



ESCOLA SUPERIOR DE SAÚDE
INSTITUTO POLITÉCNICO DA GUARDA

RELATÓRIO DE
ESTÁGIO PROFISSIONAL I

ANDREIA FILIPA CIPRIANO FEITEIRA

LICENCIATURA EM FARMÁCIA – 1º CICLO

Janeiro de 2013



ESCOLA SUPERIOR DE SAÚDE
INSTITUTO POLITÉCNICO DA GUARDA

RELATÓRIO DE
ESTÁGIO PROFISSIONAL I
(ESTÁGIO EM INDÚSTRIA FARMACÊUTICA)

ANDREIA FILIPA CIPRIANO FEITEIRA

DOCENTE ORIENTADORA: Fátima Roque

SUPERVISORA: Mónica Pereira

Janeiro de 2013

SIGLAS

AIM – Autorização de Introdução no Mercado

BA – Boletim de Análises

EPI- Equipamento de Proteção Individual

GHS – Sistema de Harmonização Global de Classificação e Rotulagem de Químicos

HPLC – Cromatografia Líquida de Alta Performance

HR – Humidade Relativa

IPC – *In Process Control* (Controlo em Processo)

LCQ – Laboratório de Controlo de Qualidade

LCQ-U4 – Laboratório de Controlo de Qualidade da Unidade 4

UGC – Cromatografia Ultra-Gasosa

USD – *up side down*

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Novos Pictogramas GHS de Perigos Físicos (20).....	21
Figura 2: Novos Pictogramas GHS de Perigos para o Meio Ambiente (20).....	22
Figura 3: Novos Pictogramas GHS de Perigos para a Saúde (20).....	22
Figura 4: Exemplo de uma etiqueta de identificação de resíduos do LCQ-U4	25
Figura 5: Exemplo de etiqueta para identificação de vasilhames	26
Figura 6: Esquema de uma folha de campanha	29
Figura 7: Equipamento para Contagem de Partículas Visíveis (11).....	35
Figura 8: Esquema representativo de um sistema de cromatografia gasosa (18)	41

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1: Lista de Prazos de Validade Recomendados dos Grupos de Reagentes Primários e Secundários, <i>Adaptado de</i> (5)	18
Tabela 2: Divisão dos resíduos perigosos (8)	25
Tabela 3: Exemplo de Método de Corrida por Gradiente.....	40
Tabela 4: Tabela representativa dos valores de opalescência de acordo com as respectivas suspensões de referência (10; 16)	43
Tabela 5: Tabela de Incompatibilidades Químicas adaptada de (4)	52

ÍNDICE GERAL

1. INTRODUÇÃO	7
2. LABESFAL - LABORATÓRIOS ALMIRO, SA	10
2.1. HISTÓRIA	10
2.2. PRINCIPAIS MERCADOS	11
2.3. SEGURANÇA, HIGIENE E SAÚDE NO TRABALHO	12
2.4.1. Equipamento de Proteção Individual (EPI)	12
2.4.2. Regras Gerais de Segurança	13
3. PRODUÇÃO DE ANTIBIÓTICOS	13
4. LABORATÓRIOS DE CONTROLO DE QUALIDADE	15
4.1. LABORATÓRIO DE CONTROLO DE QUALIDADE U4 (LCQ-U4)	15
4.1.1. Recursos Humanos	15
4.1.2. Instalações	16
4.1.3. Equipamentos	16
4.1.4. Gestão de reagentes	17
4.1.5. Gestão de Resíduos	24
4.1.6. Secção de Ensaio de Medicamentos em Estabilidade	26
5. CONTROLO DE QUALIDADE DOS ANTIBIÓTICOS	27
5.1. PROCEDIMENTO DE ANÁLISE DE UM ANTIBIÓTICO SOB A FORMA DE PÓ LIOFILIZADO PARA SOLUÇÃO INJETÁVEL	27
5.1.1. Matérias-primas	29
5.1.2. Produto Acabado e Semiacabado	29
6. ENSAIOS REALIZADOS	30
6.1. ESPECTROFOTOMETRIA ULTRA VIOLETA – VISÍVEL	30
6.2. ESPECTROFOTOMETRIA DE INFRAVERMELHOS	31
6.3. TÉCNICAS POTENCIOMÉTRICAS	32

6.3.1. Determinação potenciométrica do pH	32
6.3.2. Teor em Água (Karl Fisher)	32
6.4. POLARIMETRIA	34
6.5. CONTAGEM DE PARTÍCULAS VISÍVEIS	35
6.6. CONTAGEM DE PARTICULAS SUB-VISÍVEIS	36
6.7. TITULAÇÕES	36
6.8. FORMAÇÃO DE PRECIPITADOS	37
6.9. CROMATOGRAFIA LÍQUIDA DE ALTA PERFORMANCE - HPLC	37
6.10. CROMATOGRAFIA GASOSA (UGC)	41
6.11. LIMPIDEZ E GRAU DE OPALESCÊNCIA DOS LÍQUIDOS (TURBIDIMETRIA)	42
7. CONCLUSÃO	44
8. BIBLIOGRAFIA	45
9. ANEXOS	47
ANEXO I – TABELA DE INCOMPATIBILIDADES QUÍMICAS	48
ANEXO II – FICHA DE SEGURANÇA DO ACETONITRILO.....	53
ANEXO III – ESPECTRO DE COMPARAÇÃO IV.....	54

1. INTRODUÇÃO

O presente relatório de estágio, tem como objeto de estudo o estágio profissional I, unidade curricular do primeiro semestre do quarto ano do curso de Farmácia – 1ºCiclo. O estágio profissional I realizou-se Labesfal, Laboratórios Almiro, S.A., uma indústria do ramo farmacêutico. A sede da empresa situa-se na zona industrial de Lagedo, na Freguesia de Santiago de Besteiros do conselho de Tondela e distrito de Viseu. Decorreu entre o dia 1 de Outubro de 2012 e o dia 12 de Dezembro de 2012, tendo uma duração de aproximadamente 460 horas, durante as quais me propus a atingir os objetivos previstos. A orientação pedagógica do estágio competiu à docente Fátima Roque enquanto que a supervisora do estágio no laboratório foi a farmacêutica Mónica Pereira.

De acordo com a legislação vigente, o técnico de farmácia é um profissional habilitado a desenvolver atividades no circuito do medicamento, nomeadamente análises e ensaios farmacológicos, interpretação da prescrição terapêutica e de fórmulas farmacêuticas, sua separação, identificação e distribuição, controlo de conservação, distribuição e stocks de medicamentos e outros produtos, informação e aconselhamento sobre o uso de medicamentos (1). Desta forma, decidi que poderia ser útil para enriquecimento próprio ter também uma experiência curricular a nível de indústria farmacêutica, nomeadamente nos laboratórios de controlo de qualidade.

No Decreto-Lei 176/2006 de 30 de Agosto (2), que define o estatuto do medicamento, encontram-se os seguintes conceitos:

Medicamento – *“toda a substância ou associação de substâncias apresentada como possuindo propriedades curativas ou preventivas de doenças em seres humanos ou dos seus sintomas ou que possa ser utilizada ou administrada no ser humano com vista a estabelecer um diagnóstico médico ou, exercendo uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica, a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas”*. Um medicamento é constituído por uma ou mais substâncias ativa (que lhe conferem a atividade pretendida) e normalmente por excipientes (matérias primas que se adicionam numa forma farmacêutica para que o medicamento possua determinadas características).

Especialidade farmacêutica: *“todo o medicamento preparado antecipadamente e introduzido no mercado com denominação e acondicionamento próprios”*.

Medicamento genérico: *“medicamento com a mesma composição qualitativa e quantitativa em substâncias ativas, a mesma forma farmacêutica e cuja bioequivalência com*

o medicamento de referência haja sido demonstrada por estudos de biodisponibilidade apropriados”.

Medicamento de referência: *“medicamento que foi autorizado com base em documentação completa, incluindo resultados de ensaios farmacêuticos, pré-clínicos e clínicos”.*

Preparado oficial: *“qualquer medicamento preparado segundo as indicações compendiais de uma farmacopeia ou de um formulário oficial, numa farmácia de oficina (...), destinado a ser dispensado diretamente aos doentes assistidos por essa farmácia ou serviço”.*

Acondicionamento primário: *“recipiente ou qualquer outra forma de acondicionamento que esteja em contacto direto com o medicamento”.*

Acondicionamento secundário: *“embalagem exterior em que o acondicionamento primário é colocado”.*

Matéria-prima: *“qualquer substância, ativa ou não, e qualquer que seja a sua origem, empregue na produção de um medicamento, quer permaneça inalterável quer se modifique ou desapareça no decurso do processo”.*

Todo o processo inerente à produção de um medicamento está subjacente às boas práticas de fabrico – no caso da análise físico-química, existem métodos analíticos pré-validados e muitos deles descritos nas farmacopeias de referência (europeia, britânica, dos Estados Unidos, etc.).

No decorrer do nosso percurso académico, adquirimos competências teóricas e práticas tanto a nível laboratorial como de tecnologia farmacêutica, as quais foram fundamentais no decorrer do estágio. Para além destas competências, durante o curso desenvolvemos também competências pessoais e sociais, as quais são também essenciais nesta fase de integração à vida profissional.

O regulamento específico do estágio profissional I indica os seguintes objetivos gerais:

- Desenvolver competências científicas e técnicas que permitam a realização de atividades subjacentes à profissão do técnico de farmácia, no caso particular, em indústria farmacêutica;
- Aplicar os princípios éticos e deontológicos subjacentes à profissão;
- Identificar, desenvolver e avaliar planos de intervenção adequadamente integrados numa equipa multidisciplinar;
- Responder aos desafios profissionais com inovação, criatividade e flexibilidade.

Este relatório consistirá numa descrição pormenorizada das atividades realizadas durante o estágio, e respetiva análise crítica. Sendo um estágio profissional, tem como principal finalidade preparar-nos e dar-nos competências profissionais enquanto estudantes para aplicação na futura vida profissional. Trata-se por isso de uma ferramenta de aprendizagem e de avaliação de grande relevância.

2. LABESFAL - LABORATÓRIOS ALMIRO, SA

2.1. HISTÓRIA

A génese da Labesfal remota à década de 50, numa farmácia fundada em Campo de Besteiros, pelo farmacêutico Doutor João Almiro, onde este fundou um pequeno laboratório de apoio à farmácia para preparações galénicas. Posteriormente entre o final da década de 60 e início da década de 70, houve uma ampliação do laboratório e a concessão dos primeiros direitos de preparação. Por sua vez, a década de 70 foi rica em acontecimentos que promoveram o impulso empresarial da empresa nas décadas seguintes, nomeadamente a passagem da gestão do laboratório para a geração seguinte e fundamentalmente, o início das exportações (3).

Nos anos seguintes o tipo de empresa em termos legais viria a sofrer alterações, passando a ser uma sociedade por quotas em 1981. A designação do laboratório passou a ser então Labesfal – Laboratório de Especialidades Farmacêuticas Almiro, Lda.. Posteriormente passou a ser uma Sociedade Anónima, altura em que adquiriu a designação atual – Labesfal, Laboratórios Almiro, S.A (3).

Um passo fundamental na história da empresa foi dado em 2003, aquando do lançamento da “LABESFAL GENÉRICOS”, direcionada para a promoção e comercialização de medicamentos genéricos. Sucederam-se então várias etapas de modernização e expansão das instalações e em 2005, todo o capital social da empresa foi adquirido pela Fresenius Kabi, uma empresa multinacional alemã, subsidiária do grupo Fresenius SE (3).

É também importante referir que desde 2004, a Labesfal é uma empresa certificada em Qualidade, Segurança e Ambiente pelas normas de referência ISO 9001:2000, 14001:1999, OHSAS 18001:1999, adquirindo uma nova certificação em 2009 pela norma ISO 13485 (3).

