



ESTÁGIO DO MESTRADO EM TECNOLOGIA FARMACÊUTICA

RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

Helena Isabel Tavares Vilar Ruela

M

2020



Relatório de Estágio em Indústria Farmacêutica

Estágio do 2º ciclo de estudos conducente ao Grau de
Mestre em Tecnologia Farmacêutica

Trabalho realizado por:

Helena Isabel Tavares Vilar Ruela

Sob a orientação de:

Dr^a Joana Saraiva

e

Professor Doutor Paulo Jorge Cardoso da Costa

Outubro de 2020

Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto

É autorizada a reprodução integral desta dissertação/tese apenas para efeitos de investigação, mediante declaração escrita do interessado, que a tal se compromete.

ABSTRACT

Within the scope of the master's degree in Pharmaceutical Technology, in the second year, one of the options is the realization of a six-month internship. The internship was performed at Bluepharma - Indústria Farmacêutica S.A..

In this report, are described the main manufacturing processes for solid oral dosage forms (weighing of raw materials, wet and dry granulation, mixture, compression, coating and capsule filling) and some activities inherent to their manufacturing.

Keywords: Pharmaceutical Industry; Manufacturing; Tablets; Capsules.

RESUMO

No âmbito do mestrado em Tecnologia Farmacêutica, no segundo ano, uma das opções é a realização de um estágio com duração de seis meses. O estágio curricular foi realizado na Bluepharma – Indústria Farmacêutica S.A.

Neste relatório encontram-se descritos os principais processos de fabrico de formas farmacêuticas orais sólidas (pesagem de matérias-primas, granulação a húmido e a seco, mistura, compressão, revestimento e enchimento de cápsulas) e algumas das atividades inerentes ao seu fabrico.

Palavras-chave: Indústria Farmacêutica; Fabrico; Comprimidos; Cápsulas.

ÍNDICE

1	INTRODUÇÃO	1
1.1	OBJETIVOS DO RELATÓRIO.....	1
1.2	FUNCIONAMENTO E ESTRUTURA ORGANIZACIONAL DA EMPRESA.....	1
2	FORMAS FARMACÊUTICAS ORAIS SÓLIDAS	2
2.1	COMPRIMIDOS.....	3
2.1.1	<i>Comprimidos revestidos.....</i>	<i>3</i>
2.2	CÁPSULAS	4
3	DESCRIÇÃO DOS PROCESSOS DE FABRICO DE FORMAS FARMACÊUTICAS ORAIS SÓLIDAS	4
3.1	PLANEAMENTO DE FABRICO E ABERTURA DA ORDEM DE PRODUÇÃO	4
3.2	PESAGEM DE MATÉRIAS-PRIMAS, PRODUTO INTERMÉDIO E PRODUTO SEMI-ACABADO	5
3.2.1	<i>Pesagem de matérias-primas.....</i>	<i>6</i>
3.2.2	<i>Pesagem de produto intermédio e produto semi-acabado.....</i>	<i>8</i>
3.2.3	<i>Exportação em bulk.....</i>	<i>8</i>
3.2.4	<i>Pesagem manual</i>	<i>9</i>
3.3	GRANULAÇÃO A HÚMIDO E A SECO	9
3.3.1	<i>Granulação a húmido.....</i>	<i>10</i>
3.3.1.1	<i>Amassamento / Granulação</i>	<i>11</i>
3.3.1.2	<i>Secagem</i>	<i>12</i>
3.3.1.3	<i>Calibração</i>	<i>12</i>
3.4	MISTURA	13
3.5	COMPRESSÃO	15
3.6	REVESTIMENTO	19
3.7	ENCHIMENTO DE CÁPSULAS.....	22
3.8	CONTROLO DURANTE O PROCESSO	23
3.9	DOCUMENTAÇÃO.....	25
4	CONCLUSÃO	27
5	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	28

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Organograma organizacional da empresa Bluepharma Indústria-S.A.	2
Figura 2: Sala de pesagens.....	6
Figura 3: Sala de granulação a húmido.	10
Figura 4: Compactadora Alexanderwerk WP120N.	13
Figura 5: Sala de misturas da BOHLE 2000.	14
Figura 6: Sala de compressão KILIAN TX40 E SYNTHESIS 500.....	16
Figura 7: Sala de revestimento da GLATT GCC250 e da GLATT GC Smart 350.	19
Figura 8: Sala de enchimento de cápsulas ZANASI PLUS 85E E BOSCH GKF 2500. 22	
Figura 9: Aparelho Multicheck para medição de diversos parâmetros, como Uniformidade de massa, espessura, comprimento/diâmetro e dureza.....	25

LISTA DE TABELAS

Tabela I: Codificação através de um sistema de cores para a pesagem.	7
Tabela II: Fenómenos mais associados à compressão.	18
Tabela III: Fenómenos mais comuns durante e após o revestimento.	21
Tabela IV: Parâmetros de controlo durante o processo dos diferentes processos de fabrico.	23

LISTA DE ABREVIATURAS

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

CIPP – Controlo Integrado de Pesagens de Produção

EPI – Equipamento de Proteção Individual

FDA – *Food and Drug Administration*

FEFO – *First Expire First Out*

FIFO – *First In First Out*

FOS – Formas Orais Sólidas

GMP – *Good Manufacturing Practice*

IPC – *In Process Control*

ISO – *International Organization for Standardization*

LCQ – Laboratório de Controlo de Qualidade

LOD – *Loss On Drying*

MBR – *Manufacturing Batch Record*

MP – Matérias-Primas

OHSAS – *Occupational Health and Safety Assessments Series*

PE – Polietileno

PSA – Produto Semi-Acabado

UD – Unidade de depósito

1 Introdução

O presente relatório foi elaborado no âmbito da unidade curricular Dissertação, Projeto ou Estágio, inserida no plano de estudos do 2º ano do Mestrado em Tecnologia Farmacêutica da Faculdade de Farmácia de Universidade do Porto, pretendendo-se com ele descrever o estágio realizado na Indústria Farmacêutica. Este decorreu na Bluepharma Indústria Farmacêutica SA, no setor da fabricação entre 06 de janeiro e 06 de julho do presente ano, sob orientação da Dr.^a Joana Saraiva.

1.1 Objetivos do relatório

O presente trabalho, elaborado no âmbito de estágio do Mestrado em Tecnologia Farmacêutica, pretende apresentar as diversas etapas no processo de fabrico de Formas Orais Sólidas (FOS), e algumas atividades inerentes a esse fabrico como a verificação de dados, realização de cálculos e preenchimento de documentação.

