



Pedro dos Santos Rodrigues

Relatório de Estágio em Indústria Farmacêutica

Relatório de Estágio realizado no âmbito do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientado pelo
Dr. Miguel António Matos e apresentado à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Setembro 2015



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Pedro dos Santos Rodrigues

Relatório de Estágio em Indústria Farmacêutica

Relatório de Estágio realizado no âmbito do Mestrado Integrado em Indústria Farmacêutica, orientado pelo
Dr. Miguel António Matos e apresentado à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Setembro 2015



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eu, Pedro dos Santos Rodrigues, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2010136740, declaro assumir toda a responsabilidade do conteúdo deste Relatório de Estágio apresentado à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da Unidade de Estágio Curricular.

Mais declaro que este é um trabalho original e que toda e qualquer informação 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, 11 de Setembro de 2015.

Assinatura

(Pedro dos Santos Rodrigues)

O Diretor de Produção e Orientador de Estágio

(Dr. Miguel António Matos)

Coimbra, 28 de agosto de 2015

O Estagiário

(Pedro dos Santos Rodrigues)

Agradecimentos

Gostaria de aproveitar esta oportunidade para agradecer todo o apoio recebido durante a realização do Estágio Curricular em Indústria Farmacêutica: ao Professor Doutor Sérgio Simões por ter permitido esta oportunidade, a toda a equipa do Departamento de Produção, desde o Dr. Miguel Matos e à restante equipa técnica pelos prontos esclarecimentos e à permissão para participar em algumas formações internas, até aos restantes colaboradores que me acolheram muito bem retribuindo sempre o respeito que mostrei para com eles. À equipa do Controlo de Qualidade que me recebeu durante as duas semanas de férias da Produção, numa perspetiva diferente mas com alguns pontos convergentes.

Como não podia deixar de ser resta-me agradecer ao esteio de todo este percurso: à minha Família, especialmente aos meus Pais e ao meu Irmão e também à Inês pelo infindável apoio que tem dado durante toda a duração do curso.

ABREVIATURAS

API - *Active Pharmaceutical Ingredient*

EMAS - *European Eco-Management and Audit Scheme*

EN - *European Norm*

FDA - *Food and Drug Administration*

GMP - *Good Manufacturing Practices*

HPLC - *High Performance Liquid Chromatography*

IAPMEI, IP - *Instituto de Apoio às Pequenas e Médias Empresas e à Inovação, IP*

INFARMED,IP - *Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, IP*

INTERPOL - *International Criminal Police Organization*

INSEAD - *Institut Européen d'Administration des Affaires*

IPC - *In Process Control*

ISO - *International Organization for Standardization*

NP - *Norma Portuguesa*

OHSAS - *Occupational Health and Safety Assessment Services*

ÍNDICE

ABREVIATURAS	1
ÍNDICE	2
INTRODUÇÃO	3
Considerações Iniciais	3
A Bluepharma, Indústria Farmacêutica, S.A.	3
ANÁLISE SWOT	5
Tabela I- Análise SWOT do Estágio Curricular em Indústria Farmacêutica	6
Pontos Fortes	7
1. Integração de novos colaboradores pelos Recursos Humanos	7
2. Duração e Plano do Estágio	7
3. Documentação	8
4. Plano Curricular	8
5. Acompanhamento dos processos	13
6. Interligação com outros setores	16
7. Visitas e Auditorias	18
Pontos Fracos	19
8. Produção exclusiva de formas farmacêuticas sólidas	19
9. Plano curricular	19
Oportunidades	20
10. PharmCareer	20
11. Estágios extracurriculares	20
12. Formação contínua e extracurricular	21
13. Ações de formação da Empresa	21
Ameaças	23
14. Exigências de clientes	23
15. Diferenças entre lotes da mesma matéria-prima	23
CONCLUSÃO	25
BIBLIOGRAFIA	26

INTRODUÇÃO

Considerações Iniciais

O Farmacêutico, além de um profissional de excelência no que diz respeito ao contacto com os utentes e ao aconselhamento sobre tudo o que visa ao uso correto dos medicamentos, possui, pela alargada formação académica que recebe, fortes competências noutras áreas do conhecimento do medicamento (1), como a da Indústria Farmacêutica, considerada nos estatutos da Ordem dos Farmacêuticos uma Especialidade Farmacêutica (2).

Tendo isto em conta decidi realizar parte do Estágio Curricular noutra área que não a da Farmácia Comunitária de modo a ter uma visão mais alargada do mercado de trabalho e também para ter a noção de uma realidade diferente.

Por reunir muitos dos ramos da atividade farmacêutica num só local, escolhi a Bluepharma, Indústria Farmacêutica, S.A. para frequentar parte do meu Estágio Curricular de modo a perceber como cada uma destes ramos interage com os outros. Tendo tido a oportunidade de fazer o Estágio em Produção encarei-o de forma a tentar perceber como este Departamento se situa em relação aos outros, além de aproveitar para consolidar os conhecimentos adquiridos em Tecnologia Farmacêutica.

A Bluepharma, Indústria Farmacêutica, S.A.

Situada em Coimbra, a Bluepharma, Indústria Farmacêutica, S.A. nasceu a 28 de fevereiro de 2001 depois da aquisição da unidade de Produção à Bayer, apresentando-se no mercado português com três objetivos fundamentais: fabrico de medicamentos genéricos próprios e para terceiros, comercialização de medicamentos genéricos e apostar na Investigação e Desenvolvimento de novas moléculas, de medicamentos genéricos ou de novas formas farmacêuticas.

Mesmo adquirindo uma das unidades de Produção mais bem concebida e evoluída do país, as atividades do grupo Bluepharma não se ficaram pela produção de medicamentos, tendo sempre havido o desejo de canalizar investimento para a Inovação, sendo, para isso, criado o Laboratório de Investigação e Desenvolvimento. Esse desejo de conciliar sempre as atividades de produção de medicamentos com a inovação levou à expansão das infra estruturas de Produção, Embalagem e Desenvolvimento Analítico e Galénico para as dimensões atuais na Bluepharma, Indústria Farmacêutica S.A..

A nível da Gestão da Qualidade, algo essencial numa Indústria tão exigente como a Farmacêutica, o primeiro certificado GMP foi emitido pelo INFARMED, IP em 1992 (ainda como Bayer), havendo uma constante renovação desde então.

