

Patrícia Raquel Ribeiro Pereirinha

# Relatório de Estágio em Indústria Farmacêutica

Relatório de estágio realizado no âmbito do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientado pela Dra. Verónica Oliveira e apresentado à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Julho 2014



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eu, Patrícia Raquel Ribeiro Pereirinha, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2009009850, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Relatório de Estágio apresentado à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade Estágio Curricular.

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

Coimbra, 18 de julho de 2014

---

(Patrícia Pereirinha)

## **Agradecimentos...**

*É com sincera gratidão que deixo aqui um especial agradecimento:*

*Aos meus pais por todo o incondicional apoio prestado e pelo seu constante envolvimento na minha vida académica e pessoal;*

*À minha irmã, por ter estado presente nos momentos mais importantes, com toda a sua ajuda e companheirismo;*

*À Dr<sup>a</sup>.Verónica Oliveira por me ter recebido e proporcionado toda a liberdade, disponibilidade e ajuda durante o estágio;*

*À restante equipa dos Laboratórios Basi pelo modo como me recebeu e pela sua disponibilidade no esclarecimento de dúvidas;*

*À Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra e aos seus professores pelos conhecimentos transmitidos e aprendizagens proporcionadas.*

## LISTA DE ABREVIATURAS

**AIM** - Autorização de Introdução no Mercado

**BPF** - Boas Práticas de Fabrico

**CMC** - Chemistry Manufacture Control

**CROs** - Contract Research Organizations

**DAR** - Departamento de Assuntos Regulamentares

**DCQ** - Departamento de Controlo da Qualidade

**DDG** - Departamento de Desenvolvimento Galénico

**DGQ** - Departamento de Garantia da Qualidade

**DP** - Departamento de Produção

**DT** - Diretor Técnico

**ICH** - *International Conference on Harmonisation*

**PGQ** - Protocolos Gerais da Qualidade

**RGQ** - Responsável pela Gestão da Qualidade

**SGQ** - Sistema de Gestão da Qualidade

**VMP** - Plano *Master* de Validação

## ÍNDICE

1.	Introdução.....	2
2.	Apresentação dos Laboratórios Basi .....	3
3.	Princípios que Suportam a Atividade .....	4
3.1.	Norma ISO 9001:2008.....	4
3.2.	Sistema de Gestão da Qualidade .....	5
3.2.1.	Documentação do Sistema de Gestão da Qualidade .....	6
3.2.2.	Manual da Qualidade.....	7
3.2.3.	Responsabilidade da Gestão .....	7
3.2.4.	Política de Qualidade .....	8
3.2.5.	Ciclo PDCA (Plan Do Check Act) .....	8
3.2.6.	Gestão dos Recursos.....	8
3.2.7.	Comunicação Interna.....	8
3.2.8.	Gestão da Revisão .....	9
4.	Departamento de Produção .....	9
5.	Departamento de Assuntos Regulamentares.....	10
6.	Departamento de Garantia da Qualidade.....	10
7.	Departamento de Controlo da Qualidade .....	11
7.1.	Especificações: Protocolos Analíticos e Critérios de Aceitação .....	11
8.	Departamento de Desenvolvimento Galênico .....	13
8.1.	Desenvolvimento Farmacêutico e Elaboração da Documentação .....	14
9.	Análise SWOT .....	20
10.	Conclusão.....	22
11.	Referências Bibliográficas.....	23

## **I. INTRODUÇÃO**

O estágio curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, representa um dos primeiros contatos com o mercado de trabalho, bem como simboliza a última etapa para a conclusão da formação académica. Esta experiência para além de permitir o contato com a realidade, consiste num período de aprendizagem intensiva no qual é necessário a aplicação de muitos dos conhecimentos adquiridos ao longo do percurso académico.

Após muito ponderar, decidi repartir o meu estágio curricular por duas áreas diferentes. Para além do estágio obrigatório em Farmácia Comunitária, optei por realizar dois meses de estágio em Indústria Farmacêutica, nomeadamente nos Laboratórios Basi.

O plano de unidades curriculares do curso, oferece-nos uma formação bastante completa e multivalente, com uma vasta aplicação na Indústria Farmacêutica. Desta forma aquando a frequência destas unidades curriculares, as expectativas e o interesse por esta área foram surgindo.

Dada a vontade de contactar com esta realidade por mim desconhecida, juntamente com a recente oportunidade de realizar estágio nesta área, tornou-se inevitável a opção de realizar um estágio curricular em Indústria Farmacêutica como parte integrante da minha formação.

Durante o meu estágio passei essencialmente pelo Departamento de Controlo de Qualidade e pelo Departamento de Desenvolvimento Galénico, tendo sido possível criar uma noção realista de qual o papel do farmacêutico na Indústria Farmacêutica.

O estágio curricular decorreu entre 5 de maio até 26 de julho de 2014, sob a orientação da Dr.<sup>a</sup> Verónica Oliveira.

Concluindo, o presente relatório explana um resumo dos principais conhecimentos adquiridos, uma breve descrição das atividades que tive oportunidade de presenciar, bem como uma análise da relevância deste estágio para a minha formação profissional e pessoal.

## **2. APRESENTAÇÃO DOS LABORATÓRIOS BASI**

O Laboratório Basi é uma empresa portuguesa detida por capitais privados fundada em 1956, que se dedica ao desenvolvimento, fabrico e comercialização de medicamentos humanos e outros produtos farmacêuticos.

Em 2007 ocorreu uma reorientação estratégica com a sua integração num grupo farmacêutico, o que levou a um forte crescimento. Desta forma, procedeu-se à construção do Laboratório de Controlo da Qualidade e de uma nova unidade fabril de excelência, definindo os Laboratórios Basi como um *player* industrial de referência na área da indústria farmacêutica.

Os Laboratórios Basi possuem um portefólio alargado desde produtos éticos, medicamentos não sujeitos a receita médica, dermocosmética, biocidas, suplementos alimentares, bem como uma grande abrangência nas várias áreas terapêuticas.