O complexo industrial tem vindo a crescer acentuadamente nos últimos anos, sendo atualmente constituído por três edifícios autónomos que integram quatro unidades de produção, produzindo as seguintes formas farmacêuticas (3):

Unidade 1 – Unidade de Produção de Penicilinas:

- Pós liofilizados para preparações injetáveis;
- Medicamentos Sólidos de Administração Oral (comprimidos, cápsulas e suspensões orais de preparação extemporâneas).

Unidade 2 – Unidade de Produção de Soluções Estéreis:

- Soluções injetáveis de grande volume em plástico;

- Soluções injetáveis de pequeno volume em plástico;
- Soluções injetáveis de pequeno volume em vidro;
- Soluções estéreis não injetáveis;
- Dispositivos médicos.

Unidade 3 – Unidade de Produção de Sólidos e Semissólidos:

- Medicamentos Sólidos (comprimidos e cápsulas);
- Medicamentos Semissólidos (pomadas e cremes).

Unidade 4 – Unidade de Produção de Cefalosporinas:

- Pós liofilizados para soluções injetáveis.

2.2. PRINCIPAIS MERCADOS

A Labesfal faz atualmente parte de um grupo multinacional e o seu mercado está segmentado em quatro áreas de atuação fundamentais, sendo elas (3):

1. **Mercado hospitalar** – É atualmente um dos maiores fornecedores de medicamentos nos hospitais portugueses, havendo uma forte especialização nesta área (nomeadamente através dos antibióticos sob a forma de pó liofilizado para soluções injetáveis);
2. **Mercado de medicamentos genéricos** – havendo uma vasta gama de medicamentos genéricos com a marca Labesfal Genéricos®;
3. **Mercado Internacional** – a Labesfal assume-se hoje como o maior exportador de medicamentos produzidos em Portugal, sendo a Europa o seu melhor mercado. Este segmento do mercado é principalmente devido à integração no grupo Fresenius Kabi.
4. **Produção para Terceiros** – trata-se de contratos de produção para outras marcas nacionais e internacionais em regime de “*Contract Manufacturing*”.

Ao grupo Fresenius Kabi pertencem também outras indústrias farmacêuticas que, muitas vezes, se complementam – no caso dos antibióticos sob forma de pó liofilizados para soluções injetáveis, o medicamento é produzido num outro laboratório do grupo, chegando à Labesfal como matéria-prima. Posteriormente, na Labesfal, dá-se o enchimento dos recipientes, rotulagem e acondicionamento primário e secundário. A existência dos materiais essenciais à produção de um medicamento dentro do grupo Fresenius Kabi, facilita o seu fluxo e a gestão, bem como as relações económicas entre os diferentes complexos industriais.

2.3. SEGURANÇA, HIGIENE E SAÚDE NO TRABALHO

A segurança no trabalho visa a prevenção dos acidentes de trabalho, enquanto que a higiene visa a redução dos riscos associados ao trabalho. Um acidente de trabalho é aquele que ocorre no local e tempo de trabalho e produza direta ou indiretamente lesão corporal, perturbação funcional ou doença que resulte em redução da capacidade de trabalho, de ganho ou morte (4).

Dois conceitos importantes nesta área são os de risco e de perigo. O conceito de perigo traduz uma fonte ou situação com potencial para provocar danos, em termos de lesões ou ferimentos no corpo humano, para a saúde, para o património, para o ambiente do local de trabalho ou uma combinação destes. Por sua vez, um risco é uma combinação da probabilidade e das consequências da ocorrência de um determinado acontecimento perigoso (4).

Todos os funcionários da Labesfal são responsáveis pela sua própria segurança, no entanto, no Laboratório de Controlo de Qualidade da Unidade 4 (LCQ-U4) existe um colaborador responsável pela segurança de todo o laboratório. A certificação de qualidade impõe algumas condições de segurança (4):

- Extintores escolhidos de acordo com os tipos de fogo mais prováveis, com uma indicação ao nível dos olhos;
- Passagens de evacuação de emergência desimpedidas;
- Luzes de emergência;
- Chuveiro e lava-olhos de emergência;
- Caixa de primeiros socorros;
- Material para controlo de derrames;
- Armários com chave para produtos tóxicos, com registo de utilização deste tipo de produtos;
- Fichas de segurança dos reagentes utilizados, acessíveis a todos os colaboradores.

2.4.1. Equipamento de Proteção Individual (EPI)

Tal como o nome indica, o EPI destina-se essencialmente a proteger o operador durante a execução de tarefas. Para além do fardamento próprio em algodão (volante), no LCQ-U4 existem vários tipos de EPI (4):

- Óculos de segurança normais (por exemplo para manuseamento de líquidos voláteis) e óculos de segurança escuros (para procedimentos que incluam exposição a luz UV);

- Luvas adequadas ao tipo de manipulação (de uma maneira geral, utilizam-se luvas de latex);
- Máscaras de proteção respiratória de acordo com a manipulação.

2.4.2. Regras Gerais de Segurança

As regras gerais de segurança devem ser do conhecimento de todos os colaboradores do laboratório de modo a diminuir o perigo de acidentes. Algumas regras básicas de segurança no laboratório são (4):

- Não correr nem fazer movimentos bruscos que possam originar quedas;
- Conhecer a localização das saídas de emergência, e de todos os equipamentos de segurança e proteção;
- Não comer, beber, fumar ou guardar alimentos no laboratório, nem nos cacifos do vestiário (a comida deve ser guardada nos cacifos da sala de refeições);
- Nunca trabalhar no laboratório sozinho;
- Saber executar o procedimento e o funcionamento dos equipamentos, antes de executar qualquer tarefa. Verificar também a validade de todos os produtos envolvidos;
- Manter as bancadas limpas e arrumadas, o chão limpo e seco, as passagens desobstruídas;
- Todos os produtos devem estar devidamente identificados e rotulados;
- Ter na bancada de trabalho apenas o material e reagentes indispensáveis e nas quantidades mínimas fundamentais;
- Não aquecer recipientes fechados;
- Separar os resíduos adequadamente;
- Realizar na *hotte* os trabalhos que envolvam libertação de gases ou vapores;
- Não cheirar nem provar produtos químicos;
- Não pipetar com a boca;

3. PRODUÇÃO DE ANTIBIÓTICOS

A Labesfal produz uma vasta gama de antibióticos β -lactâmicos nomeadamente penicilinas e cefalosporinas.

As penicilinas e as cefalosporinas são produzidas em unidades de produção diferentes dentro do mesmo complexo industrial, para diminuir os riscos de contaminação cruzada. No entanto, a produção segue o mesmo processo em ambas as unidades:

1. Entrada de Matéria-prima
2. Produção do Produto Semiacabado
3. Produção do Produto Acabado

As penicilinas são antibióticos bactericidas que atuam por inibição da síntese da parede bacteriana e ativação do seu sistema autolítico endógeno. Podem dividir-se em cinco grandes grupos de acordo com o seu espectro de atividade (5):

- Penicilinas naturais – Benzilpenicilinas ou Penicilina G e a sua derivada Fenoximetilpenicilina ou Penicilina V;
- Aminopenicilinas – ampicilina e amoxicilina;
- Isoxazolilpenicilinas (resistentes às penicilinasases) – dicloxacilina e flucoxacilina;
- Penicilinas anti-pseudomonas (ou de largo espectro) – Piperacilina
- Amidinopenicilinas – Pivmecilinam

Algumas estirpes bacterianas produzem enzimas – β -lactamases – que inibem o efeito antibacteriano dos antibióticos β -lactâmicos, através da hidrólise do anel β -lactâmico. Para alargar o espectro de atividade existem disponíveis no mercado associações fixas de penicilinas com inibidores das β -lactamases como por exemplo “*Amoxicilina + Ácido Clavulânico*” e “*Piperacilina + Tazobactam*” (5).

Por sua vez, as cefalosporinas são antimicrobianos bactericidas que se relacionam estrutural e farmacologicamente com as penicilinas e atuam por meio da inibição da síntese da parede bacteriana. Atualmente encontram-se disponíveis quatro gerações de cefalosporinas (1^a, 2^a, 3^a e 4^a geração) de acordo com o seu espectro de atividade – as cefalosporinas de 1^a geração são ativas essencialmente sobre bactérias gram +, sendo limitada a sua atividade sobre algumas gram -. À medida que se avança nas diferentes gerações, o espectro para gram - aumenta (as cefalosporinas de 4^a geração são as mais ativas), mas perde-se atividade para as gram + (5).

- Cefalosporinas de 1^a Geração – cefadroxil, cefatrizina e cefradina;
- Cefalosporinas de 2^a Geração – cefaclor, cefeprozil, cefonicida e cefuroxima;
- Cefalosporinas de 3^a Geração – cefditoreno, cefetamet, cefixima e cefodizima sódica, cefotaxima, ceftazidima, ceftibuteno e ceftriaxona;
- Cefalosporinas de 4^a Geração – Cefepima.

Embora a Labesfal produza antibióticos em diferentes formas farmacêuticas, apenas vou descrever o processo referente aos pós liofilizados para soluções injetáveis, uma vez que o meu estágio foi realizado apenas na análise destes medicamentos.

Após todo este processo, é emitido o boletim de análises (BA) de cada lote, e o produto é libertado para o mercado.

4. LABORATÓRIOS DE CONTROLO DE QUALIDADE

O complexo industrial da Labesfal tem três laboratórios de controlo de qualidade, um na unidade 2 e os restantes na unidade 4, sendo vocacionados para diferentes objetivos.

No laboratório da unidade 2 é feito um controlo das características físico-químicas de matérias-primas, produtos injetáveis, formas farmacêuticas sólidas (cápsulas e comprimidos) e semissólidas (pomadas) e o controlo diário da água utilizada na zona de produção e nos laboratórios de todas as unidades do complexo industrial.

Por sua vez, na unidade 4 existem dois laboratórios de controlo de qualidade – o laboratório de microbiologia e o laboratório de análises físico-químicas (LCQ-U4) onde é feito um controlo das características físico-químicas e os ensaios de controlo da estabilidade. O meu estágio foi desenvolvido no LCQ-U4.

O LCQ-U4 comporta três áreas distintas:

- Ensaios realizados no âmbito do controlo dos produtos em estabilidade – onde são realizados ensaios a medicamentos em condições de degradação normal e em condições de degradação forçada, durante períodos de tempo determinados, de modo a avaliar as alterações físico-químicas provocadas por essas mesmas condições.
- Controlo de características físico-químicas dos antibióticos – onde são realizados os ensaios físico-químicos às penicilinas e cefalosporinas.
- IPC (*In Process Control*) – os técnicos do IPC interagem diretamente com a produção, realizando alguns ensaios físico-químicos aos produtos aquando do decorrer do processo produtivo.

4.1. LABORATÓRIO DE CONTROLO DE QUALIDADE U4 (LCQ-U4)

4.1.1 Recursos Humanos

No LQC-U4, a equipa que constitui os recursos humanos é a seguinte:

- Gestora do LCQ - U1 + U4
- Gestora do LCQ – Estabilidades
- Técnica do LCQ responsável pela validação de métodos
- 3 Técnicos analistas químicos
- 2 Técnicos analistas auxiliares

- 9 Auxiliares de laboratório

Os colaboradores possuem um fardamento característico composto por um fato inteiro azul de apertar à frente com molas (volante) em algodão, sapatos anti estáticos, confortáveis e antiderrapantes e uma touca. A limpeza do fardamento é da responsabilidade de uma empresa particular que diariamente faz a recolha dos fardamentos sujos e repõe fardamentos limpos.

4.1.2. Instalações

O LCQ – U4 possui áreas distintas no que toca ao controlo do ambiente. Para se entrar nas instalações, é necessário passar pelas casas de banho/vestiários, consideradas zonas sujas. Nos vestiários existe uma linha que separa a zona limpa da zona suja; cada funcionário tem um cacifo na zona suja onde deve guardar os seus pertences e passar descalço ou com as proteções dos pés para a zona limpa onde deve vestir o fardamento adequado ou um volante descartável, e colocar uma touca.

