



UNIVERSIDADE DE
COIMBRA



Glória Marina Larangeiro da Costa Ferreira

**OTIMIZAÇÃO DE PROCESSOS ANALÍTICOS NO
ÂMBITO DA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA COM
ABORDAGEM ÀS METODOLOGIAS *LEAN SEIS-
-SIGMA* DE GESTÃO DA MELHORIA CONTÍNUA**

ESTÁGIO CURRICULAR NA BLUEPHARMA –
INDÚSTRIA FARMACÊUTICA, S.A.

Relatório de Estágio no âmbito do Mestrado Integrado em Engenharia
Química orientado pela Mestre Raquel Sobral Monteiro, coorientado pelo
Professor Doutor Marco Seabra dos Reis e apresentada ao Departamento
de Engenharia Química da Faculdade de Ciências e Tecnologia da
Universidade de Coimbra

Setembro de 2019



UNIVERSIDADE D
COIMBRA



Glória Marina Larangeiro da Costa Ferreira

**OTIMIZAÇÃO DE PROCESSOS ANALÍTICOS
NO ÂMBITO DA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA
COM ABORDAGEM ÀS METODOLOGIAS LEAN
SEIS-SIGMA DE GESTÃO DA MELHORIA
CONTÍNUA**

ESTÁGIO CURRICULAR NA BLUEPHARMA – INDÚSTRIA
FARMACÊUTICA, S.A.

Relatório de Estágio no âmbito do Mestrado Integrado em Engenharia Química orientado pela Mestre Raquel Sobral Monteiro, coorientado pelo Professor Doutor Marco Seabra dos Reis e apresentada ao Departamento de Engenharia Química da Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade de Coimbra.

Setembro de 2019

Relatório de Estágio em Engenharia Química

OTIMIZAÇÃO DE PROCESSOS ANALÍTICOS NO ÂMBITO DA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA COM ABORDAGEM ÀS METODOLOGIAS LEAN SEIS-SIGMA DE GESTÃO DA MELHORIA CONTÍNUA

Estágio Curricular na Bluepharma – Indústria Farmacêutica, S.A.

Glória Marina Larangeiro da Costa Ferreira

Relatório de Estágio no âmbito do Mestrado Integrado em Engenharia Química orientado pela Mestre Raquel Sobral Monteiro, coorientado pelo Professor Doutor Marco Seabra dos Reis e apresentada ao Departamento de Engenharia Química da Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade de Coimbra.

Setembro de 2019



UNIVERSIDADE D
COIMBRA



*Assumo, sem modéstia, que tenho uma
força de vontade, de querer e de fazer,
inaudita. Mas assim como o fogo, com
todo o seu poder e esplendor, não seria
sem oxigénio, eu não seria sem ti,
António Gravato.*

*“One day you will thank
yourself for not giving up”
Oleg Vishnepolsky
DailyMail Global CTO*

Agradecimentos

A escrita deste Relatório de Estágio representa o culminar de anos de dedicação às ciências da engenharia química. Mantive quatro empregos em simultâneo com o curso – foram muitas as noites sem dormir e dezasseis horas diárias de trabalho ao longo de meses. Superei-me e desenvolvi a minha capacidade de resiliência, ultrapassando os limites da exaustão, incontáveis vezes. Agradeço, do fundo do coração, à Dr.^a Cristina Maria Rodrigues Miranda Cabral, por ter lutado pelos meus direitos e pela confiança depositada numa batalha que muitos achavam impossível ser vitoriosa. A melhor forma de agradecimento é-lhe dada hoje: provei que com espírito de sacrifício tudo é possível! Ao Dr. Joaquim Cerejeira, por ter contribuído num ponto de viragem da minha vida. Ambos dedicam a sua profissão ao mais nobre desígnio de ajudar pessoas, sendo o apoio de uma família que alguns de nós nunca tiveram.

No Departamento de Engenharia Química, deixo o meu maior agradecimento ao Professor Doutor Marco Seabra dos Reis. Os meus primeiros passos entre os conceitos de gestão e empreendedorismo foram dados nas suas aulas, no final da licenciatura. Desde então, decidi que, de entre as disciplinas opcionais do mestrado, seleccionaria todas as possíveis, relacionadas com gestão. No final do mestrado foi o meu coorientador de Estágio Curricular, sempre prestável e comunicável, mesmo com o seu horário tipicamente preenchido.

Na Bluepharma, diversos colaboradores foram meus Professores. O Gustavo e o Zé do DG, o Telmo da Amostragem do CQ, a Matilde do Armazém, o Pedro do QP&C e a Isabel da Supervisão do CQ. Recordo o carinho e generosidade que a Sara do DG demonstrou, na minha integração.

Um *obrigada* nunca chegará para agradecer a contribuição para o meu desenvolvimento humano, curricular e profissional, prestada pelos meus queridos “gestores seniores” da Gestão de Projetos: a Sónia Castanheira, a Raquel Monteiro, a Carla Carvalho e o Rui Pinto. A Sónia transmitiu-me as devidas competências em espírito de equipa e habilidade de liderança. A Raquel Monteiro – a perfeccionista – foi a minha orientadora na Bluepharma, consolidou os meus conhecimentos em processos farmacêuticos, apoiou incondicionalmente o meu projeto de melhoria, corrigiu-me para a excelência, e foi dona de uma paciência sem fim. A Carla é um mar de energias positivas e bons pensamentos. Foi os meus momentos de paz e de silêncio. Mostrou-se genuinamente preocupada com a minha evolução, aconselhando-me sabiamente. Por último, o primeiro: o Rui foi o meu tutor – quem me apresentou, acompanhou, ensinou, auxiliou e seguiu, nos primeiros dias de trabalho na Bluepharma. Repleto de conhecimento e cultura, tem uma aptidão extraordinária para ensinar, tornando a complexidade em simplicidade.

Resumo

A essência da Gestão Científica – fundada em 1914 – reside na melhoria dos processos, otimizando a eficiência dos recursos humanos e a eficácia na utilização dos recursos de materiais atuais. A versão mais atualizada da gestão científica, desde o início do século XXI, consiste na Gestão da Melhoria de Processos, implementando as metodologias da abordagem Lean Seis-Sigma.

A indústria farmacêutica constitui a segunda indústria mais regulamentada do mundo e os fluxos dos seus processos são extremamente complexos. Para clarificar e simplificar o fluxo dos processos, a autora da presente dissertação, aluna finalista do Mestrado Integrado em Engenharia Química, foi incumbida, no âmbito de um Estágio Curricular de seis meses, de mapear os fluxos dos processos de Desenvolvimento de um Medicamento Genérico na Bluepharma. Para manter o segredo do *know-how* conquistado ao longo de 18 anos de história de Bluepharma, o resultado do trabalho de mapeamento não poderá ser revelado no presente Relatório de Estágio.

O regime organizacional da Bluepharma circunscreve dois sistemas fundamentais: o sistema de Produção e o sistema de Investigação, Desenvolvimento e Inovação (IDI). Finda a construção dos mapas solicitados, o Conselho de Administração da Bluepharma delegou que a estagiária liderasse um projeto de melhoria, no prazo de três meses, aplicado a um Estudo de Caso. O objetivo do Estudo de Caso consistia no aumento da taxa de ocupação útil (no momento, inferior a 40% da total capacidade) de equipamentos de HPLC, dos Laboratórios do departamento de Controlo de Qualidade – por otimizar o Lead Time dos respetivos processos analíticos.

A gestora de melhoria conduziu os seus esforços considerando a estrutura DMAIC, inerente à abordagem de melhoria Seis-Sigma e, ao longo do projeto, implementou um conjunto de metodologias próprias da abordagem Lean Manufacturing – nomeadamente, Mapeamento dos Fluxos de Valor (VSM), filosofia *Kaizen*, *Single Minute Exchange of Die* (SMED), Diagrama de Pareto, Diagrama de Ishikawa, Diagrama de *Spaghetti*, conceito de *Mizusumashi* e sistema *Kanban* – fazendo jus à abordagem de melhoria holística e moderna Lean Seis-Sigma.

O ciclo DMAIC permite tratar o projeto de melhoria de forma metódica e sistemática, ao longo de cinco etapas fundamentais: Definição do Problema, Medição (recolha de dados), Análise (orientada por dados – *data driven*), Melhoria e Controlo. Na etapa de Definição, caracterizou-se o Problema por se mapearam os fluxos dos processos que o delimitam, estipulou-se uma

meta (diminuir 10% do Lead Time de um processo analítico), identificaram-se preliminarmente os Aspectos Críticos do processo, da qualidade e de custos, e definiram-se os *stakeholders* e os membros da equipa de melhoria (*Process Champion, Process Owner, MBB, BB, GB* e outros). De seguida, mediram-se os tempos face a três processos analíticos desempenhados, em paralelo, por um analista, recorrendo a equipamentos de HPLC. A recolha de dados foi feita pelo gestor de melhoria que acompanhou o analista. Os tempos recolhidos foram distribuídos por TVA e TVNA (tempos despendidos em deslocações e transportes (movimentações), tempos de espera, de conserto de avarias, de resposta a pedidos externos e de investigação de resultados OOS). Na fase de Análise, identificaram-se as causas do Problema, recorrendo a ferramentas estatísticas e ao Diagrama de Ishikawa (montado em sessão de *brainstorming*, contando com a participação de alguns colaboradores experientes na execução das tarefas relativas aos processos analíticos sob investigação). Com base nas causas identificadas, gerou-se um conjunto de propostas de ações de melhoria que resultaram num Plano de Ações de Melhoria apresentado ao Conselho de Administração da Bluepharma.

O Conselho de Administração aprovou o Plano de Ações de Melhoria – cujas melhorias se propunham a aumentar a eficiência dos analistas e a eficácia na utilização dos recursos de materiais atuais –, sendo que, no prazo de 15 dias úteis, 46% das ações foram implementadas, dando primazia àquelas que resultariam no maior impacto na diminuição do Lead Time dos processos analíticos.

Estima-se que, o novo modo de operacionalização, atinja o equilíbrio (estabilização das operações) cerca de seis meses após a implementação das ações de melhoria – tempo necessário para os operadores se habituarem ao novo modo de trabalho. Na fase de Controlo do ciclo DMAIC, identificam-se os Indicadores Chave-de-Desempenho (KPI) que se pretendem monitorizar, normalizam-se os novos processos de trabalho melhorados (via documental) e quantifica-se a melhoria esperada. Os cálculos efetuados para quantificar a melhoria hipoteticamente alcançada, ao implementar o Plano de Ações de Melhoria proposto, estimam que se reduza o Lead Time dos processos analíticos em 10,1% – superando a meta definida no início do projeto de melhoria.

No futuro, pretende-se monitorizar o processo, recorrendo a *Controlo Estatístico de Processos*, para verificar se se atingiram os objetivos estimados e, para impedir a repetição do problema ou o retrocesso às práticas antigas

PALAVRAS-CHAVE: Gestão Científica, Gestão da Melhoria de Processos, Lean Seis-Sigma, Processos Analíticos, Indústria Farmacêutica

Abstract

The essence of Scientific Management - founded in 1914 - lies in process improvement, optimizing human resource efficiency and effectiveness in the use of the current materials. The most up-to-date version of scientific management since the early 21st century consists of Process Improvement Management, implementing the methodologies of the Lean Six-Sigma approach.

The pharmaceutical industry is the second most regulated industry in the world and its process flows are extremely complex. To clarify and simplify the flow of processes, the author of the present dissertation, a finalist student of the Master's Degree in Chemical Engineering, was hired, under a six-month Curricular Internship, to map the flows of Generic Drug Development processes at Bluepharma. In order to keep the know-how secreted through Bluepharma's 18 years of history, the result of the mapping work cannot be revealed in this Internship Report.

Bluepharma's organizational regime circumscribes two fundamental systems: the Production system and the Research, Development and Innovation (RDI) system. After the construction of the requested maps, Bluepharma's Board of Directors delegated that the intern lead a three-month improvement project applied to a Case Study. The purpose of the Case Study was to increase the usable load factor (currently less than 40% of real HPLC equipment capacity) of the Quality Control Labs - by optimizing the Lead Time of their analytical processes.

The improvement manager conducted her efforts considering the DMAIC framework inherent in the SixSigma improvement approach and, throughout the project, implemented a set of methodologies of the Lean Manufacturing approach - namely Value Stream Mapping (VSM), Kaizen philosophy, Single Minute Exchange of Die (SMED), Pareto Diagram, Ishikawa Diagram, Spaghetti Diagram, Mizusumashi concept and Kanban system - closely following the holistic and modern improvement approach Lean Six-Sigma.

The DMAIC cycle allows the improvement project to be addressed methodically and systematically over five key steps: Definition of the Problem, Measurement (data collection), data-driven Analysis, Improvement and Control. In the Definition stage, the Problem was characterized by mapping the process flows that delimit it, setting a goal (reducing 10% of the Lead Time of an analytical process), making a preliminary identification of the critical aspects of the process, quality and costs, and defining the stakeholders and improvement team members (Process Champion, Process Owner, MBB, BB, GB and others). Afterwards, times of three analytical processes performed in parallel by an analyst using HPLC equipment were measured.

The improvement manager who accompanied the analyst made the data collection. The times collected were distributed by TVA and TVNA (time spent in travels and transportations (moving), waiting times, troubleshooting, response to external requests and investigation of OOS results). In the Analysis phase, the causes of the Problem were identified using statistical tools and the Ishikawa Diagram (assembled in a brainstorming session, with the participation of some collaborators experienced in performing the type of analytical processes under investigation). Based on the identified causes, proposals of improvement actions were generated, which resulted in an Improvement Action Plan submitted to Bluepharma's Board of Directors.

The Board of Directors approved the Improvement Action Plan - whose improvements intended to increase analysts' efficiency and the effectiveness in utilizing current material resources - and within 15 business days, 46% of the actions were implemented, giving priority to those that would have the greatest impact on decreasing the Lead Time of analytical processes.

It is estimated that the new mode of operation will reach equilibrium (stabilization of operations) about six months after the implementation of the improvement actions - corresponding to the time required for operators to get used to the new work method. In the Control phase of the DMAIC cycle, the Key Performance Indicators (KPIs) to be monitored are identified, new improved work processes are normalized (via documentation) and the expected improvement is quantified. Calculations made to quantify the hypothetically achieved improvement by implementing the proposed Improvement Action Plan estimate that the Lead Time for analytical processes will be reduced by 10.1% - exceeding the target set at the beginning of the improvement project.

In the future, the aim is to monitor the process, using Statistical Process Control, in order to verify if the estimated objectives have been achieved as well as to prevent the repetition of the problem or the regression to the old practices.

KEYWORDS: Scientific Management, Process Improvement Management, Lean Six-Sigma, Analytical Processes, Pharmaceutical Industry

Índice de Conteúdos

1. INTRODUÇÃO	1
1.1 SUMÁRIO DAS ATIVIDADES DESEMPENHADAS NO ÂMBITO DO ESTÁGIO CURRICULAR NA BLUEPHARMA – INDÚSTRIA FARMACÊUTICA, S.A.	2
2. ESTADO DA ARTE	5
2.1. GESTÃO CIENTÍFICA	5
2.2. GESTÃO DA MELHORIA DE PROCESSOS	6
2.2.1. LEAN MANUFACTURING	6
2.2.2. SEIS-SIGMA	12
2.2.3. LEAN SEIS-SIGMA	16
2.3. MERCADO	17
3. ESTUDO DE CASO – CAPACIDADE ÚTIL DOS EQUIPAMENTOS HPLC NOS LABORATÓRIOS DE ROTINA DO DEPARTAMENTO DE CONTROLO DE QUALIDADE	19
3.1. TERMINOLOGIA E CONCEITOS PRELIMINARES	19
4. APLICAÇÃO DA METODOLOGIA DMAIC	25
4.1. [D]MAIC – DEFINIÇÃO DO PROBLEMA	25
4.1.1. ESPECIFICAÇÃO DO PROBLEMA	26
4.1.2. OBJETIVOS	26
4.1.3. DELIMITAÇÃO DAS FRONTEIRAS DO SISTEMA	26
4.1.4. CARACTERIZAÇÃO DO PROCESSO EM CAUSA	27
4.1.5. DEFINIÇÃO DOS ASPETOS CRÍTICOS: CTX (“CRITICAL TO X”)	39
4.1.6. ANÁLISE DE STAKEHOLDERS	41
4.1.7. CONSTITUIÇÃO DA EQUIPA DE MELHORIA	42
4.1.8. <i>PROJECT CHARTER</i>	43
4.2. D[M]AIC – MEDIÇÃO	43
4.2.1. ASPETOS CRÍTICOS CTX	47
4.2.2. MEDIDAS LEAN	48
4.3. DM[A]IC – ANÁLISE	50
4.3.1. – ASPETOS CRÍTICOS CTX	50
4.3.2. – MEDIDAS LEAN	50
4.4. DMA[I]C – MELHORIA	60
4.4.1. GERAÇÃO DE AÇÕES DE MELHORIA	60
4.4.2. IMPLEMENTAÇÃO DO PLANO DE AÇÕES DE MELHORIA	61
4.4.3. ESTUDOS PILOTO	61

4.5. DMAI[C] – CONTROLO	62
4.4.1. IMPLEMENTAÇÃO DE PROCEDIMENTOS DE CONTROLO: KPIS E CONTROLO ESTATÍSTICO DE PROCESSOS	62
4.4.2. NORMALIZAÇÃO DAS SOLUÇÕES	64
4.4.3. QUANTIFICAÇÃO DA MELHORIA	64
5. CONCLUSÕES E TRABALHO FUTURO	67
BIBLIOGRAFIA	69
ANEXOS	75
I. ORGANOGRAMA DA BLUEPHARMA – INDÚSTRIA FARMACÊUTICA, S.A.	77
II. MAPEAMENTO DE PROCESSOS – REGRAS E FERRAMENTAS	79
III. TAYLORISMO E FORDISMO E O SEU IMPACTO NA EVOLUÇÃO MUNDIAL DE ORGANIZAÇÃO CORPORATIVA, ECONOMIA, CULTURA E SOCIEDADE	82
IV. A FERRAMENTA-BASE DA ABORDAGEM DE MELHORIA LEAN MANUFACTURING: 5S	88
V. IMPLEMENTAÇÃO DO DIAGRAMA DE SPAGHETTI NO ESTUDO DE CASO	89
VI. O SEIS E O SIGMA	90
VII. CICLO PDCA	91
VIII. PROJECT CHARTER	92
IX. INFORMAÇÕES SOBRE O ANALISTA ACOMPANHADO PELO GESTOR DE MELHORIA, TURNO DE TRABALHO, PRODUTO ANALISADO, ENSAIOS REALIZADOS E EQUIPAMENTOS UTILIZADOS	94
X. DIAGRAMA DE GANTT	97
XI. MEDIÇÕES DE TEMPO ALOCADAS AOS RESPECTIVOS HPLCs USADOS E ÀS TAREFAS RELATIVAS À ATIVIDADE DE ESCRITA DOS RELATÓRIOS DE RESULTADOS DAS ANÁLISES	99
XII. ESQUEMATIZAÇÃO DA INVESTIGAÇÃO ESTATÍSTICA	100
XIII. PLANO DE AÇÕES DE MELHORIA PROPOSTO AO CONSELHO DE ADMINISTRAÇÃO	101
XIV. ÓRGÃOS RESPONSÁVEIS PELA IMPLEMENTAÇÃO DE CADA AÇÃO DE MELHORIA APROVADA PELO CONSELHO DE ADMINISTRAÇÃO	104
XV. CÁLCULOS DA QUANTIFICAÇÃO DA MELHORIA	106
XVI. SUGESTÃO DA CRIAÇÃO DE UM DEPARTAMENTO DE GESTÃO DA MELHORIA DE PROCESSOS DE IDI NA BLUEPHARMA, INDÚSTRIA FARMACÊUTICA, S.A.	109

Lista de Figuras

Figura 1 - Exemplo de um Diagrama de Pareto útil.....	10
Figura 2 - Macro-mapa do processo de Desenvolvimento de um Medicamento Genérico na Bluepharma.....	28
Figura 3 - Macromapa do subprocesso da Produção sob as normas GMP.....	31
Figura 4 - Mapa SIPOR das atividades realizadas nos Laboratórios de Rotina do CQ.....	34
Figura 5 - Micromapa SIPOR das tarefas realizadas na análise a Substâncias Relacionadas e Conteúdo do Blue01 recorrendo a equipamentos HPLC.....	37
Figura 6 - Pré-identificação dos aspetos críticos de processo (CTP), de custos (CTC) e de qualidade (CTQ) dos processos analíticos em HPLC.....	40
Figura 7 - Análise de Stakeholders do projeto de melhoria.....	41
Figura 8 - Constituição da equipa de melhoria.....	42
Figura 9 - Especificações dos CTx, KPIs e Dados a recolher (medições).....	48
Figura 10 - Diagrama de Pareto do total de tempo despendido, durante os seis dias de medições, na execução das tarefas que dizem respeito aos processos analíticos - TVA; deslocações e transportes, esperas, conserto de avarias, investigação de resultados OOS e resposta - TVNA...	52
Figura 11 - Diagrama de Pareto do tempo despendido em cada atividade do processo analítico dos testes ao conteúdo (HPLC M).....	53
Figura 12 - Diagrama de Pareto do tempo despendido em cada atividade do processo analítico dos testes às impurezas recorrendo ao método B (HPLC R).....	54
Figura 13 - Diagrama de Pareto do tempo despendido em cada atividade do processo analítico dos testes às impurezas recorrendo ao método A (HPLC Z).....	54
Figura 14 - Alocação dos TVA das tarefas relativas à escrita de Relatórios face a cada HPLC usado.....	55
Figura 15 - Tempos medidos de VA e discriminação dos TVNA da atividade de Preparação de Amostras no processo analítico de testes ao conteúdo no HPLC M.....	56
Figura 16 - Tempos medidos de VA e discriminação dos TVNA da atividade de Preparação de Amostras no processo analítico de testes às impurezas recorrendo ao método B no HPLC R....	57
Figura 17 - Tempos medidos de VA e discriminação dos TVNA da atividade de Preparação de Amostras no processo analítico de testes às impurezas recorrendo ao método A no HPLC Z....	57
Figura 18 - Diagrama de Causa Efeito resultante da sessão de brainstorming.....	59
Figura 19 - Desdobramento das dados recolhidos em KPIs.....	63

Figura I-1 - Organograma da Bluepharma - Indústria Farmacêutica, SA	77
Figura II-1 - Hierarquia dos processos.....	79
Figura II-2 - Mapeamento da profundidade dos subprocessos de forma seletiva	80
Figura X-1 - Parte inicial do Diagrama de Gantt resultante do tratamento dos dados recolhidos	97
Figura XVI-1 - Proposta de novo organograma da Bluepharma - Indústria Farmacêutica, S.A.	109

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Lista de verificação SMART – definição dos objetivos.....	26
Tabela 2 - Identificação dos aspetos críticos CTx observados, durante a primeira semana de acompanhamento presencial ao processo analítico em HPLC, do gestor de melhoria.....	40
Tabela 3 - Suporte para a montagem do diagrama Gantt.....	44
Tabela 4 - Tempos medidos relativamente ao método executado no HPLC M.....	45
Tabela 5 - Tempos medidos relativamente ao método executado no HPLC R.....	46
Tabela 6 - Tempos medidos relativamente ao método executado no HPLC Z.....	47
Tabela 7 - Tempos medidos relativamente às especificações CTx identificadas, preliminarmente, na fase de Definição do Problema	48
Tabela 8 - Medidas Lean.....	49
Tabela 9 - Alocação dos diversos tempos medidos por equipamento HPLC	51
Tabela 10 - Sugestões de ações de melhoria propostas com base nas causas identificadas, preliminarmente, durante a etapa de Análise	60
Tabela 11 - Desdobramento dos dados recolhidos em KPIs.....	63
Tabela II-1 - Simbologia padronizada de um fluxograma	81
Tabela IX-1 – Informações sobre o produto analisado, datas de início e fim do processo analítico, analista, turno de trabalho, equipamentos utilizados, ensaios e análises realizados	94
Tabela IX-2 - Locais frequentados pelo analista acompanhado pelo gestor de melhoria.....	95
Tabela X-1 - Legenda do Diagrama de Gantt	97
Tabela XI-1 - Distribuição de TVA e TVNA (sendo os últimos discriminados) respetivos à utilização do HPLC M	99
Tabela XI-2 - Distribuição de TVA e TVNA (sendo os últimos discriminados) respetivos à utilização do HPLC R	99
Tabela XI-3 - Distribuição de TVA e TVNA (sendo os últimos discriminados) respetivos à utilização do HPLC Z	99
Tabela XIII-1 - Sugestões de ações de melhoria relativamente às causas identificadas recorrendo ao diagrama de Ishikawa	101
Tabela XIV-1 - Órgãos responsáveis pela implementação de cada ação de melhoria.....	104

Lista de Acrónimos e Símbolos

AP	Atividades em Paralelo
AR	(Departamento de) Assuntos Regulamentares
CoA	Certificate of Analyses / Certificado de Análise
CQ	(Departamento de) Controlo de Qualidade
DG	(Departamento de) Desenvolvimento Galénico
DP	<i>Drug Product</i> / Medicamento Genérico
FQ	Físico-Químicos
GC	<i>Gas Chromatography</i> / Cromatografia Gasosa
HPLC	<i>High Performance Liquid Chromatography</i> / Cromatografia Líquida de Alto Desempenho
L6S	Lean Seis-Sigma
Lab.	Laboratório
MA	<i>Marketing Authorization</i> / Autorização no Mercado
ME	Material de Embalagem
MP	Matéria-Prima
OOS	<i>Out of Specification</i> / Resultados fora dos limites da Especificação
PA	Produto Acabado
PAn	Procedimento Analítico
PDA	<i>Photodiode Array Detectors</i> / Detetores de Matriz de Fotodíodos
PGP	(Departamento de) Planeamento e Gestão da Produção
PSA	Produto Semi-Acabado
QP&C	Qualidade do Produto & Conformidades
RP	<i>Reference Product</i> / Medicamento Inovador
RSD	<i>Relative Standard Deviation</i> / Desvio Padrão Relativo
SA	Sociedade Anónima
SIPOR	Mapa que identifica o <i>Supplier, Input, Process, Output</i> e <i>Responsible</i>
TPS	<i>Toyota Production System</i> / Sistema Toyota da Produção
TVA	Tempos de Valor Acrescentado
TVNA	Tempos de Valor Não Acrescentado
UPLC	<i>Ultra Performance Liquid Chromatography</i> / Cromatografia Líquida de Ultra Desempenho

UV	Luz Ultravioleta
VA	Valor Acrescentado
VNA	Valor Não Acrescentado
VSM	<i>Value Stream Mapping</i> / Mapeamento dos Fluxos de Valor
σ	Desvio Padrão

I. Introdução

A Indústria Farmacêutica, é a segunda indústria mais regulamentada do mundo a seguir à indústria nuclear. Todas as tarefas e atividades executadas ao longo do processo de desenvolvimento de medicamentos e durante a sua comercialização no mercado, devem ser adequadamente validadas e claramente documentadas. Cada país tem um órgão regulamentar que se rege por um conjunto de normas de Boas Práticas de Laboratório (GLP), Boas Práticas Clínicas (GCP) e Boas Práticas de Fabrico (GMP), associadas ao desenvolvimento e investigação, testes realizados em seres humanos e animais e fabricação de medicamentos, respetivamente. Somente os dossiers que reúnam todos os registos documentais – evidenciando que os medicamentos foram desenvolvidos, testados e fabricados em conformidade com as normas GLP, GCP e GMP –, são aprovados pelas autoridades regulamentares, dos países onde se pretenda comercializar os ditos medicamentos.

No Estágio Curricular de seis meses na Bluepharma desempenharam-se atividades de importância premente a dois níveis: operacional e estratégico.

Devido à complexidade dos fluxos dos processos da indústria farmacêutica e às dificuldades sentidas, pelos colaboradores: na identificação do(s) responsável(eis) pela execução, verificação ou aprovação de determinadas funções; na localização das suas funções relativamente às adjacentes; no posicionamento das suas atividades face ao processo geral de desenvolvimento de um medicamento – o responsável pelo departamento de Gestão de Projetos, associado ao sistema de Investigação, Desenvolvimento e Inovação (IDI) da Bluepharma¹, delegou à aluna finalista do Mestrado Integrado em Engenharia Química da Universidade de Coimbra, autora do presente Relatório de Estágio, o mapeamento do fluxo dos processos respeitantes ao Desenvolvimento de um Medicamento Genérico, na Bluepharma.

Finda a montagem dos mapas solicitados, a estagiária foi desafiada a liderar um projeto – de raiz – no âmbito da melhoria contínua, cujo objetivo se centrava na otimização dos processos analíticos em equipamentos de HPLC, a fim de aumentar a capacidade útil de utilização desses

¹ O sistema organizacional da Bluepharma circunscreve-se em dois sistemas fundamentais: o sistema da Investigação, Desenvolvimento e Inovação e o sistema da Produção. O organograma da Bluepharma – Indústria Farmacêutica, SA, pode ser consultado no Anexo I.

equipamentos, nos Laboratórios de Rotina do departamento de Controlo de Qualidade da Bluepharma.

I.1 Sumário das atividades desempenhadas no âmbito do Estágio Curricular na Bluepharma – Indústria Farmacêutica, S.A.

De 11 de fevereiro a 08 de maio de 2019, num plano curricular de 40 horas semanais, a estagiária desenvolveu os mapas solicitados. A estagiária ficou a par do funcionamento dos vários processos, não só através da leitura das normas regulamentares dos procedimentos da Bluepharma, mas também por observar, presencialmente, a execução das diversas tarefas. Ao longo do estágio curricular esteve alocada em sete departamentos onde, em cada um, teve um tutor que lhe esclareceu o modo de operacionalização das funções desempenhadas no respetivo setor. Ainda pôde executar algumas tarefas, com as devidas autorizações. Aproximadamente 50 mapas foram montados na forma de fluxogramas, diagramas de blocos e diagramas SIPOR (identificação do fornecedor do *input* (S), *input* do processo (I), processo (P), *output* do processo (O) e responsável pela continuidade do *output* (R)) – consultar o Anexo II para mais informações sobre mapeamento de processos. Além de impressos, os mapas podem ainda ser consultados de forma simples e ágil, na ótica do utilizador, uma vez que a estagiária desenvolveu um ficheiro em formato HTML para possibilitar a navegação interativa, ao longo dos fluxogramas dos macro e micro processos mapeados, na intranet da Bluepharma. Por motivos de confidencialidade e para manter o segredo industrial, em especial o *know-how* conquistado ao longo de 18 anos de história da Bluepharma, os referidos mapas não poderão ser divulgados.

Uma vez que o mapeamento de processos constitui uma atividade inerente à Gestão Científica e, tendo o contrato de estágio curricular a duração de seis meses, o Conselho de Administração da Bluepharma delegou à estagiária um projeto de Gestão de Melhoria de Processos. A Bluepharma tem uma equipa de gestão de melhoria contínua intitulada por BlueLean. Esta equipa está integrada no sistema de Produção da Bluepharma. Com o apoio dos gestores de melhoria experientes, o conhecimento dos fluxos dos processos do desenvolvimento de um medicamento na Bluepharma, adquirido ao longo de três meses de montagem dos respetivos mapas e, estando integrada num departamento de gestão de projetos de investigação e desenvolvimento, todas as condições estavam reunidas para que a estagiária concretizasse o projeto, que lhe foi elegido, com sucesso.

De 09 de maio a 02 de agosto de 2019, a estagiária aplicou as metodologias da abordagem de melhoria Lean Seis-Sigma (L6S) para a otimização dos processos analíticos, executados em equipamentos de HPLC, nos Laboratórios de Rotina do departamento de Controlo de Qualidade da Bluepharma.

2. Estado da Arte

2.1. Gestão Científica

A Gestão da Melhoria de Processos consiste na versão mais atualizada da teoria que contribuiu, por distinção, para a concepção e prática de organização corporativa – a “*Gestão Científica*” ou “*Taylorismo*” [1]. Frederick Taylor desenvolveu a teoria ao longo de três décadas [2], proclamando-a, finalmente, na obra “*Os Princípios da Gestão Científica*”, publicada em 1911, nos EUA [1]. A essência da proposição de Taylor reside na busca de estratégias mais eficazes de organizar o trabalho com o intuito de aumentar a eficiência e a produtividade – elementos indispensáveis para a concorrência capitalista [3]. O *Taylorismo* assentava em dois pilares: os homens eram transformados “cientificamente”, a fim de que cumprissem um papel-chave na base técnica e mecânica da produção industrial, tornando-se numa peça da maquinaria; todos os conhecimentos sobre o trabalho eram transferidos para a gerência – separação entre concepção e execução – desvinculando o trabalho prescrito do trabalho real e originando um sistema organizacional composto por dois hemisférios: patrões e operários [3].

Henry Ford concebeu um novo conceito de gestão e produção industrial – a montagem em série de automóveis [4]. A invenção revolucionou a indústria automobilística quando Ford, influenciado pelos Princípios da Gestão Científica, em 1914 introduziu a primeira linha de montagem automatizada, na sua fábrica Ford Motor Company. O método que produzia um grande número de automóveis em menos tempo e a um menor custo, ficou conhecido por *Fordismo*. Consiste na racionalização da produção capitalista sustentada em inovações técnicas e organizacionais que se articulam tendo em vista a produção em massa bem como o consumo em massa [4].