Os Laboratórios Basi possuem os seguintes departamentos:

- Departamento de Produção (DP);
- Departamento de Controlo da Qualidade (DCQ);
- Departamento de Garantia da Qualidade (DGQ);
- Departamento de Assuntos Regulamentares (DAR);
- Departamento de Desenvolvimento Galénico (DDG).

Toda a estruturação da fábrica foi elaborada de forma a evitar a contaminação cruzada, tendo por base o fluxo lógico das diferentes atividades que decorrem no seu interior. Com esta ideia presente, podemos distinguir duas principais áreas de trabalho: a área do Controlo de Qualidade onde se encontra inserido o Departamento de Controlo da Qualidade e respetivos laboratórios, o Departamento de Desenvolvimento Galénico, o Departamento de Assuntos Regulamentares, o Departamento da Garantia da Qualidade bem como várias áreas técnicas e administrativas.

A segunda área corresponde à área de produção onde se encontram as diversas salas de pesagem, de amostragem, linhas de produção, linhas de embalagem e diversas áreas técnicas.

O controlo do acesso entre estas duas áreas pelos vários colaboradores é feito por um sistema SAS, que se encontra instalado no corredor entre ambas as zonas. Para além deste sistema, as diferentes zonas também possuem acesso restrito de acordo com o tipo de colaborador em questão. O acesso à produção é permitido a colaboradores da produção, chefes de departamento, chefias e colaboradores da manutenção. Por outro lado o acesso dos

colaboradores do controlo da qualidade à produção apenas é permitido a colaboradores que realizam tarefas específicas, como exemplo, a amostragem. Na situação inversa, apenas é permitido o fluxo a colaboradores que transportem amostras até ao controlo da qualidade.

Tanto a secção de controlo da qualidade como a de produção, possuem vestiários distintos. Em cada vestiário existe uma área suja e uma área limpa. Na área limpa cada colaborador possui um cacifo para a roupa limpa, sendo que na área suja possui um cacifo para a roupa suja. A separar estas duas zonas encontra-se um banco de inox, que faz a separação entre o calçado sujo e o limpo.

O vestuário utilizado nos Laboratórios Basi é constituído por uma bata, calças, T-shirt e sapatos de proteção. A cor da bata permite uma rápida identificação da área do colaborador devido á sua cor. Por exemplo, os colaboradores do controlo da qualidade, embalagem e gabinete administrativo utilizam batas brancas, colaboradores para a manutenção da fábrica, vestuário azul-escuro com tira vermelha enquanto colaboradores afetos ao armazém, vestuário verde-escuro. Estes são apenas alguns exemplos dos diferentes tipos de vestuário.

Exterior à fábrica existe uma cantina, sala de convívio, gabinete médico e sala de descanso.

### **3. PRINCÍPIOS QUE SUPORTAM A ATIVIDADE**

Nenhuma operação pode ser deixada ao acaso, sendo que todas as operações de fabrico, onde se inclui a análise da qualidade das matérias-primas e dos produtos, devem estar claramente definidas em documentos próprios, e as operações realizadas têm de ser registadas em documentos de registo definidos para este efeito.

Ao conjunto de toda a documentação, dá-se o nome de Sistema de Gestão da Qualidade (SGQ), que define a forma como o laboratório está organizado para que sejam cumpridas as Boas Práticas Farmacêuticas.

#### **3.1. NORMA ISO 9001:2008**

A norma ISO 9001:2008, representa a norma destinada à certificação do Sistema de Gestão da Qualidade das empresas que querem demonstrar aos seus clientes que os seus meios e métodos organizacionais lhes permitem proporcionar confiança de que os seus produtos ou os seus serviços são produzidos ou fornecidos de forma a cumprir as exigências.



A confiança que a ISO 9001:2008 proporciona, está dirigida à conformidade com os requisitos, sendo os seus principais objetivos uma abordagem por processos, orientação para o cliente, análise, medição e melhoria contínua.

Esta norma especifica os requisitos para um Sistema de Gestão da Qualidade em que uma organização necessita demonstrar a sua aptidão, para que de uma forma consistente ofereça um produto que vá ao encontro das especificações, visando aumentar a satisfação do cliente através da aplicação eficaz do sistema. A norma abrange requisitos contratuais explícitos, implícitos dos clientes, legais e regulamentares, normativos, paramétricos e de Boas Práticas.

### **3.2. SISTEMA DE GESTÃO DA QUALIDADE**

O Sistema de Gestão da Qualidade consiste numa forma de gestão transversal a todos os setores, servindo de base estrutural à construção do sistema documental, para que seja possível dirigir e controlar uma organização no que respeita à qualidade.

Deve ser realizada uma abordagem sistemática de todas as atividades que possam afetar a qualidade desde a conceção ao fabrico, desde o estudo de mercado até a assistência pós-venda, privilegiando as atividades de prevenção em vez de confiar apenas na inspeção, fornecendo uma evidência objetiva de que a qualidade foi alcançada.

A implementação de um SGQ eficiente é importante dado que orienta a organização de forma a satisfazer os clientes, o acionista, o meio envolvente, os colaboradores, dando orientações na mobilização dos recursos humanos, bem como a dominar os recursos materiais e permitindo cumprir os requisitos legais.

O objetivo do SGQ nos Laboratórios Basi visa a implementação de um conjunto de documentação, cuja sistematização se destina à obtenção da qualidade exigida. Neste tipo de sistema atua-se sobre o processo de produção para evitar os defeitos e não sobre o produto. O controlo do princípio ativo é realizado através do controlo de qualidade, através da inspeção de todos os lotes produzidos, segundo um plano de amostragem bem definido.

Todos os elementos envolvidos de forma direta ou indireta são relevantes, contudo existem elementos chave, como a administração, direção técnica, responsável da garantia de qualidade, responsável da produção, e responsável pelo controlo da qualidade. A organização deve estabelecer, documentar, implementar e manter um Sistema de Gestão da Qualidade e melhorar continuamente a sua eficácia.

As principais vantagens de implementação do Sistema de Gestão da Qualidade são:

- Melhor sistematização interna;
- Maior disciplina de processos;
- Maior confiança para os clientes;
- Maior confiança para a gestão;
- Maior confiança para os colaboradores;
- Maior transparência para a tomada de decisões;
- Menores variações do produto;
- Redução dos custos com falhas e reclamações;
- Melhor diálogo com clientes e fornecedores;
- Maior credibilidade externa;
- Acesso a novos mercados.