Já dentro da zona limpa encontra-se o acesso às instalações propriamente ditas:

- Laboratório de controlo de características físico-químicas;
- Sala de Lavagem do Material;
- Escritórios;
- Sala de Reuniões;
- 2 Salas Estufa (25°C 60%HR e 30°C 60%HR)
- Salas Arquivo;
- Zona de Acesso ao elevador (de acesso ao armazém, por onde chegam as amostras);
- Acesso ao laboratório de Microbiologia - para o qual é necessário vestir outro volante descartável.

Para além das instalações na zona limpa, existe ainda outra sala – a farmacoteca – onde são guardados amostras tanto de matérias-primas como de produtos acabados de todos os lotes produzidos/utilizados na produção de qualquer produto. Estes são registados numa base de dados informatizada para consulta posterior.

4.1.3. Equipamentos

Sendo um laboratório de controlo físico-químico, possui uma vasta gama de equipamentos nomeadamente: *hottes*, potenciómetro e Karl Fisher, espectrofotómetro de UV – Visível e de IV, osmómetro, turbidímetro, polarímetro, contador de partículas sub-visíveis, contador de partículas visíveis, equipamentos de cromatografia líquida de alta performance (HPLC) e cromatografia gasosa (UGC), aparelho de dissolução, estufa, máquina de lavar, sistema de purificação de água Milli-Q®, frigoríficos/congelador, banho-maria, aparelho de

ultra-sons, balanças analíticas de precisão e de perda por secagem e finalmente materiais de escritório (impressoras, computadores, etc.) e de laboratório diversos.

Todos os aparelhos carecem de calibração recorrente. Em alguns como o potenciômetro, as balanças, contador de partículas sub-visíveis, o osmómetro e o Karl-Fisher, é necessário proceder a uma verificação diária.

O sistema Milli-Q® fornece água ultra purificada e deionizada. Esta água é utilizada para todas as preparações utilizadas no LCQ-U4.

O meu estágio decorreu no laboratório da U4 maioritariamente na secção da análise físico-química dos antibióticos sob a forma de pó liofilizado para soluções injetáveis.

4.1.4. Gestão de reagentes

Existem dois tipos gerais de reagentes – aqueles que são recebidas do fornecedor e utilizados tal e qual – reagentes primários – e os reagentes que são preparados no LCQ a partir dos reagentes primários, denominados reagentes secundários.

Ao rececionar um reagente primário, deve ter-se em atenção os seguintes aspetos:

1. Concordância entre o que foi pedido e o rececionado;
2. Integridade e selagem das embalagens;
3. Existência de ficha de segurança ou de outras informações relevantes para a correta conservação dos reagentes.

Este tipo de reagentes tem de ser acompanhado de um prazo de validade. Este pode estar inscrito no rótulo do recipiente ou no respetivo certificado de análises / ficha de segurança que acompanha o reagente. Este certificado tem obrigatoriamente que existir e, caso não acompanhe o reagente, tem de ser pedido ao fornecedor.

Após a conferência dos reagentes, dá-se entrada na base de dados da Labesfal, e preenche-se uma etiqueta de reagente primário onde constam as seguintes informações:

- Designação e composição do reagente;
- Data de validade e data de abertura;
- Fornecedor e rubrica do operador.

Todos os recipientes recebidos devem ter esta etiqueta devidamente preenchida.

Por sua vez, os reagentes secundários preparam-se a partir dos reagentes primários de acordo com o procedimento técnico respetivo.

Após a preparação e registo desta no caderno de laboratório destinado à preparação de reagentes, tem de se preencher uma etiqueta de reagente secundário, onde constem as seguintes informações:

- Designação e composição do reagente;
- Nome do preparador;
- Data de preparação;
- Prazo de validade;
- Outras informações relevantes (por exemplo, condições de conservação).

Dentro destes dois tipos genéricos de reagentes, existem diversos subtipos que se classificam de acordo com a sua origem, como:

- Indicadores - reagentes usados para determinar o fim de uma reação, determinar o pH ou uma mudança deste;
- Tampões – soluções que permitem manter o pH da solução dentro de determinados limites;
- Soluções de ensaio – soluções que fornecem termo de comparação em ensaios químicos;

Para cada reagente, seja ele primário ou secundário, tem de ser atribuído um prazo de validade, que pode ser diferente caso a embalagem esteja aberta ou fechada. A atribuição de prazo de validade a reagente que estejam abertos deve ser baseada em dados anteriores ou numa avaliação científica das suas propriedades (sensibilidade à luz, calor, humidade, etc.), ensaios em que é utilizado, tipo de material de embalagem e frequência de uso.

Para a definição de um prazo de validade para um reagente, no LCQ-U4 existe uma tabela de referência, para consulta dos operadores (Tabela 1).

Tabela 1: Lista de Prazos de Validade Recomendados dos Grupos de Reagentes Primários e Secundários, Adaptado de (5)

Reagentes / Grupo de Reagentes	Prazo Máximo de Validade Recomendado
Reagentes Primários	
Reagentes Sólidos Estáveis	Fornecedor ou 5 anos
Outros Reagentes Sólidos	3 Anos
Reagentes Líquidos Estáveis	Fornecedor ou 5 anos
Ácidos Minerais (inorgânicos)	3 Anos
Ácidos Orgânicos	3 Anos
Bases	3 Anos
Bases Nitrogenadas	1 Ano
Solventes Orgânicos	3 Anos
Éter	18 Meses

Tetrahidrofurano	18 Meses
Solventes de HPLC	3 Anos
Tetrahidrofuranos para HPLC	6 Meses
Solventes para UGC	2 Anos
Soluções tampão para verificação de pH (depois de abertas)	3 Meses
Reagentes Secundários	
Ácidos Diluídos	1 Ano
Bases Diluídas	1 Ano
Soluções Salinas (aquosas)	3 Anos
Misturas de Metanol ou Etanol com Água	3 Meses
Eluentes para HPLC – Água	1 Mês
Eluentes para HPLC – Um composto	6 Meses
Eluentes para HPLC – Vários compostos	1 Semana
Eluentes para Cromatografia em Camada	1 Semana
Fina	
Tampões	3 Meses
Indicadores	1 Ano
Reagentes em Spray	1 Ano
Soluções Volumétricas	2 Anos
Título para soluções Volumétricas	2 Meses (após este tempo, o título tem de ser reavaliado)
Título para Karl Fisher	2 Semanas

Apesar da existência da tabela anterior, podem existir reagentes que embora pertençam aos grupos caracterizados na tabela 1, possam ter um prazo de validade superior ou inferior, dependendo da avaliação da sua estabilidade. No caso dos reagentes primários, se este for considerado estável sob condições normais de uso, a data de validade do reagente depois de aberto pode ser a mesma de quando está fechado (6).

Por sua vez, a atribuição de um prazo de validade a um reagente secundário deve ter em conta adicionalmente os seguintes fatores:

1. Estabilidade dos componentes;
2. Interação entre componentes;

3. Interação do reagente primário com os solventes;
4. Concentração;
5. Modo de preparação;
6. Alteração Microbiológica.

A informação acerca da influência destes fatores pode ser avaliada através de resultados obtidos em experiências anteriores, informação publicada, e dados dos ensaios realizados no âmbito da avaliação da estabilidade dos reagentes aquando da validação do método analítico.

Para o acondicionamento de reagentes existe um espaço anexo ao complexo industrial onde se situa a Labesfal que comporta a maior parte dos reagentes, sendo que, no LCQ-U4 apenas existem os necessários.

Nas instalações do LCQ-U4 a arrumação dos reagentes é feita em armários específicos com sistema de exaustão de gases, bem ventilados, e identificados. Existem diversos armários de arrumação de reagentes, sendo a divisão feita da seguinte forma:

- Líquidos tóxicos / Líquidos inflamáveis;
- Sólidos Gerais;
- Ácidos;
- Bases;

Devem ser facilmente identificáveis através da etiqueta e arrumados numa posição vertical e não empilhados. Os recipientes devem ser mantidos hermeticamente fechados.

Existem também reagentes sob a forma de gases, cujo armazenamento é feito em cisternas na rua, sendo fornecidos ao laboratório através de canalizações destinadas a esse efeito. Para armazenamento existem também frigoríficos e congeladores para reagentes que necessitem de baixas temperaturas para a sua boa conservação, como por exemplo padrões primários e secundários para os ensaios de HPLC e UGC.

Para um correto acondicionamento, quando um novo reagente dá entrada no laboratório, deve consultar-se a tabela de incompatibilidades químicas (Anexo I), para que se defina à priori a correta localização do reagente nos armários do LCQ-U4.

A determinação do local de arrumação de um reagente depende das suas características químicas; estas vêm descritas na ficha de segurança do reagente bem como no rótulo.

Atualmente, a rotulagem dos produtos químicos encontra-se em finalização da transição para o GHS (*Globally Harmonized System of Classification and Labelling of*

Chemicals) – Sistema de Harmonização Global de Classificação e Rotulagem de Produtos Químicos. Este programa foi desenvolvido durante doze anos pela Organização das Nações Unidas (ONU), a fim de facilitar o comércio mundial, protegendo simultaneamente a saúde humana e o ambiente. Este sistema aplica-se a produtos químicos considerados perigosos. Segundo o Regulamento (CE) N° 1272/2008 do parlamento europeu e do conselho de 16 de Dezembro de 2008 o rótulo dos produtos químicos considerados perigosos deve incluir (7):

1. Nome, endereço e número de telefone do(s) fornecedor(es) da substância ou mistura;
2. Quantidade nominal da substância ou mistura na embalagem, a não ser que essa quantidade se encontre especificada noutra sítio da embalagem;
3. Identificadores do produto especificados, de acordo com a ficha de dados de segurança do produto;
4. Pictogramas de perigo (atualizados). As figuras 1, 2 e 3 ilustram alguns dos novos pictogramas utilizados:

PERIGOS FÍSICOS	
Explosivo	
Embalagem sob pressão que pode explodir se for exposta ao calor.	
Novo: 	Antigo: 
Inflamável	
Pode incendiar em contacto com uma chama, faísca, eletricidade estática ou exposição ao calor.	
Novo: 	Antigo: 
Comburente	
O efeito oxidante pode provocar ou agravar um incêndio.	
Novo: 	Antigo: 
Explosivo	
Pode explodir em contacto com uma chama, faísca, eletricidade estática, exposição ao calor ou ao ser sujeito a choque ou fricção.	
Novo: 	Antigo: 

Figura 1: Novos Pictogramas GHS de Perigos Físicos (20)

PERIGOS PARA A SAÚDE	
Irritante ou Nocivo	
<p>Pode provocar alergias, eczema, irritação dos olhos, garganta, nariz ou pele. A exposição a doses elevadas pode originar sonolência ou até envenenamento.</p>	
<p>Novo: </p>	<p>Antigo: </p>
Corrosivo	
<p>Ataca ou destrói os metais. Pode provocar queimaduras na pele ou nos olhos em caso de contacto ou projecção.</p>	
<p>Novo: </p>	<p>Antigo: </p>
Mutagénico ou Carcinogénico de Categoria 3	
<p>Por ser tóxico, pode induzir malformações em fetos, alterar o funcionamento de certos órgãos ou provocar insuficiência respiratória.</p>	
<p>Novo: </p>	<p>Antigo: </p>
Tóxico	
<p>Pode provocar náuseas, vômitos, dores de cabeça, perda de consciência ou outros danos, incluindo morte.</p>	
<p>Novo: </p>	<p>Antigo: </p>

Figura 3: Novos Pictogramas GHS de Perigos para a Saúde (20)

PERIGOS PARA O MEIO AMBIENTE	
Prejudicial para o Meio Ambiente	
<p>Tóxico para os organismos aquáticos (peixes, algas ou crustáceos).</p>	
<p>Novo: </p>	<p>Antigo: </p>

Figura 2: Novos Pictogramas GHS de Perigos para o Meio Ambiente (20)

5. Palavras-sinal “Perigo! - *Hazard*” ou “Atenção! - *Warning*”) - são usadas para enfatizar os riscos e indicar o nível relativo de severidade do risco, designado para uma classe e categoria de perigo do GHS;

a. “*Hazard statement*” – Situação de perigo

Existem 72 códigos de aviso individuais e 17 combinados de situação de perigo, que resultam num código alfanumérico com uma letra e em três números:

- Letra H
- Um número que designa o tipo de perigo
 - “2” para perigos físicos;
 - “3” para perigos para a Saúde;
 - “4” para perigos ambientais.
- Dois números que correspondem à sequência numérica da lista de riscos decorrentes das propriedades intrínsecas de uma substância ou mistura, como propriedades explosivas ou inflamáveis.

b. “*Precautionary statements*” – Situação de Precaução

Existem 116 códigos individuais e 33 códigos combinados de situação de precaução, que são também constituídos por um código alfanumérico com uma letra e três números:

- Letra P
- Um número que designa o tipo de precaução:
 - “1” – Precauções Gerais;
 - “2” – Precauções de Prevenção;
 - “3” – Precauções de Resposta;
 - “4” – Precauções de Armazenamento;
 - “5” – Precauções de Eliminação.
- Dois números que correspondem à numeração sequencial das situações de precaução.

