



Alexandra Filipa Fernandes Vicente

## 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

Junho 2015



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Alexandra Filipa Fernandes Vicente

# 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

Junho 2015



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eu, Alexandra Filipa Fernandes Vicente, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º. 2007108433, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Relatório de Estágio apresentado à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade Estágio Curricular.

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

Coimbra, 26 junho de 2015.

---

**Assinatura da Estagiária**

(Alexandra Filipa Fernandes Vicente)

---

**Assinatura da Estagiária**

(Alexandra Filipa Fernandes Vicente)

---

**Assinatura da Orientadora de Estágio**

(Dr.ª Verónica Oliveira)

Coimbra, 26 de junho de 2015.

## **Os meus sinceros agradecimentos...**

Aos meus pais, pelo apoio incondicional nesta última etapa da minha vida, por nunca desistirem de mim e por me darem sempre força.

Um agradecimento especial para a minha irmã que sempre me amparou nos momentos difíceis desta grande etapa da minha vida.

À Dr.<sup>a</sup> Verónica Oliveira, por ter permitido a realização desta primeira experiência profissional e a todos os colaboradores.

Um obrigado especial, por todo o carinho com que me receberam e tudo o que fizeram por mim, à Dr.<sup>a</sup> Ana Arquilino, à Dr.<sup>a</sup> Cláudia Frias, Dr.<sup>a</sup> Rita Prina e ao Dr. Manuel Penetra.

A todos os meus amigos um obrigado por fazerem esta caminhada comigo, vocês sabem o quanto isto é importante para mim.

Deixo também o meu agradecimento especial ao Miguel Oliveira por todo o apoio e paciência dados.

E por último, à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, por proporcionar a oportunidade de estagiar em diferentes áreas profissionais.

## Índice

1. Introdução.....	7
2. Apresentação dos Laboratórios Basi S.A.....	8
2.1. Instalações .....	9
3. Departamento de garantia de qualidade .....	10
3.1. Boas práticas de fabrico .....	11
3.2. <i>Site Master File</i> .....	14
3.3.1. SGQ (ISO 9001/2008) .....	14
3.4. Procedimentos gerais da qualidade .....	15
3.4.1. Gestão do sistema documental .....	15
3.4.2. Controlo de mudança .....	15
3.4.3. Gestão de desvios .....	16
3.4.4. Revisão anual da qualidade do produto.....	16
3.4.5. Gestão da CAPA .....	17
3.5. <i>Validation master plan</i> .....	17
4. Departamento de produção.....	18
5. Departamento de controlo de qualidade.....	18
6. Assuntos regulamentares.....	20
7. Departamento de desenvolvimento galénico.....	20
8. Análise SWOT .....	21
8.1. Pontos Fortes ( <i>strenghts</i> ) .....	21
8.2. Pontos fracos ( <i>weaknesses</i> ).....	22
8.3. Oportunidades ( <i>opportunities</i> ).....	22
8.4. Ameaças ( <i>threats</i> ).....	23
9. Conclusão.....	24
Bibliografia .....	25

## Abreviaturas

AIM – Autorização de Introdução no Mercado

BASI – Laboratórios Basi – Indústria Farmacêutica, S.A.

BPD – Boas Práticas de Distribuição

BPF – Boas Práticas de Fabrico

BPL – Boas Práticas Laboratoriais

CA – Certificado de Análise

CAPA – *Corrective and Preventive Actions* (Ações Corretivas e Preventivas)

CoA – Certificado de Ordem de Análise

CQ – Controlo de Qualidade

DG – Desenvolvimento Galénico

DT – Diretor Técnico

GAMP – *Good Automated Manufacturing Practices* (Boas Práticas de Fabrico associado a sistemas computadorizados)

GQ – Garantia de Qualidade

HVAC – *Heat, Ventilation and Air Conditioning* (Sistema de Aquecimento, Ventilação e Climatização)

ISO – *International Organization for Standardization* (Organização Internacional de Normalização)

OA – Ordens de Análise

PGQ – Procedimentos Gerais de Qualidade

PQ – Pessoa Qualificada

SGQ – Sistema de Gestão da Qualidade

RQP – Revisão da Qualidade do Produto

SAS – Sistema de Segurança

SIGE – Sistema Integrado de Gestão Empresarial ou Enterprise Resource Planning (ERP)

SMF – *Site Master File* (Manual de Instalação Fabril)

SOP – *Standard Operating Procedure* (Procedimentos Técnicos Operacionais)

USP – *United States Pharmacopeia* (Farmacopeia dos Estados Unidos)

VMP – *Validation Master Plan* (Plano Master de Validação)

## I. Introdução

O presente relatório foi executado no âmbito da disciplina de estágio curricular, incluído no plano de estudos do quinto ano do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra. Este projecto ficou ao encargo da empresa Laboratórios Basi S.A. (BASI), sediada na zona industrial de Mortágua, no distrito de Viseu, Portugal.

Vários foram as razões para a realização de parte do meu estágio em indústria farmacêutica. Desde que ingressei no Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas que o meu objectivo sempre foi a aquisição de uma noção de todas as áreas profissionais envolvidas e por isso optei por diversificar a minha experiência entre a farmácia comunitária e a indústria farmacêutica.

