



bluepharma[®]

Indústria Farmacêutica, S.A.

Alina Licova

Relatório de Estágio em Indústria Farmacêutica

Relatório de Estágio realizado no âmbito do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientado pela
Dr.^a Cláudia Maria Gama e apresentado à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Setembro 2016



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Alina Licova

Relatório de Estágio em Indústria Farmacêutica

Relatório de Estágio realizado no âmbito do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientado pela
Dr.^a Cláudia Maria Gama e apresentado à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Setembro 2016



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

AGRADECIMENTOS

Antes de mais gostaria de agradecer à Dr.^a Cláudia Maria Gama pela simpatia, orientação e por me ter acolhido na Bluepharma.

À Teresa Santiago pelo apoio, disponibilidade e conhecimentos que me transmitiu.

À Catarina Santos pela orientação e por contribuir para a aquisição de conhecimentos.

À Mariana, Filipa, Raquel que facilitaram a integração, pelo apoio e amizade.

A todos os colaboradores da Bluepharma que de alguma forma me ajudaram ou esclareceram alguma questão.

À minha família pelo apoio incondicional e por serem presentes ao longo desta fase da minha vida.

E aos meus amigos pelo carinho e paciência.

ABREVIATURAS

CQ – Controlo de Qualidade

DAG – Desenvolvimento Analítico e Galénico

GMP – Boas Práticas de Fabrico

HPLC – Cromatografia Líquida de Alta Eficiência

IDI – Investigação, Desenvolvimento e Inovação

PhEur – Farmacopeia Europeia

SGI – Sistema de Gestão Integrado

SOP – Procedimento Operacional Padrão

SST – Segurança e Saúde no Trabalho

SWOT – Pontos fortes, Pontos fracos, Oportunidades e Ameaças

UDU – Uniformidade de Dose Unitária

USP – Farmacopeia dos Estados Unidos

ÍNDICE

INTRODUÇÃO	5
ANÁLISE SWOT	6
I. PONTOS FORTES	7
II. PONTOS FRACOS.....	11
III. OPORTUNIDADES	12
IV. AMEAÇAS	14
CONCLUSÃO	15
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	16