6. Poderá existir uma secção de informação suplementar.

Para além de padronizar os rótulos dos produtos químicos, também exerce influência na organização da sua ficha de segurança. O Anexo II exemplifica uma ficha de segurança de um produto.

4.1.5. Gestão de Resíduos

Considera-se resíduo qualquer substância ou objeto de que o detentor se desfaz, ou tem intenção ou obrigação de se desfazer, nomeadamente os identificados na lista europeia de resíduos. A Labesfal, produz vários tipos de resíduos, podendo ou não ser perigosos, de acordo com as suas características; um resíduo perigoso é aquele que apresenta pelo menos uma característica de perigosidade para a saúde ou para o ambiente (8).

Os laboratórios de controlo de qualidade são considerados uma zona de suporte à produção. Não produzem resíduos industriais grande quantidade, embora envolvam resíduos perigosos e confidenciais como, rótulos de lotes excedentes, relatórios de ensaios, etc.

A política de qualidade e de segurança ambiental é bastante efetiva no dia-a-dia do LCQ-U4. Existem contentores para a deposição dos diferentes tipos de resíduos, bem identificados, nos quais é inserido um saco com uma cor diferente para cada tipo de resíduo:

- **Saco branco** – destina-se a resíduos de plástico para reciclar. Existe nos vestiários, na sala de lavagens e no laboratório.
 - **Exemplos:** Batas descartáveis, protetores de cabeça e de pés, sacos acondicionadores de caixas, embalagens plásticas recicláveis não contaminadas, etc.
- **Saco Cristal (Transparente)** – destina-se a resíduos de papel e cartão para reciclar. Existem contentores na sala de lavagens e no laboratório.
 - **Exemplos:** Papel tipo fotocópia e todo o tipo de cartonagens sem contaminantes, material impresso de embalagem secundária rasgado (literaturas e cartonagem).

Estes sacos são também utilizados para resíduos de vidro limpo para reciclar. Os sacos são cheios até metade da capacidade e devidamente etiquetados.

- **Saco Verde** - utiliza-se para material impresso rejeitado, ou seja, resíduos com informação confidencial para destruir.
 - **Exemplos:** material impresso em embalagens secundárias intacto (rótulos, cartonagens e literatura), blisters impressos, sacos de alumínio com nome e validade do produto.
- **Saco azul** – resíduos rejeitados / contaminados. Existem contentores no laboratório e na sala de limpeza.
 - **Exemplos:** absorventes de limpeza contaminados (produtos ou reagentes químicos perigosos ou solventes) não autoclavados e luvas e máscaras contaminadas com reagentes perigosos, embalagens plásticas vazias não

contaminadas, produto rejeitado avulso (blisters com comprimidos, pó de produto, frascos de colírio, etc.), sacos de plástico contaminados.

O vidro contaminado deve ser colocado num saco diferente dos restantes resíduos, sendo o saco cheio por metade da sua capacidade. Na etiqueta tem de se colocar a informação – “vidro contaminado”.

- **Saco preto** – destina-se a resíduos indiferenciados para aterro
 - **Exemplo:** absorventes e panos de limpeza usados nas lavagens não contaminados, resíduos de laboratório autoclavados, etiquetas, rolhas dos frascos, tampas e capselas de borracha dos frascos, luvas e máscaras não contaminadas com reagentes perigosos, resíduos de blisters sem produto e não impressos, etc.

A Figura 4 representa uma etiqueta que teria de ser preenchida para identificação de um saco azul. Adicionalmente, teria de se escrever “LCQ” e identificar a unidade 4, de modo a tornar possível a rastreabilidade da origem dos resíduos.

GESTÃO DE RESÍDUOS LABESFAL				
UNIDADE 1 2 3 4				
SACO AZUL				
Resíduos Rejeitados / Contaminados				

Figura 4: Exemplo de uma etiqueta de identificação de resíduos do LCQ-U4

Para além desta divisão de resíduos (maioritariamente sólidos), os reagentes perigosos que podem afetar não só a saúde dos operadores mas também o ambiente carecem de um tratamento particular. São divididos tal como os restantes resíduos pelas suas características e armazenados em vasilhames bem identificados e hermeticamente fechados.

Na sala de lavagens, encontra-se disponível para todos os operadores uma tabela (tabela 2) onde estão descritos os diferentes grupos de resíduos, de acordo com a sua gestão.

Tabela 2: Divisão dos resíduos perigosos (8)

Tipo de Resíduo	Exemplos
Solventes orgânicos halogenados	Inclui soluções com solventes orgânicos contendo flúor, cloro, bromo ou iodo – resíduos de Karl Fisher, clorofórmio, etc.
Solventes orgânicos não halogenados	Soluções que não contenham halogéneos,

	como acetonitrilo/metanol do HPLC, tiocetamina, dimetilnilina, fenolftaleína
Soluções inorgânicas com metais pesados	Restos de soluções de absorção atômica, incluindo soluções de chumbo, cádmio, crômio, níquel, cobalto, arsênio, prata, cianeto, flúor, bromo, iodo, céσιο, lantânio, e soluções de permanganatos e percloratos
Misturas de soluções de laboratório	Inclui restos de soluções orgânicas e inorgânicas misturadas para as quais: <ul style="list-style-type: none"> - Não se sabe mesmo se o resíduo pertence a um dos grupos acima referido - Quando o resíduo é uma mistura de orgânicos com inorgânicos, sem possibilidade de separação
Resíduos de Piridina	Soluções de piridina ou contendo piridina
Soluções rejeitadas do isolador	Antibióticos degradados

Os resíduos enumerados são considerados perigosos e como tal, são depositados num vasilhame etiquetado, como ilustra a Figura 5, e enviados ao armazém.

GESTÃO DE RESÍDUOS LABESFAL

Identificação do Resíduo:

Origem de Produção do Resíduo

Figura 5: Exemplo de etiqueta para identificação de vasilhames

4.1.6. Secção de Ensaios de Medicamentos em Estabilidade

Esta secção e a secção de análise físico-química de antibióticos funcionam ambas no mesmo espaço do laboratório. Nesta secção existem quatro funcionárias, às quais é dada mensalmente uma tabela de análises a realizar durante o mês.

Segundo Farinha et al., “*Estabilidade de uma especialidade farmacêutica é uma medida da sua capacidade em manter, ao longo de prazo de validade, a respetiva integridade*

física, química e, quando apropriado, microbiológica, podendo ser influenciada não só pelas condições ambientais de armazenamento – temperatura, humidade, luz e ar – mas também pela composição da formulação e componentes da embalagem” (9).

A análise feita no LCQ-U4 refere-se à estabilidade química (doseamento do princípio ativo e de compostos relacionados) e física (aspeto, uniformidade, dissolução, etc.)

O “*prazo de validade corresponde ao “intervalo de tempo durante o qual se espera que um produto acabado cumpra as especificações de prazo de validade aprovadas, desde que tenha sido conservado nas condições definidas no rótulo da respetiva embalagem” (9).* As especificações a que se refere a definição de prazo de validade dizem respeito às especificações avaliadas aquando da libertação do produto no mercado.

Na avaliação de um medicamento em estabilidade, realizam-se todos os ensaios previstos para a libertação do lote; por norma, são exceção os ensaios de identificação, nomeadamente espectrofotometria IV e identificação por HPLC.

Os medicamentos em análise de estabilidade podem estar sujeitos a situações de degradação normal (25°C / 60% HR) armazenados em farmácia, ou em situação de degradação forçada em estufas a (30°C / 60% HR) e (40°C / 60% HR), para avaliar a influência da temperatura e da humidade na evolução das características físico-químicas de cada lote.

Os ensaios de controlo da estabilidade são realizados para além do fim de prazo de validade do lote, tendo de respeitar os seguintes tempos de análise:

- Durante o primeiro ano: análise trimestral (T0, T3, T6, T9, T12)
- Entre o primeiro e o segundo ano: análise semestral (T18, T24)
- A partir do terceiro ano: análise anual (T36, ...)

Esta análise termina conforme a especificação do método analítico respetivo de análise de estabilidade físico-química.

São também realizados ensaios a lotes de farmácia em condições *up side down* (USD) para avaliar a influência do material da rolha na estabilidade físico-química do lote.

5. CONTROLO DE QUALIDADE DOS ANTIBIÓTICOS

5.1. PROCEDIMENTO DE ANÁLISE DE UM ANTIBIÓTICO SOB A FORMA DE PÓ LIOFILIZADO PARA SOLUÇÃO INJETÁVEL

A análise dos antibióticos é feita da mesma forma que os restantes medicamentos. A análise de todos os medicamentos está sujeito a um protocolo de controlo da qualidade –

procedimento de análise – com a descrição dos métodos analíticos e dos limites de aceitabilidade. Todos os analistas devem consultar sempre a versão mais atualizada do procedimento de análise do produto.

A descrição de todos os ensaios realizados tem de ser rigorosa e é feita através do registo num caderno do operador. Cada colaborador tem um caderno, sendo que a preparação de reagentes é descrita num caderno destinado para o efeito – o caderno dos reagentes. O registo no caderno do operador é fundamental para a rastreabilidade do lote. Todas as análises realizadas devem ter descritas os dados acerca dos reagentes utilizados (lote, fornecedor, data de abertura e validade, outras informações pertinentes), procedimento, resultados, cálculos (se aplicável), identificação dos equipamentos utilizados, data da análise e rúbrica do operador.

A cada caderno corresponde um número para identificação no Boletim de Análises (BA). No BA de cada lote é inserido o valor da análise obtida, é identificado o operador que realizou a análise, o caderno e a página onde está descrita a análise.

Este processo é inerente às análises realizadas a todos os medicamentos. A partir deste ponto, o processo descrito apenas diz respeito aos antibióticos sob a forma de pó liofilizado para soluções injetáveis.

A produção de antibióticos sob a forma de pó liofilizado para solução injetável está organizada por campanhas. Uma campanha corresponde ao conjunto de lotes de um mesmo princípio ativo. A Figura 6 é uma representação de um documento utilizado para organizar os ensaios por campanha.

Na folha de campanha são organizados os lotes de produto de acordo com o plano de produção, que posteriormente fica anexado a este documento. Na folha de ensaios da campanha pode-se encontrar a seguinte informação: código do lote, identificação do lote, procedimento de análise, e identificação por caderno e página dos ensaios realizados.

O processo de fabrico organizado por lotes e todo o procedimento inerente tanto ao próprio fabrico como ao controlo são essenciais, na medida que em caso de existir uma anomalia, permite a rastreabilidade do processo, ou seja, permite refazer todo o histórico do lote (origem das matérias primas, etapas de produção e vários pontos de controle).