1.2 Funcionamento e estrutura organizacional da empresa

A Bluepharma é uma indústria farmacêutica sediada na cidade de Coimbra, tendo iniciado atividade em 2001, após a compra das instalações da Bayer. Atualmente, o grupo Bluepharma pertence a um grupo económico de 18 empresas e emprega 700 colaboradores [1]. Na Figura 1, encontra-se descrita a atual estrutura organizacional da empresa.

As principais áreas de atividade desenvolvidas na Bluepharma são [2]:

- ✓ Produção de medicamentos (próprios e para terceiros);
- ✓ Investigação, desenvolvimento e registo de medicamentos;
- ✓ Comercialização de medicamentos genéricos.

A empresa tem implementado um sistema de gestão integrado de Qualidade, Ambiente, Higiene e Segurança cujos objetivos estão apoiados nas normas *International Organization for Standardization* (ISO) 9001, ISO 18001 e *Occupational Health and Safety Assessments Series* (OHSAS) 18001, assim como na *Good Manufacturing Practice* (GMP). Além disso, a empresa possui certificação da *Food and Drug*

Administration (FDA) e da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para desenvolvimento e produção de formas orais sólidas [3].

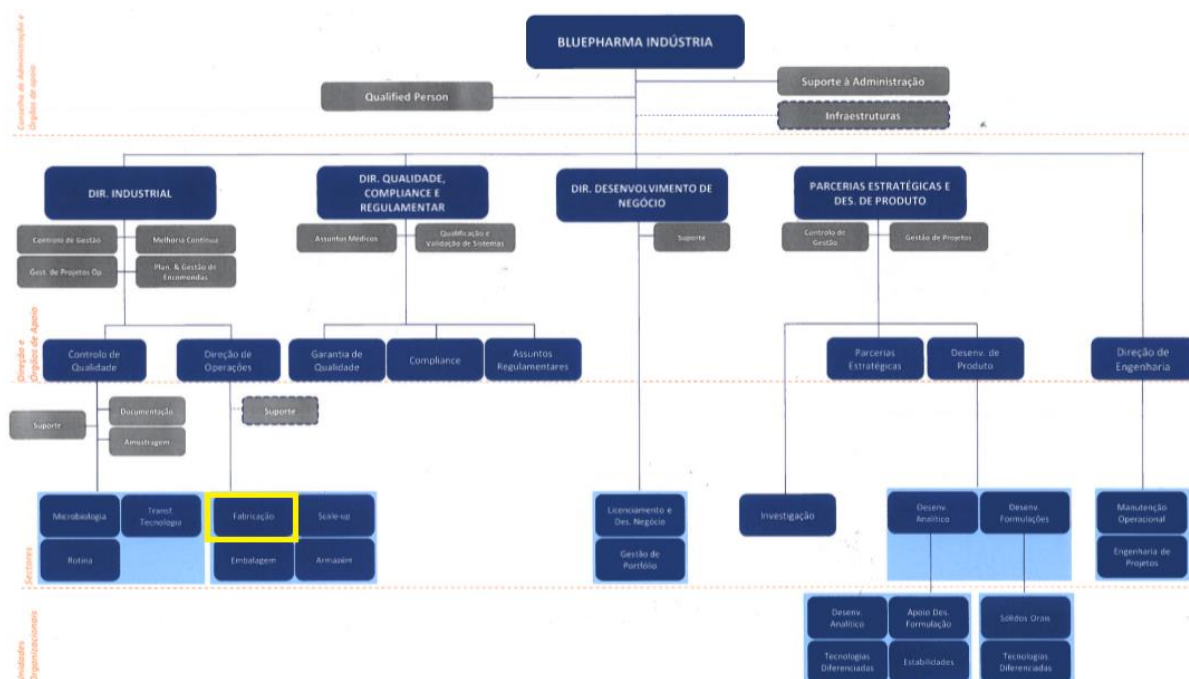


Figura 1: Organograma organizacional da empresa Bluepharma Indústria-S.A.

2 Formas Farmacêuticas Orais Sólidas

A via oral consiste na forma de administração de medicamentos mais comum e conveniente para obtenção de efeito sistêmico e local. Uma das primeiras questões que se coloca, sempre que se dá a descoberta de um novo fármaco, é se o mesmo pode ser administrado oralmente, uma vez que se verifica que 90% de todos os fármacos utilizados em terapia, para uma ação sistêmica, são administrados por esta via [4]. Das diversas formas farmacêuticas sólidas existentes no Mercado Farmacêutico, os comprimidos apresentam-se como a forma predominante [5] e isto deve-se sobretudo à sua facilidade de administração, dado que a mesma permite uma dose exata do medicamento e não necessita da supervisão de um profissional de saúde, de forma constante, o que permite ao utente ter alguma autonomia [4,5].

Os comprimidos e as cápsulas são das FOS mais frequentes [6]. Estes podem apresentar na sua constituição apenas uma ou várias substâncias ativas e vários excipientes [6,7].

O objetivo fundamental e crítico dos comprimidos e das cápsulas é veicular a substância ativa com exatidão e de forma reprodutível para o local em que será absorvido pelo corpo ou desempenhará a sua ação terapêutica. [5].

2.1 Comprimidos

Nos comprimidos, a variação na quantidade dos excipientes pode ser originada por diversas causas desde as diferentes dosagens até às razões de ordem estética, como a cor e a forma do comprimido [5]. Em relação à sua forma estes, geralmente, apresentam forma cilíndrica ou lenticular, podendo as suas faces ser planas ou convexas [7].

Para a administração por via oral, podem existir vários tipos de comprimidos, nomeadamente: comprimidos revestidos, não revestidos, efervescentes, solúveis, dispersíveis, orodispersíveis, gastrorresistentes, de libertação modificada, comprimidos para usar na cavidade bucal e liofilizados orais [8].

Nos comprimidos, a desagregação ocorre por etapas, dando-se primeiro a desagregação em agregados e depois em partículas primárias. Com a diminuição do tamanho das partículas, aumenta-se a área superficial e assim ocorre um aumento da taxa de dissolução [6].

2.1.1 Comprimidos revestidos

A aplicação de revestimento aos comprimidos pode ter várias finalidades, como seja, a proteção do comprimido do ar, da humidade ou da luz, mascarar gostos e odores desagradáveis, melhorar o seu aspeto, controlar a libertação ou controlar o local de libertação no sistema gastrointestinal [6,9].

