Universidade de Lisboa

Faculdade de Farmácia

AUMENTO DA EFICIÊNCIA DA INTRODUÇÃO DE NOVOS PRODUTOS NA EMBALAGEM

Joana Sofia Almeida Rodrigues

Dissertação orientada pela Professora Doutora Helena Maria Cabral Marques

Mestrado em

Engenharia Farmacêutica

2021

Universidade de Lisboa

Faculdade de Farmácia

AUMENTO DA EFICIÊNCIA DA INTRODUÇÃO DE NOVOS PRODUTOS NA EMBALAGEM

Joana Sofia Almeida Rodrigues

Dissertação orientada pela Professora Doutora Helena Maria Cabral Marques

Mestrado em

Engenharia Farmacêutica

2021

Resumo

Atualmente as indústrias farmacêuticas estão sujeitas a uma crescente pressão do mercado em que estão inseridas, associada a uma elevada concorrência entre empresas. Este panorama torna cada vez mais necessária a procura constante por inovação, o aumento da oferta e o consequente incremento da capacidade produtiva. No entanto, garantindo sempre o cumprimento das BPF (Boas Práticas de Fabrico).

A introdução de novos produtos numa empresa, nomeadamente a introdução de um novo produto na embalagem, requer estudos e testes intensivos que representam um custo adicional para a empresa.

A presente dissertação teve como objetivo a criação de ferramentas que permitem auxiliar os estudos de novos produtos no Departamento de Embalagem. Foram identificados os principais problemas assim como as maiores dificuldades sentidas durante a realização destes estudos, tentando-se desenhar soluções para as ultrapassar.

Os problemas encontrados foram divididos em 4 grupos principais, que acompanham o circuito de introdução de um novo medicamento: planeamento e acompanhamento dos estudos; organização e atualização da informação dos equipamentos; consumos dos materiais de novos produtos e otimização dos cálculos pós embalagem. No primeiro grupo restruturaram-se documentos que permitem a sinalização e o registo dos testes que são necessários antes do primeiro lote de um novo produto. No segundo, foi organizada e atualizada informação relativa aos equipamentos que permite a diminuição do tempo de consulta dos manuais e que constitui uma ferramenta indispensável aos estudos. Foram também calculados os consumos de materiais de embalagem primária para um novo produto, por blister, sendo possível atribuir uma percentagem de desperdício, que não era conhecida. Por fim, foram padronizados os cálculos pós embalagem de um novo produto assim como o armazenamento destes dados.

Apesar de não ter sido possível validar por completo o circuito de introdução de um novo produto com todas as ferramentas criadas, foi possível a utilização parcial das mesmas, sendo visível, desde já, que constituem uma mais valia para a Empresa X.

Palavras chave: Indústria Farmacêutica, BPF, Embalagem, Novos Produtos, Ferramentas.

Abstract

Currently, the pharmaceutical industries are subject to increasing market pressure, associated with high competition between companies. This scenario makes the constant search for innovation, the increase in supply and the consequent increase in productive capacity more and more necessary. However, compliance with GMP (Good Manufacturing Practices) must always be guaranteed.

The introduction of new products in a company, namely the introduction of a new product for packaging, requires intensive studies and tests that represent an additional cost for the company.

This dissertation aimed to create tools to support the studies of new products in the Packaging Department. The main problems were identified, as well as the greatest difficulties experienced during the performance of these studies, and solutions were designed in an attempt to overcome them.

The problems found were divided into 4 main groups that go along the circuit for introducing a new drug product: planning and monitoring of studies; organization and updating of equipment information; consumption of new product materials and optimization of post packaging calculations. In the first group, documents that allow the signaling and recording of the tests that are necessary before the first batch of a new product were restructured. In the second, equipment information was organized and updated which allows the reduction of the consultation time of the manuals and which constitute an indispensable tool for the studies. Consumption of primary packaging materials for a new product was also calculated, by blister, being possible to attribute a percentage of waste, which was not previously known. Finally, the post packaging calculations of a new product were standardized as well as the storage of this data.

Although it was not possible to fully validate the process for introducing a new product with all the new tools created, it was possible to partially use them and it is already perceptible that they are an asset for Company X.

Key words: Pharmaceutical Industry, GMP, Packaging, New products, Tools.

Agradecimentos

Quero agradecer à minha orientadora Professora Helena Marques pela prontidão e ajuda que sempre disponibilizou para a realização desta dissertação.

Gostaria de agradecer profundamente à Empresa X, principalmente à minha Tutora Engenheira Ana Pedro, por me ter dado a oportunidade de realizar esta dissertação e de me ter integrado na equipa de Supervisão de Embalagem. Agradeço a confiança que depositou em mim e por ter acreditado que eu era capaz de cumprir a missão, que tão importante é para a Embalagem! Quero agradecer também o facto de, apesar da sua agenda, ter arranjado sempre tempo para me acompanhar e me ajudar.

À minha família, em especial à minha mãe, sem ela eu não teria conseguido chegar aqui. À minha tia Lurdes, que nem por um segundo duvidou que eu era capaz.

Ao meu namorado, João, que é o meu apoio incondicional. E à sua família, por fazerem de mim, parte deles.

Não posso deixar de agradecer a todas a pessoas que a Empresa X me deu. À minha equipa de Supervisão, em especial à Rita (Ana Henriques) que desde o início me deu motivação e me ajudou em tudo o que podia. À Silvia que me ouviu e aturou ao longo destes meses. À Ritinha (Rita Bernardino), que teve uma paciência infinita para mim e que dizia sempre a coisa certa no momento certo.

Às minhas amigas de Mestrado, Beatriz e Patrícia, sem elas não teria sido a mesma coisa.

Índice

Resumo i

Abstract iii

Agradecimentos v

Glossário xiii

1. Introdução 1

2. Revisão da Literatura 3

2.2 Processo de fabrico e embalagem 6

3. Empresa X 15

3.1 História 15

3.2 Processo de fabrico e embalagem 17

4. Análise da situação atual de novos produtos na Empresa X 23

4.1 Novos produtos no Departamento de Embalagem 24

4.2 Evolução dos novos produtos no Departamento de Embalagem 25

4.2.1 Análise de novas SKU em cada ano 31

4.2.2 Análise de lotes de novos produtos em cada ano 32

5. Recolha de dados 35

6. Criação de ferramentas 39

6.1 Planeamento e acompanhamento dos estudos 40

6.1.1 Tabela Pedido de Ensaios 40

6.1.2 Registo de Ensaio 41

6.1.3 SOP para novas peças e formatos 41

6.2 Organização e atualização da informação relativa a equipamentos 42

6.2.1 Triagem e organização dos dados numa pasta de rede 42

6.2.2 Tabela resumo com dados dos equipamentos 42

6.3 Consumos de materiais para os novos produtos 44

6.3.1 Verificação das gramagens máximas dos materiais 48

6.3.2 Verificação da largura dos materiais e das respetivas normas 49
6.3.3 Validação do desperdício 51
6.4 Otimização dos cálculos pós-embalagem de um produto 60
7. Conclusões 66
8. Bibliografia 68
9. Anexos 72
9.1 Anexo A- Base de dados final de Novos Produtos (Compilação Novos Produtos) .72
9.2 Anexo B – Tabela Pedido de Ensaios 75
9.3 Anexo C- Registo do Ensaio 77
9.4 Anexo D- SOP: Fluxo de Novos Formatos e Peças no departamento de embalagem 80
9.5 Anexo E- Norma dos consumos *standard* para materiais primários de embalagem 81
9.6 Anexo F- Exemplo de uma TDS 82

Índice de Figuras

Figura 1 - Formas farmacêuticas sólidas 3
Figura 2 - Forma farmacêutica semissólida (pomada propriamente dita) 4
Figura 3 - Forma farmacêutica líquida (solução) 4
Figura 4 – Dispositivo para forma farmacêutica gasosa 5
Figura 5 - Etapas de produção dos medicamentos 6
Figura 6 - Funções da embalagem 7
Figura 7 - Caixa com tamper intacto e caixa com tamper partido 9
Figura 8 - Tipos de embalagem 9
Figura 9 - Ampolas 10
Figura 10 - Tipos de blisters 11
Figura 11 - Tipos de cartuchos 11
Figura 12 - Seringa 12
Figura 13 - Saquetas 12
Figura 14 - Frascos 12
Figura 15 - Grupos terapêuticos dos medicamentos da Empresa X 16
Figura 16 - Ciclo de produção da Empresa X 17
Figura 17 - Ciclo de fabrico de formas farmacêuticas sólidas da Empresa X 18
Figura 18 - Ciclo de embalagem da Empresa X 19
Figura 19 - Ciclo de embalagem primária da Empresa X 20
Figura 20 - Marcação do lote e validade nos blisters através de um sistema de laser 21
Figura 21 - Blister com pré corte e blister sem pré-corte 21
Figura 22 - Ciclo de Embalagem Secundária 22
Figura 23 - Etapas de construção da base de dados "CompilaçãoNovosProdutos" 27
Figura 24 - Novos produtos CHARLIE III 29
Figura 25 - Motivos de novos produtos 29
Figura 26 - Evolução das formas farmacêuticas em SKU ao longo dos 3 anos 30

Figura 27 - Evolução dos SKU nos 3 anos.....32

Figura 28 - Evolução de lotes de Novos Produtos nos 3 anos 33

Figura 29 - Diagrama de Ishikawa dos principais problemas na implementação de um novo produto.....35

Figura 30 - Sistematização das ferramentas criadas.....39

Figura 31 - Corte dos blisters na vertical.....45

Figura 32 - Corte de um blister na horizontal 46

Figura 33 - Corte de dois blisters na horizontal.....46

Figura 34 - Corte de três blisters na horizontal.....46

Figura 35- Parte da norma de consumo de materiais de embalagem primários (Anexo E) 48