FOLHA DE ENSAIOS DA CAMPANHA							
NOME DO PRODUTO							
Código	Lote	Método analítico	Ensaio 1:	Ensaio 2:	Ensaio 3:	Ensaio 4:	Ensaio 5:
			Cad: Pág:	Cad: Pág:	Cad: Pág:	Cad: Pág:	Cad: Pág:
			Cad: Pág:	Cad: Pág:	Cad: Pág:	Cad: Pág:	Cad: Pág:
			Cad: Pág:	Cad: Pág:	Cad: Pág:	Cad: Pág:	Cad: Pág:

Figura 6: Esquema de uma folha de campanha

5.1.1 Matérias-primas

As matérias-primas dão entrada na Labesfal e antes de ser utilizadas são sujeitas a diversas análises que comprovam a qualidade do produto. Caso todos os parâmetros estejam conforme as especificações, os lotes de matéria-prima são libertados para manipulação; se pelo contrário, algum parâmetro não cumprir as especificações, o produto deve ser devolvido. As matérias-primas, no caso dos antibióticos sob a forma de pós liofilizados para preparações injetáveis de preparação extemporânea, correspondem ao medicamento na forma de pó liofilizado, sendo que na Labesfal apenas se procede ao acondicionamento primário (produto semiacabado), rotulagem, e embalagem secundário e terciário (produto acabado). No caso de matérias-primas provenientes de um laboratório da Fresenius Kabi, apenas se realizam alguns ensaios para confirmar os valores BA.

Se, por sua vez, os resultados dos ensaios realizados na Labesfal não sejam concordantes com os resultados do BA, e não cumpram as especificações, a matéria-prima é devolvida.

Os lotes de matéria-prima aceites, vão integrar um plano de produção do respetivo produto, dividido por lotes de produto semiacabado que constituem no seu todo uma campanha de produto semiacabado.

5.1.2. Produto Acabado e Semiacabado

O produto semiacabado corresponde ao medicamento acondicionado nos frascos (acondicionamento primário) sem rotulagem. Nesta fase do processo, há a intervenção de um

técnico do IPC, que realiza colheitas de amostras em vários pontos da linha de produção, para determinar algumas características físico-químicas.

São selecionadas amostras de vários pontos de produção do lote (início, meio e fim) e procede-se à análise físico-química e microbiológica nos laboratórios de controlo de qualidade, para avaliar se o produto mantém as suas características físico-químicas ao longo de toda a produção do lote.

Por norma, os resultados da análise físico-química já devem estar disponíveis quando o laboratório de microbiologia liberta o lote. Os pós liofilizados para preparações injetáveis devem ser analisados por ambos os laboratórios num período de 15 dias após a produção do semiacabado.

Finalmente a produção do produto acabado é a fase final de produção em linha e corresponde à rotulagem e embalagem secundário e terciário.

Tal como sucede nas matérias-primas, os lotes são organizados na folha de ensaios de campanha de acordo com o plano de produção.

6. ENSAIOS REALIZADOS

6.1. ESPECTROFOTOMETRIA ULTRA VIOLETA – VISÍVEL

A espectrofotometria é um método de análise baseado em medidas de absorção de radiação eletromagnética. Baseia-se na absorção de radiação numa faixa de comprimento de onda entre aproximadamente 180 a 800 nm (10).

Quando um feixe luminoso atinge um objeto, podem ocorrer três fenómenos: dispersão, absorção e emissão. A base da análise espectrofotométrica é a medida da fração de luz absorvida pelas moléculas, quando os seus eletrões se movimentam entre níveis energéticos (10).

A fonte luminosa do espectrofotómetro deve ser estável e emitir uma radiação contínua no comprimento de onda selecionado. A luz é dividida em feixes de diferentes comprimentos de onda por meio de um prisma ótico e passa através da amostra, contida numa *cuvette* ou célula de espectrofotómetro (10).

A célula deve estar devidamente limpa para não interferir com a leitura do detetor.

Esta técnica permite dois tipos de análise (10):

- Análise qualitativa - o espectro de absorção é característico para uma determinada substância;

- Análise quantitativa - a quantidade de absorção (intensidade) é dependente da concentração do composto; a absorção da luz é tanto maior quanto mais concentrada for a solução por ela atravessada.

Segundo a lei de Beer – Lambert, a absorvância é dada pela fórmula:

$$A = \log_{10} \frac{1}{T} = \log_{10} \frac{I_0}{I}$$

T= Transmitância (I/I₀)

I₀= intensidade da luz monocromática incidente

I= intensidade da luz monocromática transmitida

O procedimento de determinação da absorvância no LCQ-U4 é o seguinte:

- Preparar a solução conforme a especificação no método de análise;
- Fazer uma leitura com água MilliQ, cuja absorvância é aproximadamente 0;
- Programar o espectrofotômetro para fazer a leitura no comprimento de onda indicado no método de análise e fazer duas leituras para a mesma solução.
- Verificar se a absorvância calculada automaticamente pelo equipamento (que é diretamente proporcional à concentração da solução) se encontra dentro dos limites indicados para o produto.

6.2. ESPECTROFOTOMETRIA DE INFRAVERMELHOS

Este ensaio é uma técnica de identificação, uma vez que o espectro de IV é único para uma determinada substância com exceções dos isômeros óticos que podem ter espectros idênticos (10). Este ensaio permite a identificação de substância sendo que pequenas diferenças na estrutura das moléculas originam habitualmente grandes diferenças espectrais.

A absorção espectrofotométrica mede a interação entre a radiação eletromagnética e as moléculas da substância em análise (10).

Este procedimento é realizado por um espectrofotômetro IV ligado a um software, no qual existem os padrões das diferentes moléculas. Atualmente a espectrofotometria IV é válida para produtos sólidos (pós ou granulados).

Coloca-se uma pequena porção da amostra no aparelho e faz-se a leitura originando automaticamente um espectro. Posteriormente compara-se com todos os padrões existentes no software e a sobreposição das áreas do espectro da amostra com a do espectro do padrão respectivo tem de ser superior a 95%. Caso o resultado da comparação seja inferior a 95%, o produto não está conforme.

Este ensaio é realizado para todos os antibióticos, tanto na matéria-prima como já no produto semiacabado ou acabado.

No caso das matérias-primas o ensaio é realizado apenas uma vez para cada lote. Por sua vez, nos produtos semiacabados ou acabados o número de amostras analisadas depende do tamanho do lote.

O anexo III mostra um espectro de comparação IV de um antibiótico.

É essencial que o equipamento esteja bem limpo entre utilizações para substâncias ativas diferentes, sob pena de existirem ruídos no espectro.

6.3. TÉCNICAS POTENCIOMÉTRICAS

6.3.1. Determinação potenciométrica do pH

O pH é um parâmetro físico-químico importante para uma boa tolerância do organismo ao fármaco, condicionando muitas vezes a sua estabilidade, conservação e mesmo a atividade. Este ensaio é realizado para a maioria dos produtos dos medicamentos em análise (11).

O pH é o número que representa convencionalmente a concentração dos iões hidrogénio numa solução aquosa – potencial hidrogeniónico (10; 12).

O potenciómetro possui dois eléctrodos - um eléctrodo de vidro e um eléctrodo de referência (por exemplo, um eléctrodo de calomelanos saturado), e a determinação potenciométrica do pH é efetuada medindo a diferença de potencial entre eles. O procedimento consiste em mergulhar os eléctrodos na solução e registar o valor de pH.

O potenciómetro utilizado no LCQ-U4 é bastante antigo, pelo que ainda não tem a funcionalidade de registo da temperatura. No entanto, como a temperatura pode alterar o valor de pH, todas as medições devem ser efetuadas à mesma temperatura, entre os 20°C e os 25°C, salvo indicação em contrário no procedimento analítico.

O pH fisiológico varia consoante o meio – o estômago apresenta um pH de aproximadamente 1,50 e o do sangue é de cerca de 7,35 - 7,40, pelo que, dependendo da forma farmacêutica e da via de administração, o valor do pH dos medicamentos tem de ser controlado de acordo com a via de administração (11; 13).

6.3.2. Teor em Água (Karl Fisher)

O teor em água é um parâmetro fundamental para a qualidade do medicamento que deve ser controlado em todas as fases da produção, desde as matérias-primas até ao produto acabado.

Este parâmetro influencia a qualidade, a estabilidade e a efetividade do fármaco. O teor em água pode afetar a textura, a estabilidade química e a reatividade do produto. O método de quantificação de água por Karl Fisher é universalmente utilizado para esta determinação em todos os tipos de substâncias incluindo reagentes químicos, óleos, medicamentos e mesmo alimentos (14).

É um método sensível que permite trabalhar com quantidades mínimas de pó. A titulação baseia-se na oxidação do dióxido de enxofre por iodo na presença de água (15).

- Hydranal Titrant 5.0[®] - reagente titulante
- Solvente Hydranal 5.0[®] – solvente da amostra

Em ensaios realizados no laboratório, verificou-se que a leitura do aparelho era demorada, devido à baixa solubilidade das penicilina no solvente Hydranal 5.0[®]. Este facto provocava resultados errados (havia a entrada de humidade no copo de leitura, uma vez que o sistema não é completamente estanque). Por este motivo, o fornecedor aconselhou preparação de uma solução de Solvente Hydranal[®] com Ácido Salicílico 233g/l, para facilitar o processo de dissolução, sem influenciar as reações químicas em causa.

- Hydranal Standart 5.0[®] - para calibrar o equipamento

A calibração do aparelho tem de ser feita diariamente. O processo é o seguinte:

1. Pipetar três vezes 2 ml de Hydranal Standart[®] e registar o volume de Hydranal Titrant[®] gasto na titulação.
2. Calcular:
 - a. A média dos três volumes;
 - b. RSD (desvio padrão);
 - c. Fator do reagente de Karl Fisher ($F = \frac{10}{média}$ mg H₂O/ml)

O equipamento Karl Fisher faz uma leitura direta da percentagem de água contida na amostra. No entanto, no LCQ-U4, devido a erros de leitura do aparelho registados no passado, a percentagem de água da amostra é calculada manualmente.

O procedimento é o seguinte:

1. Pesar a quantidade de amostra indicada no método de análise do produto e introduzir o pó no copo de titulação e registar o peso. Pesar o papel utilizado na pesagem.
2. Registar o volume de Hydranal Tytrant[®] utilizado.
3. Calcular a percentagem de água na amostra

$$\% \text{água} = \frac{100 \times F \times V}{m}$$

$$F = \frac{10}{\text{média}} \text{ mg H}_2\text{O/ml}$$

V = volume de Hydranal Tytrant utilizado
m = quantidade pesada

Repete-se o procedimento duas vezes para cada lote de produto e calcula-se a média dos resultados.

6.4. POLARIMETRIA

A polarimetria baseia-se no princípio do poder rotatório das moléculas. Este princípio aplica-se a moléculas quirais, ou seja, a moléculas cuja conformação não é sobreponível. Estas moléculas apresentam um papel vital em reações enzimáticas nos sistemas biológicos. Quanto aos fármacos, muitos apresentam-se sob a forma de moléculas quirais sendo que apenas um dos isómeros quirais é biologicamente ativo. (13)

O poder rotatório consiste na capacidade das moléculas quirais para rodar o plano de polarização da luz polarizada quando esta as atravessa. A luz polarizada plana vibra apenas num plano, ao contrário da luz normal que vibra em todas as direções. Ao apresentarem esta propriedade as moléculas são consideradas opticamente ativas (13).

O poder rotatório é considerado como positivo (+) para as substâncias dextrógiras (desviam o plano de polarização no sentido dos ponteiros do relógio e negativo (-) para as substâncias levogiras (desviam o plano de polarização no sentido contrário aos ponteiros do relógio) (10).

Após a preparação da solução, coloca-se no tubo de leitura do polarímetro e procede-se à leitura. O equipamento faz duas leituras e a sua média. O ângulo de rotação é expresso em graus (°).