A indústria sempre foi uma área que me interessou pessoalmente, devido à sua diversidade de funções para a nossa profissão e pelas responsabilidades que esta acarreta para com toda a saúde pública. Também a minha própria curiosidade se fez sentir, uma vez que ao frequentar a Licenciatura em Química da Universidade de Coimbra durante dois anos, tive disciplinas de laboratório que sempre me cativaram. Este interesse foi evoluindo com o meu conhecimento farmacêutico e surgiu em mim a necessidade de vivenciar de perto um laboratório em controlo de qualidade. Assim, tendo em conta todos estes motivos e como a área da indústria representava uma vertente com a qual ainda não tinha tido nenhum contacto direto, esta decisão pareceu-me ser a mais acertada.

Escolhendo como estabelecimento de acolhimento os Laboratórios Basi, pude desta forma passar o meu estágio essencialmente no departamento de controlo de qualidade, tendo sido possível, no entanto, observar, direta ou indirectamente, o verdadeiro papel do farmacêutico na indústria farmacêutica, seja em áreas como a garantia de qualidade ou controlo de qualidade, seja no desenvolvimento galénico ou assuntos regulamentares.

## 2. Apresentação dos Laboratórios Basi S.A.

Os Laboratórios Basi são uma empresa portuguesa, com sede em Mortágua, no distrito de Viseu. A empresa iniciou a sua actividade em 1956 e estipulou como objectivo próprio o desenvolvimento, fabrico e comercialização de medicamentos humanos e outros produtos farmacêuticos<sup>(1,2)</sup>.

Em 2007, a empresa foi integrada num grupo farmacêutico, o que levou a um enorme crescimento económico da mesma. Este grupo apostou particularmente na criação industrial de sólidos, o que originou a necessidade de desenvolver um novo laboratório de controlo de qualidade e de uma nova unidade fabril. Com estas mudanças, os laboratórios BASI foram-se tornando uma referência internacional com um elevado poder competitivo, exercendo actualmente em 4 continentes e em mais de 20 países<sup>(1,2)</sup>.

As principais especialidades desta são a produção de líquidos orais (soluções e suspensões orais, xaropes e produtos para aplicação cutânea), de semi-sólidos (gel, cremes, pomadas) e de supositórios. Para além destas formas farmacêuticas, possuem ainda linhas autónomas que fazem o acondicionamento secundário de outras formas farmacêuticas, o que aliado a outros parceiros torna o seu portefólio ainda mais amplo no que diz respeito ao tratamento de diversas patologias<sup>(1,2)</sup>. Os Laboratórios Basi incluem diversas categorias medicamentosas desde medicamentos sujeitos a receita médica aos medicamentos não sujeitos a receita médica, dermocosmética, biocidas e suplementos alimentares, bem como uma enorme abrangência em várias áreas terapêuticas<sup>(1,2)</sup>.

Para ser possível a realização de toda a cadeia de eventos precisa para a obtenção dos produtos à mais alta qualidade, os Laboratórios Basi estão divididos nos seguintes departamentos:

1. Departamento de produção;
2. Departamento de garantia de qualidade;
3. Departamento de controlo de qualidade;
4. Departamento de assuntos regulamentares;
5. Departamento de desenvolvimento galénico.

Adicionalmente, toda a qualidade da empresa é testada pela auditoria e acreditação de várias autoridades regulatórias nacionais e internacionais competentes<sup>(1,2)</sup>.

## 2.1. Instalações

As instalações foram construídas de acordo com os critérios das Boas Práticas de Fabrico (BPF), o que se adequa aos exigentes padrões de qualidade do mercado farmacêutico, transformando os Laboratórios Basi numa empresa competitiva e com alto reconhecimento pela qualidade dos seus produtos<sup>(3)</sup>.

Para desta forma estar à altura das grandes exigências de qualidade, a empresa encontra-se constituída por uma área de produção com 1366,5m<sup>2</sup>, local onde é realizado o fabrico das diversas formas farmacêuticas. De seguida, tem outro local para proceder às análises do produto acabado, ao qual se dá o nome de controlo de qualidade, e o qual abrange uma área de 1790,5m<sup>2</sup>. Há ainda um armazém, onde se recebe o material e outro onde se dá o acondicionamento do que é produzido na empresa, no total de uma área de 660m<sup>2(4)</sup>.

Outra área não menos importante é a farmacoteca, um espaço onde são arquivadas todas as amostras de retenção/referência. Estas amostras de retenção/referência correspondem aos lotes de todos os produtos produzidos na empresa, as quais têm de ser guardadas até um ano depois do término do prazo de validade na embalagem. Também se guardam soros fisiológicos como amostras de referência, os quais já são produzidos por outra empresa do grupo. Para além disto, há o armazenamento de lotes adicionais dos produtos farmacêuticos e soros fisiológicos referidos previamente, os quais são guardados nesta divisão mas para se proceder à avaliação da estabilidade do produto.

Os valores de climatização da farmacoteca englobam uma temperatura de  $25 \pm 2^{\circ}\text{C}$ , humidade  $60 \pm 5\%$  e renovação de ar a 4500m<sup>3</sup>/h.

Para garantir o controlo das condições de temperatura, humidade e pressão nas restantes divisões da empresa, esta possui um sistema de tratamento de ar *Heat, Ventilation and Air Conditioning* (HVAC) baseado num sistema *Good Automated Manufacturing Practices* (GAMP). Assim, na maioria das divisões a temperatura situa-se nos  $22^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ , com uma humidade sempre inferior a 65%<sup>(4)</sup>.