Figura 36 – Gramagens máximas e mínimas dos materiais (Anexo E) 49

Figura 37 - larguras dos materiais que se encontram definidos (Anexo E).....49

Figura 38 - Rolo de desperdício de materiais de embalagem primária.....51

Figura 39 - Desperdício associado à largura dos materiais.....52

Figura 40 - Avanço do material na máquina em blisters cortados na horizontal.....52

Figura 41 - Material sem avanço na máquina em blisters cortados na vertical.....53

Figura 42 - Desperdício associado à largura dos materiais para o corte de um blister na vertical.....53

Figura 43 - Desperdício associado à largura dos materiais para o corte de um blister na horizontal.....54

Figura 44 - Desperdício associado à largura dos materiais para o corte de dois ou mais blisters na horizontal 54

Figura 45 - Desperdício B resultante do avanço do material.....55

Figura 46 - Amostras de desperdício do corte de um blister de cada vez na vertical 57

Figura 47 - Amostras de desperdício do corte de dois blisters de cada vez na horizontal 57

Figura 48 - Amostras de desperdício do corte de três blisters de cada vez na horizontal 57

Figura 49 - Desenho de blisters (realizado pelo fornecedor do formato) 58

Figura 50 - Folha de cálculo da Instrução de Embalagem primária de um lote 61

Figura 51- Folha de cálculo da Instrução de Embalagem secundária de um lote.....61
Figura 52 - Documento auxiliar dos cálculos (ANTES).....62
Figura 53 - Documento auxiliar dos cálculos (DEPOIS).....62
Figura 54 - Exemplo de um saco de inutilizados.....64
Figura 55 - Folha de registo dos pesos dos inutilizados.....64
Figura 56 - Base de dados "Compilação Novos Produtos" 1/3.....72
Figura 57 - Base de dados "Compilação Novos Produtos" 2/3.....73
Figura 58 - Base de dados "Compilação Novos Produtos" 3/3.....74
Figura 59 – Tabela Pedido de Ensaios 1/2.....75
Figura 60 - Tabela Pedido de Ensaios 2/2.....76
Figura 61 - Registo de Ensaio 1/3.....77
Figura 62 - Registo de Ensaio 2/3.....78
Figura 63 - Registo de Ensaio 3/3.....79
Figura 64 - SOP: Fluxo de Novos Formatos e Peças no departamento de embalagem...80
Figura 65 - Norma dos consumos standard para materiais primários de embalagem.....81
Figura 66 - Exemplo de uma TDS.....82

Índice de Tabelas

Tabela 1 - Evolução dos SKU nos 3 anos.....31

Tabela 2 - Evolução de lotes de Novos Produtos nos 3 anos 33

Tabela 3 – Resumo das quantidades dos materiais de formação e cobertura para o produto PAPA II 500MG KV 50 TABL ST STRIP.....36

Tabela 4 - Resumo dos tempos de produção do lote CHARLIE III FR 4MG 90 CP BUD HOSP.....37

Tabela 5 - Orientação e corte dos blisters nas 5 linhas de embalagem 47

Tabela 6 - Tipos de desperdício nas 5 linhas de embalagem.....55

Tabela 7 - Amostragem do avanço de cada cortante.....56

Tabela 8 - Tendência do avanço médio observado.....59

Glossário

AIM- Autorização de introdução no mercado

API -*Active Pharmaceutical Ingredient*

BD- *Business Development*

BPF- Boas práticas de Fabrico

BRP- *Batch Release Process*

CM- *Contract Manufacturing*

CP- Comprimidos

CQ- Controlo de Qualidade

CTD- *Commom Technical Document*

EMA- Agência Europeia do Medicamento

EPI- Equipamentos de proteção individual

EXP- Exportação

GMP- *Good Manufacturing Practices*

I&D- Investigação e Desenvolvimento

IC- *Intercompany*/Internalização

IPC- *In Process Control*

LO- *Licensing Out*

ME- Materiais de embalagem

MM- Mudança de máquina

MP- Matérias Primas

NA- Não aplicável

OEE- *Overall Equipment Effectiveness*

SKU- *Stock Keeping Unit*

SOP- *Standard Operational Procedure*

TDS- *Technical Data Sheet*

1. Introdução

Ao longo dos últimos anos, tem-se assistido a um aumento da concorrência a nível da indústria farmacêutica com a criação de novas indústrias e introdução no mercado de novos produtos. O aparecimento de medicamentos genéricos permitiu expandir o leque de opções disponíveis no mercado para o consumidor e, consequentemente verificou-se a redução dos preços dos medicamentos. [1][2][3]

Um medicamento genérico é definido como “um medicamento com a mesma substância ativa, forma farmacêutica e dosagem e com a mesma indicação terapêutica que o medicamento original, de marca, que serviu de referência, tendo demonstrado que atua no organismo humano da mesma forma que o medicamento de referência.” São cerca de 20 a 35% mais baratos que o preço de referência, permitindo uma vantagem económica não só para os utentes como também para os governos, conduzindo a uma melhor gestão dos recursos. [4]

O mercado de genéricos é um mercado com uma elevada concorrência comercial, caracterizado por descidas de preços recentes decorrentes de medidas implementadas pelas autoridades que regulam o setor. [5]

Deste modo, para fazer face a estes fatores, as indústrias procuram continuamente novas oportunidades de desenvolvimento, como por exemplo expandir o seu portefólio de produtos.

A introdução de um novo produto numa empresa farmacêutica pode incluir o fabrico e a embalagem da forma farmacêutica ou apenas uma destas etapas. Para qualquer destes processos são necessários diversos estudos e testes de modo a apresentar a escolha com a mais elevada qualidade ao menor preço possível.

Para além disso, a introdução de um novo produto não pode descurar os requisitos específicos a que as indústrias farmacêuticas estão sujeitas, nomeadamente as Boas Práticas de Fabrico (BPF), do inglês GMP (Good Manufacturing Practices). Estas descrevem as práticas a adotar nos processos de produção de medicamentos (de uso humano ou veterinário) pelo respetivo fabricante, de forma a garantir a produção consistente e controlada de produtos de acordo com os padrões de qualidade definidos. [6]

Na Empresa X, nomeadamente no Departamento de Embalagem, os estudos para a introdução de um novo produto constituíam uma barreira para o desenvolvimento dos mesmos.

A equipa responsável pelos novos produtos na Empresa X, é composta por elementos de diversos departamentos (Departamento de Novos Produtos, I&D, Fabrico e Embalagem entre

outros) que comunicam entre si, tirando partido do conhecimento aprofundado de cada um sobre uma determinada área, criando um sinergismo que permite a implementação de novos produtos.

No entanto, e devido a variados fatores, desde localização dos departamentos, agendas diferenciadas e natureza do tipo de trabalho, o fluxo de informação nem sempre é o melhor. Associada a esta condição, a dificuldade na organização e tratamento dos dados dentro dos departamentos dificulta estes processos.

A criação de ferramentas que permitissem a integridade, o tratamento, e a manutenção dos dados referentes aos estudos de Novos Produtos no Departamento de Embalagem era de carácter urgente e prioritário.

De cada vez que era efetuado um estudo para um novo produto, eram visíveis inúmeros obstáculos como desorganização e excesso ou falta de informação. Como resultado, a duração de realização dos estudos era elevada. Para além disso, eram visíveis custos adicionais para a Empresa X, que provinham de informação imprecisa, incorreta ou incompleta nos estudos.

2. Revisão da Literatura

2.1 Designação e classificação de formas farmacêuticas

De acordo com a Agência Europeia do Medicamento (EMA), um medicamento é descrito como “Uma substância ou combinação de substâncias que se destina a tratar, prevenir ou diagnosticar uma doença, ou restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas exercendo uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica”.[7]

Existem diversas classificações para os medicamentos, como por exemplo consoante a via de administração do mesmo ou a sua ação farmacoterapêutica, no entanto o método de classificação com mais impacto na produção de um determinado medicamento é a classificação de acordo com a sua forma física. Esta classificação torna-se importante na produção pois diferentes formas físicas implicam métodos de produção distintos. [8][9]

Através da classificação de medicamentos com base na sua forma física estes podem ser: sólidos, semissólidos, líquidos ou gasosos. [9]

Começando por distinguir as formas sólidas, estas diferenciam-se das restantes por possuírem uma forma e volume definido.

De entre as vantagens que apresentam é possível distinguir: [10]

- Alta estabilidade físico-química;
- Fácil embalagem e armazenamento;
- Conveniência, isto é, são fáceis e práticos de tomar, não necessitando de cuidados no momento da toma;
- Contém pouco ou não contém sabor ou cheiro.

No entanto, as formas farmacêuticas sólidas podem ser difíceis de engolir para pacientes com determinada dificuldade de deglutição ou desencadear uma ação mais demorada quando comparada com outras formas, como por exemplo líquidas. [11]

Neste grupo estão incluídos os comprimidos, cápsulas, pós e granulados (Figura 1). [9]

Figura 1 - Formas farmacêuticas sólidas

Por outro lado, as formas farmacêuticas semissólidas podem apresentar-se principalmente sob a forma de pomadas, cremes, loções, geles pastas. Podem ser aplicados sobre a pele, por via nasal, vaginal e retal.[11]

Dentro das vantagens que aquelas apresentam é possível destacar o facto de possuírem uma ação local e o seu uso ser externo o que evita o efeito de primeira passagem no fígado. [12][13][14].