Em 2003 a Bluepharma obteve a certificação do seu Sistema de Gestão de Qualidade, Ambiente, Saúde Ocupacional e Segurança, segundo as normas NP EN ISO 9001, NP EN ISO 14001, OHSAS 18001 e Regulamento EMAS. Este último e a NP EN ISO 14001 atestam o cumprimento de todas as normas legais nacionais e comunitárias relacionadas com o ambiente desde a racionalização do consumo de água e energia, controlo da emissão de gases e de ruído ambiental, assim como o controlo analítico das águas residuais e a separação, encaminhamento e tratamento de resíduos industriais (numa estação interna de tratamento de águas residuais-ETARI). Já em 2012 obteve a certificação para a Investigação, Desenvolvimento e Inovação segundo a norma NP 4457.

No seguimento do registo dos primeiros medicamentos na FDA para comercialização em solo norte-americano, esta Entidade inspecionou as instalações e certificou-as com sucesso em 2009.

A nível dos seus feitos empresariais a Bluepharma foi reconhecida como *PME de Excelência* (atribuído pelo IAPMEI e Turismo de Portugal, IP) e amealhou também o prémio *INSEAD Entrepreneurship* (atribuído pela escola de negócios internacional *Institute for Business Administration*, ambos em 2012).

A unidade fabril está então certificada para a produção de formas farmacêuticas sólidas (comprimidos, cápsulas duras, supositórios e pós e granulados, semissólidas e líquidas para uso interno), estando neste momento operacionalizada para a produção de comprimidos (revestidos ou não) e cápsulas de gelatina dura (3).

ANÁLISE SWOT

A metodologia de análise SWOT nasceu na Califórnia quando, na década de 1960, as empresas presentes na *Fortune 500* -lista das 500 empresas sedeadas nos Estados Unidos da América com maior receita bruta (4)- financiaram um estudo da Universidade de Stanford, mais propriamente o *Stanford Research Institute* (para que conseguissem encontrar as razões que levaram à falha do Sistema de Gestão que estava em voga- o *Corporate Planning* ou Planeamento a Longo Prazo, onde existia um Planeador que não era necessariamente o Presidente Executivo (5).

Depois de uma análise cuidada de um vasto questionário elaborado por uma equipa liderada por Robert Stewart e com Albert S. Humphrey como colaborador, a equipa chegou à conclusão que a melhor abordagem sistemática para qualquer empresa seria a resposta a simples perguntas como: 'O que é benéfico para a empresa neste momento? E no futuro?'. A resposta a estas perguntas seriam os primeiros pilares da análise: Satisfatório-*Satisfactory*- e Oportunidade- *Opportunity*, respetivamente. Fazendo o exercício contrário, o que fosse mau para a empresa naquele momento seria considerado como Falha-*Fail*- e o que o fosse no futuro seria considerado Ameaça-*Threat*, nascendo assim a metodologia SOFT, mais tarde renomeada SWOT (Pontos Fortes-*Strengths* - Pontos Fracos- *Weaknesses* - Oportunidades- *Opportunities* e Ameaças- *Threats*) na qual se dividiam os dois primeiros como semi-análise interna (aspetos positivos e negativos que à Empresa diziam diretamente respeito) e os dois últimos como uma semi-análise externa (aspetos positivos e negativos que estavam dependentes de fatores externos e que pudessem a vir influenciar o desempenho e futuro da empresa) (5).

Devido à sua adaptabilidade a outros contextos que não o corporativo, foi-nos então pedido para adaptar o nosso Relatório de Estágio a este modelo, tendo em conta:

- Frequência do estágio;
- Integração da aprendizagem teórica e em contexto simulado na prática profissional;
- Adequação do Curso às perspetivas profissionais futuras.

Seguidamente farei a apresentação sistemática de cada um dos pontos em forma de tabela fazendo posteriormente explicação mais elaborada do tópico.

Tabela 1- Análise SWOT do Estágio Curricular em Indústria Farmacêutica.

		Pontos Positivos	Pontos Negativos	
		Pontos Fortes (S)	Pontos Fracos (W)	
Análise Interna		<ul style="list-style-type: none"> • 1. Integração feita pela equipa dos Recursos Humanos e da Produção • 2. Duração e Plano de Estágio • 3. Documentação • 4. Plano Curricular • 5. Acompanhamento dos processos • 6. Interligação com outros setores • 7. Visitas e auditorias 	<ul style="list-style-type: none"> • 8. Especialização por formas farmacêuticas sólidas • 9. Plano Curricular (escala laboratorial e excipientes) 	
	Análise Externa	Oportunidades (O)	<ul style="list-style-type: none"> • 10. PharmCareer • 11. Estágios extracurriculares • 12. Formação contínua e extra curricular • 13. Ações de formação da empresa 	Ameaças (T)

Pontos Fortes

1. Integração de novos colaboradores pelos Recursos Humanos

A Bluepharma cede a cada novo colaborador um Manual de Acolhimento que apresenta a Empresa e dá a conhecer a sua Política de atuação em relação a diversos aspetos relacionados com a sua atividade.

No meu caso, dei especial atenção à importância dada à Certificação e ao Sistema Integrado de Qualidade; outra questão que achei relevante foi a formação sobre Higiene e Segurança no Trabalho.

Na primeira, o foco está na prova quer às Autoridades Reguladoras, quer a possíveis ou atuais clientes e, em última análise, aos utentes de que todos os processos que culminam com a obtenção do produto -medicamento- são feitos sob os mais apertados critérios de exigência, provando que este possui a qualidade exigida.

Já a nível da Higiene e Segurança no Trabalho, são fornecidas informações aos colaboradores para prevenir possíveis acidentes/doenças relacionadas com a atividade laboral.

Pela equipa da Produção fui muito bem recebido, que mostrou sempre um à-vontade para explicar alguma dúvida que fosse surgindo sobre os processos relacionados com o fabrico de medicamentos, quer pelos restantes colaboradores, havendo sempre por parte de quem esteve comigo nos processos muita vontade de ensinar alguns pormenores com que já estavam familiarizados e que a mim ainda eram desconhecidos.

2. Duração e Plano do Estágio

Uma das condicionantes com que foi confrontado para a aceitação por parte da Empresa para a realização deste Estágio Curricular foi o alargar do período do Estágio para os quatro meses (ao invés dos dois meses que normalmente são exigidos pela Faculdade neste tipo de situações).

Agora que passei por esta experiência reconheço que no fim do segundo mês ainda não me sentia suficientemente confortável para que pudesse falar com confiança sobre os processos.

Sobre o Plano de Estágio, este foi-me indicado pelo responsável da Fabricação, onde fui informado que os primeiros dias seriam dedicados à leitura das Normas internas e também à leitura das Normas referentes a cada um dos equipamentos e processos de modo a ficar minimamente familiarizado com estes; posteriormente passaria por acompanhar cada um dos processos durante alguns dias para poder ficar entrosado com as atividades

efetuados em cada um deles. Por último, dediquei a parte final do estágio a auxiliar a verificação da documentação de fabrico.