O seu revestimento é composto por uma ou mais camadas de misturas de várias substâncias, como resinas naturais ou sintéticas, gomas, gelatina, açúcares, cera e corantes autorizados pelas autoridades competentes. As substâncias utilizadas como revestimento, em regra geral, são aplicadas sob a forma de solução ou suspensão, com subsequente evaporação do seu veículo [10].

2.2 Cápsulas

À semelhança dos comprimidos, as cápsulas duras também são das formas mais usuais de administração oral de medicamentos sólidos. O tamanho das cápsulas varia consoante a sua capacidade de enchimento, ou seja, podem variar do tamanho 000 (1,37 ml) ao tamanho 5 (0,13 ml). As cápsulas dissolvem-se, fazendo com que exista uma rápida dispersão do seu conteúdo no meio de dissolução [6].

3 Descrição dos processos de fabrico de Formas Farmacêuticas Orais Sólidas

Através das GMP, é possível garantir que todos os produtos são produzidos e controlados de forma consistente e de acordo com os padrões de qualidade para o uso pretendido. As GMP têm como principal objetivo gerir e minimizar os riscos inerentes de produção farmacêutica para garantir qualidade, segurança e eficácia dos produtos [11].

A fabricação de comprimidos e cápsulas é composta por diversas etapas de fabrico, sendo algumas delas comuns na maior parte dos produtos.

3.1 Planeamento de fabrico e abertura da ordem de produção

O plano de fabrico é definido pelo departamento de planeamento e gestão de produção, sendo posteriormente com base neste, aberta a ordem de fabrico através de um sistema de gestão utilizado na empresa, denominado por SAP [12].

A abertura desta ordem, apenas é possível quando o *Manufacturing Batch Record* (MBR) e a receita de fabrico se encontram aprovadas permitindo que automaticamente sejam atribuídos determinados parâmetros como [13]:

- ✓ Número da ordem SAP;
- ✓ Produto a fabricar com o respetivo código interno do produto semi acabado;
- ✓ Número de lote (permite rastrear todo o histórico associado a este);
- ✓ Tamanho de lote;
- ✓ Reserva dos lotes e da quantidade das respetivas Matérias-Primas (MP) necessárias ao fabrico, após aprovação pelo Laboratório de Controlo de

Qualidade (LCQ) [11] e seguindo as regras *First-Expire-First-Out* (FEFO) ou *First-In-First-Out* (FIFO);

- ✓ Cálculo de ajuste da substância ativa (ajuste realizado atendendo ao teor, água ou impurezas) e do material compensante (excipiente) [13];

3.2 Pesagem de matérias-primas, produto intermédio e produto semi-acabado

Para se efetuarem as diferentes pesagens, é necessário garantir que as condições são as adequadas ao fabrico de medicamentos. Assim, deve ser assegurado o correto funcionamento dos sistemas de tratamento do ar, de forma a garantir as condições ambientais (temperatura e humidade) e diferencial de pressão negativo em relação ao corredor adjacente [12].

Para se dar início à pesagem propriamente dita, os operadores devem equipar-se com bata descartável sobre o seu fardamento e sistema Júpiter e as salas de pesagem devem encontrar-se fechadas e livres de produtos, equipamentos ou documentação que não seja a do lote em pesagem [12].

A pesagem de MP e Produto Semi-Acabado (PSA) é realizada em sistema SAP, por interação com o Controlo Integrado de Pesagens de Produção (CIPP) ligado às balanças, ecrã e impressora [12].

O processo de pesagem dos produtos é assegurado com exatidão e segurança, sendo as balanças verificadas uma vez por semana e diariamente [12].

O teste de funções permite comprovar se os componentes físicos e o programa SAP-CIPP necessários à execução das pesagens (balanças, impressora de etiquetas e impressora de protocolos), se encontram a funcionar corretamente. Este teste é efetuado semanalmente [12].

A verificação de todas as balanças é feita utilizando as massas padrão mais adequadas a cada tipo, de forma a cobrir a gama de pesagem para cada balança [14]. O registo desta verificação é registado no registo de verificação periódica, devendo ser identificadas todas as massas utilizadas.

3.2.1 Pesagem de matérias-primas

A pesagem das MP pode ser realizada em duas salas, sendo que para tal, existem 2 tipos de balanças (uma balança de chão e uma balança de bancada) conforme a quantidade individual a pesar e tendo em conta o que está descrito no MBR (Figura 2) [12].



Figura 2: Sala de pesagens.

No caso de existirem pesagens de substâncias ativas fotossensíveis, encontram-se instaladas na produção luzes amarelas, cujo espectro de radiação luminosa protege da fotodegradação [12].

Para que se realize a pesagem das MP, propriamente ditas, é necessário que previamente se realize o pedido das mesmas ao armazém. Estas são enviadas do armazém numa palete com a Unidade de Depósito (UD) correspondente a utilizar num determinado lote ou lotes do produto a fabricar. No entanto isto às vezes não acontece, dado que algumas já se encontram no stock físico do espaço de armazenamento por serem partilhadas com outros produtos [12].

A utilização do sistema SAP-CIPP permite que os operadores realizem a pesagem da quantidade exata de cada MP, de forma segura e exata, dado que após a inserção do lote correto, apenas têm de seguir a ordem sequencial de pesagem associada [15]. O sistema CIPP compara através de um código de cores a quantidade pesada com a quantidade reservada. Para isso possui um sistema de cores indicativas, conforme é indicado na Tabela I [12].

Tabela I: Codificação através de um sistema de cores para a pesagem.

Cor	Mensagem
Amarelo	Quantidade pesada inferior à de reserva;
Verde claro	Quantidade pesada inferior/superior ao valor alvo, mas dentro do intervalo de tolerância para a reservada;
Verde escuro	Quantidade pesada igual à reservada;
Vermelho	Quantidade pesada superior à de reserva.

De forma a evitar possíveis contaminações cruzadas, apenas pode estar na sala a MP que está a ser pesada no momento [12].

As MP são pesadas sequencialmente, mediante a receita de fabrico inserida no CIPP-SAP. Esta pesagem é efetuada para saco Polietileno (PE), sendo a substância ativa pesada em último lugar, depois de todos os excipientes [12].

