



**IPG** Politécnico  
|da|Guarda  
Polytechnic  
of Guarda

# **RELATÓRIO DE ESTÁGIO PROFISSIONAL I**

Licenciatura em Farmácia

Ana Margarida Jesus Oliveira

janeiro | 2016





**Escola Superior de Saúde**  
Instituto Politécnico da Guarda

---

RELATÓRIO DE ESTÁGIO  
PROFISSIONAL I

ANA MARGARIDA JESUS OLIVEIRA

RELATÓRIO PARA A OBTENÇÃO DO GRAU DE LICENCIADO EM FARMÁCIA

janeiro | 2016



**Escola Superior de Saúde**  
Instituto Politécnico da Guarda

---

CURSO FARMÁCIA - 1º CICLO

4º ANO / 1º SEMESTRE

RELATÓRIO DE ESTÁGIO  
PROFISSIONAL I  
ESTÁGIO EM INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

ANA MARGARIDA JESUS OLIVEIRA

SUPERVISORA: DR.ª PATRÍCIA FLORIDO

ORIENTADOR: PROF. MAXIMIANO RIBEIRO

janeiro|2016

## *Agradecimentos*

*Encarando pela terceira vez este desafio designado de Estágio Profissional I é de extrema importância sentirmo-nos bem-vindos. Gostaria então de salientar as pessoas que se tornaram importantes nesta etapa da minha vida. Em primeiro lugar, gostaria de agradecer à Labesfal por me ter aceite e me ter proporcionado um excelente estágio.*

*De seguida, agradecer à supervisora de estágio, Dra. Patrícia Florido, pela sua receção, acolhimento, atenção e pela forma como me transmitiu os seus conhecimentos e se disponibilizou a ajudar-me em qualquer circunstância. De igual modo gostaria de agradecer a toda a equipa de trabalhadores do Laboratório de Controlo e Qualidade da Unidade 2 e 3, pela sua receção, carinho, acolhimento e pela sua maneira como se mostrou disponível a esclarecer qualquer dúvida.*

## **LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

### **ABREVIATURAS**

Fig. – Figura

U1 – Unidade 1

U2 – Unidade 2

U3 – Unidade 3

### **SIGLAS**

IV – Infravermelho

LCQ – Laboratório de Controlo de Qualidade

LFQ – Laboratório Físico-químico

PE – Polietileno

TF – Técnico de Farmácia

UV – Ultravioleta

*“Há uma força motriz mais poderosa que o vapor, a eletricidade e a energia atômica:  
a vontade.”*

Albert Einstein

# ÍNDICE

|   |           |
|---|-----------|
| <b>INTRODUÇÃO</b> .....   | <b>8</b>  |
| <b>1. A LABESFAL – FRESENIUS KABI PORTUGAL</b> .....                                      | <b>10</b> |
| 1.1. ABORDAGEM HISTÓRICA .....  | 10        |
| 1.2. INSTALAÇÕES .....  | 10        |
| <b>2. LABORATÓRIO DE CONTROLO DE QUALIDADE DA U2 E U3</b> .....                           | <b>12</b> |
| 2.1. INSTALAÇÕES DO LABORATÓRIO .....   | 12        |
| 2.2. REGRAS DE HIGIENE E SEGURANÇA .....  | 12        |
| 2.3. REGRAS DE FUNCIONAMENTO DO LABORATÓRIO.....  | 13        |
| 2.4. RECURSOS HUMANOS E HORÁRIO DE FUNCIONAMENTO DO<br>LABORATÓRIO .....                  | 13        |
| <b>3. ENSAIOS REALIZADOS NO LABORATÓRIO DE CONTROLO DE<br/>QUALIDADE DA U2 E U3</b> ..... | <b>14</b> |
| 3.1. SECÇÃO DOS INJETÁVEIS .....  | 14        |
| <b>3.1.1. Água Bidestilada Estéril Solução Injetável PE, ampolas 5ml</b> .....            | <b>14</b> |
| 3.2. SECÇÃO DAS MATÉRIAS PRIMAS .....   | 18        |
| <b>3.2.1. Óleo de Fígado de Bacalhau</b> .....  | <b>18</b> |
| <b>3.2.2. L - Triptofano</b> .....  | <b>19</b> |
| <b>3.2.3. Hidróxido de Sódio</b> .....  | <b>20</b> |
| <b>3.2.4. Pearlitol SD 200</b> .....  | <b>22</b> |
| <b>3.2.5. Polivinilpirrolidona K30</b> .....  | <b>23</b> |
| 3.3. SECÇÃO DOS SÓLIDOS E SEMI-SÓLIDOS .....  | 24        |
| <b>3.3.1. Identificação – Cromatografia em Camada Fina</b> .....                          | <b>24</b> |
| <b>3.3.2. Peso Médio</b> .....  | <b>25</b> |
| <b>3.3.3. Friabilidade</b> .....  | <b>26</b> |
| <b>3.3.4. Diâmetro</b> .....  | <b>26</b> |
| <b>3.3.5. Desagregação</b> .....  | <b>26</b> |
| <b>3.3.6. Estanquicidade</b> .....  | <b>27</b> |
| <b>CONCLUSÃO</b> .....  | <b>28</b> |
| <b>BIBLIOGRAFIA</b> .....   | <b>29</b> |

## ÍNDICE DE FIGURAS

|   |    |
|---|----|
| Figura 1 – Contador de partículas .....                     | 15 |
| Figura 2 – Condutivímetro .....                             | 15 |
| Figura 3 – Espectrofotômetro de Infravermelho .....         | 19 |
| Figura 4 – Hidróxido de Sódio .....                         | 20 |
| Figura 5 - Potenciômetro .....                              | 21 |
| Figura 6 – Aparelho de Determinação do Ponto de Fusão ..... | 22 |
| Figura 7 – Titulador de Karl Fischer .....                  | 23 |
| Figura 8 - Friabilômetro .....                              | 26 |
| Figura 9 - Paquímetro .....                                 | 26 |
| Figura 10 – Aparelho de Desagregação.....                   | 26 |



## INTRODUÇÃO

A licenciatura em Farmácia ministrada na Escola Superior de Saúde do Instituto Politécnico da Guarda, contempla no seu plano de estudos do 1º semestre/4º ano a Unidade Curricular Estágio Profissional I, estágio este que foi realizado na área da indústria farmacêutica, mais concretamente, na empresa Labesfal – Fresenius Kabi Portugal, na unidade de Controlo de Qualidade, no Laboratório Físico-químico (LFQ), proporcionando assim, o contacto direto com a realidade profissional desta área, aplicando também metodologias e conhecimentos teóricos adquiridos ao longo dos três anos letivos.

