



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO NORTE

CENTRO DE TECNOLOGIA

DEPARTAMENTO DE ENGENHARIA QUÍMICA

GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA QUÍMICA

Gabriela Larissa Cunha Nascimento

**CONTROLE DE QUALIDADE FÍSICO-QUÍMICO DO NUPLAM**

Natal, RN

2016

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO NORTE

CENTRO DE TECNOLOGIA

DEPARTAMENTO DE ENGENHARIA QUÍMICA

GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA QUÍMICA

**CONTROLE DE QUALIDADE FÍSICO-QUÍMICO DO NUPLAM**

Relatório de Estágio Supervisionado do Curso de Engenharia Química da Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Centro de Tecnologia – Campus Natal, sob orientação do Professor Gilson Gomes de Medeiros. O Estágio foi realizado no Núcleo de Pesquisa em Alimentos e Medicamentos (NUPLAM), com duração de 360 horas.

Natal, RN

2016

## **AGRADECIMENTOS**

Primeiramente, a Deus, por me dar força e coragem para conseguir concluir mais esta etapa da minha vida.

À minha família, que sempre acreditou mais em mim do que eu mesma, em especial à minha mãe, que não só me apoiou, mas me empurrou na tomada de todas as decisões importantes para o meu crescimento profissional.

Aos meus amigos e namorado por ouvirem e aguentarem todas as minhas angústias e lamentações durante todo o curso de graduação, me ajudando em tudo que possível.

Aos meus colegas de Engenharia Química – graduandos, mestrandos e doutorandos - que sempre me socorreram em momentos que precisei de ajuda.

Ao NUPLAM, pela oportunidade desse estágio, em especial ao setor do Controle de Qualidade e ao meu preceptor, Marcelo, pela atenção e paciência dada enquanto desenvolvia minhas atividades.

Ao meu orientador, Gilson, pela orientação, paciência, incentivo e empenho dedicado à elaboração deste trabalho.

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO .....	4
1.1 Objetivos do Estágio .....	4
2. A EMPRESA.....	5
2.1 Missão da Empresa .....	5
2.2 Visão da Empresa .....	6
2.3 Valores da Empresa .....	6
3. ATIVIDADES DESENVOLVIDAS .....	7
3.1 Controle de Qualidade Físico-Químico .....	7
3.2 Projeto do Estagiário.....	8
3.3 Aplicação da Engenharia Química.....	10
4. CONSIDERAÇÕES.....	11
REFERÊNCIAS .....	12
ANEXOS .....	13
Anexo 01 .....	13
Anexo 02.....	14
Anexo 03.....	15
Anexo 04.....	16
GLOSSÁRIO.....	17

## **1. INTRODUÇÃO**

Este relatório tem como objetivo descrever as atividades realizadas durante o Estágio Supervisionado executado no Núcleo de Pesquisa em Alimentos e Medicamentos (NUPLAM), localizado na Avenida Senador Salgado Filho, 3000 - Lagoa Nova, Natal - RN, 59078-970. As atividades foram exercidas no período 2016.2, correspondendo ao cumprimento da carga horária obrigatória para estágio exigida pelo curso de Engenharia Química, contabilizando um total de 360 horas.

### **1.1 Objetivos do Estágio**

- ✓ Aprimorar o conhecimento adquirido ao longo do Curso de Engenharia Química.
- ✓ Exercer o estágio obrigatório, o qual se faz necessário para conclusão de curso segundo a estrutura curricular.
- ✓ Criar um espaço de transição entre a vida estudantil e a vida profissional, atenuando o impacto dessa transformação.
- ✓ Desenvolver habilidades, hábitos e atitudes pertinentes e necessárias para aquisição das competências profissionais da minha área;
- ✓ Conhecer uma área pouco usual ao engenheiro químico, a área de medicamentos.

## 2. A EMPRESA

Nomeado inicialmente como Núcleo Industrial Químico Farmacêutico (NIQUIFAR), foi criado em 1972 como órgão suplementar da Universidade Federal do Rio Grande do Norte - oriundo do Laboratório Farmacêutico de Produção Industrial (LAFAPI) – e integrou-se ao sistema de Laboratórios Oficiais do Brasil produtores de medicamentos do Ministério da Saúde.