O facto de serem embalagens de maior volume e a precisão na medição ser mais complicada apresentam-se como desvantagens destas formas farmacêuticas (Figura 2). [13]

Figura 2 - Forma farmacêutica semissólida (pomada propriamente dita)

De entre as formas farmacêuticas líquidas é possível destacar as soluções, emulsões, suspensões, injetáveis e colírios (Figura 3).

As suas vantagens são essencialmente: [15]

- Facilidade em deglutir (caso seja de via oral);
- Maior absorção que as formas sólidas.

Por outro lado, as desvantagens são a dificuldade na medição com precisão das doses e as possíveis necessidades especiais de armazenamento e de administração (caso seja injetável). [16]

Figura 3 - Forma farmacêutica líquida (solução)

A forma farmacêutica gasosa é considerada muito específica. Podem ser definidas como "produtos embalados num recipiente, que estão sujeitos a alta pressão, e que se expelem em forma de partículas sólidas ou líquidas de tamanho coloidal, finamente dividas num gás" (Figura 4). [17]

Destinam-se a aplicações por inalação por via oral (aspiração) ou nasal (via traqueopulmonar), detendo ações locais e sistémicas como por exemplo anti-asmáticos, anti-inflamatórios e anti-infeciosos. [17]

Figura 4 – Dispositivo para forma farmacêutica gasosa

2.2 Processo de fabrico e embalagem

O processo de produção de um determinado medicamento, seja sólido, semissólido, líquido ou gasoso, compreende essencialmente duas etapas: o fabrico da forma farmacêutica e o seu embalamento. Após estas duas etapas se encontrarem concluídas obtém-se o medicamento, isto é, o produto acabado. [18]

Na indústria farmacêutica, ao longo das diferentes etapas de produção é necessário o cumprimento das BPF. Estas constituem um conjunto de medidas adotadas pelo fabricantes, que garantem que o produto acabado foi produzido com qualidade e consistência, de acordo com as autorizações de introdução no mercado do mesmo. As BPF abrangem diferentes áreas, sendo que existem diretrizes de boas práticas de fabrico para a higienização, para o pessoal, para a documentação, para o controlo de qualidade, para a produção, entre outros. [19]

A aplicação das BPF na produção tem como principal objetivo assegurar a consistência dos processos e evitar a ocorrência de contaminações. Para isso, devem estar bem definidos todos os procedimentos a executar e devem ser adotadas medidas que garantam a conformidade e qualidade do produto a produzir. De entre estas medidas é possível destacar os *In Process Control* (IPC) que são realizados ao longo dos processos de fabrico e embalagem. Podem ser testes ou verificações que tem de ser realizados em períodos definidos consoante o processo e o produto (Figura 5). [20]

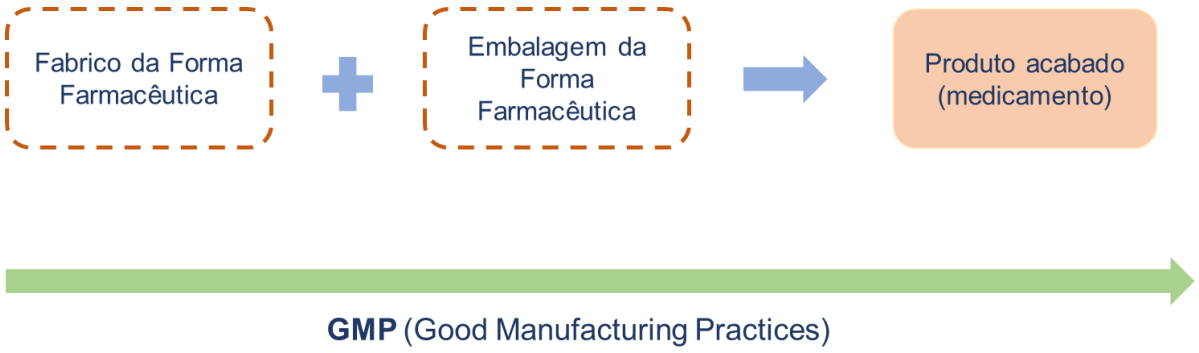


Figura 5 - Etapas de produção dos medicamentos

Define-se como forma farmacêutica “o estado final que as substâncias ativas apresentam depois de submetidas às operações farmacêuticas necessárias, a fim de facilitar a sua administração e obter o efeito terapêutico desejado”. [21]

A presente dissertação incide sobre a embalagem de novos produtos sólidos e, por essa razão, serão estes os temas mais abordados no restante capítulo.

O fabrico de uma forma farmacêutica, nomeadamente das formas farmacêuticas sólidas compreende essencialmente as etapas de: pesagem e mistura das matérias-primas, granulação (por via seca ou via húmida) e/ou calibração (de modo a calibrar os grânulos obtidos), compressão (para comprimidos), revestimento (caso os comprimidos sejam revestidos). Para o caso de cápsulas, o produto resultante da mistura ou da granulação pode constituir o conteúdo para o enchimento das cápsulas que podem ser duras ou moles.[22][23]

No que diz respeito à embalagem de uma forma farmacêutica, esta pode ser definida como “o processo a que o *bulk* é sujeito até se originar o produto final” sendo “o meio de fornecer proteção, apresentação, identificação e informação, contenção e conveniência para estimular a adesão a um determinado tipo de terapêutica”. [24]

As principais funções da embalagem são a contenção, proteção, estabilidade, armazenamento, apresentação e informação e segurança (Figura 6). [24][25]

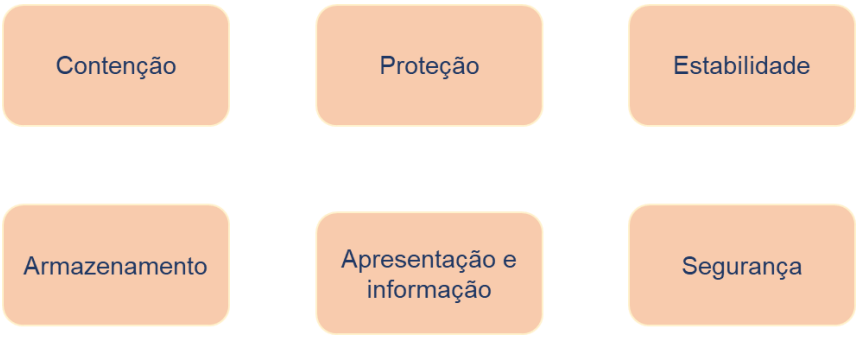


Figura 6 - Funções da embalagem

A contenção, constitui uma função fundamental da embalagem dos medicamentos. A conceção de uma embalagem deve ter em conta não só as necessidades das formas farmacêuticas, como também do sistema de fabrico e a distribuição. Isto requer garantir que: [24]

- Não há risco de perda de conteúdo, nem a sua difusão ou permeação;
- A resistência é suficiente para manter o conteúdo no seu interior quando sujeito a manuseamento;
- A embalagem não é alterada pelos constituintes finais da forma farmacêutica.

Tal como o nome indica, a embalagem deve ser capaz de proteger o produto contra qualquer influência exterior que possa alterar a sua qualidade tal como a luz, humidade, temperatura ou danos físicos. [24]

No que diz respeito à manutenção da estabilidade, permite a garantia que não existe interações entre a embalagem e a forma farmacêutica que coloquem em causa a qualidade e potência da mesma. [24]

As características da forma farmacêutica e os dos seus componentes determinam o tipo de armazenamento necessário. Para além disso, a escolha do armazenamento também é influenciada por fatores externos. Por exemplo, se o produto se destina a países com condições de humidade extrema. [24]

A embalagem preserva a estabilidade e qualidade dos medicamentos e protege-os contra todas a formas de deterioração. [24]

A embalagem constitui também o meio de apresentação e informação sobre o produto, sendo que é de caracter obrigatório e possui especificações definidas. Tanto a embalagem primária como secundária devem assegurar para todas as embalagens a marcação do Lote e Validade. Em cada empresa farmacêutica deve existir e ser mantido atualizado um registo da distribuição de cada lote de cada produto, de modo a facilitar a eventual recolha de um lote. [24][25]

Recentemente, para lidar com os crescentes problemas de falsificação e adulteração de medicamentos, foram implementadas medidas, pela Agência Europeia do Medicamento (EMA), no sentido de serem atribuídos números de identificação únicos às caixas de produto acabado de medicamentos sujeitos a receita médica. Desta forma é possível detetar medicamentos falsificados no circuito legal do medicamento, uma vez que os números de série atribuídos às caixas que são libertadas por uma empresa são conhecidos. [26]

Além disso, a diretiva contempla ainda a aplicação de mecanismos de segurança, sob a forma de dispositivos que garantem a inviolabilidade de uma caixa e/ou a adulteração do seu conteúdo. [26] Estes dispositivos, conhecidos como *tampers*, são colocados nas abas das caixas, sendo que a abertura das mesmas implica a quebra desse selo de segurança, pelo que é possível detetar se a caixa já foi aberta (Figura 7).