Após a pesagem de cada MP, é impressa uma etiqueta que é verificada pelos operadores e colada no saco e no depósito para identificação. Posteriormente, a etiqueta é verificada e o valor pesado presente na etiqueta é colocado no MBR [12]. A identificação da etiqueta contém:

- ✓ O número da ordem de fabrico, número de lote, código e nome o produto a fabricar;
- ✓ Código de material, nome, número de lote e número da MP pesada;
- ✓ Peso líquido, tara e peso bruto;
- ✓ Identificação do número de UD's consumidas na pesagem [12,13].

Paralelamente, é emitida também uma etiqueta com a quantidade atualizada que é colada no recipiente das MP remanescentes antes de serem devolvidas ao armazém.

Após a pesagem das MP é emitido um protocolo de pesagem, que contém todo o detalhe da pesagem realizada. Este protocolo é assinado pelos operadores e verificado pelo supervisor [12].

Após a pesagem da substância ativa, é necessário proceder à troca de Equipamento de Proteção Individual (EPI)[12].

3.2.2 Pesagem de produto intermédio e produto semi-acabado

A pesagem de produto intermédio (pré-mistura e mistura final) e PSA (comprimidos, comprimidos não revestidos e cápsulas) é realizada numa balança de chão. De igual forma ao que acontece na pesagem das MP, estas pesagens também são realizadas em sistema SAP-CIPP.

Este tipo de pesagem, no que concerne à pré-mistura, apenas se realiza quando é necessária a pesagem de fase externa, dado que é necessário ter em consideração perdas que possam ter ocorrido em processos anteriores. Já a pesagem da mistura final é realizada sempre antes da passagem para a compressão ou para o enchimento de cápsulas [12].

No que respeita à pesagem do PSA é a última operação realizada pela fabricação no caso de se tratar de comprimidos, comprimidos revestidos e cápsulas, estando o lote apto para colheita por elementos do departamento amostragem. No entanto, se forem comprimidos não revestidos, esta pesagem permite adaptar as quantidades de suspensão a utilizar no revestimento, consoante o rendimento da compressão [12].

Após a pesagem de cada lote, à semelhança do que acontece na pesagem das MP, é impresso um protocolo de pesagem (ou *weighing protocol*) caso o processo de fabrico esteja concluído [12].

Após a colheita pela amostragem, o lote pode ser enviado para o armazém, para a embalagem ou aguardar a realização da exportação em *bulk*. De referir que as duas últimas opções apenas são possíveis após aprovação pelo LCQ.

3.2.3 Exportação em *bulk*

Este tipo de exportação é realizada num produto que concluiu as etapas de fabrico mas que não sofreu embalamento final [11].

Após amostragem e aprovação condicional pelo LCQ, é possível realizar a exportação. Em sistema SAP, é necessário emitir a folha de preparação de um determinado lote, onde se atribui o número de ordem de venda e a quantidade de comprimidos/cápsulas por barrica. Na preparação da folha, é confirmada a data de início de fabrico e o prazo de validade. A preparação da exportação propriamente dita, é realizada numa sala da fabricação com as devidas condições de manipulação do produto [12].

Este tipo de expedição é realizado recorrendo a um dispositivo de radiofrequência conectado ao SAP, permitindo a preparação, a etiquetagem e o consumo dos materiais de embalagem auxiliares, de forma prática, segura e rastreável. Após este procedimento, o lote é enviado para o armazém, seguindo expedição até ao cliente final [12].

3.2.4 Pesagem manual

Este tipo de pesagem é realizado fora do sistema SAP-CIPP, sendo a sua rastreabilidade acautelada pelo preenchimento dos impressos de pesagem manual criados para o efeito. As situações mais recorrentes para a utilização deste tipo de pesagem são [12]:

- ✓ Pesagem da água Purificada (soluções e suspensões de granulação e suspensões de revestimento);
- ✓ Pesagem/divisão do lote para revestimento;
- ✓ Pesagem e preparação de PSA em *bulk* para exportação;
- ✓ Pesagem de MP.

Após a pesagem de MP, as quantidades utilizadas são retiradas de *stock* no sistema SAP, de forma a acertar o inventário e garantir a rastreabilidade das MP utilizadas [12].

3.3 Granulação a húmido e a seco

Muitos dos produtos, dadas as suas propriedades iniciais, não possuem as características necessárias para se poder recorrer à compressão direta [11]. Assim recorre-se à granulação para melhorar as propriedades de escoamento e aumentar o tamanho das partículas através da formação de grânulos [11].

A granulação pode ser definida como um processo em que existe a agregação de pequenas partículas em partículas com massas superiores, quando húmidas ou com massas inferiores após a secagem. A rápida dispersão dos grânulos criados deve permitir uma maior área de superfície e assim acelerar a dissolução da substância ativa [11].

3.3.1 Granulação a húmido

A granulação por via húmida permite obter grânulos, a partir de uma mistura de pós, com propriedades adequadas para a compressão ou para o enchimento de cápsulas [16].

A Bluepharma dispõe de duas salas com equipamentos de granulação a húmido, que se apresentam bastante diferentes uma vez que uma das salas possui equipamentos mais automatizados do que a outra.

Na linha menos automatizada, a passagem do produto entre equipamentos é manual, sendo este exposto ao meio ambiente (Misturadora/Granuladora - LODIGE MGT 250, Tamisadora/Calibradora - ALEXANDERWERK R300, Secador de leito fluído GLATT WSG 60 e tamisar - FREWITT) [16,17]. Esta tamisadora/granuladora apresenta uma capacidade máxima de 250 L para pós.

A linha de granulação mais automatizada (Figura 3), permite a passagem do produto entre equipamentos através de um circuito fechado dado que se encontram ligados em série. A ligação entre os equipamentos é realizada da seguinte forma misturadora/granuladora GLATT VG600, moinho/granulador cónico GSF 180, leito de ar fluído WS Combo 450 e moinho GS180 [16,17]. A GLATT VG600 possui como capacidade máxima, 600 L de pós.



Figura 3: Sala de granulação a húmido.

A granulação baseia-se em 4 etapas:

- Solução e suspensão de granulação: líquido adicionado aquando do amassamento;
- Amassamento / Granulação: adição do preparado anterior à mistura de pós;
- Secagem: utilização de um secador de leito de ar fluido, para reduzir a humidade presente no produto;
- Calibração / Moagem dos grânulos: obtenção de grânulos com dimensão homogénea [16].

3.3.1.1 Amassamento / Granulação

Este processo permite, de uma forma geral, aumentar o tamanho de partícula, melhorar a uniformidade de teor e conferir adequadas características de libertação do fármaco [16].