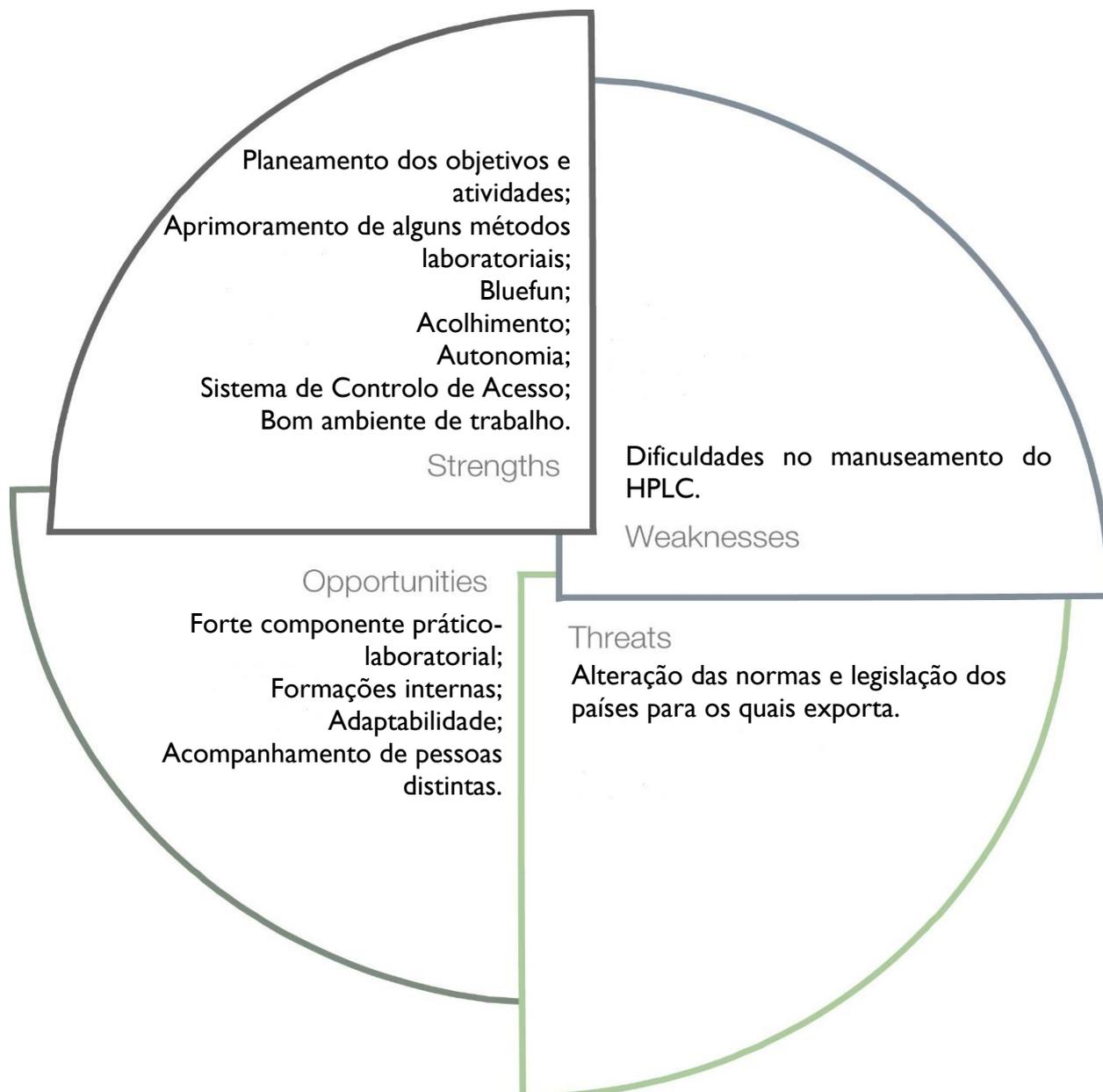
INTRODUÇÃO

O estágio curricular na Indústria Farmacêutica, nomeadamente, na Bluepharma, teve início no dia 1 de junho de 2016 e findou no dia 31 de agosto de 2016. A Bluepharma produz, principalmente, formas farmacêuticas sólidas, comprimidos e cápsulas, estando também autorizada pelas autoridades para a produção de semi-sólidos, líquidos para uso interno, supositórios e produtos de investigação medicinal ^[1]. Em 2015, a exportação de medicamentos para os Estados Unidos da América e Europa atingiu uma taxa de 85%, tendo sido recentemente nomeada campeã nacional nos *European Business Awards 2015/2016* na categoria Importação/Exportação. A Bluepharma para além de se dedicar à investigação, designadamente, nas áreas da oncologia, biotecnologia e nanotecnologia tem desenvolvido formulações farmacêuticas, métodos analíticos e processos de fabrico e, ainda se tem debruçado sobre estudos de estabilidade e transposição de escala com o intuito de criar novos medicamentos genéricos para a oncologia ^[2].

Durante o período de junho a agosto estive integrada no setor Controlo de Qualidade. Este setor é responsável pela análise das matérias-primas, verificando, assim, a sua identidade e pureza, análise dos produtos semi-acabados, das embalagens e dos folhetos informativos, através de métodos internos e farmacopeicos. Também lhe é incumbido a implementação de métodos e realização de ensaios piloto. O seu principal objetivo é garantir a conformidade dos produtos farmacêuticos.

Este relatório consiste numa análise SWOT, sigla de *Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats* (em português, pontos fortes, pontos fracos, oportunidades e ameaças) estando, portanto, dividido em quatro partes. Assim, irei debruçar-me sobre os aspetos que influenciaram positivamente o decorrer do estágio (pontos fortes), os que afetaram negativamente o aproveitamento do estágio (pontos fracos), os aspetos que contribuíram para melhorar o desenvolvimento profissional (oportunidades) e, por fim, os que poderão ameaçar a sua progressão (ameaças). Esta análise é bastante importante na medida em que nos permite refletir face ao ambiente competitivo numa perspetiva interna (pontos fortes e pontos fracos) e externa (oportunidades e ameaças).