A EMA definiu ainda o prazo para a implementação destas medidas, fevereiro de 2019, pelo que as empresas tiveram de se adaptar e adquirir os equipamentos necessários à realização deste processo de serialização. [26][27]

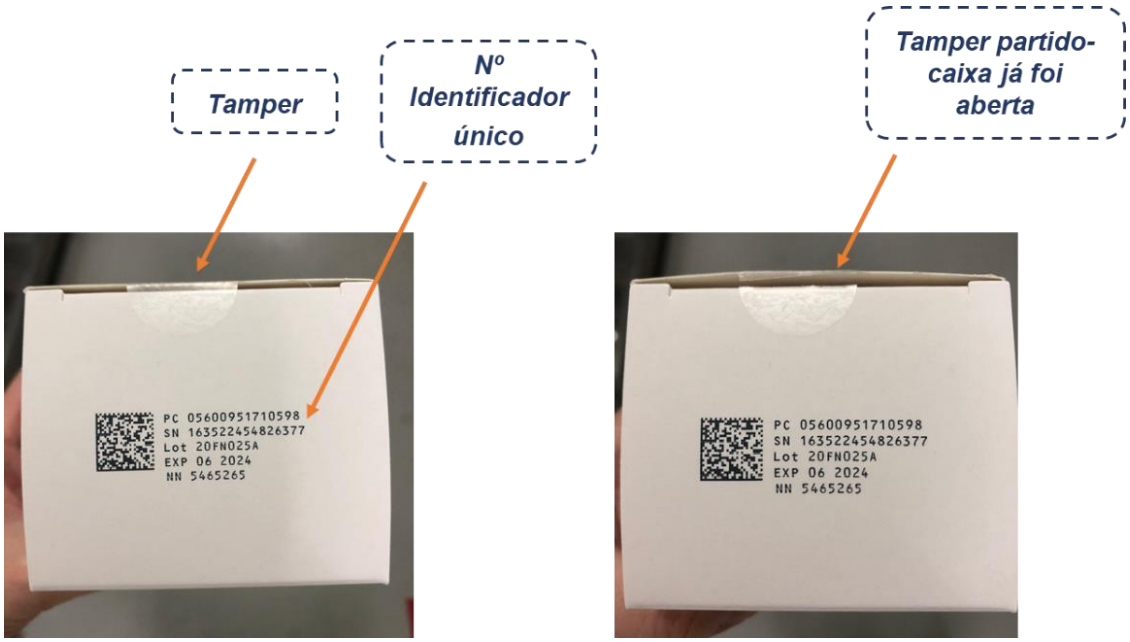


Figura 7 - Caixa com tamper intacto e caixa com tamper partido

A embalagem de uma forma farmacêutica divide-se em 3 tipos (Figura 8):

- Embalagem Primária;
- Embalagem Secundária;
- Embalagem Terciária.

Figura 8 - Tipos de embalagem

Embalagem primária

Tal como indica o nome, a embalagem primária é o primeiro passo do processo embalagem, sendo das etapas mais críticas do mesmo. Neste processo os materiais de embalagem estão diretamente em contacto com o *bulk* e, como tal, é necessário garantir a compatibilidade e estabilidade do *bulk* com o material de embalagem primário de modo a não existirem interações que levem a mudanças físico-químicas na forma farmacêutica. [24]

No momento da escolha dos materiais de embalagem é necessário ter em conta as inúmeras possibilidades de interações entre os materiais de embalagem primários e o *bulk*, das quais se pode referir: [24]

- Libertação de substâncias químicas dos materiais de embalagem primários;
- Libertação de partículas visíveis ou invisíveis;
- A absorção ou adsorção de componentes farmacêuticos pelos materiais de embalagem;
- Reações químicas entre a forma farmacêutica e os materiais de embalagem primários;
- A degradação dos componentes da embalagem em contacto com *bulk*;
- Influência do processo de fabrico no recipiente, por exemplo a manutenção da esterilização.

Os recipientes utilizados para o acondicionamento primário diferem consoante as necessidades associadas à forma física e/ou a via de administração de uma determinada forma farmacêutica. Assim, é possível distinguir alguns dos diferentes recipientes: [24] [28]

- Ampolas: Destinadas apenas a uma única utilização uma vez que o modo de abertura é feito apenas partindo o mesmo, não se conseguindo voltar a fechar (Figura 9);

Figura 9 - Ampolas

- Sacos: São recipientes feitos de materiais flexíveis (plástico), consistindo em superfícies que são fechadas por vedação, podendo ter ou não, um fundo plano;

- Blisters: Apenas utilizados para forma sólidas. Consiste em duas camadas, uma de formação e outra de cobertura. A camada de formação é moldada para conter doses individuais (Figura 10);

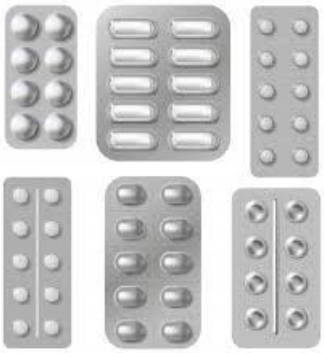


Figura 10 - Tipos de blisters

- Frascos: Recipiente que possui uma base plana e um gargalo mais ou menos pronunciado. Pode ser de vidro ou plástico;

- Cartuchos: Adequados para produtos farmacêuticos sólidos ou líquidos, com uma forma cilíndrica. Normalmente, a forma farmacêutica é para uso noutro material como por exemplo uma seringa pré-cheia (Figura 11);

Figura 11 - Tipos de cartuchos

- Seringa para injeção: Dispositivo cilíndrico com uma ponta tipo cânula, com ou sem agulha e com um pistão móvel. Normalmente é utilizado para administração parentérica, de uma quantidade precisa de um produto farmacêutico líquido (Figura 12);

Figura 12 - Seringa

- Saquetas: Recipiente unidose, embalado sob a forma de saqueta dupla, separada por perfurações que consiste em duas camadas de material e que permite obter doses únicas de sólidos ou semissólidos (Figura 13);

Figura 13 - Saquetas

- Bisnaga: Adequado para formas farmacêuticas semissólidas, multidoses, constituído por material dobrável. O conteúdo é libertado através de um bocal, apertando o recipiente;

- Frasco para injetável: Indicado para medicamentos de uso parentérico vedado por uma rolha. Podem ser de multi ou unidose (Figura 14).

Figura 14 - Frascos

Aquando da embalagem primária há exposição da forma farmacêutica, este processo exige condições especiais do tipo de ar, de cuidados com o pessoal e com materiais e equipamentos. Como tal, devem ser consideradas “zonas limpas” ou “áreas controladas”. [24] [29]

Para se alcançar estas áreas controladas é necessário ter em atenção um determinado número de critérios como: [29]

- Filtração do ar;
- Taxa de troca de ar ou taxa de renovação;
- Pressão ambiente;
- Fluxo de ar unidirecional;
- Temperatura;
- Humidade relativa;
- Fluxo de material;
- Fluxo de pessoal;
- EPI (Equipamentos de proteção individual);

Embalagem secundária

Após completa a embalagem primária, segue-se a embalagem secundária que consiste em colocar as embalagens primárias, noutra, que não está em contacto direto com a forma farmacêutica. Na maior parte dos casos, a embalagem secundária inclui uma cartonagem e um folheto informativo. [24], [30]

A embalagem secundária é também uma fonte essencial de informação sobre o medicamento em questão, sendo de carácter obrigatório. Estas informações são fornecidas não só no folheto informativo, como também na cartonagem. [30]

Na cartonagem é possível distinguir os seguintes dados: [30]

- Nome do produto;
- Substância ativa (API);
- Dosagem;
- Quantidade;
- Descrição física da forma farmacêutica;
- Via de administração;
- O lote e a validade;
- O detentor da AIM (Autorização de introdução no mercado).

No que diz respeito ao folheto informativo, nomeadamente à informação nele contido, é possível destacar: [30]

- A mesma informação da cartonagem com exceção da indicação do lote e validade;
- Categoria farmacoterapêutica ou tipo de atividade;
- Indicações terapêuticas;
- Contraindicações, efeitos secundários mais frequentes ou sérios e ações a empreender quando ocorram;
- Interações medicamentosas e outras;
- Precauções especiais de utilização;
- Efeitos em grávidas, lactentes, crianças, idosos e doentes com patologias especiais;
- Efeitos sobre a capacidade de condução e utilização de máquinas;
- Posologia usual, com referência à dose máxima;
- Duração do tratamento médio, quando deva ser limitado;
- Medidas a adotar em caso de sobredosagem e ou intoxicação, nomeadamente sintomas, medidas de urgência e antídotos.

Embalagem terciária

Refere-se à colocação das caixas secundárias em embalagens maiores. Facilitando assim o armazenamento e o transporte dos diferentes produtos. [24]

Por norma a embalagens terciárias são caixas de cartão. Nesta embalagem podem ser incluídas necessidade especiais como por exemplo etiquetas de temperatura de acondicionamento, de exportação, entre outros. [24]

3. Empresa X

3.1 História

A Empresa X foi criada em 1982 tendo como foco inicial a distribuição de medicamentos hospitalares. Anos mais tarde a marca em si, foi criada incidindo não só na distribuição como também na produção e comercialização de produtos farmacêuticos. [31]

Desde 2002 que a marca se desenvolveu e expandiu no mercado. Em 2006 foi inaugurada a unidade fabril, com um centro de Investigação e Desenvolvimento. A unidade foi-se desenvolvendo ao ponto de atingir o valor atual de 30 milhões de embalagens produzidas anualmente e um portefólio de cerca de 310 moléculas aprovadas pelo INFARMED (Autoridade nacional do Medicamento e Produtos de Saúde). Um marco histórico para a Empresa X foi em 2014 quando se tornou líder do mercado farmacêutico português com a maior quantidade de unidades vendidas. Em 2017, foi adquirida por um grupo internacional com forte posição no mercado Europeu (Grupo A), criando inúmeras oportunidades de desenvolvimento.[31]

O principal objetivo da empresa, insere-se no desenvolvimento, fabrico e comercialização de medicamentos genéricos de elevada qualidade a um preço acessível. Atualmente, a Empresa X tem uma posição sólida no mercado, apresentando, ao longo dos últimos anos, um grande e consistente crescimento no mesmo.[31]