A Gestão Científica transformou-se e evoluiu. Por discordarem de alguns métodos implementados na indústria do *Taylorismo*, o casal Gilbreth – Frank e Lillian – criaram um novo conceito no âmbito da gestão científica: o Estudo dos Movimentos [5]. Taylor também estudou os movimentos, contudo sem considerar a condição humana dos trabalhadores, como a sua saúde física, focando-se apenas na eficácia de produção. A partir da década de 1930, a estrutura organizacional de Taylor tornou-se obsoleta – consultar mais informações no Anexo

III – porém, alguns conceitos e métodos de produção em massa, permaneceram, influenciando o *fordismo* e o *toyotismo*.

A Ford produzia um único modelo automóvel sem características que distinguissem um veículo de outro, nem mesmo a cor. A Toyota, indústria automobilística concorrente, do Japão, desenvolveu um novo sistema de produção, preocupado em responder às necessidades de um mercado diferenciado e dotado de públicos cada vez mais específicos – a partir da década de 1970, a Ford sofre um decaimento gradual, tornando-se a Toyota na maior indústria automóvel do mundo [6]. O *Sistema Toyota da Produção* concentrava os seus esforços em responder à procura dos clientes – foco primordial nas necessidades dos clientes –, e não na produção em massa. Apesar das suas características inovadoras, manteve algumas influências positivas do *fordismo*. O *Toyota Production System* (TPS) promovia o fluxo contínuo (como no sistema da Ford), mas com capacidade de produzir rápida e eficientemente vários produtos distintos, trabalhando com *stocks* mais pequenos, suprimindo a necessidade dos clientes num regime de produção cujos produtos são somente fabricados ou entregues a tempo de serem comercializados ou montados (“*on-time-delivery*”).

Uma resenha histórica, que descreve o impacto dos dois movimentos – *Taylorismo* e *Fordismo* –, na evolução sociocultural e político-económica do Mundo e, conseqüentemente, no progresso cooperativo-organizacional, pode ser consultada no Anexo III.

2.2. Gestão da Melhoria de Processos

2.2.1. Lean Manufacturing

A evolução da Toyota Production System ao sistema Just-in-Time, até à abordagem de melhoria Lean Manufacturing

O engenheiro industrial Taiichi Ohno e seus associados, enquanto colaboradores da companhia automóvel Toyota, foram os pioneiros no desenvolvimento duma abordagem de melhoria para a produção, pouco depois da Segunda Guerra Mundial. Forçado pela escassez de capital e de recursos, Eiji Toyoda² instruiu os seus funcionários a eliminar todo o lixo [7]. Lixo ou desperdício consiste em tudo aquilo que não acrescenta valor ao produto.

² Toyoda foi o grande responsável por trazer à Toyota Motor Corporation a alta rentabilidade e prominência mundial durante o seu mandato como presidente (1967-1981) e posteriormente como *chairman* (1981-1994).

Trabalhando nestas condições resumidas ao essencial, através de um processo de tentativa e erro, Ohno alcançaria um novo paradigma de fabrico – o *Toyota Production System* [8]. O TPS tornou-se o modelo de produção dominante, desde a década de 1970 [9], [10].

Como resultado do estudo de *benchmarking* do Programa Internacional de Veículos Automotores (IMVP) e da obra publicada, em 1990, por Womack e seus associados “*The Machine that changed the World*”, algumas empresas norte-americanas e europeias começaram a adotar o TPS, adaptando o nome para sistema *Just-in-Time* (JIT) – desvinculando, assim, o nome do sistema de melhoria da marca Toyota – para se manterem competitivas perante o crescimento preponderante da indústria japonesa [7].

O Sistema Toyota da Produção (TPS) inspirou aquele que, hoje em dia, é conhecido por *pensamento Lean*. Na obra “*Lean Thinking: Banish Waste and Create Wealth in Your Corporation*”, publicada em 1996, Womack e Jones popularizaram o nome da abordagem de melhoria para Lean Manufacturing [11].

A abordagem de melhoria Lean Manufacturing estende o âmbito da filosofia TPS por providenciar um termo corporativo que reúne os elementos de processo de desenvolvimento de um produto, de gestão de fornecedores e clientes e de cumprimento de políticas e normas uniformizadas transversalmente a toda a empresa [12].

Os fundamentos Lean centram-se no produto individual e respetivo fluxo de valor (identificando atividades de valor acrescentado e de valor não acrescentado) [7]. O principal alvo do *pensamento Lean* consiste na eliminação de todo o desperdício (ou *muda*, em japonês), em todas as áreas e funções da empresa [11]. As sete formas de desperdícios são: superprodução, defeitos, inventário desnecessário, processamento inadequado, transporte excessivo, tempo de espera e movimentos desnecessários [7].

A seguir, explicam-se, brevemente, o conjunto de técnicas Lean – que permitem reduzir os desperdícios suprarreferidos –, aplicadas no projeto de melhoria desempenhado no âmbito do Estágio Curricular, nomeadamente, *Value Stream Mapping* (VSM), *Kanban*, *Single Minute Exchange of Die* (SMED), *Kaizen*, Diagrama de Pareto, Diagrama de Ishikawa e Diagrama de *Spaghetti*.

Uma breve descrição dos princípios-base da abordagem de melhoria Lean Manufacturing – sistema 5S –, pode ser consultada no Anexo IV.

Value Stream Mapping

A ferramenta *Value Stream Mapping* (ou Mapeamento dos Fluxo de Valor), VSM, analisa o estado atual e projeta o estado futuro da série de eventos que levam o produto ou o serviço, desde o seu início até que este chega ao consumidor final, com uma diminuição de desperdícios Lean quando comparado com o mapa atual. Um fluxo de valor (*value stream*) mapeia-se com foco nos departamentos ou atividades que acrescentam valor ao produto ou serviço, enquanto que, a cadeia de valor (*value chain*) refere-se a todas as atividades inerentes à companhia. Na Toyota, o VSM era conhecido por “mapeamento do fluxo de materiais e de informação” [13]. A finalidade do Mapeamento do Fluxo de Valor (VSM) consiste na identificação e remoção ou redução de desperdícios nas *value streams*, aumentando assim a eficiência de um determinado fluxo de valor. A remoção de desperdícios destina-se a aumentar a produtividade criando operações “magras”/descomplicadas (*lean*) que, por sua vez, facilitam a identificação de problemas de desperdício e qualidade [14].

O primeiro passo a outorgar num projeto de carácter Lean consiste na identificação das atividades de valor acrescentado (VA) e nas atividades de valor não acrescentado (VNA) [7]. O mapeamento do fluxo de valor (VSM) surgiu para essa função [15]. Fornece ainda o âmbito do projeto ao definir o estado atual e o desejado estado futuro do sistema [7].

Adquirir uma linguagem comum ao considerar processos de fabricação, inclui um dos muitos benefícios que o VSM dispõe [7].

Filosofia Kaizen

Kaizen é uma palavra japonesa que significa “melhoria contínua”. No âmbito empresarial, refere-se às atividades que melhoram continuamente todos os processos e envolvem todos os colaboradores da empresa, desde o CEO aos operários da linha de montagem [16]. As técnicas Lean são implementadas continuamente – em modo *Kaizen* –, para a sustentabilidade da melhoria [17].

Single Minute Exchange of Die

Inicialmente desenvolvida em conjunto com pai da TPS, Taiichi Ohno, a técnica SMED acabou por ser consolidada por Shigeo Shingo, entre 1975 e 1985 [18]. Quando o ciclo de um processo termina, configuram-se os equipamentos, materiais, peças, documentos e autorizações necessários para dar início ao novo ciclo [19]. O sistema SMED visa reduzir, o máximo quanto seja possível, o tempo de configuração (ou *setup*) entre ciclos: diminuindo o tempo despendido

nas configurações que têm de ser feitas enquanto a máquina está parada (tempo de *setup* interno) e por juntar as tarefas de preparação das configurações que podem ser feitas enquanto a máquina está em funcionamento (tempo de *setup* externo), efetivamente quando a máquina está em funcionamento [19].

O processo de troca de pneus e abastecimento de combustível dos veículos que correm nas competições Formula 1, constitui o caso mais ilustre que demonstra a eficácia da aplicação da metodologia SMED. Nas *pit stops*, as configurações de reinício do processo (o carro voltar à corrida) abreviaram de 67 segundos (Indianapolis 500, EUA, em 1950) para 3 segundos (Melbourne, Austrália, em 2013) [18]. A redução do tempo para apenas 3 segundos – *setup* interno – foi possível pelo aumento dos membros da equipa de manutenção, de 4 para 17 pessoas, e aumento do tempo de pré-preparação (cerca de 44 segundos) – *setup* externo [18]. Os 44 segundos de pré-configuração, constituem 12 minutos e 28 segundos de mão-de-obra paga aos 17 técnicos de manutenção. O investimento feito em recursos humanos no processo de manutenção conduz a um ganho incomparável no processo geral [18].

Os objetivos do conceito SMED são alcançados, essencialmente, através do investimento em recursos humanos e na sua formação.

Diagrama de Pareto

A metodologia de Pareto constitui uma das mais importantes ferramentas de gestão na priorização de tarefas [20]. No início do século XX, o economista Vilfredo Pareto³ determinou que 20% da população possui 80% da riqueza [20]. O princípio 80/20 passou a ser adotado analogamente a outras realidades, tais como programas de investigação para modelar cenários de gestão: aproximadamente 20% dos projetos geram 80% dos lucros; 20% dos clientes geram 80% das receitas; 20% do nº de peças de uma lista de materiais representam 80% do valor de todas as peças [20]; 20% das tarefas do processo são responsáveis por 80% do tempo total necessário para concluir o processo – Figura 1. O arquétipo 80/20, também pode ser aplicado noutras áreas, designadamente, negócios, marketing, finanças, recursos humanos, produção e logística [21].

³ Apesar de ter sido *Vilfredo Pareto* quem registou a observação de que cerca de 80% da riqueza se concentra em 20% da população, foi *J. M. Juran* – um dos pioneiros no Controlo Estatístico da Qualidade, que trabalhou juntamente com *Deming* na melhoria de processos produtivos, no Japão – quem reivindicou e expandiu o princípio, dando-lhe o nome e homenageando Pareto, em 1941 [69].

Tipicamente, um gráfico de Pareto útil ou ideal, consta que 20% dos atributos têm um peso de 80%, em termos de frequência relativa, revelando as características críticas [20] – Figura 1.

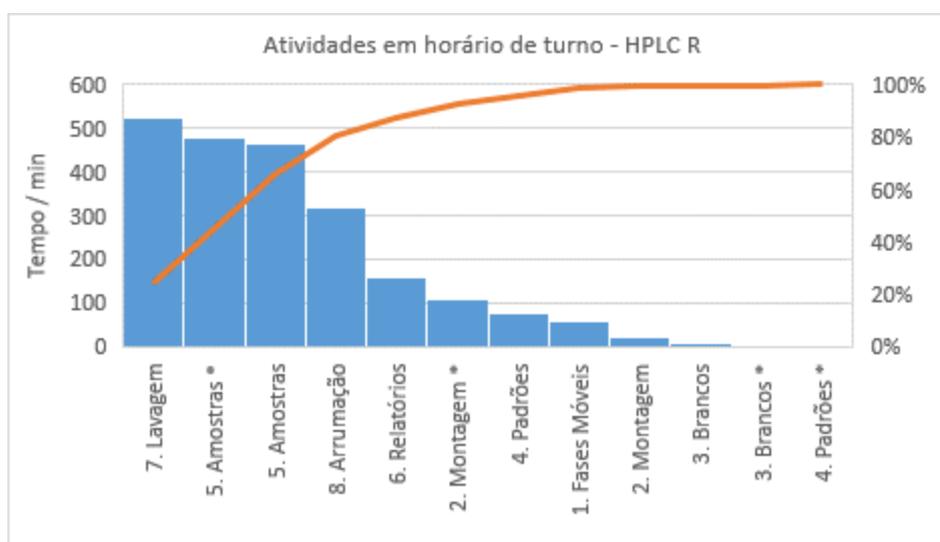


Figura 1 - Exemplo de um Diagrama de Pareto útil

Se os atributos ocorrerem praticamente com a mesma frequência relativa, o gráfico de Pareto não será tão informativo e, por conseguinte, não será útil [20].

O gráfico de Pareto não terá de apresentar as percentagens com os valores exatos de 80% e 20% [20]. Cabe a quem analisa, tirar o melhor partido da metodologia, na identificação, por exemplo, da tarefa ou das tarefas que têm o maior impacto em todo o processo, merecedoras de primordial atenção.

Diagrama de Ishikawa (ou Espinha-de-Peixe ou Causa-Efeito)

O diagrama de Ishikawa (ou “espinha-de-peixe” devido à sua semelhança com a estrutura do esqueleto de um peixe, ou “causa-efeito” por identificar as causas para um determinado problema) constitui uma ferramenta para a identificação das causas raiz de problemas de qualidade [22]. Kaoru Ishikawa, estatístico de controlo de qualidade japonês, desenvolveu o diagrama em 1950 [23]. A técnica tem sido aplicada, com sucesso, em vários departamentos de gestão [24], investigação, fabricação, marketing, operações de escritório, entre muitas outras áreas [22].

O diagrama de causa-efeito representa, essencialmente, um modelo de apresentação sugestiva para correlacionar um evento (efeito/problema) com as suas múltiplas causas. A representação gráfica do diagrama é simples – ver Figura 18 no capítulo 4.3. *DM[A]IC – Análise*. Cada causa

será qualificada, consoante a sua associação com a “mão-de-obra”, “máquina”, “método”, “máquina”, “material” ou “medição” [22].

Ao investigar um problema (efeito), numa sessão de *brainstorming*, é feita a identificação das causas e a montagem do diagrama, em equipa – num quadro suficientemente grande, visível a todos os participantes [22]. De seguida, são desenvolvidas soluções para corrigir as causas e, conseqüentemente, *melhorar* o processo [22]. Os critérios para judiciar as possíveis soluções incluem custo, viabilidade, resistência à mudança, conseqüências, necessidade de dar formação, entre outras [22] que se considerem adequadas.

Havendo um acordo democrata do plano de ações de melhoria proposto, seguem-se as fases de testes e, de seguida, de implementação [22]. Nalgumas empresas, os Diagramas de Ishikawa desenvolvidos, foram afixados em locais chave para estimular a melhoria contínua pelo levantamento de novos problemas [22]. Os diagramas são revistos periodicamente para a geração de novas ações de melhoria [22] – modo *Kaizen*.

Os diagramas de causa-efeito contribuem com as seguintes vantagens para as organizações [22]:

- Análise das condições atuais com o propósito da melhoria da qualidade do produto ou serviço, do aumento da eficiência do uso de recursos e da redução de custos;
- Eliminação das condições que causam não conformidades ao produto ou serviço ou queixas dos clientes;
- Padronização de operações existentes e das operações propostas;
- Treino e formação dos recursos humanos em tomada de decisão e em atividades de ações corretivas.

Diagrama de Spaghetti

Um diagrama de *Spaghetti* constitui uma representação gráfica dos movimentos de materiais ou pessoas ao longo do fluxo de valor [25]. O seu uso permite a identificação do início e do fim de um processo e, das distâncias percorridas pelo objeto ou pessoa sob exame, permitindo a redução de tempos não produtivos [25]. Em adição a estes pontos, o diagrama de *Spaghetti* permite ainda destacar aspetos críticos num *layout*, incluindo espaços vazios e até obsoletos, posicionamento inadequado de ferramentas, dispositivos e estações, e desperdícios em movimentações dos trabalhadores [26] – ver Anexo V.

Mizusumashi

A palavra japonesa *Mizusumashi* (em português, “aranha-de-água”) é usada para definir um cargo de uma pessoa que é contratada para prescrever um conjunto de tarefas que mantém os materiais em *stock* nos locais de uso, no momento em que são necessários, nas áreas de produção [25]. O *Mizusumashi* (ou simplesmente Mizu) é alguém que se move rapidamente e eficientemente, de local para local, para coletar e entregar material aos membros primários (pessoal qualificado) de uma célula de fluxo [25] (departamento, escritório, laboratório, sala de produção onde ocorrem as sucessivas funções de um processo). O principal objetivo ao propor a contratação de um Mizu, como uma sugestão de melhoria, é afastar as tarefas de valor não acrescentado dos trabalhos primários (prestados por pessoal qualificado) e delegar a execução dessas tarefas ao Mizu [25].

Kanban

Uma das ferramentas que emergiram do sistema *Just-in-Time* (quando o TPM se difundiu para o ocidente), é o sistema *Kanban* [27]. Em administração da produção, *Kanban* constitui um cartão de sinalização que controla os fluxos de produção ou de transportes de uma indústria [27]. O cartão pode ser trocado por outro sistema de sinalização, como luzes, caixas vazias e até locais vazios marcados [27]. É um sistema de abastecimento e controlo de *stock*. O seu funcionamento consiste na movimentação e fornecimento de itens de acordo com os que vão sendo consumidos, fazendo com que não haja abastecimento de materiais antes de serem solicitados no estágio anterior [27]. A natureza do sistema *Kanban* remonta a um sistema visual de abastecimento criado num supermercado onde, conforme os produtos iam sendo vendidos (consumidos), os espaços vazios iam sendo reabastecidos [27].

2.2.2. Seis-Sigma

O conceito de implementação das técnicas 6S surgiu na Motorola, nos anos 80, alvejando a redução de custos da qualidade – isto é, custos de não produzir os artigos sem defeitos, na primeira tentativa –, e custos de não ir ao encontro dos requisitos dos clientes [28]. Após a Motorola, outras companhias, tais como a Texas Instruments, Allied Signal (hoje em dia, a Honeywell), Kodak, General Electric e Sony reivindicaram grandes poupanças como resultado da implementação de projetos 6S [28]. A abordagem enfatiza a aplicação de ferramentas e técnicas estatísticas e de resolução de problemas de forma metódica e sistemática para obtenção do conhecimento que conduz a melhorias inovadoras e com impacto significativo nos resultados

finais [28]. Embora o intuito original da abordagem 6S tenha sido na melhoria de processos produtivos (de fabrico), tem vindo a ser aplicado noutras áreas, nomeadamente em marketing, compras, faturação e funções de transação com o objetivo de reduzir defeitos, continuamente, albergando o conjunto de todos os processos de uma organização [28].

A estratégia de gestão Seis Sigma é orientada por dados estatísticos (*data driven*) para identificar causas raiz de variabilidade de processos, com o intuito de alcançar a excelência organizacional [22].

Uma breve alusão ao significado do nome “Seis Sigma” pode ser consultada no Anexo VI.

Ciclo DMAIC

A abordagem Seis Sigma (6S) rege-se pelo modelo ou ciclo DMAIC (*Define, Measure, Analyse, Improve e Control* ou, em português, definir, medir, analisar, melhorar e controlar) [22], moldado a partir do ciclo PDCA [29] – consultar o Anexo VII para mais informações sobre o ciclo PDCA. As definições de cada umas das etapas do ciclo DMAIC, são sucintamente apresentadas a seguir [22], [30].

- Definir: descrição do problema e dos objetivos das atividades de melhoria; determinação dos aspetos críticos de processo, qualidade e custos [28];
- Medir: recolha dos dados atuais; a recolha pode ser feita por um gestor treinado que acompanha uma pessoa ou o processo ou, fica à responsabilidade de um operário, o preenchimento de um formulário (construído pela equipa de melhoria); estabelecem-se métricas confiáveis que permitam monitorar o progresso no sentido de alcançar os objetivos previamente definidos;
- Analisar: com base nos dados coletados, estuda-se o processo com o propósito de identificar problemas; aplicam-se ferramentas estatísticas para fundamentar as causas do problema;
- Melhorar: identificação de ações que removem a raiz dos problemas, em sessão de *brainstorming*, contando com a criatividade e capacidade de inovação dos membros participantes; culminando num plano de ações que será testado: calculam-se os benefícios financeiros, a probabilidade de otimização do processo, reavaliam-se os fatores de risco, a eficácia na melhoria do processo e a redução de desperdícios; finalmente implementa-se o plano de ações de melhoria que conduzirão a um novo sistema de operacionalização;

- Controlar: controlo do novo sistema; documentar e institucionalizar o sistema melhorado, políticas, procedimentos, instruções de operação e outros sistemas de gestão; podendo ser oferecida alguma resistência à mudança das operações de rotina anteriores, recomenda-se ativar um sistema de compensações e de incentivo.

No Capítulo 4 será esclarecido, de um ponto de vista prático, as ações a desempenhar em cada uma das fases DMAIC, ao aduzir como cada uma delas foi abordada no Estudo de Caso investigado, no âmbito do Estágio Curricular.

Especialistas de melhoria

A equipa de melhoria que implementa a abordagem 6S compõe os seguintes membros [29]:

- *Project Champion*: membro da gestão de topo da empresa – usualmente o vice-presidente – que, idealmente, entende o impacto de um projeto 6S no negócio; seleciona os problemas em que o *Black Belt* vai trabalhar; *sponsor* da equipa de melhoria: fornece um ponto de vista holístico da organização e qualquer ajuda necessária para estabelecer o projeto assegurando a disponibilidade de recursos críticos à equipa;
- *Process Owner*: colaborador responsável pelo processo onde será implementado o projeto de melhoria 6S;
- *Master Black Belt* (MBB): membro especialista em estatística (geralmente docente universitário); treina extensivamente, instrui e providencia assistência técnica e mentora ao *Black Belt* [31];
- *Black Belt* (BB): líder da equipa de melhoria; participa no projeto de melhoria em regime de tempo integral; reporta ao *sponsor* da equipa – o *Project Champion* – atualizações sobre projeto de melhoria;
- *Green Belt* (GB): colaborador da empresa detentor de conhecimento substancial do processo e que participa no projeto de melhoria em regime de horário laboral parcial;
- *Outros*: outros colaboradores do processo participam em algumas sessões de *brainstorming*; é muito importante escutar a voz de quem executa as tarefas inerentes ao processo em estudo.

Cada membro da equipa de melhoria intervém de forma distinta ao longo da aplicação do método DMAIC. O *Champion* tem um papel ativo na fase de Definição, mas um papel de suporte nos restantes passos [29]. O *Process Owner* intervém mais na etapa de Controlo, do que nas restantes etapas [29]. Os *Green Belts* tendem a ter uma estreita posição relativamente

às etapas de medição, análise e melhoria. Finalmente, os *Black Belts* ministram como líderes do projeto, coordenando e participando ativamente em todos os estágios [29].

A abordagem 6S alicerça em métodos científicos que utilizam pensamentos e métodos estatísticos (*statistical thinking*) [32]. Criar uma equipa de *Champions*, MBB e BB com as devidas competências em métodos estatísticos e o adequado conhecimento de *statistical thinking*, assenta na tese defendida por Shewhart (1939) “as contribuições, a longo prazo, da estatística, dependem não tanto da inclusão de estatísticos altamente qualificados na indústria, mas antes na criação de uma geração com mentalidade estatística (*statistically-minded*) de físicos, químicos, engenheiros e outros que irão, de qualquer modo, ter um papel no desenvolvimento e direcionamento dos processos de produção do amanhã” [33].

Análise de Stakeholders

O aparecimento do conceito de *stakeholders* (em português, das “partes interessadas”) na literatura de gestão, remonta ao ano de 1963, quando o termo apareceu num memorando internacional no Instituto de Investigação de *Stanford* [34]. Os *stakeholders* foram definidos como “o grupo cujo não suporte [ao projeto] cessaria com a sua existência” [34]. O reconhecimento dos *stakeholders* é crítico para o sucesso de um projeto de melhoria [34]: estudos indicam que 62% das iniciativas de melhoria falharam devido à fraca aceitação dos *stakeholders* [35].

Um modelo de implementação 6S para desempenhar uma análise – orientada estrategicamente – de *Stakeholders* [36], pode ser seguido durante a etapa de Definição da metodologia DMAIC [37], [38]. Primeiro identificam-se as partes interessadas no projeto de melhoria e determinam-se as suas necessidades, expectativas [39] ou *interesse*. De seguida, determina-se o seu nível/*poder* de suporte bem como a sua potencial resistência à mudança [40]. Com base nesta análise, classificam-se os *stakeholders* numa das seguintes categorias: “manter satisfeito”, “elemento chave”, “esforço mínimo” e “manter informado”.

A comunicação regular entre a equipa de melhoria e as partes interessadas é fundamental, pelo que se recomenda a instituição de um plano de comunicação – correio eletrónico, agendamento de reuniões periódico [41], etc.

2.2.3. Lean Seis-Sigma

No início de 2000, os projetos de melhoria começaram a integrar as metodologias de ambas as abordagens de gestão – Lean e 6S –, por estas se complementarem para melhorar os processos e resultados das empresas [42]. Essa integração combina os métodos e princípios DMAIC – constituindo a base estrutural do projeto de melhoria contínua [43] –, que concentra os seus esforços na redução de defeitos de produção e de variabilidade do processo, juntamente com os princípios fundamentais do *pensamento Lean*, que aposta na simplificação, padronização e redução dos desperdícios dos processos [44].

Criam-se sistemas de melhoria integrados para gerir projetos, em vez de separar sistemas de melhoria por projetos Lean e projetos 6S. Como Juran observou: “a melhoria acontece projeto-a-projeto e não de outro modo”[32].

Os projetos de melhoria holísticos – Lean Seis Sigma (L6S) –, obtêm resultados significativamente mais prósperos do que, os que alguma vez poderiam ser alcançados, implementando apenas uma das abordagens [45]. Não se pretende avaliar quais são as melhores metodologias, se as da abordagem Lean ou as da abordagem 6S [32]. A melhoria de processos é o quesito e, os dois corpos de conhecimento são necessários para efetivamente solucionar problemas identificados por uma organização [32]. A questão que tem de ser respondida é como se vai implementar a abordagem integrada Lean Seis Sigma [32].

As oportunidades de melhoria comumente encontradas, incluem a necessidade de [32]:

- Agilizar o fluxo de processo para reduzir a complexidade, diminuir tempos de inatividade, reduzir o tempo de ciclo e reduzir desperdícios;
- Melhorar a qualidade do produto;
- Obter consistência na entrega de encomendas;
- Reduzir custos de processo e de produto;
- Reduzir variabilidade de processo e reduzir produtos defeituosos;
- Melhorar o controlo dos processos para manter a os processos estáveis e previsíveis;
- Encontrar o ponto de otimização na janela de operação do processo;
- Obter processos e produtos robustos.

2.3. Mercado

A definição de Lean Seis Sigma, além de uma abordagem que cria melhorias nos processos e aumenta a satisfação dos clientes, melhora também o desempenho financeiro. Da perspectiva de um projeto, os projetos liderados por um gestor Green Belt (GB) ou um gestor Black Belt (BB), tipicamente têm um retorno anual, em excesso, de cerca de 45 mil ou 160 mil euros, respetivamente [46]. Após a implementação de um plano de ações de melhoria L6S, o novo modo de operação atinge o seu equilíbrio dentro de seis a doze meses. Da perspectiva de um gestor de melhoria BB, os projetos que este desenvolve ao longo de um ano, podem gerar um retorno de excesso de 1 milhão de euros/ano/BB [46].

As grandes empresas, cujos trabalhos L6S se consideraram eficientes, obtiveram de 1 a 2% do retorno de vendas/ano e, as pequenas e médias empresas de 3 a 4% [22], [23]. Essas poupanças foram sentidas numa pluralidade de indústrias, a nível mundial, incluindo: química, automóvel, financeira, eletrónica, farmacêutica, cuidados de saúde e governamental. Algumas das companhias envolvidas são amplamente reconhecidas, tais como, GE, Du Pont, Merck, J&J, W. R. Grace, Allied-Signal/Honeywell, Bank of America, Cummins, [32] etc.

O impacto económico gerado por um projeto de melhoria, capta a atenção da gestão de topo [32]. Os dois fatores de sucesso: resultados financeiros e apoio da gestão de topo na liderança, incluindo projetos periódicos (semanais, quinzenais ou mensais) e revisão dos programas (coleção de projetos), tornam a gestão integrada Lean Seis Sigma mais bem-sucedida que as restantes abordagens de melhoria [32].

A revisão da literatura científica, no âmbito da abordagem L6S, revela que, esta é maioritariamente implementada na área de Melhoria de Processos [47]. As metodologias L6S também são vastamente aplicadas na gestão, com foco em Ferramentas e Técnicas, Inovação, Qualidade, Investigação e Desenvolvimento (área de ação do Estudo de Caso investigado no âmbito do Estágio Curricular), Melhoria Contínua, Causas de Falhas, Gestão de Risco, Gestão de Projetos, etc [47]. O número de projetos de investigação em L6S é significativamente superior nos EUA comparativamente aos restantes países do mundo, no entanto, revela-se indiferente, entre países desenvolvidos ou países subdesenvolvidos (Índia, Noruega, China, Canadá, México, Austrália, etc.). As primeiras publicações científicas L6S surgiram em 2003. A investigação aumentou continuamente, sendo que, devido aos casos de sucesso das organizações de topo (a nível mundial), pela implementação das técnicas L6S: a partir de 2008, o número de publicações aumentou 6 vezes relativamente ao ano anterior, em 2010 quase

duplicou relativamente ao ano de 2008 e, tem vindo a aumentar continuamente. É principalmente no setor da Saúde, onde os métodos L6S se aplicam, uma vez que consiste no setor onde os defeitos são menos toleráveis. O sector da Saúde inclui práticas farmacêuticas, clínicas e de investigação e desenvolvimento de novos fármacos. As ferramentas L6S também se praticam no ramo industrial (processos de fabrico e embalamento), militar (gestão médica a soldados, manutenção de equipamentos blindados, instalação nuclear, assistência de segurança marinha, etc.), governamental, informático, de consultoria, de *call centers*, etc [47].

3. Estudo de Caso – capacidade útil dos equipamentos HPLC nos Laboratórios de Rotina do departamento de Controlo de Qualidade

Finda a montagem dos mapas dos fluxos dos processos do Desenvolvimento de um Medicamento Genérico, foi lançado um novo desafio centrado na melhoria da taxa de ocupação útil dos equipamentos HPLC dos Laboratórios de Rotina do departamento do Controlo de Qualidade (CQ).

O departamento de Controlo de Qualidade integra seis áreas de atuação: Amostragem, Laboratórios Físico-Químicos (FQ), Laboratórios de Microbiologia, Revisão da Documentação, Supervisão e Direção. Os Laboratórios de FQ circunscrevem dois tipos de laboratório: Laboratórios de Rotina e Laboratórios de Validação da Implementação de Métodos Analíticos.

Aparentemente, uma fração substancial do total de equipamentos HPLC⁴, existentes nos Laboratórios de Rotina, cujos custos de investimento e amortização são elevados, teria uma taxa de ocupação baixa. Neste âmbito, a equipa BlueLean do setor de Gestão de Melhoria da Bluepharma, conduziu, com início em agosto de 2018, uma investigação relativamente à capacidade de utilização dos HPLCs e real utilização, concluindo, em janeiro de 2019, que a percentagem de utilização destes equipamentos analíticos, era inferior a 40%.

3.1. Terminologia e conceitos preliminares

No sentido de elucidar o leitor, face à linguagem comumente usada entre colaboradores do departamento de CQ, no âmbito dos procedimentos analíticos, em equipamentos HPLC, seguem-se alguns esclarecimentos de terminologia.

Admitam-se as seguintes referências quanto à utilização dos equipamentos HPLC: “Ocupado”, em “*Run*” e “*Livre*”:

⁴ HPLC – *High Performance Liquid Chromatography* ou, em português, Cromatografia Líquida de Alto Desempenho

HPLC “Ocupado” – assim que um HPLC é delegado a uma equipa para examinar um produto, recorrendo a um determinado método de análise, considera-se no estado “ocupado”; se entre a sequência de análise, o analista configurar a passagem de fase móvel pelos canais para o modo de escoamento de baixo fluxo (isto acontece quando o analista não prepara, atempadamente, as soluções que devem ser analisadas, segundo uma sequência de análises), também se considera “ocupado” uma vez que o equipamento não está disponível para analisar outro produto, nem está a correr análises;

HPLC em “Run” – quando um HPLC está em modo “Run”, significa que o equipamento está a correr a análise definida na sequência de análises, isto é, está a injetar as amostras preparadas dentro de *vials* com passagem pela coluna cromatográfica, enviando um sinal detetado pelo detetor escolhido (UV ou PDA) ao computador acoplado; (este sinal gera um gráfico cromatográfico; o analista avalia os resultados, resolve uma folha de cálculo para atestar se os resultados estão dentro dos limites de especificação pretendidos e, escreve um Relatório de Análise dos Resultados. Também se considera em “Run” quando corre o “*Equilibrate*” (instrução que permite equilibrar a coluna cromatográfica com fase móvel de forma a atingir a estabilidade do equipamento, antes de iniciar a análise) e a “Lavagem da Coluna” (instrução que permite correr o método de lavagem definido para a coluna cromatográfica em utilização) uma vez que são ações que fazem parte da sequência de análises e indispensáveis ao bom funcionamento do equipamento;

HPLC “Livre” – após a confirmação de que não são precisas repetições de análise, o analista configura o equipamento a correr “Lavagem do Equipamento” (instrução que permite limpar todos os canais do equipamento) – consiste na passagem de água ultrapura, de 60 a 120 minutos, no sentido de eliminar qualquer vestígio sal, impureza ou componente do produto do interior dos canais do equipamento – e, por fim, a “Paragem” do equipamento, ficando “livre” para a aplicação de outro método de análise.