ANÁLISE SWOT



I. PONTOS FORTES

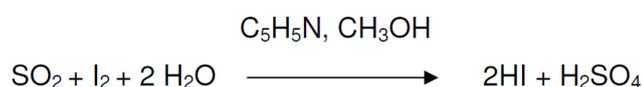
Planeamento dos objetivos e atividades

Nos primeiros dias comecei por familiarizar-me com o sistema de documentação da Bluepharma, Indústria Farmacêutica, S.A. através da leitura das normas gerais e SOPs, designadamente, o “Circuito de amostras no Controlo de Qualidade”, “Controlo de acesso às instalações”, “Gestão de resíduos”, “Sistema de documentação”, “Descrição, exigências e equipamento pessoal nas diferentes áreas” e a “Gestão de materiais/produtos”. Paralelamente, fui acompanhando o processo de amostragem das várias etapas, da matéria-prima, do produto semi-acabado, das embalagens e dos folhetos informativos (literatura). As embalagens e os folhetos informativos encontram-se guardados no armazém em Taveiro e como tal tive a oportunidade de o visitar e ajudar na amostragem. Na segunda semana todos os novos colaboradores tiveram a oportunidade de assistir a formações de acolhimento. Foi realizada também uma visita guiada às instalações da Bluepharma, desde o desenvolvimento analítico e galénico (DAG), controlo de qualidade (CQ), produção, embalagem até ao armazém. Esta visita permitiu-me ter uma visão geral do que se faz em cada setor bem como a localização de cada um. Para além disso tivemos uma reunião com o Dr. Paulo Barradas que consistiu em dar-nos as boas vindas, relatar a história e o percurso da Bluepharma e ainda a apresentação de cada colaborador.

Após o período de adaptação a Dr.^a Cláudia Maria Gama delineou os objetivos e as atividades que deveria adquirir com o estágio, nomeadamente, o contacto com os documentos estruturantes da Bluepharma, do controlo de qualidade e da legislação específica aplicada ao ramo da atividade; apreensão de conceitos de boas práticas de fabrico (GMP); higiene e saúde ocupacional; calibração, verificação, funcionamento e limpeza dos equipamentos; preparação de reagentes/mistura de excipientes, verificação diária das balanças e pesagem de substâncias; efetuar ensaio de desagregação em comprimidos e cápsulas de acordo com a PhEur e a USP; determinação do teor em água pelo método de Karl-Fisher e a quantificação por UV/visível. Assim, o planeamento dos objetivos e das atividades serviu como fio condutor para o estágio curricular.

Aprimoramento de alguns métodos laboratoriais

O controlo de qualidade das formas farmacêuticas é conseguido através da realização de um conjunto de análises físico-químicas as quais tive oportunidade de executar, inicialmente sob supervisão e após algumas semanas individualmente. A **determinação do teor em água** (humidade) pelo método de Karl-Fischer é um exemplo disso. Este método consiste na titulação de uma amostra, normalmente diluída em metanol, com o reagente Karl-Fischer. O reagente Karl-Fischer é uma mistura que contém iodo, dióxido de enxofre e piridina ^[3]. Do ponto de vista químico, o dióxido de enxofre (SO₂) é oxidado pelo iodo (I₂) na presença de água num meio de metanol (CH₃OH) e piridina (C₅H₅N).



Assim, quando toda a água adsorvida pela amostra for consumida na reação, o iodo livre irá permanecer em solução ocorrendo uma diferença de potencial entre os elétrodos de platina o que permite, por sua vez, detetar o ponto final da titulação. Um outro método com o qual me familiarizei foi a **desagregação**, que consiste em determinar se os comprimidos se desintegram no tempo pré-estabelecido. O meio de desagregação, normalmente, é a água purificada e o ensaio deve ser feito a 37±2°C, no entanto, no caso de comprimidos orodispersíveis a temperatura deve ser mais baixa, entre 15-25°C. Para além disso, também efetuei a **divisibilidade** de alguns produtos semi-acabados, a qual consiste em dividir 30 comprimidos pela ranhura e pesar uma das metades, sendo a outra metade desperdiçada. Os resultados obtidos são introduzidos numa folha de cálculo a fim de se verificar se está ou não dentro da especificação. A **uniformidade de dose unitária** (UDU) foi o método que mais vezes executei. Este método permite avaliar a quantidade de componente ativo em unidades individuais assegurando a administração da dose correta de medicamento. Pode ser quantificado por espectroscopia UV/visível ou por HPLC dependendo da composição do medicamento que está a ser analisado. Realizei individualmente UDUs quantificadas por espectroscopia UV/visível, uma vez que o espectrofotómetro é um equipamento com o qual estou bastante à vontade pela sua repetida utilização nas aulas laboratoriais, o mesmo não posso dizer do HPLC que exige um conhecimento mais detalhado. As informações relativas à realização dos ensaios bem como

os requisitos diferem de medicamento para medicamento, sendo fundamental ter o procedimento presente durante realização do método.

Assim a realização repetida destas tarefas permitiu-me aperfeiçoar alguns métodos laboratoriais, designadamente, determinação do teor em água, desagregação, divisibilidade, uniformidade de dose unitária e ganhar alguma destreza na realização das mesmas.

