

MESTRADO EM CONTROLO DE QUALIDADE
ÁREA DE ESPECIALIZAÇÃO EM FÁRMACOS E PLANTAS MEDICINAIS

ESTUDOS DE ESTABILIDADE DE FORMAS FARMACÊUTICAS SÓLIDAS

Rafaela Faria Malta

M

2021



Estudos de Estabilidade de Formas Farmacêuticas Sólidas

Estágio do 2º ciclo de estudos conducentes ao Grau de
Mestre em Controlo de Qualidade

Trabalho realizado por:

Rafaela Faria Malta

Sob a orientação de:

Dr^a Andreia Alegre

e

Professora Doutora Helena Amaral

Setembro de 2021

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

The last step before completing the Master's Degree in Quality Control in the Faculty of Pharmacy, University of Porto, is the Dissertation, Project or, Internship. My internship took place in the quality control laboratory of Generis Farmacêutica S.A., in the stability team, and lasted for six months.

This report describes the different types and frequency of stability studies and the tests performed therein for solid pharmaceutical forms. In addition, a critical balance of the curricular internship is made, in the form of a SWOT analysis, where the factors that influenced my experience are discussed critically and objectively.

Keywords: Internship; Pharmaceutical Industry; Quality Control; Stability; Solid Dosage Forms.

Resumo

A última etapa antes da conclusão do Mestrado em Controlo de Qualidade da Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto é a Dissertação, Projeto ou, Estágio. O meu estágio curricular foi realizado no laboratório de controlo da qualidade da Generis Farmacêutica S.A., na equipa das estabilidades, e teve uma duração de seis meses.

Neste relatório estão descritos os diferentes tipos e frequência dos estudos de estabilidade e os ensaios aí efetuados para as formas farmacêuticas sólidas. Além disso, é feito um balanço crítico do estágio curricular, em forma de análise SWOT, onde são discutidos de forma crítica e objetiva os fatores que influenciaram a minha experiência.

Palavras-chave: Estágio; Indústria Farmacêutica; Controlo de Qualidade; Estabilidade; Formas Farmacêuticas Sólidas.

Índice

| | |
|--|----|
| 1. Introdução | 1 |
| 1.1. Controlo da Qualidade de Medicamentos..... | 1 |
| 1.2. Generis®..... | 3 |
| 1.2.1. Caracterização da Empresa..... | 3 |
| 2. Estudos de estabilidade | 5 |
| 2.1. Tipos e frequência dos estudos de estabilidade..... | 6 |
| 2.1.1. Estudo ICH..... | 6 |
| 2.1.2. Estudo em tempo real ou <i>on-going</i> | 7 |
| 2.1.3. Estudo de estabilidade de produto a granel..... | 8 |
| 2.1.4. Estabilidade em uso..... | 8 |
| 2.2. Entrada de produtos nas câmaras de estabilidade e condições de armazenamento..... | 8 |
| 2.2.1. Produtos a armazenar a temperatura ambiente..... | 9 |
| 2.2.2. Produtos a armazenar no frigorífico..... | 10 |
| 2.2.3. Produtos a armazenar no congelador..... | 10 |
| 2.2.4. Testes em condições extremas..... | 10 |
| 2.3. Retirada de produtos das câmaras de estabilidade..... | 11 |
| 2.4. Ensaio e especificações..... | 11 |
| 2.4.1. Doseamento do API..... | 12 |
| 2.4.2. Determinação de impurezas..... | 15 |
| 2.4.3. Dissolução..... | 15 |
| 2.4.4. Desagregação..... | 16 |
| 2.4.5. Resistência à rutura..... | 17 |
| 2.4.6. Teor em água..... | 17 |
| 2.5. Resultados fora de tendência e fora de especificação..... | 17 |
| 2.6. Documentação..... | 18 |
| 2.6.1. Protocolo do ensaio de estabilidade..... | 18 |

| | |
|---|-----------|
| 2.6.2. Relatório do ensaio de estabilidade | 18 |
| 3. Balanço crítico do Estágio – Análise SWOT | 19 |
| 3.1. Forças..... | 19 |
| 3.2. Fraquezas..... | 20 |
| 3.3. Oportunidades | 21 |
| 3.4. Ameaças..... | 23 |
| 4. Considerações finais..... | 23 |
| 5. Referências | 24 |

Lista de figuras

| | |
|--|---|
| Figura 1 – Áreas terapêuticas onde são utilizados os medicamentos da Generis® no mercado ambulatorio (A) e no mercado hospitalar (B). | 4 |
|--|---|

Lista de Tabelas

| | |
|--|----|
| Tabela 1 – Duração dos ensaios de estabilidade. Esta é dependente do produto, do protocolo teste, dos requisitos do cliente. Nesta tabela é apresentado um caso geral. | 6 |
| Tabela 2 – Condições dos estudos de estabilidade nas zonas climáticas I e II. | 9 |
| Tabela 3 – Condições dos estudos de estabilidade nas zonas climáticas III e IV. | 9 |
| Tabela 4 – Condições dos estudos de estabilidade para produtos armazenados no frigorífico. | 10 |
| Tabela 5 – Condições dos estudos de estabilidade para produtos armazenados no congelador. | 10 |

Lista de abreviaturas

AIM – Autorização de Introdução no Mercado

API – *Active pharmaceutical ingredient*

BPF – Boas práticas de fabrico

CE – Comunidade Europeia

CEP – Certificado de Conformidade com a Monografia da Farmacopeia Europeia

CoA – Certificado de Análise

CQ – Controlo de qualidade

CTD – Documento Técnico Comum

DAD – matriz de díodos

GMP – *Good Manufacturing Practice*

HPLC – Cromatografia líquida de alta resolução

IA – Instrução de análise

ICH – *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use*

IPC – Controlo em processo

OOT – Fora de tendência

OOS – Fora de especificação

RSD – Desvio padrão relativo

SWOT – *Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*

UPLC – Cromatografia líquida de ultra resolução

UV-Vis – Espectrofotometria de ultravioleta/visível

1. Introdução

O mercado de trabalho exige, cada vez mais, profissionais qualificados e experientes para desempenhar as suas atividades. Porém, para quem está prestes a terminar um ciclo de estudos, e, por isso, não possui experiência de trabalho, os estágios curriculares são extremamente importantes para a sua inserção no mercado de trabalho.

A última etapa antes da conclusão do Mestrado em Controlo de Qualidade da Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto é a Dissertação, Projeto ou, Estágio. O meu estágio decorreu na Generis Farmacêutica S.A., no laboratório de controlo da qualidade (na equipa das estabilidades), e teve uma duração de seis meses. Durante o meu período de estágio fui orientada pela Dr^a Andreia Alegre, supervisora da equipa das estabilidades.

O presente relatório pretende apresentar os diferentes tipos e frequência dos estudos de estabilidade e os ensaios aí efetuados, no caso das formas farmacêuticas sólidas. No final, será feito um balanço crítico do estágio curricular, em forma de análise SWOT, onde serão discutidos de forma crítica e objetiva os fatores que influenciaram a minha experiência.

1.1. Controlo da Qualidade de Medicamentos

A indústria farmacêutica dos Estados membros da Comunidade Europeia (CE) é caracterizada por apresentar elevados padrões de qualidade no que diz respeito ao desenvolvimento, fabrico e controlo de medicamentos. O sistema de Autorização de Introdução no Mercado (AIM) assegura que todos os medicamentos são analisados por uma autoridade competente, com o objetivo de garantir a conformidade com os requisitos de segurança, qualidade e eficácia em vigor. O sistema de autorização de fabrico garante que todos os produtos autorizados são fabricados apenas por entidades titulares da respetiva autorização, cuja atividade é inspecionada regularmente pelas autoridades competentes. Todos os fabricantes de medicamentos localizados na CE devem ser titulares de uma autorização de fabrico, quer estes se destinem à venda na CE quer à exportação [1].