HPLC – um equipamento de cromatografia analisa quantitativa e qualitativamente cada componente de uma mistura em solução. A cromatografia é uma técnica de separação baseada na distribuição dos componentes de uma mistura entre um fluido (fase móvel) e um adsorvente (fase estacionária) [48]. Cada componente terá uma diferente afinidade com o material de adsorção (por exemplo, esferas de sílica porosas com cerca de 35µm [49]), dependendo da afinidade (ou polaridade), um componente ficará por mais ou por menos tempo retido dentro da coluna. Gera-se um gráfico (o cromatograma) que evidencia esses tempos de retenção dentro da coluna: o tempo de retenção, foi o período de tempo que um componente demorou a sair da

coluna, desde que se iniciou a corrida e, é no momento que o componente sai da coluna que é enviado um sinal do detetor para o computador acoplado ao equipamento. O eixo das ordenadas do cromatograma, mede a intensidade do sinal do detetor e o eixo das abcissas refere o tempo instantâneo da corrida de análise. O local dos picos do cromatograma no eixo do tempo fornece informação qualitativa (identificação) e a área debaixo desses picos fornece informação quantitativa. No caso do HPLC, a fase móvel é líquida e, num curto espaço de tempo, este é capaz de separar uma grande quantidade de compostos exibindo alta resolução e detetabilidade, o que esclarece a sua designação de Cromatografia Líquida de Alta Eficiência

Corrida de análise – entende-se por “corrida de análise” as ações em que o HPLC ligado injeta as amostras em solução dentro de *vials* com as misturas em solução e gera cromatogramas, na ordem da sequência de análises configuradas, pelo analista, *Empower*.

Corrida de baixo fluxo – configuração do equipamento para passar a fase móvel, dentro dos canais, em baixo fluxo (o caudal mais baixo que o equipamento permite), estando este já equilibrado e, uma vez que o HPLC não pode parar de funcionar, é consumido a menor quantidade possível de solução de fase móvel líquida, enquanto não as soluções que devem ser analisadas não estão preparadas.

Vials – frascos de vidro de 1,5 a 2,0 ml (onde se colocam as soluções de Brancos, Padrões e Amostras) com uma tampa de borracha com septo de PTFE/silicone para permitir a injeção da agulha do equipamento HPLC; os *vials* são colocados numa matriz com as coordenadas [AA, ZZ] e [01, 23]; o analista indica no *Empower* a localização dos diversos *vials* na matriz, bem como a respetiva identificação.

Empower Analytics – *software* (programa informático), da marca *Waters*, que transmite a execução das injeções de análise cromatográfica (definidas numa sequência de análises), aos equipamentos HPLC, e recebe os sinais enviados pelo detetor do HPLC para desenvolver os respetivos cromatogramas.

Sequência de análises – o analista segue um procedimento analítico, PAN, (relativamente a um método de análise) que, além de descrever todas as etapas a seguir no âmbito laboratorial e material necessário, descreve também a sequência de análises a montar no computador acoplado ao HPLC que será utilizado e, o tempo de cada corrida/injeção (entre 10 a 110 minutos); de uma forma geral, a sequência tem a seguinte ordem de análises, por lote: *equilibrate*, brancos, padrões (calibração), amostras, lavagem e paragem.

Procedimento analítico – documento que descreve como devem ser preparadas as soluções de fase móvel, brancos, padrões e amostras, a sequência de análise, o tipo de coluna cromatográfica e o tipo de equipamento de análise (HPLC, UPLC, GC, etc.) para um determinado produto, tipo de produto (matéria-prima, MP, ou produto semi-acabado, PSA) e tipo de análise.

Set-Up do método – o analista configura (“faz *set-up*”) o método de análise no computador acoplado ao HPLC; quando um equipamento de HPLC corre uma análise com base num método de análise significa que nele só podem ser executadas análises cromatográficas com os seguintes parâmetros configurados: tipo de coluna cromatográfica, constituição das fases móveis, tempo de corridas, número de injeções, fluxo sequência de análise, temperatura e pressão.

Criação de Métodos Analíticos – um analista do Lab. de Rotina tem uma conta de “Analista” nos computadores acoplados aos equipamentos HPLC; este tipo de conta de utilizador permite ao analista seleccionar o método de análise que lhe for apropriado; na grande maioria, os métodos estão criados e disponíveis em quase todos os computadores dos Lab. de Rotina; caso contrário, terá de ser um analista da área das Implementações de Métodos Analíticos ou qualquer analista com credenciais de administrador, com conta de utilizador “*Analytical Administrator*”, a criar o método de análise e a guardá-lo na base de dados correspondente, com base na organização das pastas, por produtos, no *Empower*.

Implementação de Métodos Analíticos – uma equipa de analistas executa uma série de testes face a um método específico de forma a garantir a adequabilidade ao sistema e ao produto sob exame.

Produtos – são quatro, os tipos de produtos analisados nos Lab. de Rotina, de acordo com a fase do processo de produção: Matérias-Primas (MP), Produto Semi-Acabado (PSA), Material de Embalagem (ME) e Produto Acabado (PA). As MP consistem no(s) API(s) e nos excipientes, o PSA consiste no produto em *bulk* (p.e. comprimidos, cápsulas), e o PA consiste no produto embalado que é vendido ao consumidor final – a caixa de papelão com a literatura (bula) e o frasco/blister com o PSA.

Processo de Produção – o processo de produção evolui ao longo de duas etapas: fabrico e embalagem; o *input* e o *output* da fabricação são a MP e o PSA, e da embalagem são o PSA, o ME e o PA.

Diário de Lote – cada lote de uma MP, ME, PSA ou PA é submetido a um conjunto de análises que, por sua vez, podem ser executadas por um ou vários analistas (equipas de analistas); um

exemplo de um conjunto de análises: inspeção visual da aparência, peso médio, dureza, substâncias relacionadas, uniformidade de conteúdo, dissoluções, conteúdo em água, desagregação, microbiologia; habitualmente, um analistas executa algumas destas análises enquanto outro analista executa as restantes, em simultâneo.

Revisão da Documentação – nesta área de atuação do CQ reúne-se e revê-se o Diário de Lote, com os resultados das várias análises executadas a um lote, e emite-se um Certificado de Análise (CoA); o CoA permite a libertação de lotes (por exemplo, apenas o lote MP certificado pode ser usado como *input* na fabricação).

Libertação de Lotes – para um lote de excipiente ou API (MP) poder ser remetido do Armazém para a Produção, tem de ser emitido, pelo CQ, o CoA do respetivo lote de MP; para cada lote de PSA fabricado, deve ser emitido o respetivo CoA para libertá-lo para o embalamento; finalmente, para ser autorizada a expedição/comercialização de um lote de PA, este deve ter emitido o respetivo CoA.

4. Aplicação da Metodologia DMAIC

A primeira questão que deve ser respondida, quando se inicia um projeto de Gestão de Melhoria de Processos, é: **o que melhorar?** Define-se um plano de ações onde se recolhem oportunidades de melhoria, descrevem-se sumariamente os problemas encontrados e as suas consequências atuais, calcula-se um orçamento dos projetos candidatos e avalia-se preliminarmente o seu impacto. Especificam-se critérios de seleção e, enfim, seleciona-se o projeto de melhoria.

Na medida em que o Estudo de Caso “Capacidade Útil dos Equipamentos HPLC nos laboratórios de Rotina do departamento de Controlo de Qualidade”, que será investigado no âmbito do estágio curricular relatado na presente dissertação, foi proposto diretamente pelo Conselho de Administração da Bluepharma.

4.1. [D]MAIC – Definição do Problema

Na primeira etapa do projeto de melhoria, define-se o problema especificando sucinta e objetivamente o problema e, estabelecendo os devidos objetivos. As fronteiras do problema devem ficar claramente delimitadas e, o processo em causa, caracterizado (mapeado). Nenhuma outra perceção torna o processo mais claro, para o gestor, que a prática. Por essa razão, a estagiária⁵, foi apresentada à equipa de analistas dos Lab. de Rotina e, numa visita guiada por um supervisor, conheceu os gabinetes e laboratórios do CQ. Nos laboratórios, foi-lhe demonstrado o funcionamento de um equipamento HPLC e apresentada a distribuição dos materiais de vidro pelas bancadas de trabalho, das *hottes* e dos diversos aparelhos (p.e. balanças, agitadores, ultrassons, etc.). Durante cinco dias, o gestor acompanhou quatro analistas e quatro processos analíticos. Com base nesta experiência inicial, que lhe facultou um conhecimento prático dos fluxos de trabalho numa análise em HPLC, concluiu a definição do problema, identificando os aspetos críticos de processo, de custos e de qualidade e analisando as partes interessadas (*stakeholders*). Preencher um modelo de *Project Charter* e este ser consentido e assinado por todos os envolvidos no projeto de melhoria, fecha a etapa de Definição.

⁵ A estagiária será mencionada, ao longo do Relatório de Estágio, por “gestor” ou “gestor de melhoria”.

4.1.1. Especificação do Problema

O produto cujo fabrico representa o maior volume de vendas na Bluepharma é o “Blue01” (por motivos de confidencialidade, não se revela o nome real do medicamento em causa). Melhorar os processos analíticos realizados aos lotes de PSA Blue01, de controlo de qualidade, terá impacto na quantidade total de lotes de PSA que são libertados pelo CQ e, por consequência, no número de lotes de PA que são embalados e comercializados (ou no tempo que são entregues a um cliente/parceiro que os houvesse encomendado).

As estratégias de melhoria que surjam, neste Estudo de Caso, poderão ser empregues, transversalmente, a todos os processos analíticos em HPLC executados na Bluepharma.

4.1.2. Objetivos

Uma das competências essenciais de um gestor de melhoria, consiste na habilidade de definir metas e prioridades. Uma forma de planear e gerir tempo, dinheiro e outros recursos para alcançar objetivos, responsabilizando-se pelas próprias ações e decisões, consiste na criação de uma lista de verificação SMART [50] – Tabela 1 – para especificar o problema [51]:

Tabela 1 - Lista de verificação SMART – definição dos objetivos

<i>Specific</i>	O quê? Porquê?	Aumentar a taxa de ocupação útil, da total capacidade de HPLC, nos lab. de Rotina, para aumentar o nº de lotes libertos pelo CQ e, por conseguinte, diminuir o tempo de entrega de encomendas a clientes/parceiros.
<i>Measurable</i>	Como?	Medir os tempos de execução de cada tarefa de um processo analítico – coração de todos os trabalhos do CQ.
<i>Attainable</i>	Quem?	A gestora de melhoria que lidera o projeto (BB): irá aproveitar os pontos fortes atuais e desenvolver novos, até atingir a meta a que se propôs.
<i>Relevant</i>	Onde?	Diminuir 10% do Lead Time de um processo analítico a PSA que, por conseguinte, diminuirá o Lead Time de um processo de encomenda – satisfazer as necessidades dos clientes.
<i>Time-bound</i>	Quando?	Resultados previstos para 2020.

4.1.3. Delimitação das fronteiras do sistema

Realizou-se uma campanha Blue01 (a um conjunto de 13 lotes de PSA), que constitui um conjunto de análises que foram executadas, paralelamente, por dois analistas (em equipa) de 20 a 27 de maio de 2019. O gestor de melhoria acompanhou, durante 6 dias úteis, o analista que

efetuou as análises de Substâncias Relacionadas (métodos de impurezas A e B) – HPLCs R e Z – e de Conteúdo – HPLC M.

A Bluepharma responde à demanda exigida por clientes que encomendam, com prazos reduzidos, volumes de Blue01. Será uma mais valia reduzir o Lead Time de entrega – desde que cliente remete o pedido de encomenda à Bluepharma, até que o pedido lhe é entregue. Neste trabalho, o Lead Time a reduzir (integrado no anterior), por eliminar atividades de VNA, será o **Lead Time de Análises ao PSA Blue01 em equipamento HPLC** – desde que um analista inicia o processo de análise em HPLC até que desliga o equipamento HPLC que usou.

4.1.4. Caracterização do processo em causa

Uma boa estratégia para estabelecer familiaridade com o processo, consiste em representá-lo de forma esquemática: mapeando os respetivos fluxos de trabalho.

Como referido no capítulo *1.1.1. Sumarização das atividades desempenhadas*, foram elaborados aproximadamente 50 mapas do processo do Desenvolvimento de um Medicamento Genérico na Bluepharma. Para caracterizar o processo em causa, foram mapeadas as tarefas para analisar Substâncias Relacionadas e Conteúdo do PSA Blue01 em equipamento HPLC. Tendo em consideração os termos de confidencialidade da Bluepharma, não poderão ser revelados *todos* os mapas desenvolvidos. Porém, foi consentido disponibilizar, no presente relatório de estágio, quatro mapas, para permitir que o leitor se situe e entenda o fio condutor processual. A ordem de mapas será a seguinte: (1) macromapa do Desenvolvimento de um Medicamento Genérico; (2) macromapa do subprocesso da Produção GMP; (3) mapa SIPOR das atividades realizadas nos Laboratórios de Rotina do CQ; (4) micromapa SIPOR das tarefas realizadas para analisar Substâncias Relacionadas e Conteúdo do Blue01 recorrendo a equipamentos HPLC.

A Figura 2 apresenta o macro-mapa do processo de Desenvolvimento de um Medicamento Genérico na Bluepharma.

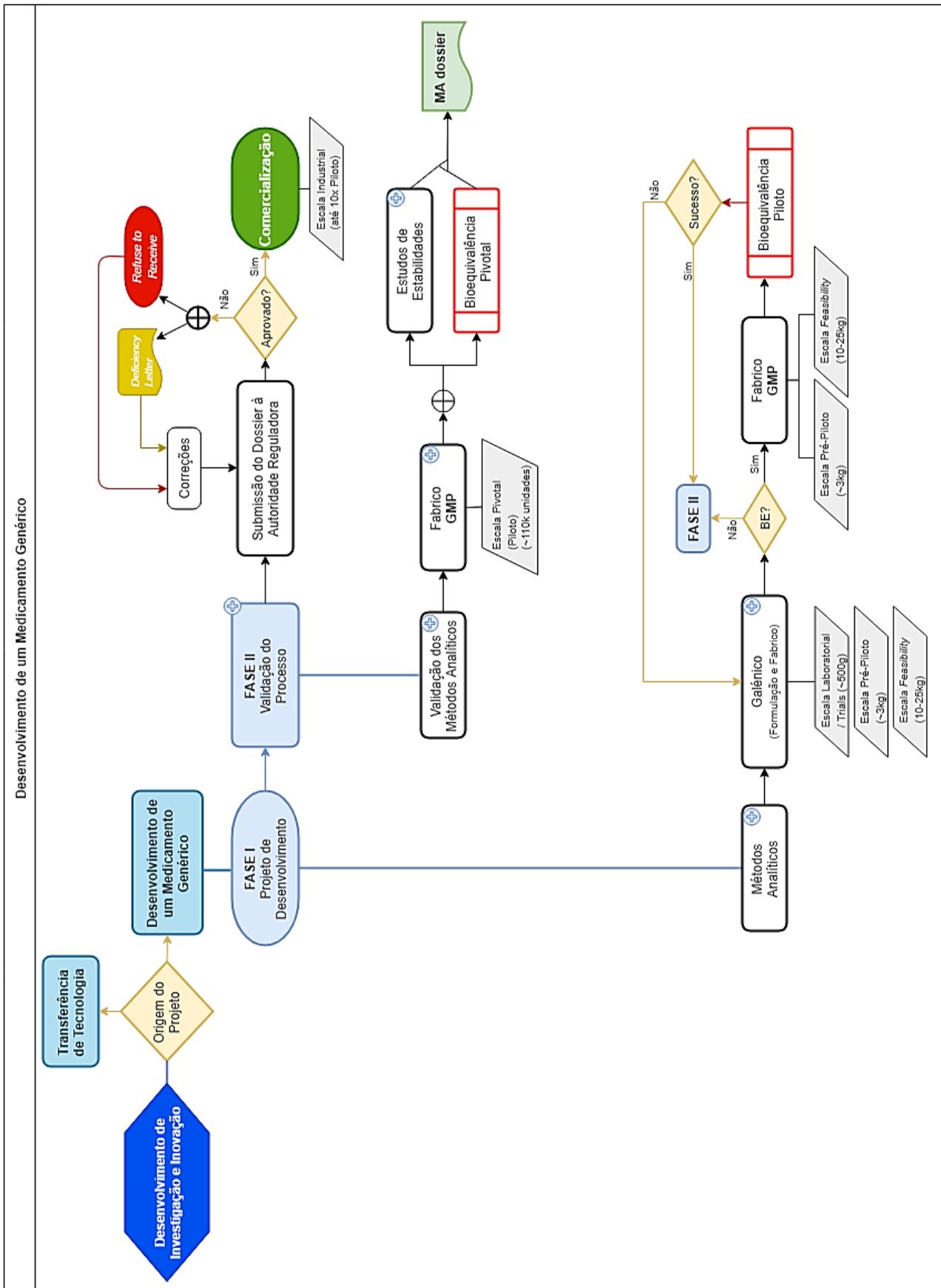


Figura 2 - Macro-mapa do processo de Desenvolvimento de um Medicamento Genérico na Bluepharma

No sistema de IDI desenrolam-se os projetos de desenvolvimento de novos medicamentos genéricos da Bluepharma, cuja natureza pode ser de Transferência de Tecnologia – outra indústria, que tenha dado início ao desenvolvimento de um medicamento, poderá solicitar os serviços de desenvolvimento da Bluepharma para dar continuação ao projeto, em qualquer fase do mesmo – ou de Desenvolvimento de um Medicamento Genérico – a Bluepharma inicia, de raiz, o desenvolvimento de um medicamento genérico, o qual integra duas fases: a Fase I de Projeto de Desenvolvimento e a Fase II de Validação do Processo.

Na Fase I, criam-se e desenvolvem-se os adequados métodos analíticos a implementar nas análises de MP, PSA, ME e PA do medicamento em estudo. Os cientistas do departamento de Desenvolvimento Galénico (DG), desenvolvem a nova formulação do medicamento genérico (DP), bem como o devido processo de fabrico, tendo por referência o medicamento inovador (RP). O DG concebe diferentes escalas do protótipo do DP⁶, a fim de permitir sucessivas Avaliações de Risco (desempenhadas no departamento de Gestão de Projetos), e estimar uma necessária cessação do desenvolvimento caso se detete que o risco de falha do negócio se tornou significativo. Caso das Avaliações de Risco não advenham resultados alarmantes, o desenvolvimento progride. Com base numa bateria de testes *in vitro*, que simulam o comportamento do DP no corpo humano – testes de dissolução, permeabilidade, solubilidades e avaliações dos dados da literatura – é possível contornar os Ensaio Clínicos da Fase I, demonstrando-se que o protótipo desenvolvido cumpre todos os requisitos constantes da *guideline* de Bioequivalência *in vivo* da FDA⁷. São escassos os projetos que convencionam renúncia aos testes *in vivo*, pelo que, é necessário o Fabrico em conformidade com as GMP a fim de realizar os estudos de Bioequivalência Piloto com base nos resultados dos Ensaio Clínicos Piloto: se os resultados da administração do DP, em seres humanos, forem bioequivalentes aos do RP, o desenvolvimento progride para a Fase II; caso contrário, regride aos processos galénicos.

A Fase II consiste na Validação do Processo desenvolvido. Qualificam-se (tornam-se adequados) os edifícios, as instalações fabris, os equipamentos, as máquinas, as utilidades e os sistemas informatizados aplicados ao longo de todo o ciclo de vida de um medicamento. Devem

⁶ O aumento de escala, durante os estudos galénicos, tem por objetivo escrutinar o *scale-up* de produção, da escala laboratorial à industrial, pelo que, não tendo em vista a administração do DP em seres humanos, não se exige que o fabrico seja executado em conformidade com os requisitos das boas práticas de fabrico (GMP).

⁷ *Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System – Guidance for Industry. (2017). U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration (FDA). Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Biopharmaceutics.*

ser validados os métodos analíticos desenvolvidos e que vão ser empregues enquanto se produzir e comercializar o medicamento genérico desenvolvido. Os lotes só podem ser fabricados por pessoal qualificado de acordo com as normas GMP, usando documentação aprovada. A qualificação, validação dos processos e aprovação de toda a documentação gerada é da responsabilidade do departamento QP&C. O objetivo principal da Validação do Processo é garantir que os procedimentos e processos rendem produtos reproduzíveis correspondendo às especificações previamente definidas. Uma vez validados, serão esses os métodos e processos a aplicar, continua e futuramente, enquanto o produto for comercializado.

O Fabrico dos medicamentos utilizados nos Ensaio Clínicos Pivotal, deve ser feito em conformidade com as normas GMP, uma vez que os mesmos são testados em seres humanos. A escala de produção neste processo de “Fabrico GMP” designa-se pivotal. A escala de um lote industrial (de comercialização) máxima permitida é de 1 milhão de unidades e, só pode ser até dez vezes superior à escala pivotal (produzem-se lotes de 110 mil unidades uma vez que ocorrem sempre perdas na produção, pelo que, por segurança, estipula-se o fabrico contando com 10 mil unidades extra, por lote). Paralelamente aos estudos de Bioequivalência Pivotal, realizam-se os Estudos de Estabilidades (podem haver exceções, dependendo do tipo de projeto, prazos do projeto, do investimento e dos requisitos regulamentares) que asseguram que o medicamento mantém as suas propriedades físico-químicas durante, pelo menos, um período de 6 meses (tempo mínimo de estabilidade para se poder submeter o dossier à autoridade reguladora).

Todos os resultados adquiridos na FASE I e na FASE II são reunidos e documentados num *MA Dossier*⁸, para submeter à autoridade reguladora do país onde se pretende comercializar o medicamento.

A Figura 3 apresenta o macromapa do subprocesso do Produção GMP. Devido à grande dimensão do mapa, o mesmo apresenta-se recortado em duas partes.

⁸ MA Dossier – *Marketing Authorization Dossier* ou, em português, Dossier de Autorização no Mercado

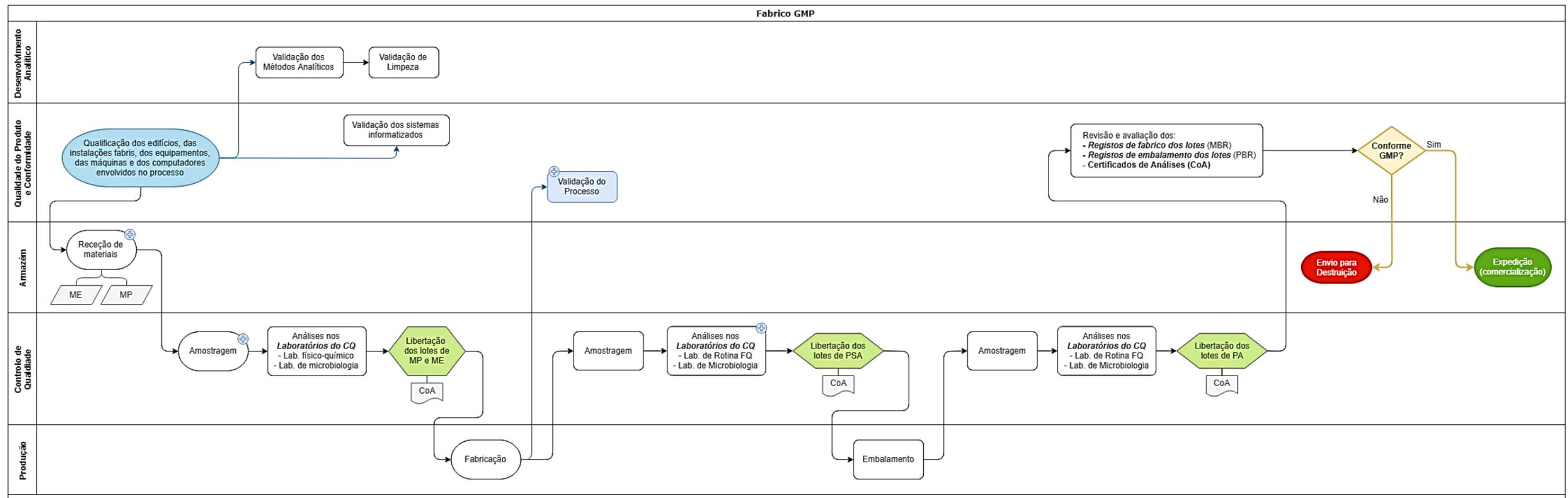


Figura 3 - Macromapa do subprocesso da Produção sob as normas GMP

No Armazém são rececionados os lotes de MP e de ME. Na área da Amostragem do CQ, retiram-se amostras representativas de cada lote para serem analisadas nos Laboratórios de Rotina do CQ. Finda as análises, a área da Revisão da Documentação do CQ emite um CoA das MP, libertando os respetivos lotes para uso na Produção, onde são fabricados os lotes PSA.

Novamente, a equipa da Amostragem coleta as devidas amostras representativas dos vários lotes de PSA para serem analisadas nos Lab. de Rotina do CQ. Os analistas executam os adequados testes, de acordo com os Procedimentos Analíticos fornecidos pelo QP&C, e desenvolvem um conjunto de relatórios dos resultados dos testes (*Diário de Lote / Standard Analytical Record*). A equipa da Revisão da Documentação do CQ avalia os relatórios e emite um CoA, libertando os lotes de PSA para estes poderem ser embalados.

Os *inputs* do processo de embalagem são o PSA e o ME e, o *output* são os lotes de PA. Seguem-se os processos de amostragem, análise, revisão da documentação, emissão de CoA e libertação de lotes de PA.

Nos processos de Fabrico e Embalagem são gerados os Registos de Fabrico de Lote (MBR) e os Registos de Embalamento de Lotes (PBR), respetivamente. A equipa do QP&C revê e avalia os MBR, PBR e CoAs que, se estiverem em conformidade com as normas GMP, os lotes de PA estão aptos para serem expedidos pelo Armazém e comercializados. Quando não se verifica a total conformidade das GMP ao longo de todo o processo, procede-se à abertura de Relatórios de Desvios e, se não for possível redimir e solucionar os desvios detetados, o Armazém é responsável pela destruição dos lotes de PA não conformes.

A Figura 4 apresenta o mapa SIPOR das atividades realizadas nos Laboratórios de Rotina do CQ.

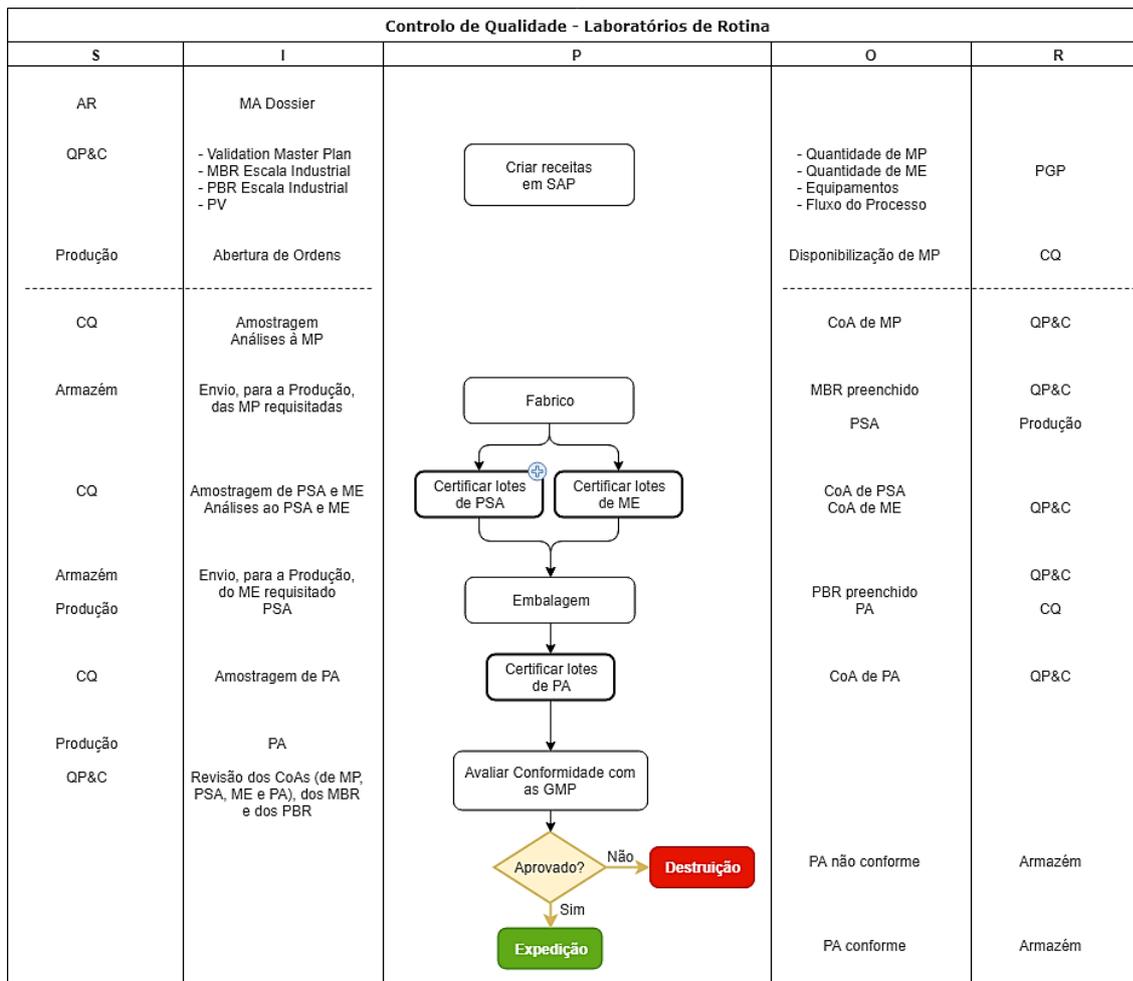


Figura 4 - Mapa SIPOR das atividades realizadas nos Laboratórios de Rotina do CQ

Nos Laboratórios de Rotina do CQ, são feitas análises a lotes *comerciais* bem como a lotes de *desenvolvimento*. O foco do roteiro de mapas que está a ser elucidado neste Relatório de Estágio, reside nos processos de produção para *comercialização* do Blue01. Um produto para *comercialização*, consiste naquele cujo *MA Dossier* está aprovado pela autoridade reguladora de um determinado país e, atualmente, é produzido na Bluepharma com o intuito de o comercializar nesse mesmo país.

É da responsabilidade dos membros do departamento dos Assuntos Regulamentares (AR) a submissão e atualização do *MA Dossier*. O *MA Dossier* contém todas as informações relacionadas com o produto a comercializar, essencialmente: propriedades físico-químicas do API e identificação das células-alvo no tratamento da doença; ensaios pré-clínicos em conformidade com as normas GLP (farmacodinâmica, farmacocinética, toxicologia e

otimização dos sistemas de forma final de dosagem)⁹; processo de fabrico em conformidade com as diretrizes cGMP do Anexo 3 dos Relatórios Técnicos da OMS¹⁰; relatórios dos resultados dos Ensaio Clínicos em Humanos executados em conformidade com as normas GCP e cujo objetivo consistiu na comprovação de que o DP desenvolvido é terapeuticamente equivalente ao RP.

Quando se pretende produzir um PA, o QP&C fornece: os *templates* dos procedimentos do processo e tabelas a preencher pelos operadores da Fabricação (MBR); os *templates* dos procedimentos e tabelas a preencher pelos operadores do Embalamento (PBR). Da leitura dos documentos fornecidos pelo QP&C, é possível listar as quantidades de MP, ME, equipamentos e o fluxo do processo – um responsável da Produção informatiza uma Abertura de Ordens ao criar a lista de receitas no sistema SAP¹¹. É da responsabilidade da equipa do departamento de Planeamento e Gestão da Produção (PGP) o planeamento de compras e gestão do fornecimento dos materiais e equipamentos solicitados. O material comprado é rececionado no Armazém e, para que o Armazém possa entregar a MP e ME à Produção, o CQ deve libertar os devidos lotes de ME e MP, após a análise de amostras representativas de cada lote e emissão dos respetivos CoAs.

As atividades mapeadas verticalmente, após as linhas horizontais a tracejado, seguem o mesmo fluxo de trabalhos que o macromapa do subprocesso da Produção GMP (Figura 3).

A Figura 5 apresenta o micromapa SIPOR das tarefas realizadas na análise a Substâncias Relacionadas e Conteúdo do Blue01 recorrendo a equipamentos HPLC.

⁹ Farmacodinâmica – impactos da ação do fármaco no alvo. Farmacocinética – impactos das ações do corpo no fármaco. Toxicologia – demonstra a segurança do fármaco para os Ensaio Clínicos em Humanos. Forma final de dosagem – o Blue01 é fabricado, na Bluepharma, na forma de comprimido não revestido e, a via de administração no paciente é oral.

¹⁰ Anexo 3 da Série de Relatórios Técnicos, Nr 961 (2011) da OMS – “*Good Manufacturing Practices for pharmaceutical products: main principles*”

¹¹ O sistema SAP (Sistemas, Aplicações e Produtos em Processamento de Dados) consiste num pacote de aplicações de *software* para negócios [70]. Fornece integração de informações e processos, funcionalidade, gestão de compras, produção, inventário de armazém, honorários, acessos a instalações, entre muitas outras necessidades de organização corporativa.

