

Excelência Operacional

Implantação de Melhorias no Ambiente Regulado da Indústria Farmacêutica



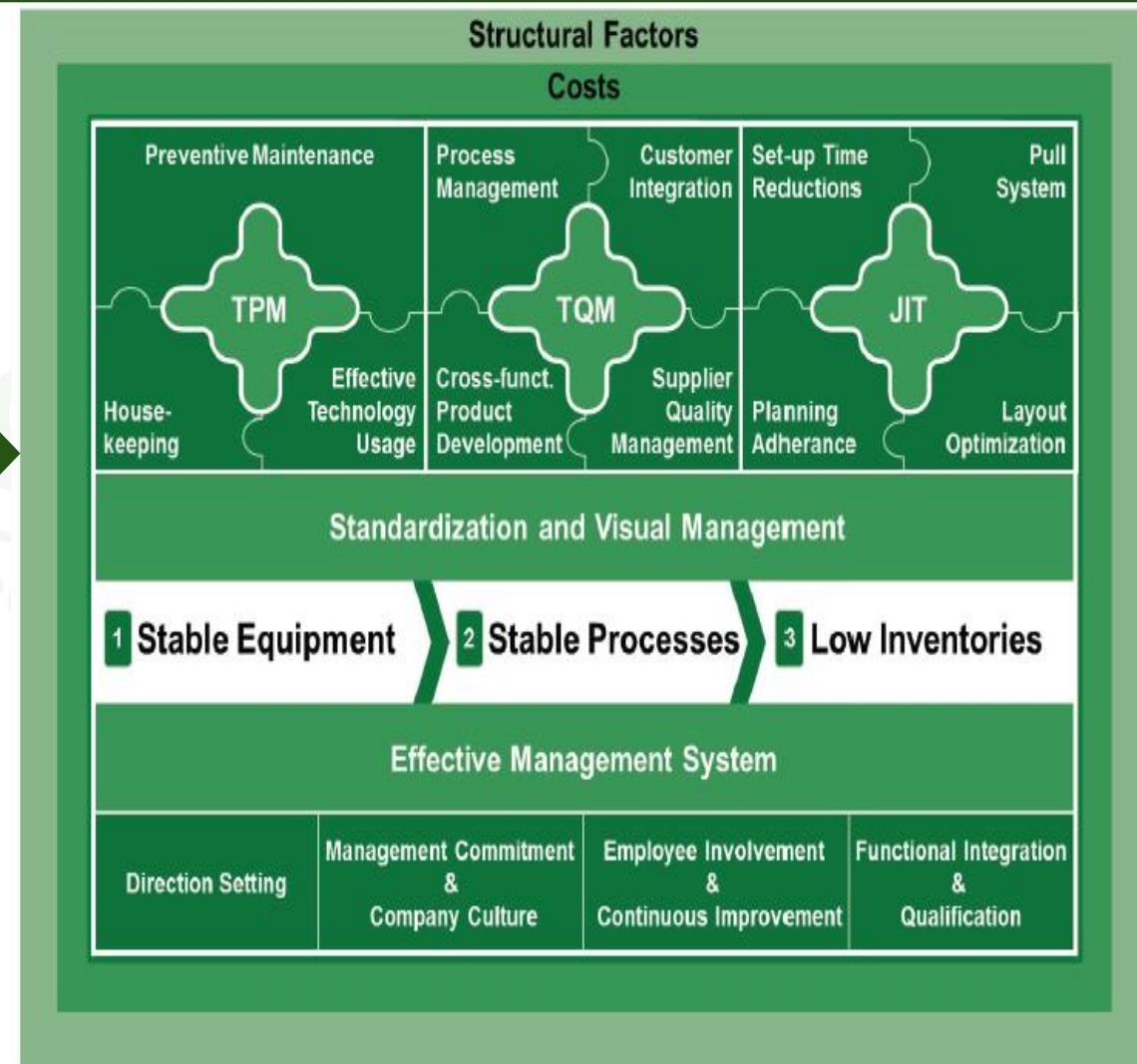
1ª Rodada de Discussão

Metodologias empregadas em programas de excelência operacional

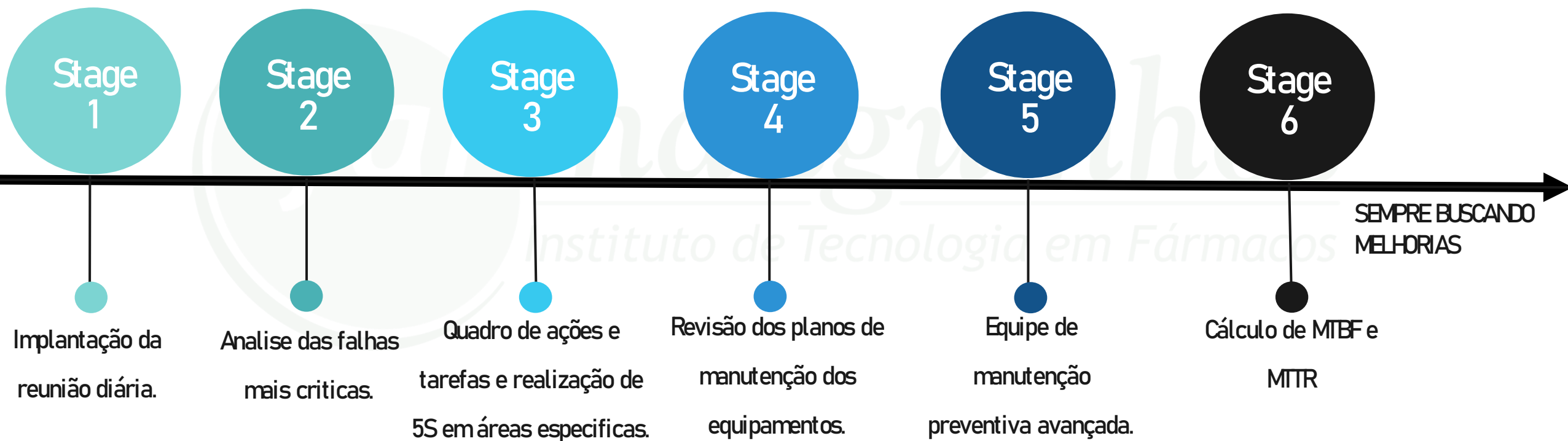
O Instituto Shingo define OPEX como consequência da aplicação de práticas corporativas baseadas em princípios classificados em quatro dimensões: cultura, melhoria contínua de processos, alinhamento empresarial e resultados.