A Empresa X é detentora de uma unidade fabril na qual fabrica e embala parte dos medicamentos que comercializa. É de realçar que na mesma apenas são produzidos medicamentos na forma sólida, como comprimidos, cápsulas e pós. [31]

As linhas de negócio da empresa, abrangem o mercado ambulatório e hospitalar. O mercado hospitalar apresenta-se como o mais relevante para o crescimento da empresa ao longo dos anos. A Empresa X é um dos maiores fornecedores dos Hospitais do Sistema Nacional de Saúde. [31]

Para além destas duas linhas de negócio, a empresa também trabalha ao nível de *Licensing Out*, *Contract Manufacturing* e em I&D (Investigação e Desenvolvimento).[31]

O negócio de *Licensing Out* passa por licenciar produtos da marca da Empresa X a outras empresas farmacêuticas, ficando as mesmas autorizadas a comercializar os respetivos produtos sob a sua marca num determinado período de tempo e território. [32]

No que diz respeito ao *Contract Manufacturing*, este tem como objetivo a colocação da unidade industrial da Empresa X ao serviço de empresas farmacêuticas terceiras que procurem um local para fabricar os seus produtos. [31]

A investigação e desenvolvimento também é uma área chave para a empresa que tem como missão o desenvolvimento de novos produtos. (31)

A Empresa X é detentora de um grande e diverso portefólio de medicamentos sendo que os principais grupos terapêuticos são os medicamentos para o sistema cardiovascular, para o sistema nervoso central e medicamentos anti-infeciosos, como se pode observar na Figura 15. (31)

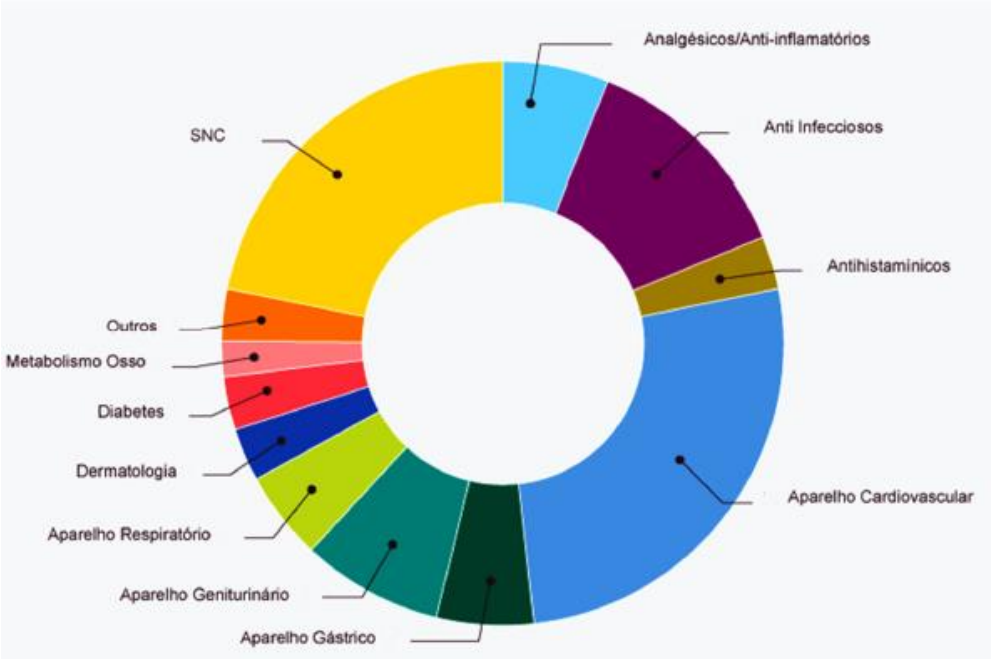


Figura 15 - Grupos terapêuticos dos medicamentos da Empresa X

A unidade fabril da Empresa X é uma das mais modernas e utiliza as melhores técnicas e tecnologias do estado da arte. (31)

3.2 Processo de fabrico e embalagem

O processo de produção da Empresa X compreende várias etapas que são enunciadas no esquema abaixo (Figura 16).

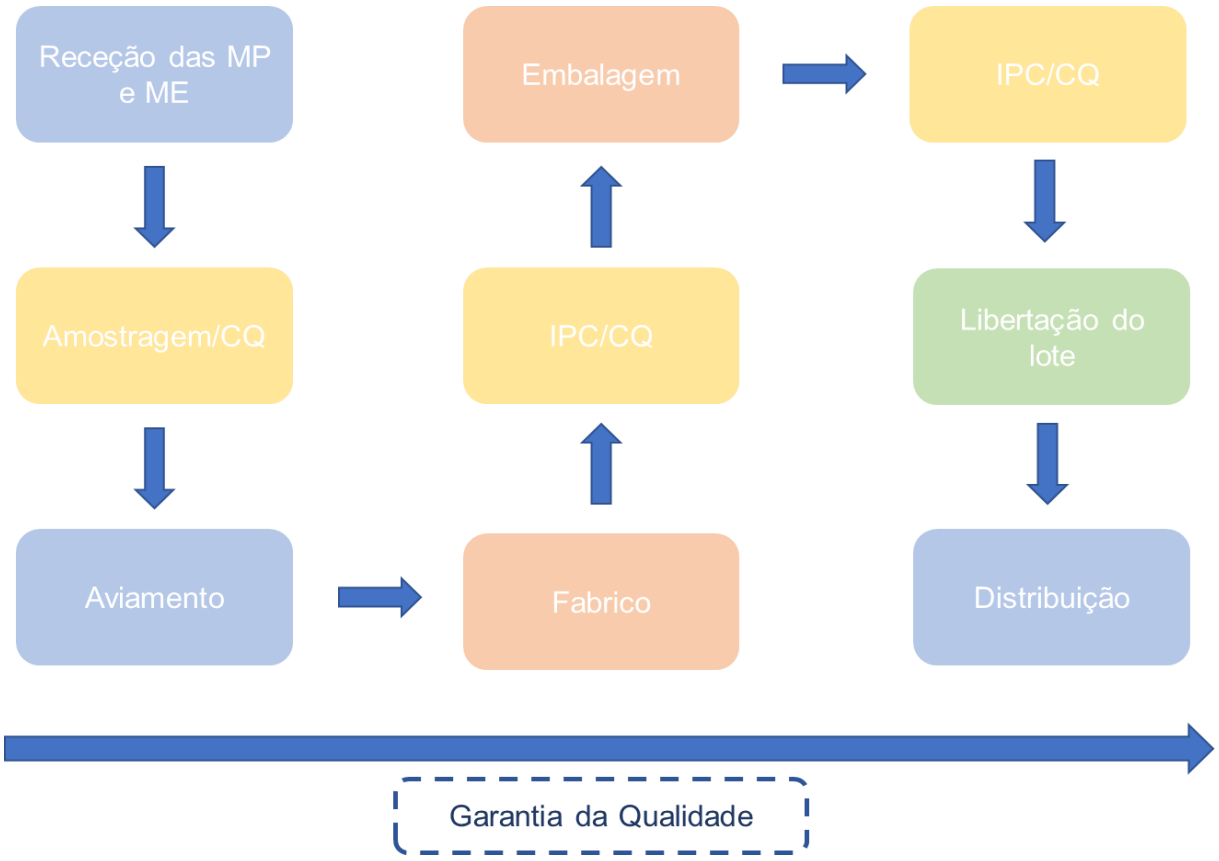


Figura 16 - Ciclo de produção da Empresa X

O processo de produção inicia-se com a receção das matérias primas e do material de embalagem pelo Armazém. De seguida, estes sofrem um processo de amostragem que permite verificar a conformidade das matérias-primas com as especificações definidas. Caso o resultado seja favorável, estas são armazenadas até ao momento em que o fabrico ou embalagem necessitem delas. Nesse momento, o armazém tem de realizar o aviamento das mesmas de acordo com os pedidos dos respetivos departamentos. (18)

O processo de produção continua no Departamento do Fabrico. Ao longo da produção da forma farmacêutica, são realizados IPC e análises diversas, que permitem confirmar que o produto cumpre os requisitos de fabrico. Após terminado o fabrico, o produto é analisado física, química e microbiologicamente no Departamento de Controlo da Qualidade (CQ). Com os resultados analíticos conformes, o produto é então aprovado para ser embalado. (18)

Ao longo da embalagem do produto, os IPC continuam a ser requisitos, assim como a recolha de amostras para a análise no Controlo da Qualidade. Normalmente, o produto embalado é também analisado fisco, química e microbiologicamente e, depois de comprovada a sua conformidade, o Controlo da Qualidade emite o Certificado Analítico e o produto e processo é então validado pela Garantia da Qualidade. [18]

A última etapa é a libertação do lote do produto para o mercado. Esta etapa é assegurada por pessoas especificamente qualificadas para tal. [18]

Destas etapas, são necessários realçar: o fabrico e a embalagem.