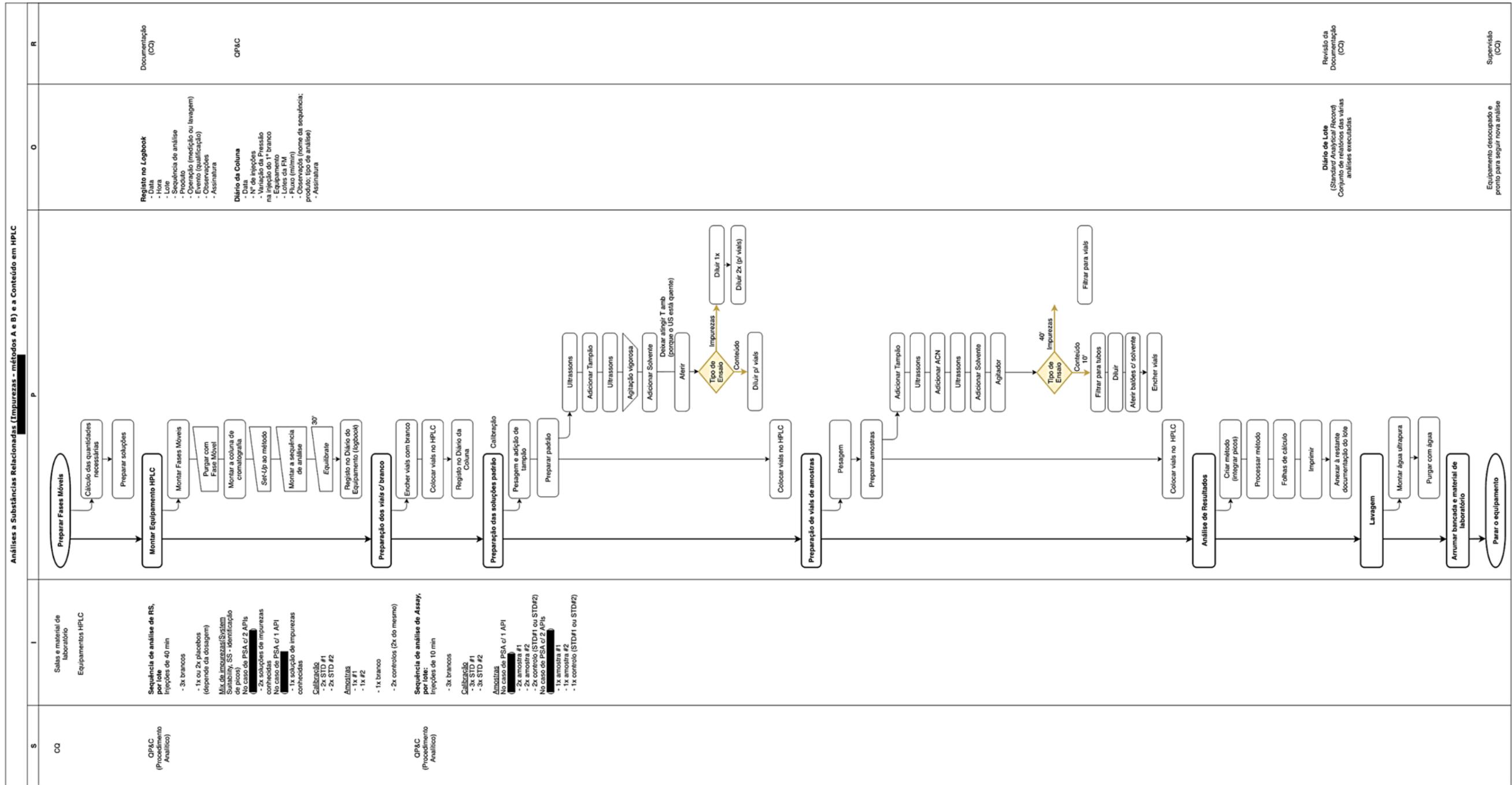


Figura 5 - Micromapa SIPOR das tarefas realizadas na análise a Substâncias Relacionadas e Conteúdo do Blue01 recorrendo a equipamentos HPLC

As tarefas a realizar na utilização de um equipamento HPLC, independentemente da natureza do produto (MP, PSA ou PA), podem ser distribuídas em nove etapas: preparação das fases móveis; montagem do equipamento; preparação de *vials* de branco; preparação de *vials* de padrão, preparação de *vials* das amostras, avaliação dos resultados analíticos, lavagem do equipamento, arrumação da bancada e do material de laboratório e paragem do equipamento.

No caso da execução de testes analíticos a Substâncias Relacionadas (comumente designados de “testes de impurezas”) e a Conteúdo (usualmente chamados de “testes ao conteúdo”) ao PSA Blue01, realizam-se as nove etapas em paralelo (em duas das nove etapas, o fluxo sofre um desvio na preparação das soluções de padrão e na preparação das soluções das amostras – consultar o mapa da Figura 5.

Os testes às impurezas são feitos recorrendo ao método A – identificam-se e quantificam-se as impurezas 1, 2, 3, 4, 6 e 7¹² do Blue01 – e, recorrendo ao método B – identifica-se e quantifica-se a impureza 9 (uma vez que, usando o método A, o HPLC não consegue detetar). Os testes ao conteúdo examinam a distribuição, no volume da barrica do lote, quantitativa e qualitativa do API no princípio, meio e fim do lote (tendo sido colhidas as amostras nos devidos pontos do volume mencionado).

4.1.5. Definição dos aspetos críticos: CTx (“Critical to x”)

A letra “x” da sigla CTx diz respeito a uma área com impacto no cliente: Q (qualidade), C (custo), S (segurança), D (entrega) ou P (processo).

Durante a primeira semana de adaptação do gestor de melhoria e, da sua introdução aos processos analíticos em HPLC, este pôde assistir a análises em HPLC, acompanhando quatro analistas diferentes, produtos de naturezas diferentes (MP e PSA), diversos métodos implementados nos equipamentos, preparações de soluções para *vials*, resolução de folhas e cálculo e escrita dos relatórios dos resultados das análises.

Nesta fase inicial, o gestor identificou, *a priori*, aqueles que poderão ser os aspetos críticos de processo (CTP), de custos (CTC) e de qualidade (CTQ) dos processos analíticos em HPLC. A Figura 6 apresenta o desdobramento dos CTx:

¹² Por motivos de confidencialidade, não se referem os nomes, apresentando-se os números correspondentes às moléculas das impurezas nos procedimentos analíticos da Bluepharma.

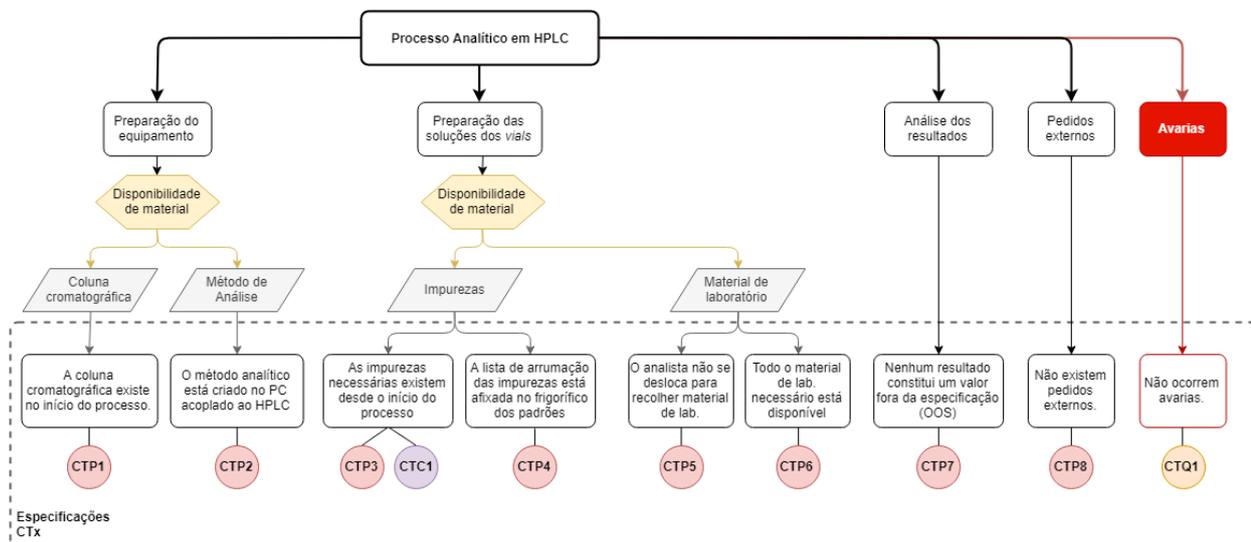


Figura 6 - Pré-identificação dos aspetos críticos de processo (CTP), de custos (CTC) e de qualidade (CTQ) dos processos analíticos em HPLC

Na Tabela 2, podem ler-se as observações feitas pelo gestor que acompanhou presencialmente o processo, onde se esclarece como os aspetos críticos, apresentados esquematicamente na Figura 6, foram identificados.

Tabela 2 - Identificação dos aspetos críticos CTx observados, durante a primeira semana de acompanhamento presencial ao processo analítico em HPLC, do gestor de melhoria

CTx Observações

CTP1	O gestor observou que, alguns analistas, despendiam tempo na procura da coluna cromatográfica necessária ao processo analítico quando o HPLC já lhes estava atribuído – portanto, em ocupação não útil. Correndo-se o risco da coluna não existir e de se ter de abortar o processo analítico executado até ao momento.
CTP2	Por vezes, os métodos analíticos não estavam implementados no computador acoplado ao HPLC. Os analistas tinham de se deslocar aos escritórios da área das <i>Implementações de Métodos Analíticos</i> para solicitar a criação do método a um dos técnicos com autorização em criação de métodos analíticos.
CTP3	Caso os analistas detetem a falta de frascos das impurezas necessárias, têm de se deslocar ao gabinete do setor da Gestão de Padrões, que fica 3 pisos abaixo do piso dos Lab. de Rotina, para requisitar novos frascos. O processo analítico aborta durante aquele dia e durante os dias em que a devida impureza não chega à Bluepharma. Uma vez que os analistas que o gestor acompanhou, verificavam a existência das impurezas, após terem executado uma série de atividades, o tempo e material gastos foram totalmente desperdiçados.
CTC1	O gestor observou que, todos os analistas que acompanhou, verificavam a existência das impurezas, após terem executado uma série de tarefas, designadamente, preparação das Fases Móveis (geralmente preparadas por um técnico de lab.), preparação de <i>vials</i> com Branco, início da sequência de análise (<i>equilibrate</i> e injeção de brancos) e preparação das soluções de Amostras. Caso se tenha de abortar a análise por falta de impurezas necessárias, representa os seguintes custos, em horas de trabalho, recursos de utilidades e material de lab. desperdiçados: tarifa de trabalho do técnico de lab. enquanto preparou as Fases Móveis, quantidade de Fase Móvel que será destruída, tarifa de trabalho do analista enquanto preparou os <i>vials</i> de brancos e as soluções de Amostras, quantidade de Branco e de solução de Amostras que serão destruídos, tarifa de trabalho da auxiliar de limpeza para lavar e secar o material de lab. usado, utilidade em água e em eletricidade consumidos para lavar e secar o

	material de vidro, nº de injeções HPLC efetuadas, amortização do HPLC durante o tempo decorrido em ocupação não útil.
CTP4	O frigorífico, onde estão armazenados os frascos com as impurezas, localiza-se no Lab. de Estabilidades, que fica no piso inferior ao piso dos Lab. de Rotina. Quando a lista, com a organização da arrumação das impurezas (por prateleira, caixas e cubículos), precisa sofrer atualizações, é removida da porta do frigorífico. Mesmo que atualizada imediatamente no portal interno da Bluepharma, só poderá voltar a ser afixada, depois de verificada e assinada pela Direção do CQ. Por se esquecerem de consultar as listas atualizadas no portal interno da Bluepharma, nos seus computadores, antes de se deslocarem até ao Lab. das Estabilidades, os analistas despenderam uma média de 13 minutos à procura dos devidos frascos. Inclusivamente, interromperam o trabalho dos analistas do Lab. das Estabilidades para lhes solicitar o uso dos seus computadores, para pesquisar a lista atualizada no portal interno da Bluepharma.
CTP5	Os analistas interrompiam, repetidamente, as suas tarefas, deslocando-se entre laboratórios, para recolher material de lab. em falta e, transportá-lo às suas bancadas de trabalho.
CTP6	Por vezes, algum material de lab. necessário não estava lavado, seco e pronto a ser utilizado. Os analistas tinham de solicitar esse material à auxiliar de limpeza, tendo ainda de esperar pela sua preparação.
CTP7	Quando, pelo menos, um dos valores calculados na análise resulta fora dos limites da especificação, o analista executa reanálises e regista todo o processo de investigação do OOS num relatório.
CTP8	Por vezes, os analistas tiveram de responder a pedidos externos considerados mais urgentes do que o processo analítico que estava em ação.
CTQ1	Por vezes, o equipamento HPLC ou outro aparelho (balanças, agitadores, etc.) sofreu avarias, deixando de funcionar. Tendo o analista de interromper os seus trabalhos e solicitar o conserto a um técnico. No pior dos casos, a reparação não era imediata, e o processo analítico abortado.

4.1.6. Análise de stakeholders

Identificam-se as pessoas com interesse no projeto de melhoria (envolvidos, afetados e o seu posicionamento face ao projeto) e que tenham algum nível de interferência (poder). A Figura 7 representa graficamente a análise de *stakeholders* (partes interessadas) do projeto em estudo:

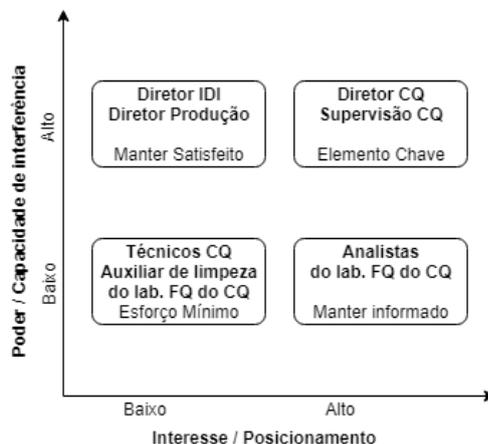


Figura 7 - Análise de Stakeholders do projeto de melhoria

Os *elementos chave* são os mais importantes candidatos a integrar a equipa de melhoria. Apesar dos Diretores de IDI e Produção (elementos do Conselho de Administração da Bluepharma) terem todo o interesse na otimização de todos os processos que digam respeito à empresa, são os elementos da Direção e Supervisão do CQ que residem e trabalham, diária e diretamente,

nas áreas que estão sujeitas a melhorias, neste projeto. Os Diretores de IDI e Produção resolvem assuntos de outra senioridade – o que justifica considerarem-se os elementos que se devem *manter satisfeitos*.

Foi estabelecido um plano de comunicação (usualmente e-mail) com as partes interessadas (*stakeholders*), de forma a partilhar informações, agendar reuniões e definir os acessos de informação relativos ao projeto de melhoria. Os elementos com baixo poder de interferência, nem sempre têm acesso a toda a informação sobre o projeto de melhoria. O objetivo principal do plano de comunicação consiste na minimização de potenciais interferências negativas e elementos de bloqueio, e ganho de apoios.

4.1.7. Constituição da equipa de melhoria

A Figura 8 apresenta, através de um diagrama de blocos organizacional, a constituição da equipa de melhoria Seis Sigma.

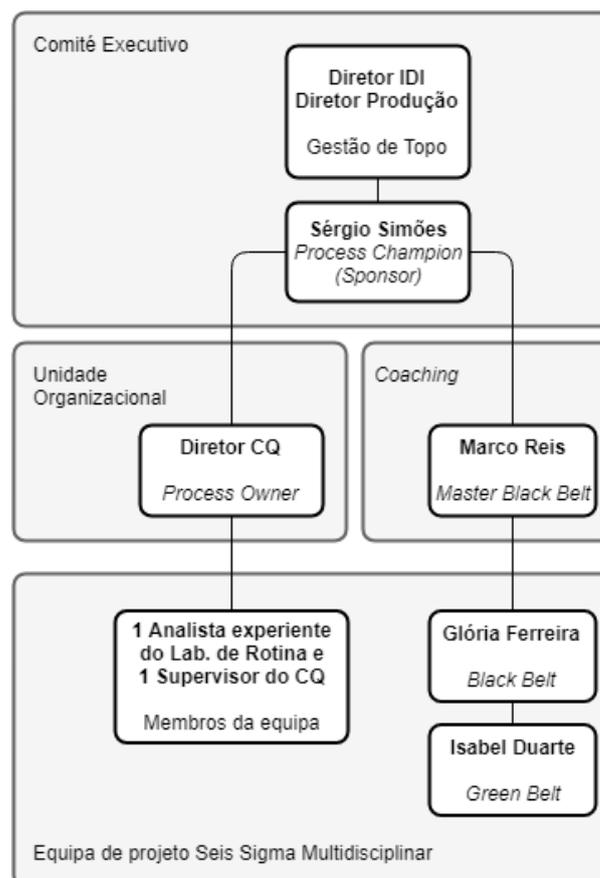


Figura 8 - Constituição da equipa de melhoria

4.1.8. *Project Charter*

O *Project Charter* trata-se de um documento de uma a duas páginas onde se apresenta o resumo do projeto: conclusão da fase Definição da metodologia Seis Sigma – [D]MAIC. Contém um plano calendarizado da execução do projeto, permitindo gerir os tempos de execução das várias fases do projeto. Constitui um contrato interno para recolher o compromisso de todos os envolvidos. É revisto e assinado por todos os membros da equipa de melhoria e pelo departamento financeiro da Bluepharma. O modelo do *Project Charter* usado neste âmbito pode ser consultado no Anexo VIII.

4.2. D[M]AIC – Medição

Na fase de Medição do projeto de melhoria, pretende-se recolher informação do processo para caracterizar o seu desempenho atual.

Esta é a etapa mais morosa e que exige o maior esforço da parte do gestor: que escolta, por vários dias, registando com atenção e rigor, todos os passos efetuados pelo analista que acompanha, durante o processo analítico. Previamente, deve estudar e conhecer bem o processo para compreender a finalidade de cada tarefa que observar, e não perder o fio condutor dos vários fluxos do processo que decorram em paralelo (desempenhados por um analista que realiza as suas funções de uma forma rotineira e, portanto, rápida). Não é conveniente que o gestor esteja repetidamente a inquirir o analista com dúvidas sobre o processo, visto que as interrupções feitas para breves esclarecimentos, enviasam o tempo de trabalho comparativamente a situações normais.

Ao longo de 6 dias, o gestor de melhoria acompanhou um analista do CQ, especialista em análises ao PSA Blue01 realizadas em HPLC. O analista executou, paralelamente, as tarefas correspondentes a três processos analíticos, completando-os (medição de três Lead Time). Informações adicionais sobre o analista, turno de trabalho, produto analisado, ensaios realizados, equipamentos utilizados e locais frequentados durante a execução das suas funções, podem ser lidas no Anexo IX. O gestor registou os tempos e associou-os a tarefas, deslocações, transportes de material e respetivas datas e horas.

Nas semanas seguintes, compilou os dados recolhidos, construindo um diagrama de Gantt – consultar Anexo X – distribuindo os diversos passos registados, por equipamento. O analista

realizou análises em três equipamentos HPLC diferentes: no HPLC M foram feitas as análises ao Conteúdo, nos HPLC R e Z às Impurezas (métodos B e A, respetivamente). Como se pôde ler no micromapa do processo analítico (Figura 5), a maior parte do fluxo de trabalho do procedimento analítico é comum aos três métodos, bifurcando em poucas tarefas. Por esse motivo, o analista desempenhou tarefas para dois ou três métodos, simultaneamente. Para o gestor, alocar cada tarefa por método ou métodos, consistiu na tarefa mais difícil da construção do diagrama de Gantt. A Tabela 3 apresenta o modelo, com o conjunto das tarefas realizadas durante os processos analíticos, que serviu de base para a montagem do diagrama de Gantt:

Tabela 3 - Suporte para a montagem do diagrama Gantt

<i>Atividades</i>	<i>Tarefas</i>
1. Preparar Fases Móveis	1.1. Cálculo das quantidades necessárias 1.2. Preparar soluções
2. Montar Equipamento	2.1. Montar Fases Móveis 2.2. Purgar com Fase Móvel 2.3. Montar a coluna 2.4. <i>Set-Up</i> ao método 2.5. Montar a sequência de análise 2.6. <i>Equilibrate</i> 2.7. Registo no Diário do Equipamento (<i>logbook</i>)
3. Preparação de vials de branco	3.1. Encher <i>vials</i> com branco 3.2. Colocar <i>vials</i> no HPLC 3.3. Registo no Diário da Coluna
4. Preparação de vials de padrão (Calibração)	4.1. Pesagem e adição de solvente 4.2. Preparar padrão <ul style="list-style-type: none"> 4.2.1. Ultrassons 4.2.2. Adicionar Tampão 4.2.3. Ultrassons 4.2.4. Agitação vigorosa 4.2.5. Adicionar solvente 4.2.6. Aferir 4.2.7. Diluir para conteúdo 4.2.8. Diluir para impurezas (1) 4.2.9. Diluir para impurezas (2) 4.2.10. Encher os <i>vials</i> 4.2.11. Colocar <i>vials</i> no HPLC
5. Preparação de vials de amostras	5.1. Pesagem 5.2. Preparar amostras <ul style="list-style-type: none"> 5.2.1. Adicionar Tampão 5.2.2. Ultrassons 5.2.3. Adicionar ACN 5.2.4. Ultrassons 5.2.5. Adicionar Solvente 5.2.6. Agitador 5.2.7. Aferir

	5.2.8. Filtrar para tubos (conteúdo)
	5.2.9. Diluir para conteúdo
	5.2.10. Encher <i>vials</i> para conteúdo
	5.2.11. Filtrar para <i>vials</i> (impurezas)
	5.2.12. Colocar <i>vials</i> no HPLC
6. Análise dos Resultados	8.1. Criar método
	8.2. Processar método
	8.3. Folhas de Cálculo
	8.4. Imprimir
	8.5. Anexar
7. Paragem do Equipamento	7.1. Montar e purgar água ultrapura
	7.2. Desligar
8. Arrumar bancada	

Os tempos medidos relativamente aos métodos analíticos desempenhados nos HPLCs M (Tabela 4), R (Tabela 5) e Z (Tabela 6), são apresentados a seguir:

Tabela 4 - Tempos medidos relativamente ao método executado no HPLC M

Atividades	Medições de Tempo / min									
	Total ^a	Exe. ^b	AP ^c	Des. ^d	Trans. ^e	Pausa ^f	Avaria	OOS ^g	PE ^h	Espera
1. Fases Móveis	57,0	57,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
2. Montagem	40,8	25,6	0,0	2,7	1,5	0,0	11,0	0,0	0,0	0,0
3. Brancos	2,5	1,4	0,0	0,1	1,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
4. Padrões 1	100,6	49,6	32,5	5,0	6,5	2,0	0,5	0,0	0,0	4,5
4. Padrões 2	71,0	24,8	34,0	4,9	7,3	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
5. Amostras 1	519,1	62,6	140,5	14,9	11,6	116,0	0,0	0,0	135,0	38,5
5. Amostras 2	422,0	55,1	89,0	17,0	10,5	61,5	92,9	88,5	0,0	7,5
5. Amostras 3	430,5	118,8	57,0	17,0	13,7	120,0	0,0	75,0	0,0	29,0
6. Relatórios	386,0	200,5	0,0	0,5	0,0	80,0	0,0	0,0	105,0	0,0
7. Lavagem	767,5	2,0	708,0	2,5	2,0	53,0	0,0	0,0	0,0	0,0
8. Arrumação	316,1	18,8	0,0	4,3	3,2	38,5	5,1	108,0	138,5	0,0
Fora de Turno	3227,0	-	-	-	-	3227,0	-	-	-	-
TOTAL	6340,1	616,2	1061,0	68,9	57,3	3698,0	109,5	271,5	378,2	79,5

^a Período de tempo desde o início até terminar a atividade. ^b Tempo a executar as tarefas que dizem respeito à atividade (Tabela 3). ^c Atividades em Paralelo: interrupção da atividade para executar outras tarefas. ^d Deslocações. ^e Transporte de material. ^f Pausas para lanche, almoço ou fim de turno. ^g Investigação de resultados OOS ("out of specification"). ^h Resposta a Pedidos Externos (PE).

Existem três fluxos distintos nas medições dos tempos relativos à preparação das amostras (Amostras 1, Amostras 2 e Amostras 3). No sentido de libertar a balança para outros analistas a poderem utilizar, o analista não pesou a total quantidade de amostras e de impurezas, necessárias à preparação das soluções de amostras e de impurezas, relativas aos 13 lotes, de uma vez. Pesou em três momentos diferentes: primeiro 5 lotes, segundo e terceiro 4 lotes. No mesmo sentido, existem dois fluxos distintos nas medições dos tempos relativos à preparação das impurezas (Padrões 1, Padrões 2).

Tabela 5 - Tempos medidos relativamente ao método executado no HPLC R

Atividades	Medições de Tempo / min									
	Total ^a	Exe. ^b	AP ^c	Des. ^d	Trans. ^e	Pausa ^f	Avaria	OOS ^g	PE ^h	Espera
1. Fases Móveis	57,0	57,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
2. Montagem *	106,0	5,0	33,5	2,0	2,5	63,0	0,0	0,0	0,0	0,0
2. Montagem	20,0	10,0	6,0	0,0	4,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
3. Brancos *	4,0	2,0	0,0	1,0	1,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
3. Brancos	6,0	5,0	0,0	0,5	0,5	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
4. Padrões *	3,0	1,5	0,0	1,0	0,5	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
4. Padrões	77,0	20,3	42,5	4,9	9,3	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
5. Amostras *	477,5	69,3	78,5	15,8	52,4	121,0	5,5	0,0	135,0	0,0
5. Amostras	462,5	57,1	86,5	49,5	15,4	120,0	0,0	75,0	0,0	59,0
6. Relatórios	158,0	55,0	0,0	0,0	0,0	50,0	53,0	0,0	0,0	0,0
7. Lavagem	522,5	2,0	437,0	2,0	1,5	80,0	0,0	0,0	0,0	0,0
8. Arrumação	316,1	18,8	0,0	4,3	3,2	38,5	5,1	108,0	0,0	0,0
Fora de Turno	4280,0	-	-	-	-	4280,0	-	-	-	-
TOTAL	6432,6	246,0	684,0	81,0	90,3	4752,5	63,6	183,0	135,0	59,0

^a Período de tempo desde o início até terminar a atividade. ^b Tempo a executar as tarefas que dizem respeito à atividade (Tabela 3). ^c Atividades em Paralelo: interrupção da atividade para executar outras tarefas. ^d Deslocações. ^e Transporte de material. ^f Pausas para lanche, almoço ou fim de turno. ^g Investigação de resultados OOS. ^h Resposta a Pedidos Externos.

O HPLC R sofreu uma avaria de queda de pressão quando, numa primeira tentativa, se iniciaram análises neste, com o método A de impurezas. Entretanto haviam corrido análises a soluções de branco, impurezas e amostras – etapas identificadas com asterisco (*) na Tabela 5. Enquanto o HPLC R esteve em conserto, o analista tentou montar o método A no equipamento Y, que logo de início sofreu também uma avaria, tendo-se fundido uma lâmpada do equipamento. Finalmente, montou-se o método A no HPLC Z, onde se concretizou o respetivo processo analítico. Assim que a avaria do HPLC R foi consertada, montou-se o método B de impurezas no equipamento, cujo processo analítico progrediu e concluiu-se, adequadamente.

Tabela 6 - Tempos medidos relativamente ao método executado no HPLC Z

Atividades	Medições de Tempo / min									
	Total ^a	Exe. ^b	AP ^c	Des. ^d	Trans. ^e	Pausa ^f	Avaria	OOS ^g	PE ^h	Espera
1. Fases Móveis	57,0	57,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
2. Montagem	128,0	43,9	14,6	1,5	1,1	0,0	66,9	0,0	0,0	0,0
3. Brancos	39,0	6,0	31,5	1,5	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
4. Padrões 1	424,5	54,5	353,0	4,0	6,0	2,0	0,5	0,0	0,0	4,5
4. Padrões 2	82,0	21,3	46,0	6,1	8,6	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
5. Amostras 1	125,5	57,6	26,4	8,4	7,5	9,5	4,0	0,0	0,0	12,1
5. Amostras 2	237,0	52,4	46,1	12,5	6,0	118,0	0,0	0,0	0,0	2,0
5. Amostras 3	466,5	57,8	122,0	20,0	12,7	120,0	0,0	75,0	0,0	59,0
6. Relatórios	1076,0	513,5	452,0	0,5	0,0	110,0	0,0	0,0	0,0	0,0
7. Lavagem	522,0	2,0	518,0	2,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
8. Arrumação	316,1	18,8	0,0	4,3	3,2	38,5	5,1	108,0	138,2	0,0
Fora de Turno	3427,0	-	-	-	-	3427,0	-	-	-	-
TOTAL	6900,6	884,8	1609,6	60,8	45,1	3825,0	76,5	183,0	138,2	77,6

^a Período de tempo desde o início até terminar a atividade. ^b Tempo a executar as tarefas que dizem respeito à atividade (Tabela 3). ^c Atividades em Paralelo: interrupção da atividade para executar outras tarefas. ^d Deslocações. ^e Transporte de material. ^f Pausas para lanche, almoço ou fim de turno. ^g Investigação de resultados OOS. ^h Resposta a Pedidos Externos.

4.2.1. Aspectos Críticos CTx

Além de medir os tempos de execução das tarefas (Tabela 3), deslocações, transportes, tempos de espera, conserto de avarias, investigação de resultados OOS e resposta a pedidos externos e de alocá-los a cada método, o gestor de melhoria mediu também os tempos relacionados com os aspetos críticos identificados previamente. A Figura 9 apresenta o desdobramento dos CTx em “Dados a Recolher (medições)”:

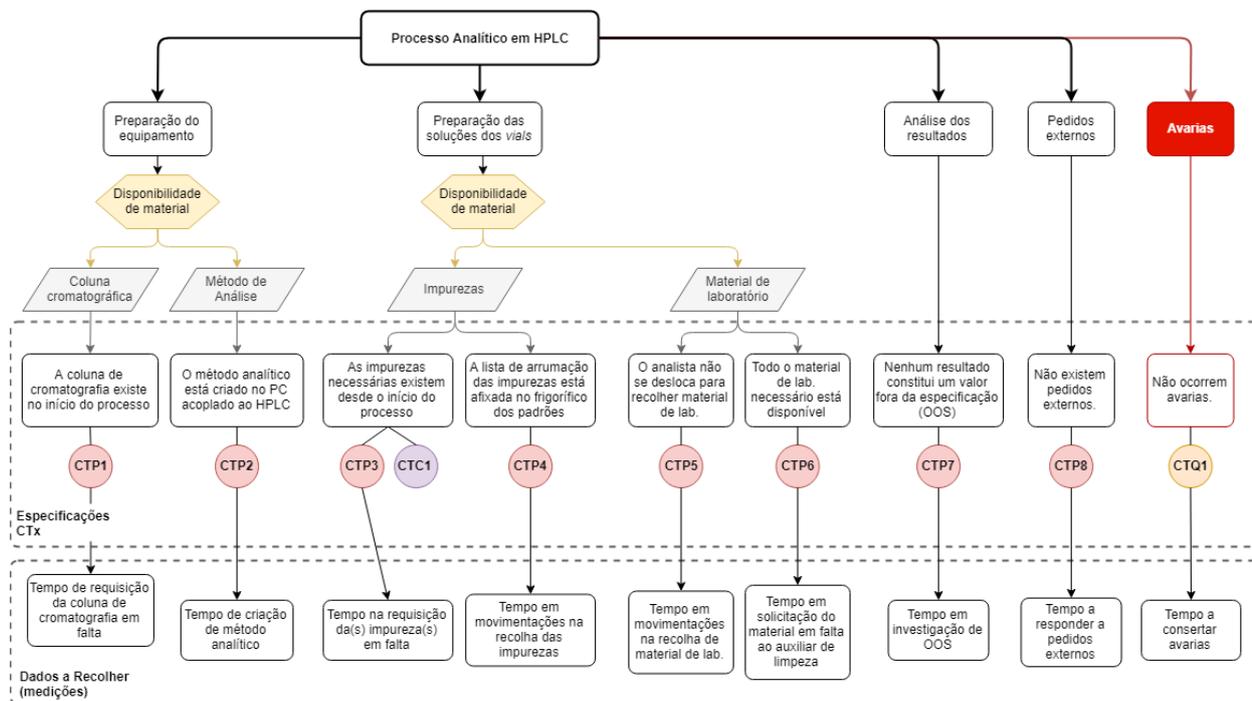


Figura 9 - Especificações dos CTx, KPIs e Dados a recolher (medições)

A Tabela 7 apresenta as medições feitas, aos três processos analíticos desempenhados simultaneamente pelo analista, com base nos aspetos críticos do processo identificados numa fase preliminar.

Tabela 7 - Tempos medidos relativamente às especificações CTx identificadas, preliminarmente, na fase de Definição do Problema

CTx	CTP1	CTP2	CTP3	CTP4	CTP5	CTP6	CTP7	CTP8	CTQ1
Tempo / min	0,0	0,0	0,0	13,0	210,9	4,1	637,5	789,6	249,6

Otimizar o processo analítico consistirá no anulamento de todos os tempos referentes aos aspetos críticos identificados.

Por motivos de confidencialidade da Bluepharma, o aspeto crítico de custos CTC1 não será abordado neste Relatório de Estágio.