Os titulares da autorização de fabrico devem produzir os medicamentos de forma a assegurar que estes são adequados para o fim que lhes é destinado, que cumpram os requisitos da AIM e que estes não coloquem os utentes em risco devido a uma segurança, qualidade e eficácia duvidosas. Para atingir este objetivo de qualidade, é importante ter implementado um sistema credível de garantia de qualidade que inclua as boas práticas de fabrico (BPF). Estes princípios e diretrizes foram elaborados pela Comissão das Comunidades Europeias através da Diretiva n.º 91/356/CEE, de 13 de Junho. O documento

foi transposto para o direito interno português através da Portaria n.º 42/92, de 23 de Janeiro [1].

A garantia de qualidade é um conjunto de ações estruturadas que assegura que os medicamentos têm a qualidade exigida para a sua utilização pretendida. As BPF são a parte da garantia da qualidade que garante que os medicamentos são produzidos e controlados de acordo com normas de qualidade apropriadas à utilização prevista e conforme previsto na AIM. Desta forma, as BPF abrangem não só a produção, mas também o controlo de qualidade [1].

O controlo da qualidade (CQ) é, então, a parte das BPF que trata da amostragem, especificações e ensaios. Também é responsável pela organização, documentação e procedimentos que garantem que nenhum dos materiais usados no fabrico e que nenhum dos medicamentos aprovados para venda ou distribuição sejam dispensados, até que a sua qualidade seja considerada satisfatória [1].

No CQ são analisados o material de embalagem, as matérias-primas, o produto intermédio, o produto a granel e o produto acabado (incluindo estudos de estabilidade).

O material de embalagem inclui alumínio, folhetos informativos, PVC e cartonagens. São feitos ensaios visuais para verificar que cumpre com os parâmetros aprovados e são feitos, ainda, ensaios de gramagem.

As matérias-primas são compradas a fornecedores qualificados ou a fabricantes e vêm acompanhadas de um certificado analítico que assegura a conformidade com as especificações propostas. As especificações descrevem, detalhadamente, as exigências a que os produtos ou materiais a utilizar durante o fabrico devem obedecer e servem de base para a avaliação da qualidade. Após a receção das matérias-primas no armazém e verificada a integridade da embalagem e a correspondência entre a nota de entrega e o rótulo, é feita a amostragem e é enviada a amostra para o laboratório de CQ, onde são feitas novas análises que permitem aceitar ou rejeitar a matéria-prima. As análises das matérias-primas são feitas, a maior parte das vezes, utilizando a Farmacopeia Europeia como base. Existem Certificados de Conformidade com a Monografia da Farmacopeia Europeia (CEPs) que definem alguns ensaios extra. No fim da análise é emitido um Certificado de Análise (CoA) onde são reportados os resultados. Só as matérias-primas aprovadas pelo departamento de CQ podem ser utilizadas no fabrico.

Ao longo do processo de fabrico do medicamento, vão sendo recolhidas e analisadas amostras de acordo com o estipulado na instrução de fabrico (controlo em processo, IPC). No final do fabrico, é analisado o produto a granel e, caso esteja dentro das especificações, o mesmo segue para a embalagem. Os limites das especificações do produto acabado são definidos aquando do pedido de AIM, no módulo 3.2.P.5 do Documento Técnico Comum

(CTD). Tendo em conta as especificações aprovadas, são elaboradas instruções de análise (IA) onde são descritos os procedimentos analíticos a realizar e os limites de aceitação. Depois do produto acabado ser avaliado, à semelhança do que acontece com as matérias-primas, é emitido um CoA. Mais tarde, é emitido o certificado de conformidade do lote, o qual inclui a verificação do processo global, incluindo o fabrico e embalagem. Aquando do produto acabado, pode ser necessário a recolha de amostras para serem monitorizadas em estabilidade. Nesta fase são colocadas amostras em câmaras climáticas, mediante o definido no dossier AIM do produto.

1.2. Generis®

1.2.1. Caracterização da Empresa

A Generis Farmacêutica S.A. surgiu em 2002 e é um Laboratório Farmacêutico Português responsável por desenvolver, produzir e comercializar medicamentos genéricos (apenas formas sólidas – comprimidos, cápsulas, pós e granulados).

Em 2007, tornou-se na empresa detentora do maior portefólio de genéricos em Portugal e, em 2011, atingiu a liderança do mercado português de genéricos. A liderança absoluta do mercado farmacêutico português foi atingida em 2014, tornando-se a empresa com mais unidades vendidas [2].

Em 2017, a empresa foi adquirida pelo Grupo Aurobindo (farmacêutica indiana), o qual detém 26 fábricas em diversos países e exporta para mais de 150 países [3].

Atividade comercial

O portefólio da Generis® abrange cerca de 85% das áreas terapêuticas e está dividido por quatro marcas (Generis®, Aurovitas®, Aurobindo e Labesfal Genéricos). O sistema nervoso e o sistema cardiovascular são as áreas mais relevantes no mercado ambulatorio (Figura 1A). Em meio hospitalar, são utilizados com mais frequência anti-infecciosos para uso sistémico e agentes neoplásicos e imunomoduladores (Figura 1B). A Generis® é um dos principais parceiros dos hospitais em Portugal [4,5].

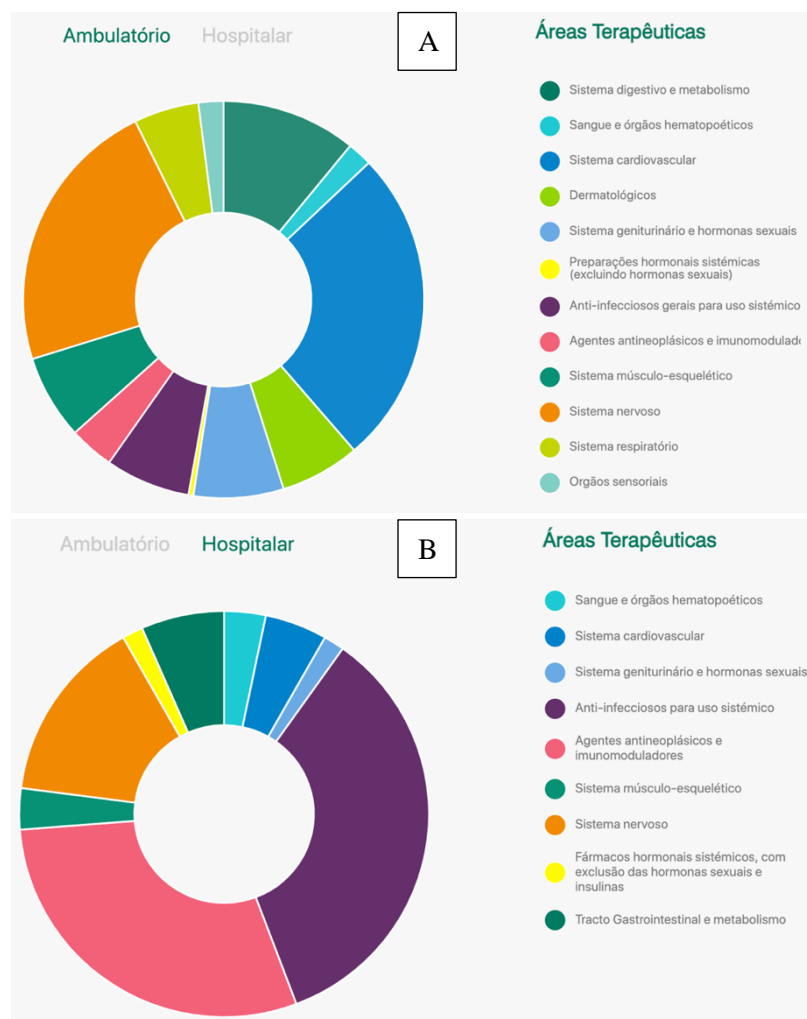


Figura 1 – Áreas terapêuticas onde são utilizados os medicamentos da Generis® no mercado ambulatório (A) e no mercado hospitalar (B). [5]

Atividade industrial

A unidade fabril da empresa localiza-se na Venda Nova (Amadora) e está em funcionamento desde 2006. Tem capacidade para produzir anualmente 30 milhões de embalagens, o que equivale a 1,2 mil milhões de unidades (comprimidos, cápsulas ou saquetas). Esta unidade fabril tem cerca de 8 mil metros quadrados de área útil, repartidos entre produção, área de análise, escritórios e zonas de armazenamento. Neste momento, fabrica mais de 800 referências de produto acabado, sendo o destino principal o mercado nacional. Mensalmente são libertados mais de 150 lotes e saem destas instalações cerca de 750 paletes de produto acabado [6].

