IPG Politécnico da Guarda
Polytechnic of Guarda

RELATÓRIO DE ESTÁGIO

Licenciatura em Farmácia

Relatório Profissional I

Marta Filipa Godinho Maia

janeiro | 2015

Escola Superior de Saúde

Instituto Politécnico da Guarda

RELATÓRIO DE ESTÁGIO

MARTA FILIPA GODINHO MAIA

RELATÓRIO PARA A OBTENÇÃO DO GRAU DE LICENCIADO EM FARMÁCIA

janeiro | 2015

Escola Superior de Saúde

Instituto Politécnico da Guarda

CURSO DE FARMÁCIA – 1.º CICLO

4.º ANO / 1.º SEMESTRE

RELATÓRIO DE ESTÁGIO PROFISSIONAL I

ESTÁGIO EM INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

MARTA FILIPA GODINHO MAIA

SUPERVISORA: DRA. LILIANA MARIA AFONSO OLIVEIRA DE ALMEIDA

ORIENTADORA: PROF. MARIA DE FÁTIMA SANTOS MARQUES ROQUE

janeiro | 2015

ABREVIATURAS

% - por cento

°C – graus Celsius

cm – centímetro

g – grama

l – litro

mg – miligrama

ml – mililitro

mm – milímetro

nm – nanómetro

µm – micrómetro

SIGLAS

ESS – Escola Superior de Saúde

IPG – Instituto Politécnico da Guarda

HPLC – Cromatografia Líquida de Alta Pressão

HR – Humidade Relativa

LCQ – Laboratório de Controlo de Qualidade

SA – Sociedade Anónima

SAP – Sistema Integrado de Gestão Empresarial

TF – Técnico de Farmácia

U1 – Unidade 1

U2 – Unidade 2

U3 – Unidade 3

U4 – Unidade 4

UC – Unidade Curricular

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, a Deus, o meu Pai que me acompanha e fortalece todos os dias da minha vida, que me suporta com a Sua mão protetora e me ajuda em todos os momentos.

Seguidamente, agradeço aos meus pais Fernanda e João, pelo amor, ensinamentos, valores e princípios que me transmitiram ao longo da vida, pelo incentivo e coragem que evidenciaram ao longo deste percurso, e pela sua presença e apoio incondicional nos momentos mais difíceis. E ainda, por continuarem a acreditar sempre em mim e nas minhas capacidades, mesmo quando eu própria delas duvido.

Ao meu irmão Daniel, agradeço o companheirismo, amizade e apoio, por todos os nossos momentos, e pelo seu abraço e palavras de consolo quando nem tudo corre bem.

Às amigas Raquel Ana e Sara Pires agradeço todas as gargalhadas, companheirismo, apoio e suporte prestado quer nos bons momentos, quer nos mais difíceis, e pelo seu abraço amigo nestes últimos.

Também dirijo agradecimentos a toda a equipa envolvida neste estágio, quer aos docentes da Escola Superior de Saúde, quer aos membros da Labesfal. Todos contribuíram com profissionalismo e disponibilidade para o esclarecimento de dúvidas, transmissão de conhecimentos e prestação de apoio e atenção.

À Labesfal agradeço por me ter dado a oportunidade de realizar o estágio nas suas instalações.

A todos o meu muito obrigado.

PENSAMENTOS

Escolhe um trabalho de que gostes, e não terás que trabalhar nem um dia na tua vida.

(Confúcio)

Para o trabalho que gostamos levantamo-nos cedo e fazemo-lo com alegria.

(William Shakespeare)

ÍNDICE

INTRODUÇÃO 9

1. LABESFAL 11

1.1. BREVE DESCRIÇÃO DA EMPRESA 11

1.2. INSTALAÇÕES E EQUIPAMENTOS 11

2. ESTÁGIO NA LABESFAL 13

3. LABORATÓRIO DE CONTROLO DE QUALIDADE FÍSICO-QUÍMICO DA UNIDADE 4 14

3.1. INSTALAÇÕES E EQUIPAMENTOS 14

3.2. RECURSOS HUMANOS E HORÁRIO DE FUNCIONAMENTO 15

4. PENICILINAS E CEFALOSPORINAS 16

4.1. PENICILINAS 16

4.2. CEFALOSPORINAS 17

5. CIRCUITO E MANUSEAMENTO DE AMOSTRAS DE ANTIMICROBIANOS 18

6. ATIVIDADES REALIZADAS NO LABORATÓRIO DE CONTROLO DE QUALIDADE 20

6.1. PESAGEM 20

6.2. LIMPIDEZ E GRAU DE OPALESCÊNCIA DOS LÍQUIDOS 21

6.3. GRAU DE COLORAÇÃO DOS LÍQUIDOS 22

6.4. DETERMINAÇÃO POTENCIOMÉTRICA DO pH 24

6.5. PODER ROTATÓRIO 25

6.6. ESPECTROFOTOMETRIA DE ABSORÇÃO NO INFRAVERMELHO 26

6.7. ESPECTROFOTOMETRIA DE ABSORÇÃO NO ULTRAVIOLETA E NO VISÍVEL 27

6.8. ESPECTROMETRIA DE FLUORESCÊNCIA 29

6.9. CROMATOGRAFIA 29

6.9.1. Cromatografia em Camada Fina 30

6.9.2. Cromatografia Líquida de Alta Pressão 30

6.10. OSMOLALIDADE 32

6.11. SOLUBILIDADE 33

6.12. IDENTIFICAÇÃO DOS IÕES E DOS GRUPOS FUNCIONAIS 33

6.13. DETERMINAÇÃO DE ÁGUA POR KARL-FISCHER 34

6.14. CONTAMINAÇÃO POR PARTÍCULAS: PARTÍCULAS SUB-VISÍVEIS 35

6.15. CONTAMINAÇÃO POR PARTÍCULAS: PARTÍCULAS VISÍVEIS 37

CONCLUSÃO 39

BIBLIOGRAFIA E WEBGRAFIA 41

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 - Valores de referência das suspensões padrão……22

Tabela 2 – Preparação das soluções padrão (volumes em mililitros) ……..…..23

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 - Equipamento para inspeção manual de partículas visíveis……....38

RESUMO

Este relatório trata-se de um importante meio de avaliação do Estágio Profissional I, realizado pela estudante Marta Filipa Godinho Maia da Escola Superior de Saúde do Instituto Politécnico da Guarda. Nele são apresentadas informações sobre as atividades desenvolvidas no Laboratório de Controlo de Qualidade da Labesfal, bem como as atividades executadas pela aluna no decorrer do estágio. Dessas informações, uma parte consta nos objetivos que a discente deve atingir, de forma a concretizar em contexto real a integração das aprendizagens que vão sendo desenvolvidas ao longo do curso, para que o perfil do estudante vá ao encontro das competências necessárias no âmbito da sua formação.

Assim, o estágio teve início com a realização de uma consulta e exames médicos, para verificar a saúde da estagiária (para o seu próprio bem-estar e para a segurança dos restantes operadores), seguindo-se a execução das atividades desenvolvidas no laboratório, onde foi possível, de acordo com os procedimentos em vigor, executar análises de materiais de partida, produto intermédio e produto acabado, registo dos respetivos cálculos e verificação de resultados; preparar reagentes secundários necessários para a realização dos ensaios; e realizar verificações internas de equipamentos. Ainda foi realizada uma visita guiada à Produção das Unidades 2,3 e 4, ao Laboratório de Controlo de Qualidade das Unidades 2 e 3 e ao Laboratório de Microbiologia.

As fontes consultadas para a realização deste documento são sítios da internet, livros, prontuário terapêutico, procedimentos técnicos em vigor, aulas teóricas e ainda entrevistas informais realizadas aos profissionais desta indústria farmacêutica.

INTRODUÇÃO

Este relatório foi realizado no âmbito da unidade curricular (UC) Estágio Profissional I, pela estudante Marta Filipa Godinho Maia, aluna do 4.º ano, 1.º semestre do curso de Farmácia – 1.º ciclo, da Escola Superior de Saúde (ESS) do Instituto Politécnico da Guarda (IPG) e serve de instrumento de avaliação. O Estágio foi realizado na Indústria Farmacêutica Labesfal, em Santiago de Besteiros, entre os dias 6 de outubro e 19 de dezembro de 2014, cumprindo um mínimo de 490 horas. O referido Estágio contou com a orientação da professora Maria de Fátima Santos Marques Roque da ESS-IPG e supervisão da doutora Liliana Maria Afonso Oliveira de Almeida, da Labesfal.

O Estágio de Integração à Vida Profissional é uma componente da UC de Estágio Profissional I, constituindo uma importante vertente de formação e permitindo ao estudante aprender no seio de uma equipa multidisciplinar de saúde. Atendendo ao carácter predominantemente técnico do curso, cuja área de intervenção é o Medicamento e o Utente/Doente, é de salientar a importância dos estágios na formação do Técnico de Farmácia (TF) enquanto profissional de saúde. (1)

Segundo o estatuto legal da carreira de Técnicos de Diagnóstico e Terapêutica, o conteúdo funcional do TF engloba o desenvolvimento de atividades no circuito do medicamento, tais como análises e ensaios farmacológicos, interpretação de prescrição terapêutica e de fórmulas farmacêuticas, sua separação, identificação e distribuição, controlo da conservação, distribuição e *stocks* de medicamentos e outros produtos, informação e aconselhamento sobre o uso de medicamentos. Assim, o perfil do TF pressupõe a existência de um profissional competente, ativo, consciente e responsável. (1)

Este estágio visa a integração e autonomia no desempenho das diferentes funções do TF, em que a aprendizagem se desenvolve no contexto real, tendo como principais objetivos educacionais os seguintes: favorecer, em contexto real, a integração das aprendizagens que vão sendo desenvolvidas ao longo do curso, de modo a que o perfil do estudante vá ao encontro das competências necessárias no âmbito da sua formação; e preparar o estudante para dar resposta às exigências da sociedade, promovendo a socialização e integração profissional. (1)

No final da aprendizagem o estudante deverá demonstrar as diferentes competências profissionais do TF nas áreas específicas de atuação, onde decorreu o estágio, nomeadamente as seguintes: capacidade científica e técnica na realização de atividades subjacentes à profissão do TF, no enquadramento das várias áreas de intervenção profissional; aplicar os princípios éticos e deontológicos subjacentes à profissão; desenvolver e avaliar planos de intervenção adequadamente integrados numa equipa multidisciplinar; responder aos desafios profissionais com inovação, criatividade e flexibilidade. (1)

Para que os objetivos do estágio pudessem ser cumpridos, foi estabelecido um plano de estágio, no qual constam as atividades a realizar no mesmo. Ficou estabelecida a execução das diversas atividades desenvolvidas no laboratório, de acordo com as orientações do supervisor e procedimentos em vigor, nomeadamente: preparação de reagentes secundários; gestão de reagentes e padrões; amostragens; receção, verificação e registo de amostras; realização de verificações internas de equipamentos; execução de análises de materiais de partida, produto intermédio e produto acabado de acordo com os métodos de análise ou procedimentos em vigor e registo dos respetivos cálculos e verificação de resultados.