No dia 1º de novembro de 1977, o NIQUIFAR se tornou fundação, passando a ser chamada Fundação Universitária de Alimentos e Medicamentos (FUNAM). Em 30 de abril de 1991, a FUNAM foi extinta, e nasceu o Núcleo de Pesquisa em Alimentos e Medicamentos (NUPLAM), que atualmente faz parte da estrutura orgânica da UFRN, como órgão suplementar vinculado à Reitoria.

Localizado no Campus Universitário da UFRN, com área aproximada de 27.000 m<sup>2</sup>, o NUPLAM desenvolve atividades de produção de medicamentos para apoio ao Sistema Único de Saúde, Hospital Universitário e Secretarias Municipais de Saúde. Além disso, é um campo de estágios supervisionados específicos e relativos a diferentes cursos de graduação.

No processo de fabricação de medicamentos há um rigoroso controle de qualidade. Dessa forma, existem um analista em processo e outros analistas nos setores de Controle de Qualidade Microbiológico e Físico-Químico, sendo este último setor a área de atuação do estagiário em Engenharia Química. Para o melhor entendimento desse processo, o fluxo de amostras do controle em processo e de produto acabado do NUPLAM está representado no **Anexo 01**, assim como o fluxo de amostras em matérias-primas e material de embalagem no **Anexo 2**.

A estrutura organizacional do NUPLAM está representada por meio de um organograma no **Anexo 03**.

### 2.1 Missão da Empresa

O NUPLAM tem por missão produzir medicamentos com qualidade, segurança, eficiência e eficácia terapêutica, desenvolvendo e transferindo conhecimento na área farmacêutica, visando a promoção da saúde pública e o fortalecimento da formação acadêmica através do suporte ao ensino, pesquisa e extensão.

## **2.2 Visão da Empresa**

"Ser um laboratório oficial de referência na produção de medicamentos estratégicos para o Sistema de Saúde Pública Nacional e na pesquisa de novas formulações farmacêuticas."

## **2.3 Valores da Empresa**

O NUPLAM possui alguns valores sobre os quais é fundamentada a sua identidade:

- Qualidade
- Respeito ao meio ambiente
- Compromisso com os clientes
- Integração com a UFRN
- Comprometimento Profissional
- Segurança e Eficácia Terapêutica
- Ética
- Valorização dos colaboradores
- Compromisso com a saúde pública
- Intercâmbio de conhecimento e tecnologia

### **3. ATIVIDADES DESENVOLVIDAS**

Nas duas primeiras semanas do estágio, foram apresentados a todos os 4 novos estagiários do semestre os setores da empresa: Produção, Pesquisa e Desenvolvimento, Almoxarifado, Controle de Qualidade (Físico-Químico e Microbiológico), Garantia da Qualidade e Estação de Tratamento de Água. Depois das devidas apresentações e das boas-vindas do Diretor da Empresa, professor Carlos José de Lima, cada estagiário foi encaminhado para o setor no qual desenvolveria seu estágio, e iniciaram-se as atividades.

#### **3.1 Controle de Qualidade Físico-Químico**

As atividades que serão aqui relatadas foram desenvolvidas no setor do Controle de Qualidade Físico-Químico do NUPLAM, o único setor da empresa que abre vaga de estágio para estudantes de Engenharia Química.

Todos os setores da empresa são ajustados segundo a legislação de Boas Práticas de Fabricação (BPF), e têm as suas atividades redigidas por Procedimentos Operacionais Padrões (POPs), sendo o Controle de Qualidade o setor que possui o maior número de POPs. Por isso, praticamente todo o primeiro mês do estágio no setor foi dedicado ao treinamento em POPs referentes à lavagem de vidrarias, preparo de soluções, registo do preparo de soluções, abertura de caderno de estudos, registo de uso de equipamentos, manuseamento de equipamentos, validação de métodos analíticos, fluxo de informações, produtos e pessoal, entre outros.

Esse cuidado referente à elaboração e treinamento de POPs objetiva a padronização das atividades, sendo a padronização importante para evitar grandes variações na forma em que será procedida a análise, minimizando assim possíveis erros, pois, uma vez que todos os analistas sigam o mesmo procedimento operacional padrão, não haverá grandes divergências quando se fizer necessária a troca de analista.