O acesso a cada departamento só é possível por pessoal autorizado havendo um sistema de segurança (SAS), que se encontra instalado no corredor de ligação entre todas as zonas de trabalho. Adicionalmente, para se garantir todas as condições de qualidade, o tipo de vestuário também é importante, sendo este constituído por uma bata, calças, t-shirt e

sapatos de protecção. A cor da bata permite uma rápida identificação da área do colaborador, sendo que os colaboradores do controlo de qualidade, embalamento e gabinete administrativo utilizam batas brancas, e os colaboradores da manutenção da fábrica, por exemplo, já utilizam um vestuário azul-escuro com uma faixa vermelha<sup>(4)</sup>.

Por fim, no exterior das instalações mencionadas, há ainda uma área social, com cerca de 320m<sup>2</sup>, onde se inclui a cafetaria, a sala de jogos, o gabinete médico e a enfermaria<sup>(4)</sup>.

Comentários: Eu tive a oportunidade de estagiar um mês na farmacoteca, onde tinha funções como a recolha de amostras de retenção que encontravam já fora da validade estipulada; a reorganização de todas as prateleiras e a confirmação e criação de nova listagem para a localização das amostras, para fácil detecção das mesmas.

### 3. Departamento de garantia de qualidade

A responsabilidade deste departamento é garantir a qualidade em toda a acção individual ou colectiva que afecte a qualidade do produto. Este departamento assegura, deste modo, que:

1. Os produtos farmacêuticos são fabricados e comercializados segundo as BPF, Boas práticas laboratoriais (BPL) e boas práticas de distribuição (BPD);
2. As operações de produção e controlo são especificadas, de acordo com os requisitos BPF;
3. Todas as tarefas são claramente especificadas e descritas em documento próprio (normalmente *Standard Operating Procedure (SOP)* ou *Site Master File (SMF)*);
4. Há o estabelecimento de contractos de fabrico e respectivas técnicas de fabrico, controlo de qualidade, distribuição e uso correcto de matérias-primas e matérias de embalamento;
5. São realizados controlos de matéria-prima, produto acabado, e outros controlos em processo, incluindo calibrações e validações;
6. Há procedimentos definidos para o procedimento e aprovação do produto acabado;
7. Há garantia de que todos os produtos farmacêuticos são comercializados quando o Director técnico (DT) certificar que cada lote foi produzido e controlado de acordo com os requisitos da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) e qualquer outro

regulamento relevante para a produção, controlo e libertação do produto farmacêutico;

8. Há garantia de que os produtos farmacêuticos são armazenados pelo fabricante, distribuídos e subsequentemente manuseados de modo que a qualidade seja mantida ao longo de todo o processo até ao término do seu prazo de validade;
9. Há auditorias de qualidade, incluindo auditorias internas e externas, que regularmente avalia a efectividade do sistema de gestão de qualidade (SGQ);
10. Qualquer alteração é reportada, investigada e registada;
11. Há um sistema implementado para gestão de controlos de mudança, as quais podem ter um impacto na qualidade do produto;
12. Existem avaliações regulares da qualidade dos produtos farmacêuticos e que estas são conduzidas com o objectivo de verificar a consistência do processo e assegurar a melhoria contínua<sup>(5)</sup>.

Não é de estranhar, portanto que os meus primeiros dias de estágio tenham consistido na aprendizagem de regras básicas instituídas pela empresa e na leitura da legislação essencial para o trabalho desenvolvido na mesma. Em forma de resumo, descrevo assim de seguida alguns dos principais documentos que serviram de apoio durante o meu estágio para uma melhor compreensão das tarefas que executei e a sua respectiva importância na indústria farmacêutica.

### 3.1. Boas práticas de fabrico

As BPF são um documento que é aplicável a toda a União Europeia. Este documento tem como objectivo regulamentar toda a actividade farmacêutica incluindo a produção, controlo de qualidade e comercialização de medicamentos e produtos farmacêuticos, assegurando que todas as actividades estejam em conformidade com as directrizes. Para fabricar e importar medicamentos, é necessária autorização e a pessoa que dá essa autorização é obrigada a cumprir os princípios e *guidelines* das BPF para os produtos farmacêuticos.

Apenas é possível a utilização de matérias-primas e substâncias activas que tenham sido fabricadas segundo a BPF. Estas directrizes são estabelecidas com o objectivo de garantir que os produtos fabricados são de alta qualidade e não apresentam nenhum risco para a saúde pública. A comissão europeia adoptou princípios e *guidelines* das BPF para produtos farmacêuticos segundo a Directiva da Comissão 2003/94/EC no domínio dos medicamentos

de uso humano e medicamentos experimentais, e segundo a Directiva da Comissão 91/412/EEC para os produtos de uso veterinário<sup>(6)</sup>.

A Eudralex, Volume 4, corresponde às BPF para produtos farmacêuticos de uso humano e veterinário, a qual está dividida em quatro partes<sup>(7)</sup>.

O primeiro capítulo baseia-se nos “Requisitos básicos para produtos farmacêuticos”, sendo este constituído por 9 subcapítulos. O primeiro destes menciona a importância da existência de um Sistema de Qualidade Farmacêutico, no qual se incorpora as BPF, a Gestão do Risco de Qualidade e a Gestão da Garantia de Qualidade (GQ), os quais são conceitos que se encontram sempre relacionados. É também com base neste capítulo que se efectua o procedimento da Revisão da Qualidade do Produto (RQP), o qual se encontra descrito nos Procedimentos Gerais de Qualidade (PGQ)<sup>(7)</sup>.