O relatório segue uma estrutura física baseada no Guia de Elaboração e Apresentação de Trabalhos Escritos[1] da ESS e o seu corpo textual apoia-se na reflexão individual sobre a análise e aprendizagem efetuada no percurso de estágio.

[1] Guia de Elaboração e Apresentação de Trabalhos Escritos de 2008 da ESS- IPG.

1. LABESFAL

1.1. BREVE DESCRIÇÃO DA EMPRESA

A Labesfal é uma empresa farmacêutica a operar em Portugal e faz parte do Grupo Internacional Fresenius Kabi. Encontra-se localizada na Zona Industrial do Lagedo, 3465-157 Santiago de Besteiros, no concelho de Tondela e distrito de Viseu.

Esta é uma das cinco marcas com maior notoriedade junto dos consumidores, no universo das empresas de medicamentos genéricos, possuindo um portfólio com mais de 100 moléculas e cerca de 300 medicamentos, distribuídos por oito grupos farmacoterapêuticos, nomeadamente, aparelhos cardiovascular, digestivo, geniturinário, respiratório, locomotor, hormonas e medicamentos usados no tratamento das doenças endócrinas, anti-infecciosos e sistema nervoso central.[(2)]

A missão desta empresa consiste em oferecer medicamentos genéricos de grande qualidade a um preço justo, de forma responsável e sustentada. [(3)]

Atualmente, a Labesfal é constituída por três edifícios independentes, nos quais existem quatro unidades de produção distintas. A Unidade 1 (U1) é a unidade de produção de penicilinas, na qual são produzidos pós estéreis para uso parentérico e ainda algumas formas farmacêuticas orais, como cápsulas (as formas orais de antibióticos representam um pequeno volume da produção). A Unidade 2 (U2) é a unidade de produção de soluções injectáveis, a Unidade 3 (U3) é a unidade de produção de sólidos e semi-sólidos e a Unidade 4 (U4) é a unidade de produção de cefalosporinas (onde são produzidos pós para uso parentérico).

O edifício principal desta indústria é aquele que contempla as U2 e U3, estando aqui também localizados a receção, escritórios da administração, refeitório e gabinete médico.

1.2. INSTALAÇÕES E EQUIPAMENTOS

Todas as etapas de fabrico devem ser realizadas em instalações adequadas, cujo desenho diminua a probabilidade de erros e que permitam a realização de operações de limpeza e manutenção que evitem contaminações cruzadas e não afetem negativamente a qualidade do produto. A pesagem de materiais deve ser feita na área de pesagens, onde existem as condições adequadas para expor os materiais sem os contaminar. [(4)]

As condições de iluminação, humidade, pressão, temperatura e ventilação são controladas; a possibilidade de entrada de insetos e pragas são igualmente objeto de estudo.[(4)]

Nas zonas de armazém, também existe controlo das condições. Os diversos materiais são armazenados consoante as suas condições específicas. O sistema informático SAP (sistema integrado de gestão empresarial) indica qual o estado dos materiais, isto é, se estão aprovados, em quarentena ou rejeitados. Os armazéns possuem uma zona de receções, outra de expedições (envio para o cliente) e zona de acesso restrito para armazenamento de materiais impressos e substâncias controladas. [4]

Nos laboratórios de controlo de qualidade são executados os ensaios aplicáveis a cada produto. Existem pequenos laboratórios de controlo em processo localizados nas zonas de produção. Os outros estão localizados fora da produção e têm as condições e equipamento adequados ao tipo de trabalho neles executado, estando localizados nas U2 e U3 e na U4. [4]

As U2 e U3 possuem um laboratório de controlo de qualidade (LCQ) físico-químico. Na U4 encontram-se dois laboratórios, sendo que um deles se destina ao controlo de qualidade físico-químico e o outro ao controlo de qualidade microbiológico (Laboratório de Microbiologia). No LCQ físico-químico, existem três sectores distintos, nomeadamente, Ensaios de Estabilidade, Análise de Antibióticos e Validação de Métodos Analíticos.

De referir que o sector dos Ensaios de Estabilidade e o Laboratório de Microbiologia analisam os produtos referentes a todas as Unidades, e o sector de Análise de Antibióticos analisa os antimicrobianos produzidos nas U1 e U4.

2. ESTÁGIO NA LABESFAL

No meu primeiro dia de estágio, participei numa sessão de acolhimento que consistiu numa formação onde me foram transmitidas algumas informações acerca da empresa e do seu funcionamento, após a qual foi feito um teste onde teria de obter, no mínimo, oitenta por cento da pontuação. Foi-me questionado se possuía alguma alergia conhecida a antibióticos.

Para averiguar se se encontrava tudo em ordem com a minha saúde, não só para o meu bem-estar mas também por questões de segurança para os restantes operadores, dirigi-me a uma consulta médica na empresa. Foram-me prescritas análises clínicas, um eletrocardiograma e um audiograma. No final, verificou-se que estava tudo bem com a minha saúde.

Seguidamente, foi-me indicado que me deveria deslocar até à U4, onde viria a realizar o meu estágio no controlo de qualidade físico-químico, no sector de análise dos antibióticos. Atendendo a que foi neste laboratório/sector que estagiei, será este que irei explicar adiante, bem como as atividades nele desenvolvidas. A partir da tarde do primeiro dia, integrei a equipa de analistas do sector de antibióticos. Foi-me ministrada formação inicial nos procedimentos base e na rotina do laboratório, após o que iniciei a execução das atividades inerentes a este sector, sob supervisão dos analistas.

No decorrer do estágio, tive a oportunidade de receber uma visita guiada às instalações da produção das U2, U3 e U4, e ao LCQ das U2 e U3. Estive ainda um dia no Laboratório de Microbiologia, por forma a poder observar e compreender as atividades aqui realizadas, bem como a sua importância. A análise da contaminação microbiana é fundamental, uma vez que a sua presença compromete a qualidade do produto (por exemplo, se forem detetados microrganismos numa sala estéril, tal condicionará a esterilidade do produto e, consequentemente, a sua qualidade e segurança).

3. LABORATÓRIO DE CONTROLO DE QUALIDADE FÍSICO-QUÍMICO DA UNIDADE 4

Tal como referido anteriormente, a U4 possui dois laboratórios, sendo um deles o de Microbiologia e o outro de controlo Físico-Químico.

Seguidamente, apresenta-se uma descrição do LCQ Físico-Químico, aquele onde realizei o meu estágio.

3.1. INSTALAÇÕES E EQUIPAMENTOS

Para entrar no LCQ, quer microbiológico quer físico-químico, entra-se primeiro no vestiário. Neste local encontram-se instalações sanitárias e o vestiário propriamente dito. Antes de se entrar neste último, deve lavar-se as mãos. O vestiário encontra-se dividido em duas zonas, a suja e a limpa, separadas por um banco e uma linha. Na zona suja, devem ser deixados todos os pertences, inclusive a roupa exterior, que são guardados em cacifos próprios para o efeito. O banco possui espaços para guardar o calçado. Não é permitido guardar comida no vestiário. Pode então passar-se para a zona limpa, sendo que deve calçar-se uma proteção de calçado (usada apenas a partir da linha). Já na zona limpa, são colocados a touca e o vestuário apropriado, que consiste num macacão. Desinfetam-se as mãos com uma solução alcoólica, e está-se pronto para entrar nas zonas seguintes.

Após passagem pelo vestiário, tem-se acesso aos gabinetes/escritórios, sala de reuniões, sala de lavagem, estufas (câmaras climáticas de 30 °C / 65% humidade relativa (HR), 40 °C / 75% HR e 30 °C / 75% HR), LCQ físico-químico e laboratório de microbiologia.

O LCQ físico-químico encontra-se equipado com diversos equipamentos/aparelhos, podendo referir-se alguns deles: espectrofotómetro de fluorescência, espectrofotómetro de infravermelhos, osmómetro, centrífuga, polarímetro, turbidímetro, contador de partículas, espectrofotómetro ultravioleta, equipamentos de cromatografia líquida de alta pressão, agitadores magnéticos, balanças analíticas, frigoríficos e congelador, cromatógrafo gasoso, potenciómetro, equipamento milli-Q, *hottes*, equipamento de Karl-Fischer, posto de inspecção manual, estufa de secagem de material de vidro, máquina de lavar peças, ultra-sons, banho-Maria, bomba de vácuo, estufa de vácuo, aparelho de dissolução, lâmpada ultravioleta, entre outros.

Este laboratório possui diversos armários de armazenamento, nomeadamente para material de laboratório, *dossiers* e pastas, amostras, entre outros. Possui ainda armários especiais, para armazenamento de líquidos inflamáveis, tóxicos, ácidos, bases e sólidos corrosivos. As bancadas disponíveis destinam-se a ser o local onde se encontram os

equipamentos, e são espaço de trabalho e de registos nos cadernos de laboratório, servindo de apoio às atividades realizadas.

Importante será notar que o laboratório se encontra equipado com um chuveiro e lava-olhos, um *kit* de derrames e instruções de como proceder em caso de derrame de produtos químicos, extintor e material de primeiros socorros. Tal revela-se essencial em caso de acidente, para assegurar a proteção do local e dos operadores, permitindo prestar uma primeira assistência adequada.