Na sua opinião, quais são as metodologias de excelência operacional mais eficazes na indústria farmacêutica?

- Modelo de Excelência Operacional (OPEX) – University of St. Gallen.



TPM - MANUTENÇÃO FABRIL FARMANGUINHOS





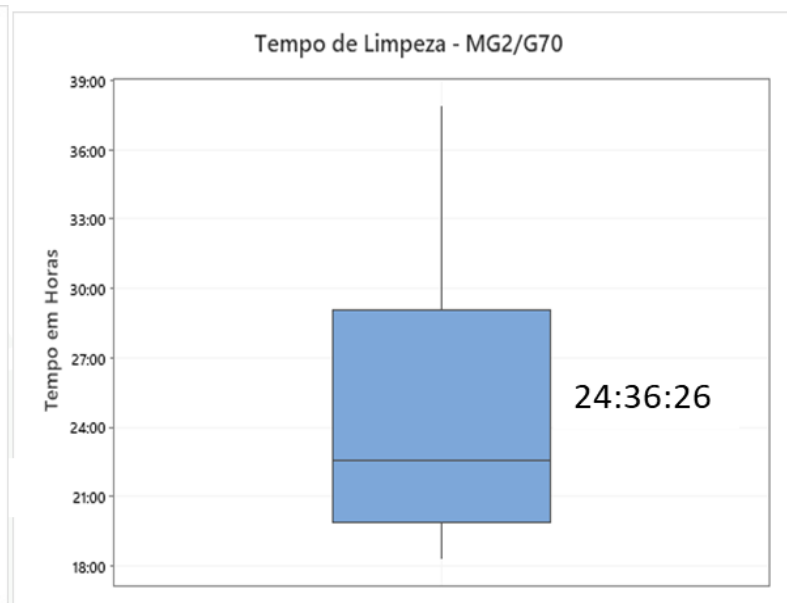
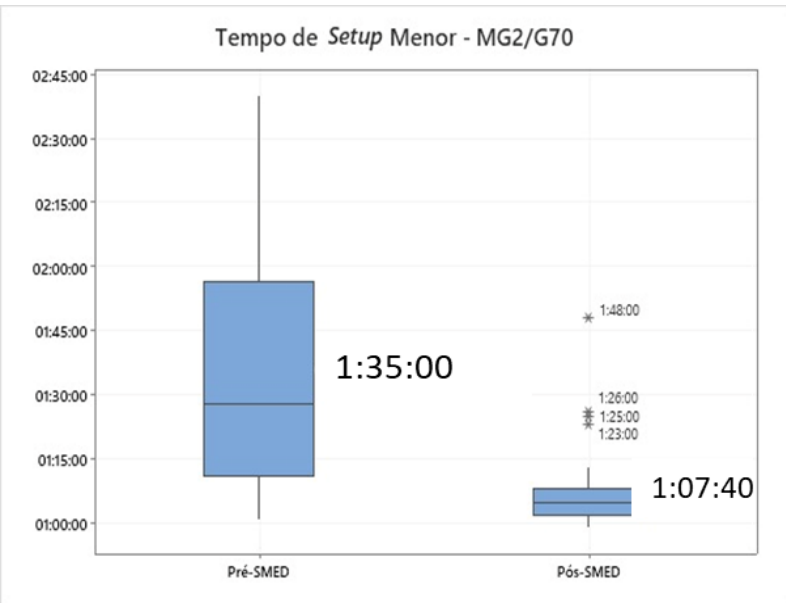
Como as práticas Lean Six Sigma podem ser empregadas para melhorar a eficiência energética, o gerenciamento de resíduos e a redução de desperdícios ambientais?