Além da preocupação com a padronização das atividades, é notória a atenção dada às questões de higiene, segurança e saúde do pessoal. Esta preocupação é evidenciada pelo fato de, em todos os banheiros, existirem panfletos com o passo-a-passo de como se devem lavar as mãos; o fardamento do controle de qualidade já é considerado um EPI (equipamento de proteção individual), pois é composto de calça comprida com elástico



na cintura e fechada com cordão (para facilitar a retirada em caso de acidentes) e blusa de manga longa com elástico no punho (para não atrapalhar nas análises), fechada na parte da frente com um velcro que vai da gola até o final do comprimento da blusa (para facilitar a retirada em caso de acidentes), ambas as peças feitas de um tecido grosso de algodão (para proteger o analista em caso de acidente). Além disso, no setor existem equipamentos de proteção coletiva (chuveiros e torneiras de fácil utilização em caso de emergência) e individual (máscaras, óculos, luvas e protetores auriculares) que o estagiário é treinado para utilizar quando necessário. E, dada a preocupação da empresa com a saúde e bem-estar dos seus empregados, três vezes por semana uma estagiária de Educação Física vai ao setor para realização de ginástica laboral com os funcionários da empresa.

### **3.2 Projeto do Estagiário**

Cada estagiário da empresa recebe um projeto para desenvolver até o final do estágio, e o meu projeto foi a validação de um método analítico, mais precisamente a validação do método analítico desenvolvido pelo NUPLAM para a análise do teor do marcador epicatequina presente no extrato seco de espinheira santa (*Maytenus ilicifolia*) e no produto acabado (cápsulas de espinheira santa).

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) aprovou a utilização e comercialização de fitoterápicos de *M. ilicifolia*, padronizados pelos teores de taninos - como a Epicatequina - para o tratamento de distúrbios gástricos. Logo, a disponibilidade de métodos analíticos validados - para análise desses teores - é uma parte importante do controle de qualidade dos fitoterápicos, além de ser uma exigência das autoridades sanitárias brasileiras para o seu registro. Portanto, antes do início da produção dos medicamentos é necessário ter todos os métodos validados.

Para garantir que o método analítico é adequado, eficaz e capaz de reproduzir resultados confiáveis, durante as análises para liberação do produto, foram realizados teste de especificidade/seletividade, adequabilidade do sistema, recuperação do sistema de filtração, estabilidade, linearidade e intervalo, exatidão, precisão, e robustez. Só depois de realizados todos esses testes, verificamos os parâmetros de adequabilidade do sistema e podemos certificar se o método analítico é válido.

Antes do início dos testes de validação, foi necessário que o estagiário elaborasse um protocolo do estudo que estava realizando, neste protocolo foi descrito detalhadamente como deveria ser realizada a validação do método analítico de forma a padronizar o estudo de validação, e arquivar para o caso em que se faça necessária uma nova validação desse método. Esse protocolo - elaborado pelo estagiário - passou pela análise crítica do supervisor de estágio do Controle de Qualidade Físico-Químico, pela aprovação da chefe do setor do Controle de Qualidade e pela aprovação da Garantia da Qualidade da empresa, onde atualmente está arquivado, ficando apenas uma cópia controlada do protocolo no Controle de Qualidade.

Todos os testes realizados para validação do método analítico seguem o que é exigido pela ANVISA (2003), e são definidos como exposto abaixo:

1. Especificidade e Seletividade: É a capacidade que o método possui de medir exatamente um composto em presença de outros componentes tais como impurezas, produtos de degradação e componentes da matriz. (Resolução - RE n° 899/ANVISA).
2. Adequabilidade do Sistema: Objetiva avaliar se o sistema a ser utilizado se encontra adequado para a realização das análises.
3. Recuperação dos Sistemas de Filtração: A recuperação mede a eficiência do procedimento de extração de um método analítico dentro de um limite de variação. (Resolução - RE n° 899/ANVISA).
4. Estabilidade: Parâmetro que visa determinar se um analito mantém-se quimicamente inalterado numa dada matriz sob condições específicas, em determinados intervalos de tempo. (Resolução - RE n° 899/ANVISA).
5. Linearidade e Intervalo: É a capacidade de uma metodologia analítica de demonstrar que os resultados obtidos são diretamente proporcionais à concentração do analito na amostra, dentro de um intervalo especificado. (Resolução - RE n° 899/ANVISA).
6. Exatidão: A exatidão de um método analítico é a proximidade dos resultados obtidos pelo método em estudo em relação ao valor verdadeiro. (Resolução - RE n° 899/ANVISA).
7. Precisão: A precisão é a avaliação da proximidade dos resultados obtidos em uma série de medidas de uma amostragem múltipla de uma mesma amostra. (Resolução - RE n° 899/ANVISA).