3. Documentação

Como referi, a primeira parte do Estágio cingiu-se à leitura de documentação e Normas sobre os equipamentos e sobre os processos.

Com isto, pude ficar a conhecer com maior rigor em que medida os requisitos das GMP's são aplicados no quotidiano de uma Indústria. O funcionamento, a correta utilização e a função que cada equipamento desempenha no processo de fabrico e também as instruções de identificação que tenham que ser seguidas estão bem descritas nas normas com que pude entrar em contacto. Além disso, a forma de montar e desmontar cada equipamento, os pontos críticos na verificação da limpeza, bem como o procedimento de limpeza específico de cada um também são abordadas nesses documentos.

Já sobre os documentos referentes aos processos, estes contêm uma explicação sobre a sua função e o objetivo da sua utilização. Além disso indicam também os locais onde normalmente têm lugar e quais as condições que têm de estar reunidas para que se possa dar início ao processo, desde o estado de limpeza da sala ao material necessário.

Além das Normas que acompanham os equipamentos ou estão sempre presentes na sala, existe um Diário para cada equipamento e também para cada sala, havendo a junção destes se o equipamento for de uso exclusivo numa determinada sala. Com isto facilita-se a quem audita a perceção de uma característica fundamental na Indústria Farmacêutica: a Rastreabilidade das atividades. E fundamental porquê? Porque cruzando dados de várias fontes, desde os Diários das salas/equipamentos, ao registo dos pontos de acesso, passando pelos Registos de Limpeza até ao Registo de Fabrico (RF), a empresa demonstra o controlo que tem sobre os processos. Tudo junto mostra que os processos efetuados estão sujeitos a um sistema de qualidade robusto e que a qualidade dos seus produtos está evidenciado na qualidade dos seus processos. Para isto ser uma realidade todos os procedimentos são registados ou nos RF's ou nos Diários dos Equipamentos/Salas (ou em ambos, dependendo da ação).

4. Plano Curricular

Ao longo do curso tivemos uma formação académica relativa às várias áreas do medicamento. De todas as unidades curriculares que fazem parte do curso, aquelas que destaco como maior auxiliares do Estágio em Produção são as Tecnologias Farmacêuticas e Gestão e Garantia da Qualidade (GGQ).

Do plano de estudos da unidade Curricular de Tecnologia Farmacêutica I fazia parte uma aula sobre precisão analítica, nomeadamente acerca das regras de arredondamento e o que significa apresentar os resultados com os diferentes números de casas decimais (tendo em conta a sensibilidade do aparelho).

Mais importante ainda do que esse pormenor foi a informação que recebemos a nível dos *IPC's*, bem como o conhecimento sobre as propriedades tecnológicas propriamente ditas que tinham que ser asseguradas de modo a obter uma forma farmacêutica final de qualidade.

Mistura: tem como principais objetivos a distribuição homogénea de todas as partículas, em especial o *API*, no seio uns dos outros para que cada forma farmacêutica final tenha um conteúdo em substância ativa dentro de um limite definido.

As misturadoras utilizadas nos processos funcionam por mistura no contentor misturador, formando correntes de *cross-over* devido à presença de pás de mistura, aumentando a homogeneidade da mistura.

O tempo de mistura é um aspeto fundamental para que a mistura seja de facto homogénea: pouco tempo, os pós não misturam corretamente, tempo a mais e os pós podem começar a segregar.

Um aspeto que pode levar a segregação é a variação dos tamanhos de partícula: se for grande, pode ocorrer percolação- as partículas mais pequenas tendem a passar pelos intervalos das maiores, acumulando-se no fundo ao centro, podendo ocorrer a distribuição lateral das partículas maiores. Na transferência de pós (entre contentores ou dos contentores para os equipamentos de compressão/enchimento de cápsulas), pode também haver segregação, nomeadamente por *dusting*-suspensão das partículas mais finas no ar aquando da queda sendo posteriormente acumulados nas paredes- ou por fluidização (*top-to-bottom*) - em que ficam distribuídas em camadas, as maiores no fundo e as mais leves ao cima. Todos estes acontecimentos podem levar ao aumento da variação do conteúdo de *API* entre forma farmacêutica, sendo por isso fundamental tamisação/calibração dos pós/granulados a misturar.

Podem também ocorrer problemas de escoamento, mais visível aquando da transferência de pós para compressoras/encapsuladoras e que pode ocorrer devido a diversos fatores: tamanho das partículas (com área de superfície grande e tamanho pequeno começam a aderir espontaneamente, sendo necessária a pré-mistura para que o transportador, com maiores dimensões, facilite o escoamento), coesão (entre os pós) e adesão (entre a superfície do pó e a face de contacto do equipamento), densidade das

partículas e densidades aparente (quanto maior a densidade, menor a tendência para haver adesão/coesão), entre outras. Idealmente o escoamento do contentor para o equipamento seguinte segue a regra do *first in-first out*; pós compactados/desaerogenados dificultam escoamento (tempo de espera ou carga máxima do contentor excedidos); formação de arco ou do *rat hole* por pós adesivos ou coesivos.

Esta situação pode levar a alguns problemas no produto: formas farmacêuticas com pesos variados, aumento da quantidade de ar nos comprimidos, promovendo *capping* ou laminação (fraca adesão das partículas, sendo o comprimido facilmente lascado- separação das coroas ou divisão dos comprimidos em camadas distintas, respetivamente).

Segue-se a lubrificação (que também ocorre posteriormente às granulações), onde são usadas matérias-primas que se dispersam facilmente na mistura, tendo como mecanismo de ação o deslocamento do *API* da superfície do transportador por dissipar cargas eletrostáticas, aumentando a fluidez da mistura. Tal facto permite diminuir o atrito entre as partículas e facilitar o escoamento entre estas e as partes metálicas dos equipamentos. Tempo de lubrificação excessivamente altos e a quantidade de lubrificante alteram a uniformidade da mistura (6).

Granulação: mistura das matérias-primas iniciais de modo a estas aderirem e formarem grânulos com propriedades farmacotécnicas diferentes das das matérias-primas iniciais, nomeadamente a nível do tamanho de partícula, cuja influência se descreve em cima. Como se usa um aglutinante, a granulação permite uma melhor compatibilidade da mistura, que no caso da Granulação por Via Seca essa ação é exercida por um lubrificante.