Como os princípios do Lean Six Sigma podem ser alinhados com os princípios ágeis na indústria farmacêutica?



1ª Rodada de Discussão

SMED



Proposta de Limpeza

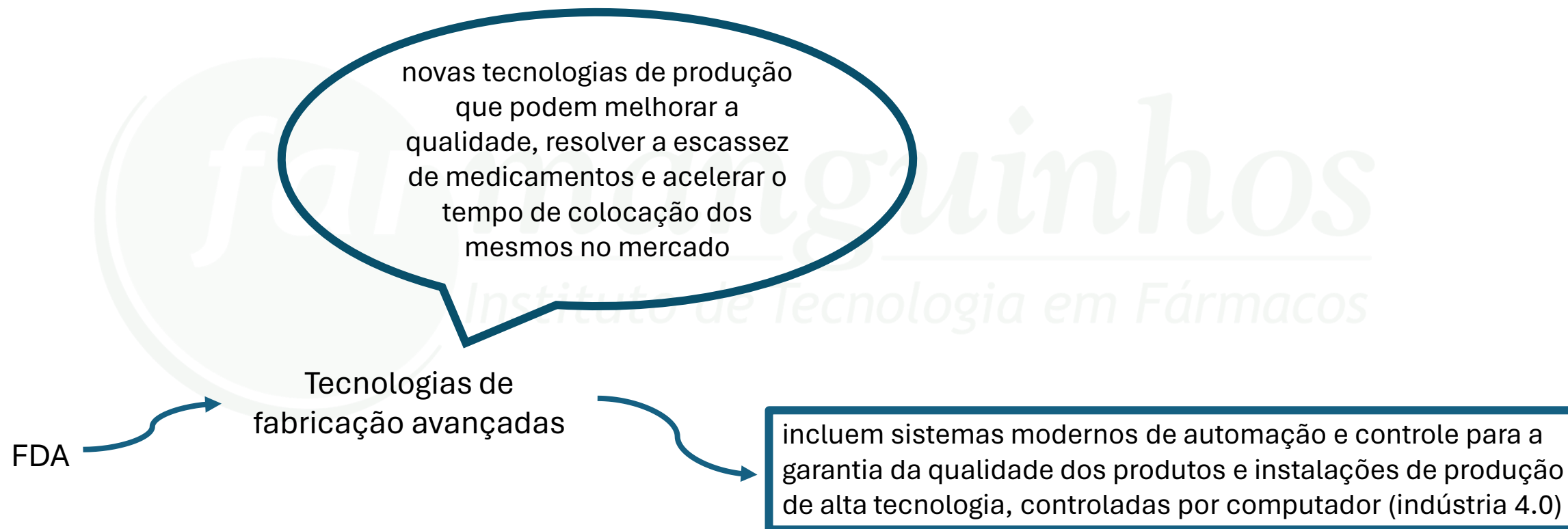
Duração: 9 h 10 min

Agentes de Limpeza:

Ag. de limpeza	Quantitativo atual (L)	Quantitativo da Proposta (L)	Diferencial de Volume
Água Potável	1206	580	- 626 L
Água Purificada	1574	132	- 1442 L
Álcool 70%	7,3	18,5	+ 11,2 L



Quais são as oportunidades e desafios associados à integração do Lean Six Sigma com a Indústria 4.0?



Industry 4.0 for pharmaceutical manufacturing: Preparing for the smart factories of the future. International Journal of Pharmaceutics, 602, 2021

FDA, 2023 Discussion Paper: Artificial Intelligence in Drug Manufacturing

Quais ferramentas do Lean Six Sigma são consideradas desafiadoras ou de difícil aplicação na indústria farmacêutica?