8. Robustez: A robustez de um método analítico é a medida de sua capacidade em resistir a pequenas e deliberadas variações dos parâmetros analíticos. Indica sua confiança durante o uso normal. (Resolução - RE n° 899/ANVISA).

A metodologia aplicada na validação do método analítico não será explanada neste relatório devido ao sigilo empresarial. Entretanto, é importante salientar que o método analítico analisado foi desenvolvido para um cromatógrafo líquido de alta eficiência - CLAE, em inglês: *High performance liquid chromatography*, HPLC - sendo esse o equipamento com o qual tive maior contato durante o estágio.

### 3.3 Aplicação da Engenharia Química

Dentre os equipamentos comuns aos farmacêuticos - uma vez que o NUPLAM é uma indústria de produção de medicamentos – o HPLC talvez seja um dos poucos equipamentos em que é necessário ter conhecimentos de engenharia química para entender o seu funcionamento. As matérias do curso de engenharia química que foram mais imprescindíveis para o entendimento desse equipamento foram Operações Unitárias Experimental II e Operações Unitárias com Troca de Calor e Massa, pois o princípio da cromatografia é a separação de componentes de uma amostra com a ajuda de uma fase móvel por meio de uma coluna de absorção, que contém a fase estacionária; ou seja, um assunto extremamente aprofundado nessas matérias. Outro aspecto que mostra a necessidade desse conhecimento prévio é que um teste só é aprovado nesse equipamento se atender a todos os parâmetros de adequabilidade do sistema, e um deles é o número de pratos teóricos, que indica o quão eficiente foi a separação.

No **Anexo 04** é apresentado o equipamento de cromatografia líquida de alta eficiência utilizado nas análises dos testes de validação, assim como a identificação dos seus módulos.

#### **4. CONSIDERAÇÕES**

Apesar da dificuldade em conciliar o estágio com as muitas matérias que ainda estavam sendo cursadas neste semestre, o tempo despendido no NUPLAM foi extremamente proveitoso para o conhecimento de uma nova área de atuação do engenheiro químico, bem como para o amadurecimento profissional. Além disso, o estágio ajudou a ver como alguns dos conhecimentos passados durante o curso de engenharia química são aplicados na indústria e o quão importante é a calma durante a realização de qualquer atividade: mesmo que o prazo para entrega da mesma seja curto, deve-se realizar tudo no seu tempo para que não ocorram perdas ou erros.

Outro ponto importante para se ressaltar é que, como fui a primeira estagiária do curso de engenharia química, acredito que pude ajudar a ampliar um pouco a visão da empresa, ajudando sempre que solicitada, em especial na parte de tratamento de dados no Excel. Por fim, deixo como sugestão de melhoria para o estágio: a organização de um cronograma para o estagiário, pois é maravilhoso que a empresa deixa o estagiário bem a vontade para realização do seu trabalho, mas é sempre bom estabelecer prazos e metas um pouco rígidos para uma melhor organização.

## REFERÊNCIAS

POP 009 - COQ – Fluxo de Documentos e Amostras do Controle de Qualidade, NUPLAM, de 18 de março de 2015.

NUPLAM. Institucional - Estrutura. Disponível em: <  
<http://www.nuplam.ufrn.br/estrutura.php>> Acesso em 30 de setembro de 2016.

ANVISA. Guia para Validação de Métodos analíticos e Bioanalíticos. Resolução – RE nº 899, de 29 de maio de 2003.