Este estágio realizou-se sob a orientação da Dra. Patrícia Florido, responsável pelo LFQ da Unidade 2 (U2) e Unidade 3 (U3) e, a nível de orientação pedagógica do Professor Maximiano Ribeiro. O estágio decorreu no período de 1 de outubro a 5 de janeiro, com duração total de 496 horas.

O Estágio Profissional I assume uma grande importância na formação dos estudantes e também na sua futura carreira profissional, uma vez que, segundo o Decreto-lei nº564/99 de 21 de dezembro, o Técnico de Farmácia (TF) é o Técnico de Diagnóstico e Terapêutica que deve atuar nas diferentes tarefas que integram o circuito do medicamento, mais especificamente, segundo o artigo 5º do capítulo II: análises e ensaios farmacológicos; interpretação da prescrição terapêutica e de fórmulas farmacêuticas; preparação, identificação, controlo, distribuição e *stocks* de medicamentos e outros produtos, informação e aconselhamento sobre o uso do medicamento.<sup>1</sup>

O objetivo deste estágio era compreender as várias atividades desempenhadas na indústria farmacêutica e, assim, desenvolver competências técnicas que irão permitir um melhor desempenho e também dar resposta a qualquer desafio que surja no futuro profissional. Posto isto, para cumprir os objetivos gerais do estágio foi elaborado um plano individual de estágio, definindo as atividades a realizar.

Tendo por base as tarefas desenvolvidas pelo LFQ, e sobre orientação da supervisora foi planeado que o estágio iria decorrer em três secções em diferentes momentos, 1ª secção de injetáveis, 2ª secção das matérias-primas e 3ª secção dos sólidos e semi-sólidos.

Por motivos de confidencialidade exigidos pela empresa, o relatório não irá conter anexos ou fotografias do LFQ e restantes instalações.

O presente relatório irá fazer referência ao local de estágio, explicar o funcionamento do LFQ e das unidades onde ele se insere, descrever e explicar as diferentes as atividades que foram realizadas e observadas, por fim, em jeito de conclusão irá ser feita uma consideração final acerca do estágio.

# 1. A LABESFAL – FRESENIUS KABI PORTUGAL

## 1.1. ABORDAGEM HISTÓRICA

A Labesfal teve a sua génese no laboratório de uma farmácia fundada em Campo de Besteiros no início da década de 50 pelo farmacêutico Dr. João Almiro Coimbra. No final da década de 70, a organização sofreu um impulsivo desenvolvimento da sua atividade industrial e comercial, devido à entrada de uma nova dinâmica empresarial que visava a exploração de novas vias e oportunidades de crescimento.<sup>2</sup>

Em 2002 a Labesfal abriu a sua fábrica no complexo industrial de Santiago de Besteiros, aumentando, desde então, a sua área de produção e também as áreas terapêuticas de interesse. Em 2003 foi criada a marca Labesfal Genéricos<sup>®</sup> e em 2005 esta foi adquirida na totalidade por uma empresa alemã, Fresenius Kabi.<sup>3</sup>

A Fresenius Kabi é uma empresa multinacional de cuidados de saúde especializada na produção de medicamentos e em tecnologias de perfusão, transfusão e nutrição clínica (entérica e parentérica e dispositivos médicos). Os produtos da empresa são, assim aplicados na terapêutica e no cuidado de doentes críticos e crónicos.<sup>4</sup>

## 1.2. INSTALAÇÕES

Atualmente, a Labesfal localiza-se, como já referido, em Santiago de Besteiros, concelho de Tondela, distrito de Viseu. É constituída por três edifícios independentes, onde estão distribuídas as quatro unidades de produção.

A Unidade 1 (U1), denominada de Unidade de Produção de Penicilinas, destina-se à produção de penicilinas, mais concretamente pós para injetáveis e formas farmacêuticas sólidas orais (comprimidos, cápsulas) e suspensões orais extemporâneas; a U2 é a Unidade de Produção de Soluções Estéreis, nesta realiza-se a produção de soluções injetáveis de pequeno e grande volume de plástico, soluções injetáveis de pequeno volume de vidro, soluções estéreis não injetáveis e dispositivos médicos; a U3, Unidade de Produção de Sólidos e Semi-sólidos, aqui produzem-se formas farmacêuticas sólidas (comprimidos e cápsulas) e semi-sólidas (pomadas e cremes), por fim, a Unidade 4 (U4), Unidade de Produção de Cefalosporinas, há produção de cefalosporinas na forma farmacêutica de pós para soluções injetáveis. A U2 e a U3

localizam-se no mesmo edifício, no qual se encontram também os serviços administrativos, a receção, o refeitório e o gabinete médico. Em relação aos Laboratórios de Controlo de Qualidade (LCQ) existe um na U2 e U3 e outro na U4, e também pequenos laboratórios de controlo em processo nas zonas de produção. Durante o estágio tive oportunidade de visitar área de produção da U2 e U3.

### 1.3. CONDUTA INTERNA

Todos os trabalhadores da Labesfal – Fresenius Kabi são submetidos a testes médicos para garantir que os mesmos estão em condições para realizar as tarefas atribuídas no local definido. Na qualidade de estagiária também realizei exames médicos de forma a garantir que me encontrava em boas condições de saúde para efetuar as funções previamente planeadas. Para além destes, no primeiro dia de estágio realizei um teste de conhecimento baseado na formação introdutória do funcionamento da empresa.