Há características intrínsecas aos processos farmacêuticos que dificultam a adoção dos princípios da metodologia LSS

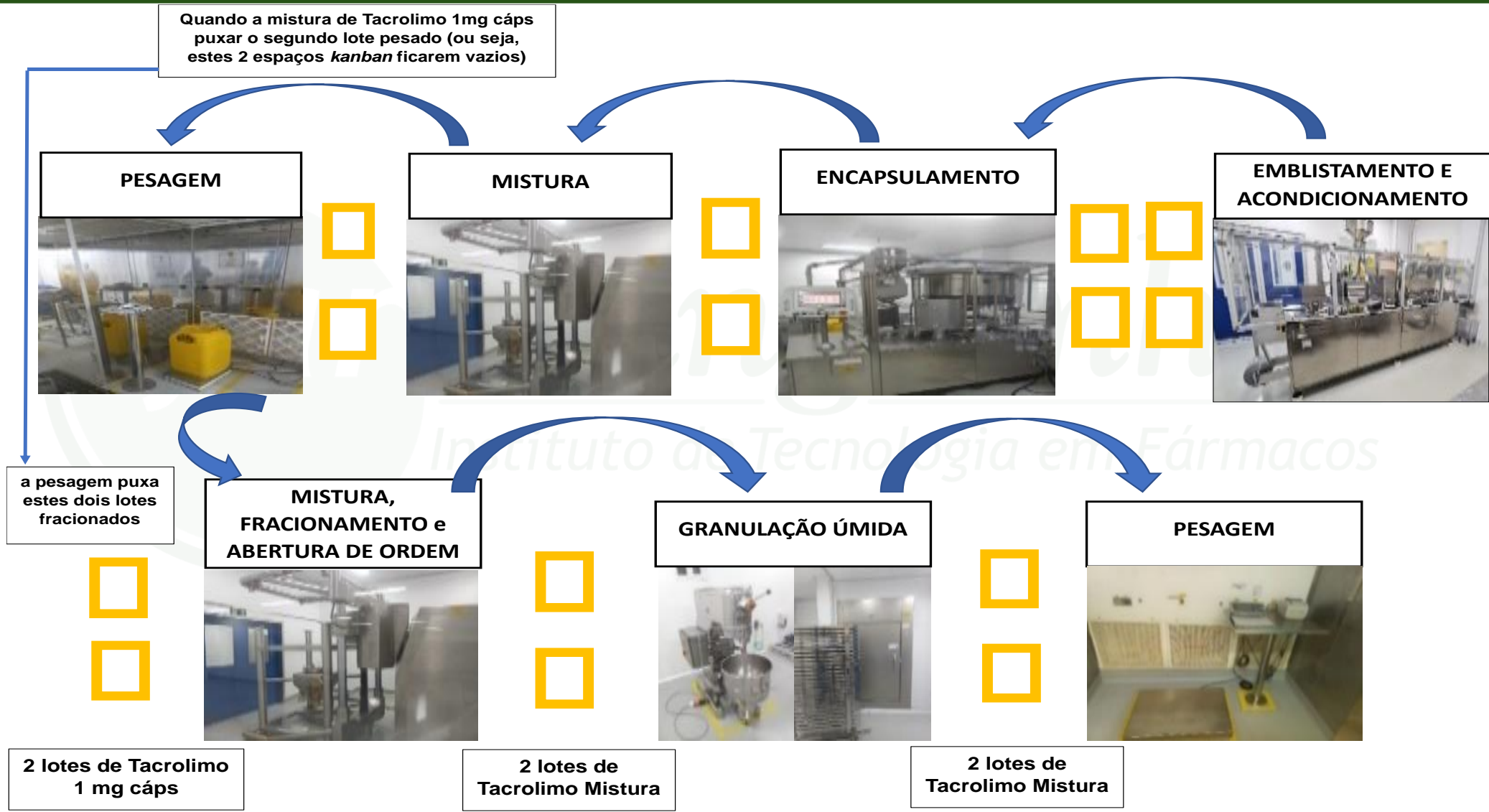
- Tipo de indústria
- Equipamentos
- Cadeia de suprimentos farmacêutica
- Sazonalidade de alguns insumos e instabilidade no recebimento de matérias-primas
- Relacionamento com fornecedores

Lean readiness – the case of the European pharmaceutical manufacturing industry. International Journal of Productivity and Performance Management, v. 67, n. 1, p. 20–44, 8 jan. 2018

- BPF
- Procedimentos de limpeza
- Rotinas e práticas do sistema de qualidade farmacêutico
- Alterações pós registro