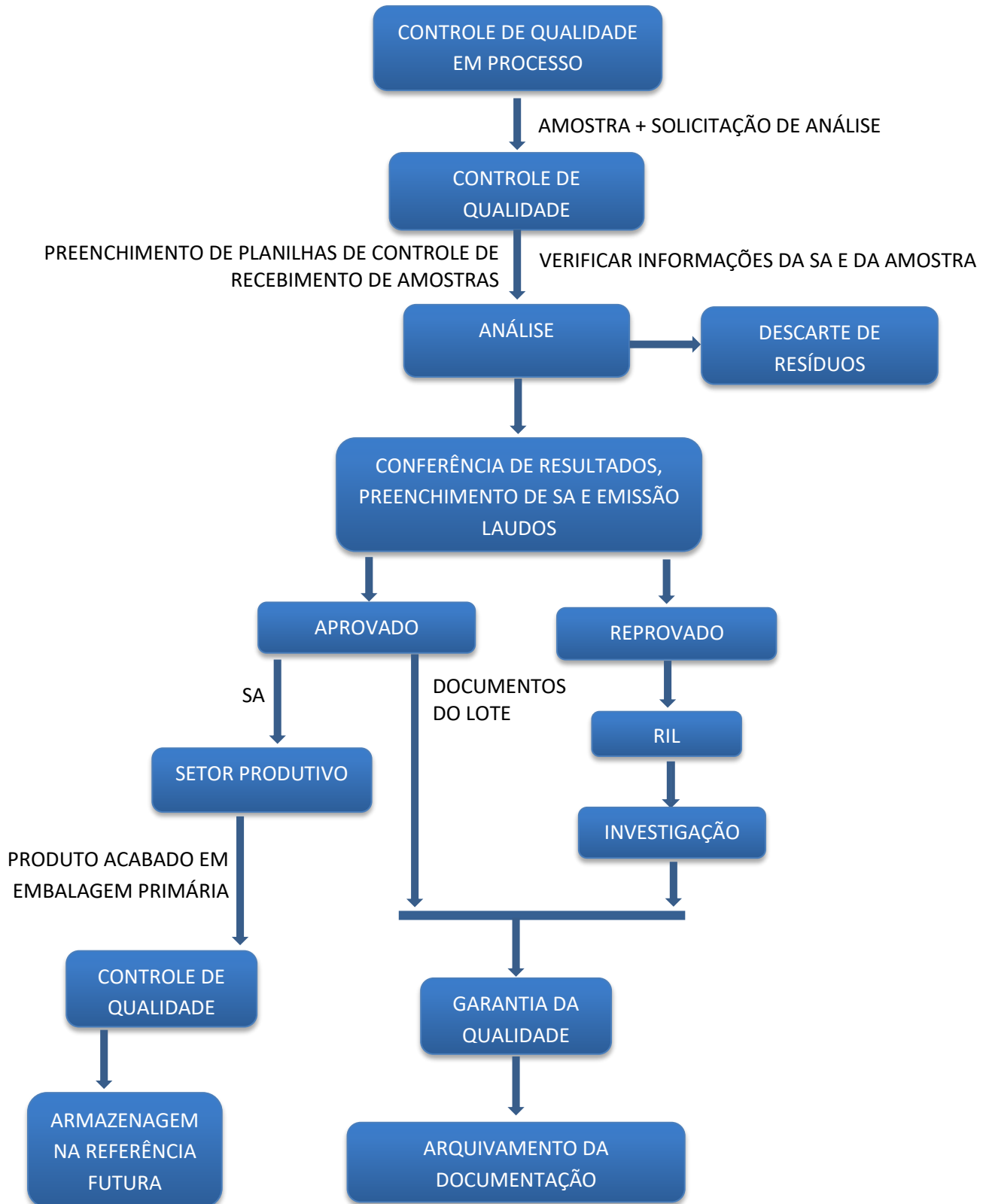
ANVISA. Regulamento Técnico sobre Registro de Medicamentos Fitoterápicos. Resolução - RDC n.º 17, de 24 de fevereiro de 2000.

ANVISA. Fitoterápicos. Disponível em: <  
[http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/fitoterapicos/poster\\_fitoterapicos.pdf](http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/fitoterapicos/poster_fitoterapicos.pdf)>  
Acesso em 02 de dezembro de 2016.