4.2.2. Medidas Lean

As medidas Lean são indicadores de desempenho orientados para a eficiência operacional do processo: medidas de Valor Acrescentado (VA) e medidas que não acrescentam valor (VNA). As medidas de VA, são aquelas que: o cliente está disposto a pagar; se removidas, o produto¹³

¹³ O conjunto do total dos relatórios resultados das análises a um lote – Diário de Lote.

irá sofrer alterações e o cliente¹⁴ ficará menos satisfeito; fisicamente modifica o produto; todas as tarefas listadas na Tabela 3 - *Suporte para a montagem do diagrama Gantt*. As medidas de VNA são aquelas que: o cliente não está disposto a pagar (não traz benesses à sua função); se removidas, o produto não sofre alterações e o cliente não ficará menos satisfeito; não provocam alterações no produto; p.e. transportes, deslocações, resolução de OOS, conserto de avarias, equipamento HPLC em ocupação não útil ou livre.

As métricas Lean podem ser de tempo, custo, qualidade, produção, complexidade e organizacionais. Fazendo jus aos CTxs identificados na fase de Definição do Problema, designadamente, aspetos críticos de processo, qualidade e custos, serão calculadas as métricas Lean relativas a tempo, qualidade e custo. Devido a restrições de confidencialidade da Bluepharma, não se apresenta, no presente Relatório de Estágio, as métricas Lean relativas a custos.

A Tabela 8 apresenta as medidas Lean que serão avaliadas, calculadas e expostas.

Tabela 8 - Medidas Lean

<i>Medidas Lean</i>		
<i>Tempo</i>	<i>Tempo de Processamento</i>	Tempo que o analista executa as tarefas listadas na Tabela 3, resolve avarias e investiga OOSs.
	<i>Lead Time</i>	Tempo necessário para realizar um processo analítico. Corresponde à soma de todos tempos de VA e de VNA.
	<i>Tempo de VA</i>	Soma dos tempos de processamento para os passos que acrescentam valor ao processo analítico: tarefas do processo analítico (Tabela 3) excluindo movimentos
	<i>Tempo de VNA</i>	Soma dos tempos de processamento que não acrescentam valor ao processo analítico: deslocações, transportes, esperas, avarias, OOSs, pedidos externos.
<i>Qualidade</i>	<i>Taxa de defeitos</i>	Percentagem do número de avarias por HPLC usado

¹⁴ Técnico da área da Revisão da Documentação do CQ que revê o Diário de Lote, emite o CoA do lote, libertando-o para o processo de Embalagem.

4.3. DM[A]IC – Análise

Nesta fase do projeto de melhoria, os dados recolhidos são analisados estatisticamente e estabelecem-se teorias sobre as causas dos problemas, que são verificadas preliminarmente.

4.3.1. – Aspetos Críticos CTx

Ao analisar a Tabela 7 - *Tempos medidos relativamente às especificações CTx identificadas, preliminarmente, na fase de Definição do Problema*, conclui-se que, os três aspetos críticos mais impactantes nos processos analíticos são, por ordem decrescente, o tempo despendido na resposta a pedidos externos (CTP8), a investigar resultados OOS (CTP7) e, o tempo despendido em movimentações (deslocações e transportes) na recolha de materiais de laboratório (CTP5).

No próximo subcapítulo, 4.3.2. – *Medidas Lean*, onde se examinam estatisticamente os dados recolhidos, com base na métrica Lean de tempo, conclui-se que, os tempos de valor não acrescentado (TVNA) correspondentes à maior fração de tempo despendido durante a realização dos processos analíticos, são os tempos consumidos na resposta a pedidos externos, na investigação de resultados OOS e em movimentações (deslocações e transportes).

Sendo os TVNA prioritários iguais aos aspetos CTx prioritários, pode-se afirmar que, a pré-identificação dos aspetos críticos, na fase de Definição de Problema, foi bem-sucedida e, tê-los em mente, serviu de base de apoio para que o gestor, enquanto acompanhou os processos analíticos, estivesse especialmente atento aos tempos despendidos com os mesmos.

4.3.2. – Medidas Lean

Traduzem-se os tempos medidos, na fase de Medição do projeto de melhoria, em métricas Lean. Pretende-se investigar quais são os tipos de tempo de desperdício que representam a maior fração de tempo do Lead Time do processo analítico para permitir a priorização de problemas. Alocou-se, a cada HPLC usado, cada tipo de TVNA medido. Calcularam-se os somatórios, em horas, dos tempos identificados, por equipamento – Tabela 9. Os TVNA são discriminados por tempo desperdiçado em: deslocações e transporte de material, conserto de avarias, investigação de resultados OOS, resposta a pedidos externos e tempos de espera.

Tabela 9 - Alocação dos diversos tempos medidos por equipamento HPLC

HPLC	Tempo / h						
	Lead Time ^a	TVA ^b	TVNA ^c				
Des e Trans. ^d			Avaria	OOS ^e	PE ^f	Espera	
M	105,7	10,3	2,1	1,8	4,5	6,3	1,3
R	108,2	5,1	2,9	1,1	3,1	2,3	1,0
Z	115,0	14,7	1,8	1,3	3,1	2,3	1,3
Média	109,6	10,0	2,2	1,4	3,5	3,6	1,2
Total	328,8	30,1	6,7	4,2	10,6	10,9	3,6

^a Ou “Total”: período de tempo desde o início até terminar a atividade. ^b Ou “Execução”: tempo a executar as tarefas que dizem respeito à atividade (Tabela 3). ^c Tempos de Valor Não Acrescentado discriminados. ^d Deslocações e transporte de material. ^e Investigação de resultados OOS. ^f Resposta a pedidos externos.

A *Média* calculada pretende revelar o tempo médio consumido por processo analítico. Enquanto que o tempo *Total* integra as medições feitas em relação aos três métodos analíticos desempenhados simultaneamente, pelo mesmo analista.

A métrica Lean *Lead Time* consiste no tempo total medido, desde o início de um processo analítico (1. Preparar Fases Móveis – Tabela 3) até ao término de todas as tarefas que lhe dizem respeito, mapeadas na Figura 5 - *Micromapa SIPOR das tarefas realizadas na análise a Substâncias Relacionadas e Conteúdo do Blue01 recorrendo a equipamentos HPLC* relativamente a 13 lotes de PSA Blue01. Portanto inclui os TVNA suprarreferidos e ainda os tempos em que se interrompeu a realização de uma tarefa relativa a um equipamento para se realizar outra tarefa relativa a outro equipamento – no capítulo anterior identificados como tempos de AP (atividades em paralelo) – os tempos de pausa para almoço e lanche e o tempo em que o analista se encontra fora do seu turno.

A métrica Lean de *TVA* constitui o tempo de execução das tarefas mapeadas na Figura 5.

A Figura 10 ilustra graficamente as medidas Lean sob análise:

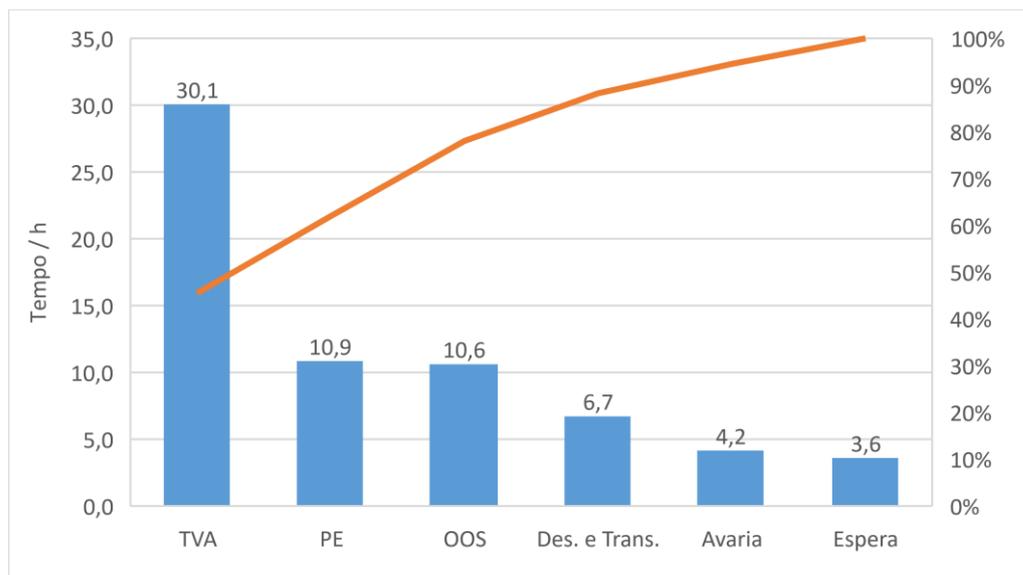


Figura 10 - Diagrama de Pareto do total de tempo despendido, durante os seis dias de medições, na execução das tarefas que dizem respeito aos processos analíticos - TVA; deslocações e transportes, esperas, conserto de avarias, investigação de resultados OOS e resposta - TVNA

Pela análise do gráfico da Figura 10, conclui-se que, durante seis dias, o analista executou as tarefas de VA em, aproximadamente, 30 horas. Os TVNA, por ordem decrescente, correspondem a: resposta a pedidos externos (~11h), investigação de resultados OOS (~11h), deslocações e transportes (~7), conserto de avarias (~4h) e esperas (~4h).

Abordar-se-ão as três atividades de valor não acrescentado que constituem a maior causa da extensão do *Lead Time* dos processos analíticos – priorização de problemas (Princípio de Pareto).

Resposta a Pedidos Externos

Os pedidos externos efetuados foram: uma análise a um lote de Estudo de Estabilidades de Blue01 de 2016¹⁵ e a um resultado RSD¹⁶ de um teste ao conteúdo realizado, anteriormente, a um lote de Blue01. Quando um responsável de outro departamento (neste caso, do setor de Estudos de Estabilidades e da área da Revisão da Documentação do CQ) precisa da realização

¹⁵ Em 2016, um certo volume de Blue01 foi comercializado. Uma amostra do PA mantém-se armazenada, nas condições de temperatura e humidade apropriadas e, periodicamente, são feitas análises para verificar se as propriedades físico-químicas do produto se mantêm estáveis.

¹⁶ Quando o desvio padrão relativo (RSD) entre os resultados de duas amostras é superior a 1,5, é necessário preparar uma terceira amostra e voltar a analisar.

de uma análise a um produto, recorrendo a um determinado método, por conveniência, solicita-a a um analista, que esteja a executar análises ao mesmo produto e usando o mesmo método.

Investigação de Resultados OOS

Os resultados OOS ocorreram no método ao Conteúdo (HPLC M). O analista constatou que este método gera, com frequência, resultados fora de especificação. Uma sugestão de melhoria consiste em rever o método analítico.

Deslocações e Transportes

Para avaliar as causas que levaram ao consumo de 7 horas em deslocações e transportes, fez-se uma análise de Pareto às atividades realizadas em cada HPLC. Identificando as atividades do processo analítico que consomem mais tempo, podem-se detetar potenciais melhorias com maior impacto no Lead Time. Os gráficos de Pareto relativos aos processos analíticos de testes ao conteúdo (Figura 11) e às impurezas recorrendo ao método B (Figura 12) e método A (Figura 13) apresentam-se a seguir.

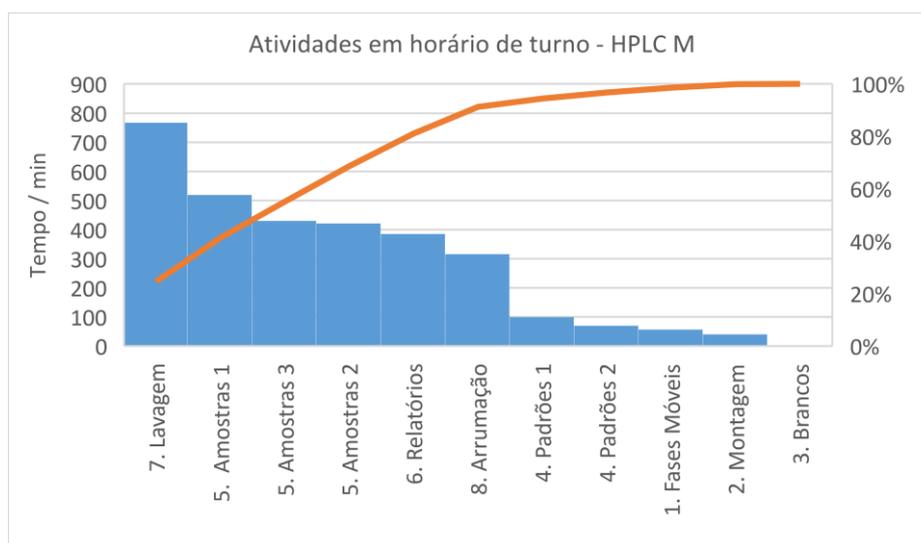


Figura 11 - Diagrama de Pareto do tempo despendido em cada atividade do processo analítico dos testes ao conteúdo (HPLC M)

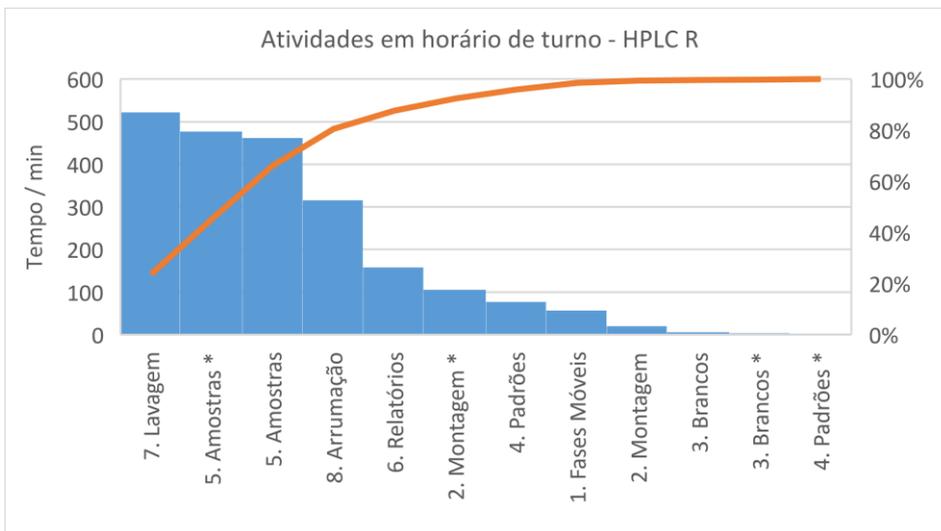


Figura 12 - Diagrama de Pareto do tempo despendido em cada atividade do processo analítico dos testes às impurezas recorrendo ao método B (HPLC R)

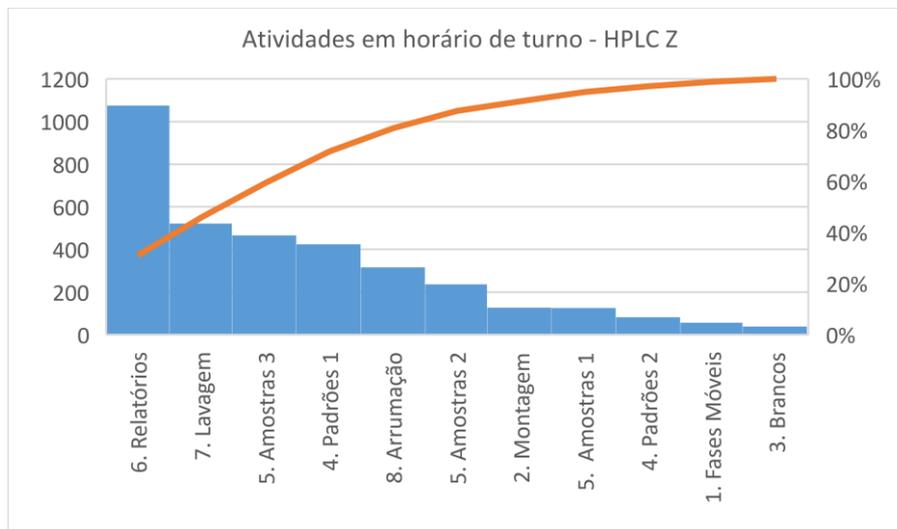


Figura 13 - Diagrama de Pareto do tempo despendido em cada atividade do processo analítico dos testes às impurezas recorrendo ao método A (HPLC Z)

As atividades de *Lavagem* e de escrita dos *Relatórios de Resultados das Análises* aparentam ser as que representam o maior volume de tempo dos processos analíticos.

Quando a sequência de análises termina – todas as soluções foram injetadas pelo equipamento HPLC e gerados os respetivos cromatogramas – o analista monta o equipamento com água ultrapura e configura a purga dos canais, dando início ao processo de *Lavagem*, que pode durar de 60 a 120 minutos. Após esse tempo, o equipamento fica livre e pronto a ser usado na análise a outro produto diferente. A medição do tempo da atividade de *Lavagem* inicia quando se monta água ultrapura no canal e termina quando o analista desliga o equipamento. Enquanto a

Lavagem está a decorrer, o analista desenvolve os *Relatórios dos Resultados das Análises*. Só pára/desliga o equipamento, quando se certifica de que todos os resultados estão dentro da especificação e não são necessárias reanálises.

Os TVA medidos, relativos ao processo de *Lavagem* nos HPLCs M, R e Z (Tabela 4, Tabela 5 e Tabela 6) consistem em cerca de 2 minutos e, as tarefas de AP constituem 708, 437 e 518 minutos, respetivamente. Consultando o Diagrama de Gantt (Anexo X), constata-se que, de facto, a única atividade desempenhada em paralelo com a *Lavagem*, foi a *Análise de Resultados*. Por este motivo, os tempos de *Lavagem* medidos, constituem a atividade que consome a maior porção de tempo do processo analítico uma vez que integram grande parte da atividade de *Análise de Resultados* (designada de “6. Relatórios” nos gráficos das Figuras 11, 12 e 13), que por si, constitui uma atividade morosa. Detalha-se esta atividade para se descortinar em que tarefa o analista despende a maior parte do seu tempo de trabalho – Figura 14. A natureza destes dados encontra-se na no Anexo XI.

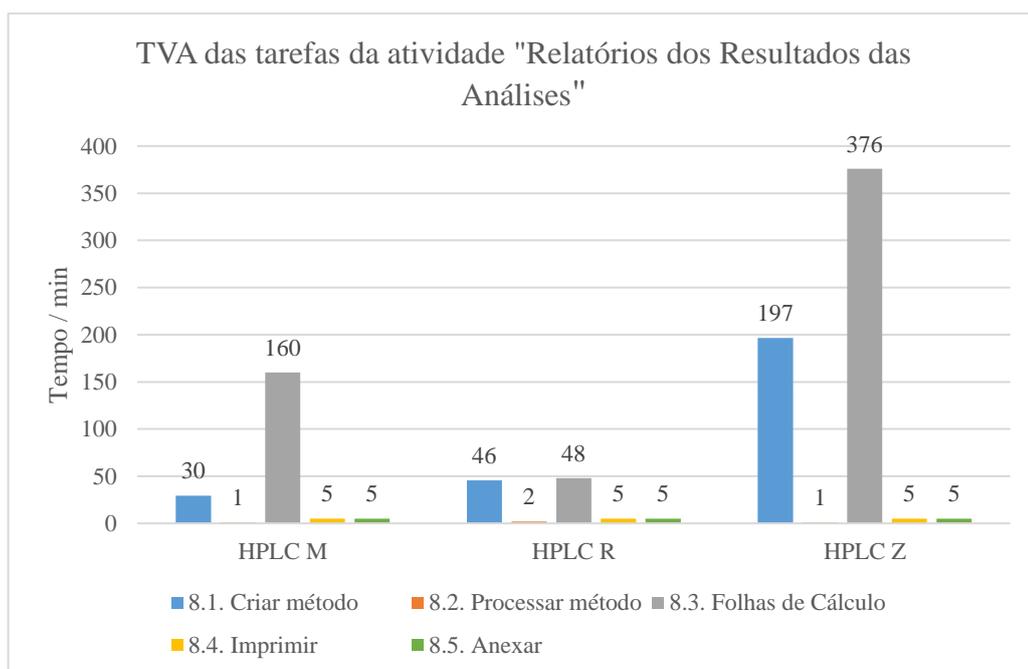


Figura 14 - Alocação dos TVA das tarefas relativas à escrita de Relatórios face a cada HPLC usado

Pela análise do Diagrama de Barras da Figura 14, conclui-se que, a resolução de *Folhas de Cálculo* constitui a tarefa mais morosa da atividade de escrever os *Relatórios dos Resultados das Análises*, em todos os métodos/HPLC sob avaliação. O método A dos testes às impurezas (HPLC Z), avalia 6 impurezas diferentes enquanto que o método B (HPLC R) avalia apenas 1 impureza. Sendo essa a causa pela qual, no HPLC Z, o tempo de criação de método (197 min

~3 h) – integração dos picos no cromatograma – e de resolução das folhas de cálculo (376 min ~6 h) assumam um valor muito superior ao do HPLC R (46 e 48 min, respetivamente).

Uma proposta de melhoria para diminuir esta causa do alongamento do *Lead Time* dos processos analíticos, passaria por programar cálculos automáticos, a cada método de análise, no *Empower*, poupando horas de trabalho na resolução de *Folhas de Cálculo*.

Nem a atividade de *Lavagem* nem a atividade de escrita dos *Relatórios de Análise dos Resultados* estão diretamente relacionadas com o excesso de movimentações medidas (7 horas em 6 dias). Como se pode observar nos dados do Anexo XI, apesar da atividade da escrita dos *Relatórios* ser morosa, a maior parte do seu tempo é de valor acrescentado e o tempo despendido em deslocações, foi de apenas 30 segundos, para cada método.

No entanto, a atividade comum aos três métodos que se encontra imediatamente a seguir a essas, no que diz respeito ao maior tempo consumido no processo analítico, é a **Preparação de Amostras**. Lendo as Tabelas 4, 5 e 6, apura-se que, respetivamente aos HPLCs M, R e Z, o *Lead Time* desta atividade corresponde a 519,1 min, 462,5 min e 466,5 min: as Figuras 16, 17 e 18 discriminam estes *Lead Time* em TVA e TVNA.

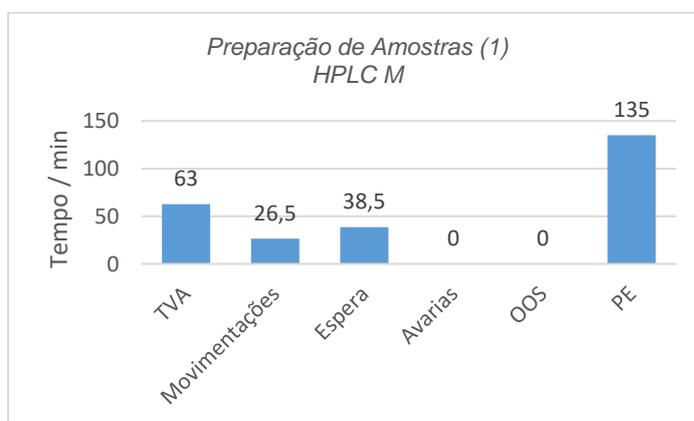


Figura 15 - Tempos medidos de VA e discriminação dos TVNA da atividade de Preparação de Amostras no processo analítico de testes ao conteúdo no HPLC M

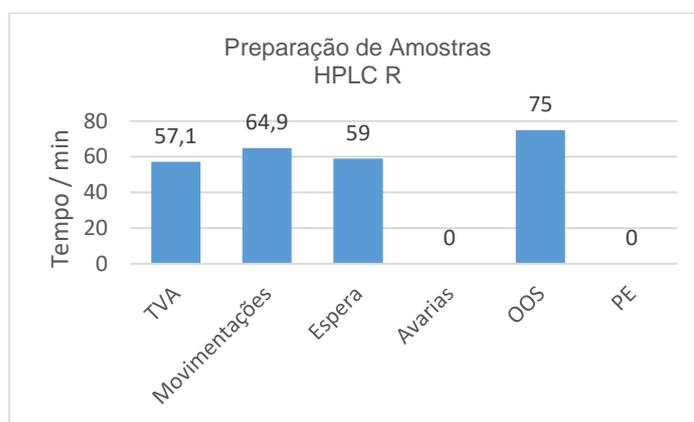


Figura 16 - Tempos medidos de VA e discriminação dos TVNA da atividade de Preparação de Amostras no processo analítico de testes às impurezas recorrendo ao método B no HPLC R

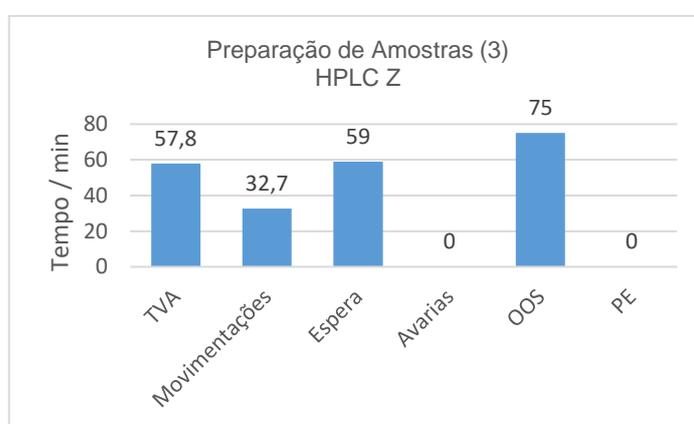


Figura 17 - Tempos medidos de VA e discriminação dos TVNA da atividade de Preparação de Amostras no processo analítico de testes às impurezas recorrendo ao método A no HPLC Z

Pela análise dos Diagramas de Barras das Figuras 16, 17 e 18, verifica-se que o TVNA que constitui a maior fração do tempo despendido na atividade de *Preparação de Amostras*, diz respeito à investigação de resultados OOS ou à resposta a pedidos externos, cuja solução para a sua redução foi sugerida anteriormente.

Os Tempos de Espera foram superiores aos Tempos em Movimentações nos HPLC M e Z. O gestor de melhoria detetou esperas para a utilização de dois aparelhos: balanças e agitadores. A sugestão de melhoria que se propõe para colmatar os tempos de espera associados à libertação das balanças, na etapa de *Pesagem* da atividade de *Preparação de Amostras* (consultar o mapa da Figura 5) consiste na atribuição de uma escala de utilização da balança (p.e. no início do turno das 7:30-16:30 e no final do turno 11:00-20:00, evitando a utilização durante a sobreposição de turnos (11:00-16:30), quando a probabilidade do nº de analistas a usar o aparelho é maior) e um limite de nº de lotes a pesar, por cada utilização (em geral, cada analista tem de 5 a 15 lotes sob a sua responsabilidade para análise e, se pesar as devidas quantidades

de todos os lotes que lhe estão delegados, numa única utilização da balança, pode ocupá-la por mais de 1 a 2 horas, atrasando o fluxo de trabalho dos restantes analistas; se, p.e., pesar apenas 3 lotes por cada utilização da balança, e for adiantando outras tarefas da *Preparação de Amostras*, antes de voltar a pesar outros conjunto de 3 lotes, a utilização das balanças tem mais rotatividade entre analistas e métodos analíticos diferentes, suprimindo os tempos de espera). A essência da gestão científica consiste na melhoria dos processos, otimizando a eficiência dos recursos humanos e utilização dos recursos de materiais atuais. Portanto, no limite, sugere-se a compra de uma nova balança.

Durante os dias de medição, o aparelho de agitação de balões dos lab. de Rotina esteve sob manutenção. Os analistas dos lab. de Rotina recorriam ao agitador existente no lab. da área da *Validação da Implementação de Métodos Analíticos* (Lab. III), no piso inferior. O Lab. III é frequentado por cerca de um analista por dia, enquanto que os Lab. de Rotina são frequentados por 15 analistas por dia. Sugere-se que se transfira o agitador do Lab. III para os lab. de Rotina, até que o agitador avariado regresse, consertado, da manutenção.

Para investigar as causas do excesso de movimentações nos laboratórios, realizou-se uma sessão de *brainstorming* liderada por dois gestores de melhoria e contando com a fundamental participação de um analista dos lab. de Rotina e dois supervisores do CQ (ambos com vasta experiência de analista, no passado das suas carreiras profissionais). Desenhou-se um Diagrama de Espinha-de-Peixe num quadro grande, visível a todos os participantes, com as setas dos seis *tipos de causas* a identificar (máquina, mão-de-obra, método, medição, ambiente e material) distribuídas ao longo da seta principal que aponta para o Efeito (“Excesso de Movimentações nos Laboratórios”) sob investigação. A todos os participantes foram fornecidos blocos de *post-its*, para escreverem causas, por si identificadas. Quando todos terminaram de escrever, um gestor leu cada um dos *post-its* em voz alta, para que todos pudessem dar a sua opinião quanto à alocação da causa sugerida a um dos *tipos de causas*. O resultado da construção, em conjunto, deste Diagrama de Ishikawa, apresenta-se graficamente na Figura 18¹⁷:

¹⁷ Por motivos de confidencialidade da Bluepharma, foram ocultadas praticamente todas as causas identificadas recorrendo à ferramenta de Ishikawa; o propósito da introdução desta figura no Relatório de Estágio, foi apresentar a estrutura de um Diagrama de Causa-Efeito.

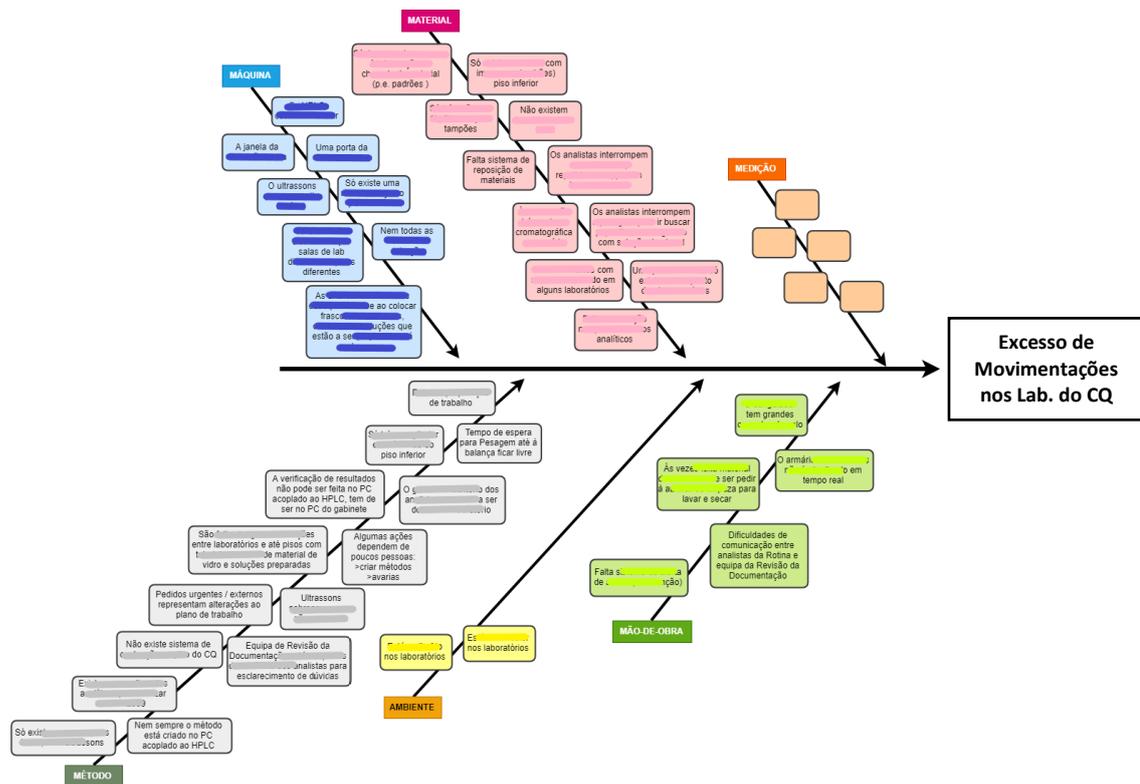


Figura 18 - Diagrama de Causa Efeito resultante da sessão de brainstorming

As sugestões de melhoria a propor ao Conselho de Administração da Bluepharma, associadas às causas identificadas e registadas no Diagrama de Causa-Efeito, bem como as propostas de melhoria identificadas preliminarmente ao longo deste capítulo, serão averiguadas e expostas num Plano de Ações de Melhoria no próximo capítulo.

Traduzidos os tempos medidos, na fase de Medição do projeto de melhoria, em métricas Lean de Tempo (Tempo de Processamento, Lead Time, TVA, TVNA), falta traduzir a taxa de defeitos na métrica Lean de Qualidade (percentagem do nº de avarias face ao total de equipamentos HPLC utilizados). Foram usados cinco equipamentos diferentes, na seguinte ordem sequencial: M, R (que avariou), Z, Y (que avariou) e R (depois de consertado). Posto isto, 2 em 5 equipamentos utilizados avariaram, o que constitui uma taxa de defeitos igual a 40%. A amostra ($n = 5$) é muito pequena para tirar conclusões confiáveis. Sugere-se a recolha de uma amostra superior ($n \geq 30$), no acompanhamento de outros processos analíticos, no futuro.

Uma vez que a fase de Análise do projeto de melhoria constituiu numa investigação complexa, um esquema simplificados dos passos dados, pode ser consultado no Anexo XII.

4.4. DMA[I]C – Melhoria

Na penúltima etapa do projeto de melhoria, avaliam-se todas as propostas de melhorias com o intuito de definir um Plano de Ações de Melhoria.

4.4.1. Geração de ações de melhoria

A Tabela 10 apresenta as ações de melhoria sugeridas, preliminarmente, durante a etapa de Análise dos processos analíticos em Estudo de Caso.