O segundo subcapítulo representa as responsabilidades do pessoal qualificado e as de cada trabalhador na empresa, sendo que o que se segue já faz uma descrição das condições das instalações e equipamentos que se devem cumprir para minimizar o risco de erros ou qualquer efeito adverso que possa prejudicar a qualidade do produto<sup>(7)</sup>.

A quarta parte deste capítulo refere-se à importância da documentação no SGQ e do cumprimento dos requisitos das BPF. É o SGQ do fabricante que define e gera os vários tipos de documentos, sendo que o principal objectivo da documentação é estabelecer, controlar, monitorizar e registar todas as actividades que tenham impacto na qualidade dos medicamentos. Deste modo, há uma divisão de toda a documentação em dois tipos, para uma melhor gestão e registo do cumprimento das BPF: Instruções (especificações do produto ou materiais; instruções das fórmulas de fabrico, do método, do embalamento e testes; SOP; protocolos e acordos técnicos) e registos ou relatórios (registos, certificados de análise, relatórios)<sup>(7)</sup>.

De seguida, o subcapítulo cinco enuncia quais os requisitos que a produção deve cumprir segundo as BPF, para obter produtos de qualidade e estar de acordo com uma possível AIM.

Enuncia também técnicas que permitem evitar a contaminação cruzada durante a produção, técnicas de validação do próprio método de fabrico e outras operações necessárias para o fabrico do produto farmacêutico<sup>(7)</sup>.

Numa sexta parte faz-se referência ao controlo de qualidade (CQ), desde a amostragem, especificações, testes, organização, documentação e procedimentos de libertação de lote que garantem que os testes necessários e relevantes sejam realizados e que os produtos sejam libertados para o mercado com uma qualidade satisfatória<sup>(7)</sup>.

O subcapítulo sete expõe por sua vez todos os requisitos que devem ser cumpridos em relação a actividades subcontratadas. Qualquer actividade subcontratada que esteja no manual das BPF deve ser definida, acordada e controlada, de modo a evitar uma falta de qualidade no produto. Para isto não acontecer, deve haver um contrato escrito que descreva os deveres de ambas as partes. De forma adicional, o SGQ do fabricante que contrata deve indicar o modo como a Pessoa Qualificada (PQ) se certifica para a libertação do lote, sob a sua responsabilidade<sup>(7)</sup>.

O subcapítulo oito faz referência às reclamações, recolhas de produtos ou qualquer informação relativa a produtos que contenham defeitos, os quais devem seguir Procedimentos gerais de qualidade (PGQ), com o objectivo de solucionar rapidamente as possíveis eventualidades<sup>(7)</sup>.

A última parte refere-se, por fim às auto-inspecções, as quais devem ser conduzidas de forma independente em intervalo de tempo determinados com o objectivo de monitorizar a implementação e o cumprimento das BPF e propor medidas correctivas e preventivas necessárias implementar no âmbito da melhoria contínua<sup>(7)</sup>.

O segundo grande capítulo do Eudralex intitula-se “Requisitos básicos para substâncias activas usadas como matérias-primas”, é específico para as matérias-primas como o próprio nome indica. Este explica quais as obrigações dos titulares de autorização de fabrico, os quais apenas podem usar substâncias activas que cumpram com as BPF. A terceira parte refere-se aos “Documentos referentes às BPF” como as BPF, SMF, ICH Q9 e Q10, entre outros<sup>(7)</sup>.

Por último apresenta ainda os anexos que contem orientações mais específicas sobre diversos e determinados assuntos<sup>(7)</sup>.

### 3.2. Site Master File

O SMF é um documento fundamental da unidade fabril que abrange todos os departamentos, descrevendo as actividades relacionadas com as BPF do fabricante e dos produtos farmacêuticos, sendo elaborado pelo primeiro. Este contém informações específicas que englobam desde as políticas de GQ e actividades do local e/ou CQ das operações dos produtos farmacêuticos realizadas, a qualquer actividade integrada nos edifícios adjacentes e nas proximidades. Quando este documento é submetido a uma autoridade reguladora, o SMF deve fornecer informação clara sobre as actividades do fabricante relacionado com as BPF que podem ser úteis para uma supervisão geral e no planeamento e realização de inspecções para avaliação das BPF<sup>(4)</sup>.

A informação deve ser adequada e elegível, não excedendo as 25-30 páginas, em folhas de tamanho A4 (excluindo anexos), dando preferência a esboços simples ou *layouts* esquemáticos, em vez de narrativos. O SMF deve fazer parte da documentação do SGQ do fabricante e deve ser mantido actualizado periodicamente<sup>(7)</sup>.

#### 3.3.1. SGQ (ISO 9001/2008)

A ISO 9001/2008 é destinada à certificação do SGQ das empresas que querem demonstrar aos seus clientes que os seus meios e métodos organizacionais lhes permitem proporcionar confiança nos seus produtos ou serviços, demonstrando que estes são produzidos ou fornecidos de forma a cumprir as exigências estabelecidas<sup>(4)</sup>.

A ISO 9001/2008 tem com principais objectivos a criação de abordagens por processos, de modo a se obter uma orientação direccionada para o cliente, e de modo a permitir uma análise e melhoria constante<sup>(4)</sup>.