Por sua vez, o poder rotatório específico, é a rotação, expressa em radiano (rad), 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 1 quilograma de substância opticamente ativa por metro cúbico da solução. Desta forma, O *poder rotatório específico* $[\alpha]_D^{20}$ de uma substância em solução é definido pelo ângulo de rotação, expresso em graus (°), do plano de polarização no comprimento de onda $\lambda=589,3$ nm medido a 20°C numa solução da, referido a uma espessura de camada de 1 decímetro e à concentração de 1 grama de substância por mililitro.

Para o cálculo do poder rotatório específico aplicam-se as seguintes fórmulas:

$$\text{a) } [\alpha]_{\text{D}}^{20} = \frac{10\alpha}{lc}$$

$$\text{b) } C = \frac{1000\alpha}{l \times [\alpha]_{\text{D}}^{20} \times \rho_{20}}$$

α – ângulo de rotação em graus lido a $20 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$

l – comprimento do tubo polarimétrico em decímetros

ρ_{20} – massa volúmica a 20°C em g/dm^3

C – concentração da substância em percentagem m/m

O resultado obtido deve estar dentro dos limites de aceitabilidade descritos no procedimento analítico.

6.5. CONTAGEM DE PARTÍCULAS VISÍVEIS

Os medicamentos injetáveis são preparações farmacêuticas de uso parentérico que devem garantir alguns requisitos fundamentais como a isotonia com o sangue, pH adequado, apirogenia e finalmente a esterilidade. Para além destes requisitos, o aspeto da solução é igualmente importante – as soluções devem apresentar-se límpidas com ausência de partículas visíveis ou corpos estranhos (10).

A contagem de partículas visíveis pretende garantir que o pó liofilizado para preparações injetáveis extemporâneas está isento de partículas, neste caso identificáveis a olho nu.

A leitura é realizada num equipamento apropriado e deve estar localizado numa sala onde seja possível eliminar a luminosidade. No LCQ-U4, este equipamento localiza-se na sala de lavagem e quando é necessário realizar o ensaio, fecha-se a porta e apagam-se as luzes desta divisão.

O equipamento, tal como ilustra a figura 7, é constituído por uma rampa de iluminação com uma fonte de luz branca, um painel vertical preto baço e outro branco antirreflexo e um painel horizontal branco antirreflexo.

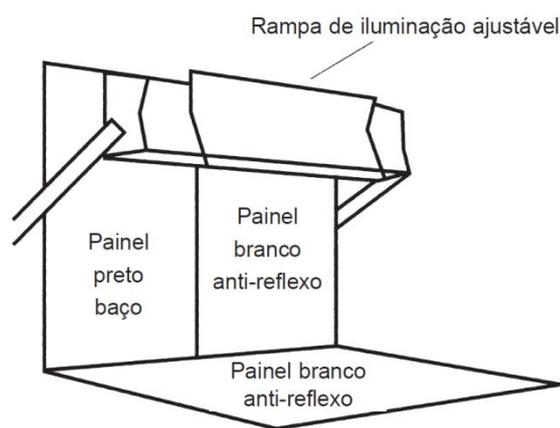


Figura 7: Equipamento para Contagem de Partículas Visíveis (11)

O procedimento consiste em reconstituir cuidadosamente os frascos contendo o pó liofilizado para preparações injetáveis, retiram-se os rótulos e lavam-se os recipientes. Agitam-se e invertem-se observando durante cerca de 5 segundos contra o fundo preto e

posteriormente 5 segundos contra o fundo branco. Por norma, para cada lote de um medicamento injetável, repete-se o procedimento em vinte amostras.

6.6. CONTAGEM DE PARTICULAS SUB-VISÍVEIS

A contaminação de injetáveis por partículas sub-visíveis consiste da presença de materiais insolúveis, estranhos e móveis que não sejam bolhas de ar. Os limites de aceitabilidade de partículas sub-visíveis encontram-se descritos no procedimento analítico.

O equipamento utilizado é um contador de partículas sub-visíveis; este carece de calibração diária, a qual é feita com uma leitura de água milliQ recolhida imediatamente antes da leitura para evitar a sua contaminação por partículas. O valor de partículas sub-visíveis deve ser aproximadamente zero.

O equipamento faz uma avaliação de partículas visíveis com dois tamanhos diferentes – 10 μm e a 25 μm .

O procedimento consiste em preparar a solução conforme descrito no método de análise (por norma, reconstituem-se os frascos das preparações injetáveis) e deixar repousar alguns minutos para que haja libertação das bolhas de ar.

Faz-se uma lavagem do equipamento com água milliQ e introduz-se os dados do lote no software. Após serem feitas quatro leituras e a sua respetiva média das partículas identificadas a 10 e a 25 μm , verifica-se se os resultados estão conforme a especificação do produto.

No final de cada dia, um outro operador verifica novamente a conformidade dos resultados e imprime o documento para anexar ao BA do lote.

6.7. TITULAÇÕES

As titulações são ensaios simples, amplamente utilizados em química analítica. No LCQ-U4, é um ensaio realizado essencialmente pela secção de ensaios de medicamentos em estabilidade, nomeadamente na análise de soluções injetáveis de grande volume.

Trata-se de uma técnica que permite conhecer a concentração de uma solução (titulado) mediante a aferição do volume gasto de uma solução padrão com concentração conhecida (titulante).

O único ensaio deste tipo em que participei foi a determinação de cloretos totais numa solução de cloreto de sódio. Tal ensaio consiste numa titulação por precipitação.

A um volume determinado da solução de cloreto de sódio (titulado) adiciona-se algumas gotas do indicador diclorofluoresceína. O titulante é uma solução de nitrato de prata 0.1 mol/l. O íão cloreto tem mais afinidade pela prata que o nitrato, ocorrendo a precipitação de cloreto de prata, conforme a reação:



A diclorofluoresceína é um indicador por adsorção. Este fenómeno consiste na fixação de duas moléculas do indicador na superfície das moléculas do titulado. A ação destes indicadores é devida ao fato de que, no ponto de equivalência, o indicador é adsorvido pelo precipitado e, durante o processo de adsorção, ocorre uma mudança no indicador que conduz a uma substância de cor diferente, no caso da diclorofluoresceína, há a mudança de amarelo para um precipitado rosa.

6.8. FORMAÇÃO DE PRECIPITADOS

A maior parte dos antibióticos sob a forma de pó liofilizado para preparações injetáveis são reconstituídos com água, sendo administrados sob a forma de solução aquosa. Um dos tipos mais comuns de reações que pode acontecer a este tipo de solução é a formação de precipitados. Uma precipitação é caracterizada pela formação de um sólido insolúvel que se separa da solução - o precipitado (13).

A formação de um precipitado depende da solubilidade do soluto. A solubilidade define-se pela quantidade máxima de soluto que pode ser dissolvida a olho nu numa quantidade definida de solvente a uma temperatura determinada (13). De acordo com esta definição, as substâncias podem classificar-se como “solúveis”, “pouco solúveis” ou “insolúveis”.

6.9. CROMATOGRAFIA LÍQUIDA DE ALTA PERFORMANCE - HPLC

Este ensaio consiste numa técnica mais complexa. A cromatografia líquida de alta performance é uma técnica de separação baseada na diferença de distribuição das substâncias entre duas fases não miscíveis, sendo a fase móvel líquida que passa através da fase estacionária contida numa coluna. Baseia-se principalmente nos mecanismos de absorção, distribuição de massa, troca iónica, exclusão por tamanho ou interação estereoquímica (16).

Este ensaio é utilizado para identificação e doseamento do fármaco assim como de compostos relacionados, nomeadamente impurezas.

Tal como nos restantes ensaios, o procedimento analítico descreve as soluções a preparar para o medicamento em causa, e os limites de aceitabilidade a constar no software do equipamento HPLC.

6.9.1. Equipamento

O equipamento é constituído por uma bomba, um sistema de injeção, uma coluna cromatográfica (que varia de acordo com as especificações do procedimento de análise), um forno, um sistema de deteção e um sistema de aquisição de dados ou software (16).

As bombas do HPLC servem para fazer passar a fase móvel com fluxo constante. Esta, é armazenada e fornecida através de um ou mais reservatórios, sendo bombeada através da coluna e do detetor (16).

As bombas têm também a função de eliminar bolhas de ar, que poderiam interferir no resultado. Esta função é normalmente ajustada pelo operador que ao verificar qe circulam bolhas de ar nas tubagens, abrem uma válvula nas bombas para que estas sejam libertadas.

Todos os equipamentos de HPLC do LCQ-U4, possuem injetores automáticos, havendo equipamentos com dois injetores e equipamentos com quatro injetores.

As amostras a analisar colocam-se em viais (recipientes adequados ao equipamento) que posteriormente são colocados no carrossel do aparelho. Este carrossel está numerado e cada amostra é colocada num lugar específico. Os injetores selecionam uma amostra (de acordo com a tabela no software) e injetam-na na cabeça da coluna cromatográfica a alta pressão (16).

Por sua vez, a coluna cromatográfica corresponde em HPLC à fase estacionária.

Podem utilizar-se diversos tipos de fase estacionária (16):

- Sílica, grafite ou alumina: usadas em cromatografia em que a separação se baseia em diferenças de absorção e/ou distribuição de massa;
- Resinas ou polímeros com grupos ácidos ou básicos: usadas em cromatografia de troca iónica em que a separação se faz por competição entre os iões da amostra e os da fase móvel;
- Sílica porosa ou polímeros, usados na cromatografia de exclusão por tamanho em que a separação se faz com base nas diferenças de volumes das moléculas;
- Diversos suportes quimicamente modificados, preparados a partir de polímeros, sílica ou grafite porosa, usados em cromatografia em que a separação se faz comm base na partição de moléculas entre a fase móvel e a fase estacionária;

- Fases estacionárias com modificações químicas especiais, por exemplo, derivados de celulose ou amilose, proteínas ou péptidos, ciclodextrinas, entre outros, para separação de enantiómeros – cromatografia quiral.

A natureza da coluna é portanto um fator essencial no processo. Durante o desenvolvimento e validação do método analítico, é selecionada a coluna a utilizar, cujo código consta do procedimento de análise.

A temperatura da fase móvel deve ser constante ao longo do ensaio. A maior parte das separações são feitas à temperatura ambiente, no entanto o aumento de temperatura da coluna é diretamente proporcional ao aumento da sua eficiência, até um limite máximo de 60°C, temperatura em que potencialmente haverá degradação da fase estacionária e alterações na composição da fase móvel (16).

Os detetores utilizados podem ser de vários tipos, no entanto os utilizados nos equipamentos HPLC do LCQ-U4 são espectrofotômetros de ultra-violeta e ultra-violeta/visível. Estes detetores vão analisar a separação que ocorre na coluna e integrar os dados posteriormente analisados no software.

O software nos equipamentos HPLC do LCQ-U4 é o Waters Empower™ 3. Neste software introduzem-se as especificações do método de análise, e posteriormente permite o tratamento de dados. Os resultados diretos do processo de separação do HPLC surgem sob a forma de um cromatograma – representação gráfica da resposta do detetor, e concentração do efluente em função do tempo, volume ou distância.

6.9.2. Fase Móvel

As características químicas da fase móvel também influenciam a separação cromatográfica. No processo de desenvolvimento e validação do método analítico, é feito um estudo de compatibilidade das características químicas, baseado fundamentalmente nas farmacopeias europeia (European Pharmacopoeia) e americana (United States Pharmacopoeia) (16).

Na cromatografia de fase normal, a fase móvel é apolar ou pouco polar e a fase estacionária é polar. Neste tipo de cromatografia, o soluto menos polar elui primeiro, sendo a fase móvel constituída por água, trietilenoglicol, éter isopropílico entre outros. A quantidade de solvente da fase móvel deve ser medida com exatidão de modo a obter resultados reprodutíveis (16).

Por sua vez, na cromatografia em fase reversa (a mais utilizada) a fase móvel é polar e a fase estacionária é apolar, sendo o soluto mais polar a eluir primeiro. Neste tipo de

cromatografia, são utilizadas fases móveis aquosas, com ou sem modificadores orgânicos, nomeadamente o acetonitrilo e o metanol.