## **2. LABORATÓRIO DE CONTROLO DE QUALIDADE DA UNIDADE 2 E UNIDADE 3**

### **2.1. INSTALAÇÕES DO LABORATÓRIO**

Nos laboratórios de controlo de qualidade são realizados os ensaios aplicáveis a cada produto específico. O LCQ da U2 e U3 é dividido em quatro secções, e cada uma delas efetua diferentes ensaios tendo em conta a especificidade de cada produto. As secções são as seguintes: secção dos injetáveis, secção das matérias-primas, secção dos sólidos e semi-sólidos e por último secção do material de embalagem.

O acesso ao LCQ da U2 e U3 é feito através dos vestiários, no meu caso era através do vestiário das visitas, onde tinha que vestir o equipamento de proteção individual obrigatório, que incluía o uso de touca, fato-macaco descartável e protetores de calçado. À exceção dos protetores de calçado, o restante equipamento era vestido antes de passar para a zona limpa, de seguida colocava o protetor de calçado no pé que estava ao pé da linha de separação de zona limpa e zona suja, ao fim de calçado punha o pé no lado da zona limpa, fazendo igual com o outro pé. Antes de entrar no laboratório era obrigatório a lavagem das mãos com desinfetante. Nos cacifos dos vestuários não é permitido guardar comida ou medicamentos de uso pessoal, somente os nossos pertences. Dentro do LCQ é proibido comer, beber, adornos pessoais, maquilhagem, tirar fotografias, e é proibido fumar dentro de todo o edifício.

### **2.2. REGRAS DE HIGIENE E SEGURANÇA**

O acesso ao laboratório é restrito, sendo que a entrada é reservada aos analistas que trabalham no mesmo e a visitas esporádicas, nomeadamente quando se trata de auditorias ou manutenção dos equipamentos. Para tal é também necessário usar vestuário adequado, que engloba um fato-macaco descartável, touca e protetores de calçado. Quanto aos trabalhadores da empresa, estes também têm que vestir o fato-macaco obrigatório, sapatos apropriados e também usar touca. Dentro do laboratório, deve-se sempre trocar de luvas periodicamente evitando o contacto direto com as amostras e outros produtos, e sempre que necessário usar máscara.

### 2.3. REGRAS DE FUNCIONAMENTO DO LABORATÓRIO

Na indústria farmacêutica é obrigatório o registo de tudo o que é realizado, seja nos LCQ como na produção, dada a responsabilidade e importância de que todas as operações acarretam. Para tal, existem cadernos de laboratório onde são descritos todos os ensaios a efetuar nos diferentes produtos, bem como os resultados que são esperados, tendo estes de ser assinados e datados. Existem igualmente impressos próprios para descrição/registo de ensaios e operações, como por exemplo a análise de água bidestilada e ações como a receção de amostras no laboratório. Os equipamentos têm um caderno associado, onde se descreve a atividade realizada, e se coloca a hora de início e fim do uso do equipamento, a data e rubrica do analista.

Os lotes dos produtos e materiais utilizados, bem como o seu prazo de validade deve ser também sempre tido em conta, e registado nos locais destinados para tal.

### 2.4. RECURSOS HUMANOS E HORÁRIO DE FUNCIONAMENTO DO LABORATÓRIO

O LCQ da U2 e U3, em termos de recursos humanos, compreende dezasseis analistas. Os LCQ possuem ainda um diretor geral deste serviço, tendo os vários laboratórios um sub-gestor atribuído.

Este laboratório funciona em turnos conforme cada secção. A secção dos injetáveis funciona por quatro turnos, das 6:00 horas às 14:00 horas, das 14:00 horas às 22:00, das 22:00 horas às 6:00 horas, sendo estes horários rotativos todas as semanas, tem ainda, uma quarta pessoa que um mês trabalha das 6:00 horas às 14:00 horas e outro mês das 14:00 horas às 22:00 horas. A secção das matérias-primas tem duas pessoas que trabalham das 6:00 horas às 14:00 horas e outra que trabalha das 14:00 horas às 23:00 horas, estas três últimas pessoas vão também rodando de horário à semana, tem ainda uma pessoa a fazer horário normal, das 8:30 horas às 17:45 horas. A secção dos sólidos e semi-sólidos tem quatro pessoas que fazem horário normal das 8:30 horas às 17:45 horas e tem mais duas pessoas que um mês fazem horário normal das 8:30 horas às 17:45 horas e outro mês trabalham das 6:00 horas às 14:00 horas.

O meu horário de estágio era das 8:30 horas às 17:45 horas.

### **3. ENSAIOS REALIZADOS NO LABORATÓRIO DE CONTROLO DE QUALIDADE DA U2 E U3**

A Farmacopeia é um livro que engloba um conjunto de normas e métodos para garantir a qualidade dos medicamentos. Estabelece os requisitos a que devem obedecer os fármacos, matérias-primas e outras substâncias de uso farmacêutico e os métodos analíticos a usar na sua caracterização e doseamento.<sup>5</sup>

No LCQ existem as fichas técnicas referentes a cada matéria prima ou medicamento com as normas e requisitos técnicos estabelecidos pela Farmacopeia. A Labesfal rege-se sobre a Farmacopeia europeia, britânica e americana.

Relativamente à descrição dos ensaios que se seguem, vai ser feita com bases nos apontamentos que fui tirando ao longo do estágio referente às explicações que me foram dadas de cada um deles.