Caso o planeamento do Sistema de Gestão da Qualidade não seja cumprido, existem alguns custos associados nomeadamente repetições desnecessárias, perdas de tempo/horas de trabalho, atraso de outras atividades, reclamações dos clientes, devolução de produto, má imagem, insatisfação do cliente e riscos para a saúde pública.

Algumas desvantagens podem ser apontadas ao Sistema de Gestão da Qualidade nomeadamente, considerá-lo um fim e não um meio de obter a satisfação do cliente, provocar uma excessiva burocratização por exagero de detalhes e criar um sistema rígido, incompatível com a flexibilidade que um serviço exige.

### **3.2.1. Documentação do Sistema de Gestão da Qualidade**

A documentação do sistema da qualidade compreende rigorosamente aqueles documentos que definem a política, a estrutura de autoridade, responsabilidade e os procedimentos para cada um dos requisitos do sistema. A gestão documental engloba vários níveis de documentação descritos de seguida:

Nível I: Documentação cuja elaboração e vigor não depende diretamente do SGQ, como legislação, *guidelines*, normas, farmacopeias, certificados de autorização de introdução no mercado (AIM), certificados de BPF, autorizações de fabrico. O seu impacto legal é gerido pela garantia da qualidade no caso da documentação do âmbito regulamentar (AIM), controlo da legislação, regulamentos, e normas aplicáveis à atividade. A gestão é feita pelo DAR, que comunica todas as alterações detetadas ao responsável da garantia da qualidade (RGQ), administração e direção técnica.

Nível 2: Documentos gerais do sistema, que caracterizam numa perspetiva geral o SGQ, definindo a sua estrutura e princípios base. Nestes incluem-se os Procedimentos Gerais da Qualidade (PGQ), mas também o Manual de Instalação Fabril, Plano *Master* de Validação (VMP), Manual da Qualidade e o Manual de Acolhimento.

Nível 3: Documentos operacionais que descrevem atividades específicas, exemplo dos procedimentos técnicos, especificações e protocolos.

Nível 4: Todos os registos que evidenciam o cumprimento dos documentos referenciados nos níveis superiores. Podem constituir modelos, listagens, planos preenchidos, certificados de análise, relatórios. Podem encontrar-se em papel ou formato eletrónico validado.

### **3.2.2. Manual da Qualidade**

O SGQ é transversal aos restantes elementos do sistema, servindo de base estrutural à construção do sistema documental. O Manual da Qualidade deve conter uma descrição do SGQ, onde deve ser referida a política de qualidade, o âmbito do sistema de qualidade farmacêutico, a identificação dos processos inerentes ao SGQ, procedimentos documentados ou referência aos documentos e às descrições da interação entre os processos do SGQ e a gestão das responsabilidades dentro do mesmo. Resumidamente deve descrever de que forma são cumpridos pelo SGQ os requisitos expressos nas referências aplicáveis.<sup>1</sup>

### **3.2.3. Responsabilidade da Gestão**

Um líder é essencial para estabelecer e manter o compromisso de toda a empresa com a qualidade e para o sucesso do desempenho do sistema de qualidade farmacêutica.

O comprometimento da gestão de topo deve ser visível no desenvolvimento e melhoria do SGQ ao comunicar a importância de se cumprir os requisitos, estabelecer a política de qualidade, os objetivos da qualidade, conduzir revisões pela gestão e assegurar a disponibilidade de recursos. A gestão de topo deve assegurar que os requisitos do cliente são determinados e que se foi ao seu encontro, tendo em vista aumentar a satisfação do cliente.

Estes objetivos podem ser atingidos através de planos que garantam o agendamento e controlo de elementos essenciais ao sistema, como a adequada disponibilização dos recursos e ações de monitorização e melhoria contínua. Como exemplo dos planos referidos, podemos enumerar o plano anual de formação, plano de manutenção de equipamentos e instalações, plano anual de auditorias, plano de ações corretivas e preventivas.<sup>1</sup>

#### **3.2.4. Política de Qualidade**

Representa as ambições da organização, incluindo a metodologia para a sua concretização baseando-se no SGQ. Compete à gestão assegurar que a política de qualidade é apropriada ao propósito da organização. Inclui um comprometimento para satisfazer os requisitos de melhorar continuamente a eficácia do sistema de gestão da qualidade. Deve proporcionar um enquadramento para o estabelecimento e a revisão da qualidade, sendo revista para se manter apropriada.

Consiste num documento central a toda a organização, que deve ser divulgado e interiorizado por todos os colaboradores, refletindo-se nas ações, decisões e comportamento da organização.<sup>1</sup>

#### **3.2.5. Ciclo PDCA (Plan Do Check Act)**

Consiste na descrição da forma como as mudanças devem ser implementadas numa organização. Inclui os passos do planeamento e implementação de uma mudança, bem como a verificação da sua eficácia, agindo por forma a ajustar, corrigir ou efetuar uma melhoria adicional com base na verificação.

A primeira fase consiste em planear: estabelecer os objetivos e os processos necessários para apresentar resultados de acordo com os requisitos do cliente e as políticas da empresa; executar: implementar processos; verificar: monitorizar e medir processos e produtos em comparação com políticas, objetivos e requisitos para o produto e reportar os resultados; atuar: empreender ações para melhorar continuamente o desempenho dos processos.

#### **3.2.6. Gestão dos Recursos**

Uma boa gestão deve providenciar os recursos adequados (humanos, financeiros, materiais, facilidades e equipamentos), para que seja possível implementar e manter o sistema de qualidade e fomentar a melhoria contínua. Esta gestão deve também assegurar que são adequadamente aplicados a um específico produto ou processo.<sup>1</sup>

#### **3.2.7. Comunicação Interna**

A metodologia estabelecida para uma comunicação eficaz, deve garantir que os processos de comunicação são apropriados e implementados dentro da organização. Estes devem assegurar o correto fluxo de informação dentro dos vários níveis da organização, bem como garantir a adequada progressão de questões relacionadas com a qualidade de um produto ou com a qualidade do sistema de qualidade farmacêutico.<sup>1</sup>

### **3.2.8. Gestão da Revisão**

Consiste na medição do desempenho do sistema e constante suporte por procedimentos de tratamento de desvios e gestão de ações corretivas e preventivas, auditorias internas ou a execuções de inspeções, são fontes de dados sobre o desempenho do sistema.