Exportação

A Generis exporta medicamentos genéricos para outros países europeus, como Alemanha, França, Espanha, entre outros. Além disso, está presente de uma forma regular e sustentada noutros países de língua portuguesa como Angola, Cabo Verde, Moçambique e Macau e tem, também, marcado presença no Médio Oriente, nomeadamente na Líbia, Iraque e Líbano [7].

Laboratório de CQ

O laboratório de CQ da Generis® está dividido nas seguintes equipas:

- Amostragem;
- Fluxo de amostras;
- Matérias-primas;
- Produto a granel;
- Novos produtos e *batch release*;
- Estabilidades;
- Microbiologia.

2. Estudos de estabilidade

Os estudos de estabilidade dos produtos farmacêuticos permitem perceber de que forma a qualidade do produto se mantém ao longo do tempo, sob a influência de diferentes condições ambientais, tais como a temperatura e a humidade. Desta forma, é possível estabelecer prazos de validade e determinar as condições de armazenamento adequadas. Para o armazenamento dos produtos durante os ensaios de estabilidade são necessárias câmaras climáticas com condições de temperatura e humidade controladas e monitorização contínua. [8,9]

Durante o estudo de estabilidade é possível observar, durante determinado tempo e nas condições estabelecidas, se o produto mantém a sua integridade química, física e microbiológica.

Os requisitos regulamentares aplicáveis à realização destes estudos nos países da CE estão definidos em dois grupos de documentos: *Eudralex -Volume 4 - Good Manufacturing Practice (GMP) guidelines* e *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) Guidelines Q1A a Q1F*. [9-11]

2.1. Tipos e frequência dos estudos de estabilidade

2.1.1. Estudo ICH

Os estudos de estabilidade ICH devem ser sempre efetuados nas seguintes situações [9]:

- Quando se pretende introduzir o fabrico de um novo produto (nova AIM);
- Quando se pretende alterar a formulação de um medicamento, seja substância ativa ou *Active Pharmaceutical Ingredient* (API) ou determinados excipientes;
- Quando se altera o material de embalagem primário;
- Quando há alterações significativas no método de fabrico do produto;
- Quando se altera o local de fabrico;
- Quando se altera o fabricante ou o local de fabrico do API;
- Quando se alteram as condições de armazenamento do produto;
- Quando se pretende aumentar a validade.

Estudo a longo prazo

Os ensaios a longo prazo permitem determinar o prazo de validade de um produto e as suas condições de armazenamento adequadas [9].

A frequência de testes deve ser suficiente para estabelecer o perfil de estabilidade da substância ativa. Durante o primeiro ano é trimestral, durante o segundo ano é semestral e nos anos seguintes é anual até ao termo da validade (Tabela 1) [9, 12]

Tabela 1 – Duração dos ensaios de estabilidade. Esta é dependente do produto, do protocolo teste, dos requisitos do cliente. Nesta tabela é apresentado um caso geral.

| Estudo | T0 | T3 | T6 | T9 | T12 | T15* | T18 | T24 | T30 | T36 | T48 | T60 |
|------------------|----|----|----|-----|-----|------|-----|-----|-----|---------------------------------|-----|-----|
| Longo prazo | x | x | x | x | x | x** | x | x | x** | x (anual até termo de validade) | | |
| Intermédio | x | x | x | x | x | | | | | | | |
| Acelerado | x | x | x | | | | | | | | | |
| <i>On-going</i> | x | | | | x | x** | x** | x | x** | x (anual até termo de validade) | | |
| Produto a granel | x | x | x | (x) | (x) | | | | | | | |

* poderá ser necessário testar várias condições de estabilidade em simultâneo, caso o produto seja distribuído para mercados em diferentes zonas climáticas

** se a validade aprovada for de 15, 18, ou 30 meses, estes tempos também deverão ser analisados

Estudo em condições aceleradas

Os ensaios em condições aceleradas aumentam a velocidade de degradação química e física do produto, recorrendo a condições extremas de temperatura e humidade. Estes ensaios fornecem informação sobre as vias de degradação dos produtos e possíveis produtos de decomposição. Os dados obtidos podem ser usados para avaliar o efeito de desvios de curta duração às condições de armazenagem, como as que podem ocorrer durante o transporte do produto [9].

Devem ser efetuadas análises no mínimo em 3 pontos durante um período de 6 meses, incluindo o tempo inicial e final; por exemplo aos 0, 3 e 6 meses (Tabela 1) [12].

Estudo em condições intermédias

Por norma, o estudo em condições intermédias é efetuado se os resultados do estudo acelerado não estiverem conforme as especificações e em casos que seja requerido pelo cliente/AIM [9].

Utilizam-se no mínimo 5 pontos, num estudo de 12 meses, incluindo o tempo inicial e o tempo final; por exemplo, aos 0, 3, 6, 9 e 12 meses (Tabela 1) [12].

2.1.2. Estudo em tempo real ou *on-going*

Após a entrada do produto no mercado, a estabilidade do produto deve ser monitorizada de acordo com um programa contínuo e apropriado que permita a deteção de qualquer problema de estabilidade (ex.: alterações ao nível de impurezas ou perfis de dissolução) associado à formulação. No caso de produtos distribuídos para vários mercados, poderão existir várias condições a serem testadas em simultâneo [9].

O objetivo do estudo de estabilidade em tempo real consiste em monitorizar o comportamento do produto durante o seu prazo de validade, permitindo deste modo provar que o produto se mantém de acordo com as especificações desde que acondicionado segundo as recomendações indicadas.

O estudo de estabilidade em tempo real de medicamentos embalados deverá ter a duração do prazo de validade aprovado do produto (Tabela 1) e deverá ser efetuado nas condições que reflitam as diferentes zonas climáticas onde o produto está a ser comercializado. No

caso de diferentes prazos de validade aprovados para diferentes clientes, o estudo deverá cobrir os distintos prazos de validade [9, 12].

A quantidade de lotes e a frequência dos estudos deve fornecer informação suficiente para revelar a tendência das análises. Normalmente, o estudo de estabilidade em tempo real é realizado a pelo menos um lote por ano do produto produzido [9].

Em determinadas situações, é necessário incluir lotes adicionais no estudo de estabilidade em tempo real, como por exemplo, sempre que ocorram alterações significativas no processo de fabrico ou de embalagem.

Deve ser elaborado um resumo de todos os dados obtidos, incluindo conclusões internas do estudo, para ser revisto periodicamente.