A preparação de soluções com solventes orgânicos como o acetonitrilo e com mais componentes devem ser preparados medindo os volumes individuais de cada um dos componentes e fazendo depois a sua mistura. Caso seja necessário ajustar o pH, este deve ser feito apenas na componente aquosa da fase móvel e não na mistura (16).

Uma condição fundamental para o funcionamento do HPLC é que a amostra seja solúvel na fase móvel. Por norma, o solvente das soluções amostra é a própria fase móvel.

6.9.3. Metodologia

Inicialmente tem de se ajustar o equipamento ao método de análise – fluxo da corrida, temperatura da coluna e da fase móvel, tempos relativos teóricos de retenção (tempos relativos ao tempo de aparecimento do pico do princípio ativo), pressão, etc. Para além destes pormenores, tem de se definir o método de corrida: ou eluição isocrática, na qual a composição da fase móvel se mantém constante ao longo da corrida ou eluição por gradiente, na qual a composição da fase móvel se vai alterando ao longo da corrida. A Tabela 3 ilustra um método de corrida por gradiente.

Tabela 3: Exemplo de Método de Corrida por Gradiente

Tempo (minutos)	% Fase Móvel A	% Fase Móvel B
0	80	20
10	0	100
15	0	100
20	50	50
25	80	20

Procede-se posteriormente a uma lavagem com a fase móvel para evitar resíduos das corridas anteriores que posteriormente iriam resultar em ruídos no cromatograma.

No software tem de se elaborar uma tabela, na qual constem:

1. Soluções Resolução / Padrões – as soluções resolução são elaboradas com uma amostra padrão, a qual tem as suas características bem conhecidas e definidas. Os cromatogramas resultantes da leitura destas soluções, vão servir de base para a análise dos cromatogramas das amostras em análise.

2. Solvente – esta corrida serve para identificar qualquer pico que possa surgir derivado do solvente. Vai despistar interferências na leitura do cromatograma das amostras propriamente ditas.

3. Amostras de três pontos do lote (início, meio e fim)

A tabela construída vai ditar a ordem pela qual se inserem as amostras no carrossel. É uma tabela com as linhas numeradas, e a cada número na tabela, corresponde uma injeção do equipamento. O intervalo de tempo entre cada injeção está definido no método de análise, assim como o tempo de corrida de cada amostra.

As soluções devem ser preparadas na altura da injeção, para evitar a degradação da amostra, e consequentemente possíveis erros nos cromatogramas.

Quando se finaliza a tabela, têm de se analisar os cromatogramas, com base em: resoluções (distância entre picos), tempos de retenção (altura dos picos) e nos valores das áreas dos picos.

Após o tratamento do cromatograma das amostras e da sua comparação com as resoluções e o solvente, imprimem-se a tabela e a folha do cromatograma e inserem-se os valores de área obtidos numa folha de cálculo específica que posteriormente calcula automaticamente os valores de doseamento ou de compostos relacionados (impurezas).

6.10. CROMATOGRAFIA GASOSA (UGC)

O princípio da cromatografia gasosa é idêntico ao da HPLC. Existe uma fase móvel – gás inerte – que vai arrastar as amostras por uma coluna cromatográfica – fase estacionária.

A principal diferença entre os dois tipos de cromatografia corresponde ao facto de na HPLC a fase móvel ser líquida enquanto que na cromatografia gasosa a fase móvel é um gás.

Por norma são utilizados hélio (He), azoto (N₂) ou hidrogénio (H₂), como gases de arrastamento por possuírem as seguintes características:

- Inertes – não reagem com a coluna nem com a amostra;
- Pureza – devem ser isentos de impurezas que possam gerar ruído no cromatograma;
- Compatibilidade com o detetor.

A figura 8 esquematiza um equipamento de cromatografia gasosa. A amostra no estado líquido

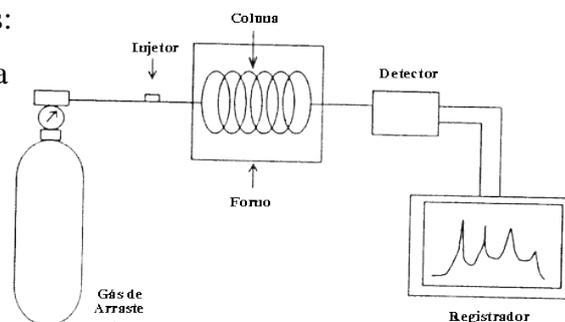


Figura 8: Esquema representativo de um sistema de cromatografia gasosa (18)

é aquecida e pressurizada passando ao estado gasoso. Posteriormente é arrastada pela fase móvel através da coluna que contem a fase estacionária, onde decorre a separação da mistura. Quando a amostra entra na coluna, a temperatura desta tem de ser inferior ao ponto de ebulição da amostra, para que possa ocorrer condensação e a proporcionar a entrada de todos os constituintes da amostra no detetor. Estando na presença de amostras com grande volatilidade, caso não se tenha em atenção os pontos de ebulição e de condensação, alguns dos constituintes poderiam dissipar-se, resultando em cromatogramas destorcidos.

A ordem de saída dos constituintes da amostra varia de acordo com o número de carbonos em proporcionalidade direta.

6.11. LIMPIDEZ E GRAU DE OPALESCÊNCIA DOS LÍQUIDOS (TURBIDIMETRIA)

Nas suspensões, o efeito da dispersão da luz provocado por partículas suspensas pode ser medido pela observação da luz transmitida – turbidez – assim como da luz dispersa – nefelometria. Para as suspensões coradas, recorrer-se à turbidimetria de relação ou “ratio”, que combina ambos os princípios para a determinação da turbidez das suspensões.

A turbidez de um líquido é então uma propriedade ótica que caracterizada pela interação entre a luz e as partículas sólidas em suspensão num líquido. As partículas provocam a absorção e dispersão da luz, em vez da sua transmissão em linha reta através da amostra. Segundo este princípio, é possível determinar a quantidade de material sólido na suspensão através da medida da luz transmitida, tendo em conta que a fase interna da suspensão é constituída por partículas uniformes e homogéneas. Este princípio é válido apenas para suspensões muito diluídas. Quando o nível de turbidez aumenta, surge como consequência um duplo problema: algumas das partículas não são expostas ao feixe incidente e o raio difundido pelas outras partículas é impedido de alcançar o detetor (10; 17).

No LCQ-U4 a determinação deste parâmetro é realizado por um equipamento – o turbidímetro. Este equipamento utiliza o princípio da turbidimetria de relação, o que permite a avaliação de suspensões coradas.

Em turbidimetria de «ratio» determina-se a relação entre a determinação da luz transmitida e a determinação da luz difundida a 90°, o que permite contrariar o efeito da coloração da suspensão. Este efeito pode também ser eliminado através do tipo de fonte luminosa, uma lâmpada de filamento de tungsténio com espectro IV com emissão máxima de 860 nm (10; 17).

Os detetores do instrumento recebem e medem, por um lado, uma parte da luz emergente difundida num ângulo de 90°, e por outro lado, a luz difundida ou refletida e a luz transmitida diretamente através da amostra. Os resultados da determinação, expressos em UTN - unidade de turbidez nefelométrica - são fornecidos automaticamente pelo equipamento e são comparados com os valores de referência das suspensões de formazina do procedimento analítico do medicamento (10; 17).

No procedimento analítico, os resultados estão descritos de acordo com a tabela 4.

Tabela 4: Tabela representativa dos valores de opalescência de acordo com as respectivas suspensões de referência (10; 16)

Suspensões de Formazina	Valores de Opalescência (UTN)
Suspensão de Referência I	3
Suspensão de Referência II	6
Suspensão de Referência III	18
Suspensão de Referência IV	30
Padrão de Opalescência	60
Suspensão Opalescente Primária	4000

O procedimento deste ensaio consiste em preparar a suspensão do medicamento de acordo com o método analítico em vigor e fazer a leitura direta no aparelho.

7. CONCLUSÃO

Considero que, em todos os aspetos, o estágio na Labesfal foi bastante positivo. De forma geral, gostei de toda a equipa do LCQ-U4. Inicialmente estive na secção de ensaios de medicamentos em estabilidade onde executei procedimentos simples como a preparação de soluções, titulações, determinação da absorvância, etc.. Posteriormente passei para a análise físico-química dos antibióticos sob a forma de pó liofilizado para preparações injetáveis. Nesta secção, o ritmo é mais acelerado devido aos prazos impostos para libertação dos lotes no mercado. Aqui, fui progressivamente ganhando autonomia em vários ensaios, sendo que no último mês fiquei encarregue dos ensaios de algumas campanhas. Considero que me foi dada autonomia pelo facto de nunca realizar qualquer tarefa sem confirmar o procedimento.

Embora não tenha sido possível trabalhar autonomamente no HPLC e no UGC, assisti à realização de alguns ensaios e respetiva análise, mostrando-se todos os colaboradores muito recetivos às minhas solicitações.

Apesar de o estágio ter decorrido no LCQ-U4, tive oportunidade de visitar as unidades de produção, e acompanhar o controlo realizado pelos técnicos do IPC.

Os requisitos de qualidade incidem principalmente em dois aspetos chave:

1. Consulta do método analítico mais atualizado;
2. Registo de toda a informação pertinente (lotes, fornecedores, procedimento, etc.) que possa ser útil para a rastreabilidade do lote.

Considero que foi um estágio muito importante no meu percurso académico, dando-me uma nova perceção sobre uma outra possível vertente da carreira de um técnico de diagnóstico e terapêutica, neste caso numa perspetiva de controlo da qualidade dos medicamentos num contexto de indústria farmacêutica.

8. BIBLIOGRAFIA

1. **Ministério da Saúde.** Decreto-Lei n.º 564/99 de 21 de Dezembro. *Diário da República - 1ª Série-A- nº295.* 1999.
2. —. Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de Agosto. *Estatuto do Medicamento.* 2006.
3. **Labesfal.** *Manual de Acolhimento.* Santiago de Besteiros : s.n., 2011.
4. —. Procedimento Técnico. *Segurança no LCQ.* Santiago de Besteiros : s.n., 2004.
5. **Infarmed.** *Prontuário Terapêutico.* Lisboa : INFARMED - Ministério da Saúde, 2010.
6. **Labesfal.** Procedimento Técnico. *Gestão de Reagentes.* Santiago de Besteiros : s.n., 2011.
7. **PARLAMENTO EUROPEU, CONSELHO DA UNIÃO EUROPEIA.** REGULAMENTO (CE) N.º 1272/2008 DO PARLAMENTO EUROPEU E DO CONSELHO de 16 de Dezembro de 2008. *Jornal Oficial da União Europeia.* 2008 de Dezembro de 2008.
8. **ERSUC - Resíduos Sólidos do Sul.** *Lista Europeia de Resíduos.* 2006.
9. **Farinha, Ascensão, Tavares, Paula e Sarmento, Maria João.** Estudo Comparativo da Qualidade dos Medicamentos comercializados em Portugal. *Estabilidade de Medicamentos - Conceitos e Metodologias.* s.l. : LEF, 2001.
10. **INFARMED.** Farmacopeia Portuguesa VIII. [autor do livro] Comissão da Farmacopeia Portuguesa. Lisboa : s.n., 2005.
11. **Hir, A. Le.** *Noções de Farmácia Galénica.* São Paulo : Organização Andrei Editora LTDA., 1997.
12. **Comissão da Farmacopeia Europeia.** Farmacopeia Europeia Online 6. [Online] 2008. [Citação: 2012 de Dezembro de 12.]
13. **Chang, Raymond.** *Química 8ª Edição.* Madrid : MCGraw-Hill Interamericana de Espanhal, 2005.
14. **Radiometer Analytical.** Karl Fisher Volumetric Titration - Theory and Practice. s.l. : HACH LANGE, 2009.
15. **Nogueira, Luís, Alves, António e Morgado, Rui.** *Técnica Farmacêutica e Farmácia Galénica.* Porto : Fundação Calouste Gulbenkian, 1975.
16. **Labesfal.** Procedimento Técnico. *Cromatografia Líquida de Alta performance.* Santiago de Besteiros : s.n., 2012.