A gestão de topo deve, em intervalos planeados, rever o sistema de gestão da qualidade da organização para assegurar que se mantém adequado, apropriado e eficaz. Esta revisão deve incluir uma avaliação das oportunidades de melhoria e as necessidades de alterações ao Sistema de Gestão da Qualidade, incluindo a política de qualidade e os objetivos da mesma.

Para se iniciar uma revisão, deve-se ter em posse informação sobre o resultado de auditorias, *feedback* do cliente, desempenho do processo e conformidade do produto, estado das ações preventivas e corretivas, o seguimento das ações que resultaram de revisões anteriores, alterações que possam afetar o sistema de gestão da qualidade, bem como recomendações para melhoria.<sup>1</sup>

Após esta avaliação criteriosa devem ser tomadas decisões para uma melhoria da eficácia do SGQ, dos seus processos, do produto que o cliente deseja e determinação dos recursos necessários a implementar.

## **4. DEPARTAMENTO DE PRODUÇÃO**

Os Laboratórios Basi desenvolvem e produzem variadas fórmulas, através de uma otimização dos meios tecnológicos disponíveis.

As formas farmacêuticas desenvolvidas e produzidas correspondem a formas farmacêuticas líquidas e semi-sólidas (orais e tópicas), exemplo de soluções e suspensões orais, xaropes e produtos para aplicação cutânea e fórmulas semissólidas, tais como géis, cremes, pomadas e supositórios.

Para além destas formulações, os Laboratórios Basi dispõem de linhas de fabrico autónomas e integrais, que fazem o acondicionamento secundário de outras formas farmacêuticas.

A área de produção dos Laboratórios BASI contempla uma área de produção de líquidos orais em frascos de vidro e plástico e uma área distinta destinada à produção de pastosos que se divide na produção de cremes, pomadas e supositórios.

## **5. DEPARTAMENTO DE ASSUNTOS REGULAMENTARES**

Os colaboradores do Departamento de Assuntos Regulamentares acompanham o processo desde a fase de Investigação e Desenvolvimento, garantindo o desenvolvimento de forma célebre, cobrindo todo o ciclo de vida, desde o pedido inicial à posterior manutenção. Desta forma as principais tarefas realizadas, consistem em:

- Resolver questões para aprovação regulamentar;
- Estratégia de aprovação regulamentar mais eficaz para cada processo;
- Compilação de *dossiers* e documentação de registo atualizados;
- Planeamento e gestão de procedimentos de registo nacionais e europeus;
- Responder a pedidos de elementos e relatórios de avaliação das agências reguladoras;
- Compilação da informação no *Chemistry Manufacture Control* (CMC) para a preparação das alterações;
- Planeamento e organização dos estudos de bioequivalência em colaboração com *Contract Research Organisations* (CROs).

## **6. DEPARTAMENTO DE GARANTIA DA QUALIDADE**

Este departamento dedica-se a assegurar que diariamente as operações de produção e controlo da qualidade se encontram especificadas por escrito através de procedimentos operacionais padrão, devidamente aprovados. Além disso, promove o desenvolvimento de programas de validação de processos, validação de limpeza, calibração e qualificação dos equipamentos e instrumentos juntamente com outros setores, participando na qualificação e certificação de fornecedores e equipamentos, bem como responde pelos sistemas de desvios da qualidade, auditorias internas e externas, controlo de mudanças e reclamações do cliente entre outros.

### **Comentário:**

*Para uma melhor integração e conhecimento da empresa e do trabalho desenvolvido, tive a oportunidade de ler alguns documentos oficiais, tais como o Manual de Acolhimento, o Manual da Qualidade, o ficheiro Master File bem como alguns dos Procedimentos Gerais da Qualidade. Estas leituras elucidaram-me sobre a metodologia seguida nas diversas situações suscetíveis de alterar a qualidade pretendida do produto.*

## **7. DEPARTAMENTO DE CONTROLO DA QUALIDADE**

Este departamento dedica-se à realização e controlo de um grande endosso de análises que se destinam à aprovação e libertação de lotes de produtos para venda e comercialização, execução de estudos de estabilidade para atribuição de prazos de validade e condições de conservação bem como elaboração de documentação técnico-científica associada. Este departamento também colabora no desenvolvimento de métodos analíticos e de validação, estudos de estabilidade de acordo com as normas da ICH (*International Conference on Harmonisation*). Também está incluído nas funções, a aprovação ou rejeição de matérias-primas, produtos semi-acabados, produto acabado e materiais de embalagem. Deve-se garantir que estes ensaios são realizados segundo métodos validados, mantendo sempre o registo das análises realizadas.

Esta seção está dotada de todos os recursos necessários para realizar qualquer tipo de análise, a qualquer tipo de produto, material ou forma farmacêutica, permitindo assim a execução diária de análises físico-químicas e microbiológicas a produtos médicos, exemplo de medicamentos e outros relacionados, como matérias-primas, materiais de acondicionamento, produtos intermédios e produto final.

O laboratório de microbiologia possui os recursos necessários para realizar ensaios em formas farmacêuticas estéreis e não estéreis, incluindo ensaios de esterilidade, ensaios de endotoxinas, contagem de microrganismos aeróbios viáveis totais, contagem de fungos e leveduras, pesquisa de microrganismos específicos bem como testes de eficácia de conservantes.

### **7.1. ESPECIFICAÇÕES: PROTOCOLOS ANALÍTICOS E CRITÉRIOS DE ACEITAÇÃO**

As especificações representam padrões de qualidade propostos e justificados pelo fabricante e aprovados pelas entidades reguladoras.

Quando se fala em especificações de um dado produto, fala-se da lista de testes, referências a procedimentos analíticos, bem como os respetivos critérios de aceitação, que podem ser limites numéricos, intervalos entre outros. Considerar o produto como conforme, significa que quando submetido aos vários testes analíticos, este foi ao encontro de todos os critérios de aceitação.