2.1.3. Estudo de estabilidade de produto a granel

Este tipo de estudo aplica-se ao produto a granel e tem como objetivo avaliar a validade do produto a granel e garantir que o mesmo pode aguardar um determinado tempo entre o fabrico e embalagem, se armazenado em condições controladas de humidade e temperatura [9].

O estudo do produto a granel é realizado preferencialmente ao primeiro lote de validação, até pelo menos 6 meses (preferencialmente 12 meses) (Tabela 1) [9, 12].

Neste caso, as especificações a considerar são as de libertação [9].

2.1.4. Estabilidade em uso

É recomendado fazer estudos de estabilidade em uso nos casos de medicamentos que sofram decomposição quando as embalagens são abertas ou quando um medicamento é diluído ou reconstituído antes de ser administrado, para garantir que estes mantêm a sua integridade durante o seu período de utilização [9].

2.2. Entrada de produtos nas câmaras de estabilidade e condições de armazenamento

Os produtos a granel e acabado devem ser colocados nas câmaras de estabilidade num prazo máximo de uma semana após o seu fabrico e embalagem, respetivamente. A Generis® não possui estas câmaras pelo que subcontrata o serviço a uma empresa externa, a Bluestabil. O processo de gestão de amostras de estabilidade é suportado por

duas plataformas informáticas, a plataforma interna da Generis® e a plataforma da Bluestabil [9, 13].

As condições dos estudos de estabilidade dependem da zona climática onde o produto será comercializado e dependem se o produto tem de ser armazenado no frigorífico ou no congelador [12].

2.2.1. Produtos a armazenar a temperatura ambiente

Zonas climáticas I e II (União Europeia, Estados Unidos da América e Japão)

As condições dos estudos de estabilidade nas zonas climáticas I e II estão apresentadas na Tabela 2 [9, 12].

Tabela 2 – Condições dos estudos de estabilidade nas zonas climáticas I e II.

| Estudo | Condições de armazenamento | |
|--------------|----------------------------|-----------------|
| | Temperatura (°C) | Humidade (% HR) |
| Longo termo* | 25 ± 2 | 60 ± 5 |
| | 30 ± 2 | 65 ± 5 |
| Intermédio | 30 ± 2 | 65 ± 5 |
| Acelerado | 40 ± 2 | 75 ± 5 |

* o responsável pela submissão opta por um ou outro caso; quando as condições escolhidas para temperatura e humidade são 30 ± 2°C e 65 ± 5% HR, não existe estudo em condições intermédias.

Zonas climáticas III e IV

As condições dos estudos de estabilidade nas zonas climáticas III e IV estão apresentadas na Tabela 2 [9, 12].

Tabela 3 – Condições dos estudos de estabilidade nas zonas climáticas III e IV.

| Estudo | Condições de armazenamento | |
|-------------|----------------------------|------------------|
| | Temperatura (°C) | Humidade (% HR) |
| Longo termo | 30 ± 2 | 65 ± 5 (III/IVa) |
| | | 75 ± 5 (IVb) |
| Acelerado | 40 ± 2 | 75 ± 5 |

Nota: nas zonas climáticas III e IV, não é recomendado o estudo em condições intermédias.

Se, nos casos anteriores, forem observadas alterações significativas nos ensaios a longo termo dentro do prazo de validade previsto, deve ser efetuada uma avaliação de risco e devem ser consideradas as seguintes medidas [9]:

- a) Diminuição do prazo de validade;
- b) Alteração do material de embalagem;
- c) Recomendações adicionais no rótulo.

2.2.2. Produtos a armazenar no frigorífico

As condições dos estudos de estabilidade para produtos a armazenar no frigorífico estão descritas na Tabela 4 [9, 12].

Tabela 4 – Condições dos estudos de estabilidade para produtos armazenados no frigorífico.

| Estudo | Condições de armazenamento | |
|--------------------|-----------------------------------|-----------------|
| | Temperatura (°C) | Humidade (% HR) |
| Longo termo | 5 ± 3 | - |
| Acelerado | 25 ± 2 | 60 ± 5 |

2.2.3. Produtos a armazenar no congelador

As condições dos estudos de estabilidade para produtos que precisam de ser armazenados no congelador estão descritas na Tabela 5 [9, 12].

Tabela 5 – Condições dos estudos de estabilidade para produtos armazenados no congelador.

| Estudo | Condições de armazenamento | |
|--------------------|-----------------------------------|-----------------|
| | Temperatura (°C) | Humidade (% HR) |
| Longo termo | -20 ± 5 | - |

2.2.4. Testes em condições extremas

É recomendado fazer estudos de estabilidade com altas condições de humidade para formas sólidas em material de embalagem primário permeável ao vapor de água, como é o caso dos blisters em PVC/alumínio, se forem comercializadas em zonas com humidade extremamente alta [9].

2.3. Retirada de produtos das câmaras de estabilidade

Semanalmente, os produtos são retirados das câmaras de estabilidade e são enviados para a Generis®. Todas as amostras de estabilidade que chegam ao CQ provenientes da Bluestabil são inspecionadas e conferidas contra o mail enviado pela plataforma interna da Generis®. Para cada produto recebido é preenchido um registo de receção de amostras de estabilidade, com a verificação do produto, do lote e da quantidade pedida, condição climática do estudo de estabilidade a decorrer e estado da embalagem do produto acabado. Enquanto aguardam análise, os produtos são armazenados numa sala com condições de temperatura e humidade monitorizadas [9, 13].

A tolerância prevista entre a retirada de produtos da câmara e a sua análise é de 1 mês para os tempos de ensaio T6 ou superiores; e de 15 dias para tempos de ensaio inferiores a T6 ou para o último tempo de estabilidade em condições de longo prazo [9].

Os produtos não podem ser retirados da câmara antes do tempo de ensaio correspondente.

2.4. Ensaio e especificações

A especificação consiste na lista de testes com referência aos procedimentos analíticos e aos critérios de aceitação propostos. O critério de aceitação para libertação do lote e o de fim de validade pode ser diferente [1, 9].

As informações sobre as especificações encontram-se no dossiê técnico do produto (AIM). Os estudos de estabilidade devem incluir ensaios de parâmetros químicos, físicos e microbiológicos. Estes podem sofrer alterações durante o armazenamento, o que influencia a qualidade, segurança ou eficácia do medicamento. Os ensaios devem ser realizados utilizando métodos validados.

Para todos os produtos em estabilidade devem ser efetuados os seguintes testes [9]:

- Descrição qualitativa – forma e cor;
- Doseamento do API, utilizando um método específico;
- Determinação de impurezas orgânicas ou inorgânicas (produtos de degradação) ou solventes residuais, se aplicável.

Nos ensaios de estabilidade de formas sólidas, devem também ser realizados os seguintes testes, quando aplicável [9]:

- Dissolução;
- Desagregação;
- Resistência à rutura;

- Teor em água;
- Análise microbiológica.

2.4.1. Doseamento do API

O doseamento tem como objetivo quantificar o teor de substância ativa presente na forma farmacêutica. É importante verificar se a dosagem está de acordo com o indicado pelo fabricante, uma vez que dosagens incorretas do fármaco podem originar falhas terapêuticas ou, até mesmo, efeitos tóxicos.

Este ensaio pode ser feito utilizando técnicas como cromatografia líquida de alta resolução (HPLC), cromatografia líquida de ultra resolução (UPLC) e espectrofotometria de ultravioleta/visível (UV-Vis). A informação sobre a técnica a ser utilizada para fazer o doseamento do API está na IA de cada produto.

HPLC

É uma técnica de separação cromatográfica que se baseia na distribuição diferencial das espécies entre duas fases não miscíveis, uma fase estacionária contida na coluna e uma fase móvel líquida que atravessa a fase estacionária [13].

O equipamento é constituído por um sistema de bombas, um injetor, um forno para a coluna cromatográfica com controlo de temperatura, um detetor e um sistema de obtenção e processamento de dados [13].