3.2. RECURSOS HUMANOS E HORÁRIO DE FUNCIONAMENTO

O LCQ conta com diversos colaboradores. Existe um diretor de todo o LCQ, e cada sector possui um gestor. Além disso, conta com a participação de diversos analistas e auxiliares de laboratório.

O sector de análise de antibióticos funciona entre as 6 e as 23 horas, em dois turnos, sendo o primeiro entre as 6 e as 14.30 horas, e o segundo entre as 14.30 e as 23 horas. Os restantes sectores, assim como os escritórios funcionam em horário normal, compreendido entre as 8.30 horas e as 17.45 horas.

4. PENICILINAS E CEFALOSPORINAS

Atendendo a que os produtos analisados foram penicilinas e cefalosporinas, reveste-se de alguma importância efetuar uma breve explicação destes antibióticos beta lactâmicos.

4.1. PENICILINAS

As penicilinas foram os primeiros "verdadeiros antibióticos" a ser introduzidos na prática clínica e continuam a desempenhar um papel importante no tratamento das infeções bacterianas. São antibióticos bactericidas que atuam por inibição da síntese da parede bacteriana e ativação do seu sistema autolítico endógeno. Apresentam uma boa difusão em todos os tecidos do organismo, com exceção da próstata, olho e sistema nervoso central (meninges não inflamadas). São excretadas por via renal, sendo recomendada uma redução da sua posologia em doentes com insuficiência renal moderada a grave. As penicilinas são divididas em cinco grupos, tendo em conta o seu espectro de ação, nomeadamente, penicilinas naturais (benzilpenicilinas), aminopenicilinas, isoxazolilpenicilinas ou penicilinas resistentes às penicilinases, penicilinas anti-pseudomonas ou de largo espectro e amidinopenicilinas. As penicilinas analisadas inserem-se no grupo das aminopenicilinas e no grupo das penicilinas anti-pseudomonas. [(5)]

As aminopenicilinas, como a ampicilina e amoxicilina, são penicilinas semissintéticas que apresentam um espectro de ação que inclui, para além de cocos Gram +, um número significativo de bactérias Gram -. Têm como indicações terapêuticas o tratamento de infeções respiratórias, exacerbações da bronquite crónica e otites, habitualmente devidas a estreptococos ou *Haemophilus* e ainda infeções urinárias e gonorreia. Das suas reações adversas, destacam-se as náuseas e diarreia que são suscetíveis de induzir com alguma frequência. [(5)]

A piperacilina pertence ao grupo das penicilinas anti-pseudomonas, sendo utilizada em infeções graves devidas a Gram - multirresistentes, incluindo a *Pseudomonas aeruginosa*. As suas reações adversas são reações de hipersensibilidade incluindo febre, urticária, dores articulares; angioedema; leucopenia e trombocitopenia, usualmente transitórias; choque anafilático ocorre apenas em doentes com hipersensibilidade às penicilinas. [(5)]

4.2. CEFALOSPORINAS

As cefalosporinas são estrutural e farmacologicamente relacionadas com as penicilinas. Antibióticos bactericidas, atuam inibindo a síntese da parede bacteriana. Apresentam uma boa difusão nos diferentes tecidos do organismo e, na sua maioria, são eliminadas por via renal, sendo recomendados ajustes posológicos em doentes com insuficiência renal moderada a grave. Em geral, as cefalosporinas são ativas *in vitro* contra muitas bactérias aeróbias Gram + e Gram - e alguns anaeróbios. No entanto, existem diferenças substanciais entre as várias cefalosporinas no que respeita ao seu espectro e grau de atividade bactericida. O conhecimento dessas diferenças é essencial para a utilização destes antimicrobianos. [5]

As cefalosporinas atualmente existentes são classificadas em quatro classes, isto é, primeira, segunda, terceira e quarta gerações, de acordo com o seu espectro de atividade. As cefalosporinas de primeira geração são ativas sobre bactérias Gram +, sendo limitada a sua atividade sobre alguns Gram -. À medida que se avança nas diferentes gerações, o espectro para Gram - amplia-se (as cefalosporinas de quarta geração são as mais ativas), contudo perde-se alguma atividade para as Gram +. Como exemplo de cefalosporinas das várias gerações, tem-se a cefazolina (primeira geração), cefuroxima (segunda geração), ceftazidima e ceftriaxona (terceira geração) e cefepima (quarta geração). [5]

As indicações terapêuticas deste grupo são tratamento ou profilaxia de infeções bacterianas devidas a microrganismos suscetíveis. Como reações adversas, podem ser descritos efeitos gastrointestinais (náuseas, vómitos e diarreia, sobretudo com doses elevadas); efeitos hematológicos (eosinofilia, agranulocitose e trombocitopenia ocorrem raramente); alteração das enzimas hepáticas e icterícia colestática estão também descritas, contudo ocorrendo muito raramente; reações de hipersensibilidade caracterizadas habitualmente por erupções cutâneas, urticária, prurido, artralgias e reações anafiláticas, embora muito raramente. [5]

5. CIRCUITO E MANUSEAMENTO DE AMOSTRAS DE ANTIMICROBIANOS

Por forma a poder verificar-se que todos os lotes de antibióticos produzidos se encontram conforme as especificações, e prontos para que seja realizada a sua libertação e introdução no mercado, é necessário efetuar o seu controlo de qualidade em laboratório.

Para tal, começa-se por recolher amostras, representativas de cada lote, na respetiva produção. As amostras são recolhidas diretamente pelo responsável por este procedimento, quer seja um operador da produção, quer seja um analista do LCQ. Tanto as amostras recolhidas na U4, como as recolhidas na U1, fazem-se acompanhar por alguns documentos, os quais têm de ser rubricados pela pessoa que os recebeu, para que seja efetuada a confirmação da sua receção. [(6)]

Posteriormente, as amostras são armazenadas no LCQ, nos espaços destinados a este fim. As amostras termolábeis, que necessitam de ser conservadas no frio, são armazenadas nos frigoríficos de apoio, os quais se encontram a uma temperatura entre os 2 e os 8 °C, sendo diariamente verificada e monitorizada a manutenção destas temperaturas. [(6)]

Cada lote de produto terá a si associada uma instrução de inspeção, que é criada pelo SAP. Esta tem como objetivo servir de guia de trabalho aos analistas, para a realização das análises. Inclui todos os ensaios a realizar, as especificações a considerar e todos os dados que identificam a análise e o produto. Terminada a análise, servirá como registo dos resultados obtidos e ainda permite a rastreabilidade ao caderno de laboratório. [(6)]

O analista faz corresponder à instrução de inspeção as amostras, através do lote de inspeção, e seleciona o método de análise a utilizar, pelo plano de inspeção definido para o produto em causa. Os métodos de análise são elaborados de acordo com a documentação de Autorização de Introdução no Mercado para cada plano de inspeção, e descrevem o procedimento técnico a efetuar para a realização de um conjunto de ensaios. As amostras podem então ser analisadas de acordo com a instrução de inspeção e o método selecionado. [(6)]

Para facilitar a gestão de ensaios efetuados e a efetuar, na análise de campanhas (conjunto de lotes de um produto), é construída uma folha de ensaios de campanha, na qual constam todos os ensaios não cromatográficos a realizar para cada produto. Antes de se iniciar a análise, o analista responsável pela campanha preenche este documento, tendo como base as instruções de inspeção de cada lote, inserindo os seguintes dados: semana na qual se prevê a realização dos ensaios, campanha (produto), código, lote, código do método de análise a usar para cada lote e nome dos ensaios não cromatográficos a realizar. No final, deve colocar a data e assinar. A partir deste momento, a folha de ensaios da campanha pode ser usada pelos restantes analistas, para se proceder à realização dos ensaios nela inscritos. [(6)]

Sempre que um analista utiliza um equipamento/aparelho, deve registar no respetivo livro de registo (*logbook*) a data, hora de início e de fim do ensaio, produto analisado, observações (caso se aplique) e rubricar.

Todas as análises são executadas de acordo com o método de análise aplicável e todos os cálculos e registos associados à análise são registados no caderno de laboratório do analista que os realizou. O caderno de laboratório consiste num caderno individual, numerado sequencialmente, no qual são anotados os dados relativos às análises efetuadas no LCQ. De seguida, o analista escreve na folha de campanha o número do caderno e a página onde as análises foram registadas. Posteriormente, preenche as instruções de inspeção correspondentes com o resultado, caderno, página, rúbrica e data. [6]

Depois de preenchidas as instruções de inspeção, os analistas com autorização para introdução de resultados no SAP inserem no sistema os resultados obtidos. Os técnicos responsáveis pelo sector verificam os resultados e avaliam a análise como conforme ou não conforme, tendo em conta os valores especificados. Seguida a esta avaliação, a análise é concluída e a instrução de inspeção é entregue ao diretor do LCQ para a decisão da qualidade.[6]

Enquanto as análises estão a ser realizadas, e ainda não existem resultados dos ensaios, as amostras têm de ser conservadas. Após o término da análise, as amostras de produtos semi-acabados são eliminadas e as amostras de matérias-primas e produtos acabados são armazenadas em farmacoteca. Importante será observar que, relativamente aos vários materiais utlizados, que são eliminados, é efetuada a sua correta separação (vidro contaminado, metal, plástico, resíduos contaminados, entre outros) e posterior reciclagem ou incineração.

6. ATIVIDADES REALIZADAS NO LABORATÓRIO DE CONTROLO DE QUALIDADE

No LCQ da U4, pude realizar diversas atividades.

Executei diversos ensaios de controlo de qualidade em antibióticos beta lactâmicos (cefalosporinas e penicilinas). Assim, analisei pós estéreis para uso parentérico de cefuroxima, ceftazidima, ceftriaxona, cefepima, cefazolina, amoxicilina, ampicilina, e associações de piperacilina com tazobactam, amoxicilina com ácido clavulânico e ampicilina com sulbactam, de acordo com o método de análise em vigor para cada um deles. De notar que foram analisadas quer matéria-prima, quer o produto semi-acabado e acabado destes produtos. Após a sua análise, efetuei os registos no caderno de laboratório e preenchi instruções de inspeção.

