ou de certidão do registo predial ou código de acesso à certidão permanente do registo predial das instalações fabris (se aplicável).²¹
- H. O pedido de autorização de fabrico importa o pagamento da quantia de € 588,23 (Artigo 54.º do Decreto-Lei n.º 72/91, na redação resultante do Decreto-Lei n.º 272/95, de 23 de Outubro), o qual deverá ser efetuado através do Portal Licenciamento+.²¹
- I. Contactos telefónicos da entidade requerente.²¹

Sabendo que o Infarmed poderá solicitar outros documentos que considere pertinentes.

4.2 Site Master File

O Site Master File (SMF) é um documento oficial elaborado pelo fabricante farmacêutico, onde são privilegiados esquemas e desenhos às extensas narrativas, uma vez que se pretende que seja um documento de fácil compreensão e de apoio aos inspetores quando estão a planear e a realizar a inspeção ao cumprimento das BPF.²²

No SMF constam informações específicas relativas à política de gestão da qualidade e atividade da operação realizada pelo fabricante. Por exemplo, se apenas for realizado o embalamento do medicamento, o SMF irá descrever essa operação. A necessidade da elaboração de um SMF aplica-se a todo o tipo de operações de fabrico: testes de qualidade, produção, rotulagem, embalagem, reembalamento, entre outros.²²

Tendo em conta a informação sobre o Sistema de Gestão da Qualidade do fabricante que o SMF contempla, este tem de ser atualizado de tempos a tempos, uma vez que o sistema de gestão da qualidade é dinâmico consoante as autoinspeções que se vão realizando e consequentes adaptações necessárias.²²

5. Inspeção pelo Infarmed

O Infarmed, ao receber o requerimento e todos os documentos em cima referidos, antes de tomar qualquer decisão, vai inspecionar as instalações da empresa. Durante esta inspeção, *in loco*, é também avaliado o cumprimento, das Boas Práticas de Fabrico, nos seus nove Domínios.

Uma vez cumpridos todos os pontos críticos que o Infarmed identificar para a produção da forma farmacêutica em causa, é emitida a Autorização de Fabrico e o Certificado de cumprimento das BPF (Anexo 4).

Após a indústria ter a Autorização de Fabrico e o Certificado de BPF, está sujeita a inspeções de rotina. A sua realização baseia-se numa avaliação de risco, feita previamente, relativa ao tipo de produto produzido, atividade do fabricante em causa e o grau de conformidade com as BPF (baseado no histórico de inspeções anteriores).