O sistema de bombas permite que a fase móvel circule ao longo de todo sistema cromatográfico, a um determinado fluxo. É possível efetuar a introdução dos componentes da fase móvel em proporções variáveis (gradiente) ou a uma proporção constante (isocrático). A amostra é introduzida na fase móvel através do injetor e é transportada até à coluna cromatográfica. As substâncias presentes na amostra, devido às suas diferenças estruturais, dispõem de diferentes graus de afinidade com as fases móvel e estacionária e, por essa razão, as velocidades de migração serão igualmente diferentes, permitindo a sua separação. Desta forma, as substâncias com menor afinidade com a fase estacionária eluem primeiro do que aquelas com maior afinidade [15].

A separação pode ser feita por fase normal ou por fase reversa, de acordo com a polaridade das fases de separação do sistema. Em fase normal, os solventes utilizados são de baixa polaridade ou apolares, como o n-Hexano, e a fase estacionária é polar, normalmente o enchimento é composto de sílica. Neste caso, as substâncias polares ficam mais retidas na coluna, enquanto as substâncias menos polares têm mais afinidade pela fase móvel e

são eluídas mais rapidamente da coluna cromatográfica. Em fase reversa, utilizam-se fases móveis aquosas, relativamente polares, com misturas de metanol e/ou acetonitrilo, e a fase estacionária é apolar, composta geralmente por sílica modificada quimicamente com cadeias de hidrocarbonetos (colunas C8 e C18, por exemplo). Nesta situação, as substâncias menos polares são mais retidas na coluna. Este último tipo de separação tem uma maior gama de aplicabilidade [9, 15].

À medida que as substâncias vão sendo eluídas da coluna passam através de um detetor. Os detetores mais utilizados são os espectrofotômetros UV-Vis, incluindo os detetores de matriz de díodos (DAD), e detetores de índice de refração. Depois de passar pelo detetor, a fase móvel é direcionada para um reservatório de resíduos [9].

Os dados obtidos pelo detetor são enviados para um sistema de aquisição de dados, que através de um *software* transmite a informação na forma de um cromatograma. Na Generis®, o *software* utilizado na aquisição e tratamento de dados é o Empower3 FR4 e o acesso ao mesmo efetua-se a partir de login e password pessoal.

Para verificar a adequabilidade do sistema é necessário avaliar alguns parâmetros do cromatograma, como por exemplo [16]:

- Tempo de retenção – tempo decorrido entre a injeção e o ápice do pico cromatográfico;
- Pratos teóricos – avalia a eficiência da coluna;
- Resolução – mede o grau de separação entre dois picos;
- Fator de simetria – mede o grau de simetria do pico.

O desempenho cromatográfico de uma análise de HPLC também pode ser avaliado a partir do desvio padrão relativo (RSD) de uma série de injeções consecutivas do mesmo padrão. Através dos tempos de retenção é possível identificar as substâncias e, com base nas áreas dos respetivos picos, efetua-se a sua quantificação [15].

No fim de cada trabalho, as colunas devem ser lavadas, para assegurar que estas são guardadas sem vestígios dos solventes utilizados na fase móvel e/ou resíduos de compostos que possam levar à degradação da coluna. A lavagem das colunas de fase reversa deve começar com uma maior percentagem de água para remover sais que estejam presentes na fase móvel e com fluxo adequado à mesma. Depois, deve ser passada por um solvente orgânico (metanol e/ou acetonitrilo) de forma a remover analitos que possam ter ficado retidos [14].

As condições cromatográficas, bem como a preparação dos padrões e das amostras, estão descritas nas IAs de cada produto.

UPLC

A técnica de UPLC utiliza os mesmos princípios da técnica de HPLC, mas apresenta algumas diferenças que facilitam o método de separação. A principal diferença está no tamanho de partícula da coluna, que é inferior a 2 µm, enquanto as colunas de HPLC são constituídas por partículas com dimensões de 3 a 5 µm. Esta diminuição no tamanho da partícula proporciona um aumento da eficiência da coluna. Além disso, é possível obter uma análise mais rápida e com menor consumo de solventes [20, 21].

Devido ao reduzido tamanho de partícula, os equipamentos de UPLC funcionam sob condições de pressão extremamente elevadas (6000-15 000 psi). Estas condições de pressão podem diminuir a vida útil das colunas [21].

Espectrofotometria UV-Vis

Um espectrofotômetro UV-Vis mede a intensidade de luz depois de atravessar uma solução numa cuvete.

Da radiação total que incide sobre a solução, uma parte é absorvida, outra parte é transmitida e uma outra parte é refletida pelas paredes da cuvete, difundindo-se. Tendo em conta que as leituras são efetuadas em cuvetes iguais, a radiação refletida é constante e pode ser ignorada. A relação entre a intensidade da radiação incidente e a intensidade da radiação transmitida é definida como transmitância e é expressa em percentagem. O logaritmo negativo da transmitância é chamado de absorvância e é uma grandeza amplamente utilizada [18].

A lei de Lambert-Beer estabelece uma relação linear entre a absorvância de uma solução e a sua concentração, quando atravessada por uma radiação monocromática, o que permite calcular a concentração de uma solução medindo a sua absorvância. Esta lei empírica dita que a absorvância é diretamente proporcional ao caminho ótico e à concentração das espécies absorventes [18]:

$$A = \epsilon c l$$

Onde ϵ é uma constante chamada absorvidade molar (l/mol·cm), c é a concentração da espécie absorvente (M, ou mol/l) e l é a espessura da cuvete (cm).

Os principais componentes de um espectrofotômetro UV-Vis são uma fonte de radiação, um monocromador, uma cuvete/célula e um detetor.

No espectrofotômetro UV-Vis existem, normalmente, duas fontes de luz, uma de radiação visível (lâmpada de tungsténio ou tungsténio-halogénio) e outra de radiação ultravioleta (lâmpada de deutério). A radiação é direcionada para um monocromador (uma grade de

difração, um prisma, ou filtros de interferência) que divide a luz nos respectivos comprimentos de onda. De seguida, os diferentes comprimentos de onda passam pelo modulador (equipamento de feixe duplo), o qual divide a radiação em dois feixes. Um deles passa pela célula de referência, o branco, e o outro passa pela célula com a amostra. O detetor (que pode ser DAD ou uma válvula fotomultiplicadora) compara as duas intensidades e envia um sinal para o computador. O sinal elétrico é, depois, transformado em absorvância. Para radiação visível podem-se usar cuvets de plástico, no entanto para radiação UV é necessário cuvets de vidro ou quartzo, uma vez que o plástico absorve radiação nesses comprimentos de onda [19].

O tipo de célula e o comprimento de onda a utilizar, bem como a preparação dos padrões e das amostras estão descritas nas IAs de cada produto.

2.4.2. Determinação de impurezas

Uma impureza é definida como qualquer componente do API que não seja a entidade química definida como API ou qualquer componente do produto acabado que não faça parte da formulação [22, 23]. É importante fazer esta análise, uma vez que algumas substâncias podem ser tóxicas para a saúde humana ou podem causar outros efeitos adversos indesejáveis, e podem afetar negativamente a estabilidade do produto e a sua validade [24]. Estas podem permanecer no API, podem desenvolver-se durante a formulação do produto acabado, ou podem resultar do envelhecimento do API ou do produto acabado [25].

As impurezas podem ser determinadas utilizando técnicas como HPLC e UPLC, já descritas anteriormente.

2.4.3. Dissolução

Após administração oral, a absorção do API depende da libertação do mesmo a partir da sua forma farmacêutica, a dissolução ou solubilização do API nos fluidos biológicos sob determinadas condições fisiológicas, e da permeabilidade do API ao longo do trato gastrointestinal [26].