Preparei reagentes secundários, necessários a alguns ensaios, e fases móveis, destinadas a cromatografia líquida. Após a sua preparação, registei a mesma no caderno de reagentes (caderno no qual são registados todos os reagentes e fases móveis preparados no laboratório). Pude ainda efetuar a verificação diária interna aos equipamentos que estão a esta sujeitos.

De seguida, efetuarei uma explicação das técnicas que pude realizar no LCQ. Algumas realizei autonomamente, outras apenas pude observar a sua execução. Para cada uma delas, indicarei se foi realizada, ou apenas explicada.

6.1. PESAGEM

A operação de pesagem é uma operação farmacêutica básica, estando inerente a muitas outras operações laboratoriais, sendo importante referi-la por este motivo.

A maior parte dos processos analíticos depende, em alguma fase, da medida da massa, sendo este o procedimento mais utilizado pelo analista. Muitas análises químicas baseiam-se na determinação exata da massa de uma amostra. O instrumento usado para medir a massa é a balança analítica, a operação é designada de pesagem e faz-se referência ao peso do objeto ou do material que é pesado. [7]

O peso de um objeto é a força de atração devida à gravidade exercida sobre ele, nomeadamente, $w=mg$, onde w é o peso do objeto, m é a sua massa e g é a aceleração da gravidade. Como a atração devida à gravidade varia com a altitude e latitude, o peso do objeto é variável, porém a sua massa é constante. Entretanto, usa-se habitualmente o termo “peso” como sinónimo de massa e é neste sentido que é empregado em análise quantitativa. [7]

A balança analítica, uma das mais importantes ferramentas do analista químico, sofreu, com o tempo, mudanças radicais, movidas pelo desejo de produzir um instrumento mais robusto, menos dependente da prática do operador, menos sensível ao ambiente e que, acima

de tudo, tornasse mais rápida a operação de pesagem. O instrumento padrão moderno é a balança eletrónica, onde a pesagem é mais conveniente, a possibilidade de falha mecânica é muito menor e a sensibilidade à vibração muito reduzida. Com uma balança eletrónica, o utilizador pode ler imediatamente num leitor digital o peso de um objeto colocado no prato da balança. Além disso, muitas das balanças deste tipo ligam-se a uma impressora, o que permite o registo impresso do peso. Ainda permite o recurso do uso da tara, que permite tarar o peso do recipiente, podendo ler-se diretamente o peso do material adicionado. Muitas balanças incorporam também um sistema de auto-teste, que indica de cada vez que são ligadas se estão a funcionar corretamente, e um sistema interno de calibração de pesos. O controlo da calibração mostra o peso de um padrão incorporado à balança que, por sua vez, indica se alguma correção é necessária. [7]

Durante o decorrer do estágio, efetuei inúmeras pesagens em balanças eletrónicas, no contexto da realização de diversos ensaios a vários produtos.

6.2. LIMPIDEZ E GRAU DE OPALESCÊNCIA DOS LÍQUIDOS

A limpidez e grau de opalescência dos líquidos pode ser determinada através de duas formas distintas, nomeadamente, por método visual ou por métodos instrumentais.

O método visual efetua-se da seguinte forma, de acordo com a Farmacopeia Portuguesa VIII: em tubos de ensaio idênticos, de vidro neutro, incolor e transparente, com diâmetro interno de 15 a 25 mm e de fundo plano, deve comparar-se o líquido em ensaio com a suspensão de referência, preparada extemporaneamente, fazendo a observação numa camada de líquido com 40 mm de profundidade. Cinco minutos depois da preparação da suspensão de referência, deve observar-se os líquidos segundo o eixo do tubo, sobre fundo negro e à luz natural difusa. A difusão da luz é tal que permita distinguir facilmente a suspensão de referência I da água R e a suspensão de referência II da suspensão de referência I. Um líquido é considerado como límpido quando a sua limpidez corresponde à da água R ou à do solvente utilizado, nas condições operatórias acima indicadas ou se a sua opalescência não é mais pronunciada que a da suspensão de referência I. [8]

Importante será referir quais são os valores de referência das suspensões padrão. Estas são suspensões de formazina, sendo que os valores de opalescência encontram-se representados na tabela abaixo. [8]

Suspensões de Formazina	Valores de Opalescência (NTU)
Suspensão padrão I	3
Suspensão padrão II	6
Suspensão padrão III	18
Suspensão padrão IV	30
Suspensão padrão V	60
Suspensão-mãe de opalescência	4000

Tabela 1 - Valores de referência das suspensões padrão (adaptado da *Farmacopeia Portuguesa VIII*)

O grau de opalescência pode igualmente ser determinado por métodos instrumentais, que constituem um método de ensaio mais discriminante que o exame visual e não dependem da acuidade visual do analista. Estes métodos baseiam-se no efeito de absorção ou de difusão da luz resultante da existência de zonas de não homogeneidade de densidade ótica, à escala submicroscópica, nas soluções e suspensões opalescentes. A nefelometria e a turbidimetria são duas das técnicas utilizadas para a realização deste ensaio. Na nefelometria, mede-se a intensidade da luz difratada, enquanto no método turbidimétrico é feita a medida da luz diretamente transmitida através do meio, ou seja, da luz não difratada. [8,9] Atendendo a que durante o estágio realizei a técnica de turbidimetria, é sobre esta que me irei debruçar.

A turbidimetria exprime a propriedade ótica que faz com que, dada a interação entre a luz e as partículas em suspensão num líquido, a luz seja difundida e absorvida de preferência a ser transmitida em linha recta através da amostra, permitindo determinar a quantidade de matéria sólida em suspensão pela medida da intensidade da luz transmitida. Obtém-se uma relação linear entre a turbidez e a concentração quando o tamanho das partículas em suspensão é uniforme e homogéneo, sendo que esta condição só ocorre nas suspensões muito diluídas e que contêm partículas de pequeno tamanho. Os resultados, expressos em NTU, são diretamente obtidos pelo instrumento, e comparados com as especificações da monografia considerada. [8] Há que ter em conta que, para cada substância analisada, o modo de proceder depende do método analítico em vigor, devendo este ensaio e a preparação da amostra ser realizados de acordo com o mesmo.

Durante o decorrer do estágio, efetuei autonomamente esta técnica a vários produtos.

6.3. GRAU DE COLORAÇÃO DOS LÍQUIDOS

Como a perceção e comparação da cor dependem das condições de visualização e iluminação, as determinações da coloração dos líquidos devem ser realizadas utilizando

iluminação uniforme e difusa em condições que reduzam as sombras e reflectância não espectral ao mínimo. No caso de os resultados variarem com a iluminação devem ser considerados como válidos os obtidos à luz do dia natural ou artificial. Os líquidos devem ser comparados contra um fundo branco em tubos semelhantes e adequados ao ensaio de comparação de cor. Para otimizar a comparação da cor, as camadas de líquido devem ter a mesma altura e ainda ser comparadas à mesma temperatura, preferencialmente de 25 °C. [10]

Para apreciar o grau de coloração dos líquidos nas cores castanho-amarelo-vermelho, podem ser utilizados dois métodos distintos, o método I ou o método II, sendo a sua escolha determinada pelas indicações do método de análise em vigor. Uma solução diz-se incolor se tem o aspeto da água R ou do solvente, ou ainda se não é mais corada que a solução de referência C_9 (preparada com 1,0 ml da solução padrão C e 99,0 ml de ácido clorídrico a 10 g/l). [8]

O método I consiste em comparar o líquido em ensaio com água R, o solvente ou a solução de referência indicada no método, em tubos de ensaio semelhantes, de vidro neutro, incolor e transparente com diâmetro exterior de 12 mm. As tonalidades devem ser apreciadas à luz natural difusa, observando horizontalmente sobre fundo branco. [8]

O método II consiste em comparar o líquido em ensaio com a água R, o solvente ou a solução de referência indicada no método, em tubos de ensaio semelhantes, de vidro neutro, incolor e transparente, com diâmetro interior de 15 a 25 mm e de fundo plano, devendo os líquidos a comparar apresentar uma espessura de 40 mm. As tonalidades devem ser apreciadas à luz natural difusa, observando segundo o eixo do tubo sobre o fundo branco. [8]

Existem três soluções primárias, nomeadamente a solução amarela, vermelha e azul, que são preparadas de acordo com o indicado na Farmacopeia Portuguesa VIII. Após preparar estas soluções, as mesmas são utilizadas para realizar as soluções padrão, usando as quantidades indicadas na Farmacopeia, como se indica na tabela abaixo. [8]

Solução padrão	Solução amarela	Solução vermelha	Solução azul	Ácido clorídrico a 10 g/l de HCl
C (castanha)	3,0	3,0	2,4	1,6
A_c (amarela acastanhada)	2,4	1,0	0,4	6,2
A (amarela)	2,4	0,6	0,0	7,0
A_{vd} (amarela esverdeada)	9,6	0,2	0,2	0,0
V (vermelha)	1,0	2,0	0,0	7,0

Tabela 2 – Preparação das soluções padrão (volumes em mililitros) (adaptado de *Farmacopeia Portuguesa VIII*)

A partir destas cinco soluções padrão, preparam-se as soluções de referência utilizadas nos métodos I e II, que são as soluções de referência C (C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, C_6, C_7, C_8 e C_9), A_c (A_{c1}, A_{c2}, A_{c3}, A_{c4}, A_{c5}, A_{c6} e A_{c7}), A (A_1, A_2, A_3, A_4, A_5, A_6 e A_7), A_{vd} (A_{vd1}, A_{vd2}, A_{vd3}, A_{vd4}, A_{vd5}, A_{vd6} e A_{vd7}) e V (V_1, V_2, V_3, V_4, V_5, V_6 e V_7) sendo estas preparadas de acordo com o indicado na Farmacopeia. [8]

As soluções de referência, para o método I, podem ser conservadas em tubos de ensaio de vidro neutro, incolor e transparente, de 12 mm de diâmetro exterior, fechados por fusão e ao abrigo da luz. Para o método II, as soluções de referência devem ser preparadas imediatamente antes do uso, a partir das soluções padrão. [8]

A preparação da amostra a analisar neste ensaio é efetuada de acordo com o método em vigor, dependendo da substância ativa a estudar.

No decorrer do estágio pude realizar esta técnica de forma autónoma, principalmente utilizando o Método II.