No que diz respeito ao fabrico, a unidade fabril da Empresa X produz essencialmente pós, granulados, comprimidos, comprimidos revestidos e cápsulas duras (Figura 17). A sua produção compreende essencialmente as etapas de pesagem e mistura das matérias primas, seguida de uma granulação (opcional consoante o produto a produzir) e/ou uma calibração. Para os comprimidos, segue-se uma etapa de compressão e uma etapa de revestimento (caso sejam comprimidos revestidos). Para o fabrico de cápsulas, após o fabrico dos produtos intermédios obtidos da mistura ou granulação segue-se o enchimento de cápsulas. [18]

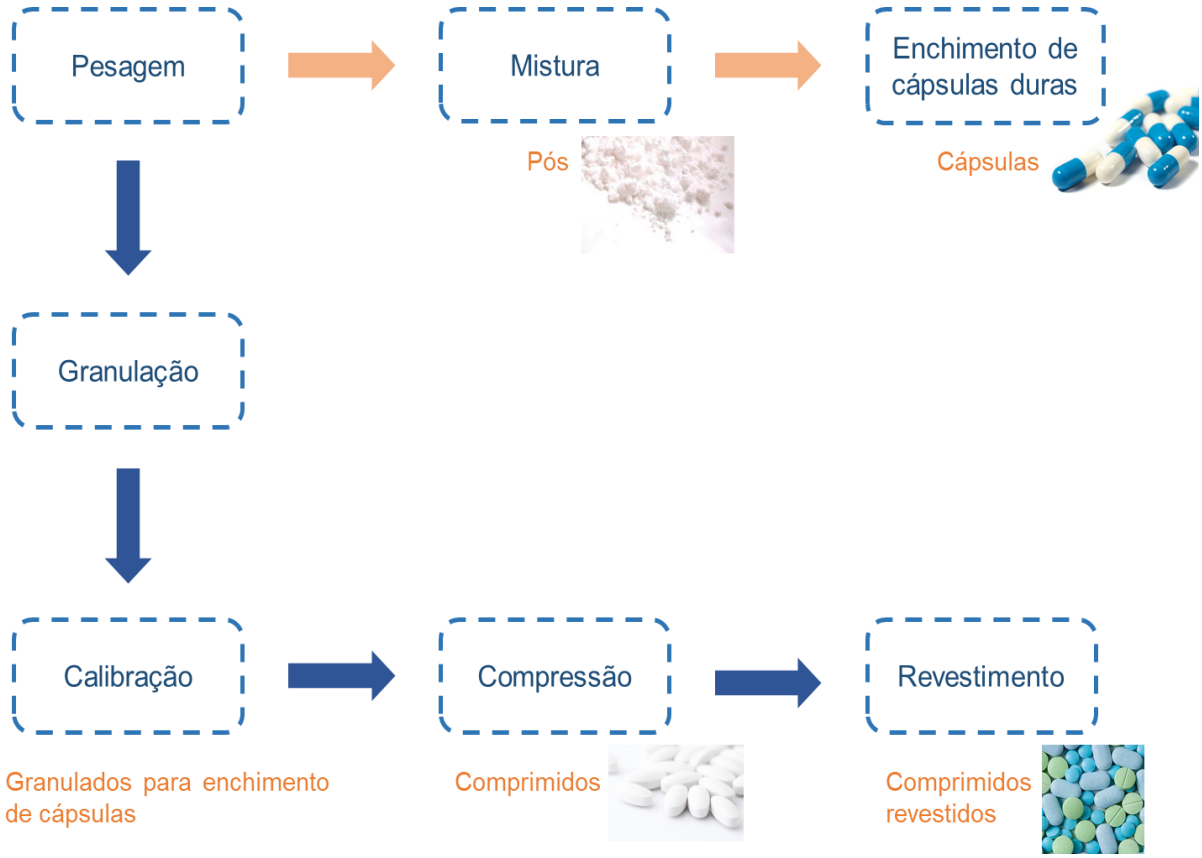


Figura 17 - Ciclo de fabrico de formas farmacêuticas sólidas da Empresa X

No que diz respeito ao Departamento de Embalagem, este compreende seis linhas de embalagem. Destas seis, uma destina-se exclusivamente ao acondicionamento de pós em saquetas e posterior embalamento em caixas. As restantes cinco linhas, embalam comprimidos e cápsulas em *blisters*. Cada linha de embalagem possui quatro grupos de equipamentos principais: blisteradora (ou máquina de enchimento de saquetas no caso da linha em que são rececionados pós); encartonadora; máquina de serialização e agrupadora. Uma vez que a presente dissertação teve foco nas linhas de comprimidos e cápsulas, é a estas que será dado mais destaque (Figura 18). [18]

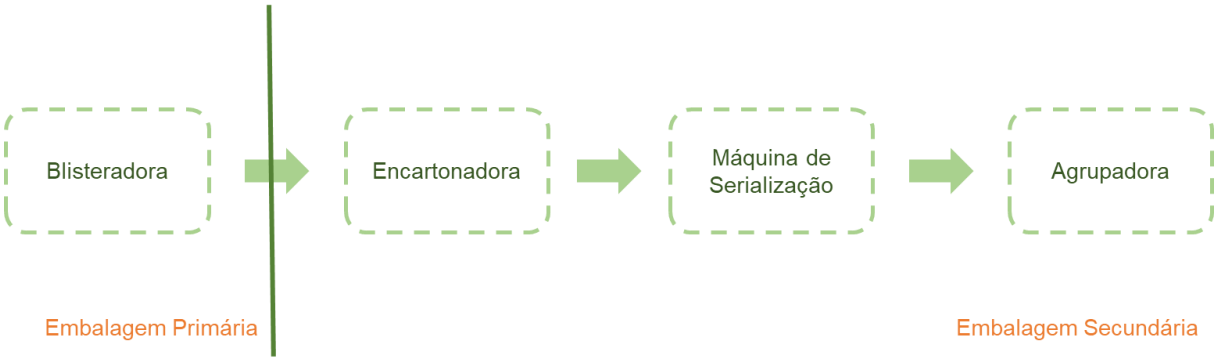


Figura 18 - Ciclo de embalagem da Empresa X

As blisteradoras permitem obter a embalagem primária, ou seja, os *blisters*, todos com marcação de lote e validade. A correta marcação do lote e validade em todos os *blisters*, constitui um requisito GMP, que permite garantir a rastreabilidade de um determinado lote.

As blisteradoras são equipamentos muito específicos, constituídos por partes distintas, com diversas funções. As funções de cada estação das blisteradoras encontram-se sumariadas na Figura 19. [33]

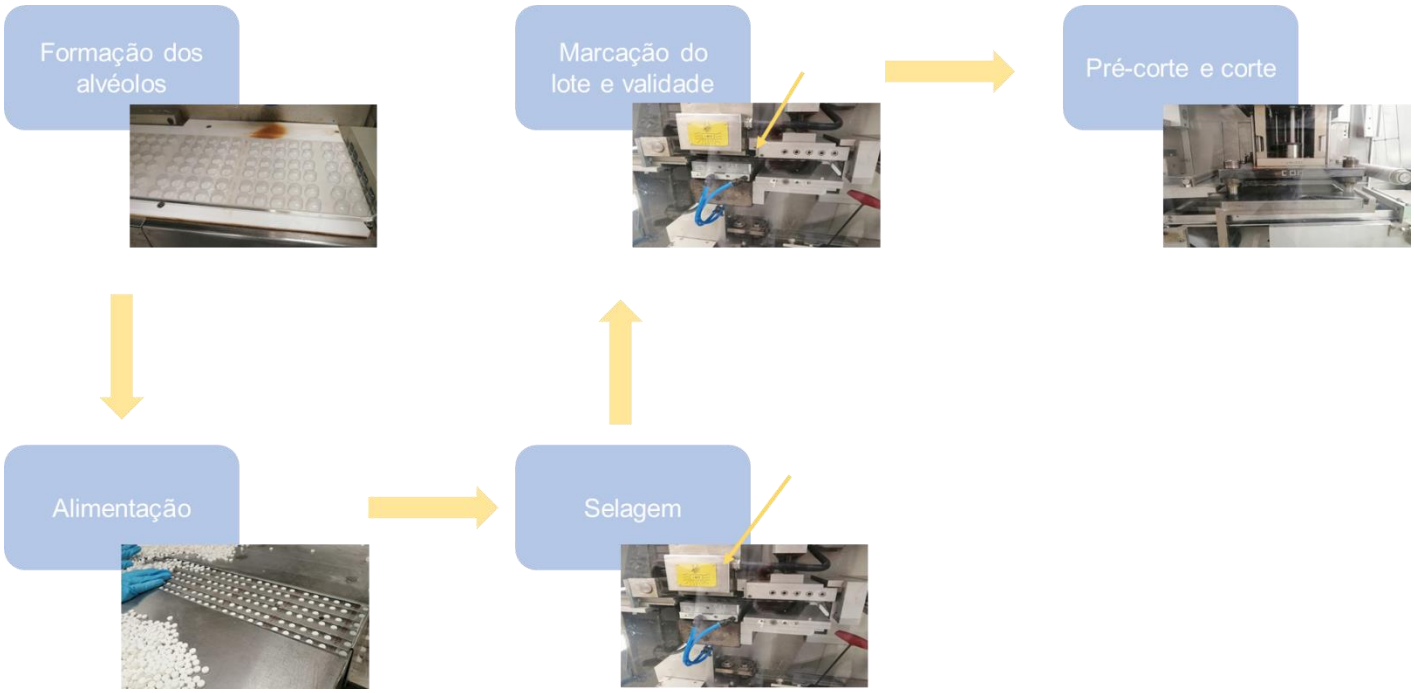


Figura 19 - Ciclo de embalagem primária da Empresa X

Tudo começa com a formação dos alvéolos (compartimento onde o comprimido irá ser posteriormente inserido no *blister*) no bloco de formação. Neste momento, os *blisters* começam a adquirir forma, ou seja, os alvéolos começam a ser desenhados conforme a especificidade de cada produto. Esta formação é realizada a partir do material de formação utilizado. Este pode ser de diversas formas ou combinações de materiais dentro de PVC e OPA. [33]

Uma vez os alvéolos formados os comprimidos podem ser colocados. A colocação de comprimidos ou cápsulas nos alvéolos pode ser realizada através de diversos sistemas, dedicados conforme a forma dos comprimidos ou o tamanho das cápsulas. [33]