O ensaio de dissolução determina a quantidade de API libertada no meio envolvente. Desta forma, permite prever o comportamento que a substância terá quando for administrada *in vivo* [26].

Para as formas farmacêuticas sólidas, o ensaio de dissolução pode ser realizado no aparelho com cesto de rede, no aparelho com pá agitadora, no aparelho de pistões ou no aparelho de fluxo contínuo [27]. Na Generis® estão disponíveis aparelhos de dissolução

com cestos de rede e pás agitadoras. Os equipamentos são constituídos por recipientes cilíndricos de fundo hemisférico de vidro, colocados num banho de água aquecida através de resistências elétricas que mantêm a temperatura a $37\pm 0,5^{\circ}\text{C}$ para simular a temperatura corporal interna. Por cima, existe uma tampa que evita a evaporação do meio de dissolução. O agitador consiste numa haste vertical ligada a um motor que regula a velocidade de rotação e a um cesto cilíndrico fixo na sua extremidade ou a uma pá.

Para realizar o ensaio de dissolução num aparelho com cestos de rede, a forma farmacêutica tem de ser colocada no cesto no início de cada teste e, de seguida, o cesto é preso à haste. O conjunto formado é, então, imerso no recipiente e deverá rodar com uma velocidade especificada no método analítico. As amostras são recolhidas no momento indicado ou em intervalos de tempo previamente estabelecidos.

Se o ensaio for realizado num aparelho de pás, a forma farmacêutica deve ser introduzida de forma a ficar depositada no fundo do recipiente e antes da haste ser colocada em movimento. Caso a forma farmacêutica tenha tendência a flutuar, como por exemplo as cápsulas, é necessário utilizar *sinkers* para fixar a respetiva forma farmacêutica numa posição horizontal no fundo do recipiente.

Na IA de cada produto são fornecidas informações como o equipamento a utilizar, a velocidade de agitação, a composição e o volume do meio de dissolução, o intervalo de tempo para recolha da amostra e o método analítico a usar para a quantificação do API.

Os ensaios de dissolução para formas farmacêuticas orais devem ser realizados a valores de pH ácidos e/ou básicos, de forma a simular o conteúdo gástrico e duodenal respetivamente.

A quantidade de API presente nas amostras de um teste de dissolução pode ser determinada por HPLC ou espectrofotometria UV-Vis.

2.4.4. Desagregação

O ensaio da desagregação dá informação sobre o tempo que os comprimidos ou as cápsulas demoram a decompor-se em pequenas partículas. A desagregação da forma farmacêutica permite uma maior área de superfície e disponibilidade do medicamento quando ingerido [28]. Um tempo de desagregação longo pode indicar, por exemplo, que a forma farmacêutica ficou muito comprimida.

De uma forma geral, o aparelho de desagregação é composto por um ou vários cestos que seguram os tubos onde são colocadas as formas farmacêuticas, um recipiente com o líquido de imersão que é mantido a $37\pm 0,5^{\circ}\text{C}$ e um mecanismo para mover os cestos com os tubos verticalmente, com frequência constante. O ensaio termina quando nenhum

resíduo das formas farmacêuticas testadas permanece nos tubos ou quando se transformam em massa pastosa.

2.4.5. Resistência à rutura

O ensaio da resistência à rutura de um comprimido avalia a força que é necessário exercer para provocar uma rutura do mesmo por esmagamento. É importante que os comprimidos sejam suficientemente resistentes para não quebrar, lascar ou desintegrar durante o seu armazenamento, transporte e manuseio. No entanto, devem ser vulneráveis o suficiente para desintegrar-se após ingestão [29].

2.4.6. Teor em água

A humidade pode provocar a degradação do API através de reações químicas como a hidrólise [30]. Além disso, promove a proliferação de microrganismos no produto.

A determinação de pequenas quantidades de água presente numa amostra pode ser determinada pelo método de *Karl Fischer*, por titulação volumétrica. Este método consiste na titulação de uma amostra diluída num álcool, normalmente em metanol, com o reagente de *Karl Fischer*. O reagente Karl Fischer é uma solução que contém iodo, dióxido de enxofre e piridina [31]. Na presença de água num meio de metanol e piridina, o dióxido de enxofre é oxidado pelo iodo. Desta forma, quando toda a água presente na amostra for consumida na reação, o iodo livre irá permanecer em solução ocorrendo uma diferença de potencial entre os elétrodos de platina, o que permite detetar o ponto final da titulação [31].

2.5. Resultados fora de tendência e fora de especificação

Em cada análise é necessário verificar sempre os resultados obtidos nos tempos anteriores de forma a detetar resultados fora de tendência (OOT). O OOT é um resultado que se encontra dentro de especificação, mas mostra uma variação em relação aos resultados obtidos nos tempos anteriores. Esta avaliação deve ser feita caso a caso. Por exemplo, se ao longo do tempo o produto apresentou uma grande variação de valores para um determinado ensaio, o resultado obtido no tempo atual poderá não ser considerado OOT [9].

Um resultado fora de especificação (OOS) é um resultado que não obedece à especificação. Quando se obtém resultados OOS, é necessário fazer uma investigação detalhada cumprindo com procedimentos internos e acompanhada pelo preenchimento de

um formulário. Neste processo podem ser avaliadas diversas fontes que justifiquem o resultado, nomeadamente erros analíticos ou possível degradação do produto [9].

2.6. Documentação

2.6.1. Protocolo do ensaio de estabilidade

Com base na informação do dossier técnico do produto (AIM), deve ser elaborado um protocolo do ensaio de estabilidade contendo as seguintes informações [9]:

- Tipo de ensaio de estabilidade;
- Descrição do produto, apresentação e acondicionamento;
- Identificação do fabricante do API, produto a granel e produto acabado;
- Condições de armazenamento;
- Especificações;
- Referência aos documentos associados à análise do produto;
- Número de unidades necessárias para o estudo;
- Número de unidades fabricadas;
- Registo dos resultados em cada período de análise definido;
- Responsável pela execução da análise e referência ao caderno de laboratório e formulário onde se encontram os cálculos dos resultados.

Os protocolos dos ensaios de estabilidade são elaborados pelos analistas, verificados pelos responsáveis de CQ e garantia da qualidade ou designados e aprovados pela direção técnica.

No fim de cada análise, os resultados são registados no respetivo protocolo de estabilidade. Os resultados de estabilidade dos produtos fabricados em rotina devem ser verificados a cada tempo pelo responsável do CQ e revistos pela garantia de qualidade e documentados no relatório de revisão de produto.

2.6.2. Relatório do ensaio de estabilidade

Caso haja algum requisito de cliente, deverá ser elaborado um relatório do ensaio de estabilidade que contenha a seguinte informação [9]:

- Objetivos do ensaio de estabilidade;
- Descrição do produto, apresentação e acondicionamento;
- Identificação do fabricante do API, produto a granel e produto acabado;
- Lote(s) do API;

- Fórmula unitária qualitativa e quantitativa;
- Condições de armazenamento;
- Identificação dos lotes utilizados;
- Especificações e critérios de aceitação;
- Referência aos documentos associados à análise do produto;
- Protocolos de estabilidade preenchidos com os resultados de cada tempo;
- Conclusões do estudo.

Estes documentos são elaborados pelo responsável das estabilidades ou designado, verificados pela responsável do CQ ou designado e têm de ser aprovados pelo responsável da garantia da qualidade.