Bluefun

No âmbito das comemorações do 15º aniversário a Bluepharma juntou todos os colaboradores em Montebelo Agueira Resort, em Mortágua, para uma iniciativa de Verão designada Bluefun (ver Anexo I). O evento consistiu na realização de diversas atividades de *team building*, criação de um logótipo humano e num *sunset party* ^[4]. As equipas foram feitas de forma aleatória o que fomentou o contacto com pessoas de outros departamentos bem como a partilha de visões comuns sobre a indústria. Cada equipa tinha um mapa com indicação dos locais onde se realizavam as atividades (jogo da batata, caça bolas, teia de aranha, entre outros) e enunciados com questões. Acho que esta iniciativa foi bastante importante na medida em que permitiu trabalhar em equipa de forma descontraída e criar laços. Em suma, estas atividades são cruciais uma vez que o sucesso de uma indústria está patente não só na qualidade dos seus produtos, mas também nas pessoas que trabalham diariamente para a sua evolução.

Acolhimento

Quando cheguei à Bluepharma fui muito bem recebida pelos Recursos Humanos. A Dr.ª Cláudia Maria Gama, diretora do Controlo de Qualidade e minha orientadora, apresentou-me aos colaboradores do Controlo de Qualidade e do Desenvolvimento Analítico e Galénico. Fez-me uma breve visita pelo laboratório de CQ explicando como está organizado, onde se encontram os reagentes, materiais de proteção individual, material de laboratório, equipamentos e amostras. Falou também das políticas, processos e objetivos de trabalho. O que contribuiu para me sentir mais à vontade facilitando, assim, a integração.

Autonomia

O facto de me terem dado alguma autonomia na realização de certas tarefas, nomeadamente, determinação do teor em água, desagregação, divisibilidade, uniformidade de massa, uniformidade de dose unitária quantificada por espectroscopia UV/visível, preparação de fases móveis, solventes e tampão, contribuiu para que encarasse os problemas e os tentasse solucionar, estimulando, assim, o espírito crítico e a aprendizagem.

Sistema de Controlo de Acesso

A Bluepharma tem implementado um sistema de controlo de acesso, assim, para entrar nas instalações é necessário passar o cartão identificativo. Cada colaborador tem acesso ao setor no qual esta inserido e a setores que estejam interligados ou nos quais seja necessário utilizar um determinado equipamento. Assim, o meu cartão só me permitia entrar no Controlo de Qualidade, Desenvolvimento Analítico e Galénico e nos Ensaios de Dissolução. A restrição do acesso é fundamental na medida em que garante um ambiente tranquilo e seguro bem como a integridade de dados e informação dita confidencial.

Bom ambiente de trabalho

A Bluepharma oferece instalações físicas e condições (iluminação, temperatura, etc.) adequadas ao desenvolvimento das tarefas. A inexistência de conflitos, espírito de entreatajuda e cooperação também contribuíram para as condições ergonómicas e para uma aprendizagem favorável. Quando nos sentimos confortáveis no ambiente em que estamos inseridos a disseminação do conhecimento torna-se mais célere e a criação de laços com as pessoas ao nosso redor é facilitada.

II. PONTOS FRACOS

Dificuldades no manuseamento do HPLC

O HPLC (do inglês *High Performance Liquid Chromatography*) consiste na separação de espécies químicas presentes numa amostra. A separação resulta da interação seletiva entre as moléculas da amostra e as duas fases, fase estacionária e fase móvel. A fase estacionária é constituída por partículas sólidas empacotadas numa coluna cromatográfica a qual é atravessada pela fase móvel. Posteriormente, os compostos são identificados por um detetor que se encontra à saída da coluna. A finalidade do detetor é identificar e representar na forma de um gráfico os compostos que percorreram a fase estacionária. Os conceitos base do processo de HPLC foram ministrados na faculdade, no entanto, deparei-me com algumas dificuldades na manipulação do *software*, visto que difere de acordo com o modelo (*Waters* ou *Shimadzu*), e também na escolha dos componentes do sistema cromatográfico, nomeadamente, detetor, colunas e fases móveis. Ao longo do estágio tive a possibilidade de acompanhar a utilização do HPLC para a determinação do conteúdo e das impurezas do produto semi-acabado.

III. OPORTUNIDADES

Forte componente prático-laboratorial

A forte componente prático-laboratorial desenvolvida ao longo do percurso académico, para além de me permitir consolidar os conhecimentos teóricos contribuiu fortemente para adquirir alguma agilidade no manuseamento dos materiais de laboratório, preparação de soluções, aferição de volumes bem como realização de diluições. As competências adquiridas nas aulas práticas foram uma mais-valia para o estágio na Bluepharma na medida em que me permitiram transmitir confiança às pessoas que acompanhava dando-me a oportunidade de realizar certas tarefas autonomamente com o devido rigor e lepeidez.