Na Granulação por Via Húmida (GVH) sujeitam-se as matérias-primas a uma solução com um composto aglutinante (sendo o solvente volátil de modo a ser evaporado durante a secagem, normalmente água) e sob agitação de pás (com ajuda do *chopper* quando a massa húmida é formada, de modo a quebrá-la) levam a que os pós se tornem coesos entre si no filme líquido. Seguidamente, há a formação de forças interfaciais entre o líquido e os pós coesos, sendo depois formadas pontes sólidas entre aglutinante e os pós, aquando da secagem. No fim da granulação, os grânulos, como possuem tamanhos heterogéneos, são sujeitos à ação de um rotor que os força a passar por uma rede abertura de malha definida, garantindo a obtenção de grânulos com o tamanho máximo dos poros da rede- calibração. Posteriormente há a secagem do granulado húmido por leito fluido (o ar é movimentado por corrente de convecção), evaporando o solvente até se obterem percentagens de humidade estejam de acordo com as que foram previamente definidas.

A Granulação por Via Seca tem o mesmo objetivo da Húmida (utilizado para APIs sensíveis à humidade ou temperatura atingida na GVH), diferenciando apenas o método de obtenção dos grânulos. Estes são obtidos pela aplicação de forças dos rolos compressores que aglutinam as matérias-primas formando uma placa que, ao passar num triturador, é quebrada. Posteriormente está acoplado um rotor que força os fragmentos a passar numa rede, calibrando-os (7).

Compressão: redução do volume do pó motivada por aplicação de uma força, que aumenta a proximidade entre as partículas, formando pontes de coesivas entre estas. Para garantir a obtenção de comprimidos com características semelhantes entre si (peso, teor em API, entre outros), a mistura a comprimir tem que ter certas características, como explanado anteriormente.

A mistura entra na matriz através da ação das *force feeder* que dispersam a mistura que é fornecida pelo contentor. Os punções inferiores (tapam a extremidade inferior das matrizes) têm inicialmente a posição mais baixa, sendo a matriz totalmente preenchida. No entanto, essa posição pode ser regulada, determinando a quantidade de pó a ser comprimido e, por conseguinte, o peso dos comprimidos. Consoante os punções se aproximam dos rolos compressores, os punções superiores vão descendo e os inferiores subindo, até que se dá a pré-compressão, retirando o excesso de ar do seio do pó, prevenindo o *capping*. Seguidamente, o punção superior sobe para depois, ao chegar ao rolo compressor da compressão propriamente dita, exercer novo contacto com o pó. Desta vez a força exercida é maior, dando a forma final ao comprimido. Finalmente, o punção inferior é elevado, ocorrendo a ejeção do comprimido.

Neste processo podem-se controlar a distância entre punções no momento da compressão (influencia a dureza e espessura do comprimido), as forças de compressão (dureza) e pré-compressão (previne *capping* e laminação), a velocidade de compressão e a velocidade das *force feeder* (devem ter em consideração o escoamento da mistura).

Problemas adicionais aos acima descritos existem o *picking* e *sticking* (adesão do material a comprimir ao punção e à matriz, respetivamente) podendo ser contornados com a secagem durante maior período de tempo e uso de maior quantidade de aglutinante (durante o desenvolvimento). Se o API tiver ponto de fusão baixo, pode tentar-se diminuir a temperatura do processo de compressão, através da adaptação de um sistema de refrigeração (8).

Revestimento (por película): processo pelo qual uma camada (película) de material de revestimento (polímero, plastificante, corante) é adicionado (aspergida) à

superfície do comprimido, podendo melhorar estabilidade, alterar perfil de desagregação ou alterar sabor. O solvente da suspensão/solução de revestimento é evaporado por secagem, à semelhança do que acontece na secagem da GVH com o solvente da solução de aglutinação.

Existem vários parâmetros que influenciam a qualidade do processo, nomeadamente o comprimento do braço das pistolas que varia consoante a quantidade de comprimidos tendo em conta uma distância ideal entre este e a superfície dos comprimidos; o número de pistolas de aspersão que deve ter em conta a largura do tambor para que a aspersão seja uniforme a toda a largura; a distância entre as pistolas e o ângulo de abertura das pistolas para que o leque de aspersão seja elíptico mas que não se sobreponha em nenhum momento com o vizinho (sobremolhagem- pode levar a que haja a adesão de comprimidos vizinhos) nem que, pelo contrário, haja espaços em que não exista aspersão; a pressão de atomização determina a velocidade a que a suspensão é lançada contra os comprimidos devendo ser alta para aumentar rendimento do processo, desde que não ponha em causa a qualidade do revestimento- formação de crateras.

A temperatura do ar de entrada é muito importante devido ao seu efeito na suspensão que se asperge: a gotícula deve molhar o comprimido, sendo o solvente posteriormente evaporado o que leva à obtenção de um revestimento homogéneo. Temperaturas muito elevadas levam à secagem do solvente sem que o comprimido fique molhado (formação de comprimidos heterogéneos) e muito baixas e o comprimido sofre sobremolhagem. A temperatura do ar de entrada também influencia a temperatura do produto, o que tem que ser controlado (medida pela temperatura do ar de saída) para garantir a reprodutibilidade do processo de fabrico e também para evitar problemas de estabilidade das substâncias ativas.

Outro fenómeno a evitar é o de *scuffing*- comprimidos ficam acinzentados por interação com parede do tambor- para prevenir esse fenómeno é recomendável o pré-revestimento do tambor (9).

Para terminar, resta-me falar nos *IPC's* que são efetuados ao longo do processo de fabrico. Estes testes são feitos para, primeiro, confirmar a qualidade do produto e procedamos a alterações em tempo útil; seguidamente servem como prova de que ao longo de todo o processo de fabrico, a qualidade foi sempre mantida.

Assim, e genericamente, efetuam-se testes de Perda por Secagem na GVH (no mesmo equipamento, uma determinada quantidade de granulado é pesada inicialmente e sujeita a uma determinada temperatura. Depois de atingir a mesma massa durante um intervalo de tempo definida, o equipamento imprime o relatório com o resultado em % da massa inicial que se evaporou. Este teste faz-se também depois da calibração do

granulado seco, pois este tende a aprisionar gotículas de água e após calibração estas são libertadas, dando um resultado superior ao anterior.

Na compressão, avalia-se o peso de médio e controlo ótico, bem como o peso unitário, a espessura, o diâmetro/comprimento e a dureza (estes quatro últimos num *MultiCheck*) em intervalos de tempo definidos. Além destes fazem-se testes de desagregação e friabilidade.