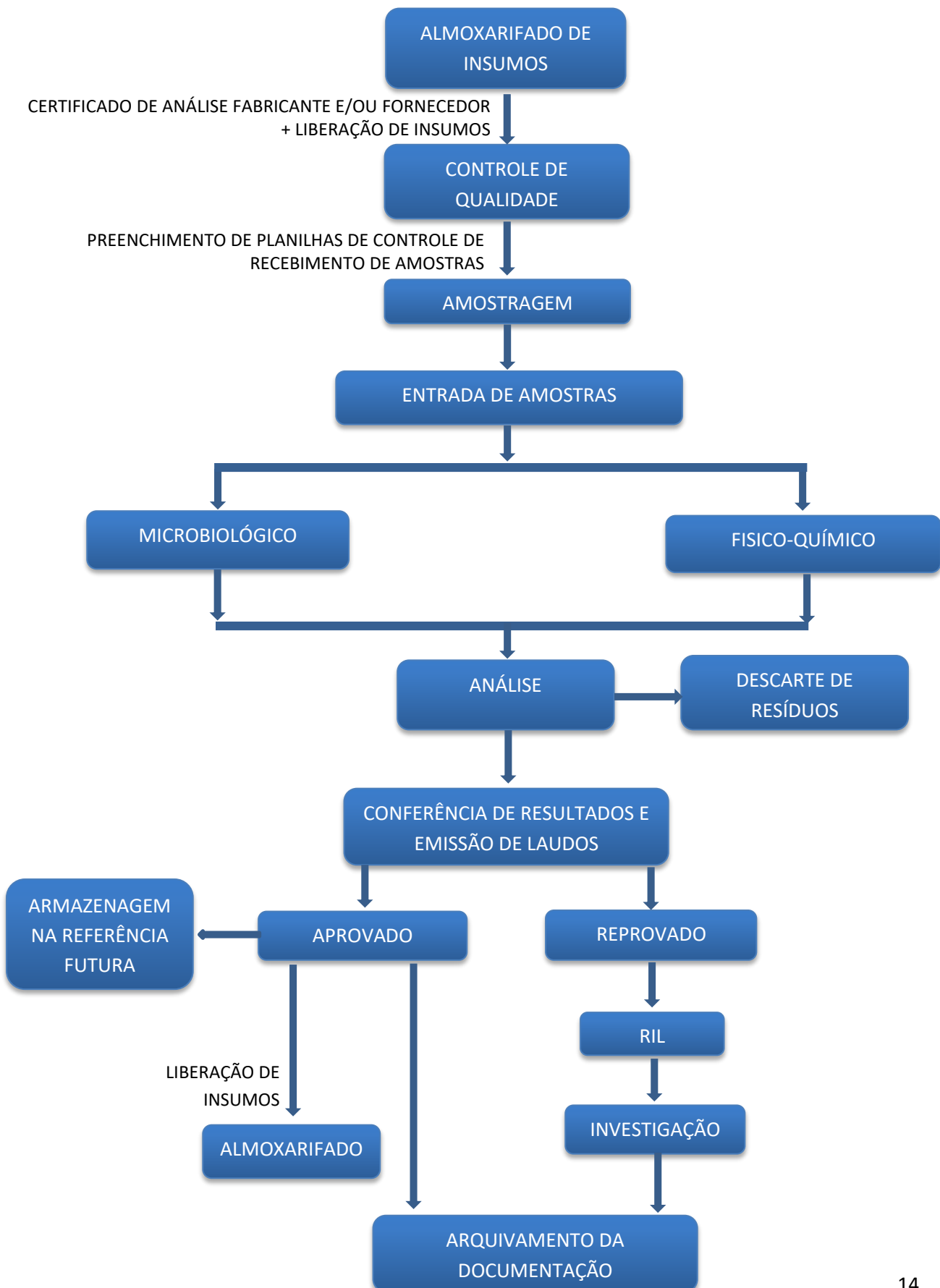
DICIONÁRIO INFORMAL. Epicatequina. Disponível em: <  
<http://www.dicionarioinformal.com.br/significado/epicatequina/19849/>> Acesso em  
02 de dezembro de 2016.