Os controlos (IPC), consistem em testes realizados durante o processo de produção, ao contrário da usual bateria de testes realizada posteriormente à produção, diretamente no produto acabado.

Este tipo de testes (IPC) são realizados com o intuito de ajustar os parâmetros durante a produção que podem influenciar as características do produto final. Em certos testes realizados durante o processo de fabrico, certas especificações são idênticas ou mais restritas do que comparativamente com as especificações necessárias a serem cumpridas para a libertação do lote, como é o exemplo do pH de uma solução, que pode ser suficiente para satisfazer as especificações. Contudo, esta aproximação deve ser validada, demonstrando que os resultados obtidos não se alteram durante o processo de fabrico, e são os desejados na fase final do produto.

A experiência acumulada durante o desenvolvimento de um novo produto deve servir de base para se estabelecer as respetivas especificações. Com base neste conhecimento é possível eliminar ou substituir os testes. Como exemplo, os testes de dissolução de formas farmacêuticas de libertação imediata, com constituintes altamente solúveis em água podem ser substituídos por testes de desintegração, se estes produtos tiverem demonstrado durante o desenvolvimento, rápidas condições de libertação do fármaco. De uma forma geral não é necessário testar o produto de acordo com as especificações improváveis para o tipo de produto em questão.

Pode-se considerar a existência de testes com diferentes graus de especificidade. Por exemplo, como testes geralmente aplicáveis a novos produtos temos a descrição, identificação, doseamento, impurezas. Relativamente aos testes específicos devemos ter sempre em consideração o produto em questão, devendo uma certa especificação ser incluída nas especificações do produto, quando esta interfere com a qualidade do produto final. No caso particular de formulações líquidas e/ou pós para reconstituição podemos ilustrar como testes específicos o teste da uniformidade de dosagem, pH, análise microbiológica, teor de conservantes, teor de antioxidantes, conteúdo de álcool, testes de dissolução, distribuição do tamanho de partícula, re-dispersão, propriedades reológicas, tempo de reconstituição e teor de água.<sup>2</sup>

### **Comentário:**

*O Departamento de Controlo da Qualidade foi o primeiro setor com que tive contato neste estágio. Inicialmente foi-me pedido para alterar a estrutura de protocolos analíticos inerentes a testes analíticos realizados no laboratório físico-químico e no laboratório de microbiologia. Cada protocolo correspondia a um medicamento comercializado pelos Laboratórios Basi, onde ao longo do mesmo se descreviam as várias especificações, inerentes aos vários parâmetros avaliados durante a produção (In Process Control) e no controlo do produto acabado, bem como as respetivas técnicas associadas.*



Desta forma, criei uma estrutura que julguei ser a mais indicada para expor claramente a informação. Propus este modelo o qual foi aceite. Seguidamente apliquei o mesmo modelo aos restantes protocolos, sendo que foi necessário traduzir de português para inglês uma grande maioria dos mesmos.

## **8. DEPARTAMENTO DE DESENVOLVIMENTO GALÊNICO**

O Departamento de Desenvolvimento Galénico é transversal a toda a indústria, dado que um novo princípio ativo apenas se transforma num medicamento seguro e disponível, quando a formulação mais adequada é estabelecida, garantindo a eficácia terapêutica desejada. São inúmeros os fatores que devem ser tidos em consideração bem como os desafios que vão surgindo num mercado cada vez mais exigente.

Desta forma o DDG permite o desenvolvimento do portefólio, adaptação às especificidades de cada mercado, desenvolvimento de novas formulações e produtos, desenvolvimento de técnicas para melhoria do processo de fabrico e para a transferência de tecnologias e *scale-up* produtivo.

Todo este processo deve ser metodologicamente planeado. Inicialmente deve-se começar por definir quais os produtos a serem desenvolvidos bem como a pesquisa de suporte, avaliando sempre os pontos críticos do desenvolvimento que possam culminar em não conformidades de forma a antever estratégias para os ultrapassar. É necessário considerar se a unidade industrial tem capacidade de produção, se tem todos os equipamentos necessários, selecionar cuidadosamente as matérias-primas e os respetivos fornecedores.

Seguidamente, após se alcançar um suporte bibliográfico consistente, inicia-se a preparação de diferentes formulações com variações quantitativas e qualitativas, baseadas na fórmula de referência, de forma avaliar-se a influência nas características do produto.

Logo que os resultados obtidos pelo controlo de qualidade sejam similares aos pretendidos, é realizado o *scale up* dos lotes de desenvolvimento para uma escala piloto, com o intuito de avaliar o impacto da mudança de escala ou de algumas alterações no processo de fabrico.

Não menos importante, durante este processo deve ser estudado qual a estratégia de registo mais adequada, para que no decorrer se prepare a documentação de suporte, também relativa aos ensaios toxicológicos, de bioequivalência e estabilidade predefinidos anteriormente no processo.

## 8.1. DESENVOLVIMENTO FARMACÊUTICO E ELABORAÇÃO DA DOCUMENTAÇÃO

O objetivo do desenvolvimento farmacêutico, consiste em produzir um produto com qualidade, para que ofereça a *performance* pretendida de acordo com a respetiva indicação terapêutica.

As alterações na formulação e processo de fabrico durante o desenvolvimento e posterior ciclo de vida do produto, devem ser encaradas como oportunidades de melhoria e aquisição de conhecimento. Da mesma forma, não se deve negligenciar os resultados inesperados obtidos. Por conseguinte, a informação e conhecimento adquiridos durante o desenvolvimento farmacêutico e produção, fornece a compreensão científica necessária para fundamentar as especificações e os controlos de fabrico.

O DDG também se dedica à preparação da documentação necessária para submissão às entidades regulamentares, pois este setor permite a apresentação de todo o conhecimento obtido durante o desenvolvimento do produto bem como a gestão dos riscos da qualidade associados ao desenvolvimento e processo de fabrico do produto em questão.