Tabela 10 - Sugestões de ações de melhoria propostas com base nas causas identificadas, preliminarmente, durante a etapa de Análise

<i>Causas</i>	<i>Ações de Melhoria</i>
Resultados analíticos OOS ocorreram no processo analítico da análise ao conteúdo (HPLC M).	Rever o método analítico a testes de conteúdo no procedimento analítico do PSA Blue01.
Tempos de espera para utilização das balanças.	Colocar uma folha de preenchimento (com o nome do analista e das amostras ou padrões a pesar), por ordem de chegada, junto de cada balança. Orientar os analistas, no sentido de utilizarem as balanças durante os horários em que os turnos não estão em sobreposição.
A tarefa, dos processos analíticos em estudo, que consome o maior TVA, corresponde à resolução de <i>Folhas de Cálculo</i> durante o tratamento dos resultados analíticos.	Solicitar a programação de cálculos automáticos, para cada método analítico, na resolução das <i>Folhas de Cálculo</i> no tratamento dos resultados analíticos, à <i>Empower</i> .

Foram identificadas as causas do problema/efeito “Excesso de Movimentações nos Laboratórios” recorrendo ao Diagrama de Causa-Efeito montado, em equipa. As ações de melhoria propostas ao Conselho de Administração – Anexo XIII (anexado uma vez que todas as causas foram ocultadas por motivos de confidencialidade) –, têm como principal objetivo, trazer as seguintes benesses à Bluepharma:

- ✓ Otimizar os processos analíticos reduzindo o Lead Time: aumentando a eficiência de execução das tarefas por suprimir os TVNA;
- ✓ Aumentar a taxa de capacidade útil dos equipamentos HPLC dos lab. do CQ;
- ✓ Aumentar a taxa de lotes libertos pelo CQ que, por consequência, aumentará a taxa de embalagem e posterior expedição e comercialização dos lotes de PA;
- ✓ Diminuir o tempo de entrega de encomendas a clientes;
- ✓ Aumentar a faturação.

O Estudo de Caso relativo à baixa ocupação útil (<40%) dos equipamentos HPLC dos lab. de Rotina do CQ, foi o ponto de arranque para o projeto de melhoria em estudo. Ao eliminar as atividades de valor não acrescentado, a eficiência de execução das tarefas dos processos analíticos aumenta e os analistas ficam aptos para trabalhar com mais do que 3 equipamentos HPLC simultaneamente, aumentando assim a taxa de ocupação útil.

O Plano de Ações de Melhoria será implementado, transversalmente, a todos os processos analíticos executados em equipamentos HPLC nos laboratórios de Rotina do CQ.

4.4.2. Implementação do Plano de Ações de Melhoria

O Conselho de Administração aprovou o Plano de Ações de Melhoria – Anexo XIII – e delegou que as medidas comesçassem a ser implementadas imediatamente, com especial ênfase na programação dos cálculos automáticos no *Empower*. Solicitou uma reunião, com um prazo de 5 dias úteis, para apresentação do desenvolvimento e estado atualizado do plano em implementação, contando com a participação das várias partes responsáveis.

Os órgãos responsáveis pela implementação de cada ação de melhoria aprovada, bem como as ações que foram implementadas nos 15 dias úteis seguinte (tempo para terminar o Estágio Curricular), podem ser consultados no Anexo XIV. Num curto espaço de tempo, foram implementadas 13 ações de melhoria, das 28 aprovadas pelo Conselho de Administração, o que constitui uma percentagem de implementação igual a 46%.

4.4.3. Estudos Piloto

Os colaboradores que executam as tarefas do processo que está em seguimento de melhoria, identificam quais são as ações de melhoria, a implementar, que podem colocar em risco o bom desempenho dos seus trabalhos. Os analistas identificaram a ação da preparação dos cestos, pelo Mizu, tendo em consideração que, consoante o processo analítico em questão bem como o nº de lotes a analisar, alguns cestos poderiam consistir num volume de material que ocupasse praticamente toda a área de trabalho das suas bancadas, no laboratório. Como medida de prevenção, pretende-se avaliar o risco da ação de melhoria identificada. No limite, a medida em questão pode ser desqualificada.

Tendo em consideração a experiência de trabalho dos analistas, foi-lhes inquirido quais seriam os processos analíticos que exigem o maior volume de material. Num estudo piloto, irá testar-se a área de superfície ocupada. Caso seja inadequada para o bom exercício das preparações das soluções de amostras e de padrões, sugere-se que exista uma bancada destinada (ou uma prateleira), em cada laboratório, onde o Mizu arrume os cestos com o material necessário, relativos aos processos analíticos que exigem o maior volume de material.

4.5. DMAI[C] – Controlo

Assim que o Plano de Ações de Melhoria é implementado, o processo adota um novo estilo de operação que se pretende manter nas condições melhoradas. Um plano de controlo impede a repetição do problema ou o retrocesso às práticas antigas. Os elementos-chave dos *stakeholders* do projeto de melhoria (no caso em estudo, a Direção e a Supervisão do CQ) asseguram que a nova forma de conduzir as operações é assimilada por todos e estabilizada, passando rapidamente a constituir o novo modo de atuação no processo.

Durante o último estágio da estrutura de melhoria DMAIC – Controlo –, define-se um Plano de Controlo onde se implementam procedimentos de controlo, normalizam-se soluções e quantifica-se a melhoria.

4.4.1. Implementação de procedimentos de controlo: KPIs e Controlo Estatístico de Processos

No capítulo 4.3. *Análise – DM[A]IC* confirmou-se que, a identificação preliminar dos Aspectos Críticos (na fase de Definição), foi efetuada com sucesso. Os Aspectos Críticos identificados foram traduzidos em Dados a Recolher (medições). Atualmente pretende-se desdobrar as medições em Indicadores Chave de Desempenho (KPIs) para serem reportados e monitorados – Figura 19.

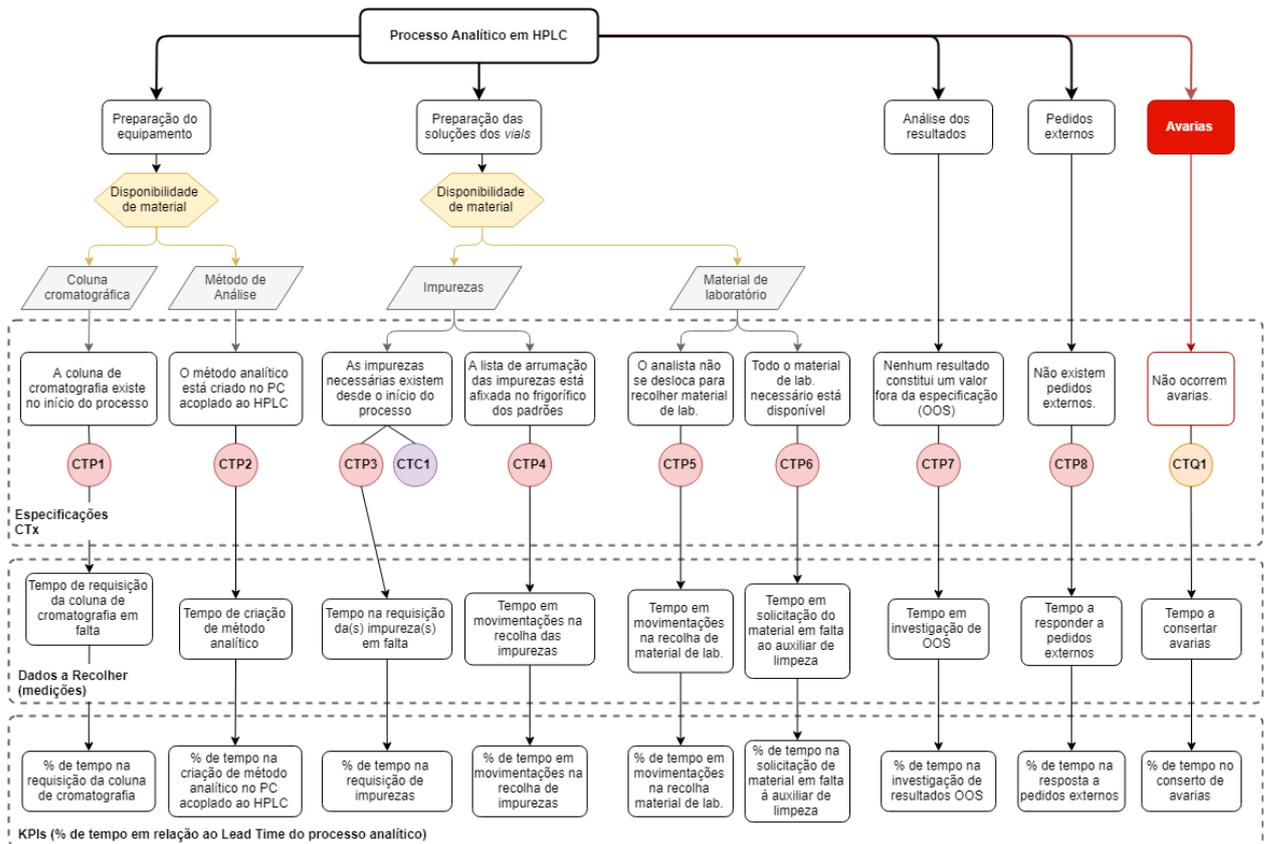


Figura 19 - Desdobramento das dados recolhidos em KPIs

A equação 1 demonstra como os valores dos KPI são calculados.

$$KPI_{xi} = \frac{Medição(CTx_i)}{Lead Time} \quad (1)$$

O Lead Time dos três processos analíticos medidos, residiu em 328,8 horas – Tabela 9 – (ou 19730,3 min), pelo que, cada processo analítico consiste, em média, em 109,6 horas (ou 6576,8 min) – ver Anexo XV. Na Tabela 11 apresentam-se os valores KPI calculados, considerando os três processos analíticos que foram seguidos.

Tabela 11 - Desdobramento dos dados recolhidos em KPIs

CTx	CTP1	CTP2	CTP3	CTP4	CTP5	CTP6	CTP7	CTP8	CTQ1	Total
Tempo / min	0,0	0,0	0,0	13,0	210,9	4,1	637,5	789,6	249,6	1904,7
Média / min	0,0	0,0	0,0	4,3	70,3	1,4	212,5	263,2	83,2	634,9
KPI _{xi} / %	0,0	0,0	0,0	0,1	1,1	0,0	3,2	4,0	1,3	9,7

Assim que o Plano de Ações de Melhoria é implementado, alguns indicadores anulam-se. Devem estabelecer-se procedimentos para monitorizá-los, periodicamente, garantindo que os

seus valores se mantêm iguais ou inferiores. Caso algum valor de percentagem aumente, investigam-se as causas para que sejam rapidamente mitigadas.

O *Controlo Estatístico de Processos* analisa a estabilidade do processo (no passado recente) e avalia a sua manutenção (para o futuro). Consiste num conjunto de metodologias que visam assegurar a produção com características o mais próximo possível do *target* e com a menor variabilidade possível, entre elas, existem os fluxogramas, os Diagramas de Causa-Efeito, os Diagramas de Pareto, as Cartas de Controlo e controlos visuais.

4.4.2. Normalização das soluções

As soluções que melhoram os processos ou resolvem os seus problemas devem passar a ser a nova forma de operar. É necessário assegurar que estas sejam assimiladas pela organização. A normalização de processos visa garantir que estes são executados consistentemente.

Através das reuniões diárias de *Kaizen*, instruções escritas, exemplos visuais, programas de treino e apresentações de formação, a supervisão ajuda os analistas na compreensão do novo modo operacional. Fica à responsabilidade do gestor de melhoria, documentar claramente as soluções a implementar para assegurar que o novo processo está claramente explicado, sem qualquer ambiguidade remanescente.

4.4.3. Quantificação da melhoria

Aspetos Críticos CTx

Montando a *checklist*, que inclui a verificação da existência, antes de iniciar um processo analítico em HPLC, da coluna de cromatografia (CTP1), do método analítico no PC (CTP2), o frasco com a impureza (CTP3), o material de laboratório (CTP5) e, contratando um elemento *Mizu* que prepare um cesto com o material listado (CTP4 e CTP6), suprimem-se os tempos consumidos que digam respeito aos Aspetos Críticos de Processo 1 a 6.

Ao alocar uma equipa, constituída por 2 a 3 analistas, que se dedique exclusivamente à investigação de resultados OOS (CTP7) e à resposta a pedidos externos (CTP8): o tempo despendido, durante um processo analítico para faturação, nestas atividades, é eliminado.

Em caso de avaria, o analista perde algum tempo em deslocações para encontrar o supervisor especialista em manutenção de equipamentos HPLC e para se dirigir ao piso das Implementações para consultar quais são os HPLC disponíveis. Ao fornecer um telefone móvel ao especialista em manutenção e, atualizando o quadro visual com a ocupação dos HPLCs (considerando a referência ao tempo estimado de utilização dos equipamentos) no corredor que separa os lab. FQ: o tempo, em deslocações, em caso de avaria, associado ao aspeto crítico de qualidade (CTQ1), será menor, contudo, não se anula. Arbitrando que se reduzirá 90% do tempo relacionado ao CTQ1, a média de tempo gasto em avarias, por processo analítico, diminuirá de 83,2 min para 8,3 min.

Considerando os Aspeto Críticos suprarreferidos, estima-se que, por processo analítico a 13 lotes de PSA Blue01, o respetivo Lead Time se abrevie de 6576,8 min para 5950,2 min, residindo numa diminuição de 9,5% do tempo – Anexo XV.

O analista seguido, conta com alguns anos de experiência em processos analíticos em HPLC e é especialista no produto Blue01. Os analistas menos experientes, não são eficientes ao ponto de os tempos associados aos aspetos críticos CTP1 a CTP3 serem nulos. Assim sendo, presume-se que, ao implementar as ações de melhoria propostas e uniformizando os métodos de trabalho, a percentagem de diminuição do Lead Time por processo analítico, de uma forma geral, seja ligeiramente superior a 9,5%. No entanto, serão somente considerados os valores obtidos para o caso em estudo.

Medidas Lean

O tempo consumido em movimentações, considerado nas medidas Lean (2,2h por processo analítico) – Tabela 9 – tem em consideração todas as deslocações feitas ao longo do desempenho dos processos analíticos, enquanto que, o total das movimentações medidas através dos CTx (1,3h por processo analítico), corresponde apenas às movimentações feitas para recolher impurezas, material de laboratório e solicitar material de lab. em falta à auxiliar de limpeza. Assumindo que, ao implementar as ações de melhoria propostas, relativamente às causas identificadas com o efeito do “Excesso de Movimentações nos Laboratórios” (Figura 18), a diferença entre as duas métricas (CTx e Lean) diminua em 30%, então o Lead Time abreviará ainda, de 5950,2min para 5932,6 min, o que constitui uma redução de 9,8% do tempo inicial – Anexo XV.

Não foram medidos tempos, em associação com os aspetos críticos, relacionados com o tempo de espera. Admitindo que, ao implementar as ações de melhoria respeitantes aos tempos de espera, os mesmos diminuam em 30%, estima-se que, o Lead Time de cada processo analítico,

se reduza ainda de 5932,6 min até 5911,0 min, representando uma diminuição de 10,1% relativamente ao Lead Time do estado operacional atual.

O tempo de libertação, pelo CQ, dos vários tipos de lote, associados a uma encomenda, representa 10% do tempo total dum processo de encomenda à Bluepharma até que a mesma é entregue ao Cliente/Parceiro. Por motivos de confidencialidade, não é permitido revelar o número de lotes libertados anualmente pelo CQ, nem o valor industrial de cada lote relativamente aos vários produtos comercializados na Bluepharma. Por esse motivo, não se apresentam os cálculos efetuados para quantificação da melhoria, cujos resultados são apresentados a seguir:

É público que a Bluepharma, em 2018, gerou um volume de negócios de aproximadamente 40 milhões de euros. Implementando o Plano de Ações de melhoria associado aos processos analíticos executados em HPLC nos laboratórios Rotina do CQ, estima-se que a percentagem financeira anual aumente em 0,4%, representando um aumento de cerca de 170 mil euros face aos resultados do ano de 2018.

5. Conclusões e Trabalho Futuro

Estudo de Caso de um projeto de melhoria L6S

Estimou-se que, a quantificação da melhoria que poderá ser alcançada, ao implementar o Plano de Ações de Melhoria criado no projeto desenvolvido no Estudo de Caso, proposto ao Conselho de Administração, ronda os 170 mil euros. Este valor pode considerar-se confiável uma vez que, os dados da literatura apontam para um retorno anual, por excesso, de cerca de 160 mil euros por projeto desempenhado por um BB [46].

A Gestão de Topo da Bluepharma apoiou e demonstrou todo o interesse no futuro da melhoria contínua do sistema IDI da empresa, uma vez que exigiu a implementação imediata, fornecendo todos os recursos necessários, do Plano de Ações de Melhoria proposto. Em apenas 15 dias úteis, arrancaram as ações de melhoria que resultarão num maior impacto na otimização dos processos analíticos.

O progresso feito, até ao momento, só terá significado se o *Sponsor* do processo garantir o controlo das ações de melhoria. Para monitorizar o processo, novas medições serão feitas, futuramente, no sentido de aplicar as ferramentas de Controlo Estatístico e verificar se a operacionalização dos processos analíticos alcançou um novo paradigma otimizado – estima-se que a estabilidade do processo será alcançada seis meses após a implementação das ações de melhoria.

O objetivo proposto pelo BB, na primeira fase do projeto de melhoria (Definição do Problema), concretamente na criação da lista de verificação SMART – onde o líder do projeto de melhoria se responsabiliza pelas próprias ações e decisões –, consistia na diminuição de 10% do Lead Time de um processo analítico a um PSA. Estima-se que, ao implementar as ações de melhoria propostas, resulte na diminuição do Lead Time do processo analítico ao PSA Blue01, recorrendo a equipamentos HPLC, em 10,1%. O futuro indicará se, efetivamente, o objetivo foi alcançado.

Estágio Curricular na Bluepharma

A Bluepharma forneceu todos os recursos e acessos que a estagiária precisou durante o Estágio Curricular. Sendo que, o recurso fundamental para a integração, crescimento curricular e desenvolvimento profissional, foi a possibilidade de a estagiária poder estar presente – tendo um espaço físico para trabalhar e autorização para executar determinadas tarefas –, durante o

projeto de mapeamento dos processos, em vários departamentos: Armazém, Desenvolvimento Galénico (escritórios, laboratório de *Scale-up*, zona de Produção), QP&C, Controlo da Qualidade, Estudos de Estabilidades e Gestão de Projetos. A atitude prestável dos colaboradores da empresa, no esclarecimento quanto ao funcionamento e fluxo dos processos, também contribuiu significativamente para a integração da estagiária. Em suma, a estagiária pôde *ver e fazer* – “*What we have to learn to do, we learn by doing*” [52].

Além de ter sido depositada a medida de confiança necessária, para que a estagiária liderasse um projeto de melhoria no âmbito de estágio curricular, foi depositada a máxima confiança quando lhe foi proposto um contrato de estágio profissional, para dar continuidade à gestão da melhoria contínua, no âmbito do sistema de IDI da Bluepharma.

A estagiária esteve alocada ao departamento de Gestão de Projetos (do sistema IDI da Bluepharma), departamento responsável pela gestão dos projetos de desenvolvimento de novos medicamentos genéricos da Bluepharma. A equipa BlueLean coloca os seus esforços na melhoria contínua dos processos *produtivos* da indústria. Uma vez que a estagiária foi contratada para liderar novos projetos de melhoria no âmbito do sistema de Investigação, Desenvolvimento e Inovação da Bluepharma e, para dar continuidade ao projeto de mapeamento dos fluxos dos processos de Desenvolvimento de um Medicamento Genérico, sugere que se crie um departamento de Gestão da Melhoria de Processos de IDI que, analogamente ao departamento de Gestão de Projetos, desempenhará funções que servem a indústria transversalmente.

Futuramente, aspirando que a Bluepharma – Indústria Farmacêutica, S.A. alcance o novo paradigma da Indústria 4.0, seria muito interessante, na fase de Melhoria do ciclo DMAIC, desenvolver projetos de inteligência artificial na otimização de processos – a proposta de mudança ao atual organograma da Bluepharma, pode ser consultada no Anexo XVI.

Bibliografia

- [1] D. Strang e Y. M. Kim, “The Diffusion and Domestication of Managerial Innovations: The Spread of Scientific Management, Quality Circles, and TQM between the United States and Japan”, *The Oxford Handbook of Work Organization*, págs. 177–199. Oxford: Oxford University Press, 2006..
- [2] H. B. Drury, “Scientific Management: A History and Criticism”, *The Economic Journal*, vol. 26, nº 103, págs. 359-361, 1916.
- [3] M. Druck, “Globalização e Reestruturação Produtiva: o Fordismo e/ou Japonismo”, *Revista de Economia Política*, vol. 19, nº 2, págs. 31-48, 1999.
- [4] M. Storper e A. J. Scott, *Pathways to Industrialization and Regional Development*. Pág. 42. Abingdon: Routledge, 1992.
- [5] F. B. Gilbreth e L. M. Glibreth, *Motion Study*. Nova Iorque: D. Van Nostre Company, 1911.
- [6] D. Magee, *How Toyota Became #1: Leadership Lessons from the World’s Greatest Car Company*. Pág. xiii. Nova Iorque: Portfolio, 2007.
- [7] M. P. J. Pepper e T. A. Spedding, “The Evolution of Lean Six Sigma”, *International Journal of Quality & Reliability Management*, vol. 27, nº 2, págs. 138–155, 2010.
- [8] R. E. White e V. Prybutok, “The Relationship Between JIT Practices and Type of Production System”, *Omega – International Journal of Management Science*, vol. 29, nº 2, págs. 113–124, 2001.
- [9] H. Katayama e D. Bennett, “Lean Production in a changing Competitive World: a Japanese perspective”, *International Journal of Operations & Production Management*, vol. 16 nº 2, págs. 8-23, 1996.
- [10] E. Bartezzaghi, “The Evolution of Production Models: is a New Paradigm Emerging?”, *International Journal of Operations & Production Management*, vol. 19, nº 2, págs. 229-250, 1999.
- [11] J. P. Womack e D. T. Jones, *Lean Thinking: Banish Waste and Create Wealth in Your Corporation*. Nova Iorque: Simon & Schuster , 1996.
- [12] M. Holweg, “The Genealogy of Lean Production”, *Journal of Operations Management*, vol. 25, nº 2, págs. 420-437, 2007.
- [13] M. Rother e J. Shook, *Learning to See: Value Stream Mapping to Create Value and Eliminate MUDA*. Capítulo “Introduction”. Brookline: The Lean Enterprise Institute, 1999.
- [14] P. Hines e N. Rich, “The Seven Value Stream Mapping Tools”, *International Journal of Operations & Production Management*, vol. 17, nº 1, págs. 46-64, 1997.

- [15] M. Rother e J. Shook, *Learning to See: Value Stream Mapping to Create Value and Eliminate MUDA*. Brookline: The Lean Enterprise Institute, 1999.
- [16] M. Imai, *Kaizen: The key to Japan's competitive success*. Pág 22. Nova Iorque: McGraw-Hill Education, 1986.
- [17] R. A. Al-Aomar, "Applying 5S Lean Technology: An Infrastructure for Continuous Process Improvement", *World Academy of Science, Engineering and Technology*, vol. 59, págs. 2014-2019, 2011.
- [18] A. Tezel, "Introduction to SMED: A Neglected Method in Lean Construcyion", *Lean Construction Blog*, 2016. Acedido a 16 de agosto de 2019, em: <<https://leanconstructionblog.com/Single-Minute-Exchange-of-Dies-A-Neglected-Method-in-Lean-Construction.html>>
- [19] M. N. B. C. Ani e M. S. S. B. Shafei, "The Effectiveness of the Single Minute Exchange of Die (SMED) Technique for the Productivity Improvement", *Applied Mechanics and Materials*, vol. 465-466, págs. 1144-1148, 2014.
- [20] A. Grosfeld-Nir, B. Ronen e N. Kozlovsky, "The Pareto Managerial Principle: When Does it Apply?", *International Journal of Production Research*, vol. 45, nº 10, págs. 2317-2325, 2007.
- [21] R. Koch, *The 80/20 Principle: The Secret of Achieving More with Less*. Pág. 8. Londres: Nicholas Brealey, 1998.
- [22] M. Hekmatpanah, "The Application of Cause and Effect Diagram in the Oil Industry in Iran: The Case of Four Liter Oil Canning Process of Sepahan Oil Company", *African Journal of Business Management*, vol. 5, nº 26, págs. 10900–10907, 2011.
- [23] J. M. Juran e A. B. Godfrey, *Juran's Quality Handbook*. Pág. 42 do Capítulo 5. 5ª Edição. Nova Iorque: McGraw-Hill, 1998.
- [24] A. A. White et al., "Cause-and-effect Analysis of Risk Management Files to Assess Patient Care in the Emergency Department", *Academic Emergency Medicine*, vol. 11, nº 10, págs. 1035–1041, 2004.
- [25] L. Reis, M. L. R. Varela, J. M. Machado e J. Trojanowska, "Application of Lean Approaches and Techniques in an Automotive Company", *Romanian Review Precision Mechanics, Optics and Mechatronics*, vol. 2016, nº 50, págs. 112–118, 2016.
- [26] L. D. Pietro, R. G. Mugion e M. F. Renzi, "An Integrated Approach between Lean and Customer Feedback Tools: An Empirical Study in the Public Sector", *Total Quality Management & Business Excellence*, vol. 24, nº 7-8, págs. 899–917, 2013.
- [27] J. Peinado e A. R. Graeml, *Administração da produção (Operações Industriais e de Serviços)*. Pág. 449. Curitiba: UnicenP, 2007.
- [28] J. Antony e R. Banuelas, "Key Ingredients for the Effective Implementation of Six Sigma Program", *Measuring Business Excellence*, vol. 6, nº 4, págs. 20-27, 2002.

- [29] R. G. Schroeder, K. Linderman, C. Liedtke e A. S. Choo, “Six Sigma: Definition and Underlying Theory”, *Journal of Operations Management*, vol. 26, nº 4, págs. 536-554, 2008.
- [30] T. Pyzdek, “What is Six Sigma?”, *Pyzdek Institute*, 2019. Acedido a 24 de agosto de 2019, em: <<https://www.pyzdek institute.com/blog/six-sigma/what-is-six-sigma.html>>
- [31] R. Slater, *Jack Welch and the GE Way: Management Insights and Leadership Secrets of the Legendary CEO*. Pág. 74. Nova Iorque: McGraw-Hill, 1998.
- [32] R. Snee, “Lean Six Sigma – getting better all the time”, *International Journal of Lean Six Sigma*, vol. 1, nº 1, págs. 9-29, 2010.
- [33] W. A. Shewhart, *Statistical Methods from the Viewpoint of Quality Control*. Pág. 49. Washington DC: The Graduate School, 1939.
- [34] V. Sunder M, “Lean Six Sigma Project Management – A Stakeholder Management Perspective”, *TQM Journal*, vol. 28, nº 1, págs. 132–150, 2016.
- [35] J. M. Glasgow, J. R. Scott-Caziewell e P. Kaboli, “Guiding Inpatient Quality Improvement: A Systematic Review of Lean and Six Sigma”, *Joint Commission Journal on Quality and Patient Safety / Joint Commission Resources*, vol. 36, nº 12, págs. 533-540, 2010.
- [36] S. Chakravorty, “Six Sigma Programs: An Implementation Model”, *International Journal of Production Economics*, vol. 119, nº 1, págs. 1-16, 2009.
- [37] R. Andersson, H. Eriksson e H. Torstensson, “Similarities and differences between TQM, Six Sigma and Lean”, *The TQM Magazine*, vol. 18, nº 3, págs. 282–296, 2006.
- [38] B. Kemper, M. Koopmans e R. J. M. M. Does, “Quality Quandaries: The Availability of Infusion Pumps in a Hospital”, *Quality Engineering*, vol. 21, nº 4, págs. 471-477, 2009.
- [39] C. Barnes e R. Walker, “Improving Corporate Communications: Lean Six Sigma Science has broad reach”, *Journal of Business Strategy*, vol. 31, nº 1, págs. 23-36, 2010.
- [40] A. A. Elias, “Stakeholder Analysis for Lean Six Sigma Project Management”, *International Journal of Lean Six Sigma*, vol. 7, nº 4, págs. 394-405, 2016.
- [41] L. Alessandro, B. Malcolm e A. Jiju, “Applications of Lean Six Sigma in an Irish Hospital”, *Leadership in Health Services*, vol. 26, nº 4, págs. 322-337, 2013.
- [42] A. Tenera e L. C. Pinto, “A Lean Six Sigma (LSS) Project Management Improvement Model”, *Procedia – Social and Behavioral Sciences*, vol. 119, págs. 912-920, 2014.
- [43] C. Y. Cheng e P. Y. Chang, “Implementation of the Lean Six Sigma framework in non-profit organizations: A Case Study”, *Total Quality Management & Business Excellence*, vol. 23, nº 4, págs. 431–447, 2012.
- [44] L. Qu, M. Ma e G. Zhang, “Waste Analysis of Lean Service”, *International*

Conference on Management and Service Science, págs. 1-4, 2011.

- [45] E. G. Tetteh e B. M. Uzochukwu, *Lean Six Sigma Approaches in Manufacturing, Services and Production*. Pág. xi. Hershey: IGI Global, 2014.
- [46] M. J. Harry, “Six Sigma: A Breakthrough Strategy for Profitability”, *Quality Progress*, vol. 31, n° 5, págs. 60-64, 1998.
- [47] Q. Zhang, M. Irfan, M. A. O. Khattak, X. Zhu e M. Hassan, “Lean Six Sigma: A Literature Review”, *Interdisciplinary Journal of Contemporary Research in Business*, vol. 3, n° 10, pág. 599-605, 2012.
- [48] R. Hayes, A. Ahmed, T. Edge e H. Zhang, “Core-shell Particles: Preparation, Fundamentals and Applications in High Performance Liquid Chromatography”, *Journal of Chromatography A*, vol. 1357, págs. 36-52, 2014.
- [49] R. Malviya, V. Bansal, O. P. Pal e P. K. Sharma, “High Performance Liquid Chromatography: A Short Review”, *Journal of Global Pharma Technology*, vol. 2, n° 5, págs. 22-26, 2010.
- [50] “Creating SMART Goals”, *The Learning Centres, Kwantlen Polytechnic University*. Acedido a 25 de julho de 2019, em: <https://www.kpu.ca/sites/default/files/Learning_Centres/Time_SetGoals_LA.pdf>
- [51] G. T. Doran, “There’s a S.M.A.R.T. Way to Write Management’s Goals and Objectives”, *Management Review*, vol. 70, n° 11, págs. 35–36, 1981.
- [52] Aristotle, *Nicomachean Ethics*. Traduzido por W. D. Ross. Pág. 21. Kitchner: Batoche Books, 1999.
- [53] H. K. Kalman, “Process Mapping: Tools, Techniques, & Critical Success Factors,” *Performance Improvement Quarterly*, vol. 15, n° 4, págs. 57-73, 2002.
- [54] “Como fazer um fluxograma,” Lucid Chart - Lucid Software Inc., 2019. Acedido a 05 de março de 2019, em: <<https://www.lucidchart.com/pages/pt/como-fazer-um-fluxograma?a=0>>
- [55] H. B. Drury, *Scientific Management: A History and Criticism*. Pág. 23. Nova Iorque: Columbia University, 1915.
- [56] C. Grönroos, “From Scientific Management to Service Management”, *International Journal of Service Industry Management*, vol. 5, n° 1, págs. 5-20, 1994.
- [57] F. W. Taylor, *The Principles of Scientific Management*. Pág. 45. Nova Iorque e Londres: Harper & Brothers Publishers, 1919.
- [58] A. Baumgart e D. Neuhauser, “Frank and Lillian Gilbreth: Scientific Management in the Operating Room”, *Quality and Safety in Health Care*, vol. 18, n° 5, págs. 413-415, 2009.
- [59] M. Arndt e B. Bigelow, “Toward the creation of an Institutional Logic for the Management of Hospitals: Efficiency in the Early Nineteen Hundreds,” *Medical Care*

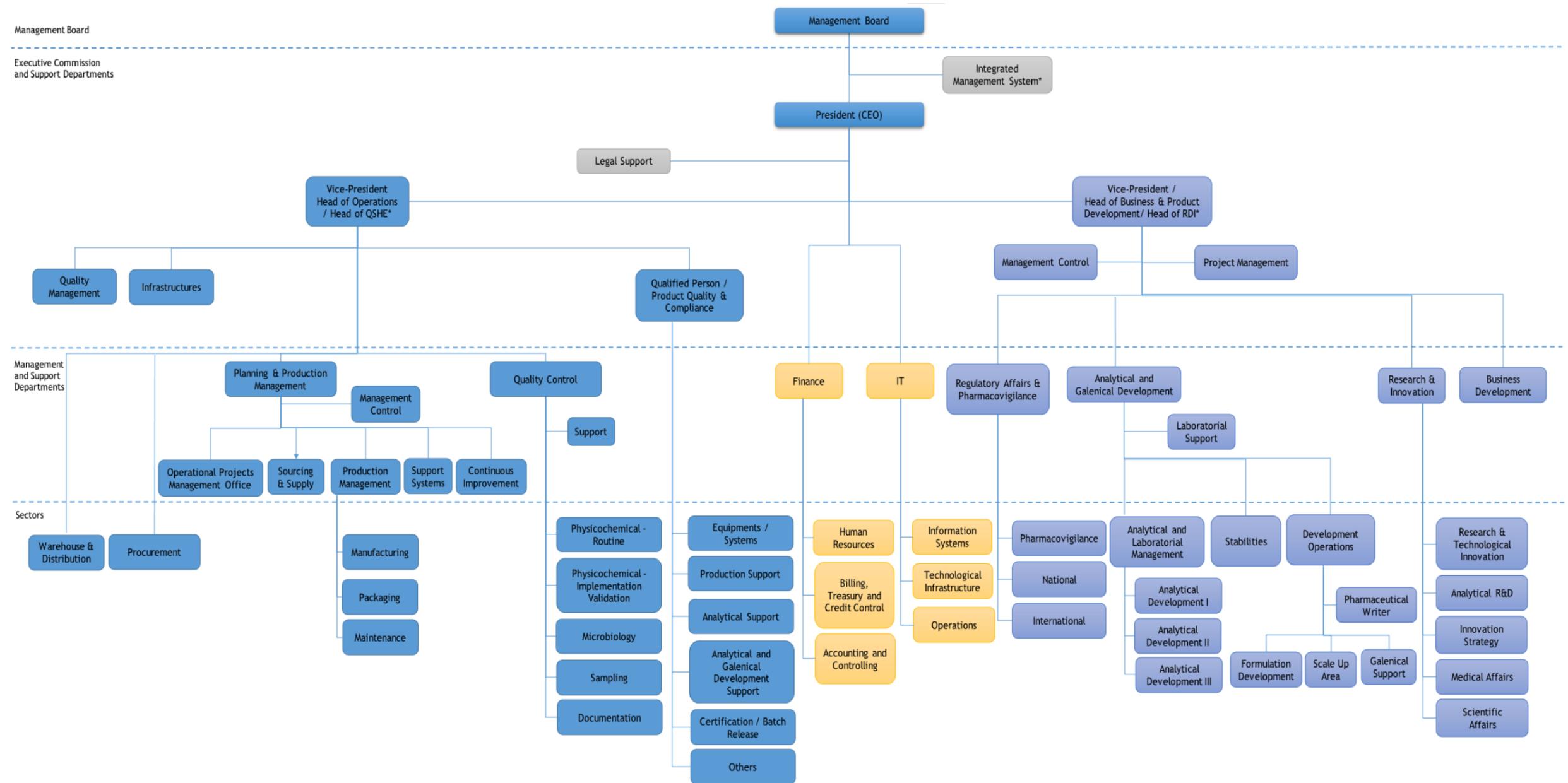
Research and Review, vol. 63, nº 3, págs. 369-394, 2006.