A Política de Qualidade dos Laboratórios BASI assenta portanto em três componentes:

1. Visão, que significa a Visão no Futuro, a qual consiste na oferta de um serviço excelente e na conquista de uma posição de referência no mercado;
2. Missão, em destaque direccionada para o cliente, demonstrando um serviço de qualidade com o máximo profissionalismo, dedicação e integridade;

3. Propriedades Estratégicas, a qual consiste em criar a organização precisa para atingir a visão, que se baseia na consolidação do SGQ e no desenvolvimento de ferramentas necessárias para responder às necessidades do mercado<sup>(4)</sup>.

## 3.4 Procedimentos gerais da qualidade

Os PGQ são procedimentos escritos e autorizados que fornecem instruções para a realização das operações gerais e das mais específicas, descrevendo deste modo todos os elementos do sistema de qualidade farmacêutica e facilitando a compreensão dos vários procedimentos, com a ajuda de fluxogramas. Existem vários, mas todavia apenas vão ser referidos os mais importantes.

### 3.4.1. Gestão do sistema documental

Os documentos estão organizados de acordo com quatro níveis. O primeiro nível refere-se aos documentos externos como a legislação, *guidelines*, farmacopeias, certificado das BPF, autorizações de fabrico, entre outros.

O segundo nível já corresponde a documentos, como por exemplo o SMF, os procedimentos gerais da qualidade, o *Validation Master Plan* (VMP), o manual da qualidade e o de acolhimento. No nível três encontram-se os documentos operacionais que existem para serem seguidos e comandarem as operações a serem executadas, e por último, o quarto nível enquadra os registos das actividades desenvolvidas nos Laboratórios BASI (modelos, listas, planos completos, certificados de análise)<sup>(8)</sup>.

### 3.4.2. Controlo de mudança

Todas as alterações pretendidas devem ser registadas e aprovadas pelo responsável da GQ. Para ajudar neste processo, o SGQ utiliza um *software* informático específico que foi desenvolvido para ajudar as empresas a gerir a sua qualidade, segurança e risco<sup>(8)</sup>.

Este procedimento começa pela abertura de um controlo de mudança no software dedicado, o que por sua vez é recebido no departamento de GQ, o qual vai analisar e caracterizar essa

mesma mudança. De seguida, cria-se a aprovação internamente e implementa-se as acções necessárias para a mudança ser devidamente executada<sup>(8)</sup>.

Se a mudança for aceite com sucesso, pode-se encerrar o controlo de mudança e enviar para a lista de gestão. Caso seja necessário rever o processo, só é implementada após nova aprovação interna<sup>(8)</sup>.

### 3.4.3. Gestão de desvios

A Gestão de Desvios torna-se importante devido ao facto de consistir numa tentativa de minimizar possíveis danos na qualidade do produto. Os desvios podem ser de origem interna (“não conforme”) ou externa (resultantes de auditorias, notificações ou reclamações)<sup>(8)</sup>.

Quando se detecta um desvio, implementa-se uma acção com o objectivo de o corrigir e minimizar o impacto do mesmo. O responsável do GQ deve registar e comunicar pelo *software* informático referido anteriormente todo o processo. Depois de analisado e caracterizado o desvio (menor, maior ou crítico), deve-se avaliar se é necessário adicionar alguma coisa para diminuir o seu efeito, e caso seja necessário, acciona-se a *Validation Master Plan* (CAPA). No fim, estas medidas são implementadas e é avaliada a eficácia das mesmas. Se o resultado for positivo, são comunicados os resultados das acções e o desvio é encerrado<sup>(8)</sup>.

### 3.4.4. Revisão anual da qualidade do produto

Todos os anos é realizado um RQP (até ao fim de Janeiro) sobre a informação de um mínimo de cinco lotes fabricados<sup>(8)</sup>.

O responsável do GQ tem a responsabilidade de realizar o plano anual de RQP. É através da Gestão Documental que temos acesso à compilação de dados sobre o produto, sobre os quais se efectua uma análise detalhada dos dados. Por fim, elabora-se um relatório de RQP que tem de ser aprovado pelo DT e Administração. Após aprovação, são implementadas medidas podendo ser necessário accionar a CAPA ou Controlo de Mudança, as quais vão ser acompanhadas de perto e se houver necessidade, elabora-se um novo RQP<sup>(8)</sup>.

### 3.4.5. Gestão da CAPA

A Gestão da CAPA tem como objectivo a monitorização/revisão do SGQ, da gestão de desvios, do controlo de mudança e da revisão anual do produto. Quando há necessidade de a utilizar, abre-se o processo e deve-se definir o gestor e a equipa que vai analisar o caso. São investigadas as causas e propostas as acções corretivas e preventivas, que após serem aprovadas, são implementadas. Depois da sua implementação é avaliada a sua efectividade, e se estiver tudo dentro do que se pretende são comunicados os resultados e o processo é encerrado, ficando tudo registado no SGQ. Se não estiver como se pretende, ou seja não são medidas que se adequam como suficientes, inicia-se novamente a procura de causas e propõe-se CAPA adicionais<sup>(8)</sup>.

### 3.5. *Validation master plan*

O VMP é um documento cujo objectivo reside na qualificação e validação das instalações, equipamentos e processos, definindo quais as áreas e sistemas a serem validados e fornecendo um programa escrito para alcançar e manter uma instalação qualificada. O plano de validação deve incluir informação específica sobre a qualificação/validação dos equipamentos, produtos, *softwares* e métodos analíticos, entre outros. É um documento muito importante no regulamento das BPF numa indústria farmacêutica porque permite uma abordagem estruturada para os planos de validação<sup>(9)</sup>.