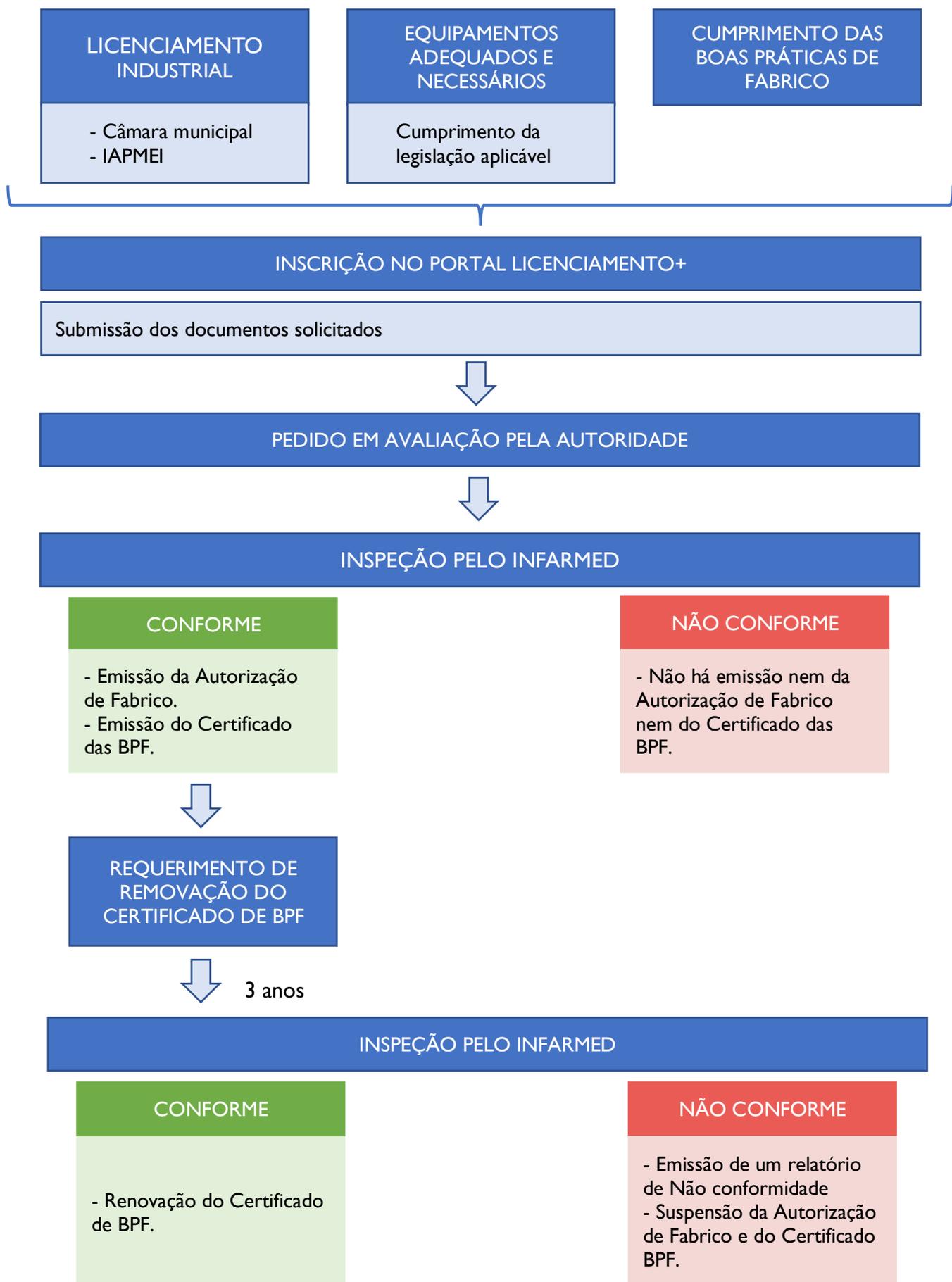
As inspeções periódicas têm como objetivo verificar se são cumpridos todos os requisitos legais relativos aos medicamentos e medicamentos experimentais e verificar o cumprimento dos princípios e normas relativas às BPF. No fim, o conteúdo dos relatórios de inspeção é comunicado ao fabricante inspecionado.

Depois da inspeção, caso exista um parecer positivo relativo aos riscos identificados, é emitido um novo Certificado de BPF que terá uma validade de 3 anos. Este novo Certificado de BPF fará menção à Autorização de Fabrico a que fica associado, desta forma o fabricante tem um comprovativo que garante que cumpre as premissas das BPF.

Dado que o Certificado de BPF tem uma validade de 3 anos, este tem que ser renovado. Para isso, o titular da autorização tem de apresentar um requerimento dirigido ao Presidente do Conselho Diretivo do Infarmed I.P. com uma antecedência de 6 meses, anexando o SMF atualizado.

A renovação do Certificado de BPF tem implícita nova inspeção por parte do Infarmed, caso nessa inspeção sejam identificadas não conformidades graves, a Autorização de Fabrico e o Certificado de BPF poderão ser suspensos. Nesse caso, é emitido um relatório de Não Conformidade divulgado através de um alerta Europeu a todas as autoridades competentes.

Esquema ilustrativo para a submissão de um pedido de Autorização de Fabrico para posterior Certificação das Boas Práticas de Fabrico



Esquema 2: Processo para obtenção da Certificação das Boas Práticas de Fabrico.

6. Considerações Finais

As Boas Práticas de Fabrico surgem de modo a prevenir tragédias como as que já foram vividas. Estas *guidelines*, sendo parte integrante da qualidade, pretendem harmonizar a produção dos medicamentos a nível mundial, de forma a que exista confiança nos medicamentos que são produzidos.

As BPF garantem que os medicamentos são produzidos e controlados segundo padrões apropriados para o uso a que se destinam.

Ter uma certificação de BPF significa que os requisitos para que um medicamento seja produzido de forma segura, com qualidade e que seja eficaz, são cumpridos.

A obtenção do certificado de cumprimento das BPF é obrigatória para os fabricantes de MUH e carece de uma inspeção por parte da autoridade reguladora do país em questão, no caso de Portugal, o Infarmed. A autoridade irá inspecionar as instalações fabris e averiguar o cumprimento das normas legais.