6.4. DETERMINAÇÃO POTENCIOMÉTRICA DO pH

A escala de pH é constituída por uma série de números que exprimem o grau de acidez ou de alcalinidade de uma solução. O pH é o número que convencionalmente representa a concentração dos iões hidrogénio numa solução aquosa. Por razões práticas, a sua definição é experimental. O pH de uma solução é expresso relativamente ao de uma solução de referência (pH_s) de acordo com a seguinte equação:

$$pH = pH_s - \frac{E - E_s}{k}$$

onde E representa a tensão, expressa em volts, da célula contendo a solução problema; E_s, a tensão, expressa em volts, da célula contendo a solução de referência de pH conhecido (pH_s); e k a variação da tensão por variação de uma unidade de pH, expressa em volts e calculada pela equação de Nernst. [8,9]

A determinação potenciométrica do pH é efetuada medindo a diferença de potencial entre dois elétrodos mergulhados na solução, sendo que um deles é sensível aos iões hidrogénio (por norma, um elétrodo de vidro) e o outro elétrodo é o de referência. O elétrodo de referência produz um potencial estável e conhecido, o qual permite que a diferença de potencial entre os dois elétrodos seja função do potencial do elétrodo seletivo a iões hidrogénio, e que por conseguinte, seja função à concentração de iões hidrogénio na solução amostra. [8,11]

São os iões que existem numa solução aquosa, os responsáveis pela condução da corrente elétrica, sendo que ao imergir o elétrodo de vidro, contendo uma solução com diferente molaridade, na solução estabelece-se uma diferença de potencial elétrico entre as duas soluções.

O medidor de pH (um voltímetro habitualmente graduado em unidades de pH) é um aparelho que mede esta diferença de potencial e a converte, através de uma calibração interna, num valor de pH. [8,12]

Para além dos dois elétrodos anteriormente referidos, o medidor possui ainda incorporado um termómetro, uma vez que a medição da temperatura é um fator fundamental da medição. As medições devem ser efetuadas a uma temperatura entre os 20 e os 25ºC, pois a temperatura da solução interfere com a leitura do pH. [8,11]

Antes de utilizar o equipamento, tem de ser efetuada uma verificação com uma solução tampão de pH próximo ao pH que se encontra definido para a solução que se pretende analisar. Uma vez realizada essa verificação diária, sempre que se for medir um pH semelhante ao da solução tampão, no mesmo dia, não é necessário voltar a efetuá-la. O equipamento deve ainda ser calibrado no caso de troca ou manutenção de elétrodos ou no caso de ser desligado e novamente ligado à corrente elétrica.

A preparação das soluções para leitura do pH depende da substância ativa a analisar e do método de análise em vigor. Durante o estágio, de forma autónoma efetuei medições de pH a diversos produtos, de acordo com o método em vigor.

6.5. PODER ROTATÓRIO

O poder rotatório, ou rotação ótica, é a propriedade que certas substâncias quirais apresentam de desviar o plano de polarização da luz polarizada. O poder rotatório é considerado positivo (+) para as substâncias dextrogiras (aquelas que desviam o plano de polarização no sentido dos ponteiros do relógio), e negativo (-) para as substâncias levogiras.[8]

O poder rotatório específico consiste na rotação, expressa em radiano, medida à temperatura t e no comprimento de onda λ, provocada por uma camada com um metro de espessura de um líquido ou de uma solução contendo um quilograma de substância opticamente ativa por metro cúbico da solução. [8]

Para cada solução, o modo de preparação encontra-se descrito no método de análise em vigor. Como a rotação ótica é afetada pelo solvente utilizado na medição, este encontra-se sempre especificado no método. De notar ainda que a rotação ótica de uma substância em solução é sempre definida em relação a um determinado solvente e uma dada concentração.[8,13]

O polarímetro, o instrumento utilizado na realização deste ensaio, permite leituras com aproximação de 0,01°. A polarimetria, isto é, a medição da rotação ótica de uma substância, permite distinguir isómeros opticamente ativos uns dos outros, tornando-se importante para a sua identificação e pureza. [8,13]

Para calcular a rotação ótica, usam-se duas fórmulas, uma para substâncias líquidas e outra para substâncias sólidas em solução, as quais são apresentadas abaixo. [13]

Líquidas:

$$[\alpha]_D^{20} = \frac{\alpha}{l.\rho_{20}}$$

Sólidas:

$$[\alpha]_D^{20} = \frac{1000\alpha}{l.c}$$

Nas equações, c representa a concentração da solução em g/l, α corresponde ao ângulo de rotação em graus lido a 20 °C, l simboliza o comprimento do tubo polarimétrico em decímetros e D representa o comprimento de onda da risca do sódio (589,3 nm).

Durante o estágio, foi possível observar a execução desta técnica, bem como preparar as soluções que iriam ser analisadas.

6.6. ESPECTROFOTOMETRIA DE ABSORÇÃO NO INFRAVERMELHO

A absorção espectrofotométrica mede a interação entre a radiação eletromagnética e as moléculas da substância em análise. [14] A região infravermelha do espectro eletromagnético estende-se desde o extremo vermelho do visível até à região das microondas, ou seja, a zona que abrange os comprimentos de onda compreendidos entre 0,7 e 500 μm. Em números de ondas, os seus limites serão 14000 cm^{-1} e 20 cm^{-1}. [9]

A espectroscopia no infravermelho diz respeito aos movimentos de torção, deformação, rotação e vibração dos átomos numa molécula. Por interação com a radiação infravermelha, uma parte da radiação incidente é absorvida, para determinados comprimentos de onda. A multiplicidade de vibrações que ocorrem simultaneamente origina um espectro de absorção extremamente complexo, característico dos grupos funcionais compreendidos na molécula, assim como da configuração geral dos átomos desta. [9]

Os espectrofotómetros destinados ao registo de espectros na região espectral do infravermelho estão adaptados às medidas do espectro na região de 4000 cm^{-1} a 650 cm^{-1} (2,5 a 15,4 μm) ou, eventualmente, até 200 cm^{-1} (50 μm). [8]

Os espectrofotómetros utilizados para o registo de espectros compreendem uma fonte luminosa apropriada, um monocromador ou um interferómetro e um detetor. Os espectrofotómetros modificados de Fourier utilizam uma radiação policromática e efetuam o cálculo do espectro no domínio da frequência, a partir dos dados obtidos, pela transformação de Fourier. Os espectrofotómetros munidos de um sistema ótico capaz de fornecer uma radiação monocromática na região de medida podem ser igualmente utilizados. O espectro é geralmente

apresentado em função da transparência (isto é, a relação entre a intensidade da radiação transmitida e a intensidade da radiação incidente), podendo também ser apresentado em função da absorvância. [8]

A absorvância (A) é definida como sendo o logaritmo decimal do inverso da transparência (T),

$$A = log_{10}\left(\frac{1}{T}\right) = log_{10}\left(\frac{I_0}{I}\right)$$

onde T simboliza a transparência (que pode ser obtida por I/I_0), I_0 a intensidade da radiação incidente e I a intensidade da radiação transmitida. [8]

Os espectros de infravermelho podem ser usados para identificar compostos, uma vez que o espectro é único para cada substância. De certa forma, o espectro de absorção no infravermelho pode ser visto como a impressão digital do composto. Assim, para a identificação de um composto, o seu espectro é comparado com o espectro padrão, e a identificação está completa quando os dois espectros são idênticos. Este procedimento é útil essencialmente em isómeros estruturais, mas não tanto quando se tratam de isómeros óticos, dado que podem apresentar espectros idênticos. [7]

Para realizar este ensaio, é importante efetuar um *background* (designação interna dada à calibração do equipamento), para que os resultados sejam mais fidedignos, o qual deverá ser repetido aproximadamente de hora a hora de cada utilização, ou quando se inicia a análise de um produto diferente. Os espectros das amostras são comparados com o espectro da respetiva substância ativa, que se encontra arquivado no equipamento. O resultado estará conforme no caso de haver uma similitude entre espectros igual ou superior a 95%.

Durante o estágio pude realizar esta técnica autonomamente, de acordo com o método analítico em vigor, a diversos produtos diferentes.

6.7. ESPECTROFOTOMETRIA DE ABSORÇÃO NO ULTRAVIOLETA E NO VISÍVEL

Certas alterações da configuração eletrónica e da energia das moléculas são a origem dos espectros na região visível e ultravioleta do espectro eletromagnético. A região ultravioleta e visível do espectro comporta o conjunto de radiações associadas à absorção na banda de 200 a 800 nm. É nesta gama que se realiza o ensaio de espectrofotometria no ultravioleta e no visível. [9]

Tal como referido anteriormente, a absorvância (A) é definida como sendo o logaritmo decimal do inverso da transparência (T),

$$A = log_{10}\left(\frac{1}{T}\right) = log_{10}\left(\frac{I_0}{I}\right)$$

onde *T* simboliza a transparência (que pode ser obtida por I/I_0), I_0 a intensidade da radiação incidente e *I* a intensidade da radiação transmitida. [8]

Na ausência de outros fatores físico-químicos, a absorvância (A) é proporcional à espessura (b, em centímetros) da camada atravessada e à concentração (c, expressa em moles por litro) da substância dissolvida, de acordo com a seguinte equação:

$$A = \varepsilon \times c \times b,$$

onde ε representa a absortividade molar. Esta equação representa a lei de Lambert-Beer.[8]

Exceto indicação em contrário, a absorvância deve ser determinada no comprimento de onda indicado no método analítico da substância, na espessura de um centímetro, a uma temperatura entre os 19 e os 21 °C. As determinações devem ser efetuadas em relação ao mesmo solvente ou à mesma mistura de solventes, salvo indicação contrária.