A pessoa que se encontra responsável pelo VMP é a PQ, sendo esta posição actualmente ocupada pelo Dr. Hélder Barata (em substituição do Dr. Ricardo Campante, que por motivo pessoal se encontra de baixa) e o qual tem a responsabilidade de manter a conformidade de todo o sistema da qualidade, qualificação e validação de todas as infra estruturas, equipamentos e processos, sempre associados à análise de risco. Está também descrito no VMP que o responsável pelo GQ, neste caso o Dr. Diogo Regateiro, é responsável por planear, coordenar e controlar a execução das qualidades de qualificação e validação e elaborar o VMP e Análise do Risco. Os responsáveis de cada departamento têm também a função de elaborar protocolos e relatórios de todas as actividades desenvolvidas nas respectivas áreas.

## 4. Departamento de produção

Os Laboratórios BASI desenvolvem e produzem variadas fórmulas, através de uma optimização dos meios tecnológicos disponíveis. Para tal, a área de produção dispõe de linhas de fabrico autónomas e integrais, que procedem ao acondicionamento secundário de outras formas farmacêuticas.

A empresa possui também uma área de produção de líquidos orais em frascos de vidro e plástico e uma área distinta à produção de produtos pastosos, a qual se reparte pela produção de cremes, pomadas e supositórios<sup>(10)</sup>.

## 5. Departamento de controlo de qualidade

O departamento do CQ analisa a qualidade do produto, material ou forma farmacêutica, estando o laboratório adequado para o efeito preparado com todos os equipamentos necessários para todo o tipo de análises.

Das principais análises realizadas, é de destacar:

1. Ensaio de Estabilidade:
  - 1.1 A Longo Prazo;
  - 1.2 Em condições intermédias e aceleradas;
  - 1.3 Em uso;
  - 1.4 Testes *on-going*;
  - 1.5 Fotoestabilidade.
2. Ensaio Físico-químico que incluem:
  - 2.1 HPLC (UV-Vis, DAD, Índice de Refracção);
  - 2.2 Cromatografia Gasosa acoplada a um detector de ionização de chama (FID) ou detector de captura de electrões (ECD);
  - 2.3 Testes de Dissolução e integração com colector de fracção;
  - 2.4 Espectroscopia UV-Visível;
  - 2.5 Titulação infravermelha.

### 3. Ensaio Microbiológicos:

3.1 Em produtos estéreis e não estéreis;

3.2 Avaliação de endotoxinas;

3.3 Contagem dos aeróbios viáveis totais (TAMC);

3.4 Contagem de leveduras e fungos (TYMC);

3.5 Testes para detecção de microorganismos específicos (*E.coli*; *staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*; *Salmonella typhimurium*, entre outros),

3.6 Eficácia de conservantes, entre outros<sup>(2)</sup>.

Comentários: Durante o estágio pude desempenhar algumas actividades relacionadas com este departamento. As minhas tarefas foram essencialmente de auxílio e trabalho documental, uma vez que para o desenvolvimento dos trabalhos práticos, de modo autónomo, seria necessário uma formação específica mais prolongada no laboratório e com a ajuda de outro profissional. Mesmo assim, nos últimos dias de estágio realizei algumas análises de controlo de qualidade, embora que com a presença de um profissional. As análises que realizei foram das matérias-primas que compõem o soro fisiológico, de acordo com as análises que estão descritas na farmacopeia.

O trabalho seguinte foi a elaboração de uma lista/índice das referências dos Métodos analíticos da Farmacopeia Europeia, incluindo os métodos físicos e físico-químicos, testes biológicos e procedimentos técnicos farmacêuticos, com o objetivo de facilitar a elaboração das Ordens de Análise (OA) e Certificados de Análise (CA), que requerem a indicação do método analítico utilizado na análise ao produto. Caso não esteja descrita na Farmacopeia Europeia, Farmacopeia dos Estados Unidos (USP) ou outra farmacopeia, é necessário validar o método analítico, sendo assim referenciado como um método interno<sup>(5)</sup>. Apesar de ter sido uma tarefa bastante simples, permitiu fazer uma revisão de todos os métodos analíticos que se encontram descritos na Farmacopeia Europeia, proporcionando-me uma maior rapidez de pesquisa caso seja necessário para futuros trabalhos.

Por último, foi-me atribuída a tarefa de organização da informação das OA em formato Excel para informatização da mesma no Sistema Integrado de Gestão Empresarial (SIGE). Este SIGE funciona como uma base de dados, permitindo aos Laboratórios BASI a automatização e armazenamento de informações importantes para o funcionamento correto dos diversos departamentos<sup>(6)</sup>. Uma das grandes vantagens desta informatização está na monitorização a tempo real da informação gerada, facilitando o trabalho às pessoas responsáveis pela gestão

das tarefas por executar, em execução ou já completamente executadas, de modo a ter um controlo apertado e podendo actuar o mais rápido possível caso haja algum desvio ao que está descrito ou previsto. Em linhas muito sumárias, uma OA resume a lista de análises a serem realizadas a um produto e as especificações aprovadas que cada produto deve obedecer para apresentar conformidade. É a partir deste documento que se vai elaborar o certificado de ordem de análise (CoA), que funciona como uma prova escrita de que o produto está conforme as especificações aprovadas, tratando-se de um produto de confiança e que resulta de um método de fabrico reproduzível. As especificações inseridas na CoA são baseadas em informações retiradas de farmacopeias e na experiência de fabrico do próprio produto até então gerada.