Toda esta informação inicialmente elaborada é submetida, podendo ser atualizada para suportar o novo conhecimento, que poderá surgir durante o ciclo de vida do produto. A secção 3.2.P.2 (Desenvolvimento Farmacêutico) do *Common Technical Document* (CTD) é elaborada com o intuito de fornecer vários dados, desde componentes, desenvolvimento da formulação, processo de fabrico, acondicionamento, critérios microbiológicos, compatibilidade aos revisores e inspetores entre outros.<sup>3</sup>

Contudo existem algumas dificuldades que evidenciam a necessidade de alteração dos processos regulamentares para que seja mais compreensível quais os procedimentos a seguir com o intuito de melhorar a qualidade dos produtos farmacêuticos.

Dado que o conceito da qualidade de um produto farmacêutico está em constante evolução, a *guideline* Q8 (R2) da ICH sobre Desenvolvimento Farmacêutico, fornece as orientações necessárias para a elaboração da secção 3.2 P. 2 do módulo 3 do *Common Technical Document* (CTD), como se irá explanar em seguida.<sup>3</sup>

A secção de Desenvolvimento Farmacêutico deve descrever o porque da dosagem e formulação propostas de acordo com a utilização pretendida. Deve conter toda a informação necessária para um melhor entendimento do processo de desenvolvimento e fabrico. Aspectos relevantes para a qualidade do produto, desde a substância ativa, excipientes, acondicionamento ou processo de fabrico, devem ser controlados e justificadas as estratégias utilizadas.

A conduta do desenvolvimento farmacêutico deve ser sempre consistente com o seu propósito, sendo importante referir que o que é relevante para a submissão e para a avaliação regulamentar, é o conhecimento obtido e não o volume de informação.<sup>3</sup>

- **Substância ativa**

No campo da substância ativa devem ser descritos as propriedades físico-químicas e biológicas que possam influenciar a *performance* ou a produção do produto, sendo que por vezes estas propriedades devem ser consideradas em conjunto.

Deve ser feito o estudo da compatibilidade entre a substância ativa e os excipientes, contudo quando o produto é constituído por duas ou mais substâncias ativas, deve ser estudado a compatibilidade entre estas.<sup>3</sup>

- **Excipientes**

A escolha de um determinado excipiente deve ser bem justificada, bem como a concentração utilizada e as características que possam influenciar a sua *performance* (ex: estabilidade, biodisponibilidade e processo de fabrico). Estão incluídos todos os excipientes utilizadas no processo de fabrico, independentemente de aparecerem no produto final ou não. Quando relevante a compatibilidade entre excipientes, também deve ser discutida.

Acessoriamente, deve ser evidenciado a capacidade dos excipientes manterem as suas propriedades e funcionalidades durante o prazo de validade.<sup>3</sup>

- **Desenvolvimento da Formulação**

Deve ser fornecido um resumo de todo o desenvolvimento da formulação, bem como a identificação das características fundamentais para a qualidade do mesmo, considerando o uso pretendido e a via de administração. Este resumo deve destacar toda a evolução da formulação, tendo em atenção a escolha dos componentes, o processo de fabrico, e se adequado, o conhecimento obtido com o desenvolvimento de produtos similares.

Deve-se descrever as várias formulações utilizadas nos ensaios de segurança e eficácia, e nos estudos relevantes na área da bioequivalência e biodisponibilidade. Qualquer alteração entre a formulação comercialmente proposta e as formulações utilizadas durante os lotes piloto e os primeiros lotes de estabilidade, devem ser claramente descritos para que de forma racional, se explique as alterações induzidas.

Nesta secção ainda, deve ser alvo de atenção os estudos *in vitro* e *in vivo* desenvolvidos que estabeleçam um elo de ligação entre as formulações clínicas e as propostas para comercialização.

Todos os esforços realizados para estabelecer uma correlação *in vitro/in vivo*, devem ser descritos. Como exemplo, uma boa correlação pode auxiliar na seleção do critério de aceitação para a ensaio de dissolução, podendo diminuir a necessidade futura de estudos de bioequivalência, devido a alterações no produto ou no processo de fabrico.<sup>3</sup>

- **Sobredosagens**

As sobredosagens com o intuito de compensar a degradação da substância ativa durante a produção, prazo de validade ou para o aumentar, é desencorajado. Contudo qualquer sobredosagem efetuada, quer apareça no produto final ou não, deve ser adequadamente justificada considerando os requisitos de segurança e eficácia do produto. A informação deve estar de acordo com a quantidade, a razão e a justificação para a quantidade utilizada.<sup>3</sup>

- **Propriedades Biológicas e Físico-Químicas**

As propriedades relevantes para a segurança do produto ou para a produção do mesmo devem ser assinaladas e adequadamente justificadas.<sup>3</sup>

- **Desenvolvimento do Processo de Fabrico**

Qualquer alteração na seleção, controlo ou melhoria do processo de fabrico descrito no ponto 3.2.P.3.3 deve ser explanado. É sempre importante considerar os aspetos críticos da formulação juntamente com as opções de produção disponíveis, de forma a explicar a escolha do método de fabrico utilizado, confirmando a adequação dos componentes tal como o equipamento escolhido.

Durante o desenvolvimento do processo de fabrico, deve estar associado uma intenção de melhoria constante, para que sejam facilmente identificados todos os parâmetros críticos que devem ser controlados.<sup>3</sup>

- **Acondicionamento**

A escolha racional do material de acondicionamento deve ser justificada, apresentando os fundamentos que demonstrem a sua adequação de acordo com o uso do produto e com a suscetibilidade para manter as características inalteradas durante o transporte e armazenamento.

Todas as razões de escolha dos materiais de acondicionamento primário devem ser explanadas, descrevendo os estudos realizados para comprovar a integridade e selagem do acondicionamento. Deve ser analisada se possível, a interação entre o medicamento e o acondicionamento.

Relativamente aos materiais utilizados no acondicionamento secundário, devem ser indicados quando necessário.

Caso o produto possua um dispositivo doseador, deve ser demonstrada a capacidade de este facultar uma dose reprodutível e correta, sempre que possível através da simulação da utilização do mesmo.<sup>3</sup>

- **Características Microbiológicas**

Na secção 3.2.P.2.5, devem ser discutidos os testes microbiológicos a serem realizados. A discussão deve incluir por exemplo:

- A justificação para a realização ou não, em produtos não estéreis;
- A seleção e eficácia dos sistemas de conservação utilizados, ou a eficácia de substâncias que são inerentemente antimicrobianas;
- Para produtos estéreis, explicar a relevância da integridade do sistema de acondicionamento como um fator importante na prevenção da contaminação antimicrobiana.