2ª Rodada de Discussão

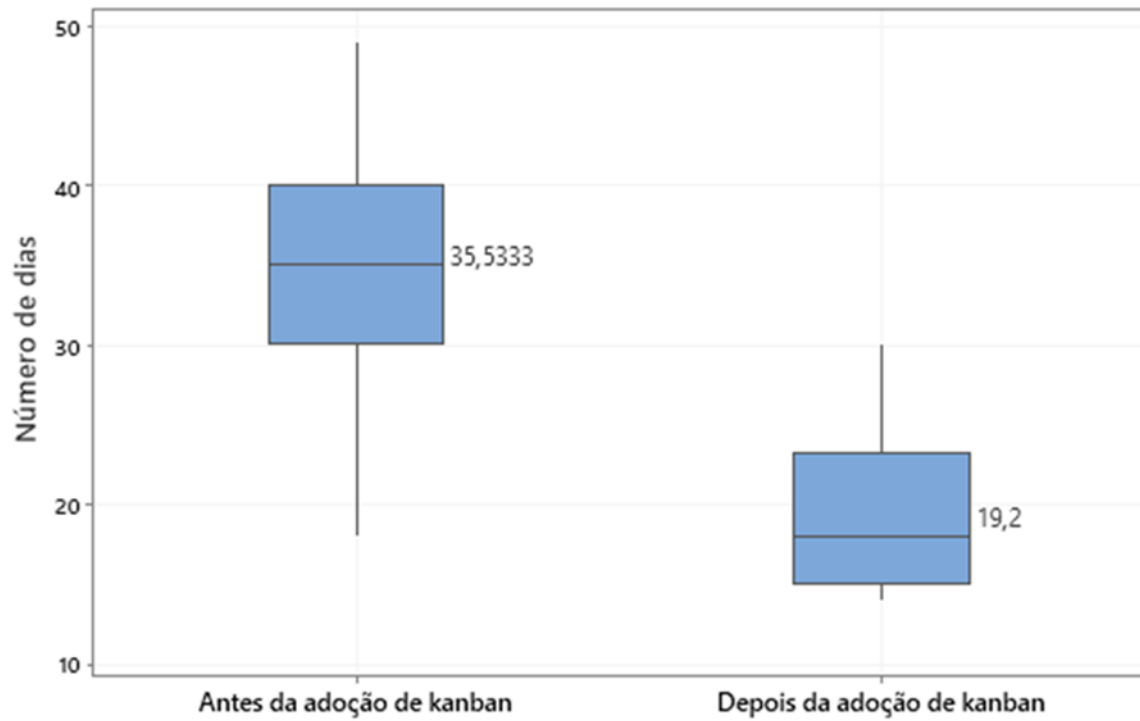
Kanban



2ª Rodada de Discussão

Kanban

Throughput Time entre Emissão da Ordem de Tacrolimo Mistura e o Final da Embalagem



Pré-kanban



Pós-kanban



2ª Rodada de Discussão

Caso prático de utilização do sistema puxado de produção em indústria farmacêutica

Heijunka – Nivelção da Programação

HEIJUNKA - FASE PESAGEM										
FAMÍLIAS	FAMÍLIA01		FAMÍLIA02		FAMÍLIA03		FAMÍLIA04		FAMÍLIA05	
	Pesados	3	Pesados	2	Pesados	6	Pesados	3	Pesados	3
	Atraso Total	2	Atraso Total	1	Atraso Total	0	Atraso Total	2	Atraso Total	3
	Atraso Médio	1	Atraso Médio	1	Atraso Médio	0	Atraso Médio	1	Atraso Médio	0
OPe no RFO	LOTES/DIA	0,50	LOTES/DIA	0,30	LOTES/DIA	0,60	LOTES/DIA	1,00	LOTES/DIA	1,20
8	ATRASADOS	2	ATRASADOS	1	ATRASADOS	0	ATRASADOS	2	ATRASADOS	3
01/fev	Sem Programação		Sem Programação		Sem Programação		Sem Programação		Sem Programação	
02/fev	Sem Programação		Sem Programação		Produto A3 1062594 (220017) 50.000 Produto A3.2 - 1062595 (220017) 74.000 Produto A3.4 - 1062596 (220017) Favor utilizar 100001229 - Intermediário 0000073008 - Val 16.01.2024	OK	Sem Programação		Produto A5 1062600 (220020) 1062601 (220020)	OK
05/fev	Produto A1 1062643 (220027) 1062644 (220027) 200001063 - INTERMEDIÁRIO EI Val: 13/01/2024	OK	INTERMEDIÁRIO E2 1062599 (220019)	OK	Produto F3 1062597 (220018) 1062598 (220018) Favor utilizar 100001229 - Intermediário 0000073008 0000073008 - Val 16.01.2024 0000073010 - Val 17.01.2024	OK	Sem Programação		Produto D5 1062676 (220042) 1062677 (220042)	11/jan
06/fev	Produto A1 1062645 (220028) 1062646 (220028) 200001063 - INTERMEDIÁRIO EI Val: 13/01/2024	10/fev	TAKT		Produto E3 1062651 (220031) 1062652 (220031) Favor utilizar 100001229 - Intermediário 0000073008 0000073010 - Val 17.01.2024	OK	Produto A4 1062657 (220035) 1062658 (220035)	OK	Produto C5 1062682 (220043) 1062683 (220043)	OK
07/fev	Produto B1 1062647 (220029) 1062648 (220029)	11/jan	Produto A2 1062666 (220034) 1062667 (220034)	OK	Produto F3 1062653 (220032) 1062654 (220032) Favor utilizar 100001229 - Intermediário 0000073008 0000073010 - Val 17.01.2024 0000073011 - Val 25.01.2024	11/jan	Produto A4 1062659 (220036) 1062660 (220036)	OK	Produto C5 1062684 (220044) 1062685 (220044)	Não
08/fev	Produto B1 1062649 (220030) 1062650 (220030)	Não	TAKT		Produto C3 1062655 (220033) 1062656 (220033)	OK	Produto D4 1062661 (220037) 1062662 (220037)	OK	Produto G5 1062686 (220045) 1062687 (220045)	Não
09/fev	TAKT		TAKT		TAKT		Produto D4 1062663 (220038) 1062664 (220038)	Não	Produto I5 1062896 (220074)	Não