Após o certificado ser emitido, estando tudo conforme, o fabricante pode iniciar a sua atividade. Contudo, o certificado tem uma validade de 3 anos à data da inspeção, o que significa que o fabricante deverá procurar consultar e conhecer as várias atualizações que os organismos oficiais propõem de um modo contínuo, uma vez que as inspeções ao cumprimento das BPF são periódicas.

7. Referências Bibliográficas

1. PINA, Maria Eugénia Soares Rodrigues Tavares De - Gestão E Garantia De Qualidade - GMP. I Semestre:2020) 1–66.
2. EUROPEAN COMMISSION - **Emprego, Assuntos Sociais e Inclusão - Comissão Europeia**. [Acedido a 6 agosto de 2021]. Disponível em <https://ec.europa.eu/social/main.jsp?catId=853&langId=pt>
3. EUROPEAN MEDICINES AGENCY - **About us**. [Acedido a 16 agosto de 2021]. Disponível em <https://www.ema.europa.eu/en/about-us#>
4. INFARMED, I. P. - **Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P. – INFARMED**. [Acedido a 16 agosto de 2021]. Disponível em <https://www.sns.gov.pt/entidades-de-saude/infarmed-autoridade-nacional-do-medicamento-e-produtos-de-saude-ip/>
5. INFARMED, I. P. - **Sobre o Infarmed**. [Acedido a 16 agosto de 2021]. Disponível em <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/perguntas-frequentes-area-transversal/sobre-o-infarmed>
6. INTERNATIONAL COUNCIL FOR HARMONISATION - **ICH Official web site**. [Acedido a 16 agosto de 2021]. Disponível em <https://www.ich.org/>
7. SCHEME, Pharmaceutical Inspection Co-Operation - **Introduction**. [Acedido a 17 julho de 2021]. Disponível em <https://picscheme.org/en/about>
8. EUROPEAN COMMISSION - **EudraLex - EU Legislation | Saúde pública**. [Acedido a 16 agosto de 2021]. Disponível em https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex_pt
9. EUROPEAN COMMISSION - EudraLex Volume 4 Chapter 1: Pharmaceutical Quality System. **European Commission**. 4:January 2013 (2012) 1–8.
10. EUROPEAN COMMISSION - EudraLex Volume 4 Chapter 2: Personnel. **European Commission**. 4:August 2013 (2013) 1–6.
11. EUROPEAN COMMISSION - EudraLex Volume 4 Chapter 3: Premises and Equipment. **European Commission**. 4:May 2015 (2014) 1–5.
12. EUROPEAN COMMISSION - EudraLex Volume 4 Chapter 4: Documentation. **European Commission**. 4:June 2010 (2010) 1–9.
13. EUROPEAN COMMISSION - EudraLex Volume 4 Chapter 5: Production. **European Commission**. 4:January 2015 (2014) 1–12.

14. EUROPEAN COMMISSION - EudraLex Volume 4 Chapter 6: Quality Control. **European Commission**. 4:March 2014 (2014) 1–8.
15. EUROPEAN COMMISSION - EudraLex Volume 4 Chapter 7: Outsourced Activities Legal. **European Commission**. January 2013 (2012) 1–4.
16. EUROPEAN COMMISSION - Eudralex Volume 4 Chapter 8: Complaints, Quality Defects and Product Recalls Legal. **European Commission**. August 2014 (2014) 1–6.
17. EUROPEAN COMMISSION - EudraLex Volume 4 Chapter 9: Self inspection. **European Commission**. [s.d.] 59.
18. INTERNATIONAL CONFERENCE HARMONISATION - ICH Guideline Q9 on quality risk management. **Regulatory ICH**. 44:September 2015 (2005) 1–20.
19. INFARMED, I. P. - **Inspeção de fabricantes**. [Acedido a 3 julho de 2021]. Disponível em <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/inspecao-medicamentos/inspecao-de-fabricantes>
20. INFARMED, I. P. - **Fabricantes**. [Acedido a 3 julho de 2021]. Disponível em <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/licenciamentos/fabricantes>
21. INFARMED, I. P. - **Pedidos de licenciamento+ (formulários e minutas)**. [Acedido a 3 julho de 2021]. Disponível em <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/licenciamento-mais>
22. EUROPEAN COMMISSION - Explanatory Notes on the preparation of a Site Master File. **European Commission**. 6:2010) 1–8.