No revestimento, além do acompanhar a evolução do peso médio e o controlo ótico ao longo do processo, testa-se também o peso unitário, espessura, diâmetro (e em alguns casos a largura) no *MultiCheck* e desagregação no fim do processo.

Em relação à unidade curricular de GGQ, a formação a nível de GMP's e certificações ISO's foram muito completas e facilmente visíveis no desenrolar da atividade na unidade de produção, desde a justificação para certas características das infraestruturas e dos materiais a utilizar, passando pela importância do registo escrito de todas as ações relacionadas com a produção dos medicamentos.

Como estive duas semanas no Laboratório do Controlo da Qualidade, devido às férias da produção, fui confrontado com a importância do conhecimento dos novos instrumentos analíticos, nomeadamente *HPLC*, o que muito contribuiu as disciplinas de Métodos Instrumentais de Análise e também as outras onde o uso desta tecnologia foi frequente.

5. Acompanhamento dos processos

Depois de passar algum tempo a ficar familiarizado com as Normas internas da Produção, passei a acompanhar mais de perto os processos. Este acompanhamento foi feito tendo por base o fluxo normal dos processos de fabrico.

O Planeamento da Produção está responsável pela criação do Plano Geral de Fabrico, onde está mencionada a quantidade e a semana prevista de fabricação de cada produto. Cabe à Fabricação elaborar o plano semanal de fabrico.

Quando as matérias-primas chegam ao Armazém, o Laboratório do Controlo da Qualidade (LCQ) é responsável por amostrar o(s) lote(s). Depois de colhidas, as amostras são analisadas e são então libertadas pela responsável do LCQ, estando disponíveis para uso na Produção.

Embora não tenha acompanhado diretamente as ações descritas no parágrafo anterior, achei pertinente referi-las devido à influência que têm nos processos que acompanhei inicialmente- abrir as Ordens de Produção. Para tal, é necessário confirmar as quantidades de matérias-primas existentes no armazém tendo em conta, no caso de

substâncias ativas, o boletim analítico, nomeadamente ao nível da pureza (para todos os API) e (em alguns casos) do seu teor em água.

O processo de pesagem pode ser dividido na pesagem de matérias-primas e de compostos intermédios para o desenrolar do processo de produção.

Achei interessante o pormenor de, na pesagem das matérias-primas para o mesmo produto, se pesarem os API's em último lugar, diminuindo o risco de contaminação cruzada de matérias-primas comuns a outros produtos e tornando a pesagem mais rentável, pois diminui-se a frequência das limpezas segundo a Norma vigente para quando se acaba de manusear um determinado API. De salientar ainda a existência de API's fotossensíveis, o que leva a que todos os processos desse produto seja realizado sob luz amarela.

Depois de observar as pesagens, passei a acompanhar a **Granulação por Via Húmida**.

No sistema integrado do processo de GVH, se houver quantidades grandes de pó constantemente a serem expulsas para o sistema de sucção, este vai perder a sua capacidade para o fazer, obrigando operador a intervir (retirando o excesso de pó). Deste modo, e mantendo as pás inicialmente sem movimento, o sistema de sucção suga a quantidade considerável de pó, colocando de seguida as pás a girar com uma rotação mínima para expulsar a máxima quantidade de pó sem pôr em causa a fluidez da sucção.

Uma das particularidades que observei neste processo foi a do controlo da temperatura do produto no processo de secagem para não colocar em causa a estabilidade e integridade da substância ativa, bem como a variação pressão do ar de entrada.

Na Granulação Seca o equipamento compactador usado é móvel. Por motivos de tornar os processos de limpeza mais rentáveis, este processo ocorre na sala de misturas onde posteriormente se vai misturar o granulado com a fase externa.

Um dos aspetos controlados durante o processo de granulação seca é o da espessura da placa que se vai formando e que se retira antes de passar pelo triturador. Para satisfazer os limites (máximo e mínimo) definidos no RF existem dois manípulos reguladores que alteram a pressão dos rolos, devendo esta ser aumentada quando é necessário diminuir a espessura e diminuída quando a espessura necessita de ser aumentada.

Em relação às misturas, o tempo e duração do processo depende da indicação do RF, estando acoplado aos equipamentos um sensor de feixe luz que, quando interrompido, leva à paragem da misturadora.

No processo de compressão, podem obter-se duas formas de comprimidos: os redondos (punções do tipo B) e os oblongos (punções do tipo D). Existem várias compressoras disponíveis na Produção, sendo as mais antigas específicas para um dos tipos de comprimidos e as mais recentes têm a particularidade de se poderem adaptar aos dois e têm a capacidade para albergar maior quantidade de conjuntos punções-matriz do que as primeiras.

Como existe um piso superior ao piso da produção, consegue-se alimentar as compressoras verticalmente, tornando o processo mais cómodo e eficiente.

Depois de montado todo o sistema que costuma estar acoplado à compressora (despoeirador e detetor de metais) procede-se então aos testes de rejeição para verificar os sistemas de controlo de peso e dureza da máquina compressora. Primeiro deve-se verificar se o detetor de metais funciona corretamente usando dois padrões de ligas metálicas e de um metal (Aço Inox, Bronze e Ferro). Neste teste é suposto que haja rejeição dos padrões, de modo a que se assegure a posterior rejeição de possíveis comprimidos que contenham vestígios de metal originários de alguma das etapas da produção.

Depois destes testes serem realizados, passa-se a ajustar os parâmetros da compressora para se assegurar que se obtém comprimidos com as características referidas no RF aquando da produção efetiva.

Antes de iniciar a produção propriamente dita faz-se um controlo de pesos, espessura, comprimento/diâmetro e dureza- estes num *MultiCheck*- e também um teste de friabilidade e de desagregação. Se todos os parâmetros estiverem concordantes com o RF passa-se então ao modo produtivo, em que o defletor da compressora direciona os comprimidos para o despoeirador onde, por movimento vibratório de uma placa, os comprimidos vão perdendo pó que possam ter em excesso e são direcionados em sentido ascendente para o detetor de metais. Os comprimidos não selecionados pelo detetor de metais são então depositados em recipientes descritos no RF de cada produto.

No revestimento, e depois de as pistolas estarem montadas corretamente, recorre-se ao *software* para se conseguir sugar a suspensão de revestimento do depósito. Quando todas as pistolas emitem um jato de suspensão ininterrupto pode começar-se o processo de revestimento, carregando manualmente os comprimidos para dentro do tambor de revestimento. As várias fases iniciais vão sendo ultrapassadas consoante a temperatura do produto (ar de saída), à exceção da aspersão, que só termina quando o peso dos comprimidos chega ao peso-alvo (definido no RF); chegado ao peso-alvo, o operador inicia a fase de secagem.