## ANEXOS

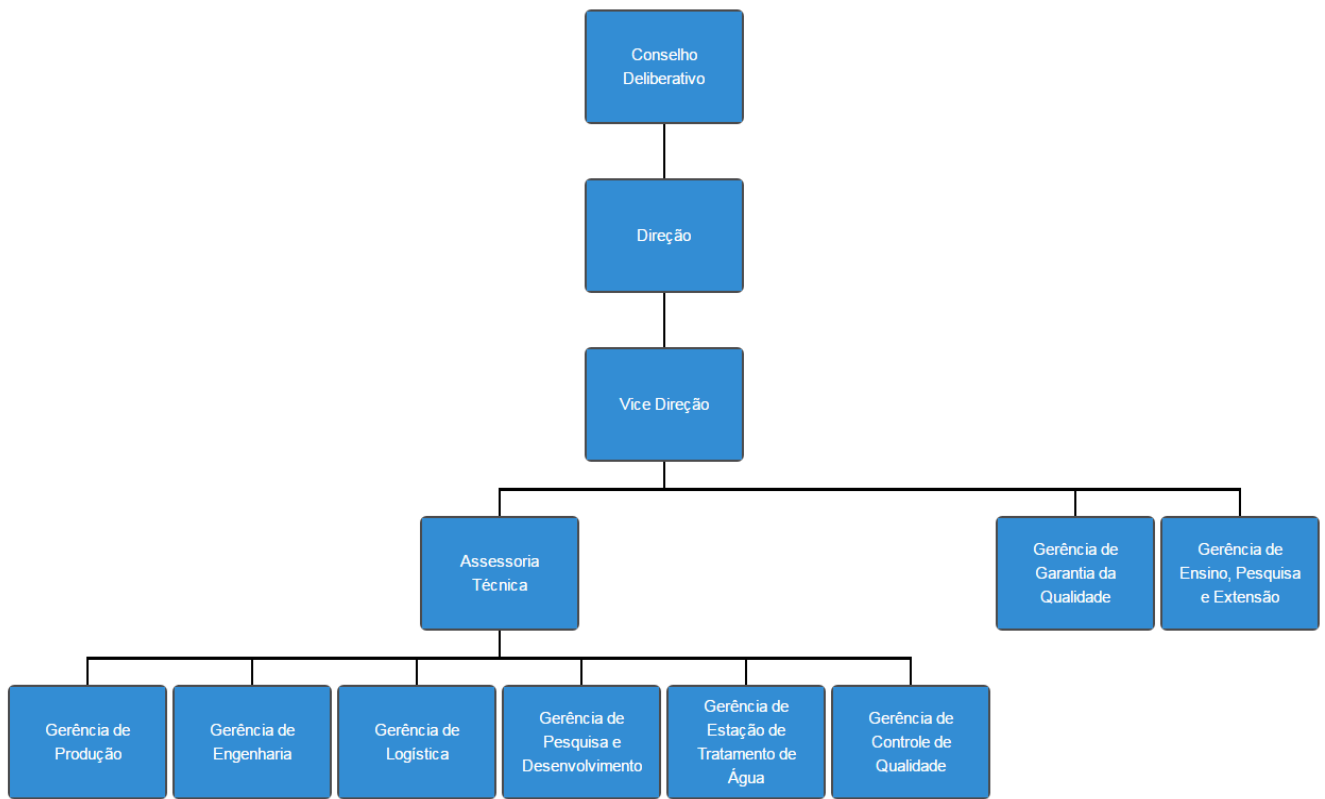
### Anexo 01: FLUXOGRAMA PARA AMOSTRAS DE CONTROLE EM PROCESSO E DE PRODUTO ACABADO (Fonte: POP 008 )