17. —. Procedimento Técnico. *Limpidez e Grau de Opalescência dos Líquidos*. Santiago de Besteiros, Viseu : s.n., 2007.

18. **Metrohm Canada**. 870 Titrino plus®—volumetric Karl Fischer titrator. *Metrohm USA Inc.* [Online] 2010. [Citação: 10 de Janeiro de 2013.] <http://www.metrohmusa.com/Products/Titration/Karl-Fischer/Volumetric/870-Volumetric-Titrino/index.html>.

19. Cromatografia Gasosa. *Cromatografia*. [Online] [Citação: 2015 de Janeiro de 2013.] http://farmacognosiaws.no.comunidades.net/index.php?pagina=1807047088_03.

20. **Afonso, Elisabete**. Conheça a Nova Simbologia dos Produtos Químicos. *Grupo 4Work - Higiene Saúde e Segurança no Trabalho*. [Online] N-Ideias, 06 de Julho de 2011. [Citação: 14 de Janeiro de 2013.] [http://www.4work.pt/cms/index.php?id=98&no_cache=1&tx_ttnews\[tt_news\]=104&tx_ttnews\[backPid\]=1&cHash=bb3f8711ec](http://www.4work.pt/cms/index.php?id=98&no_cache=1&tx_ttnews[tt_news]=104&tx_ttnews[backPid]=1&cHash=bb3f8711ec).

21. **Labesfal**. Apêndice 7. *Gestão de Resíduos nos Laboratórios de Controlo de Qualidade*. Santiago de Besteiros : s.n., 2011.

9. ANEXOS

ANEXO I – TABELA DE INCOMPATIBILIDADES QUÍMICAS

Substância química	Isolar de:
Acetileno	Bromo, Cloro, Cobre, mercúrio e prata
Acetona	Bromo, cloro, ácido nítrico e ácido sulfúrico
Ácido acético	Etilenoglicol, compostos com ácido nítrico, ácido perclórico, permanganatos e peróxido, óxido de crômio VI
Ácido cianídrico	Alcalinos e ácido nítrico
Ácido crômico VI	Ácido acético glacial, anidro acético, álcoois, matéria combustível, líquidos, glicerina, naftaleno, ácido nítrico, éter de petróleo e hidrazina
Ácido fluorídrico	Amônia (anidra ou aquosa)
Ácido fórmico	Metais em pó, agentes oxidantes
Ácido nítrico	Álcoois e outras substância orgânicas oxidáveis, ácido iodídrico, magnésio e outros metais, fósforo e etileno, ácido acético, anilina, óxido crômico IV, ácido cianídrico
Ácido nítrico (concentrado)	Ácido acético, anilina, ácido crômico, gases inflamáveis, gás cianídrico, substâncias nitráveis
Ácido oxálico	Mercúrio ou prata, agentes oxidantes
Ácido perclórico	Anidrido acético, álcoois, bismuto e suas ligas, massas consistentes, óleos ou qualquer matéria orgânica, agentes redutores
Ácido pícrico	Amônia aquecida com óxidos ou sais de metais pesados e fricção com agentes oxidantes
Ácido sulfídrico	Ácido nítrico fumegante ou ácidos oxidantes
Ácido sulfúrico	Cloratos, percloratos e permanganatos de potássio
Água	Cloreto de acetilo, metais alcalinos terrosos, seus hidretos e óxidos, peróxido de bário, carbonetos, ácido crômico, oxiclreto de

	fósforo, pentacloreto de fósforo, pentóxido de fósforo, ácido sulfúrico e trióxido de enxofre, etc.
Alumínio e suas ligas (principalmente em pó)	Soluções ácidas ou alcalinas, persulfato de amônio e água, cloratos, compostos clorados nitrados, mercúrio, cloro, hipoclorito de cálcio, iodo, bromo, ácido fluorídrico
Amônia (anidra)	Bromo, hipoclorito de cálcio, cloro, ácido fluorídrico, iodo, mercúrio e prata, metais em pó
Anilina	Peróxido de hidrogênio ou ácido nítrico, nitrometano e agentes oxidantes
Bismuto e suas ligas	Ácido perclórico
Bromo	Acetona, acetileno, amônia, butadieno, butano e outros gases de petróleo, hidrogênio, metais finamente divididos, carburetos de sódio, terebintina
Carbureto de cálcio ou de sódio	Humidade
Carvão ativo	Hipoclorito de cálcio e oxidantes
Cianetos	Ácidos e alcalinos, agentes oxidantes, nitritos Hg(IV) nitratos
Cloratos de sódio	Ácidos, sais de amônio, matéria oxidável, metais em pó, anidrido acético, bismuto, álcool pentóxido, de fósforo, papel e madeira
Cloratos e percloratos	Ácidos, alumínio, sais de amônio, cianetos, fósforo, metais em pó, substâncias orgânicas oxidáveis ou combustíveis, açúcar, sulfetos e enxofre
Cloreto de zinco	Ácido ou matéria orgânica
Cloro	Acetona, acetileno, amônia, benzeno, butadieno, butano, e outros gases de petróleo, hidrogênio, metais em pó, carboneto de sódio e terebintina

Cobre	Acetileno, peróxido de hidrogénio
Dióxido de cloro	Amónia, sulfeto de hidrogénio, metano e fosfina
Enxofre	Qualquer matéria oxidante
Flúor	Maioria das substâncias (armazenar separado)
Fósforo	Cloratos e percloratos, nitratos, ácido nítrico e enxofre
Fósforo branco	Oxigénio ou qualquer matéria oxidante
Fósforo vermelho	Matérias oxidantes
Hidreto de lítio e alumínio	Oxigénio, hidrocarbonetos clorados, dióxido de carbono, acetato de etilo e água
Hidrocarbonetos (benzeno, butano, gasolina, propano, terenbintina, etc)	Bromo, cloro, ácido crómico, fluor, peróxido de hidrogénio, peróxido de sódio
Hidroperóxido de cumeno	Ácidos (minerais ou orgânicos)
Hipoclorito de cálcio	Amónia ou carvão ativo
Iodo	Acetileno, amónia (anidra ou aquosa) e hidrogénio
Lítio⁹	Ácidos, humidade e água
Magnésio (pó)	Carbonatos, cloratos, óxidos ou oxalatos de metais pesados (nitratos, percloratos)
Mercúrio	Acetileno, metais alcalinos, amónia, ácido nítrico com etanol, ácido oxálico
Metais alcalinos e alcalinos terrosos	Dióxido de carbono, hidrocarbonetos clorados e água
Nitrato de amónio	Ácidos, cloratos, cloretos, chumbo, nitratos metálicos, metais em pó, compostos orgânicos, enxofre e zinco
Nitratos	Matéria combustível, ésteres, fósforo, acetato de sódio, cloreto estanhoso, água e zinco em pó
Nitrito de sódio	Amónia
Nitritos	Cianeto de sódio ou potássio

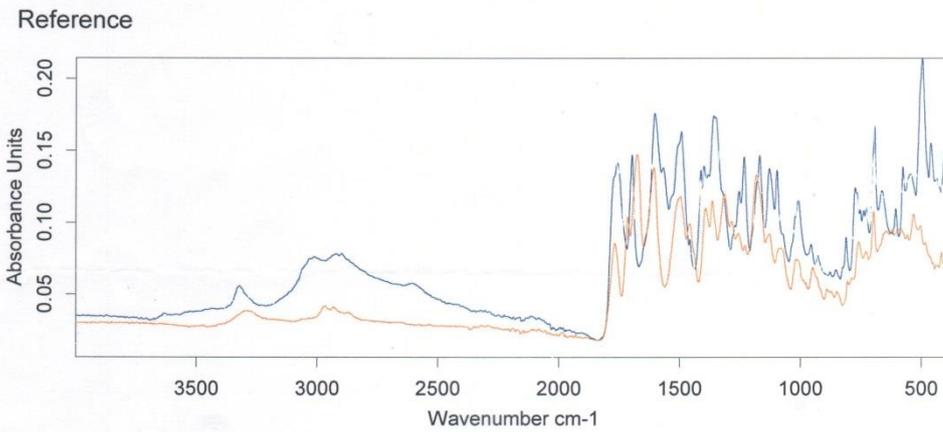
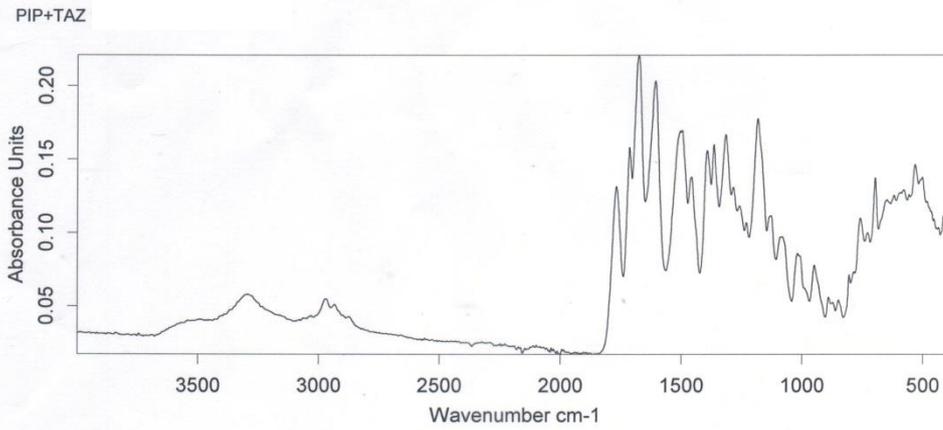
Nitro parafinas	Álcoois inorgânicos
Óxido de mercúrio	Enxofre
Oxigênio	Gases inflamáveis, líquidos ou sólidos como acetona, acetileno, hidrogênio, óleos, fósforo
Pentóxido de fósforo	Compostos orgânicos, água
Perclorato de amônio, permanganato ou persulfato	Materiais combustíveis, oxidantes tais como ácidos, cloratos e nitratos
Permanganato de potássio	Benzaldeído, etilenoglicol, glicerina e ácido sulfúrico, enxofre, piridina, dimetilformamida, ácido clorídrico, substâncias oxidáveis
Peróxido de bário	Compostos orgânicos combustíveis, matéria oxidável e água
Peróxido de hidrogênio a 3%	Crômio, cobre, ferro, com a maioria dos metais ou seus sais, álcoois, acetona e substâncias orgânicas
Peróxido de sódio	Ácido acético glacial, anidrido acético, álcoois, benzaldeído, dissulfeto de carbono, acetato de etilo, etilenoglicol, furfural, glicerina e outras substâncias oxidáveis, metanol e etanol
Peróxidos	Metais pesados, substâncias oxidáveis, cartão ativado, amoníaco, aminas, hidrazina e metais alcalinos
Peróxidos orgânicos	Ácidos (minerais ou orgânicos)
Potássio	Oxigênio e humidade
Prata	Acetileno, compostos de amônia, ácido nítrico com etanol, ácido oxálico e tartárico
Zinco em pó	Ácidos ou água
Zircônio	Tetracloroeto de carbono e outros carburetos, peróxidos, bicarbonato de sódio e água

Tabela 5: Tabela de Incompatibilidades Químicas adaptada de (4)

ANEXO II – FICHA DE SEGURANÇA DO ACETONITRILO

ANEXO III – ESPECTRO DE COMPARAÇÃO IV

Spectra Comparison



Result: OK

Correlation: 98.54 %

Threshold: 95.00 %

Sample: PIP+TAZ

Compared with Reference: Pip.+Tazo 090700125.0

Method file: Labesfal.qcm (2011/06/17 11:55:04 (GMT+1))

Operator: Administrator

Date and time (measurement): 19/11/2012 15:15:27.450 (GMT+0)

Comment:

Signature (Operator)

Signature (Release)