Antes da introdução das MP na granuladora, é necessário verificar o peso, o nome da MP, o lote interno e o lote a que se destinam. Após esta conferência, procede-se ao carregamento da misturadora/granuladora e inicia-se o processo de amassamento propriamente dito. Este amassamento é conseguido através do princípio misturadora de alto corte (*high shear mixing granulation*), que permite a mistura de pós e a formação de massa húmida/grânulos através da adição de uma solução/suspensão de granulação sob a ação do agitador Z e *chopper*. Este tem sempre o mesmo objetivo/base, no entanto, mediante o produto em fabrico, existem parâmetros que se vão alterando, como sejam, a velocidade, o tempo de amassamento, a quantidade e o modo de adição da solução/suspensão de granulação e também da água purificada [16]. O fim desta etapa pode ser determinado por diversos fatores, como sejam [16]:

- ✓ Tempo;
- ✓ Quantidade de água / solução/suspensão de granulação;
- ✓ Amperagem (A) ou torque (%);
- ✓ Temperatura.

Após o amassamento, é necessário passar a mistura por um granulador para que ocorra a formação dos grânulos. A mistura é granulada numa rede com dimensões

maiores que o tamanho pretendido no fim do processo. Os grânulos formados são transferidos para o secador de leito de ar fluido [16].

3.3.1.2 *Secagem*

A secagem do granulado decorre num secador de leito de ar fluido à temperatura indicada no MBR do produto em fabrico. Esta fase é dada como finalizada quando o produto apresenta a percentagem de humidade relativa indicada no MBR. Esta medição é efetuada através de Loss On Drying (LOD), sendo retirada uma amostra no início da secagem e ao longo da mesma de forma a controlar o processo [16].

3.3.1.3 *Calibração*

Após terminar a secagem dos grânulos, procede-se à calibração, regulação ou trituração dos grânulos secos, de acordo com o que está descrito no MBR [16].

3.3.2 Granulação a seco

Tal como a granulação a húmido, a granulação a seco tem como objetivo modificar as propriedades farmacotécnicas de uma mistura de pós, diminuindo as dificuldades associadas aos passos de fabrico posteriores, como é o caso da compressão ou do enchimento de cápsulas [18].

Apesar de ter um objetivo semelhante à granulação a húmido, a granulação a seco é utilizada quando as MP não podem ser submetidas ao tipo de granulação mencionado anteriormente, por serem sensíveis à humidade [11].

A obtenção de grânulos é feita com recurso a uma compactadora, sendo a mistura de pós forçada a passar entre dois rolos formando assim uma placa ou fita compacta de pó, que posteriormente é triturada. Após a trituração os grânulos são sujeitos a calibração através de uma rede de determinada abertura [18].

A granulação a seco permite a formação de ligações interpartículas e assim a formação de grânulos, na seguinte ordem [11]:

- Reorganização das partículas: ocorre um rearranjo das partículas quando o pó preenche os espaços intersticiais;

- Deformação das partículas: dá-se quando as forças de compressão aumentam fazendo aumentar os pontos de contato entre as partículas onde a ligação ocorre (deformação plástica);
- Fragmentação das partículas: as partículas ao fraturarem, devido a elevadas forças de compressão permitem a criação de novos locais de superfície e consequentemente novos locais de ligação;
- Ligação das partículas: esta dá-se quando ocorre a deformação plástica e a fragmentação.

Na empresa existem disponíveis dois equipamentos para compactação, a Alexanderwerk WP120N (Figura 4) e a Bohle BRC 25.



Figura 4: Compactadora Alexanderwerk WP120N.

3.4 Mistura

A mistura de pós tem como objetivo obter uma distribuição aleatória das partículas de dois ou mais pós e assim garantir a homogeneidade.

Na Bluepharma existem duas salas de mistura com diferentes capacidades de acoplamento dos contentores. A BOHLE 1000 apenas tem capacidade para misturar contentores cujo volume varie entre os 100 L e os 1200 L. Na BOLHE 2000 (Figura 5) podem ser utilizados os contentores com volume entre os 800 L e os 2000 L [17].



Figura 5: Sala de misturas da BOHLE 2000.

A homogeneização dos pós é conseguida pela criação de correntes de *cross-over*, criadas através da utilização do contentor e das pás de mistura [17].

Mediante o produto em fabrico podemos ter determinados passos neste processo:

- Mistura direta – é realizada a adição de pós em contentores e vai-se promovendo a mistura dos mesmos;
- Homogeneização do granulado – Uma vez que alguns lotes possuem maior peso no total do que aquele que é possível carregar na granulação, os lotes quando necessitam de granulação a húmido são divididos em sub-lotes consoante a capacidade dos equipamentos na granulação. Assim após estar concluído o processo de granulação, alguns produtos têm indicação para se proceder à homogeneização dos granulados para posteriormente serem pesados e ajustar-se a quantidade de fase externa a adicionar;

- Mistura final – Este tipo de mistura é o último passo e serve normalmente para a adição do lubrificante se antes tiver havido homogeneização dos granulados ou para a adição da totalidade da fase externa.

3.5 Compressão

Para a obtenção de comprimidos, é necessário recorrer à compressão da mistura de pós ou de granulados em máquinas de comprimir. [19]

As máquinas de comprimir do tipo rotativo são as mais utilizadas para a produção de comprimidos uma vez que permitem a produção de um maior número de unidades dada a utilização de maior número de punções e matrizes posicionados em torno de uma torre [20].

Na Bluepharma, existem seis máquinas de comprimir do tipo rotativo:

- ✓ Uma KILIAN TX26 com torre tipo EU-D (26 punções), permitindo um rendimento máximo de 250 000 comp/h;
- ✓ Duas KILIAN TX40 com torre tipo EU-B (40 punções), permitindo um rendimento máximo de 250 000 comp/h (Figura 6);
- ✓ Duas KILIAN SYNTHESIS500 – que podem trabalhar com dois tipos de torres (EU-B com 45 punções e EU-D com 30 punções), consoante os produtos. Com punções do tipo EU-D permite um rendimento de aproximadamente 300 000 comp/h (Figura 6);
- ✓ Uma KORSCH XL400MFP – permite a compressão de comprimidos multicamada (*multilayer*) ou monocamada (*single layer*). Permite um rendimento máximo de 340 000 comp/h em modo *single layer* [19].



Figura 6: Sala de compressão KILIAN TX40 E SYNTHESIS 500.