## 6. Assuntos regulamentares

Neste departamento, os profissionais acompanham o crescimento de um produto desde a sua fase de investigação e desenvolvimento até à sua manutenção no mercado, garantindo um desenvolvimento rigoroso e reproduzível de todo o ciclo de vida do mesmo. As principais tarefas realizadas consistem em:

1. Compilação de dossiers e documentos de registo devidamente atualizados de acordo com as últimas diretivas e especificações Europeias em eCTD / NeeS;
2. Planeamento e gestão dos procedimentos de registo Nacionais e Europeus (MRPs ou DCPs), em conformidade com os requisitos de cada cliente;
3. Dar resposta a Pedidos de Elementos e Relatórios de Avaliação das Agências Reguladoras;
4. Compilação de informação CMC (Chemistry Manufacture Control) para a preparação de alterações;
5. Planeamento e organização de estudos de bioequivalência em colaboração com CROs (Contract Research Organisations)<sup>(12)</sup>.

## 7. Departamento de desenvolvimento galénico

O DG é transversal a toda a indústria é aqui que o novo princípio activo se torna definitivamente um medicamento seguro e disponível, quando a formulação mais adequada é

estabelecida, garantindo a eficácia terapêutica desejada. São os inúmeros factores que se devem ter em conta nesta situação em particular, bem como os desafios que cada vez mais vão surgindo neste mercado cada vez mais exigente.

O departamento galénico atua, portanto, nas seguintes áreas:

1. Desenvolvimento de novas formulações e novos produtos;
2. Desenvolvimento de técnicas que procuram melhorar o processo de fabrico;
3. Transferência de tecnologia e produção *scale-up*.

Tendo em conta a importância do trabalho realizado neste departamento, não é de admirar que este seja considerado como a base para o sucesso de toda a empresa<sup>(13)</sup>.

## 8. Análise SWOT

### 8.1. Pontos Fortes (*strenghts*)

Numa análise introspectiva da minha prestação no estágio em Indústria Farmacêutica, tenho a destacar a capacidade de organização e trabalho desenvolvida pelos responsáveis, na qual me era solicitado sempre mais trabalho quando concluía as tarefas propostas e me permitiu fortalecer a minha própria persistência pessoal e profissional. A própria facilidade na execução das tarefas e na compreensão das mesmas, bem como a constante disponibilidade por mim demonstrada para desempenhar qualquer tarefa, gerou em mim uma motivação para aprender cada vez mais. Para além disso, o bom relacionamento interpessoal com as pessoas responsáveis pelos departamentos, bem como com restantes trabalhadores, facilitou a consolidação dos conhecimentos por mim adquiridos.

Numa análise focada à empresa e ao estágio em si, destaco o bom ambiente de trabalho; a disponibilidade por parte de todos os colaboradores em ajudar sempre que solicitados; a passagem pela maioria dos departamentos existentes, a qual originou uma aquisição de conhecimentos práticos mais específicos de um futuro profissional no sector da indústria farmacêutica.

Numa análise prática ao nosso curso, após esta experiência, considero que estamos na presença de uma curso bastante polivalente, o qual nos fornece conhecimentos de base suficientes para dominar a tecnologia e terminologia utilizada, bem como a facilidade na execução das tarefas propostas em todo o sector da indústria farmacêutica.

### 8.2. Pontos fracos (*weaknesses*)

Como pontos fracos desta experiência destaco a curta duração do estágio que limita a nossa autonomia, visto que o elevado ritmo de trabalho se torna complicado para aos vários colaboradores terem tempo para nos ensinar tudo em tempo útil, bem como se sente uma compreensão mais incompleta das bases fundamentais para uma posterior integração nas equipas de trabalho. Para além disso, não consegui conhecer todos os departamentos, devido à ausência de tempo fornecida por este estágio de 3 meses.

### 8.3. Oportunidades (*opportunities*)

Este estágio foi uma excelente oportunidade para conhecer o trabalho desenvolvido numa indústria farmacêutica, acompanhando o desenvolvimento do medicamento desde matéria-prima até à forma produto acabado. Estar em contacto com pessoas com uma longa experiência no sector foi enriquecedor para a minha vida futura. A disponibilização do material técnico aplicado ao sector, que na maioria das vezes está sujeito ao sigilo profissional e não é possível ter acesso foi uma excelente oportunidade de aprender o ritmo de uma empresa em que os valores e princípios condizem com a minha pessoa, nomeadamente nas qualidades de exigência, trabalho, ambição e confiança. Por fim, o simples facto de ter estagiado numa empresa em crescimento poderá ter sido uma boa aposta para o início de carreira.

Complementarmente, esta oportunidade permitiu reconhecer a verdadeira relevância do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, o qual se foca no futuro do medicamento e da nossa profissão, conseguindo sempre ajustar os gostos de cada um às diferentes áreas profissionais por este abrangidas. Pelo que não é de estranhar a presença maioritária de Farmacêuticos nos postos de maior responsabilidade e credibilidade.

#### 8.4. Ameaças (*threats*)

Destaco como principais ameaças ao meu estágio, mais uma vez a curta duração do mesmo, não sendo possível desempenhar tarefas mais elaboradas que necessitam de alguma formação adicional.