De seguida o *blister* tem de ser selado com material de cobertura, nomeadamente alumínio no bloco de selagem. Nesta etapa é de extrema importância que os alvéolos tenham sido adequadamente formados e que as temperaturas de selagem sejam adequadas. [33]

Em simultâneo com a selagem, o lote e a validade são marcados, sendo que atualmente esta marcação, designada *embossing* é feita através da marcação por um cunho, ou através de um sistema de laser, que está a ser implementado (Figura 20). A marcação por laser, a marcação é feita logo após a formação dos alvéolos e não no bloco de selagem. [33]

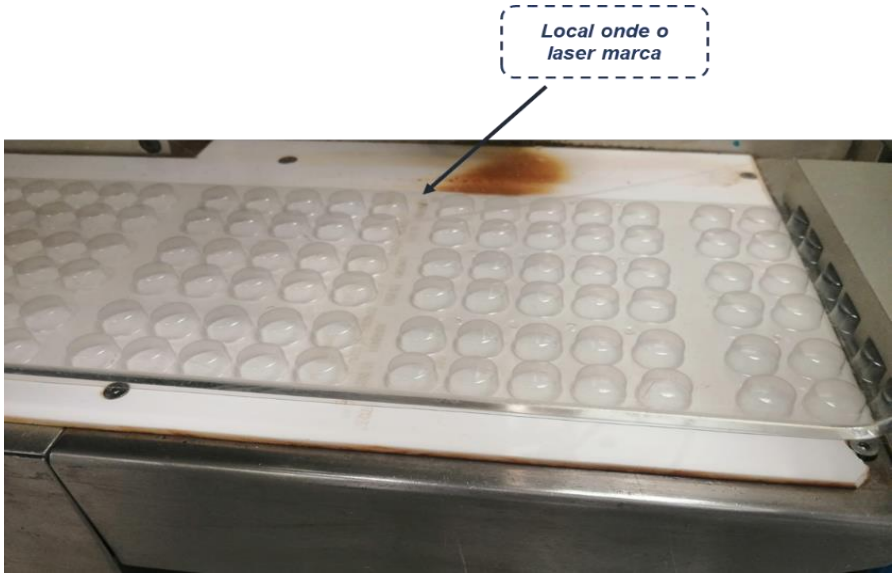


Figura 20 - Marcação do lote e validade nos blisters através de um sistema de laser

Por fim, efetua-se o corte do *blister*, através do cortante, que separa os *blisters* com as dimensões pretendidas. Cada tipo de cortante origina um *blister* com dimensões especificas e pode cortar 1, 2 ou 3 *blisters* de cada vez. O corte dos *blisters*, pode ser antecedido por um pré-corte (Figura 21). O pré-corte permite separar cada alvéolo individualmente, de forma a ter os comprimidos separados um a um. Esta situação permite a obtenção de comprimidos unidose, muito usada no meio hospitalar.[34]

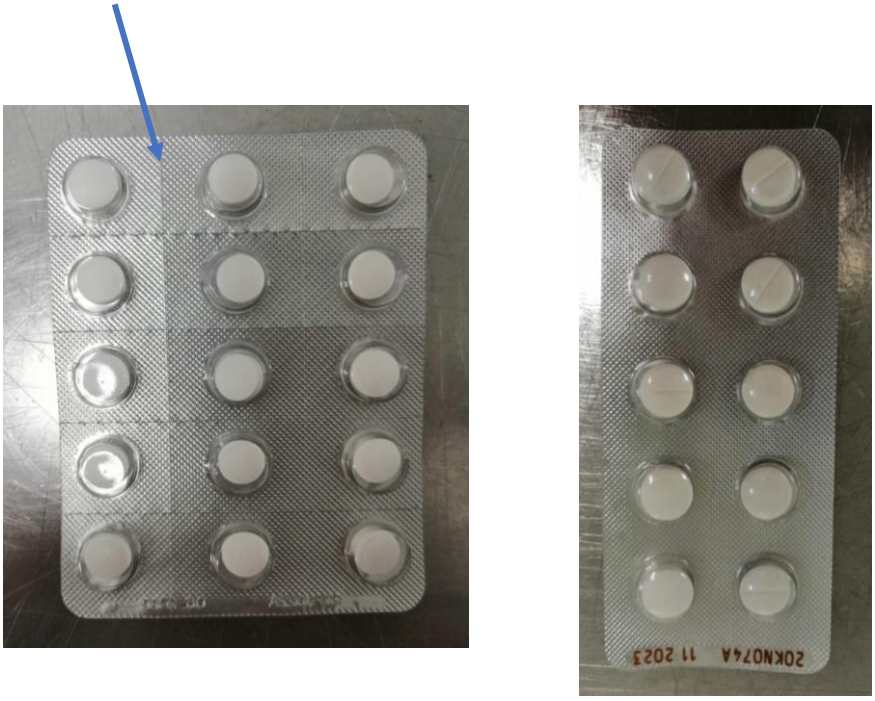


Figura 21 - Blister com pré corte e blister sem pré-corte

Os *blisters* então obtidos no corte, são transportados até à encartonadora através de tapetes transportadores e inicia-se assim a embalagem secundária (Figura 22). Esta etapa culminará com a obtenção de caixas de produto acabado, prontas para o mercado.

Na encartonadora, os *blisters* são automaticamente empilhados conforme a apresentação do produto. Em simultâneo, a caixa é montada e os folhetos informativos dobrados, automaticamente. Sempre em andamento, os *blisters* são introduzidos no interior das caixas em conjunto com o folheto informativo. A caixa já fechada pela máquina, segue para a fase de serialização.

Na máquina de serialização, as cartonagens são marcadas com lote e validade e outros dados conforme requisitos do produto, como o número identificador único, sendo adicionados os respetivos *tampers* (dispositivo segurança anti falsificação), que torna a caixa inviolável.[35]

Para facilitar a arrumação do produto acabado nas caixas de embalagem terciária, as caixas passam numa agrupadora, que formam maços de caixas de produto acabado. [36]

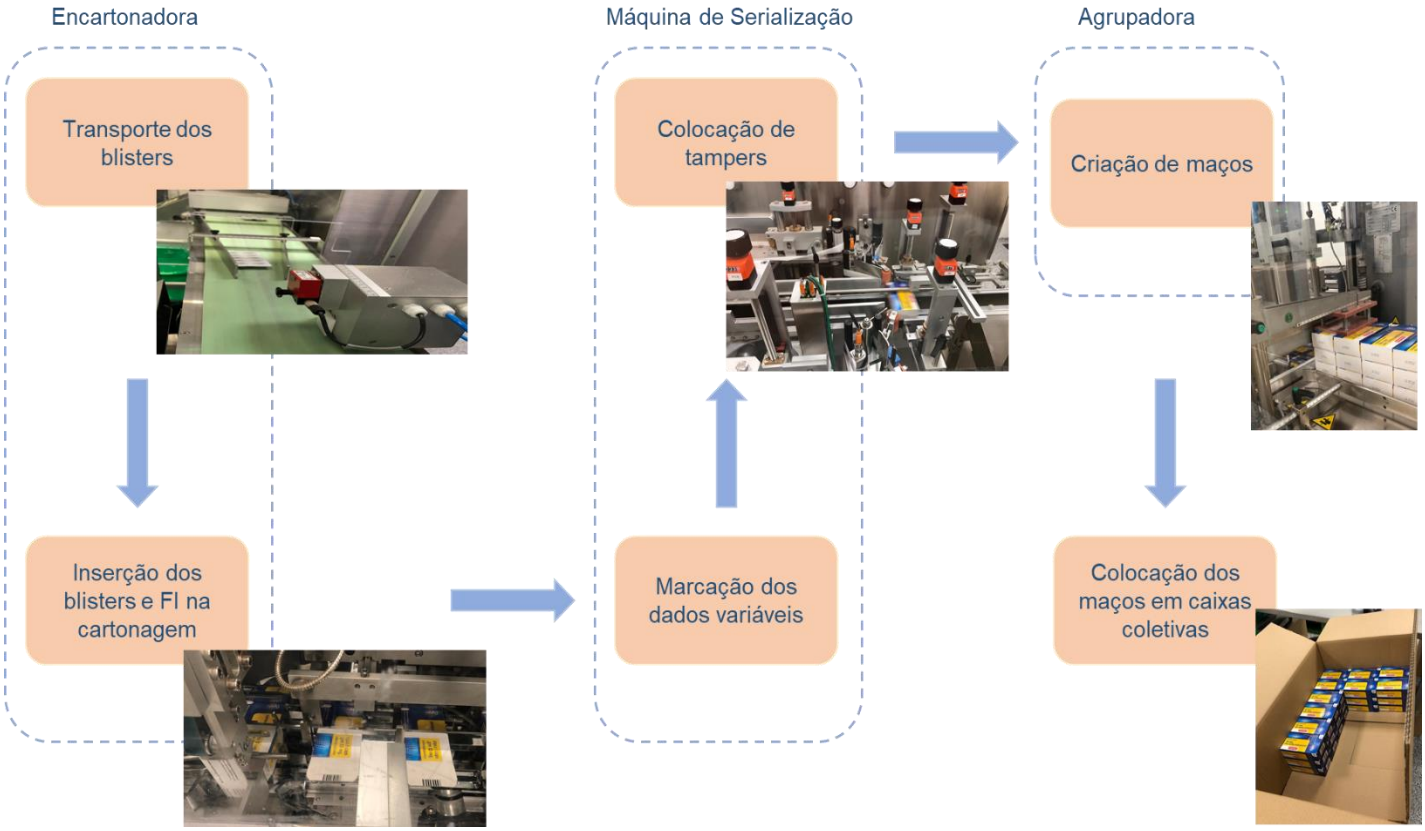


Figura 22 - Ciclo de Embalagem Secundária

4. Análise da situação atual de novos produtos na Empresa X

A partir do momento em que a Empresa X foi adquirida por um grupo mundial (Grupo A), a introdução de novos produtos foi uma consequência imediata. Sendo uma fábrica muito flexível e versátil, permitiu a introdução rápida de produtos novos, tornando-se um destaque no grupo.