3ª Rodada de Discussão

As exigências regulatórias impactam os potenciais resultados de projetos Lean Six Sigma na indústria farmacêutica

O ICH, o FDA e o EMA reconhecem que as práticas regulatórias podem contribuir para uma cultura de compliance com as regulamentações e de aversão ao risco, em vez de uma cultura de melhoria contínua

Barriers and Enablers for Continuous Improvement Methodologies within the Irish Pharmaceutical Industry, Processes 2022, 10(1), 73

O rigor regulatório a que é submetida a indústria farmacêutica inibe a inovação e as atividades de melhoria contínua. Muitas organizações evitam mudanças nos processos de produção devido aos longos e caros procedimentos de aprovação regulatória, se atendo a operações ineficientes e processos desatualizados

Operational Excellence in the Pharmaceutical Industry – An Architecture for Emerging Markets. Dissertation (Doctorate of Philosophy in Management, University of St.Gallen, 2015

As iniciativas recentes das agências regulatórias têm promovido a melhoria contínua na indústria farmacêutica?

FDA
2002

Pharmaceutical Current Good Manufacturing Practices (CGMPs) for the 21st Century. A Risk-Based Approach



Aprimorar e modernizar as regulamentações de manufatura e qualidade de produtos farmacêuticos

3ª Rodada de Discussão

As exigências regulatórias impactam os potenciais resultados de projetos Lean Six Sigma na indústria farmacêutica

Incentivar o emprego de uma perspectiva mais científica para o desenvolvimento e a manufatura de produtos, de modo que seja demonstrada uma maior compreensão dos processos farmacêuticos.

Visão do FDA para a fabricação e a qualidade farmacêuticas para o século 21 - “estado desejado”.

“Um setor de produção farmacêutica com eficiência máxima, ágil e flexível, que fabrica medicamentos de alta qualidade, de maneira confiável, sem necessidade de extensa supervisão regulatória”



3ª Rodada de Discussão

As exigências regulatórias impactam os potenciais resultados de projetos Lean Six Sigma na indústria farmacêutica

O estado da manufatura farmacêutica em 2004:



Operações ineficientes e de alto custo



Reduzido índice de implementação de sistemas de gestão de conhecimento, princípios modernos de engenharia e novas tecnologias de medição e controle

FDA, 2004 White paper: innovation and continuous improvement in pharmaceutical manufacturing



Desempenho dos processos produtivos inferior ao de outros tipos de indústria

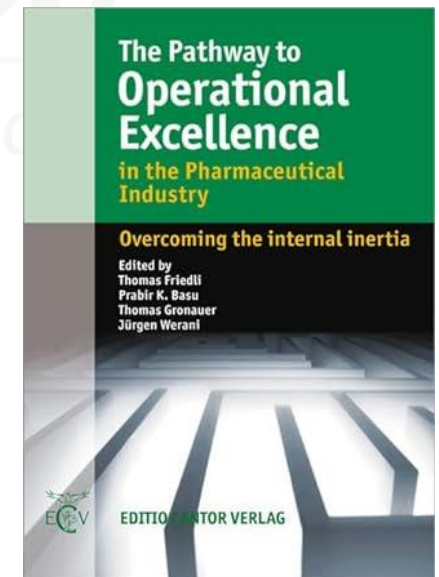


Historicamente, as indústrias farmacêuticas não costumavam investir em um desenvolvimento rigoroso da formulação nem do processo produtivo do medicamento

O desenvolvimento de um processo de manufatura robusto ficava em segundo plano



Em geral, a maior parte dos esforços das companhias eram direcionados a melhorias de conformidade