Os espectrofotómetros utilizados para o estudo das regiões ultravioleta e visível do espectro são constituídos por um sistema ótico suscetível de fornecer luz monocromática na região de 200 a 800 nm e por um dispositivo apropriado para a medição da absorvância. [8]

No interior do espectrofotómetro, são colocadas duas células, sendo que uma delas contém o líquido de compensação e a outra contém a solução da amostra a analisar. O líquido de compensação, que é colocado no início e retirado apenas no final do ensaio, deverá ser o mesmo solvente que o utilizado na preparação da solução da amostra. A célula destinada à amostra é antes utilizada para realizar o zero do equipamento, de forma a não afetar o resultado da amostra, utilizando para tal água. Ao tocar nestas células, apenas se pode segurar pelas faces translúcidas, dado que as faces transparentes destinam-se à passagem da luz, e uma dedada ou outra sujidade podem afetar o resultado. É necessário, por isso, limpar bem a célula antes do começo do ensaio. O equipamento oferece automaticamente o valor da absorvância.

Durante o estágio, realizei a técnica de espectrofotometria de ultravioleta e visível, com o objetivo de determinar a absorvância, a diversos produtos, de forma autónoma. Para a preparação da amostra e execução do ensaio, procedi como indicado no respetivo método analítico.

6.8. ESPECTROMETRIA DE FLUORESCÊNCIA

Muitas moléculas químicas podem ser excitadas pela radiação eletromagnética e reemitir ao mesmo ou a outro comprimento de onda. Estes sistemas denominam-se fotoluminescentes. Os métodos de fotoluminescência estão estreitamente relacionados com a espectrofotometria de absorção molecular. Depois de as moléculas terem absorvido energia radiante e de terem sido excitadas para um estado eletrónico superior, têm de perder o excesso de energia para regressarem ao estado eletrónico fundamental. A fluorescência consiste na emissão imediata de luz por uma molécula que tenha absorvido radiações. [9,15]

A espectrometria de fluorescência, ou fluorometria, é um método que utiliza a medição da intensidade da luz fluorescente emitida pela substância a analisar em relação à emitida por um padrão determinado. A quantidade de luz emitida será proporcional à concentração do composto. [8]

O espectrofotómetro de fluorescência é constituído por dois monocromadores (excitação e emissão), uma fonte de luz de xénon, uma secção de larguras de abertura fixas, uma seleção de filtros, atenuadores e dois tubos fotomultiplicadores que funcionam como detetores. [16]

No estágio não efetuei esta técnica, no entanto, pude observar a sua realização.

6.9. CROMATOGRAFIA

A cromatografia é uma técnica que permite a separação dos componentes de uma mistura. Todos os métodos cromatográficos têm em comum o uso de duas fases, uma estacionária e outra móvel, através das quais se vão distribuindo os vários componentes da mistura, dependendo as separações do movimento relativo nestas duas fases. [15,17]

A fase móvel, o solvente, pode ser um líquido ou um gás; a fase estacionária encontra-se imobilizada. A fase estacionária é colocada em contacto com a fase móvel, que se movimenta relativamente à fase estacionária, provocando a migração dos compostos adsorvidos nesta. A separação resulta das diferenças de velocidades dos compostos arrastados pela fase móvel, dadas as diferentes interações com a fase estacionária. [17,18]

De seguida, serão apresentados dois métodos cromatográficos distintos, a cromatografia em camada fina e a cromatografia líquida de alta pressão (HPLC), que foram os observados no decorrer do estágio.

6.9.1. Cromatografia em Camada Fina

A cromatografia em camada fina é uma técnica de separação na qual uma fase estacionária, constituída por um material apropriado, é espalhado numa camada fina e uniforme sobre um suporte (placa) de vidro, de metal ou de plástico. As soluções a analisar são aplicadas sobre a placa antes do desenvolvimento. A separação assenta em mecanismos de adsorção, de partilha ou de troca de iões ou na combinação destes mecanismos e efetua-se por migração (desenvolvimento) de soluções (soluções em análise) através da camada fina (fase estacionária) num solvente ou mistura de solventes apropriada (fase móvel). [8]

O material necessário para realizar esta técnica é o seguinte: placas, câmara de cromatografia, micropipetas, microseringas e capilares calibrados, suporte para aplicação das placas, dispositivo de deteção de fluorescência e reagentes de visualização. [8]

A cromatografia efetua-se com placas pré-fabricadas. Pode ser necessário lavar as placas antes da separação, realizando esta operação por migração de um solvente apropriado. As placas podem ainda ser impregnadas por processos como o desenvolvimento, a imersão ou a pulverização. Aquando da sua utilização, as placas podem ser ativadas, se necessário, por aquecimento na estufa a uma temperatura entre 100 e 105 °C durante uma hora. [8]

A câmara de cromatografia deve apresentar fundo plano ou tina dupla, ser de material transparente e inerte, de dimensões adaptadas às placas utilizadas e munida de uma cobertura que assegure um fecho estanque. [8]

São usadas micropipetas, microseringas, capilares calibrados ou qualquer outro dispositivo adaptado à aplicação correta das soluções. [8]

O suporte para aplicação das placas serve de auxílio na marcação das placas e na aplicação das soluções. [19]

O dispositivo de deteção de fluorescência permite medir a fluorescência direta ou a inibição da fluorescência. É utilizada uma lâmpada de ultravioleta com comprimentos de onda de 254 nm e 365 nm. [8,19]

Os reagentes de visualização têm como finalidade detetar as manchas separadas, por pulverização, exposição a vapores ou imersão. [8]

Esta técnica não foi executada no estágio, no entanto, pude observar a sua realização.

6.9.2. Cromatografia Líquida de Alta Pressão

A cromatografia líquida é uma técnica de separação cromatográfica que se baseia na distribuição diferencial das espécies entre duas fases não miscíveis, uma fase estacionária contida numa coluna e uma fase móvel líquida que atravessa a fase estacionária. Esta técnica

baseia-se, principalmente, em mecanismos de adsorção, de distribuição de massa, de troca de iões, de exclusão ou de interação estereoquímica. [8]

O equipamento de HPLC é constituído por uma bomba, um sistema de injeção, uma coluna cromatográfica, um forno, um sistema de deteção e um sistema de aquisição de dados. A fase móvel, libertada a partir de um ou vários reservatórios, circula através da coluna geralmente com débito constante passando, em seguida, através do detetor. [8,20]

As bombas de HPLC fornecem a fase móvel com um débito constante. Convém limitar, tanto quanto possível, as flutuações de pressão; para tal, pode fazer-se passar o solvente sob pressão através de um dispositivo amortecedor das variações de pressão. Os tubos e as ligações conseguem resistir às pressões desenvolvidas pela bomba. As bombas devem possuir um sistema de eliminação de bolhas de ar. Os sistemas comandados por microprocessadores têm a capacidade de libertar com precisão uma fase móvel de composição constante (eluição isocrática) ou variável (eluição em gradiente), segundo um programa definido. Para esta última, existem bombas que libertam os solventes a partir de vários reservatórios, podendo a mistura ser efetuada a baixa ou a alta pressão.[8]

A solução em análise é introduzida na fase móvel à entrada da coluna ou na proximidade desta com o auxílio de um sistema de injeção concebido para funcionar a pressão elevada. [8]

São utilizados vários tipos de fases estacionárias, nomeadamente, de sílica, alumina ou grafite porosa; resinas ou polímeros com grupos ácidos ou básicos; sílica ou polímeros porosos; diversos suportes químicos modificados, preparados a partir de polímeros, de sílica ou de grafite porosa; fases estacionárias especiais, quimicamente modificadas, como derivados da celulose ou da amilose, das proteínas ou dos péptidos, das ciclodextrinas, entre outros. A maior parte das separações assenta em mecanismos de partilha que utilizam sílica quimicamente modificada como fase estacionária e solventes polares como fase móvel. [8]

A temperatura da fase móvel deve ser constante ao longo do ensaio. A maioria das separações são realizadas à temperatura ambiente, mas as colunas aquecidas têm uma eficiência maior. A coluna não deverá ser aquecida a uma temperatura superior a 60 °C, pois poderá degradar a fase estacionária e provocar alterações na composição da fase móvel. [20] A coluna a utilizar depende do composto em análise.

É necessário um rigoroso controlo da presença de água na fase móvel para obter resultados reprodutíveis. Os componentes da fase móvel são geralmente filtrados para eliminar as partículas de tamanho superior a 0,45 μm. As fases móveis constituídas por vários componentes são preparadas pela medida dos volumes requeridos para cada componente (exceto se as proporções forem indicadas em massa) que, de seguida, são misturadas. Os solventes são normalmente desgaseificados antes da bombagem, por passagem de uma corrente

de hélio, por ultra-sons ou pelo eixo em linha, de módulos membrana/vazio; esta operação tem como objetivo evitar a formação de bolhas de gás na célula de deteção. O ajustamento do pH, se necessário, é exclusivamente efetuado no componente aquoso da fase móvel e não na mistura. Quando se utilizam soluções tampão, convém lavar cuidadosamente o sistema com uma mistura de água e solvente orgânico da fase móvel, aquando do término da cromatografia, para evitar a cristalização dos sais. [8]

Os detetores mais utilizados são os espectrofotómetros de ultravioleta/visível. A deteção pode ainda ser realizada por fluorimetria, refratometria diferencial, métodos eletroquímicos, espectrometria de massa, dispersão da luz, radioatividade e por outros métodos particulares. [8]

O sistema de aquisição de dados permite a aquisição e tratamento dos dados obtidos, através de um sistema/programa informático.

Para realizar o ensaio, deve equilibrar-se a coluna com a fase móvel e o débito indicados, à temperatura ambiente ou à temperatura especificada no método de análise, procedendo de seguida à preparação das soluções a analisar e das soluções padrão prescritas. As soluções têm de estar isentas de partículas sólidas. [8]

Devido à inexperiência de uso deste equipamento, e atendendo a que uma simples falha na realização desta técnica condicionariam imenso tempo de trabalho, não pude realizá-la autonomamente. No entanto, tive a oportunidade de acompanhar a sua execução e de receber uma explicação acerca dela. Pude auxiliar na preparação das amostras e, ainda, preparar fases móveis de forma independente, sempre procedendo de acordo com o método de análise em vigor.