#### **3.1. SECÇÃO DOS INJETÁVEIS**

##### **3.1.1. Água Bidestilada Estéril Solução Injetável PE, ampolas 5ml**

A análise deste produto é constituída por doze ensaios, de acordo com o seguinte:

- Descrição: a solução tem que se apresentar como um líquido límpido, incolor, inodoro e isento de partículas. Este ensaio é avaliado macroscopicamente.
- Volume Médio: o volume mínimo das ampolas é 5ml, no entanto o volume que é recomendado é 5,3ml. Este ensaio tem como objetivo determinar o volume que cada ampola tem, e para isso, o protocolo diz que se tem que abrir 3 ampolas e fazer a média dos volumes medidos. O mesmo é realizado com a ajuda de uma seringa com agulha, depois de aspirada toda a solução da ampola, esta é colocada numa proveta onde se irá medir o volume.
- Acidez/Alcalinidade: coloca-se 20ml de amostra num tubo de ensaio, adiciona-se 0,05ml de Solução de Vermelho de Fenol. Posto isto a Solução de Vermelho de Fenol é usada como indicador de pH, ou seja, na presença de pH ácido este indicador em exhibe uma cor amarelada, à medida que o pH sobe, a Solução de Vermelho de Fenol exhibe uma cor gradual até ao vermelho. Se a solução corar

amarelo, esta deve corar para vermelho por adição de 0,1ml de Hidróxido de Sódio (NaOH) 0,01M. Caso a primeira solução core para vermelho, esta deve corar para amarelo por adição de 0,1ml de Ácido Clorídrico (HCl) 0,01M. Este ensaio tem como objetivo, no caso da alcalinidade, avaliar a capacidade que os iões da solução terão para neutralizar os iões de hidrogénio, ou seja, neutralizar as soluções ácidas. Relativamente à acidez, este ensaio pretende avaliar a resistência da solução às mudanças do pH causadas pelas soluções básicas.

- Contagem de Partículas: coloca-se um pouco de amostra num copo de vidro e de seguida coloca-se o copo de vidro na base do Contador de Partículas (Fig.1) e o equipamento faz quatro leituras, fazendo depois a média das mesmas. A média é o valor que tem que ser registado. No caso de uma área maior ou igual a 10 micrómetro ( $\mu\text{m}$ ) o produto tem que ter menos de 6000 partículas por ml; no caso de uma área maior ou igual a 25 $\mu\text{m}$  o produto tem que ter menos de 600 partículas por ml.



Figura 1 – Contador de partículas

- Cálcio e Magnésio: coloca-se 100ml de amostra num copo de vidro e adiciona-se 2mL de Tampão de Cloreto de Amónio pH 10, 50mg de Mistura de Mordente Negro e 0,5mL de Edetato de Sódio 0,01M. A solução deve corar azul. A Mistura de Mordente Negro é um indicador complexométrico, usado geralmente em soluções com pH igual ou superior a 10, daí se adicionar Tampão de Cloreto de Amónio pH 10. Quando adicionado, o indicador liga-se aos iões metálicos da solução. De seguida, é adicionado o Edetato de Sódio 0,01M, que irá reagir com os iões metálicos, libertando assim, o indicador, como consequência a solução cora azul. Este ensaio pretende avaliar a presença dos iões de cálcio e magnésio na solução.

- Condutividade: coloca-se um pouco de amostra num copo de vidro e com a mesma a 25°C mede-se a condutividade com um Condutímetro (Fig.2), a condutividade é expressa em micro Siemens por centímetro quadrado ( $\mu\text{S}/\text{cm}^2$ ) e esta não deve ser superior a 25  $\mu\text{S}/\text{cm}^2$ . Este ensaio tem como objetivo avaliar a facilidade ou dificuldade de passagem da eletricidade na água.



Figura 2 – Condutímetro

- Cloretos: num tubo de ensaio coloca-se 15mL de amostra adiciona-se 1mL de Ácido Nítrico diluído. De seguida transfere-se esta solução para outro tubo de ensaio que contém 1mL de Solução de Nitrato de Prata. Após cinco



minutos, qualquer turvação que apareça não deve ser maior que a turvação da solução padrão preparada da mesma forma utilizando 1,5mL de Solução Padrão de Cloretos a 5ppm e 13,5mL de água. Este ensaio pretende verificar se existe uma concentração aceitável de iões cloreto na solução. Tal facto consegue-se apurar, uma vez que, os iões de prata reagem com os iões de cloretos, ou seja, se houver uma concentração elevada de iões cloreto forma-se um precipitado branco, mas caso haja uma concentração aceitável, passados os cinco minutos, a solução não sofre qualquer alteração.

- Substâncias Oxidáveis: coloca-se 100mL de amostra num copo de vidro e adiciona-se 10mL de Ácido Sulfúrico diluído, posteriormente leva-se esta solução até à ebulição. Quando a solução começar a ferver adiciona-se 0,2mL de Permanganato de Potássio 0,02M e deixa-se ferver durante cinco minutos. A solução fica cor-de-rosa e passados os cinco minutos, esta não desaparece. Como o próprio nome indica, este ensaio pretende avaliar se a amostra contém uma quantidade significativa de substâncias oxidáveis. O Permanganato de Potássio 0,02M é um agente oxidante e portanto, se houver substâncias oxidáveis na solução o permanganato irá oxidá-las, o que irá fazer com que a solução vá ficando um rosa mais claro.
- Sulfatos: num tubo de ensaio coloca-se 10mL de amostra e adiciona-se 0,1mL de Solução de Cloreto de Bário R1 e 0,1mL de Ácido Clorídrico diluído. Durante pelo menos uma hora, a solução não sofre qualquer alteração. O ião bário irá reagir com os iões sulfato livres na amostra originando o sulfato de bário. Este composto é caracterizado por formar um precipitado branco. Este ensaio pretende então verificar que nenhum precipitado se forma e que a solução se mantém estável.
- Amónia: a 20mL de amostra, colocada num tubo de ensaio, adiciona-se 1mL de Solução Alcalina de Tetraiodomercurato de Potássio. Após cinco minutos examina-se o tubo de ensaio e a solução não pode ser mais corada que a solução padrão preparada na mesma altura, por adição de 1mL de Solução Alcalina de Tetraiodomercurato de Potássio a uma mistura de 4mL de Solução Padrão de Amónia a 1ppm e 16mL de Água Isenta de Amónia. Em água bidestilada, a presença de biofilme pode levar à libertação de substâncias, entre elas a amónia.