Tive também a oportunidade de acompanhar o **enchimento de cápsulas**, em que a alimentação é também habitualmente vertical- feita em salas próprias no piso superior.

Neste processo, as cápsulas vazias são tratadas como se fossem uma matéria-prima, sendo necessário requisitar a quantidade de cápsulas calculadas consoante a quantidade de mistura final. Um aspeto fundamental para controlar este processo é a verificação do peso das cápsulas cheias. Para isso, é necessário controlar regularmente o peso das cápsulas vazias (normalmente entre lotes).

Além disto, controla-se também se o fecho das cápsulas foi efetuado corretamente pelo equipamento, medindo o comprimento da cápsula. Este teste faz-se em 20 cápsulas com uma frequência indicada no RF, de modo a certificar que não ultrapassa o tamanho máximo da cavidade do blister, impedindo o embalamento correto, e que não há perigo de abertura da cápsula.

Achei interessantes os controlos dos pesos que se fazem no fim de cada processo. A finalidade é vária, desde a perceção do rendimento e da qualidade do processo até como auxiliar do cálculo quer dos componentes da fase externa, quer da suspensão de revestimento. No fim de cada pesagem e no fim da última pesagem (produto semiacabado), gera-se um relatório de pesagem/protocolo de pesagem onde se pode verificar o rendimento de cada um dos processos.

Depois de serem revestidos, os comprimidos são segregados consoante o seu destino: ou para a Embalagem, caso seja para serem embalado na empresa, ou direcionados para o piso das pesagens, onde o pessoal das pesagens procede à exportação (o mesmo acontece para cápsulas).

6. Interligação com outros setores

Como referi na Introdução, uma das maiores curiosidades que tinha no início do Estágio era a forma como todos os setores da atividade farmacêutica interagem numa Indústria. No tópico anterior expus como alguns departamentos interagem, nomeadamente entre o Planeamento da Produção, a Produção e LCQ.

Falando do LCQ em relação à Produção há ainda o facto de ser necessária a aprovação pelo LCQ para que os lotes produzidos (produtos semiacabado) possam ser libertados; mais, em lotes de validação/implementação quando existem *stop-control* referidos no PV, só se pode seguir para o processo seguinte quando o LCQ obtém resultados *conforme* para o processo assinalado; por último existem determinados testes durante os

processos que são feitos pela equipa do CQ, nomeadamente homogeneidade de conteúdo das misturas.

Com a Embalagem a coordenação tem que ser excelente, de modo a que não haja sobreprodução de medicamentos para embalar. Como a Embalagem, à semelhança da Produção, também licencia tecnologia a terceiros, a conjugação das encomendas que recebem de terceiros com a quantidade de formas farmacêuticas com origem na Produção não devem ser insuficientes para garantir a maior rentabilidade possível do setor.

A estrutura documental da empresa deve ser onde a colaboração entre setores tem maior peso.

Começando ao nível da Gestão da Qualidade, existem inúmeros procedimentos sobre como proceder em cada processo de fabrico, bem como as medidas de segurança a adotar pelos colaboradores responsáveis por essa tarefa. A juntar a isso, o essencial cumprimento das *GMP's*, estando os colaboradores do setor da Produção instruídos para o cumprimento destes requisitos.

Foi instalado um sistema de acompanhamento em tempo real dos parâmetros da temperatura, humidade relativa e diferencial de pressão das salas que emite um alerta de não concordância sempre que um deles esteja fora dos limites previstos durante um limite mínimo de tempo (quando há abertura da porta da sala, o diferencial de pressão pode chegar a valores que não são aceitáveis, sendo preciso que esses valores se mantenham durante mais algum tempo para haver a emissão do tal alerta). Outra das funções da Gestão da Qualidade numa área de produção é a elaboração dos diários das salas bem como das etiquetas de limpeza, num formato próprio, para que se consiga acompanhar facilmente o percurso dos produtos.

Passando aos RF's, essenciais em todos os processos da produção, são desenvolvidos pelo departamento que garante a execução das tarefas relacionadas com o produto conforme o que foi acordado com o cliente- Qualidade do Produto & *Compliance*- tendo por base o *dossier* regulamentar, as exigências do cliente e também informações cedidas pela Gestão da Qualidade. Qualquer alteração neste documento não pode nunca ir contra o *dossier* regulamentar nem contra os requisitos do cliente e só se pode usar a nova versão após aprovação deste.

A equipa de Manutenção assegura os reparos e ações preventivas, bem como a montagem e desmontagem dos equipamentos de forma a garantir a durabilidade dos equipamentos.

A equipa de limpeza assegura que todas as salas (a dos equipamentos são da responsabilidade dos colaboradores da Produção) são limpas e que ficam prontas para receber o produto seguinte, sem haver perigo de contaminação cruzada.

Gostaria de terminar com as necessidades do Desenvolvimento Analítico e Galénico pois é necessário articular os testes dos projetos com todos os Departamentos acima descritos.

7. Visitas e Auditorias

Uma prática frequente em unidades fabris são as visitas por auditores e autoridades para conferir se toda a atividade farmacêutica é desenrolada com o maior rigor.

Alguns possíveis clientes requerem visitar a unidade antes de transferirem ou implementarem a produção do seu medicamento para o novo local e, por vezes acompanham a execução dos primeiros lotes produzidos.

Pontos Fracos

8. Produção exclusiva de formas farmacêuticas sólidas

Para obter uma maior rentabilidade da sua unidade fabril, esta especializou-se na produção de formas farmacêuticas sólidas. Assim, e como recebemos formação sobre formas farmacêuticas líquidas, seria interessante poder ter tido a oportunidade de contactar com os processos relevantes da produção desse tipo de produtos.

9. Plano curricular

Falei anteriormente dos pontos fortes do plano curricular do MICF da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra. Neste ponto gostaria de me debruçar sobre os pontos que acho negativos ou menos positivos do mesmo plano curricular e que tive contacto durante o Estágio Curricular.

O primeiro foi a questão da pouca sensibilização que existe no curso para as regras de segurança individual e coletiva- Higiene e Segurança do Trabalho. Entendo, no entanto, que as áreas abrangidas pelo curso já são muito diversas e que provavelmente não haverá espaço para acrescentar algo tão minucioso quanto este tema.