6.10. OSMOLALIDADE

A osmolalidade consiste numa forma global de medir a contribuição dos diferentes solutos presentes numa solução para a pressão osmótica dessa solução. A seguinte equação permite obter um valor aproximado da osmolalidade de uma solução aquosa:

$$\xi_m = v \times m \times \phi$$

Se o soluto não se encontra ionizado, v será igual a 1. Caso contrário, v é o número total de iões preexistentes ou eventualmente formados por solvólise a partir de uma molécula do soluto. m representa a molalidade da solução, ou seja, o número de moles de soluto por quilograma de solvente. ϕ consiste no coeficiente osmótico total, permitindo ter em conta as interações entre iões de carga oposta no seio da solução; depende do valor de m. Quando a complexidade das soluções aumenta, ϕ torna-se dificilmente mensurável. [8]

A unidade de osmolalidade é o osmole por quilograma (osmol/kg), no entanto, é mais frequente o uso do seu submúltiplo, o miliosmole por quilograma (mosmol/kg). [8]

A osmolalidade é determinada por abaixamento do ponto de congelação, exceto se houver alguma indicação em contrário. Nesse caso a relação existente entre a osmolalidade e o abaixamento ΔT é a seguinte:

$$\xi_m = \frac{\Delta \mathrm{T}}{1{,}86} \times 1000 \text{ mosmol/kg}$$

O aparelho utilizado é o osmómetro, que permite obter diretamente o valor da osmolalidade. Este aparelho compreende um sistema de arrefecimento do recipiente de medida e um sistema de determinação da temperatura constituído por uma resistência variável com a temperatura (resistor) e munido de um dispositivo apropriado de medida da corrente ou da diferença de potencial que pode ser calibrado em abaixamento de temperatura ou diretamente em osmolalidade. [8]

No decorrer do estágio, pude realizar esta técnica de forma autónoma a alguns produtos, tendo procedido como indicado no respetivo método analítico em vigor.

6.11. SOLUBILIDADE

A solubilidade expressa-se pelo volume de solvente, em mililitros, necessário para dissolver uma grama de soluto, a uma temperatura entre 15 a 25ºC. [21]

A solubilidade de um soluto num determinado solvente pode ser classificada em muito solúvel, facilmente solúvel, solúvel, ligeiramente solúvel, pouco solúvel, muito pouco solúvel ou praticamente insolúvel. [21] O solvente a utilizar depende do indicado no método analítico para cada substância, e o volume a adicionar está relacionado com a classificação.

Durante o estágio, realizei esta técnica autonomamente em alguns produtos, com diversos solventes, de acordo com o indicado nos respetivos métodos analíticos em vigor.

6.12. IDENTIFICAÇÃO DOS IÕES E DOS GRUPOS FUNCIONAIS

Relativamente a este ensaio, existem vários iões e grupos funcionais que podem ser identificados. No entanto, como no decorrer do estágio apenas realizei identificação de sódio e de sais de sódio, será sobre esta que me irei debruçar.

A identificação de sódio e sais de sódio pode ser realizada de duas formas.

A primeira forma consiste em dissolver uma determinada quantidade de amostra em água ou noutra solução (caso seja indicado no método), adicionando de seguida uma solução

de carbonato de potássio a 150g/l e leva-se a ebulição, não se formando precipitado. Depois, adiciona-se piroantimoniato de potássio, levando novamente a ebulição. Arrefece-se em banho de água com gelo e, caso seja necessário, fricciona-se o tubo de ensaio com uma vareta de vidro. Forma-se um precipitado branco denso. [8] As quantidades de cada solução a adicionar estão de acordo com o descrito na Farmacopeia Portuguesa VIII.

Outra forma de efetuar esta identificação consiste em dissolver uma quantidade de amostra equivalente a duas miligramas de sódio em água ou noutra solução (caso seja indicado), onde se adiciona reagente metoxifenilacético e arrefece-se em banho de água com gelo durante trinta minutos, formando-se um precipitado cristalino branco. Coloca-se num banho de água a 20 °C por cinco minutos, sendo que o precipitado não desaparece. Adiciona-se amónia, e o precipitado dissolve-se completamente. Adiciona-se solução de carbonato de amónio, não se formando nenhum precipitado. [8] As quantidades de cada solução a adicionar estão de acordo com o descrito na Farmacopeia Portuguesa VIII.

Durante o estágio, tal como referido anteriormente, efetuei esta técnica de forma autónoma em alguns produtos, tendo apenas identificado o sódio e seus sais através da primeira forma de realizar o mesmo.

6.13. DETERMINAÇÃO DE ÁGUA POR KARL-FISCHER

O método de Karl-Fischer é utilizado para determinar a percentagem de água existente na amostra. Nesta titulação volumétrica da água, o dióxido de enxofre reage com o álcool e forma um éster, sendo este neutralizado pela base (RN). O anião alquilsulfuroso é o componente reativo que na presença de água e iodo é oxidado a alquilsulfato. Quando não existe mais água no meio, o iodo não reage, ficando em excesso. O final da reação é determinado por amperometria utilizando um elétrodo de platina. Estas reações podem ser representadas esquematicamente da seguinte forma:

$$CH_3OH + SO_2 + RN \rightarrow (RNH)SO_4CH_3$$

$$H_2O + I_2 + (RNH)SO_4CH_3 + 2RN \rightarrow (RNH)SO_4CH_3 + 2(RNH)I$$

O aparelho de Karl-Fischer é constituído por um vaso de titulação, dois elétrodos de platina idênticos, pequenas entradas para introdução de solvente e titulante, uma entrada para introdução de ar via um desicante, e uma entrada para a amostra ajustada com uma rolha ou, para líquidos, um septo. [22]

A titulação é realizada de acordo com as instruções do fornecedor, devendo-se evitar a exposição à humidade atmosférica dos reagentes, solventes e amostras a analisar, durante a determinação. O ponto de equivalência é determinado usando dois elétrodos indicadores

idênticos ligados a uma fonte elétrica que mantém uma corrente constante ou uma constante voltagem entre os elétrodos. Quando se realiza uma titulação direta (isto é, quando se coloca no vaso de titulação o solvente indicado na monografia, e se introduz a amostra a analisar, efetuando-se a titulação, agitando pelo tempo necessário de titulação), a adição de um titulante causa uma alteração na corrente e na voltagem, até o ponto de equivalência ser atingido. Geralmente, são usados instrumentos com deteção automática do ponto de equivalência. [22]

Diariamente, é efetuada uma verificação diária, através do cálculo do fator, o que permitirá a obtenção de resultados mais fidedignos. Para isso, utiliza-se um padrão adequado e efetuam-se três medições, cujos resultados obtidos são utilizados para calcular o desvio padrão, que tem de ser inferior a dois por cento. O fator será útil no cálculo da percentagem de água na amostra. A fórmula que permite a sua determinação é a seguinte:

$$\%H_2O = \frac{Volume\ gasto\ de\ titulante\ (ml) \times 100 \times Factor\ (mg/ml)}{Quantidade\ pesada\ de\ amostra\ (mg)}$$

Durante o decorrer do estágio, realizei esta técnica de forma autónoma, de acordo com o método analítico em vigor, a diversos produtos. Pude ainda preparar o reagente necessário à execução deste ensaio, assim como proceder à sua verificação diária e cálculo do fator, autonomamente.

6.14. CONTAMINAÇÃO POR PARTÍCULAS: PARTÍCULAS SUB-VISÍVEIS

A contaminação por partículas das preparações para uso parentérico e das preparações para perfusão ocorre por partículas externas, não dissolvidas e móveis, assim como por bolhas de ar, que surgem nas preparações. [8]

Para determinar a contaminação por partículas, pode efetuar-se o ensaio através de dois métodos, nomeadamente, pelo método de interceção da luz ou por microscopia ótica. O método preferencialmente usado deverá ser o de interceção da luz, e atendendo a que foi este que realizei durante o estágio, será sobre este que me irei debruçar. [8]

O método de interceção da luz baseia-se no princípio do bloqueio da luz que permite a contagem automática do número de partículas e a determinação do seu tamanho. [23] No entanto, nem sempre este método pode ser utilizado. As preparações pouco límpidas ou muito viscosas (como por exemplo, emulsões, soluções coloidais e preparações de lipossomas), assim como produtos que conduzem à formação de bolhas de gás, exigem a sua análise através de microscopia ótica. Se a preparação for muito viscosa, e não permitir a realização do ensaio de contagem de partículas sub-visíveis, pode ser efetuada uma diluição quantitativa com um

diluente apropriado com vista à redução da viscosidade para um grau considerado necessário para permitir a execução do ensaio. [8]

O equipamento a utilizar deverá ser um aparelho baseado no princípio da interceção de um raio luminoso permitindo a determinação automática do tamanho das partículas e do número destas por tamanhos. [8]

O ensaio deverá ser efetuado em condições que evitem a contaminação por partículas, de preferência numa câmara de fluxo de ar laminar. O material de vidro e de filtração, com exceção das membranas filtrantes, devem ser lavados cuidadosamente com uma solução quente de detergente e enxaguadas abundantemente com água, para eliminar qualquer vestígio do detergente. O material deve ser lavado de alto para baixo, interior e exteriormente, com água isenta de partículas, imediatamente antes da sua utilização. Ao realizar o ensaio, é necessário ter cuidado para não introduzir bolhas de ar na amostra, principalmente em caso de transferência de recipientes. [8]

Para verificar se o ambiente é apropriado para o ensaio, se o material de vidro se encontra convenientemente lavado e se a água utilizada está isenta de partículas, deve efetuar-se o seguinte ensaio: determinar a contaminação por partículas de cinco amostras de água isenta de partículas, de 5 ml cada. Se o número de partículas de 10 μm for superior a vinte e cinco, para os 25 ml reunidos, as precauções tomadas para o ensaio não foram suficientes, e as manipulações preparatórias são repetidas até que o ambiente, o material de vidro e a água sejam apropriados para a realização do ensaio. [8]

Para preparar a solução da amostra a analisar, deverá proceder-se de acordo com o método analítico em vigor. Há que ter em conta que as preparações parentéricas de grande volume são analisadas separadamente. No entanto, nas de pequeno volume (cujo volume é inferior a 25 ml), deve reunir-se o conteúdo de dez ou mais unidades num recipiente limpo, por forma a obter um volume mínimo de 25 ml; ainda em casos justificados e autorizados, a solução pode ser preparada misturando o conteúdo de um número apropriado de frascos completando os 25 ml com água isenta de partículas (ou outro solvente adequado, livre de contaminação, quando a referida água não for apropriada).