Das seis salas de compressão, cinco permitem alimentação vertical, a qual é realizada a partir de um piso superior, onde se acopla um contentor com a mistura à boca de alimentação. Na outra sala é apenas possível realizar alimentação manual ou através de uma bomba de vácuo instalada recentemente.

A alimentação manual da mistura por um operador é passível de ser utilizada em todas as máquinas de comprimir, no entanto apenas é usada em determinados produtos, mediante características específicas da mistura ou em tamanhos de lotes reduzidos.

Antes de se iniciar a compressão propriamente dita, é necessário recorrer à montagem da máquina e do jogo de punções utilizado no produto a comprimir, e à montagem do despoeirador e do detetor de metais. Além disso é necessário tarar as barricas já com os sacos PE e com dois sacos de sílicas (em produtos sensíveis à humidade), a utilizar no lote [19].

Em seguida são efetuados os ajustes necessários para que se obtenham comprimidos conforme os parâmetros referidos no MBR. Antes de se colocar a máquina em modo de produção, é necessário fazer o teste de rejeição e o teste ao detetor de metais. O teste de rejeição é realizado com uma fita cola, e tem como objetivo verificar se a máquina rejeita os comprimidos que não obedecem aos *settings* inseridos. O teste ao detetor de metais, consiste em verificar, através de 3 padrões de aço inox, ferro e

latão se o detetor está a rejeitar corretamente. Esta verificação é efetuada no início e no fim da compressão [19].

Para se colocar a máquina no modo de produção, é necessário recolher uma amostra de comprimidos correspondente ao número total de punções existente na máquina e realizar um controlo durante o processo (correspondente ao início). Se os comprimidos estiverem de acordo com o MBR, é possível avançar com o processo em modo contínuo. Ao longo do processo, o operador tem de ir recolhendo amostras para a realização do controlo durante o processo, com a frequência determinada no MBR e se necessário ajustar a máquina para que os valores estejam dentro dos limites. Além disso, é também necessário ir trocando as barricas de acordo com a periodicidade pré-determinada [11]. O operador tem também de ir controlando as condições ambientais (temperatura, humidade relativa e diferencial de pressão da sala), e se solicitado no MBR, efetuar o seu registo mediante a periodicidade mencionada.

Após o término da compressão, o lote é pesado e fica a aguardar amostragem. Os comprimidos rejeitados nos ajustes iniciais e durante o processo são pesados e colocados no depósito de resíduos farmacêuticos.

Alguns dos problemas mais associados à compressão são os fenómenos apresentados na tabela II.

Tabela II: Fenómenos mais associados à compressão.

Problema	Causa	Solução
<u>Sticking</u>	-Granulado húmido; -Absorção de humidade durante a compressão; -Punções e matrizes riscados; -Existência de folga entre a matriz e o punção; -Deficiência de lubrificante.	-Avaliar condições de granulação; -Avaliar humidade relativa da sala; -Polimento dos punções ou substituição; -Aplicação de lubrificante nos punções.
<u>Capping</u>	-Excesso de força de compressão; -Retenção de ar no interior da matriz; -Baixa quantidade de aglutinante; -Formato dos punções e matrizes; -Elevada velocidade de compressão.	-Diminuir a força de compressão; -Aumentar a força de pré-compressão; -Rever processo de granulação; -Alteração do formato dos punções e matrizes; -Diminuir velocidade de compressão.
<u>Cracking</u> ou <u>chipping</u>	-Elevada velocidade de compressão; -Vibração do desempoeirador; -Posicionamento do desviador; -Altura de ejeção; -Baixa dureza dos comprimidos.	-Diminuir velocidade de compressão; -Diminuir vibração do desempoeirador; -Ajustar posicionamento do desviador; -Ajustar altura de ejeção dos comprimidos; -Aumentar força de compressão.



3.6 Revestimento

Alguns comprimidos, após o processo de compressão são sujeitos ao processo de revestimento que pode ser de carácter estético ou funcional. Assim, este tem como objetivo geral, modificar o aspeto, as propriedades organoléticas ou proteger a substância ativa/produto [21].

A preparação da solução/suspensão e a quantidade de água são ajustadas consoante as perdas obtidas em processos anteriores, de forma a manter a concentração.

Para este processo, estão disponíveis na empresa duas máquinas de revestimento (Figura 7):

- ✓ Uma GLATT GC SMART 350 – permite o revestimento de lotes até 350 L. Esta capacidade permite a utilização de aproximadamente 200 Kg de comprimidos em cada parte.
- ✓ Uma GLATT GCC 250 – permite o revestimento de lotes até 250 L. Tem capacidade para o revestimento de lotes de menores dimensões (20 Kg) até lotes maiores (150 Kg).



Figura 7: Sala de revestimento da GLATT GCC250 e da GLATT GC Smart 350.

O revestimento em si, divide-se em 3 partes:

- Carregamento / Aquecimento – fase em que os comprimidos são carregados no tambor e ficam em aquecimento até à fase seguinte [21].

- Aspersão – nesta fase, normalmente a fase mais longa do processo, a solução/suspensão é aspergida sobre os comprimidos. Ao longo deste processo são definidos de acordo com o MBR valores de set-point para os diferentes parâmetros a seguir: débito, rotação do tambor, temperatura do ar entrada, temperatura do produto, entre outros. A rotação do tambor, mas também a posição das pistolas, permitem uma homogeneização da cor findo o processo. Ao longo do processo, pode ser necessário alterar o débito de aspersão mediante a uniformidade de revestimento e a secagem dos comprimidos. Ao longo da fase de aspersão vai-se realizando o controlo da massa de 10/20 comprimidos até se obter a massa pretendida, momento a partir do qual se passa para o próximo passo [21].
- Secagem / Descarga – os comprimidos após processo de aspersão são mantidos dentro do tambor até que a sua temperatura atinga os 25 °C. Quando esta temperatura é atingida, dá-se a descarga dos comprimidos para o número de barricas apropriadas consoante o tamanho do lote em fabrico [21].

Alguns dos fenómenos mais observados durante e até mesmo após o processo de revestimento são descritos na Tabela III.

Tabela III: Fenómenos mais comuns durante e após o revestimento.