- [60] D. Nelson, *A Mental Revolution: Scientific Management Since Taylor*. Parte “Scientific Management in Retrospect” (págs. 5-39). Ohio: The Ohio State University Press, 1941.
- [61] D. J. Brass, Revisão de “The Writings of the Gilbreths”, *Special Book Review Section on The Classics of Management, Academic of Management Review*, vol. 11, nº 2, págs. 448-451, 1986.
- [62] M. J. Nadworny, “Frederick Taylor and Frank Gilbreth: Competition in Scientific Management”, *The Business History Review*, vol. 31, nº 1, págs. 23-34, 1957.
- [63] F. B. Gilbreth, “Units, Methods, and Devices of Measurement Under Scientific Management”, *Journal os Political Economy*, vol. 21, nº 7, pág. 618–629, 1913.
- [64] T. C. Reeves, W. J. Duncan e P. M. Ginter, “Motion Study in Management and the Arts: A Historical Example”, *Journal of Management Inquiry*, vol. 10, nº 2, págs. 137-149, 2001.
- [65] B. Jessop, A. Scott e M. Storper, “Fordism and Post-Fordism: a Critical Reformulation” em *Pathways to Industrialization and Regional Development*. Págs. 43-54. Abingdon: Routledge, 1992.
- [66] R. Hoerl, “Six Sigma and the Future of the Quality Profession”, *Quality Progress*, vol. 31, nº 6, págs. 35-42, 1998.
- [67] J. P. Pinto, “Lean Thinking: Introdução ao Pensamento Magro”, *Comunidade Lean Thinking*, págs. 159-163, 2008.
- [68] K. V. Scyoc, “Process Safety Improvement – Quality and Target Zero”, *Journal of Hazardous Materials*, vol. 159, nº 1, págs. 42–48, 2008.
- [69] R. Sanders, “The Pareto Principle: Its Use and Abuse,” *Journal of Services Marketing*, vol. 1, nº 2, págs. 37–40, 1987.
- [70] “About SAP SE: What is SAP?” *SAP*. Acedido a 10 de setembro de 2019, em: <<https://www.sap.com/corporate/en.html>>

Anexos

I. Organograma da Bluepharma – Indústria Farmacêutica, S.A.

A Figura I-1 apresenta a organização departamental da Bluepharma – Indústria Farmacêutica S.A.



*QSHE - Quality, Safety, Health and Environment
 *RDI - Research, Development & Innovation

Figura I-1 - Organograma da Bluepharma - Indústria Farmacêutica, S.A.

II. Mapeamento de Processos – regras e ferramentas

As vantagens do mapeamento de processos incluem a simplificação dos fluxos de trabalho, redução do tempo de ciclo (ou Lead Time) e de custos e a melhoria na satisfação dos colaboradores [53].

Um processo geral (*macroprocesso*) inclui um número de *subprocessos* – Figura II-1 (adaptada [53]). Cada subprocesso inclui um número de *atividades* onde, cada uma das quais, será concluída após a execução de um conjunto de *tarefas* [53].

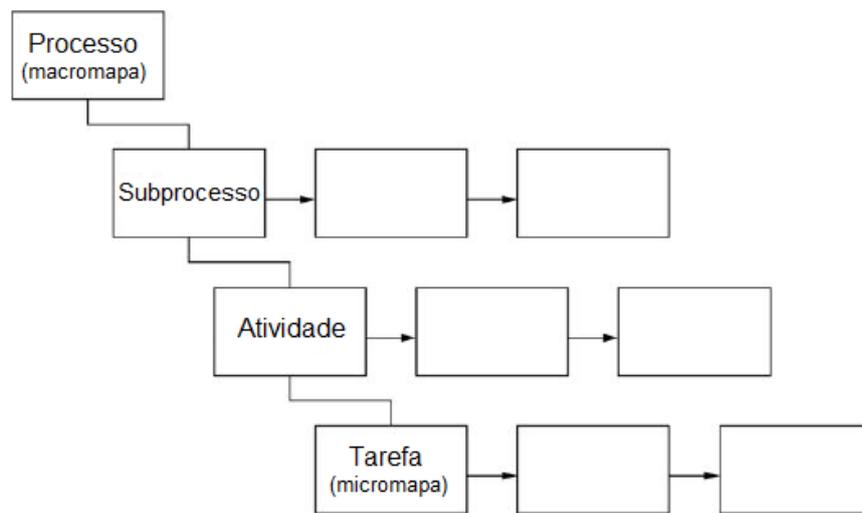


Figura II-1 - Hierarquia dos processos

Um *processo* conclui-se após todos os seus subprocessos estarem terminados. Por sua vez, um *subprocesso* é concluído quando todas as atividades que lhe dizem respeito, são concluídas.

É desnecessário mapear todos os subprocessos a um nível de detalhe muito profundo – desperdiça-se de tempo, é tedioso e perpetua a "paralisia pela análise" [53]. As atividades do subprocesso são mapeadas seletivamente, sendo que, a profundidade com que cada atividade é analisada e mapeada depende da avaliação de risco (numa fase de seleção do processo a melhorar) ou do problema sob investigação (no caso de o problema já ter sido identificado). Por exemplo, na Figura II-2 (adaptada [53]), os subprocessos 1 e 4 são mapeados para uma profundidade maior do que os subprocessos de baixo risco 2 e 3.

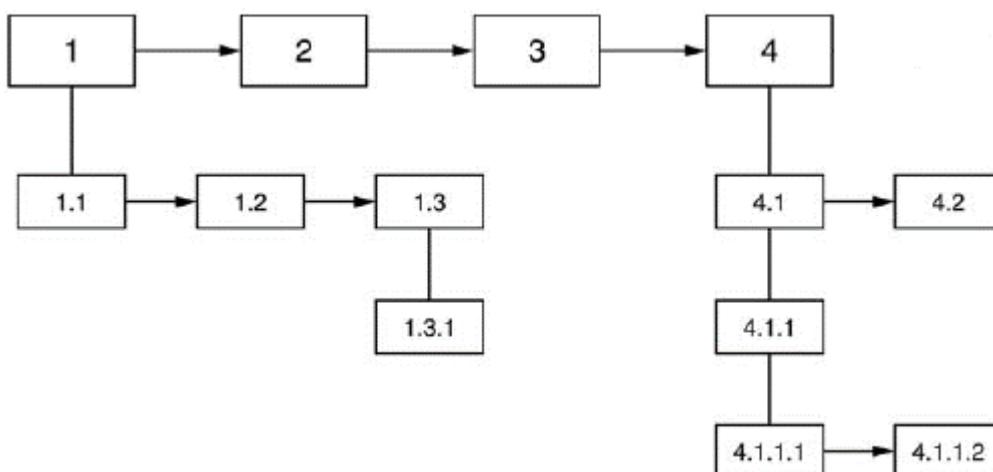


Figura II-2 - Mapeamento da profundidade dos subprocessos de forma seletiva

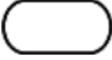
Existem diferentes técnicas de mapeamento e, cada uma delas, fornece uma diferente perspectiva do processo [53]. Um macromapa é, geralmente, montado sob a forma de *Diagrama de Blocos* – fornecem uma visão geral da sequência do processo [53]. Os subprocessos podem ser montados na forma de *Fluxogramas Funcionais* que apresentam inter-relações entre departamentos [53].

Até este nível de profundidade, os mapas lêem-se da esquerda para a direita, sendo que só se pode avançar para o bloco da direita quando todos os blocos abaixo estiverem concluídos.

Quando se atinge um elevado nível de detalhe como o de uma atividade ou tarefa, montam-se *fluxogramas verticais* que se desenham ao longo de um mapa do género *SIPOC* [53]. No presente Relatório de Estágio, o gestor de melhoria adaptou a sigla para *SIPOR* (trocando *customer* por *responsible*).

Os símbolos usados num fluxograma, nome comum e significado ou uso/aplicabilidade, apresentam-se na Tabela II-1 [54]:

Tabela II-1 - Simbologia padronizada de um fluxograma

Símbolos gráficos de fluxogramas	Nome	Significado / Uso
	Início/Fim Terminação	Indica pontos onde os <i>inputs</i> entram ou os <i>outputs</i> saem. Representa os pontos iniciais, finais e resultados potenciais de um caminho. Muitas vezes escreve-se “Início” ou “Fim” dentro da forma.
	Preparação	Faz a distinção entre passos que preparam para o trabalho e os passos onde, na realidade, se executa o trabalho. Ajuda a apresentar a preparação para outra etapa dentro do mesmo processo.
	Processo Ação	Representa um processo, atividade (ação) ou função.
	Decisão	Indica uma questão a ser respondida, geralmente com sim/não ou verdadeiro/falso. O caminho do fluxograma pode dividir-se em diferentes ramificações dependendo da resposta ou das consequências em seguida.
	Seta	Conduz o sentido do fluxo do processo.
	Entrada/Saída Dados	Representa dados disponíveis para entradas ou saída. Representa recursos utilizados ou gerados.
	Documento	Representa a entrada ou a saída de um documento. P.e., receber um relatório, um e-mail ou um pedido; saída de uma apresentação, um lembrete ou uma carta.
	Vários documentos	Representa diversos documentos ou relatórios.
	Conector	Geralmente usado em gráficos mais complexos. Conecta elementos separados na mesma página.
	Conector/ <i>link</i> fora da página	Frequentemente usado em gráficos complexos. Conecta elementos separados em várias páginas, com o n° da página, normalmente colocado sobre ou dentro da forma para acesso fácil.
	Junção Soma	Soma a entrada de vários caminhos convergentes.
	Mesclar	Combina vários caminhos para se tornarem num só.
	Processos predefinidos	Indica um processo ou operação complicada, que é bem conhecido, ou já foi definido noutra local.
	Entrada manual	Representa a entrada manual de dados num campo ou o passo de um processo (geralmente por meio de um teclado ou dispositivo).
	Operação manual	Indica um passo que deve ser feito manualmente, não automaticamente.
	“Ou”	Indica que o fluxo do processo continua para dois caminhos ou mais.

III. *Taylorismo e Fordismo* e o seu impacto na evolução mundial de organização corporativa, economia, cultura e sociedade

Gestão Científica ou Taylorismo

A Midvale Steel Company foi o berço da gestão científica, onde Taylor trabalhava – aos 22 anos, em 1887 – e se questionava por que razão a sua equipa de trabalho fracassava por produzir, frequentemente, menos de um terço daquilo que seria considerado um “bom dia de trabalho” [55]. Recorrendo a métodos científicos, Taylor investigou quanto tempo precisaria uma equipa para desempenhar cada parte do trabalho – surgiu assim o primeiro fundamento de gestão científica em operações industriais: parcialização dos processos.

A teoria da Gestão Científica defende a divisão do processo de fabrico geral em micro tarefas e, a especialização de cada operário na execução de cada uma delas [56]. Os homens eram transformados “cientificamente”, a fim de que cumprissem um papel-chave na base técnica e mecânica da produção industrial [3]. Visando a maior eficiência e produtividade – elementos indispensáveis para a concorrência capitalista –, era preciso o controlo por tarefa, impondo uma hierarquia que garantisse a subordinação dos trabalhadores ao capital [3]. Neste sistema, a introdução da maquinaria cumpria um papel fundamental, pois ela incorporava parte do saber operário, diminuindo a autonomia dos funcionários e o seu controlo sobre o processo de trabalho [3]. Taylor pretendia acabar com a iniciativa operária, o que, para ele, era condição *sine qua non* para a eficiência [3]. O fim da autonomia contribuía para a desejada transferência de todos os conhecimentos sobre o trabalho para a gerência – separação entre conceção e execução (segundo fundamento do *Taylorismo*) [3]. No entanto, é importante clarificar que, quando se cria esta separação entre o trabalho prescrito e o trabalho real, “esquece-se” que este último exige uma constante mobilização da inteligência, do saber e da iniciativa do operário [3].

Numa linha de produção, cada operário tinha uma única função, exercitando-a repetidamente durante o seu horário laboral [57]. Esta metodologia tornava as pessoas numa peça da máquina produtiva. Apesar de especializar um operário, contribuindo para o rápido processamento do fluxo de trabalho, reduzia uma pessoa a um único movimento, não explorando outras das suas capacidades e habilidades – residindo num fator prejudicial ao nível do foro psíquico dos funcionários por não contribuir para a sua realização profissional e pessoal. Por terem de

exercitar os mesmos movimentos durante horas, semana após semana, mês após mês, o método de trabalho do *Taylorismo* também tinha implicações negativas na saúde física dos operários fabris.

Pelos motivos suprarreferidos, desde as primeiras tentativas de implantação do *Taylorismo*, houve resistências [3]. Especialmente quando esta se difunde por várias indústrias, as mobilizações dos operários intensificaram-se [3]. Na metalurgia, por exemplo, os trabalhadores realizaram várias greves contra a desqualificação, o controlo do tempo pelo cronómetro e o sistema de pagamento por prémios [3]. Em geral, a mobilização partia dos operários, cujas reivindicações se concentravam nas questões salariais (que diminuíram por se ter diminuído a exigência em habilitações) e contra a intensificação do ritmo de trabalho [3]. Porém, alguns “patrões”, defendiam a causa dos operários e desenvolviam estudos com o intuito de aumentar a eficiência e produtividade, respeitando as condições humanas dos funcionários. Foi então que surgiu o Estudo dos Movimentos.

Estudo dos Movimentos

O casal Gilbreth – Frank e Lillian, consultores na empresa Gilbreth, Inc.– foram pioneiros nos estudos do movimento [58]. Inicialmente focaram-se no desempenho do trabalho e na satisfação dos trabalhadores [58].

Em 1907, Frank havia-se tornado discípulo do sistema de Taylor e Lillian parceira das suas investigações em Gestão Científica [58]. O casal era promotor do *Taylorismo* e, simultaneamente, concorrentes, devido às suas díspares perspetivas de trabalho. Taylor reunia os seus esforços em “tempo” e o casal Gilbreth em “movimentos”.

Antes de começar a trabalhar com Taylor, Frank já havia implementado uma estratégia para reduzir o número de movimentos, numa tarefa de montar tijolos, de 45 para 18 movimentos. A produtividade dos trabalhadores cresceu de 120 para 350 tijolos montados por hora [58]. Frank deixou de trabalhar na construção para se tornar consultor de gestão, em 1912. Substituiu o cronómetro de Taylor¹ por uma câmara de filmar [58] e promoveu princípios de Gestão Científica fundamentalistas – reorganização e melhoria das rotinas de trabalho, introdução de

¹ A abordagem da gestão científica de Taylor exigia a análise, ao detalhe, do modo de trabalho. Usando um cronómetro, identificava-se o trabalhador que desempenhava uma determinada tarefa mais rapidamente que os seus colegas [58]. O operário mais rápido era remunerado. Almejando os prémios, os operários competiam entre si para se tornarem o mais produtivos possível [58].

departamentos de planeamento e de contabilidade de custos –, ainda hoje implementados pelas organizações empresariais e industriais.

O casal desenvolveu uma nova técnica, nomeando-a *estudo de micro movimentos*: filmavam-se os detalhes de cada movimento executado pelos trabalhadores, no desempenho duma atividade e, registavam-se os tempos despendidos em cada movimento [59]–[61]. O registo visual abria oportunidades de melhoria e permitia treinar os operários quanto ao melhor caminho que podiam seguir no desempenho dos seus processos de trabalho.

Em 1914, o casal rompeu a sua ligação com Taylor e desenvolveu a sua própria versão de Gestão Científica [62]. No ano seguinte, Lillian completou o seu doutoramento em psicologia [58], o que influenciou a incorporação de novas ideias para melhorar a satisfação dos trabalhadores, o que melhoraria ainda mais o desempenho geral do trabalho e a eficiência do trabalhador [58].

A dupla criou uma classificação de movimentos humanos, útil na microanálise do comportamento do operário [58] – a lista de movimentos “*Therbligs*” (Gilbreth dito ao contrário) [58]. Os movimentos humanos distribuía-se por 16 categorias [63] e, o gráfico dos ciclos dos movimentos simultâneos (*Simultaneous-Motion Cycle Chart*, SIMO, apresentando as partes do corpo no eixo horizontal e o tempo decorrido no eixo vertical) refletia o movimento de cada parte do corpo, ao longo do tempo, permitindo a visualização clara das relações entre os *Therbligs* [58].

Os Gilbreth’ defendiam que, se a ciência pudesse ser usada para traçar o “caminho certo” de realizar tarefas, então esse caminho devia ser padronizado – *movimento de padronização* das décadas de 1910 e 1920, em vários campos [58].

Após terem publicado o livro “*Motion Study*”, em 1911 [5], tornaram-se consultores de gestão científica em diversas indústrias. À medida que ramificavam o seu trabalho noutros campos, Lillian ampliava a sua influência no âmbito dos seus estudos de movimentos e tempos [58]. O falecimento de Taylor, em 1915, não desacelerou a energia que os Gilbreth aplicavam no seu novo ambiente profissional [64] – pelo contrário, a investigação, em Gestão Científica, centralizava-se neles, apoderando-os da liderança do movimento da eficiência [64].

Nas décadas de 1920 e 1930, Lillian começou a realinhar e diferenciar o seu trabalho da cultura de Taylor [58]. Entretanto, as inovações técnicas da empresa de câmaras de filmar Kodak®, tornaram a aplicação do *estudo de micro movimentos* mais convincente e a custos reduzidos [58]. Lillian prosseguiu os seus estudos em Psicologia da Administração para argumentar que

a Gestão Científica, ao contrário das reivindicações sindicais, era o único método de gestão em consonância com a saúde psicológica e o desenvolvimento dos trabalhadores [64].

Fordismo

O conceito *Fordismo* foi popularizado nos Estados Unidos da América (EUA) pelo próprio Henry Ford, tornando-se parte da ciência social e da consciência popular na região norte-americana e, pouco tempo depois, europeia [65]. A difusão do modelo pelo mundo, tornou-o vulnerável a algumas nuances. Para distingui-las, o *Fordismo* foi categorizado em quatro níveis: o regime da acumulação, o processo de trabalho, o modo de regulamentação e o modo de socialização [65].

Como um *regime de acumulação*, ou seja, um regime macroeconómico que sustenta a reprodução expandida, o *Fordismo* envolve um círculo virtuoso de crescimento baseado na produção em massa e no consumo em massa [65]. O círculo virtuoso do *Fordismo* envolve: aumento da produtividade baseado em economias de escala na produção em massa, rendimentos crescentes vinculados à produtividade, aumento da demanda em massa devido ao aumento dos salários, aumento dos lucros com base na plena utilização da capacidade, aumento do investimento em equipamentos de produção em massa aprimorados e em técnicas e um aumento ainda maior da produtividade [65].

Como um tipo distinto de *processo de trabalho* capitalista, o *Fordismo* consiste numa configuração particular da divisão técnica e social do trabalho, envolvida na realização de longos ciclos de bens padronizados [65]. A "produção em massa" *Fordista* consiste na divisão técnica do trabalho que é organizada segundo linhas *Tayloristas*, na fase de produção imediata, ao ritmo mecânico, aplicando técnicas de linha de montagem; assenta no princípio orientado pela oferta de que a produção deve ser ininterrupta e a longo prazo, para garantir economias de escala [65]. A própria linha de montagem explora a mão-de-obra semiqualficada – do “trabalhador em massa” –, enquanto os restantes trabalhadores (artesanais ou não qualificados, encarregados, engenheiros, gestores) são contratados para outras posições. Além disso, o *Fordismo* envolve o controlo sistemático, de todos os sectores e departamentos da organização, desde a produção de matérias-primas até à comercialização dos produtos finais [65].

O *Fordismo* também pode ser examinado como um *modo de regulamentação*, isto é, como um conjunto de normas, procedimentos, formas organizacionais e padrões de conduta que sustentam e “guiam” o regime de acumulação *Fordista* promovendo a compatibilidade entre as

decisões descentralizadas de agentes económicos, apesar do carácter conflituoso das relações sociais capitalistas [65].

Na premissa de que os efeitos, micro e macroeconómicos, contribuem em repercussões gerais noutras ordens institucionais (como o sistema político ou a vida cultural) bem como noutros eixos da organização social (como a sua uniformização [65] – por exemplo, a *Ford* só produzia automóveis de cor preta, por consistir na cor que secava mais rápido), levantam-se preocupações relativamente ao *modo de socialização*. Estas envolvem uma análise aos impactos ou efeitos do *fordismo* na sociedade, ou seja, no padrão de integração institucional e coesão social [65]. O *fordismo* move as relações sociais para um salário em massa onde, a grande maioria da população, depende de um salário para satisfazer as suas necessidades – este aspeto contrasta com o período pré-*Fordista*, quando os trabalhadores estavam envolvidos no capitalismo como produtores e, atendiam às suas necessidades de consumo, principalmente, com pequenos produtos e/ou canais de subsistência [65].

Crise do Fordismo. O novo padrão de gestão do trabalho e da sociedade que caracteriza o *Fordismo*, muda o seu rumo, após a Segunda Guerra Mundial, que consigo trouxe a política socialista. Novos movimentos e lutas sociais e políticas exigem intensificar, por parte dos administradores das organizações, o uso da persuasão e da combinação da força com a “inclusão” de segmentos da classe trabalhadora. Estes, em não tendo acesso ao emprego *Fordista*, precisam contar com outras modalidades de sobrevivência e de benefícios sociais, para serem preservados e se reproduzirem nas condições impostas por este *padrão de acumulação*. A crise do *Fordismo* inicia nos EUA. O indicador que dá maior visibilidade à crise, tornando-se o eixo em torno do qual se discute o seu carácter, é a queda de produtividade no trabalho, o que vinha a implicar a crescente perda de competitividade da economia norte-americana no mercado internacional [3]. Mais do que nunca, é fundamental, para a América e para a Europa, a consolidação e amplificação das práticas *Fordistas*, agora rearticuladas com as propostas políticas de “pleno emprego” e de proteção social do Estado, a fim de garantir um determinado padrão e qualidade de vida exigidos pelos movimentos de trabalhadores contaminados pela vitória socialista [3].

Todavia, as práticas sindicais recusavam continuar a contribuir com a gestão *Fordista*, que impunha o trabalho repetitivo, fragmentado, rotinizado e que havia desqualificado e mesmo destruído o saber dos operários, que tinham um determinado controlo e autonomia no seu trabalho [3]. Nesta medida, as manifestações não se limitam aos locais de trabalho, mas generalizam-se para os vários setores da sociedade, em particular, entre os jovens e estudantes,

que questionam as formas de uso social do seu saber, das suas qualificações e da rigidez dos padrões racionais que dominavam o trabalho [3].

O ano de 1968 ficou marcado, a nível mundial, por uma mobilização intensa, com greves, manifestações de ruas, ocupações de fábricas [3], etc. Tal mobilização indicava uma recusa aos padrões vigentes de organização económica e sociopolítica [3]. Tratava-se de uma luta contra formas institucionalizadas de poder e, centralmente, contra o autoritarismo presente nestas instituições, bem como às formas de controlo social predominantes [3]. O *Fordismo* entrou em declínio a par do movimento social e das mobilizações nas fábricas e nas ruas e, nesta medida, desencadeia-se uma crise do *modo de regulamentação*. A crise que se observa, tem um carácter estrutural, à medida que o ímpeto das lutas entre classes e, sobretudo, a recusa dos trabalhadores em se submeter à gestão *Fordista*, implicam uma crise do *regime de acumulação* intensiva, minando a elevação das taxas de mais valia relativa [3].

Neste período, a economia japonesa começava a despontar num eminente crescimento, sustentada em altos índices de produtividade do trabalho. Os desdobramentos da crise *Fordista* da década de 1970 dão-se no âmago deste processo de esgotamento do *Fordismo*. Para responder à crise do *Fordismo*, a difusão do modelo japonês *Sistema de Produção Toyota* no ocidente assume um lugar central. Assim que os EUA adotam as ideologias orientais, adaptam-nas aos seus sistemas corporativos organizacionais – concebendo aquele que ficou conhecido por sistema *Just-in-Time* [3].

IV. A ferramenta-base da abordagem de melhoria Lean Manufacturing: 5S

A metodologia 5S é talvez a mais amplamente utilizada entre as ferramentas Lean. Contribui para uma mudança cultural na organização, tornando os processos sistemáticos e padronizados numa rotina normal. Permite alcançar o negócio *totalmente* Lean uma vez que é igualmente aplicável nos processos de fábrica como nos processos de escritório [17].

Redução de desperdícios, local de trabalho limpo e melhoria da produtividade são as benesses da aplicação do sistema 5S numa organização [9]. Para esse fim, o sistema 5S mantém a ordem e a limpeza do local de trabalho e utiliza ferramentas visuais para alcançar resultados operacionais mais consistentes. Como uma infraestrutura para uma cultura de melhoria contínua, o 5S é tipicamente o primeiro método Lean que as organizações implementam para facilitar a aplicação de outras técnicas Lean que melhoram/otimizam a estrutura e os parâmetros do processo [10].

O nome 5S refere-se aos 5 passos, cuja letra inicial que identifica cada um, em japonês, é o “S”: ordenar (*seiri*), organizar (*seiton*), limpar (*seiso*), padronizar (*seiketsu*) e sustentar (*shitsuke*). Em conjunto, as etapas 5S fornecem uma metodologia para a organização, limpeza, desenvolvimento e sustentabilidade de um ambiente de trabalho produtivo [17]:

- (1) Ordenar: remover desperdícios e limpar a área de trabalho;
- (2) Ordenar: designar e rotular locais e ferramentas de trabalho;
- (3) Limpar: limpar e aprimorar a aparência do local de trabalho;
- (4) Padronizar: documentar os métodos de trabalho usando ferramentas padrão e democratizando boas práticas;
- (5) Sustentar: manter a melhoria, controlar os métodos de trabalho e integrar os 5S na cultura organizacional.

Na rotina de trabalho de uma empresa, o sistema 5S mantém a organização e transparência essenciais a um fluxo de atividades suave e eficiente [17]. A aplicação bem-sucedida deste método Lean melhora também as condições de trabalho e encoraja os colaboradores a melhorar a sua produtividade, a reduzir desperdícios, tempos de inatividade não planeados e inventário em processo [17].

V. Implementação do Diagrama de *Spaghetti* no Estudo de Caso

O conceito do Diagrama de Spaghetti foi implementado ao longo do projeto de melhoria desempenhado no âmbito do Estágio Curricular. A planta dos laboratórios e escritórios define o estado atual da localização dos móveis e equipamentos. O gestor de melhoria (na fase de recolha dados) com um mapa impresso da planta onde ocorre o processo, desenhou o percurso feito por um analista que executava um conjunto de tarefas. Tipicamente, desta fase resultam desenhos muito confusos (as linhas traçadas parecem-se com um prato de *spaghetti*). Na fase de análise, o gestor identifica os excessos de movimentações (em deslocações e transporte de materiais) para propor (na fase de melhoria) sugestões de alterações ao *layout* da sala de laboratório (disposição de mobiliário, materiais, equipamentos e aparelhos). Mais tarde, o gestor volta a acompanhar uma pessoa, para controlar se o novo desenho da trajetória dos percursos feitos, ao longo de um processo, efetivamente se simplificou e, se as movimentações diminuíram, podendo surgir novas propostas de melhoria – modo *Kaizen*.

Esta foi uma abordagem claramente holística L6S: diagrama de Spaghetti (ferramenta Lean) aplicado ao longo do ciclo DMAIC (metodologia 6S).

Por motivos de confidencialidade, não se apresentam as plantas dos laboratórios da Bluepharma.

VI. O Seis e o Sigma

Quando usado como uma métrica, “seis sigma” (6σ) tecnicamente significa ter não mais do que 3,4 defeitos por milhão de oportunidades, em qualquer processo, produto ou serviço [66]. Do ponto de vista estatístico, ter uma especificação que limita 6 desvios padrão (σ) da média de uma determinada distribuição normal, não irá produzir 3,4 defeitos por milhão [66]. O valor numérico 3,4 prende-se com o facto de que, assumindo que os limites de especificação estão a 6 desvios-padrão (6σ) do objetivo, mas que a média do processo pode variar, a longo prazo, em até $1,52\sigma$, apesar dos melhores esforços parra controlá-los. Isso resulta numa integração unilateral sob a curva normal além de $4,5\sigma$, o que produz uma área de cerca de $3,4/1.000.000$ [66].

VII. Ciclo PDCA

O cerne da filosofia da melhoria contínua reside no ciclo PDCA (*Plan, Do, Check, Act* ou, em português, planejar, executar, verificar e controlar), uma metodologia simples, porém poderosa, introduzida no Japão, em 1950, por *W. Edwards Deming* [67]². O propósito de cada elemento que compõe o ciclo apresenta-se a seguir [68]:

- *Plan*: coletar e analisar informação, ideias e sugestões e selecionar o melhor plano de melhoria;
- *Do*: implementar o plano selecionado;
- *Check*: coletar informação e verificar se os resultados planejados foram alcançados;
- *Act*: manter a manutenção do plano implementado e, se necessário, implementar ações corretivas (modo *Kaizen*).

² Foi *Shewhart* – pai do Controlo Estatístico da Qualidade – quem descreveu o ciclo PDCA pela primeira vez. *Shewhart* trabalhou e inspirou *Deming*, estatístico amplamente reconhecido pela melhoria de processos produtivos nos EUA e, mais tarde, quem formou executivos, no Japão, a melhorar projeto, qualidade de produto, testes e vendas. Numa palestra, no início da década de 1950, *Deming* referenciou e disseminou o ciclo de *Shewhart* (PDCA). Por ter aplicado e popularizado o ciclo PDCA, hoje em dia, o método é também conhecido por “ciclo de *Deming*”.

VIII. Project Charter

Project Charter			
Título do Projeto	Redução do Lead Time de Análises ao PSA Blue01 em equipamento HPLC		
Black Belt	Glória Costa Ferreira	Contacto	gloria.ferreira@bluepharmagroup.com
Master Black Belt	Marco Seabra dos Reis	Contacto	marco@eq.uc.pt
Champion	Sérgio Simões	Contacto	ssimoes@bluepharmagroup.com
Process Owner	Cláudia Gama	Contacto	cgama@bluepharmagroup.com
Unidade de Negócio	Bluepharma – Indústria Farmacêutica, S.A.		
Data de Início	10/05/2019	Data de Fim	02/08/2019
Descrição do Problema	Em agosto de 2018, o Conselho Administração da Bluepharma delegou à equipa de melhoria BlueLean, a avaliação da taxa de ocupação dos equipamentos HPLC nos Lab. do CQ, para ter a informação real da % de capacidade útil dos HPLCs. Em janeiro de 2019, a equipa BlueLean estimou que a taxa de ocupação de HPLC se encontrava abaixo dos 40% - uma vez que esta estimativa foi feita com base em relatórios prestados pelos próprios analistas, seria conveniente o acompanhamento presencial dos processos, por um gestor de melhoria.		
Âmbito	Ocupação vs Capacidade dos equipamentos HPLC nos laboratórios do CQ		
Objetivos	Diminuir o Lead Time do processo analítico, em HPLC, ao PSA Blue01.		
Benefícios	Aumentar a taxa de lotes libertos pelo CQ. Diminuir o tempo de entrega de encomendas a clientes.		