- Resíduo de Evaporação: coloca-se um copo de vidro numa estufa a 105°C durante uma hora. De seguida, transfere-se o copo para um exsiccador durante meia hora e após este tempo, pesa-se o copo. No mesmo copo leva-se à ebulição 100mL de amostra e depois de toda a amostra estar evaporada coloca-se o copo novamente na estufa a 105°C, por mais uma hora. Por fim, transfere-se o copo para o exsiccador por mais meia hora e faz-se a pesagem final. O peso final tem que ser maior que o inicial, mas não pode ter mais de 4mg de diferença. Este ensaio tem como objetivo quantificar o resíduo que sobra após a total evaporação da amostra.
- Nitratos: coloca-se 5mL de amostra num tubo de ensaio imerso em água com gelo. De seguida adiciona-se 0,4mL de Solução de Cloreto de Potássio a 100 g/L; 0,1mL de Solução de Difenilamina e 5mL de Ácido Sulfúrico Isento de Nitratos, gota a gota e sob agitação. Por conseguinte transfere-se o tubo de ensaio para um banho de água a 50°C. Após quinze minutos, qualquer eventual coloração azul que se desenvolva não deve ser mais intensa que a da solução padrão preparada do mesmo modo, usando 4,5ml de Água Isenta de Nitratos e 0,5ml de Solução Padrão de Nitratos a 2ppm. Este ensaio procura averiguar se a concentração de nitratos está acima do permitido, menor que 0,02ppm. Sendo assim, a Solução de Difenilamina é oxidada pelo Ácido Sulfúrico corando assim, a solução para azul. Esta reação processa-se melhor na presença de cloretos, daí se adicionar a Solução de Cloreto de Potássio a 100g/L. Posto isto, se a solução amostra contiver mais quantidade de nitratos que a solução padrão, ela irá ficar mais escura comparativamente à solução padrão.
- Metais Pesados: este ensaio tem como objetivo avaliar a concentração de metais pesados na amostra. Para tal preparam-se três tubos de ensaio com a amostra. Um será a solução amostra composta por 12mL de amostra, outro será a solução padrão composta por 2mL de amostra e 10mL de Solução Padrão de Chumbo a 1ppm e por fim, o terceiro tubo de ensaio é o branco composto por 2mL de amostra e 10mL de água. A cada um dos tubos de ensaio adiciona-se 2mL de Solução Tampão pH 3,5 e mistura-se. De seguida adiciona-se 1,2mL de Reagente de Tioacetamida e mistura-se novamente. Após dois minutos ao abrigo da luz examinam-se as soluções. Por ordem de intensidade de cor, a solução padrão deve ter uma cor mais intensa que a solução amostra e o branco, assim como a solução amostra tem que ter uma coloração mais intensa que o branco,

mas não mais intensa que a solução padrão. A Solução Tampão pH 3,5 serve para equilibrar o pH da solução, o Reagente de Tioacetamida vai reagir com as soluções separando os metais do resto da solução.

## 3.2. SECÇÃO DAS MATÉRIAS PRIMAS

### 3.2.1. Óleo de Fígado de Bacalhau

O Óleo de Fígado de Bacalhau é usado num medicamento que só é produzido na Labesfal, denominado de Ketosteril<sup>®</sup>. Esta matéria prima é rica em Vitamina A, D e K, vitaminas essas que fazem parte da constituição deste medicamento. Este medicamento tem como indicações terapêuticas a doença renal crónica, na prevenção e tratamento de danos causados pelo deficiente metabolismo de proteínas.

Nesta matéria prima não fiz a análise completa, pois existem alguns ensaios que os estagiários não podem executar. Sendo assim, pude fazer três ensaios desta análise, sendo os mesmos descritos a seguir.

- Identificação – Reação Corada: pesa-se 0,1 g de amostra, para um tubo de ensaio, e adiciona-se 0,5mL de Diclorometano e 1mL de Tricloreto Antiamónio. Este ensaio tem como objetivo comprovar que a substância em análise é mesmo o óleo de fígado de bacalhau, ou seja, sendo esta matéria um óleo, o Diclorometano vai dissolver o mesmo, sobrando assim as substâncias orgânicas do óleo, as vitaminas A, D e K. O Tricloreto Antiamónio é um corante de substâncias orgânicas, e se houver presença destas vitaminas, quando se adicionar este corante, a solução irá corar, neste caso para azul.
- Solubilidade: no óleo de fígado de bacalhau o que é avaliado é a sua solubilidade em água, Etanol 96% e Benzina de Petróleo com intervalo de ebulição 50 – 70°C, sendo o mesmo caracterizado muito solúvel, pouco solúvel e miscível, respetivamente. Para o parâmetro muito solúvel pesa-se 10g de amostra para um copo de vidro e adiciona-se 100mL de água, para o parâmetro pouco solúvel pesa-se 100mg de amostra para um copo de vidro e adiciona-se 100mL de Etanol 96% e, por fim, para o parâmetro miscível coloca-se 3 a 4

gotas de amostra para um tubo de ensaio e adiciona-se 10ml de Benzina de Petróleo.

### 3.2.2. L - Triptofano

Nos ensaios do L-Triptofano foram usados dois métodos de identificação, sendo eles a Identificação por Infravermelho (IV), ensaio de Solubilidade e, ainda Identificação por Rotação Ótica Específica.

- Identificação – IV: num espectrofotômetro de IV (Fig.3) coloca-se uma pequena porção de amostra, de forma a tapar o cristal do aparelho. De seguida, o aparelho emite radiação IV para a amostra, dando posteriormente um espectro de absorção em que este tem que se comparar com o espectro do seu padrão. O próprio aparelho já tem uma pasta com vários padrões e é o próprio que reconhece o padrão mais parecido com a amostra, que coincide sempre o mesmo produto. A percentagem de absorção tem que ser sempre superior a 95% e inferior a 100%. Este ensaio tem como finalidade a medição do comprimento de onda e intensidade da absorção de luz infravermelha de uma amostra.
- Solubilidade: no L – Triptofano é avaliada a sua solubilidade em água, em Etanol 96% e ainda a sua solubilidade em soluções diluídas de ácidos minerais e soluções diluídas de hidróxidos de metais alcalinos, neste caso o HCl diluído e o NaOH diluído, respetivamente. Esta matéria-prima em água assume o parâmetro de ligeiramente solúvel, em que se pesa 1g de amostra para um copo de vidro e adiciona-se 100mL de água. Em Etanol 96%, L – Triptofano é pouco solúvel, tal é comprovado com 100mg de amostra num copo de vidro com 100mL de Etanol 96%. Relativamente à última análise, esta matéria-prima dissolve-se em ambos os reagentes. Coloca-se uma pequena porção de amostra em dois tubos de ensaio, num adiciona-se 10mL de HCl diluído e no outro 10mL de NaOH diluído, como referido anteriormente, a amostra tem que se dissolverem ambos os tubos.