Problema	Causa	Solução	
<u>Superfície irregular</u> <u>ou Orange Peel</u> <u>Roughness</u> [22]	-Ângulo de aspersão errado; -Viscosidade/quantidade de sólido muito elevada; -Núcleos com friabilidade elevada.	-Diminuir a quantidade de carga; -Diminuir a viscosidade da suspensão; -Reduzir velocidade de rotação do tambor.	
<u>Overwetting/Picking</u> [22]	-Aquecimento excessivo dos comprimidos; - Débito de aspersão muito elevado; -Sobreposição das áreas de aspersão.	-Diminuir o débito de aspersão; -Aumentar a temperatura do ar de entrada; -Verificar o alinhamento das pistolas de aspersão.	
<u>Chipping/Erosão</u> [22]	-Dureza baixa/friabilidade elevada; -Forma dos comprimidos; -Velocidade de rotação do tambor elevada; -Débito de aspersão reduzido.	-Diminuir velocidade de rotação do tambor; - Aumentar o débito.	
<u>Twinning</u> [22]	-Forma dos comprimidos (planos); -Débito de aspersão elevado e baixa velocidade de rotação do tambor.	-Alterar o formato dos punções; -Diminuir débito de aspersão e aumentar a velocidade de rotação do tambor.	
<u>Bridging da Sinalética</u> [22]	-Débito em spray e temperatura de ar de entrada elevada; -Desgaste dos punções; Viscosidade muito elevada.	- Diminuir débito de aspersão; -Diminuir a viscosidade.	
<u>Scuffing</u> [22]	-Elevada quantidade de dióxido de titânio; -Interação entre o tambor e o revestimento.	- Reduzir a quantidade de dióxido de titânio na suspensão; -Revestir o tambor antes da utilização.	

3.7 Enchimento de cápsulas

No processo de enchimento de cápsulas, as cápsulas duras são as mais utilizadas. Estas são feitas à base de gelatina sendo depois o seu enchimento realizado com partículas sólidas [20].

Na Bluepharma existem 3 encapsuladoras:

- ✓ Uma ZANASI 40E – com um rendimento máximo de aproximadamente 40 000 cápsulas/hora;
- ✓ Uma ZANASI PLUS 85E – com um rendimento máximo de 85 000 cápsulas/hora (Figura 8);
- ✓ Uma BOSCH GKF 2500 – com um rendimento máximo de 150 000 cápsulas/hora [23] (Figura 8).



Figura 8: Sala de enchimento de cápsulas ZANASI PLUS 85E E BOSCH GKF 2500.

Em semelhança com as máquinas de comprimir, a alimentação pode ser manual ou vertical. Neste processo, também é utilizado um detetor de metais, mas este encontra-se associado a um sistema de rejeição de cápsulas vazias.

No controlo durante o processo, é feita uma carta de controlo, para se registar as massas obtidas. Esta carta de controlo é realizada com base na soma da massa média de 100 cápsulas vazias com a massa teórica individual da mistura em cada cápsula. Esta escala apresenta como limites máximo $\pm 6\%$, sendo que sempre que este valor for obtido, é necessário parar a máquina e reajustar. Além da pesagem das cápsulas para controlo, é necessário realizar a inspeção visual para verificar se as cápsulas estão corretamente fechadas, de forma a não libertarem o seu conteúdo [23].

3.8 Controlo durante o processo

Ao longo dos processos de compressão, de revestimento e de enchimento de cápsulas são realizados *In-Process-Control* (IPC) que permitem manter um controlo eficaz do processo. Este tem como objetivo assegurar que o processo de produção está conforme os intervalos descritos no MBR, nos diversos parâmetros. Para cada processo de fabrico, existem parâmetros específicos a considerar, como se pode analisar na Tabela IV.

Tabela IV: Parâmetros de controlo durante o processo dos diferentes processos de fabrico.

Comprimidos	Comprimidos Revestidos	Enchimento de cápsulas
Massa de 10/20 comprimidos	Massa de 10/20 comprimidos	Massa de 10 cápsulas
Controlo ótico	Controlo ótico	Controlo ótico
Desagregação	Desagregação	Desagregação
Uniformidade de massa	Uniformidade de massa	Uniformidade de massa
Espessura	Espessura	
Comprimento/diâmetro	Comprimento/diâmetro	
Dureza	Dureza	
Friabilidade		

Em seguida, são apresentados os principais objetivos de utilização para cada parâmetro utilizado no controle do processo:

- **Massa 10/20 comprimidos/cápsulas** – Através do controle da massa na frequência determinada pelo MBR é possível descrever a estabilidade da massa ao longo dos vários processos pelo seu registo numa carta de controle [24];
- **Controle ótico** – permite controlar o processo de modo a assegurar que o produto está conforme as especificações em termos de cor, forma, sinalética (se aplicável) e dimensões [25];
- **Desagregação** - tempo que um comprimido/cápsula demora a desagregar de forma a libertar a substância ativa [26];
- **Uniformidade de massa** – permite assegurar a quantidade de substância ativa e de excipientes presentes (Figura 9) [24];
- **Espessura** – está relacionada com outros parâmetros avaliados, uma vez que está dependente da dimensão, da massa de mistura a comprimir e das condições de compressão aplicadas (força compressão, dureza) (Figura 9) [27];
- **Comprimento/Diâmetro** – está diretamente relacionado com o tamanho dos punções e matrizes utilizados na compressão (Figura 9) [28];
- **Dureza** – permite avaliar a resistência mecânica dos comprimidos através da medição da força necessária para a sua fratura (Figura 9) [29];
- **Friabilidade** - permite avaliar a resistência mecânica dos comprimidos através da capacidade de resistir à perda de massa por choques entre os comprimidos e as paredes da embalagem [30].



Figura 9: Aparelho Multicheck para medição de diversos parâmetros, como Uniformidade de massa, espessura, comprimento/diâmetro e dureza.

3.9 Documentação

No sistema documental utilizado na empresa, *Ennov doc*, os documentos são criados, revistos e distribuídos com cuidado, antes da sua entrada em utilização, devendo cumprir com as especificações inscritas no documento técnico comum [31].

Foi na revisão de documentação após o fabrico que o estágio teve a sua maior incidência. Tudo o que é feito durante o processo de fabrico deve estar espelhado no MBR de forma a que os dados sejam íntegros. Para isso, qualquer colaborador deve reger-se por uma máxima designada por ALCOA Plus em que os dados devem ser:

A - Atribuíveis

L - Legíveis

C - Contemporâneos

O - Originais

A - Exatos

PLUS - Completos, consistentes, permanentes e disponíveis.