Anexo I – Requerimento para obtenção de Autorização de Fabrico

REQUERIMENTO PARA OBTENÇÃO DE AUTORIZAÇÃO PARA O EXERCÍCIO DA ATIVIDADE DE FABRICO DE MEDICAMENTOS E/OU MEDICAMENTOS EXPERIMENTAIS ²⁰

Exmo. Senhor Presidente do Conselho Diretivo do
INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e
Produtos de Saúde, I.P.

_____ (**Denominação da sociedade requerente conforme consta da Certidão da Conservatória do Registo Comercial**), matriculada na Conservatória do Registo Comercial sob o n.º de pessoa coletiva _____, com sede social em _____ (**morada completa e código postal**), aqui representada pelo Exmo. Senhor _____, contribuinte n.º _____, na qualidade de _____ e com poderes para o ato, tendo como Diretor(a) Técnico(a) o/a farmacêutico(a) _____ (**nome completo**), NIF n.º _____, B.I. ou C.C. n.º _____, licenciado(a) em _____ portador(a) da carteira profissional n.º _____, emitida pela Ordem dos Farmacêuticos, e Especialista em Indústria Farmacêutica, título conferido pela Ordem dos Farmacêuticos, tendo como responsável pelo sistema de controlo da qualidade _____ (**nome completo**), NIF n.º _____, B.I. ou C.C. n.º _____, pretendendo exercer a atividade de fabrico de medicamentos e/ou medicamentos experimentais (identificar a atividade a exercer), em instalações fabris sitas em _____ (**morada completa e código postal**), vem requerer a V. Exa. autorização para o exercício da referida atividade, ao abrigo do disposto no art. 55.º do Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto.

Pede deferimento

(Data): _____, _____ de _____ de 201 _____

(Assinatura): _____

(Assinatura, reconhecida na qualidade e com poderes para o ato, de quem obriga a sociedade requerente)

REQUERIMENTO PARA OBTENÇÃO DE AUTORIZAÇÃO PARA O EXERCÍCIO DA ATIVIDADE DE FABRICO DE MEDICAMENTOS E/OU MEDICAMENTOS EXPERIMENTAIS²⁰

(Se o requerente for uma pessoa singular)

Exmo. Senhor Presidente do Conselho Diretivo do
INFARMED -Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos
de Saúde, I.P.

_____ (**nome completo do requerente**), NIF n.º _____, B.I. ou C.C. n.º _____, com domicílio em _____ (**morada completa e código postal**), tendo como Diretor(a) Técnico(a) o/a farmacêutico(a) _____ (**nome completo**), NIF n.º _____, B.I. ou C.C. n.º _____, licenciado(a) em _____ portador(a) da carteira profissional n.º _____, emitida pela Ordem dos Farmacêuticos, e Especialista em Indústria Farmacêutica, título conferido pela Ordem dos Farmacêuticos, tendo como responsável pelo sistema de controlo da qualidade _____ (**nome completo**), NIF n.º _____, B.I. ou C.C. n.º _____, pretendendo exercer a atividade de fabrico de medicamentos e/ou medicamentos experimentais (identificar a atividade a exercer), em instalações fabris sitas em _____ (**morada completa e código postal**), vem requerer a V. Exa. autorização para o exercício da referida atividade, ao abrigo do disposto no art. 55.º do Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto.

Pede deferimento

(Data): _____, _____ de _____ de 201 _____

(Assinatura): _____

(Assinatura do requerente)

Anexo 2 – Requerimento para averbamento de direção técnica

REQUERIMENTO PARA AVERBAMENTO DE DIREÇÃO TÉCNICA DE FABRICANTE DE MEDICAMENTOS E/OU MEDICAMENTOS EXPERIMENTAIS²⁰

Exmo. Senhor Presidente do Conselho Diretivo do INFARMED
– Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde,
I.P.

_____ (**Nome completo**), NIF n.º _____, B.I. ou C.C. n.º _____, residente em _____ (**morada completa e código postal**), filho de _____ e de _____, natural de _____, concelho de _____, distrito de _____, licenciado(a) em _____, portador(a) da carteira profissional n.º _____, emitida pela Ordem dos Farmacêuticos e Especialista em Indústria Farmacêutica, título conferido pela Ordem dos Farmacêuticos, vem requerer a V. Exa. o seu averbamento na direção técnica do _____ (**identificar o requerente/titular da autorização fabrico**), com instalações fabris sitas em _____ (**morada completa e código postal**), mais declarando que não exerce qualquer atividade incompatível com as exigências legais respeitante à direção técnica que pretende assumir.