Usualmente testa-se o produto, a não ser que os seus componentes tenham sido testados antes do processo de fabrico, e este seja bem conhecido através de estudos de validação, indicando um baixo ou risco nulo de contaminação e proliferação microbiana. Os princípios discutidos podem tanto ser aplicados a excipientes como a substâncias ativas.

Os critérios de aceitação devem ser definidos para a contagem total de microrganismos aeróbios totais, fungos, leveduras e para a ausência de bactérias específicas (*Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Salmonella*, *Pseudomonas aeruginosa*). Devem ser realizados de acordo com procedimentos adequados, utilizando procedimentos farmacopeicos, sendo que a frequência da amostragem e *timing* durante o fabrico devem ser justificados através da informação obtida e pela experiência.

O tipo de teste realizado e o critério de aceitação, devem de ser definidos de acordo com a natureza da SA, método de produção e o fim a que se destina. Por exemplo, nas formas farmacêuticas orais sólidas é possível não se realizar testes microbiológicos, desde que seja devidamente justificado.<sup>3</sup>

- **Compatibilidade**

No caso de preparações extemporâneas, deve ser demonstrada a compatibilidade do produto com os diluentes de reconstituição. Esta informação deve abranger o prazo de validade na temperatura de armazenamento recomendada.<sup>3</sup>

Diariamente são produzidos vários lotes de desenvolvimento, na tentativa de aperfeiçoar as formulações em estudo.

Antes de se iniciar a produção, é necessário identificar quais os excipientes e princípios ativos utilizadas na formulação a ser produzida.

O *software* utilizado é bastante útil, visto que armazena toda a informação sobre os diversos tipos de produtos que são recebidos pelos Laboratórios Basi. Quando se pretende adquirir dado excipiente, recorre-se a este *software* para se identificar o lote, as quantidades disponíveis tendo em atenção se estão em quarentena (período para amostragem e validação das matérias primas).

É importante referir que a mesma matéria-prima pode ter categoria de excipiente ou de reagente, contudo no DDG apenas se podem utilizar matérias-primas com categoria de excipientes.

Os protocolos de fabrico são seguidos á risca de acordo com as instruções de preparação, como forma de garantir a qualidade do produto final. Por fim são acondicionados corretamente e devidamente rotulados, onde se destaca o nome do produto, o tipo de formulação, data de produção e lote.

Tive oportunidade de criar algumas fichas de desenvolvimento, documento criado sempre que se produz um lote de desenvolvimento. Aqui deve-se indicar o nome do produto, data de produção, identificação do lote de produção, listagem dos componentes, códigos de identificação, lotes e respetivas quantidades utilizadas. Juntamente com a criação da ficha de desenvolvimento, deve ser criado uma ficha no livro de registo.

Após a produção é necessário avaliar a qualidade e estabilidade do produto. Sendo assim é enviado uma amostra representativa para estudos de estabilidade e para o controlo de qualidade, sempre acompanhado de uma ficha de identificação que permite a rastreabilidade do lote.

Durante o meu estágio tive a oportunidade de observar o planeamento de um estudo de estabilidade. Para uma melhor compreensão a *guideline* QIA da ICH, é uma ferramenta útil no delineamento dos testes de estabilidade que devem ser realizados sob uma nova substância ativa ou produto para que sejam suficientes e esclarecedores para o processo de registo.<sup>4</sup>

O fundamento dos testes de estabilidade consiste em indicar de que forma a qualidade de uma substância ativa ou de um produto varia ao longo do tempo sob a influência de vários fatores ambientais, como a temperatura, humidade e exposição à luz, permitindo o estabelecimento de um período de reanálise para a substância ativa ou prazo de validade para o produto, bem como a estabelecimento das condições de acondicionamento mais adequadas.<sup>4</sup>

Realizei alguns testes a lotes de desenvolvimento, como a determinação do pH, avaliação das características organolépticas como o odor e sabor. A avaliação regular do aspeto é também importante para verificar a presença de precipitado ou se existem partículas em suspensão no caso de soluções.

Para uma correta avaliação do desenvolvimento de um produto, é importante ter um documento que descreva as várias alterações feitas na formulação e os respetivos lotes. Para tal, é criada uma ficha eletrónica onde se registam as várias composições qualitativas e quantitativas bem como os resultados obtidos no controlo de qualidade, permitindo um confronto direto dos resultados obtidos, sendo mais fácil identificar quais as alterações passíveis de provocar o impacto desejado.

### **Comentário:**

*Reforço a ideia de que o Departamento de Desenvolvimento Galénico é transversal a toda a empresa, pois presenciei durante o meu estágio uma interdependência benéfica com os outros departamentos, visto existir uma troca constante de informação que permite a evolução do trabalho.*

*Neste departamento, observei todo o trabalho diariamente desenvolvido, desde a preparação das várias formulações, permitindo-me uma melhor compreensão dos aspetos técnico-científicos envolvidos na preparação e produção, e até algum contato com a preparação da documentação a submeter às entidades reguladoras para aprovação.*

*Apesar de ter sido maioritariamente observacional, tive oportunidade de ler alguma documentação científica e técnica sobre os projetos em desenvolvimento, aprendi a utilizar novos motores de pesquisa, a criar fichas de desenvolvimento, bem como avaliei algumas características organolépticas de xaropes, suspensões e soluções orais produzidas.*

*O DDG também permite resolver problemas que possam ocorrer durante a produção, através de um estudo dos fatores críticos em menor escala. Exemplifico com a tentativa de correção do pH de um creme num lote industrial.*

## 9. ANÁLISE SWOT

Penso que um dos principais pontos fortes de um estágio será sempre o conhecimento adquirido. Ao longo destes dois meses as práticas diárias das áreas por onde passei permitiram-me adquirir e desenvolver vários conhecimentos.