A falta de gestão nas actividades a desenvolver durante o estágio por parte de alguns responsáveis em alguns departamentos foi notória e pode ter sido por falta de uma definição prévia dos objectivos a cumprir pelo protocolo da universidade neste sector ou, mais uma vez, pela simples falta de tempo, como anteriormente mencionado.

Outras das ameaças para os farmacêuticos recém-graduados que destaco são a existência de cursos similares, que apesar terem menos competências, são muitas vezes preferidos porque significam a atribuição de uma menor remuneração, o que traz a necessidade de reforçarmos o verdadeiro valor do Curso de Ciências Farmacêuticas, salientando o que nos diferencia e o que podemos oferecer a mais do que os outros cursos existentes.

Em relação ao sector da indústria farmacêutica em si, refiro a importância de se apostar cada vez mais em produtos economicamente rentáveis, o que limita muitas vezes ideias inovadoras por falta de financiamento. Cada vez mais se aposta pelo seguro, tendo ainda sempre em consideração o baixo preço praticado pelos medicamentos genéricos, o que não deixa grande margem de lucro para as empresas em expansão. Uma solução para tentar ultrapassar esta ameaça será na aposta em mercados externos, tarefa já desempenhada pelos Laboratórios BASI.

## 9. Conclusão

No fim deste estágio concluo que o farmacêutico tem um papel muito importante no desenvolvimento do medicamento e considero esta experiência como uma mais-valia para a minha formação académica. Foi um privilégio poder realizar um estágio nesta área, dado que até aqui não tinha estado directamente ciente do que é a sua realidade.

Um dos aspectos a salientar foi a maneira como os farmacêuticos estão presentes nesta área. Aqui, eles coordenam os vários tipos de sectores, tendo maioritariamente cargos de chefia. Este tempo de estágio proporcionou-me também a possibilidade de ver o dia-a-dia de uma empresa farmacêutica, no qual tentei estar o mais atenta possível a todas as actividades e reter o mais possível, interligando sempre tudo com os conhecimentos já adquiridos. Por tudo isto, foi notória a colaboração de todos os trabalhadores da empresa.

Concluo assim que esta oportunidade foi importante para a minha formação enquanto Farmacêutica, pois criei uma ideia muito mais realista deste sector e adquiri conhecimentos e competências adicionais de alta relevância.

## Bibliografia

- (1) LABORATÓRIOS BASI – Apresentação do grupo. [Consultado 15 maio.2015]. Disponível na Internet: [http://www.basi.pt/webbasi/downloads/FHC\\_PT\\_EN.pdf](http://www.basi.pt/webbasi/downloads/FHC_PT_EN.pdf)
- (2) LABORATÓRIOS BASI – Apresentação Institucional. [Consultado 15 maio.2015]. Disponível na Internet: <http://www.basi.pt/webbasi/downloads/basiEN.pdf>
- (3) EUDRALEX – *Chapter 3 – Premises and equipamento*. Volume 4 [Consultado 15 maio 2015]. Disponível na Internet: [http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-4/pdfs-en/cap3\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-4/pdfs-en/cap3_en.pdf)
- (4) LABORATÓRIOS BASI S.A. – *Site Master File*. Mortágua. 2014.
- (5) WORLD HEALTH ORGANIZATION – *Quality assurance of pharmaceuticals: a compendium of guidelines and related materials*. Good manufacturing practices and inspection. Volume 2. 2ª Edição. 2007. ISBN 978-92-4-154708-6. [Consultado 15 maio. 2015]. Disponível na Internet: [http://www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/quality\\_assurance/QualityAssurancePharmVol2.pdf](http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/QualityAssurancePharmVol2.pdf)
- (6) EUROPEAN COMMISSION. *Health and Consumption Department. Quality of medicines and Good Manufacturing Practices*. [Consultado 12 maio. 2015]. Disponível na Internet: [http://ec.europa.eu/health/human-use/quality/index\\_en.htm#gmp](http://ec.europa.eu/health/human-use/quality/index_en.htm#gmp)
- (7) EUDRALEX. Volume 4 – *Good Manufacturing Practices (GMP) Guidelines*. [Consultado 12 maio. 2015]. Disponível na Internet: [http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4/index_en.htm)
- (8) LABORATÓRIOS BASI S.A. – *Procedimentos Gerais da Qualidade*. Mortágua. 2014.
- (9) LABORATÓRIOS BASI S.A. – *Validation Master Plan*. Mortágua. 2014.
- (10) LABORATÓRIOS BASI – Departamento de Produção. [Consultado 15 maio.2015]. Disponível na Internet: <http://www.basi.pt/webbasi/servicos/producao.aspx>

(11) WIKIPEDIA – Sistema Integrado de Gestão Empresarial. [Consultado 30 março. 2015].

Disponível na Internet:

[http://pt.wikipedia.org/wiki/Sistema\\_integrado\\_de\\_gest%C3%A3o\\_empresarial](http://pt.wikipedia.org/wiki/Sistema_integrado_de_gest%C3%A3o_empresarial)

(12) LABORATÓRIOS BASI – Departamento de Assuntos Regulamentares. [Consultado 14 maio.2015] Disponível na Internet: <http://www.basi.pt/webbasi/servicos/assuntos.aspx>

(13) LABORATÓRIOS BASI – Departamento Galénico [Consultado 14 maio.2015] Disponível na Internet: <http://www.basi.pt/webbasi/servicos/desenvolvimento.aspx>