3. Balanço crítico do Estágio – Análise SWOT

O método de análise SWOT (*Strengths* – forças, *Weaknesses* – fraquezas, *Opportunities* – oportunidades, *Threats* – ameaças) foi inicialmente criado como um modelo de avaliação da posição de uma empresa ou organização face ao mercado. No entanto, por ser uma ferramenta simples e intuitiva, tem sido aplicada noutros contextos além da gestão empresarial, desde desenvolvimento pessoal a desenvolvimento profissional.

Desta forma, irei apresentar de uma forma crítica os aspetos que influenciaram positivamente o meu estágio (forças), os que afetaram negativamente o seu aproveitamento (fraquezas), os aspetos que contribuíram para melhorar o desenvolvimento profissional (oportunidades) e os que poderiam ameaçar a sua progressão (ameaças). Este tipo de análise é bastante útil para situações futuras, pois permite perceber os aspetos onde é possível melhorar no que diz respeito a mim, como profissional, à empresa e até mesmo à faculdade.

3.1. Forças

Colaboradores

Para se conseguir tirar o máximo proveito do período de estágio é importante uma boa integração desde o início e todos os colaboradores pertencentes ao laboratório de CQ tiveram um papel fundamental neste aspeto. Fazer parte de uma equipa jovem, motivada e com espírito de ajuda facilita bastante a chegada de um novo elemento.

Além disso, a equipa é constituída por profissionais vindos de diversas áreas, como por exemplo química, bioquímica e farmacêutica, o que permite a partilha de conhecimentos e torna a experiência mais interessante e enriquecedora.

Instalações e equipamentos

As instalações da Generis® primam por serem recentes, cómodas e com um ambiente agradável. O laboratório de CQ, em particular, está equipado com as mais recentes tecnologias de análise e são mantidas em bom estado de conservação para que não haja o mínimo risco de interferirem na qualidade dos produtos.

Autonomia e responsabilidade

Depois da formação inicial, foi-me dada completa autonomia e responsabilidade para a realização das várias tarefas e mostraram-se sempre disponíveis para esclarecer eventuais dúvidas que surgissem. Este voto de confiança que me foi dado deixou-me motivada para desempenhar as minhas tarefas e, além disso, permitiu estimular a minha proatividade e espírito crítico, que são duas *soft skills* muito valorizadas no mercado de trabalho.

Duração do estágio

O facto de o estágio ter durado seis meses permitiu-me desenvolver várias competências, tanto a nível profissional, como a nível pessoal, e consolidar conhecimentos.

3.2. Fraquezas

Saída de colaboradores

O início do meu estágio coincidiu com uma altura de saída de vários colaboradores da empresa, especialmente no grupo das estabilidades. Esta situação afetou negativamente o meu percurso porque, a dada altura, não tinha ninguém no grupo para me dar a formação inicial. Nesse momento, onde sentia mais dificuldade era em montar certos equipamentos e em trabalhar com o *software* Empower. Em meados de janeiro houve uma reestruturação nas equipas que permitiu deslocar uma pessoa para o grupo das estabilidades e, a partir daí, consegui evoluir e ultrapassar algumas das dificuldades sentidas.

Falta de experiência prática

Apesar da quantidade de horas que o curso oferece em aulas laboratoriais, estas não são suficientes para os alunos adquirirem a experiência necessária para se sentirem confiantes no início do estágio. Além disso, devido à pandemia, não nos foi possível ter grande parte das aulas práticas previstas no plano de estudos.

Pouca rotatividade interlaboratorial

Considero como um ponto fraco o facto de não ter tido a oportunidade passar por outras equipas do laboratório de CQ, uma vez que seria possível trabalhar com outro tipo de técnicas analíticas que são uma mais-valia no setor da indústria farmacêutica, como por exemplo a cromatografia gasosa. Nas matérias-primas existe uma maior necessidade da aplicação desta técnica em relação aos restantes grupos.

3.3. Oportunidades

Atualização/aquisição de conhecimentos através de formação contínua e complementar

No primeiro dia de estágio recebi três formações internas, uma sobre BPF, outra sobre Segurança, Higiene e Ambiente no trabalho, e outra sobre Farmacovigilância. Estes temas foram abordados superficialmente durante o meu percurso académico, por isso estas formações foram bastante úteis e, além disso, permitiram-me obter uma melhor contextualização da empresa.

Ao longo de todo o período de estágio, recebi formações complementares lecionadas por colaboradores experientes do laboratório de CQ. Estas formações tinham como objetivo atualizar os conhecimentos dos colaboradores ou fornecer informação acerca de técnicas e respetivos equipamentos necessários à realização das tarefas diárias.

Ganho de experiência prática

Durante o meu percurso académico, tive algumas unidades curriculares, como por exemplo Métodos Instrumentais de Análise, onde adquiri conhecimentos teóricos sobre várias técnicas utilizadas na realização de ensaios no CQ (HPLC, UV-Vis, entre outros). No entanto, as aulas laboratoriais nunca são suficientes para um aluno ganhar experiência prática, quer em preparação de amostras, quer em manuseio de equipamentos.

O meu estágio teve maioritariamente uma componente prática, tendo trabalhado bastante com a técnica de HPLC, o que me deixa muito mais confortável e confiante no trabalho.

Conhecimento da metodologia *Kaizen*

A metodologia *Kaizen* é utilizada como uma ferramenta de melhoria contínua, onde os grandes resultados advêm de pequenas mudanças acumuladas ao longo do tempo, onde todas as pessoas estão envolvidas, todos os lugares são sujeitos a mudanças e todos os dias ocorrem melhorias [16].

Neste sentido, a Generis® tem estabelecido um protocolo com o Instituto *Kaizen*, com o objetivo de desenvolver vantagens competitivas para empresa, tais como o aumento de produtividade, otimização dos equipamentos, eliminação de desperdícios e melhoria da organização de espaços [17].

É incentivada uma política de comunicação entre a equipa, praticada através da realização de reuniões diárias com os analistas, supervisores e coordenadores. Outra das vertentes além da comunicação é a gestão visual, que facilita a gestão de informação e organização de espaços e tarefas.

O estágio possibilitou o meu primeiro contacto com este tipo de metodologia e considero que é uma mais-valia para a empresa porque permite uma comunicação constante e simplista, o que facilita a deteção de falhas e resolução das mesmas em conjunto.

Possibilidade de acompanhar auditorias

Durante o meu período de estágio, tive a oportunidade de vivenciar algumas auditorias internas. Todas as semanas eram realizadas visitas por elementos da garantia de qualidade e da Higiene e Segurança no trabalho que verificavam o cumprimento das boas práticas de laboratório, especificamente, a conformidade dos reagentes e soluções preparadas e a utilização do equipamento de proteção individual (luvas, óculos e máscaras).

Possibilidade de integrar a equipa

Logo após ter terminado o estágio curricular, a Generis® deu-me a oportunidade de integrar a equipa e, neste momento, sou colaboradora da empresa. É muito gratificante ver que valorizaram todo o meu esforço e dedicação e, desta forma, um dos meus grandes objetivos relacionados com este estágio foi alcançado, que era entrar mais facilmente no mercado de trabalho.

3.4. Ameaças

Situação pandémica

Durante a pandemia assistimos a imensas alterações no estilo de vida das pessoas. Em relação aos estudantes, estes começaram a ter ensino à distância e muitas faculdades viram-se obrigadas a suspender ou cancelar os estágios curriculares dos alunos. No meu caso, na altura mais crítica da pandemia, foi pensado suspender o estágio e, se isso tivesse acontecido, poderia não ter progredido tanto.

Falta de protocolos entre a faculdade e as empresas

Nem sempre é fácil entrar em contacto com uma empresa e, muitas vezes, nem chegamos a obter resposta por parte dela. Por esta razão, muitos estudantes que até estariam interessados em realizar um estágio curricular para terminar o ciclo de estudos, acabam por desistir da ideia. Por considerar que o estágio curricular é benéfico para o aluno em vários sentidos e, até mesmo para empresa, acho que é fundamental a faculdade criar protocolos de estágios curriculares com empresas.