As preparações parentéricas de pequeno volume, cujo volume seja igual ou superior a 25 ml, podem ser analisadas individualmente. [8] No caso dos pós para uso parentérico, as unidades devem ser reconstituídas com água isenta de partículas ou outro solvente apropriado sem contaminação de partículas, quando a água isenta de partículas não for apropriado. [23] As bolhas de gás devem ser eliminadas de modo apropriado, ou deixando a solução em repouso durante alguns minutos, ou aplicando tratamento com ultra-sons. [8]

Devem ser realizadas quatro medições, de volume igual ou superior a 5 ml. O equipamento indica o número de partículas de tamanho de 10 μm e 25 μm, sendo de seguida calculado o número médio de partículas da amostra, sem ter em conta o resultado obtido com a primeira medição. Os limites que devem ser respeitados para que o ensaio seja considerado como tendo resultado conforme encontram-se indicados no método analítico de cada substância a analisar. [8]

Ao longo do estágio, foi-me permitida a realização desta técnica de forma independente, analisando diversos produtos.

6.15. CONTAMINAÇÃO POR PARTÍCULAS: PARTÍCULAS VISÍVEIS

A contaminação por partículas das preparações injetáveis e das preparações injetáveis para perfusão é constituída por partículas externas, não dissolvidas e móveis, e ainda por bolhas de gás, que se encontram involuntariamente nas soluções referidas. [8]

O objetivo deste ensaio consiste em fornecer um método simples de avaliação visual da qualidade das soluções relativamente às partículas visíveis, podendo usar-se ainda outros métodos validados. [8]

O aparelho utilizado na execução deste ensaio (figura 1) é constituído por um painel preto baço (de dimensões apropriadas, colocado em posição vertical), um painel branco anti-reflexo (de dimensões apropriadas, colocado em posição vertical ao lado do painel preto) e por uma rampa de iluminação ajustável, comportando uma fonte de luz branca protegida e um difusor apropriados (uma rampa contendo dois tubos fluorescentes de treze watts, com um comprimento de 525 mm cada um, é apropriada). A intensidade de iluminação no ponto de observação é mantida entre 2000 e 3750 lux, sendo aconselhável uma intensidade mais elevada para recipientes de vidro corado ou de plástico. [8]

Este ensaio deve ser realizado numa sala escura. Os rótulos devem ser retirados, e o exterior do recipiente deve ser lavado e seco. Agita-se suavemente e inverte-se cada recipiente com precaução, evitando a formação de bolhas de ar, observando-o durante cerca de cinco segundos contra o painel branco, e repete-se o procedimento contra o painel preto. A presença de qualquer partícula deve ser anotada, sendo que para que o ensaio tenha um resultado conforme, não poderá existir nenhuma partícula visível. [8]

Durante o estágio, esta técnica foi-me explicada e tive oportunidade de assistir à sua realização, no entanto não a pude efetuar uma vez que exige formação adequada e a acuidade visual do analista tem de estar verificada.

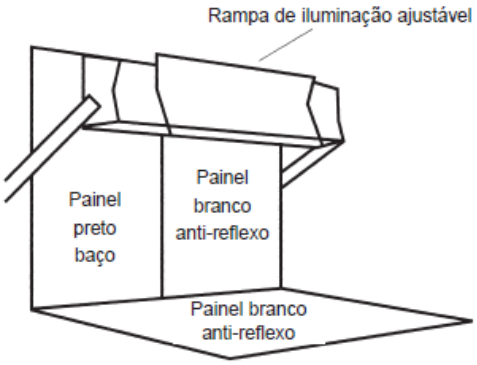

Figura 1 - Equipamento para inspeção manual de partículas visíveis (fonte: *Farmacopeia Portuguesa VIII*)

CONCLUSÃO

Enquanto estudante, profissional e pessoa, tenho um forte gosto pela área laboratorial. Assim, e atendendo ao facto de ter a oportunidade de estagiar numa área e local à minha escolha, decidi optar por realizar o meu estágio numa indústria farmacêutica, definindo como local a Labesfal.

Este estágio viria a ser diferente de todos os outros realizados até ao momento, uma vez que eu não tinha a certeza do local, dentro da empresa, para onde iria. Só mais tarde soube, aquando da minha aceitação, que viria a estar no controlo de qualidade.

Depressa fiquei muito entusiasmada e expectante pela chegada do primeiro dia. Este chegou, e quando me dirigi ao LCQ, não saberia o que iria encontrar ali.

Quando entrei no LCQ físico-químico, senti uma forte emoção. Esperava um laboratório bem fornecido em termos de equipamentos, mas este local conseguiu ultrapassar essa expectativa. Soube de imediato que ter arriscado numa nova área foi uma muito boa aposta.

A técnica de espectrofotometria de absorção no infravermelho foi a primeira das técnicas que realizei de forma autónoma. No decorrer do estágio, executei várias atividades de forma independente, sendo que as técnicas eram-me explicadas inicialmente, e depois eu continuava a sua execução, sob supervisão dos analistas do sector. Em mim foi depositado um voto de confiança e responsabilidade, o que apreciei e colaborou na minha aprendizagem. Em caso de qualquer dúvida, podia contar com o auxílio dos restantes analistas, que estiveram sempre disponíveis para qualquer ajuda e apoio.

Sempre tive consciência da responsabilidade inerente à realização dos ensaios, sendo que trabalhar de forma autónoma sob supervisão de um analista permitiu-me ter liberdade para aprender melhor e desenvolver o meu espírito crítico.

Posso afirmar que me integrei rapidamente na equipa, tendo uma boa relação profissional com os recursos humanos presentes no laboratório. De ressaltar a boa relação entre os diversos operadores, assim como o bom ambiente no local laboral.

O controlo de qualidade na indústria farmacêutica reveste-se de uma enorme importância, uma vez que permite assegurar as características físicas, químicas, microbiológicas, toxicológicas, galénicas e terapêuticas dos medicamentos, garantindo a sua qualidade, eficácia e segurança. Para realizar os ensaios de controlo de qualidade são empregues múltiplas técnicas.

Apesar de nunca ter realizado a maioria destas técnicas fora deste contexto, e ser a primeira vez que as executei, penso que consegui adaptar-me bem a elas, assim como aprendi de forma rápida a realizá-las.

Onde senti maiores dificuldades, foi na transferência dos pós pesados para os balões volumétricos, principalmente quando pesadas maiores quantidades para balões de capacidade mais pequena.

O que mais gostei neste estágio foi a autonomia e responsabilidade que me foram atribuídas, bem como a execução dos ensaios. Em suma, gostei imenso do estágio, e não há nada de que não tenha gostado. Os objetivos definidos para este estágio foram cumpridos praticamente na sua íntegra.

Considero ser um privilégio ter tido a oportunidade de realizar aqui o meu estágio, bem como, enquanto estudante, ter a hipótese de estagiar em indústria farmacêutica. Tal permite o entendimento de outras áreas possíveis de atuação, enquanto profissional de saúde e TF, assim como a aquisição de novos conhecimentos e apetências. Portanto, este estágio revestiu-se de uma enorme importância, não só a nível profissional mas também pessoal, não só por todos os motivos atrás mencionados, mas também porque me permitiu realizar um dos meus objetivos e sonhos. Sem dúvida que este estágio acentuou o meu interesse pela área laboratorial, sendo uma área de intervenção que se encontra dentro do leque de áreas possíveis de escolha para o meu trabalho futuro.

Na minha opinião, estagiar numa indústria farmacêutica é algo que deveria ser fortemente recomendado, principalmente aos alunos que têm, tal como eu, um forte gosto pela área laboratorial.

BIBLIOGRAFIA E WEBGRAFIA

(1) Plano de Estágio – Estágio Profissional I, *Regulamento Específico*, setembro 2014, Escola Superior de Saúde do Instituto Politécnico da Guarda.

(2) *Medicamentos Genéricos*, obtido de http://www.labesfalgenericos.pt/produtos/medicamentos-genericos/ a 19 de novembro de 2014.

(3) *Quem somos*, obtido de http://www.labesfalgenericos.pt/quem-somos/ a 19 de novembro de 2014.

(4) *Boas Práticas de Fabrico*, documento interno fornecido na Formação inicial da Labesfal, 6 de outubro de 2014.

(5) INFARMED, *Prontuário Terapêutico 11*, 2013.

(6) Procedimento Técnico em vigor para o Circuito e Manuseamento de Amostras.

(7) Mendham, J., Denney, RC., Barnes, JD. e Thomas, MJK., Vogel – *Análise Química Quantitativa* (6.ª edição). Rio de Janeiro: LTC Editora, 2002.

(8) INFARMED, *Farmacopeia Portuguesa VIII*, 2005.

(9) Willard, H., Merritt, L. e Dean, J., *Análise Instrumental* (2.ª edição). Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 1979.

(10) Procedimento Técnico em vigor para o Grau de Coloração dos Líquidos.

(11) Procedimento Técnico em vigor para a Determinação Potenciométrica do pH.

(12) Ventura, S., Trabalho Prático n.º 3 – *Análise Volumétrica*, Manual de Laboratório. Guarda: aulas de Práticas Laboratoriais em Farmácia, 2012.

(13) Procedimento Técnico em vigor para o Poder Rotatório.

(14) Procedimento Técnico em vigor para a Espectrofotometria de Absorção no Infravermelho.

(15) Gonçalves, MLSS., *Métodos Instrumentais para Análise de Soluções*, (4.ª edição). Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2001.

(16) Procedimento Técnico em vigor para a Espectrometria de Fluorescência.

(17) Ventura, S., *Cromatografia*. Guarda: aulas teóricas de Práticas Laboratoriais em Farmácia, 2012.

(18) Pombeiro, AJLO., *Técnicas e Operações Unitárias em Química Laboratorial*, (4.ª edição). Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2003.

(19) Procedimento Técnico em vigor para a Cromatografia em Camada Fina.

(20) Procedimento Técnico em vigor para Cromatografia Líquida de Alta Pressão.

(21) Procedimento Técnico em vigor para a Solubilidade.

(22) Procedimento Técnico em vigor para a Determinação de Água por Karl Fischer.

(23) Procedimento Técnico em vigor para a Contaminação por Partículas: Partículas Sub-visíveis.