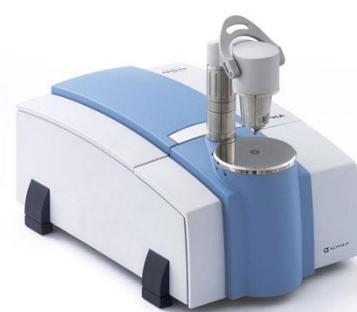


Figura 3 – Espectrofotômetro de Infravermelho

- Identificação – Rotação Ótica específica: coloca-se 0,25g de amostra num balão volumétrico de 25mL, aferindo-se o balão com água quente e agita-se. De seguida mede-se a rotação de polarização da solução num polarímetro. Temos que inserir a solução amostra dentro do tubo de análise e o aparelho dá-nos o ângulo de rotação, que irá ser necessário para calcular a rotatividade específica da solução. Os cálculos são os seguintes:

|  |  |  |
|--|--|--|
| $\begin{array}{l} 0,25\text{g} - 25\text{ml} \\ x\text{ g} - 1000\text{ml} \\ x=10\text{g} \end{array}$  | $\begin{array}{l} 100\text{g} - 0,06\% \\ 10\text{g} - x\% \\ x=0,006\% \end{array}$ | $[\alpha]_D^{20^\circ C} - \text{Rotatividade Específica}$ $\alpha - \hat{\text{Ângulo de Rotação}}$ $C - \text{Concentração da amostra em g/L}$ $L - \text{Comprimento em decímetros do tubo de análise}$ |
| $C (\text{g/L}) = 10\text{g} - 0,006\%$ $[\alpha]_D^{20^\circ C} = \frac{100 \times \alpha}{C \times l}$ |  |  |

### 3.2.3. Hidróxido de Sódio

Nesta matéria-prima, realizei de forma autónoma quase toda a sua análise. Pude avaliar as suas características organoléticas (ensaio Descrição), a sua solubilidade (muito solúvel e facilmente solúvel), o ensaio de identificação, o aspeto da solução, o ensaio dos metais pesados e por fim o ensaio denominado de ferro.

- Descrição: este ensaio tem como objetivo analisar a amostra a olho nu, e esta tem que se apresentar na forma de pastilhas brancas (Fig.4).



Figura 4 – Hidróxido de Sódio

- Solubilidade: NaOH é um composto que é muito solúvel em água e facilmente solúvel em Etanol 96%. No parâmetro muito solúvel pesa-se 1g de amostra para um tubo de ensaio e adiciona-se 1mL de água. Quanto ao parâmetro facilmente solúvel pesa-se 1g de amostra para um tubo de ensaio e adiciona-se 10mL de Etanol 96%.
- Ensaio de Identificação: esta identificação é feita através da medição do pH de uma solução previamente preparada, dissolvendo, num tubo de ensaio, 0,1g de amostra em 10mL de água, depois retira-se uma alíquota de 1mL desta solução para um copo de vidro e adiciona-se 100mL de água. Num potenciômetro (Fig.5) mede-se o pH da segunda solução e este tem que ser superior a 11.
- Metais Pesados: neste ensaio tem que se fazer uma solução chamada de Solução S, esta solução é composta por 5g de amostra que se coloca num copo de vidro, adiciona-se 12mL de água e agita-se. De seguida adiciona-se 17mL de HCl R1 e ao mesmo tempo que se agita a solução, ajusta-se o pH da mesma para 7 com HCl 1M. Depois do pH estar ajustado transfere-se a solução para um balão volumétrico de 50mL e afere-se o volume com água e agita-se. Depois da Solução S estar preparada inicia-se o ensaio, preparando três soluções diferentes. Num tubo de ensaio colocamos 12mL de Solução S e esta vai ser a nossa solução amostra, noutra tubo de ensaio colocamos 2mL de Solução S e 10mL de Solução Padrão de Chumbo a 2ppm e esta é a nossa solução padrão, por fim, num terceiro tubo de ensaio colocamos 2mL de amostra e 10mL de água e esta solução vai ser o nosso branco. A partir daqui este ensaio realiza-se da mesma forma como na análise da Água Bidestilada Estéril Solução Injetável PE, ampolas 5mL, na secção dos injetáveis (Ponto 3.1.1).
- Aspeto da solução: num copo de vidro dissolve-se 1g de amostra em 10ml de água. O objetivo deste ensaio é ver se quando o hidróxido de sódio se dissolver na água se o aspeto da solução se apresentará límpido e incolor.



**Figura 5 - Potenciômetro**

### 3.2.4. Pearlitol SD 200

O Pearlitol é um derivado do Manitol, em que é usado, na indústria farmacêutica, na preparação de comprimidos através da compressão direta.

Nesta matéria-prima realizei diferentes ensaios como a sua identificação, solubilidade, aspeto de solução e ponto de fusão.