Estágio não remunerado ou sem outro tipo de ajuda monetária

Considero uma ameaça aos estágios curriculares em geral a falta de remuneração ou outro tipo de ajuda monetária, como por exemplo bolsa de estudo. Apenas no sentido de que nem todas as famílias portuguesas têm a capacidade de suportar todo o tipo de custos que o estágio envolve, principalmente quando o local de estágio não fica na zona de residência do aluno. No meu caso, a Generis® ofereceu-me um tipo de ajuda com a atribuição do subsídio de alimentação.

4. Considerações finais

Faço um balanço extremamente positivo do meu estágio na Generis® e considero ter tirado o melhor partido desta experiência. A empresa revelou-se a escolha ideal para a realização da última etapa antes de terminar o curso de Mestrado em CQ, uma vez que me foi dada a possibilidade de realizar as diferentes tarefas de forma ativa, o que me fez sentir valorizada, e me deu a possibilidade de aplicar na prática alguns dos conhecimentos adquiridos ao longo da minha formação académica. Os estágios curriculares são,

realmente, a forma mais eficaz de transformar o conhecimento académico em conhecimento profissional.

Além disso, consegui entrar no mercado de trabalho, na área que eu desejava, e não poderia estar mais orgulhosa e satisfeita com o meu percurso.

Para finalizar, gostaria de dar o devido reconhecimento à Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto e às diversas Indústrias Farmacêuticas que, tal como a Generis®, possibilitam aos estudantes ter uma última preparação antes de entrar no mercado de trabalho.

5. Referências

- [1] Ministério da Saúde. Portaria n.º 42/92, de 23 de Janeiro. Guia para o bom fabrico dos medicamentos (Revogado pelo Decreto-Lei n.º 92/2005, de 7 de Junho). Diário da República n.º 19 de 23 de janeiro de 1992.
- [2] Generis. Sobre nós [internet]. [cited 2021 sept 03] Available from: <https://www.generis.pt/sobre-nos/grupo-aurobindo/>
- [3] Generis. Grupo Aurobindo [internet]. [cited 2021 sept 03]. Available from: <https://www.generis.pt/sobre-nos/grupo-aurobindo/>
- [4] Generis. Atividade Comercial [internet]. [cited 2021 sept 03]. Available from: <https://www.generis.pt/sobre-nos/atividade-comercial/>
- [5] Generis. Produtos [internet]. [cited 2021 sept 03]. Available from: <https://www.generis.pt/produtos/>
- [6] Generis. Atividade Industrial [internet]. [cited 2021 sept 03]. Available from: <https://www.generis.pt/sobre-nos/atividade-industrial/>
- [7] Generis. Exportação [internet]. [cited 2021 sept 03]. Available from: <https://www.generis.pt/sobre-nos/exportacao/>
- [8] Fairweather WR, Lin T-YD, Kelly R. Regulatory, design, and analysis aspects of complex stability studies. J Pharm Sci. 1995;84(11):1322-6. doi: 10.1002/jps.2600841112.
- [9] Generis. Global Quality Guideline (GQG) – Programa de Estabilidades. Documento interno não publicado; 2019.
- [10] EudraLex - Volume 4 Good Manufacturing Practice (GMP) Guidelines. - European Commission [internet]. Ec.europa.eu. 2015 [cited 2021 sept 19]. Available from: https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4_en
- [11] International Conference on Harmonization (ICH). Quality Guidelines [internet]. [cited 19 sept 2021]. Available from: <https://www.ich.org/page/quality-guidelines>

- [12] International Conference on Harmonization (ICH) - Q1A(R2): Stability Testing of New Drug Substances and Products [internet]. [cited 19 sept 2021]. Available from: <https://database.ich.org/sites/default/files/Q1A%28R2%29%20Guideline.pdf>
- [13] Generis. Standard Operational Procedure (SOP) – Gestão de Amostras de Estabilidades. Documento interno não publicado; 2019.
- [14] Generis. Standard Global Quality Guideline (GQG) – Cromatografia Líquida de Alta Resolução (HPLC). Documento interno não publicado; 2019.
- [15] Skoog DA, Holler FJ, Nieman TA, Caracelli I. Princípios de análise instrumental. 5th ed. Porto Alegre: Bookman; 2002.
- [16] Kaizen Institute. Homepage Kaizen Institute Portugal [internet]. [cited 2021 sept 20]. Available from: <https://pt.kaizen.com/home.html>
- [17] Kaizen Institute. Planeamento [internet]. [cited 2021 sept 20]. Available from: <https://pt.kaizen.com/competencias/melhoria-continua-planeamento-diario.html>
- [18] Marczenko Z, Balcerzak M. Principles of spectrophotometry. Separation, preconcentration and spectrophotometry in inorganic analysis. 1 ed., 2000. p. 26-30.
- [19] Flanagan RJ, Taylor A, Watson ID, Whelpton R. Colour tests, and spectrophotometric and luminescence techniques. In: John Wiley & Sons I, editor. Fundamentals of analytical toxicology. 2007. p. 95-105.
- [20] Rahman M. Application of computational methods in isolation of plant secondary metabolites. Computational phytochemistry. Elsevier; 2018. p. 107-39.
- [21] Nahar L, Onder A, Sarker SD. A review on the recent advances in HPLC, UHPLC and UPLC analyses of naturally occurring cannabinoids (2010–2019). Phytochem Anal. 2020;31(4):413-57. doi: 10.1002/pca.2906.
- [22] International Conference on Harmonization (ICH) - Q3A (R2): Impurities in New Drug Substances [internet]. [cited 22 sept 2021]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002675.pdf
- [23] International Conference on Harmonization (ICH) - Q3B(R2): Impurities in New Drug Products. [internet]. [cited 22 sept 2021]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002676.pdf
- [24] Ordem dos Farmacêuticos. LEF com solução para a indústria farmacêutica [internet]. [cited 22 sept 2021]. Available from: <http://rof.ordemfarmaceuticos.pt/rof124/files/assets/basic-html/page46.html>
- [25] Rao NR, Kiran S, Prasanthi N. Pharmaceutical impurities: an overview. Indian J Pharm Educ Res. 2010;44(3):301-10.

- [26] US Food and Drug Administration: Guidance for Industry Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms [internet]. [cited 22 sept 2021]. Available from: <https://www.gmp-compliance.org/files/guidemgr/1713bp1.pdf>
- [27] European Directorate for the Quality of Medicines and HealthCare (EDQM). Dissolution Test for Solid Dosage Forms. European Pharmacopoeia 10.0. 2019. p. 5117–23.
- [28] Markl D, Zeitler JA. A review of disintegration mechanisms and measurement techniques. *Pharm Res.* 2017;34(5):890. doi: 10.1007/s11095-017-2129-z.
- [29] Braga BP, Bono EC, Chiari-Andréo BG, Formariz TP. Desenvolvimento e avaliação da qualidade de comprimidos gastrorresistentes de ibuprofeno obtidos por via seca e via úmida. *Revista Brasileira Multidisciplinar.* 2020;23(2):124-35. doi: 10.25061/2527-2675/ReBraM/2020.v23i2.768.
- [30] Bott RF, Oliveira WP. Storage conditions for stability testing of pharmaceuticals in hot and humid regions. *Drug Dev Ind Pharm.* 2007;33(4):393-401. doi: 10.1080/03639040600975022.
- [31] Margreth M, Schlink R, Steinbach A. Water determination by Karl Fischer titration. *Pharmaceutical Sciences Encyclopedia: Drug Discovery, Development, and Manufacturing.* 2010. p. 1-3.