- ICH Q8 (Desenvolvimento Farmacêutico) – incorpora elementos de risco e de quality by design (QbD) ao longo do ciclo de vida do produto;
- ICH Q9 (Gestão de Risco de Qualidade) – define os princípios pelos quais a gestão de risco é integrada nas decisões dos órgãos regulatórios e da indústria;
- ICH Q10 (Sistemas de Qualidade Farmacêutica) – desenvolvimento de estrutura para um sistema de gestão da qualidade integrado, que promove a melhoria contínua ao longo do ciclo de vida do produto;
- ICH Q11 (Desenvolvimento e Fabricação de Substâncias Medicamentosas – Entidades Químicas e Entidades Biotecnológicas/Biológicas) – aborda os aspectos do desenvolvimento e da fabricação de fármacos, incluindo etapas projetadas para reduzir impurezas.
- ICH Q12 (Considerações Técnicas e Regulatórias para Gestão do Ciclo de Vida dos Produtos Farmacêuticos) – harmoniza o gerenciamento de mudanças de produtos na fase de pós-registro, de modo a facilitar a supervisão regulatória e a melhoria contínua desses produtos.
- ICH Q13 (Manufatura Contínua de Fármacos e Medicamentos) – descreve considerações científicas e regulatórias para o desenvolvimento, implementação, operação e gerenciamento do ciclo de vida da produção contínua.

3ª Rodada de Discussão

As exigências regulatórias impactam os potenciais resultados de projetos Lean Six Sigma na indústria farmacêutica

Grande número de recalls e desabastecimentos de medicamentos



De janeiro de 2013 a outubro de 2018 cerca de 8.000 medicamentos foram recolhidos



Teores de princípios ativos abaixo ou acima das especificações; contaminação microbiana; presença de partículas de vidro ou borracha nos produtos e falhas de rotulagem

Drug recalls are more widespread than previously thought. Pharmacy Today, v. 25, n. 3, p. 4, mar. 2019



62% das interrupções de fornecimento de medicamentos ocorridas entre 2013 e 2017 foram causadas por problemas de qualidade ou de fabricação

FDA, 2019 Drug Shortages: Root Causes and Potential Solutions <https://www.fda.gov/media/131130/download>




Atualização do relatório em 2020

FDA, 2023 Quality Management Maturity (QMM) Program: Practice Areas and Prototype Assessment Protocol Development <https://www.fda.gov/media/171705/download?attachment>

3ª Rodada de Discussão

As exigências regulatórias impactam os potenciais resultados de projetos Lean Six Sigma na indústria farmacêutica


Quality Management Maturity (QMM)

 Estado alcançado por meio de processos de negócios consistentes, confiáveis e robustos que permite atingir objetivos de qualidade e promover a **melhoria contínua**.

FDA, 2022 Quality Management Maturity: Essential for Stable U.S. Supply Chains of Quality Pharmaceuticals

σ Os processos farmacêuticos oscilam entre dois e três sigma enquanto o seis sigma é comum nas plantas automobilísticas e de semicondutores.

A review on the modernization of pharmaceutical development and manufacturing – Trends, perspectives, and the role of mathematical modeling. International Journal of Pharmaceutics, v. 620, p. 121715, maio 2022

 Sistemas robustos de gestão da qualidade que podem otimizar o desempenho do processo de fabricação e a qualidade do produto, melhorar a confiabilidade da cadeia de suprimentos e promover a **melhoria contínua** proativa



As iniciativas recentes das agências regulatórias têm promovido a melhoria contínua na indústria farmacêutica?



Ainda que as pesquisas demonstrem que as indústrias farmacêuticas já estão habituadas com os conceitos de QbD, a aplicação da abordagem ainda não está plenamente instituída nos petições de autorização regulatória recentes

A review on the modernization of pharmaceutical development and manufacturing – Trends, perspectives, and the role of mathematical modeling. International Journal of Pharmaceutics, v. 620, 121715, 2022.



Em um estudo de caso realizado em indústria farmacêutica, a abordagem LSS possibilitou a identificação da melhoria necessária para eliminar a causa raiz do problema que estava sendo investigado. Contudo, a implementação da mudança não foi realizada, tendo como um dos motivos a demorada e custosa submissão regulatória. Ainda assim, o emprego da metodologia gerou uma economia de aproximadamente meio milhão de dólares

Applying Lean Six Sigma Methodology to a Pharmaceutical Manufacturing Facility: A Case Study. Processes, v. 9, n. 3, 2021



Quais estratégias podem ser adotadas para acelerar a implementação de melhorias em um ambiente regulado?

Fatores, níveis e respostas para realização do Design Fatorial Fracionado

Fatores	Níveis
Velocidade (cáps/h)	40.000 e 68.000
Altura da câmara de dosagem (mm)	3,40 e 4,40
Altura de compressão (mm)	0,2 e 0,4
Altura da camada de produto (mm)	24 e 30

Respostas	Critérios de aceitação
Peso médio de conteúdo ideal (mg)	40 – 40,5
Desvio padrão relativo (DPR) (%)	≤ 5
Peso individual de conteúdo (% entre 37 e 43 mg)	100