**Anexo 02: FLUXOGRAMA PARA AMOSTRAS DE MATÉRIAS-PRIMAS E MATERIAIS DE EMBALAGEM (Fonte: POP 008 )**

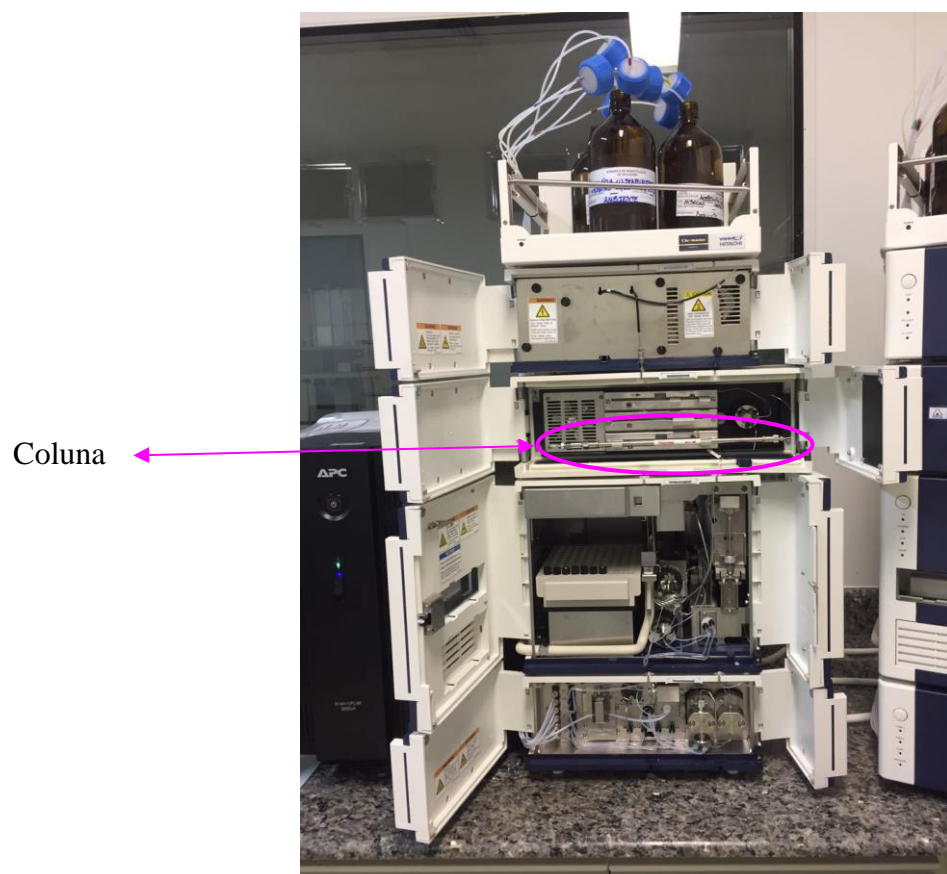
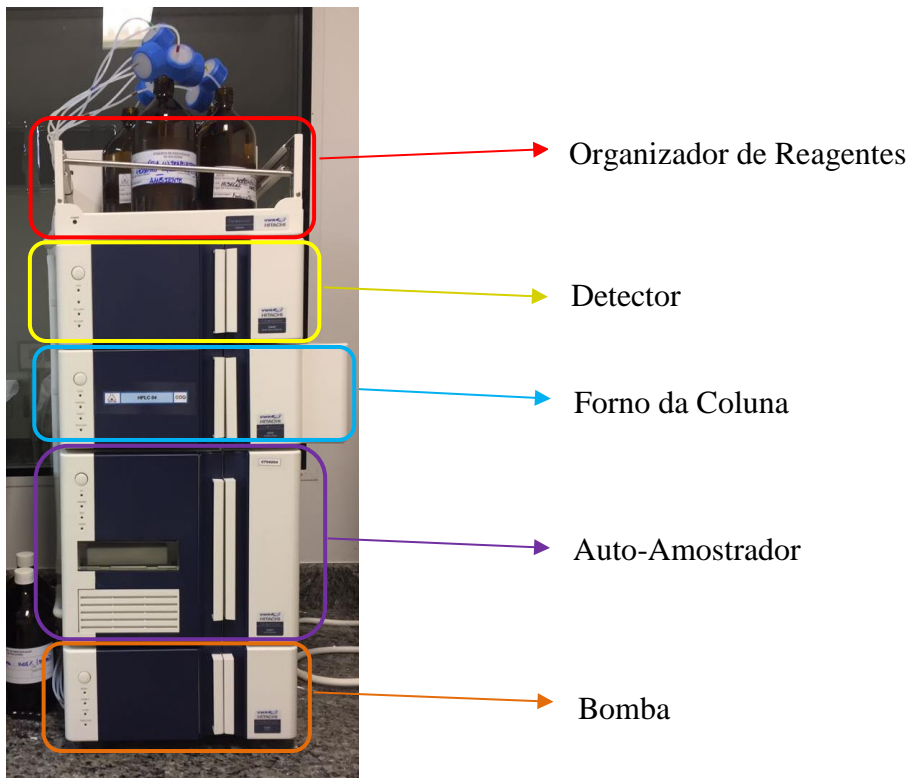


**Anexo 03: ORGANOGRAMA DO NUPLAM (Fonte: NUPLAM)**





**Anexo 04: CROMATÓGRAFO LÍQUIDO DE ALTA EFICIÊNCIA (Fonte: Autor)**



## GLOSSÁRIO

**Princípio Ativo:** Substância ou grupo delas, quimicamente caracterizada, cuja ação farmacológica é conhecida e responsável, total ou parcialmente, pelos efeitos terapêuticos do medicamento fitoterápico. (ANVISA – 2000)

**Marcador:** Componentes presentes na matéria-prima vegetal, preferencialmente o próprio princípio ativo, utilizados como referência no controle de qualidade da matéria-prima vegetal e dos medicamentos fitoterápicos. (ANVISA – 2000)

**Taninos:** São substâncias polifenóis de origem vegetal. (Dicionário Informal)

**Epicatequina:** É uma substância orgânica, que é um dos constituintes dos taninos. (Dicionário Informal)

**Espinheira Santa:** É uma planta que possuindo inúmeros estudos e aplicações, é utilizada principalmente para o tratamento de inflamação, úlceras e desordens gástricas.

**Fitoterápicos:** Fitoterápicos são medicamentos obtidos empregando-se, como princípio ativo, exclusivamente derivados de drogas vegetais. São caracterizados pelo conhecimento da eficácia e dos riscos de seu uso, como também pela constância de sua qualidade. (ANVISA)