Relativamente ao trabalho desenvolvido na elaboração dos protocolos de análise, apesar de ter sido um trabalho repetitivo, a leitura recorrente dos protocolos e das várias técnicas físico-químicas e microbiológicas, ajudou-me na melhor compreensão de muitas delas bem como a entender melhor a seleção da bateria de testes que são realizados de acordo com o medicamento em causa.

Visto que traduzi uma grande parte dos protocolos analíticos de português para inglês, esta tarefa melhorou o meu vocabulário bem como a síntese, o que considero bastante benéfico, visto que grande maioria da documentação se encontra em inglês.

Analogamente, os conhecimentos adquiridos no Departamento de Desenvolvimento Galénico abrangeram um maior número de conceitos, também devido a uma maior diversidade das tarefas observadas. A observação diária da preparação das diferentes formulações, constituiu um ponto benéfico pois permitiu a aprendizagem de novos conceitos, bem como a aplicação e melhor compreensão de conhecimentos anteriormente adquiridos.

Pelos setores que passei fui sempre bem recebida e mostraram sempre toda a disponibilidade para me explicar qualquer dúvida que surgisse. No meu ver é importante quando assim acontece, pois permite que nos sintamos mais á vontade para interagir e aprender.

A nível dos aspetos menos positivos refiro a curta duração do estágio, que acaba por limitar a nossa autonomia, visto que dado o elevado ritmo de trabalho se torna complicado aos vários colaboradores terem tempo para nos ensinar em tempo útil, as bases fundamentais para posterior integração nas equipas de trabalho. Desta forma o estágio acabar por ser maioritariamente observacional do que prático.

Não me foi possível conhecer todos os departamentos, e dado que os Laboratórios Basi apenas produzem formas farmacêuticas líquidas e semi-sólidas, na prática apenas contactei com estas. De certa forma fez com que não conseguisse aprofundar tanto como desejaria determinadas matérias. Ainda assim, sei que não existe grande alternativa em função do tempo disponível que temos para o estágio.

Percebi que existem algumas ameaças à carreira neste setor, não só para aqueles que já exercem, mas também para aqueles que pretendem ingressar pela primeira vez. Apesar de ser uma área pertencente ao farmacêutico, visto este ser denominado como o especialista do



medicamento, são vários os profissionais de outras áreas que têm ganho terreno nos últimos anos neste campo, tornando o mercado cada vez mais competitivo, pelo que julgo, ser necessário uma maior afirmação por parte do farmacêutico.

Avaliando as oportunidades que este estágio curricular me ofereceu, destaco ter sido a primeira oportunidade que tive de contato com a Indústria Farmacêutica. Não se deve negligenciar o facto de ser uma opção de formação recente e bastante aliciante, para a nossa formação e diferenciação nesta área, visto que nem todos têm acesso.

Uma das minhas motivações para realizar este estágio, era adquirir uma melhor percepção do papel do farmacêutico nesta área. Após estes dois meses de estágio concluí que o farmacêutico desempenha um papel fundamental, dado a sua presença em todos os departamentos, essencialmente em cargos de chefia.

Também devo destacar a preparação multidisciplinar que o curso oferece, através de várias unidades curriculares direcionadas para este setor, e adequadas às várias tarefas desenvolvidas na Indústria Farmacêutica.

Este estágio foi uma boa forma de melhorar a minha formação e conhecimento, o que constituiu uma mais-valia profissional e pessoal, pois permitiu aumentar o meu leque de experiências e diferenciar a minha formação de acordo com os meus objetivos futuros.

## **10. CONCLUSÃO**

Findo o estágio, considero ter sido uma mais-valia a opção que tomei, pois enquanto estudante, este estágio representou a oportunidade de conhecer pela primeira vez o setor da Indústria Farmacêutica.

Um dos aspetos mais relevantes foi o confronto entre o que julgava ser o papel do farmacêutico na Indústria Farmacêutica e o que realmente é. Conclui que o farmacêutico representa um elemento fundamental de interligação entre os vários setores, tendo cargos de grande responsabilidade para o sucesso na obtenção de um produto final com todos os requisitos de qualidade, segurança e eficácia.

Nestes dois meses de estágio, foi-me proporcionado o contato com a realidade do dia-a-dia, pelo que sempre tentei absorver o máximo de informação ao meu dispor e estabelecer uma interligação com os conhecimentos anteriormente adquiridos.

Apesar de não ter sido possível o contato com outros setores, a passagem pelo Departamento de Desenvolvimento Galénico foi bastante proveitosa, visto ser a área que me despertava mais interesse antes de conhecer a sua prática.

O incansável apoio de todos os colaboradores e integração foi fundamental para o sucesso do estágio.

Concluo, que esta oportunidade beneficiou a minha formação enquanto futura farmacêutica, pois criei uma ideia mais realista deste setor bem como adquiri conhecimentos e competências. O estágio constituiu uma mais-valia profissional e pessoal, permitindo focar a minha formação numa área do meu interesse.

## **II. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

<sup>1</sup> **Pharmaceutical Quality System, Q10** [em linha]. ICH. [Acedido a 9 de julho de 2014].

Disponível na Internet:

[http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Quality/Q10/Step4/Q10\\_Guideline.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q10/Step4/Q10_Guideline.pdf)

<sup>2</sup> **Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Product: Chemical Substances, Q6A** [em linha]. ICH.

[Acedido a 10 de julho de 2014]. Disponível na Internet:

[http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Quality/Q6A/Step4/Q6Astep4.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q6A/Step4/Q6Astep4.pdf)

<sup>3</sup> **Pharmaceutical Development, Q8 (R2)** [em linha]. ICH. [Acedido a 9 de julho de 2014].

Disponível na Internet:

[http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Quality/Q8\\_R1/Step4/Q8\\_R2\\_Guideline.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q8_R1/Step4/Q8_R2_Guideline.pdf)

<sup>4</sup> **Stability Testing of New Drug Substances and Products, Q1A (R2)** [em linha]. ICH.

[Acedido a 9 de julho de 2014]. Disponível na Internet:

[http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Quality/Q1A\\_R2/Step4/Q1A\\_R2\\_Guideline.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q1A_R2/Step4/Q1A_R2_Guideline.pdf)