Design fatorial fracionado – ensaios realizados e respostas obtidas

Ensaio	x1	x2	x3	x4	Y1	Y2	Y3
	Velocidade cáps/h (x1000)	Câmara (mm)	Compressão (mm)	Camada (mm)	Peso médio (mg)	Variação de peso (%)	Peso individual entre 37 a 43 mg (%)
1	40	3,40	0,2	24	36,12	1,89	8,75
2	68	3,40	0,2	30	37,52	1,55	85
3	40	4,40	0,2	30	45,92	1,17	0
4	68	4,40	0,2	24	44,55	2,01	3,75
5	40	3,40	0,4	30	37,60	1,37	87,5
6	68	3,40	0,4	24	36,88	1,58	42,5
7	40	4,40	0,4	24	45,82	1,35	0
8	68	4,40	0,4	30	46,45	1,35	0
9	54	3,90	0,3	27	41,70	1,33	100
10	54	3,90	0,3	27	41,89	1,47	97,5
11	54	3,90	0,3	27	41,84	1,45	100

4º Rodada de Discussão

Desenvolvimento de cultura de melhoria contínua

Resposta

Peso médio (Y_1 , mg)

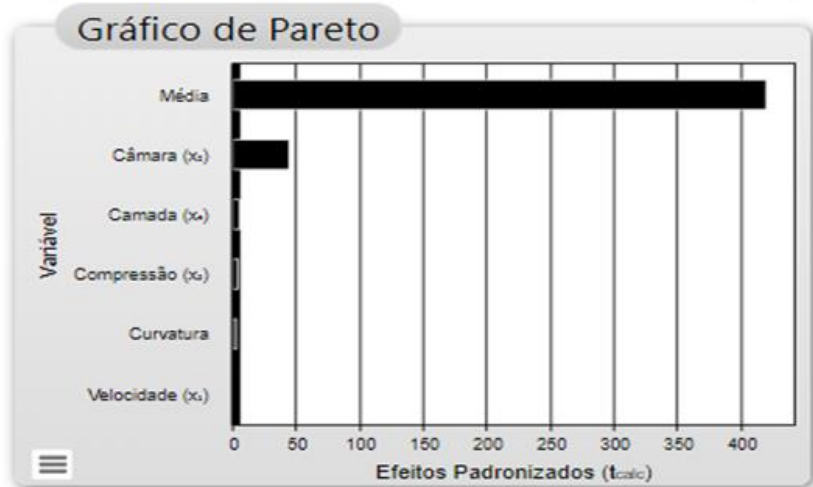
Variação de peso (Y_2 , %)

% Peso entre 37 e 43 mg (Y_3 , %)

Efeitos

Nome	Efeito	Erro Padrão	t calculado	p-valor
Média	41,36	0,10	419,68	0,0000
Curvatura	0,91	0,38	2,40	0,0618
Velocidade (x_1)	-0,01	0,20	-0,08	0,9423
Câmara (x_2)	8,65	0,20	43,91	0,0000
Compressão (x_3)	0,66	0,20	3,35	0,0204
Camada (x_4)	1,03	0,20	5,23	0,0034

Nível de significância: $\alpha=5\%$



Fatores	Respostas					
	Peso Médio (mg)		Desvio Padrão Relativo (%)		Peso individual entre 37 e 43 mg (%)	
	Efeito	p-valor	Efeito	p-valor	Efeito	p-valor
Média	41,36	0,0000	1,53	0,0000	28,44	0,0128
Curvatura	0,91	0,0618	-0,23	0,3481	141,46	0,0044
Velocidade	-0,01	0,9423	0,18	0,1933	8,75	0,5851
Câmara	8,66	0,0000	-0,13	0,3298	-55,00	0,0145
Compressão	0,66	0,0204	-0,24	0,0954	8,13	0,6114
Camada	1,03	0,0034	-0,35	0,0322	29,38	0,1076

Legenda

- $p < 0,1$ (90% de confiança)
- $p < 0,05$ (95% de confiança)
- $p > 0,1$ - não estatisticamente significativo

Dados fornecidos pelo software Protimiza para análise estatística

4º Rodada de Discussão

Desenvolvimento de cultura de melhoria contínua

Como envolver e promover a participação dos funcionários na implementação de melhorias contínuas?



Como as organizações podem medir e avaliar o progresso em direção a uma cultura de melhoria contínua?



4ª Rodada de Discussão

Fomento à criatividade na geração de soluções. Seleção e priorização de ideias.

Como incentivar os colaboradores a pensar fora da caixa ao buscar soluções para os desafios de melhoria contínua?

Quais os critérios utilizar em um processo de avaliação e seleção de ideias?



Próximo
Workshop

3º WORKSHOP TÉCNICO POR DENTRO DA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA



ESTRATÉGIAS
AVANÇADAS PARA
SELEÇÃO DE
MATERIAIS DE
EMBALAGEM,
EQUIPAMENTOS E
SETUP EFICIENTES

30
JUN