- Identificação – IV: este ensaio realiza-se exatamente da mesma forma que o do L – Tryptophan, e tem a mesma especificação, a percentagem de absorção tem que ser superior a 95% e inferior a 100% (Ponto 3.2.2).
- Solubilidade: o Pearlitol é facilmente solúvel em água, em que tal é comprovado pesando-se 1g de amostra para um tubo de ensaio com 10mL de água e, é praticamente insolúvel em Etanol 96%. Para este parâmetro tem de se pesar 10mg de amostra para um copo de vidro e adicionar 120mL de Etanol 96% em que se verifica que a amostra não se dissolve na sua maior parte.
- Aspeto da Solução: como o próprio nome indica, este ensaio tem como objetivo avaliar o aspeto de uma solução onde contenham a amostra em análise a um solvente. Neste caso pesa-se 5g de amostra para um balão volumétrico de 50mL e afere-se o volume do mesmo com água. Agita-se o balão e a solução tem de se apresentar límpida e incolor.
- Ponto de Fusão: em dois capilares coloca-se um pouco de amostra, de seguida insere-se os capilares no orifício situado na parte superior do Aparelho de Determinação do Ponto de Fusão (Fig.6). Posto isto, o aparelho vai aumentando gradualmente a temperatura e ao mesmo tempo tem que se observar o capilar e verificar a mudança de estado físico da amostra, depois regista-se o valor da temperatura em que a amostra muda o estado físico sólido para líquido. Como o próprio nome indica, este ensaio tem como objetivo avaliar o ponto de fusão da amostra em análise, tendo cada composto o seu próprio ponto de fusão, neste caso, o Pearlitol tem um intervalo de ponto de fusão entre 165 a 170°C.



**Figura 6** – Aparelho de Determinação do Ponto de Fusão

### 3.2.5. Polivinilpirrolidona K30

A Polivinilpirrolidona é um excipiente usado no revestimento de comprimidos.

Nesta matéria prima pode realizar os seus dois testes de identificação, avaliar a sua solubilidade, aspeto de solução, medir o pH e por fim o ensaio de teor de água.

- Identificação A: este ensaio consiste em dissolver 0,5g de amostra em 10mL de água e averiguar se a amostra se dissolve completamente.
- Identificação B – IV: este ensaio executa-se da mesma maneira que os outros ensaios de identificação por IV descritos anteriormente. No entanto, está indicado na técnica que se os resultados de absorção não forem entre os valores estipulados (95% - 100%) deve-se secar 4mg de amostra durante 6h numa estufa a 105°C. Esta situação ocorreu uma vez, sendo a percentagem de absorção aceitável depois da secagem da amostra.
- Solubilidade: esta matéria-prima é facilmente solúvel em água, Etanol 96% e em Metanol e muito pouco solúvel em Acetona. Para o parâmetro facilmente solúvel pesa-se 1g de amostra para cada tubo de ensaio, um com 10mL de água, outro com 10mL de Etanol 96% e outro com 10mL de Metanol, observa-se que a amostra se dissolve completamente. Para o parâmetro muito pouco solúvel pesa-se 100mg de amostra para um copo de vidro e adiciona-se 100mL de Acetona e a amostra não se dissolve.
- Teor de Água: este ensaio também pode ser denominado como a Titulação de Karl Fischer que consiste na titulação de uma amostra com o reagente Karl Fischer, que é uma solução composta por Iodo, Dióxido de Enxofre e uma amina. Quando se coloca a amostra no Titulador de Karl Fischer (Fig.7) ocorre uma reação onde o Iodo é reduzido pelo Dióxido de Enxofre, na presença da água contida na amostra e quando toda a água da amostra for consumida, a reação cessa. O ponto final da titulação pode ser detetado visualmente pela mudança de cor provocada pelo Iodo. Sendo assim, pesa-se 0,5g de amostra e coloca-se a mesma no Titulador de Karl Fischer, depois sem tarar a balança pesa-se o papel de pesagem onde foi pesada a amostra e o peso que a balança indicar é subtraído



Figura 7 – Titulador de Karl Fischer



às 0,5g pesadas de amostra. O peso resultante da subtração é introduzido no Titulador de Karl Fischer e aí dá-se início à titulação. Ao fim do equipamento achar o ponto de equivalência, este diz-nos qual o volume gasto de titulante e a percentagem de água. Este processo realiza-se duas vezes, sendo os resultados apresentados, uma média da percentagem de água das titulações com o respetivo desvio padrão.

### 3.3. SECÇÃO DOS SÓLIDOS E SEMI-SÓLIDOS

A minha passagem nesta secção foi limitada em termos dos ensaios que eu pude realizar. Mesmo assim, pude fazer ensaios de identificação por cromatografia em camada fina, peso médio, friabilidade, diâmetro, desagregação e estanquicidade.

#### 3.3.1. Identificação – Cromatografia em Camada Fina

A Cromatografia em Camada Fina é uma técnica de separação, em que a fase estacionária é uma placa de camada fina, onde se coloca a amostra e a sua solução padrão. A separação é baseada na absorção, troca de iões ou na combinação destes mecanismos e efetua-se por migração das soluções, colocadas na placa, num solvente ou mistura de solventes (fase móvel) através da fase estacionária. Para a realização do ensaio é necessário uma câmara de cromatografia, micropipetas ou capilares consoante o volume que se tem que aplicar das soluções, suporte para aplicação das placas, lâmpada de UV com comprimentos de onda de 254nm e 365nm, placa de aquecimento de placas e reagentes para pulverizar as placas. Posto isto, realizei este ensaio nos seguintes medicamentos: Lorazepam 2,5mg comprimidos, Diazepam 5 e 10mg comprimidos, Piridoxina 40 e 300mg comprimidos e Nupercaínal (pomada retal de 20g com 10mg/g de Cinchocaína).

Como exemplo o ensaio de identificação por cromatografia em camada fina do Lorazepam 2,5mg comprimidos, em que primeiro prepara-se a fase móvel, colocando dentro da câmara de cromatografia 90mL de Clorofórmio e 10mL de Metanol. De seguida, prepara-se a solução amostra reduzindo cinco comprimidos a pó, desse pó

pesa-se o equivalente a dois comprimidos para um tubo de ensaio e adiciona-se 10mL de Metanol, mistura-se e de seguida filtra-se a solução. Para a solução padrão pesa-se 5g de Lorazepam Padrão para um balão volumétrico de 10mL aferindo-se o volume com Metanol. De seguida em uma placa de gel de sílica marca-se um percurso de 10cm e num intervalo de 2,5cm da margem coloca-se 10µL da solução amostra, depois a uma distância de 2,5cm coloca-se 10µL de solução padrão.