Outro aspeto que acho que falta desenvolver no âmbito curricular é as condicionantes que um processo industrial tem, nomeadamente que testes são necessários fazer aquando da transposição de local de fabrico (que testes se fazem e em que altura do processo se fazem, na implementação da produção de um novo produto) ou de local de controlo analítico (adaptar, por exemplo, a parte em que se fala da acreditação de laboratórios em GGQ, nomeadamente a nível de precisão intermédia- garantir que o resultado é reproduzível noutros equipamentos e sob análise de outros analistas noutro laboratório).

Em relação à unidade curricular de Tecnologia Farmacêutica a maior dificuldade que notei foi fazer um *scale-up* mental do que se executa nas aulas laboratoriais para a realidade Industrial.

Oportunidades

10. PharmCareer

O PharmCareer foi criado em 2013 na Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra como um passo de integração dos alunos finalistas da Instituição ao mercado de trabalho (10).

Na edição de 2015, visitámos um escritório de uma empresa farmacêutica onde pudemos ver de forma mais próxima o funcionamento de um escritório de um multinacional sem que haja uma unidade fabril adjacente, e também visitámos uma unidade fabril que, ao juntar com uma visita às instalações da Bluepharma no âmbito da unidade curricular de Tecnologia Farmacêutica I no terceiro ano, nos deu um ponto de comparação entre diferentes empresas do setor.

Achei no geral uma semana bastante positiva pois, além das visitas mencionadas acima, tivemos em contacto com pessoas que nos contaram a sua experiência profissional, nomeadamente as dificuldades que tiveram no início da carreira, aspetos que estas acharam fundamentais nessa etapa e que os ajudaram a traçar um rumo e como aproveitar as oportunidades que vão surgindo para nos tornarmo-nos cada vez melhores profissionais.

11. Estágios extracurriculares

A Universidade de Coimbra tem estabelecido protocolos com empresas e instituições para que os seus estudantes tenham oportunidade para frequentar atividades relacionadas com os seus cursos e assim desenvolver algumas competências que não se desenvolvem apenas a nível teórico.

No meu caso, o único estágio que frequentei foi logo no fim do primeiro ano, em farmácia comunitária. Não obstante, penso que devia haver maior articulação entre os horários das aulas de maneira a que os alunos consigam frequentar essas atividades em período letivo, complementando a formação teórica que recebemos com um maior tato a nível prático.

Se no último parágrafo referi a articulação entre o ensino e as empresas, não posso deixar de admitir que a nível da articulação com os laboratórios da Faculdade esta já é mais eficiente (pela proximidade), nomeadamente com os laboratórios de Análises Clínicas, Métodos Instrumentais de Análise e de Farmacognosia.

12. Formação contínua e extracurricular

Durante o curso, fomos aconselhados constantemente que o curso servia apenas como licença para podermos desempenhar uma atividade profissional na grande área da Farmácia e do Medicamento e que seria um erro acabarmos o curso e pensarmos que não precisávamos de nos instruir mais. No fim deste Estágio só posso dar razão a quem nos deu esses conselhos: se é verdade que o conhecimento sobre tudo o que existe é cada vez maior e a formação de novo conhecimento é cada vez mais rápida (e por isso devemos estar sempre a atualizar-nos na nossa área) não é menos verdade que os meios de auxílio à nossa atividade estão também eles a evoluir, forçando-nos a continuar a par dessas ferramentas (quer informáticas, quer de gestão, quer das próprias plataformas onde veicula informação/conhecimento) de forma a podermos desempenhar a nossa função conscientes da atualidade e do que nos rodeia.

13. Ações de formação da Empresa

Durante o período de Estágio tive também a oportunidade de frequentar algumas formações internas da empresa, nomeadamente a nível das novas tecnologias associadas à embalagem.

A falsificação de medicamentos tem sido um problema crescente, apoiado na facilidade no comércio *online* onde a dificuldade de controlar a qualidade dos produtos em catálogo é enorme.

Em 2008, o *Permanent Forum on International Pharmaceutical Crime*, organiza o projeto *Pangeia I*, levado a cabo pela *INTERPOL* em associação com outras organizações e 10 países, tendo como finalidade de combater a fraude farmacêutica *online*. Aos dez países que inicialmente apoiavam o projeto juntaram-se muitos outros tendo levado a que a última operação tenha tido contribuição de 115 países e 236 organizações, onde foi possível apreender mais de 20 milhões de medicamentos (tensão arterial e até anticancerígenas, por exemplo) e suplementos nutricionais (11). Em 2013, 29 das maiores Indústria Farmacêutica juntam-se a esta causa, tendo sido criado um fundo monetário de 4,5 milhões de Euros (12).

Torna-se então necessário, além de educar a população sobre esta temática, arranjar soluções para limitar a fraude e contrafação dos medicamentos.

Uma das maneiras que pode ajudar a diminuir este problema é a maior proteção das embalagens de medicamentos, onde facilmente se consegue substituir o seu conteúdo original por um produto falsificado.

Outra é a impressão de um código matricial bidimensional- *DataMatrix*- na embalagem que contém os medicamentos. Este código pode conter toda a informação que

normalmente é impressa na embalagem, e também funciona como identificador da própria caixa. Outra grande vantagem é a da recuperabilidade do código se este tiver destruído até 60%.

Este sistema permite, após leitura ótica com instrumento adequado, descarregar toda a informação presente no sistema central de informação, sendo mais fácil rastrear os produtos farmacêuticos. Mais, se numa farmácia (ao ser recebida uma encomenda de medicamentos) fosse lido um medicamento cujo código não estivesse no sistema integrado de informação será emitido um alerta para que se reportasse a dita embalagem (13).

O sistema de informação integrada será controlado em cada país por entidades regulamentares nacionais que depois cedem as informações recolhidas no seu território a uma base de dados central.

Por último, também pude assistir a uma apresentação sobre as empresas participadas da Bluepharma, em que estas explanaram a sua atividade, os seus objetivos a curto e a longo prazo, bem como o que já acalçaram e em que fase os projetos se encontram.

Ameaças

14. Exigências de clientes

Sendo esta uma atividade Industrial está sempre dependente de clientes para ter sucesso. Assim, é com normalidade que as exigências que os clientes possam fazer tenham um grande impacto no normal funcionamento da unidade de Produção, bem como em outros setores.

Existe a possibilidade de procurar matérias-primas certificadas para uso farmacêutico que sejam mais económicos para a Empresa. Para isto, devem-se considerar os custos que esta alteração tem a nível regulamentar, nomeadamente na alteração do *dossier* regulamentar (outro exemplo de convergência entre setores) e a rentabilidade que essa alteração venha a ter a longo prazo.