Formações internas

Ao longo do estágio curricular tive a possibilidade de assistir a várias sessões de formação interna promovidas pela Bluepharma. As formações iniciais tiveram um intuito de acolhimento e enquadramento da política, abordou-se a evolução histórica da Bluepharma, a política de Recursos Humanos bem como o sistema de gestão integrado (SGI). O SGI consiste na melhoria contínua e engloba a qualidade, ambiente, segurança e saúde no trabalho (SST) e ainda a investigação, desenvolvimento e inovação (IDI). Também tive uma formação sobre farmacovigilância, uma vez que é uma área transversal ao ciclo do medicamento. Para além disso, foi-me explicado como funciona a rede interna, o *Outlook*, *Cisco Jabber* e o *Helpdesk*. Assisti ainda a formações intituladas: “Boas Práticas de Pesagem”, “Validação Analítica” e “*Handling of Outliers, OOT and OOs*”.

As formações internas são fulcrais, visto que nos permitem adquirir conhecimentos atualizados e desenvolver as nossas competências contribuindo para uma maior eficácia na execução das atividades e maior produtividade.

Adaptabilidade

O facto de ter realizado vários estágios ao longo do percurso académico permitiu-me encarar situações diferentes. No entanto, o estágio curricular em Indústria Farmacêutica foi um novo desafio, no qual aprendi a lidar com pressão e prazos definidos. Foi-me possível realizar novas técnicas e estar perante novas exigências profissionais.

Acompanhamento de pessoas distintas

O facto de acompanhar pessoas distintas foi bastante vantajoso, uma vez que tive a oportunidade de me envolver em diferentes atividades desenvolvidas no dia-a-dia e ter uma visão mais ampla e diversificada do que se faz no Controlo de Qualidade tornando, assim, o estágio mais enriquecedor e completo.

IV. AMEAÇAS

Alteração das normas e legislação dos países para os quais exporta

Com a globalização deixou de haver a barreira para a importação/exportação de medicamentos diversificando-se, assim, as opções de aquisição dos consumidores. A Bluepharma apresenta uma estratégia de Investigação e Desenvolvimento a qual permite englobar mercados em mais de 40 territórios por todo mundo ^[4], portanto a alteração das normas e legislação dos países para os quais exporta poderá ter graves implicações para a economia da indústria e consequentemente, para nós futuros farmacêuticos que estamos a enveredar para o mercado de trabalho.

CONCLUSÃO

Foi um enorme privilégio realizar estágio curricular na Bluepharma, visto ser, uma indústria de grande notoriedade com elevado nível de exigência no que diz respeito aos fornecedores que recorre e ao controlo de qualidade realizado no laboratório físico-químico bem como microbiológico. Este aspeto incutiu um maior rigor e cuidado na realização das minhas tarefas indo de encontro as Boas Práticas de Fabrico e normas internas.

O controlo de qualidade é um processo de extrema importância, visto que a libertação de lotes de medicamentos que não cumpram os requisitos, especificações legais e de qualidade poderá ter graves implicações na saúde da população bem como na própria indústria. O estágio curricular no Controlo de Qualidade possibilitou a aprendizagem e o aprimoramento de métodos de controlo de qualidade realizados na rotina de forma a garantir a qualidade, eficácia da terapêutica e segurança dos medicamentos comercializados, promoveu também o desenvolvimento de capacidades de trabalho em equipa e entreaduda através da procura de soluções ou hipóteses para as dificuldades que iam surgindo. Contribuiu ainda para avigorar os conhecimentos e desenvolver competências pessoais bem como profissionais.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

[1] BLUEPHARMA – **Production**. [Acedido a 1 de setembro de 2016]. Disponível na Internet:

<https://www.bluepharma.pt/manufacturing/production.php>

[2] BLUEPHARMA – **News**. [Acedido a 1 de setembro de 2016]. Disponível na Internet:

<https://www.bluepharma.pt/news.php>

[3] BLOGUE ENGINHARIA QUÍMICA – **Sobre a titulação Karl Fischer para medição do teor de água em solventes e outros produtos**. [Acedido a 2 de setembro de 2016].

Disponível na Internet:

<http://engenharia-quimica.blogspot.pt/2012/07/sobre-titulacao-karl-fischer-para.html>

[4] BLUEPHARMA – **News**. [Acedido a 1 de setembro de 2016]. Disponível na Internet:

<https://www.bluepharma.pt/news.php?id=72>