Quando a fase móvel ascender por capilaridade, a placa é retirada da câmara e é seca à temperatura ambiente, de seguida incidimos uma lâmpada de UV com comprimento de onda de 254nm sobre a placa e com um lápis circundamos as duas manchas correspondentes às soluções amostra e padrão. No final submete-se a placa a vapores de iodo, para haver revelação das manchas. O objetivo deste ensaio é calcular o fator de retenção que é a relação entre a distância do ponto de aplicação até ao meio da mancha e o percurso.

$$RF = \frac{\text{Distância (ponto de aplicação até meio da mancha)}}{\text{Percurso (10cm)}}$$

### 3.3.2. Peso Médio

Este ensaio consiste na pesagem de vinte comprimidos da mesma substância, isto é, coloca-se a balança analítica em modo estatístico, depois tara-se a balança e coloca-se um comprimido e regista-se o valor, volta-se a tarar a balança e pesa-se outro comprimido, assim sucessivamente até pesar os vinte comprimidos. Ao fim da pesagem a balança dá o peso médio e o desvio padrão. Realizei este ensaio em quase todos os comprimidos produzidos na empresa. Este ensaio para além de ser uma especificação desta matéria prima, também servia para eu saber quanto havia de pesar noutras especificações que são exigidas pela Farmacopeia.

### 3.3.3. Friabilidade

Este ensaio permite avaliar a resistência dos comprimidos a agentes externos, como por exemplo o atrito. Antes de colocar os comprimidos no Friabilómetro (Fig.8), pesam-se aproximadamente 7,5g de comprimidos e ao fim destes serem submetidos à ação do aparelho volta-se a pesar os comprimidos para se verificar o peso final e a diferença de peso corresponde à friabilidade do comprimido.



Figura 8 - Friabilómetro

### 3.3.4. Diâmetro

Este ensaio tem como objetivo saber o diâmetro médio dos comprimidos, ou seja, mede-se o diâmetro de vinte comprimidos, com a ajuda de um Paquímetro (Fig.9) e de seguida calcula-se a média desses diâmetros e o desvio padrão relativo.



Figura 9 - Paquímetro

### 3.3.5. Desagregação

Este ensaio pretende determinar em quanto tempo o comprimido se desintegra e para tal, coloca-se 6 comprimidos, um em cada compartimento (cesto) e mergulha-se esse cesto em aproximadamente 800mL de água a 37°C. De seguida, o Aparelho de Desagregação (Fig.10) começa a sua ação sobre os comprimidos e o analista tem que estar atento à desintegração do mesmo. No meu caso fiz este ensaio para a Piridoxina de 40mg e 300mg e o seu tempo de desintegração tem que ser menor que trinta minutos.



Figura 10 – Aparelho de Desagregação

### **3.3.6. Estanquicidade**

Este ensaio é apenas feito às formas farmacêuticas semi-sólidas como as pomadas e tem como objetivo verificar se a embalagem está estanque por todas as extremidades da mesma. Num exsiccador com Azul de Metileno mergulha-se completamente 5 embalagens durante dez minutos. Após esse tempo, retira-se as embalagens do exsiccador e lavam-se muito bem em água. No final abre-se a embalagem, tanto da extremidade superior como da inferior para se observar se não entrou nenhum Azul de Metileno. Realizei este ensaio em embalagens de Nupercaínal e em Lidojet Gel.

## CONCLUSÃO

Este estágio, em indústria farmacêutica, permitiu-me ter um primeiro contacto com as diferentes atividades que uma instituição deste tipo apresenta.

A minha passagem pela Labesfal foi muito enriquecedora e positiva, pude aprender, compreender a importância das funções de todos profissionais que ali trabalham, nomeadamente a dos técnicos de farmácia e farmacêuticos. Durante este estágio muitas dificuldades foram encontradas, principalmente na aplicação dos conhecimentos teóricos adquiridos durante os três anos de aulas. Entre as dificuldades a mais comum no início era a interpretação correta de procedimentos operacionais para a execução dos ensaios, mas que foi superada em pouco tempo.

Após ter aprendido como se faziam alguns dos ensaios, rapidamente me foram atribuídas várias análises de lotes para realizar sem auxílio e isso gerava em mim uma certa insegurança e incerteza nos resultados obtidos, mesmo que repetisse as análises uma ou duas vezes. Com o tempo fui confiando mais em mim e nos resultados obtidos, sendo-me atribuídas análises de lotes mais complexas pelo meu mérito.

Considero que todas as etapas da análise dos vários medicamentos ali produzidos são importantes, garantindo sempre que o medicamento vá para o mercado nas melhores condições.

Os objetivos propostos para a realização deste estágio foram cumpridos, devido ao facto de ter passado por quase todas as áreas do laboratório e ter podido realizar muitos dos ensaios que são feitos aos mais diversos medicamentos.

Gostaria de salientar a maravilhosa equipa com que pude aprender estes três meses, mostrou-se sempre disposta a ajudar-me em tudo e em esclarecer qualquer dúvida que surgisse e por me integrarem no grupo, assim como no funcionamento do laboratório.

Por fim, realço a importância que este estágio teve para mim como estudante e futura técnica de farmácia, uma vez que adquiri bastantes conhecimentos, e técnicas bastante enriquecedoras, certamente muito úteis para o meu futuro profissional.

## **BIBLIOGRAFIA**

- 1- Decreto-Lei nº564/99 de 21 de dezembro: Carreira de Técnico de Diagnóstico e Terapêutica;
- 2- Manual de Acolhimento da Labesfal – Laboratórios Almiro, S.A.;
- 3- *Labesfal Genéricos vai abrir centro de Investigação*. (16 de setembro de 2014) obtido em: [http://economico.sapo.pt/noticias/labesfal-genericos-vai-abrir-centro-de-investigacao\\_201516.html](http://economico.sapo.pt/noticias/labesfal-genericos-vai-abrir-centro-de-investigacao_201516.html);
- 4- *A empresa - Quem somos*. Obtido em: <http://www.fresenius-kabi.pt/4003.htm>;
- 5- *Farmacopeia Portuguesa*. Obtido em:  
[http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/PUBLICACOES/TEMATICOS/FARMACOPEIA\\_PORTUGUESA](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/PUBLICACOES/TEMATICOS/FARMACOPEIA_PORTUGUESA)