Obviamente que se a matéria-prima for utilizada com uma frequência elevada acaba por ser sempre rentável à Empresa proceder à sua alteração. O problema aqui é quando o cliente tem como exigência o uso de matérias-primas de fornecedores específicos, limitando então a liberdade da Empresa para diminuir custos de produção e assim tornar-se mais competitiva.

Outro aspeto a salientar é o facto de, por vezes, os clientes encomendarem quantidades que não são suficientes para completar o tamanho normal de um lote de produção. Nesses casos opta-se como estratégia, se os RF assim o permitirem, a junção de encomendas de clientes diferentes para ter uma quantidade que torne a produção mais rentável; no entanto, existem clientes que não aceitam essa estratégia e que exigem que o lote produzido seja exclusivamente para eles, o que leva, além de diminuir a rentabilidade do processo, a um ajuste dos registos para que se proceda então à produção dos medicamentos em conformidade.

15. Diferenças entre lotes da mesma matéria-prima

Quando estive a acompanhar as pesagens vi que as matérias-primas usadas nos processos de fabrico ao virem do fornecedor traziam a identificação respetiva ao lote de fabrico. Com o normal funcionamento da unidade fabril as matérias-primas vão sendo transformadas e chega ao ponto de se estar a produzir um lote com uma matéria-prima de dois lotes diferentes.

Nas fases mais adiantadas da produção, nomeadamente na granulação, aconteceu algumas vezes a massa de granulado ser sujeita às mesmas condições de sala, equipamentos e o mesmo volume de água purificada adicionada e ter características um pouco diferentes do

sub-lote anterior. Quando tal acontece os colaboradores com mais experiência ou um membro da Direção Técnica instruem, se tal for necessário, os colegas a ajustar a quantidade de água purificada usada. Estas diferenças podem sentir-se na compressão de lotes diferentes quando para os mesmos parâmetros da compressora, os *IPC's* transmitem resultados diferentes.

CONCLUSÃO

Oito meses depois de ter iniciado os Estágios Curriculares que me propus a frequentar termina o Estágio Curricular em Indústria Farmacêutica.

Chegado ao fim, os objetivos que tinha para este Estágio foram largamente atingidos pois fiquei com uma noção real do quotidiano de uma unidade fabril de medicamentos, de como esta interage com outros setores da atividade farmacêutica e em que medida isso afeta a resultado final da Empresa. Este facto, além de me ajudar a perceber em que matérias posso melhorar, mostrou-me setores de atividade onde posso desenvolver a atividade profissional e encarar o início do meu trajeto profissional com muita motivação.

Em relação aos conhecimentos técnicos que trazia da faculdade, esses foram uma boa base para o desenrolar das atividades do Estágio e foram também reforçados com o contacto com os processos, que me permitiram estar perante condicionantes novas regularmente devido às características dos diferentes produtos produzidos nesta unidade. O único aspeto que tenho a apontar é o facto de que a maioria do *troubleshooting* que se propõe nas unidades curriculares não seja muito aplicada a nível de uma unidade de produção e tenham maior aplicabilidade em termos de desenvolvimento do produto.

Com a atividade exercida no estágio e até pelo que me fui apercebendo do ambiente em redor, pude ficar com algumas noções do que é necessário a nível industrial para planear todas as operações para estas estarem de tal modo articuladas que todo o processo logístico e produtivo se torne o mais fluido possível.

Por fim, este Estágio deu-me a oportunidade de estar em contato com uma equipa com um número considerável de pessoas, fazendo com que percebesse o quão importante é ter uma boa integração numa equipa.

BIBLIOGRAFIA

1. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - *Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos*. [Online] 05 de março de 2009. [Citação: 20 de julho de 2015.] http://www.ceic.pt/portal/page/portal/CEIC/UTILIDADES_INFORMACAO/NORMATIVO/NACIONAL/CodigoDeontologico_OF.pdf.
2. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - *Estatuto da Ordem dos Farmacêuticos*. [Online] 23 de outubro de 2001. [Citação: 15 de agosto de 2015.] http://www.ordemfarmaceuticos.pt/xFiles/scContentDeployer_pt/docs/Doc3724.pdf.
3. BLUEPHARMA - *Manual de Acolhimento*. Coimbra, 2013.
4. US Pages. [Online] [Citação: 12 de julho de 2015.] <http://www.uspages.com/fortune500.htm>.
5. HUMPRHEY, Albert S. - SWOT analysis for management consulting. *SRI Alumni Association*, Pag 7. December, 2005.
6. AULTON, Michael E. e TAYLOR, Kevin M. G. - *Aulton's Pharmaceutics: The Design and Manufacture of Medicines*. Chapters 11 and 12; 4th Edition. London : Elsevier, 2013, ISBN: 978-0-7020-4290-4
7. AULTON, Michael E. e TAYLOR, Kevin M. G. - *Aulton's Pharmaceutics: The Design and Manufacture of Medicines*. Chapter 28; 4th Edition. London : Elsevier, 2013, ISBN: 978-0-7020-4290-4
8. AULTON, Michael E. e TAYLOR, Kevin M. G. - *Aulton's Pharmaceutics: The Design and Manufacture of Medicines*. Chapter 30; 4th Edition. London : Elsevier, 2013, ISBN: 978-0-7020-4290-4
9. AULTON, Michael E. e TAYLOR, Kevin M. G. - *Aulton's Pharmaceutics: The Design and Manufacture of Medicines*. Chapter 32; 4th Edition. London : Elsevier, 2013, ISBN: 978-0-7020-4290-4
10. DIÁRIO AS BEIRAS - *Faculdade de Farmácia da UC vive no seu tempo e antecipa o Futuro*. [Online] maio de 2013. [Citação: 15 de agosto de 2015.] http://www.uc.pt/ffuc/laboratorioempregabilidade/evento/pharmcareer/pharmcareer/documentos/as_beiras.pdf.
11. INTERPOL - *Operation Pangea*. [Online] 13 de novembro de 2008. [Citação: 20 de agosto de 2015.] <http://www.interpol.int/Crime-areas/Pharmaceutical-crime/Operations/Operation-Pangea>.
12. INTERPOL - *Pharmaceutical Industry Initiative to Combat Crime*. [Online] 2013. [Citação: 20 de agosto de 2015.] <http://www.interpol.int/Crime-areas/Pharmaceutical-crime/Pharmaceutical-Industry-Initiative-to-Combat-Crime>.
13. RCM Pharma - *Pharma Magazine 15: Códigos que protegem o paciente*. [Online] [Citação: 20 de agosto de 2015.] <http://www.rcmpharma.com/conteudo/pharmagazine-15-saude>.