Pede deferimento

(Data): _____, _____ de _____ de 201 _____

(Assinatura): _____

(Assinatura conforme o Bilhete de Identidade/Cartão de Cidadão)

Anexo 3 – Requerimento para cancelamento da direção técnica

REQUERIMENTO PARA CANCELAMENTO DA DIREÇÃO TÉCNICA DE FABRICANTE DE MEDICAMENTOS E/OU MEDICAMENTOS EXPERIMENTAIS²⁰

Exmo. Senhor Presidente do Conselho Diretivo do INFARMED
– Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde,
I.P.

_____ (**Nome completo**), NIF n.º _____, B.I. ou C.C. n.º _____, residente em _____ (**morada completa e código postal**), filho de _____ e de _____, natural de _____, concelho de _____, distrito de _____, licenciado(a) em _____, portador(a) da carteira profissional n.º _____, emitida pela Ordem dos Farmacêuticos e Especialista em Indústria Farmacêutica, título conferido pela Ordem dos Farmacêuticos, vem requerer a V. Exa. o seu cancelamento da função de direção técnica do _____ (**identificar o requerente/titular da autorização de fabrico**), com instalações fabris sitas em _____ (**morada completa e código postal**), com efeitos a partir de _____ (**indicar a respetiva data**).

Pede deferimento

(Data): _____, _____ de _____ de 201____

(Assinatura): _____

(Assinatura conforme o Bilhete de Identidade/Cartão de Cidadão)

Anexo 4 – Certificado de Boas Práticas de Fabrico



National Authority of Medicines and Health Products, I.P

CERTIFICATE NUMBER: G024/SI/MH/035/2021

CERTIFICATE OF GMP COMPLIANCE OF A MANUFACTURER^{1,2}

Part I

Issued following an inspection in accordance with:
Art. 111(5) of Directive 2001/83/EC as amended

The competent authority of Portugal confirms the following:
The manufacturer: **PascoN – Companhia Limitada, S.A.**
Site address: **Rua dos Moradores, Santa Comba. 3400- 567 Coimbra**

Has been inspected under the national programme in connection with manufacturing authorisation no. G024/035/2019 in accordance with Art. 40 of Directive 2001/83/EC transposed in the following national legislation:
Art. 55° of Decree-Law n.° 176/2006, 30 of August

From the knowledge gained during inspection of this manufacturer, the latest of which was conducted on 2020-07-25, it is considered that it complies with:

- The principles and guidelines of Good Manufacturing Practice laid down in Directive 2003/94/EC³

This certificate reflects the status of the manufacturing site at the time of the inspection noted above and should not be relied upon to reflect the compliance status if more than three years have elapsed since the date of that inspection. However, this period of validity may be reduced or extended using regulatory risk management principles by an entry in the Restrictions or Clarifying remarks field. This certificate is valid only when presented with all pages and both Parts 1 and 2. The authenticity of this certificate may be verified in EudraGMDP. If it does not appear, please contact the issuing authority.

¹ The certificate referred to in paragraph 111(5) of Directive 2001/83/EC and 80(5) of Directive 2001/82/EC, shall also be required for imports coming from third countries into a Member State.

² Guidance on the interpretation of this template can be found in the Help menu of EudraGMDP database.

³ These requirements fulfil the GMP recommendations of WHO.

Part 2

Name and address of
the site:

PascoN – Companhia Limitada, S.A.
Rua dos Moradores, Santa Comba. 3400- 567 Coimbra

Human Medicinal Products

I. MANUFACTURING OPERATIONS	
1.2	Non-sterile products
	1.2.2 Batch certification
1.4	Other products or manufacturing activity
	1.4.3 Other: bulk, storage, batch release(en)
1.5	Packaging
	1.5.2 secondary packaging
1.6	Quality control testing
	1.6.2 Microbiological: non-sterility 1.6.3 Chemical/ Physical

2. IMPORTATION OF MEDICINAL PRODUCTS	
2.1	Quality control testing of imported medicinal products
	2.1.2 Microbiological: non-sterility 2.1.3 Chemical/ Physical
2.2	Batch certification of imported medicinal products
	2.2.2 Non-sterile products
2.3	Other importation activities
	2.3.1 Site of physical importation

23/04/2021

Name and signature of the authorised
person of the Competent Authority of
Portugal