<i>Membros da Equipa</i>	<i>Contacto</i>	<i>Papel</i>	<i>Especialidade</i>
<i>Sérgio Simões</i>	ssimoes *	<i>Process Champion</i>	Diretor do IDI
<i>M^a. Isolina Mesquita</i>	imesquita *	<i>Top Management</i>	Diretor da Produção
<i>Cláudia Gama</i>	cgama *	<i>Process Owner</i>	Diretor do CQ
<i>Marco Reis</i>	marco@eq.uc.pt	<i>MBB</i>	Coorientador da Tese de Mestrado
<i>Glória Ferreira</i>	gloria.ferreira *	<i>BB</i>	Estagiária
<i>Isabel Duarte</i>	iduarte *	<i>GB</i>	Supervisão CQ
<i>Luís Farinha</i>	lfarinha *	<i>Membro da equipa</i>	Técnico CQ
<i>Sara Antunes</i>	sara.antunes *	<i>Membro da equipa</i>	Analista do lab. de Rotina

Planeamento	Início	Final
Definir	10/05/2019	17/05/2019
Medir	20/05/2019	28/06/2019
Analisar	01/07/2019	01/07/2019
Melhorar	02/07/2019	15/07/2019
Controlar	16/07/2019	19/07/2019
Relatório Final	22/07/2019	02/08/2019

Aprovação	Nome	Assinatura
------------------	-------------	-------------------

Preparado por	Glória Costa Ferreira
Champion	Raquel Monteiro
Process Owner	Cláudia Gama
Master Black Belt	Marco Seabra dos Reis
Departamento financeiro	Catarina Xavier

* O domínio dos contactos de correio eletrónico identificados é @blueharmagroup.com

IX. Informações sobre o analista acompanhado pelo gestor de melhoria, turno de trabalho, produto analisado, ensaios realizados e equipamentos utilizados

A Tabela IX-1 apresenta algumas informações sobre o produto analisado, datas de início e fim do processo analítico, analista, turno de trabalho, equipamentos utilizados, ensaios e análises realizados.

Tabela IX-1 – Informações sobre o produto analisado, datas de início e fim do processo analítico, analista, turno de trabalho, equipamentos utilizados, ensaios e análises realizados

Blue01		
Trata	[REDACTED]	
	dos vasos sanguíneos.	
	Início	Fim
Data	20/05/2019	27/05/2019
Analista	[REDACTED]	
Turno	07:30 às 16:30	
Tipo de Produto	PSA (comprimido não revestido)	
Nome do produto	[REDACTED]	
Equipamento(s)	HPLCs M, R e Z	
Estudos	Lotes de comercialização	
Ensaio	Conteúdo	
	Substâncias relacionadas (impurezas)	
Análises	Impurezas (método A) - HPLC Z	
	Impurezas (método B) - HPLC R	
	Conteúdo - HPLC M	

A Tabela IX-2 apresenta os vários locais por onde o analista passou para executar as suas funções, durante o período de tempo de recolha de informação, por parte do gestor de melhoria.

Tabela IX-2 - Locais frequentados pelo analista acompanhado pelo gestor de melhoria

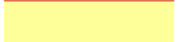
<i>Locais frequentados pelo analista</i>		
Lab. I	CQ.03.03	
Lab. II	CQ.03.04	Laboratórios
Zona de Lavagem	CQ.03.06	FQ de Rotina
Laboratório de equipamentos HPLC	CQ.03.05	
Gabinete dos analistas	CQ.03.02	
Armazenamento de materiais	CQ.03.07	Outras salas do CQ
Gabinete do Supervisor	CQ.03.01	
<i>Open-space</i> e gabinetes		Gabinetes das equipas de Revisão da Documentação, Validação da Implementação de Métodos, Supervisão e Direção do CQ
Lab. de Dissoluções e de Estabilidades	CQ.02.01	Sector das Estabilidades
Lab. III	CQ.02.04	Lab. de Implementações
Gabinete da Gestão de Padrões	CQ.01.01	Gestão de Padrões

X. Diagrama de Gantt

Após a recolha de informação, procede-se a um tratamento de dados. A Figura X-1 apresenta uma parte (primeira manhã de medições) do Diagrama de Gantt resultante da fase de Medição do projeto de melhoria. O Diagrama de Gantt foi construído com base nas tarefas (**Error! Reference source not found.**) do processo que se está a melhorar.

A Tabela X-1 apresenta a legenda das cores do diagrama. Cada célula colorida é alocada, ao longo do diagrama, relativamente a uma tarefa, hora (“h:min”) e data em que foi executada e período de tempo que consumiu (“Tempo/min”). A largura das células não está à escala do período de tempo. As letras escritas em cada célula, identificam para que método (a correr num dos HPLCs M, R ou Z) estava a ser executada a tarefa.

Tabela X-1 - Legenda do Diagrama de Gantt

Legenda	
	Deslocação/Transporte entre pisos
	Deslocação
	Transporte
	Tarefa do Processo
	Interrupção de execução da tarefa / Outra tarefa em paralelo
	Interrupção devido a investigação de resultados OOS ou resposta a pedidos urgentes
	Interrupção para conserto de Avarias
	Pausa para almoço ou lanche

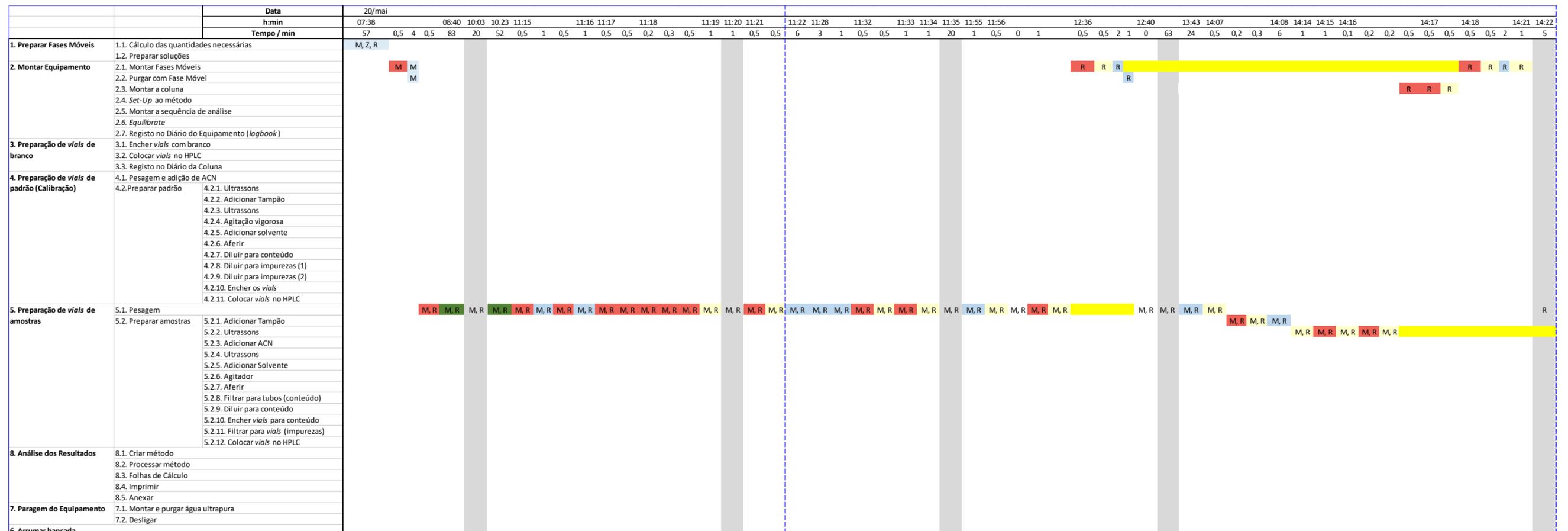


Figura X-1 - Parte inicial do Diagrama de Gantt resultante do tratamento dos dados recolhidos

XI. Medições de tempo alocadas aos respectivos HPLCs usados e às tarefas relativas à atividade de escrita dos Relatórios de Resultados das Análises

As Tabelas XI-1, XI-2 e XI-3 apresentam os tempos recolhidos relativamente a cada tarefa da atividade de escrever os Relatórios de Resultados das Análises:

Tabela XI-1 - Distribuição de TVA e TVNA (sendo os últimos discriminados) respetivos à utilização do HPLC M

Tarefas	Tempo / min					
	TVA ^a	Desl. ^b	Pausas ^c	Avarias ^d	OOS ^e	Espera
8.1. Criar método	29,5	0,5	0,0	0,0	0,0	0,0
8.2. Processar método	1,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
8.3. Folhas de Cálculo	160,0	0,0	80,0	0,0	105,0	0,0
8.4. Imprimir	5,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
8.5. Anexar	5,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0

^a Tempo a executar as tarefas que dizem respeito à atividade (**Error! Reference source not found.**).
^b Deslocações. ^c Pausas para lanche, almoço ou fim de turno. ^d Conserto de avarias. ^e Investigação de resultados OOS (“out of specification”).

Tabela XI-2 - Distribuição de TVA e TVNA (sendo os últimos discriminados) respetivos à utilização do HPLC R

Tarefas	Tempo / min					
	TVA ^a	Desl. ^b	Pausas ^c	Avarias ^d	OOS ^e	Espera
8.1. Criar método	45,5	0,5	53,0	52,5	0,0	0,0
8.2. Processar método	2,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
8.3. Folhas de Cálculo	48,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
8.4. Imprimir	5,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
8.5. Anexar	5,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0

^a Tempo a executar as tarefas que dizem respeito à atividade (**Error! Reference source not found.**).
^b Deslocações. ^c Pausas para lanche, almoço ou fim de turno. ^d Conserto de avarias. ^e Investigação de resultados OOS (“out of specification”).

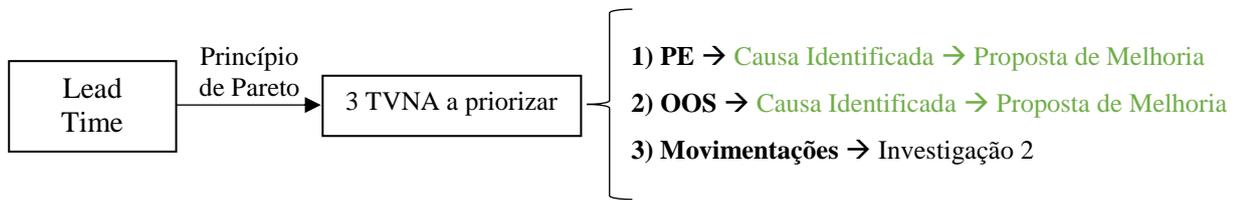
Tabela XI-3 - Distribuição de TVA e TVNA (sendo os últimos discriminados) respetivos à utilização do HPLC Z

Tarefas	Tempo / min					
	TVA ^a	Desl. ^b	Pausas ^c	Avarias ^d	OOS ^e	Espera
8.1. Criar método	196,5	0,5	0,0	0,0	0,0	0,0
8.2. Processar método	1,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
8.3. Folhas de Cálculo	376,0	0,0	60,0	0,0	0,0	0,0
8.4. Imprimir	5,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
8.5. Anexar	5,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0

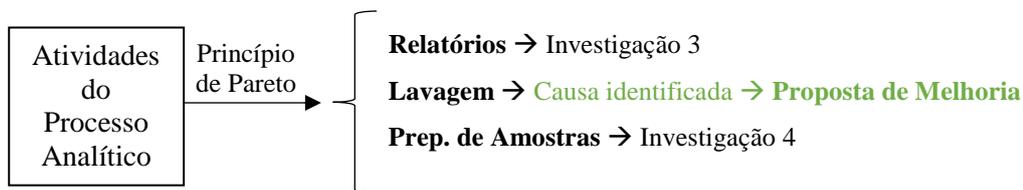
^a Tempo a executar as tarefas que dizem respeito à atividade (**Error! Reference source not found.**).
^b Deslocações. ^c Pausas para lanche, almoço ou fim de turno. ^d Conserto de avarias. ^e Investigação de resultados OOS (“out of specification”).

XII. Esquematização da Investigação Estatística

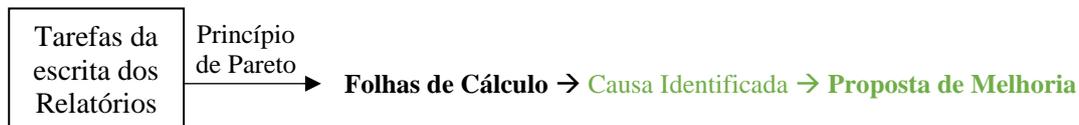
Investigação 1: Métricas Lean de Tempo



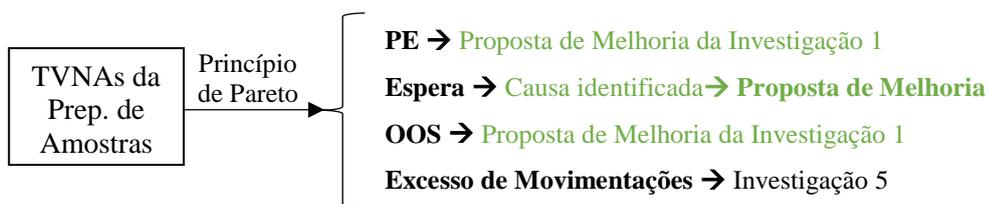
Investigação 2: Excesso de Movimentações (Deslocações e Transportes)



Investigação 3: Atividade de escrita dos Relatórios dos Resultados das Análises



Investigação 4: Preparação das Amostras



Investigação 5: Excesso de Movimentações



XIII. Plano de Ações de Melhoria Proposto ao Conselho de Administração

A Tabela XIII-1 apresenta o Plano de Ações de Melhorias proposto ao Conselho de Administração da Bluepharma. Por motivos de confidencialidade, não se expõem as causas.

Tabela XIII-1 - Sugestões de ações de melhoria relativamente às causas identificadas recorrendo ao diagrama de Ishikawa

Causas	Ações de Melhoria
[REDACTED]	<p>Fornecer um telefone móvel ao supervisor do CQ especialista na manutenção de equipamentos HPLC e desenvolvedor de métodos. Existe um telefone fixo no corredor que separa os quatro laboratórios FQ e os diversos gabinetes dos analistas – único ponto onde os analistas se terão de deslocar para chamar o técnico.</p> <p>Incluir numa lista de verificação (<i>checklist</i>) de material, a existência do método analítico no PC acoplado ao equipamento HPLC delegado.</p>
[REDACTED]	<p>Rever o sistema de alerta de avarias, danos e controlo da temperatura das salas de laboratório no departamento da Manutenção.</p>
[REDACTED]	<p>Comprar uma nova microbalança e alocá-la nos laboratórios de Rotina do CQ.</p>
[REDACTED]	<p>Alocar todos os HPLCs numa só sala.</p> <p>O TVA na montagem do equipamento, é muito curto. Os analistas dependem pouco tempo a atuar diretamente com os HPLCs. Esta sala pode permanecer sob luz amarela, suprimindo a preocupação de haver mais do que uma sala nestas condições – não é favorável para os analistas trabalhar sob esta frequência de luz.</p>
[REDACTED]	<p>Colocar um pequeno banco/degrau junto à cabine dos ultrassons.</p>
[REDACTED]	<p>Manter a supervisão do CQ em conhecimento com as comunicações estabelecidas entre os fornecedores de padrões/impurezas e o responsável do setor da Gestão de Padrões.</p>
[REDACTED]	<p>Distribuir os padrões entre os frigoríficos dos lab. das Estabilidades, dos lab. FQ e os lab. da Investigação (3 pisos diferentes) com base no planeamento semanal.</p>
[REDACTED]	<p>Incluir, nas compras, luvas tamanho XS.</p>

Tabela XIII-1 - Sugestões de ações de melhoria relativamente às causas identificadas recorrendo ao diagrama de Ishikawa

Causas	Ações de Melhoria
[REDACTED]	Criar uma lista de verificação que inclua todos os materiais necessários, por lote, no procedimento analítico, para cada método de análise.
[REDACTED]	Remodelar o <i>layout</i> , quanto à distribuição dos vários tipos de material e mobiliário, por cada bancada de trabalho dentro dos lab. de Rotina.
[REDACTED]	Rever o sistema de atualização dos procedimentos analíticos junto do departamento QP&C
[REDACTED]	À falta temporária de um aparelho de laboratório, transferir outro, do mesmo tipo, para o laboratório cuja taxa de frequência de analistas seja superior àquela onde o aparelho está alocado.
[REDACTED]	Criar uma escala de utilização das balanças. À medida que os analistas forem precisando da balança, preenchem uma folha, que estará junto desta, indicando o próximo analista que a vai usar. Não permitir a pesagem relativa a mais de 4 lotes, de cada vez. Sensibilizar os analistas para utilizar a balança nos horários em que não há sobreposição de turnos.
[REDACTED]	Não delegar, aos analistas dos lab. FQ da Rotina (cujas salas se situam no piso do CQ), equipamentos HPLC que estejam alocados em diferentes pisos.
[REDACTED]	Solicitar à <i>Empower</i> a geração de resultados no software acoplado ao HPLC.
[REDACTED]	Reunir, no mesmo <i>open-space</i> , a equipa de Revisão da Documentação com a equipa de analistas dos Lab. de Rotina. Alocar um telefone fixo no <i>open-space</i> da Revisão da Documentação.
[REDACTED]	Não permitir, por cada utilização do aparelho de ultrassons, o uso de balões, com soluções em preparação, que digam respeito a mais do que 2 lotes. Adquirir aparelhos de ultrassons com maior capacidade e acoplados de um sistema de refrigeração para controlo da temperatura.
[REDACTED]	Alocar uma equipa, constituída por 1 a 2 analistas, que dê resposta aos pedidos externos.
[REDACTED]	Instalar um sistema de contenção nos lab. FQ de Rotina do CQ.

Tabela XIII-1 - *Sugestões de ações de melhoria relativamente às causas identificadas recorrendo ao diagrama de Ishikawa*

<i>Causas</i>	<i>Ações de Melhoria</i>
[REDACTED]	Acrescentar, ao mapa SIPOR do processo analítico (no caso em estudo, Error! Reference source not found.) a atualização do armário das amostras, após a tarefa de Pesagem das amostras e após Anexar os Relatórios do Resultado das Análises ao Diário de Lote. Incluir, na checklist, um micromapa SIPOR do processo analítico, para que o analista não avance entre atividades, sem atualizar o armário das amostras.
[REDACTED]	Criar um sistema Kanban para a reposição de materiais de utilização comum.
[REDACTED]	Incluir, no programa de funções da auxiliar de limpeza dos lab. de Rotina, a limpeza quinzenal do interior do congelador.

Na linha de pensamento SMED, sugere-se que se contrate um novo colaborador para desempenhar funções de Mizu nos lab. de Rotina do CQ. Cada analista indicará ao Mizu quais os processos analíticos a desempenhar no dia seguinte, bem como quais os equipamentos HPLC delegados. O Mizu irá consultar a *checklist* (criada para cada processo analítico) – lista do material necessário (frasco de impurezas, coluna cromatográfica, método analítico, e material de lab.) e o mapa do processo analítico – para preparar, até ao final do dia, os cestos com o devido material necessário e verificar a existência do método analítico no PC apropriado. Desta forma, o analista poderá terminar um processo analítico e iniciar outro imediatamente, ao suprimir os TVNA no planeamento e na recolha de materiais.

XIV. Órgãos responsáveis pela implementação de cada ação de melhoria aprovada pelo Conselho de Administração

A Tabela XIV-1 apresenta os órgãos responsáveis pela implementação das ações de melhoria aprovadas pelo Conselho de Administração.

Tabela XIV-1 - Órgãos responsáveis pela implementação de cada ação de melhoria

<i>Ações de Melhoria</i>	<i>Aplicada^a</i>	<i>Responsabilidade^b</i>
Rever o método analítico a testes de conteúdo no procedimento analítico do PSA Blue01.	Não	QPC
Solicitar a programação de cálculos automáticos, para cada método analítico, na resolução das <i>Folhas de Cálculo</i> no tratamento dos resultados analíticos, à <i>Empower</i> .	Sim	DA
Solicitar à <i>Empower</i> a geração de resultados no <i>software</i> acoplado ao HPLC.	Não	DA
Colocar uma folha de preenchimento (com o nome do analista e das amostras ou padrões a pesar), por ordem de chegada, junto de cada balança. Orientar os analistas, no sentido de utilizarem as balanças durante os horários em que os turnos não estão em sobreposição.	Sim	Supervisão do CQ
Alocar todos os HPLCs numa só sala.	Sim	Supervisão do CQ
Colocar um pequeno banco/degrau junto à cabine dos ultrassons.	Sim	Supervisão do CQ
À falta temporária de um aparelho de laboratório, transferir outro, do mesmo tipo, para o laboratório cuja taxa de frequência de analistas seja superior àquela onde o aparelho está alocado.	Sim	Supervisão do CQ
Não delegar, aos analistas dos lab. FQ da Rotina (cujas salas se situam no piso do CQ), equipamentos HPLC que estejam alocados em diferentes pisos.	Sim	Supervisão do CQ
Reunir, no mesmo <i>open-space</i> , a equipa de analistas dos lab. FQ da Rotina, com a equipa da Revisão da Documentação.	Sim	Supervisão do CQ
Não permitir, por cada utilização do aparelho de ultrassons, um n ^o de balões, com soluções em preparação, que digam respeito a mais do que 2 lotes.	Sim	Supervisão do CQ
Alocar uma equipa, constituída por 1 a 2 analistas, que dê resposta aos pedidos externos e investigue os resultados OOS.	Não	Supervisão do CQ
Incluir, no programa de funções da auxiliar de limpeza dos lab. de Rotina, a limpeza quinzenal do interior do congelador.	Não	Supervisão do CQ
Definir funções do Mizu: verificação da <i>checklist</i> de material dos processos analíticos e preparação dos cestos com o devido material, em função do feedback dos analistas; alertar a Manutenção para danos, avarias e controlo da T das salas; centralizar material disperso (sistema <i>Kanban</i>).	Sim	Supervisão do CQ

Montar uma lista de verificação (<i>checklist</i>), por processo analítico e por lote, com: impurezas, coluna de cromatografia, método analítico, material de laboratório, mapeamento das tarefas.	Sim	Analistas e Supervisão CQ
Reforçar a formação em CCLab ^c para dotar os analistas de maior competência na verificação de <i>stocks</i> e interpretação de períodos de chegada de material.	Sim	Gestão de Padrões
Distribuir os padrões entre os frigoríficos dos lab. das Estabilidades, os lab. de Rotina e os lab. da Investigação (3 pisos diferentes).	Não	Gestão de Padrões, CQ e ID
Manter a supervisão do CQ em conhecimento com as comunicações estabelecidas entre os fornecedores de padrões e o responsável do setor da Gestão de Padrões.	Não	Gestão de Padrões
Fornecer um telefone móvel ao supervisor do CQ especialista na manutenção de equipamentos HPLC.	Sim	Direção do CQ
Rever o sistema de atualização dos procedimentos analíticos junto do departamento QP&C	Não	QP&C
Contratar um <i>Mizu</i> .	Não	Recursos Humanos
Rever o sistema de alerta de avarias, danos e controlo da temperatura das salas de laboratório no departamento da Manutenção.	Não	Manutenção
Comprar uma nova microbalança e alocá-la nos laboratórios de Rotina do CQ.	Não	PGP
Incluir, nas compras, luvas tamanho XS.	Não	PGP
Adquirir um aparelho de ultrassons com maior capacidade e equipado com um sistema de refrigeração para controlo da temperatura.	Não	PGP
Estruturar sistema de ocorrência de falta de material – <i>Kanban</i> – para a reposição de materiais de utilização comum e, especial atenção às impurezas.	Não	BlueLean
Remodelar o layout, quanto à distribuição dos vários tipos de material e mobiliário, por cada bancada de trabalho dentro dos lab. de Rotina.	Não	BlueLean
Acrescentar, ao mapa SIPOR do processo analítico (no caso em estudo, Error! Reference source not found.) a atualização do armário das amostras: após a tarefa de <i>Pesagem</i> das amostras e após <i>Anexar</i> os Relatórios dos Resultados Analíticos ao Diário de Lote. Incluir, na <i>checklist</i> de cada método analítico, um micromapa SIPOR do processo analítico.	Sim	BlueLean
Instalar um sistema de contenção nos lab. FQ de Rotina do CQ.	Não	Infraestruturas

^a Departamento, subdepartamento, sector da Bluepharma ou equipa responsável pela implementação da ação de melhoria.

^b A ação de melhoria foi implementada, antes do término do período de Estágio Curricular, da autora da presente dissertação de mestrado, designadamente, a 02 de agosto de 2019 – 15 dias úteis após o plano de ações de melhoria ter sido proposto à Direção do CQ e ao Conselho de Administração da Bluepharma.

XV. Cálculos da quantificação da melhoria

Consideração dos Lead Times medidos, apresentados na **Error! Reference source not found.:**

$$\text{Lead Time} = \text{Lead Time (3 Processos Analíticos)} = 328,8 \times 60 = 19730,3 \text{ min} \quad (2)$$

$$\text{Lead Time Médio} = \text{Lead Time (1 Processo Analítico)} \quad (3)$$

$$\text{Lead Time (1 Processo Analítico)} = \frac{328,8}{3} = 109,6 \text{ h} = 109,6 \times 60 = 6576,8 \text{ min} \quad (4)$$

Aspetos Críticos

Novo Lead Time considerando a anulação dos tempos médios associados aos aspetos críticos de processo (CTPs) 1 a 7 da **Error! Reference source not found.:**

$$\begin{aligned} \text{Lead Time}_{(CTPs)} &= 6576,8 - 0,0 - 0,0 - 0,0 - 4,3 - 70,3 - 1,4 - 212,5 - 263,2 \\ &= 6025,1 \text{ min} \end{aligned} \quad (5)$$

Novo Lead Time considerando, ainda, a redução de 90% do tempo desperdiçado no aspeto crítico CTQ1:

$$0,90 \times \text{CTQ} = 0,90 \times 83,2 = 74,9 \text{ min} \quad (6)$$

$$\text{Lead Time}_{(CTPs,CTQ)} = 6025,1 - 74,9 = 5950,2 \text{ min} \quad (7)$$

Redução, em percentagem, do Lead Time, considerando a anulação dos tempos desperdiçados relativamente aos aspetos críticos identificados:

$$\% \text{Redução Lead Time}_{(CTPs,CTQ)} = \frac{(6576,8 - 5950,2)}{6576,8} \times 100 = 9,5 \% \quad (8)$$

Medidas Lean

Novo Lead Time considerando, ainda, a redução de 30% das movimentações feitas sem ser para recolha de impurezas, de material de laboratório e solicitação de material em falta à auxiliar de limpeza.

Primeiro calcula-se todo o tempo consumido em movimentações, com base nos tempos consumidos em deslocações e transportes, apresentados nas Tabelas 4, 5 e 6:

$$\begin{aligned} \text{Tempo em Movimentações}_{Lean} &= \frac{(68,9 + 57,3) + (81,0 + 90,3) + (60,8 + 45,1)}{3} = \frac{403,4}{3} \\ &= 134,5 \text{ min} = \frac{134,5}{60} h = 2,2 h \end{aligned} \quad (9)$$

Subtraindo ao tempo gasto em todas as movimentações, o tempo gasto em movimentações apenas para recolha de impurezas, de material de lab. e para solicitar material em falta à auxiliar de limpeza, resulta o tempo gasto em deslocações devido a outras causas

Tempos consumidos nas movimentações associadas aos aspetos críticos de processo de 4 a 6:

$$\text{Tempo em Movimentações}_{CTx} = 4,3 + 70,3 + 1,4 = 76,0 \text{ min} = \frac{76,0}{60} h = 1,3 h \quad (10)$$

$$\begin{aligned} \text{Tempo em Movimentações}_{Lean} - \text{Tempo em Movimentações}_{CTx} &= 134,5 - 76,0 \\ &= 58,5 \text{ min} \end{aligned} \quad (11)$$

$$0,30 \times 58,5 = 17,6 \text{ min} \quad (12)$$

$$\text{Lead Time}_{(CTPs,CTQ,Mov.Lean)} = 5950,2 - 17,6 = 5932,6 \text{ min} \quad (13)$$

Redução, em percentagem, do Lead Time, considerando ainda, a redução de 30% das movimentações nos laboratórios não associadas aos aspetos críticos identificados:

$$\% \text{ Redução Lead Time}_{(CTPs,CTQ,Lean)} = \frac{(6576,8 - 5932,6)}{6576,8} \times 100 = 9,8 \% \quad (14)$$

Novo Lead Time considerando a redução, em 30%, dos tempos de espera:

Com base nos tempos de espera apresentados nas Tabelas 4, 5 e 6:

$$\text{Tempos de Espera} = \frac{79,5 + 59,0 + 77,6}{3} = \frac{216,1}{3} = 72,0 \text{ min} \quad (15)$$

$$0,30 \times 72,0 = 21,6 \text{ min} \quad (16)$$

$$\text{Lead Time}_{(CTPs,CTQ,Mov.Lean,Espera)} = 5932,6 - 21,6 = 5911,0 \text{ min} \quad (17)$$

Redução, em percentagem, do Lead Time, considerando ainda, a redução de 30% dos tempos de espera:

$$\% \text{ Redução Lead Time}_{(CTPs,CTQ,Mov.Lean,Espera)} = \frac{(6576,8 - 5911,0)}{6576,8} \times 100 = 10,1 \% \quad (18)$$

XVI. Sugestão da criação de um departamento de Gestão da Melhoria de Processos de IDI na Bluepharma, Indústria Farmacêutica, S.A.

A Figura XVI-1 apresenta o organograma proposto considerando a criação de um novo departamento de Gestão da Melhoria de Processos no sistema IDI da Bluepharma.

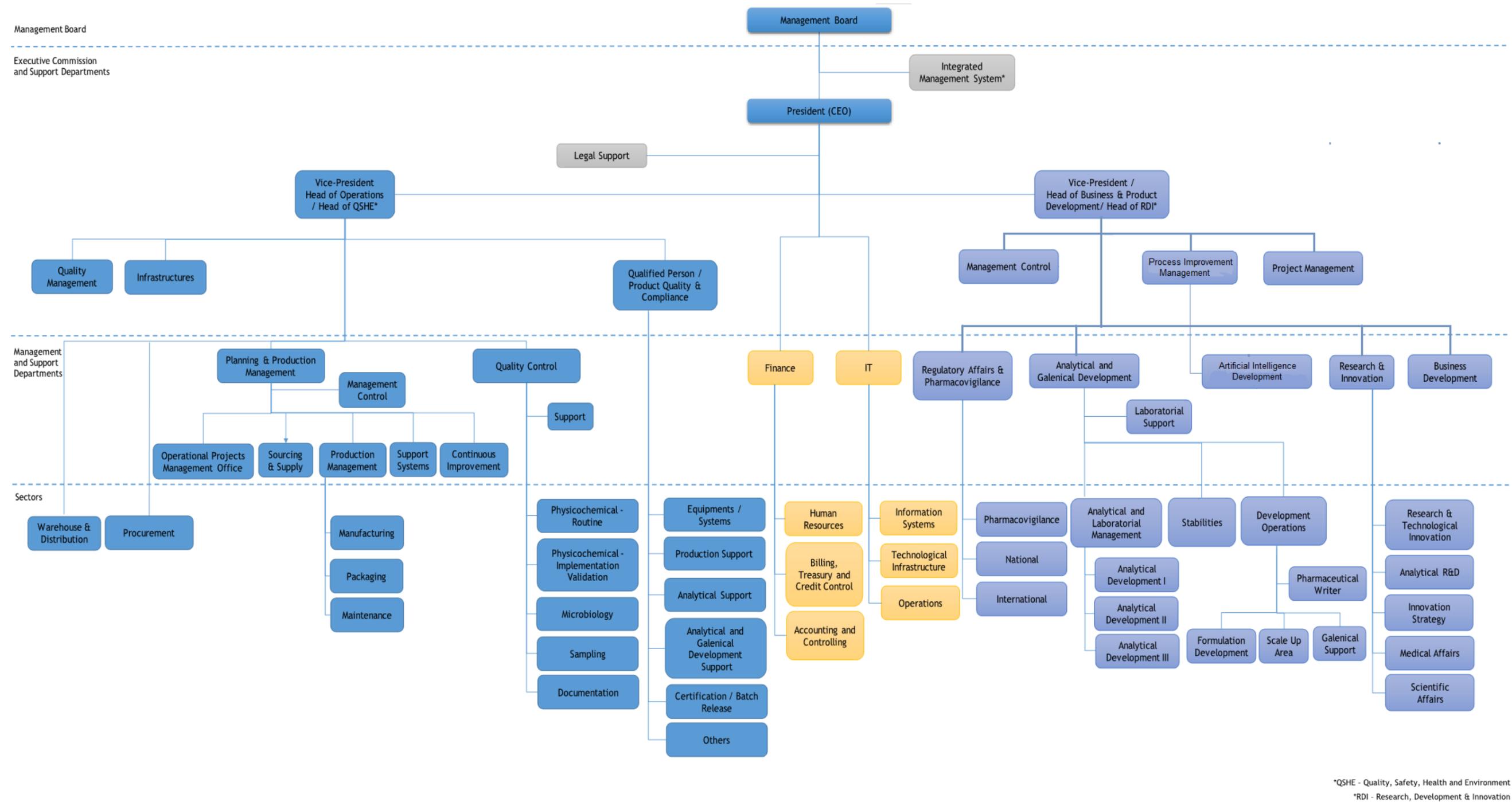


Figura XVI-1 - Proposta de novo organograma da Bluepharma - Indústria Farmacêutica, S.A.