Todos os documentos gerados durante o fabrico são anexados ao MBR. Estes documentos incluem os protocolos de pesagem em SAP, protocolos de pesagem manual, relatórios de tempo de mistura, gráficos da granulação húmida e de revestimento, resultados de IPC e etiquetas de limpeza.

Após o fabrico, os documentos são revistos pelo responsável da fabricação ou seu delegado. Se da revisão se detetarem desvios, estes devem de ser documentados e justificados no sistema próprio para a criação de desvios (*ennov process*). Depois do certificado estar fechado e os cálculos completos, é feita a digitalização do certificado e dos resultados para a rede, um dos requisitos necessário para o LCQ aprovar o lote. Posteriormente, o MBR é revisto pela garantia da qualidade/Direção técnica, o que permite a libertação do produto e o envio da documentação associada ao mesmo para o cliente. Posteriormente, a documentação é arquivada.

4 Conclusão

Após a conclusão do estágio em Indústria farmacêutica, que decorreu na Bluepharma S.A., pode concluir-se que a experiência foi muito positiva e que todos os objetivos propostos foram atingidos com sucesso. Este estágio permitiu, não só aprofundar os conhecimentos teóricos adquiridos no mestrado em Tecnologia Farmacêutica, bem como uma aprendizagem mais prática e real daquilo que é o trabalho realizado no setor da fabricação.

É de salientar que toda a equipa contribuiu para a minha integração, sendo que senti sempre um grande apoio, a meu ver, fundamental para uma melhor aprendizagem. Ao longo do estágio, todas as atividades que realizei foram previamente explicadas antes da sua execução.

Na Bluepharma, os colaboradores possuem um plano de integração com formações base para o trabalho a desenvolver. Considero que estas formações foram bastante pertinentes uma vez que permitiram uma familiarização com a linguagem utilizada e com as GMP. Além das formações do plano de integração tive ainda oportunidade de assistir a outras formações, o que tornou o estágio ainda mais enriquecedor.

Durante o estágio tive oportunidade de assistir a uma das várias auditorias realizadas ao setor. Neste tipo de auditorias, é feito o percurso do fabrico e vão sendo colocadas questões pelo auditor.

Por fim, considero que o estágio foi muito enriquecedor, na medida em que proporcionou conhecer a forma de trabalhar na área do fabrico numa indústria farmacêutica.

5 Referências bibliográficas

1. Bluepharma. Grupo Bluepharma [Internet]. [cited 2020 Jun 20]. Available from: <https://www.bluepharma.pt/about-bluepharmagroup.php>
2. Bluepharma. Quem Somos [Internet]. [cited 2020 Jun 20]. Available from: <https://www.bluepharma.pt/about-us.php>
3. Bluepharma. Cultura de Qualidade [Internet]. [cited 2020 Jun 20]. Available from: <https://www.bluepharma.pt/about-quality.php>
4. Anderson N, Banker G. Comprimidos. In: Teoria e Prática na Indústria Farmacêutica. Fundação Calouste Gulbenkian; 2001.
5. Swarbrick J. Tablet Testing. In: Swarbrick J, editor. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology [Internet]. Third Edit. CRC Press; 2013. p. 285–94. Available from: <https://books.google.com/books?id=d2KQA4OGRfYC&pgis=1>
6. Niazi SK. Tablets. In: Handbook of Pharmaceutical Manufacturing Formulations - Compressed Solid Products. Second Edi. Volume I; 2016. p. 73–4.
7. Tablets. In: British Pharmacopoeia. 2018.
8. Infarmed. Formas Farmacêuticas. In: Farmacopeia Portuguesa 90. 2008. p. 875-8.
9. Parker K, Blumenthal D, Bruton L, Buxton I. Protein synthesis inhibitors and miscellaneous. In: Goodman&Gilman: Manual of Pharmacology and Therapeutics. 1992.
10. Seitz JA, Mehta SP, Yeager JL. Revestimento de comprimidos. In Teoria e Prática na Indústria Farmacêutica. Fundação Calouste Gulbenkian; 2011. P. 599-649.
11. Parikh DM. Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology. informa healthcare; 2010.
12. Bluepharma. SOP- Procedimento de pesagens na fabricação. Documento interno não publicado; 2012.
13. Bluepharma. SOP - Gestão documental e logística na Fabricação. Documento interno não publicado; 2012.
14. EU GMP. Chapter 3: Premises and equipment. Telephone [Internet]. 2014;(May 2015):32–2. Available from: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/chapter_3.pdf

15. Bluepharma. Fabrico - Atividade Industrial [Internet]. [cited 2020 May 20]. Available from: <https://www.bluepharma.pt/manufacturing/production.php>
16. Bluepharma. SOP - Granulação húmida. Documento interno não publicado; 2014.
17. Bluepharma. Mistura/granulação [Internet]. [cited 1BC Jun 27]. Available from: <https://www.bluepharma.pt/manufacturing/production.php>
18. BLuepharma. SOP - Granulação Seca. Documento interno não publicado; 2012.
19. Bluepharma. SOP- compressão. Documento interno não publicado; 2012.
20. N Anthony Armstrong, Watt PR. Instrumented tablet presses - Rotary tablet press. In: Tablet and Capsule Machine Instrumentation. Pharmaceutical Press; 2008.
21. Bluepharma. SOP - Revestimento de Comprimidos. Documento interno não publicado; 2012.
22. Metz J. Troubleshooting Guide - Filmcoating [Internet]. Vol. 89, Wood & wood products. 1984 [cited 2020 Oct 28]. p. 28. Available from: <https://www.biogrand.com/top10-troubleshooting/?lang=en#toggle-id-3>
23. Bluepharma. Enchimento de cápsulas [Internet]. [cited 2020 Aug 2]. Available from: <https://www.bluepharma.pt/manufacturing/productionencapsulation.php>
24. Bluepharma. SOP - Peso dos comprimidos. Documento interno não publicado; 2012.
25. Bluepharma. SOP - Controlo ótico. Documento interno não publicado; 2009.
26. Bluepharma. SOP - Desagregação. Documento interno não publicado; 2012.
27. BLuepharma. SOP - Espessura de comprimidos. Documento interno não publicado; 2012.
28. Bluepharma. SOP - Diâmetro/comprimentos dos comprimidos. Documento interno não publicado; 20012.
29. Bluepharma. SOP - Dureza. Documento interno não publicado; 2009.
30. Bluepharma. SOP - Friabilidade. Documento interno não publicado; 2009.
31. European Commission. The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. Eur Comm J. 2010;4(June):1–9.