Para a implementação de um novo produto na Empresa X, diversos Departamentos precisam de se sintonizar de modo a facilitar a comunicação e o fluxo da informação, para tornar este processo o mais rápido, fácil e fiável possível, tendo sempre em vista elevada qualidade ao menor preço.

Existe o Departamento de Novos Produtos, que possui pessoas dedicadas a fazer a conexão e organização da informação proveniente dos diversos departamentos. Dado que para cada etapa de produção é necessária informação especifica do mesmo, outros departamentos têm de estar envolvidos e possuir pessoas que integrem na equipa de novos produtos. Dentro destes é possível destacar, o Fabrico, para o desenvolvimento da fórmula farmacêutica e a Embalagem, para o estudo do acondicionamento do mesmo. Para além destes, para auxiliar nas necessidades comuns, é possível realçar:

- Departamento das Compras: permite a compra e gestão dos materiais que possam ser necessários, inclusive a orçamentação de materiais novos;
- Departamento de Engenharia e Manutenção: auxilia no desenvolvimento e testes desde o fabrico à embalagem;
- Departamento dos Assuntos Regulamentares: garante o desenvolvimento, registo e acesso ao mercado de um medicamento de acordo com as regulamentações em vigor; [37]
- Departamento da Garantia da Qualidade: certifica que a produção dos medicamentos cumpre as GMP; [38]
- Departamento do Planeamento: coordena com o Fabrico e com a Embalagem o momento de realização dos testes necessários consoante o plano de produção existente;
- Departamento de Controlo e Informação de Gestão: permite a introdução e gestão dos dados referentes aos novos produtos no *software* de gestão interno da empresa, desde materiais a um código de produto acabado, designado por *Stock Keeping Unit* (SKU).[39]

Tendo por base as particularidades destes estudos, a implementação de um novo produto requer grande coordenação e rigor entre todos os departamentos envolvidos.

4.1 Novos produtos no Departamento de Embalagem

No Departamento da Embalagem, um medicamento novo, implica um estudo exaustivo de uma embalagem primária que se adapte ao produto, assim como uma embalagem secundária e terciária.

Tal como explicado no capítulo 2, existem diversos fatores que se mostram uma preocupação no momento do estudo para a introdução de novos produtos na embalagem.

No estudo de novos produtos, no que se refere ao embalamento primário, é necessário definir se irá ser criado um novo formato de raiz ou se é possível adaptar um já existente, economicamente mais interessante. Esta decisão é tomada tendo em conta a forma, tamanho e volume da forma farmacêutica e ainda as apresentações possíveis para a mesma. Sempre que possível o formato deve ser criado para um tamanho de *blister* já existente, ou seja, um cortante já existente, isto para diminuir a variabilidade de cortantes e normalizar o mais possível. Caso o produto requeira criar um formato novo, isso implica a compra e testes exaustivos em linha dos novos formatos e torna o processo mais demorado. Outra preocupação na implementação de novos produtos, são os materiais escolhidos nesta etapa, uma vez que, têm de ser compatíveis físico-quimicamente com a fórmula farmacêutica. Esta seleção tem por base o dossier de AIM do medicamento e os diferentes orçamentos que o Departamento de Compras apresenta.

No que diz respeito ao estudo para a embalagem secundária, esta torna-se mais fácil após o estudo da embalagem primária estar concluída. No entanto, o estudo desta fase do processo também requer os seus desafios. É necessário associar os diferentes requisitos da empresa ou cliente, como por exemplo, a apresentação pretendida, consequentemente o número de *blisters* por caixa, o tamanho apropriado para a caixa e o tamanho e o tipo do folheto, tendo sempre em vista a normalização, isto é, evitar criar novos tamanhos de cartonagem ou folheto. Para além disso, é necessário o sinergismo destas exigências com o tipo e tamanho de *blisters* escolhido. Para esta etapa também é importante estudar as peças necessárias para a encartonadora (empurradores, descarregadores, guias e alguma peça que seja necessário adaptar). Pode ser ou não necessário investir em peças novas, sendo que, independentemente disso, são necessários testes e investimentos para garantir que o produto obtido no embalamento primário (*blister*) é compatível com a encartonadora uma vez que, cada linha tem condições específicas, tanto na embalagem primária como secundária.

Limitando estas características, é necessário avaliar qual das linhas de embalagem reúne as condições necessárias para a produção do mesmo.

No que diz respeito à embalagem terciária, por norma, utiliza-se uma caixa de cartão com dimensões *standard*, no entanto, caso exista requisito da empresa ou cliente, pode ser necessário realizar um estudo adicional para obter um tamanho de caixa que se adeque às quantidades e características exigidas. É ainda de ter em conta condições ou exigências dos clientes no acondicionamento terciário (etiquetas específicas do cliente, etiquetas com indicação de condições de temperatura, quantidades de caixas por maços definidas, entre outras).

4.2 Evolução dos novos produtos no Departamento de Embalagem

Na Empresa X, especificamente no Departamento de Embalagem, os números reais de novos produtos não eram claros. No estado inicial deste estudo, existiam estimativas associadas aos novos produtos que permitiam desde logo, mostrar a importância dos mesmos na evolução da empresa, mas não eram fiáveis, visíveis nem coerentes.

Através das ferramentas disponíveis, foi possível reunir informação que, após validação com os departamentos envolvidos (Departamento de Novos Produtos e Embalagem), permitiu clarificar o papel dos novos produtos na Empresa X, nomeadamente no Departamento da Embalagem.

Este estudo apenas integrou dados a partir de 2018, uma vez que, a Empresa X só integrou o Grupo Mundial A em 2017, e, consequentemente, os resultados derivados desta fusão apenas se mostraram visíveis a partir de 2018.

Para reunir os dados, foram utilizadas três ferramentas essenciais: uma lista facultada pelo Departamento de Novos Produtos, que contém os dossiers internos dos medicamentos a introduzir e que já foram introduzidos, um sistema de OEE (*Overall Equipement Effectiveness*) que a Empresa X possui e o software de gestão interno da empresa (SAP).

No que diz respeito ao sistema de OEE este permite ter acesso em tempo real: ao estado de produção de cada uma das máquinas; aos problemas que surgem durante a produção e o tempo que demoram respetivamente; aos dados de cada lote; se é um produto de validação (novo produto habitualmente), entre outros dados. [40]

Consequentemente, no fim de cada lote, e após validação dos dados pela Supervisão de Embalagem, é possível a obtenção de um histórico detalhado da produção do mesmo. Isto é aplicável aos equipamentos do fabrico e da embalagem.

O software de gestão da empresa permite ter acesso a todos os lotes produzidos de um determinado produto acabado. Cada tipo de produto acabado corresponde a um código SKU. Sendo possível verificar quando foi produzido o primeiro lote de um SKU (para verificar se é um novo produto ou não).

Em primeiro lugar, foi feita a extração individual de todos os OEE dos lotes embalados nos anos considerados para o estudo- 2018, 2019 e 2020. A extração de 2020 foi atualizada até 30 de novembro de 2020.

Quando os dados são extraídos, a informação é obtida através de uma folha de cálculo, apresentando diferentes dados. Após a seleção da informação relevante para o levantamento de novos produtos, foi criado um documento que contém os dados filtrados de cada ano, respetivamente.

Os dados selecionados da extração do OEE para cada lote foram:

- Número do SKU;
- Nome do produto;
- Lote;
- Se o lote em questão é de validação ou não.

O objetivo de analisar os lotes que são selecionados como lotes de validação é realizar uma triagem de lotes que poderão ser Novos Produtos. Esta base de dados não é 100% fiável uma vez que, a inserção dos mesmos é feita pelos operadores quando estão a produzir o lote. Apesar da informação ser validada pela supervisão, podem surgir erros, de origem humana, e, consequentemente a informação extraída pode estar incompleta, podendo-se obter falsos positivos ou falsos negativos.

Como tal, foi necessário fazer a correspondência dos dados do OEE com a lista disponibilizada pelo Departamento de Novos Produtos que contém os diferentes dossiers dos produtos novos.

Observou-se que existiam lotes que tinham sido erradamente marcados, e, como tal foi necessário fazer correspondência a praticamente todos os lotes embalados para além dos de validação.

A fim de confirmar a informação, recorreu-se ao SAP, que permite verificar as datas de produção de todos os lotes com o mesmo SKU. Assim, foi possível aferir se um determinado lote é um novo produto de um certo ano.

A análise anteriormente descrita foi realizada para os 3 anos em separado. Tendo sido construído um documento, designado NovosProdutos2018, NovosProdutos2019 e NovosProdutos2020 para cada ano, respetivamente. Cada documento compila a informação proveniente da extração dos dados do OEE com todos os lotes embalados, com a lista de dossiers e os resultados do software de gestão interno (Figura 23).

Após validação dos dados com a responsável do Departamento da Embalagem, obteve-se uma base de dados final (CompilaçãoNovosProdutos), que compila a informação dos 3 anos e permite edição, de modo a ser completada consoante a chegada de novos produtos (no caso do ano de 2020 e para anos posteriores). O objetivo é que a informação de quais e quantos lotes são considerados novos produtos de um determinado ano não se perca, e seja sempre acessível a qualquer Departamento.

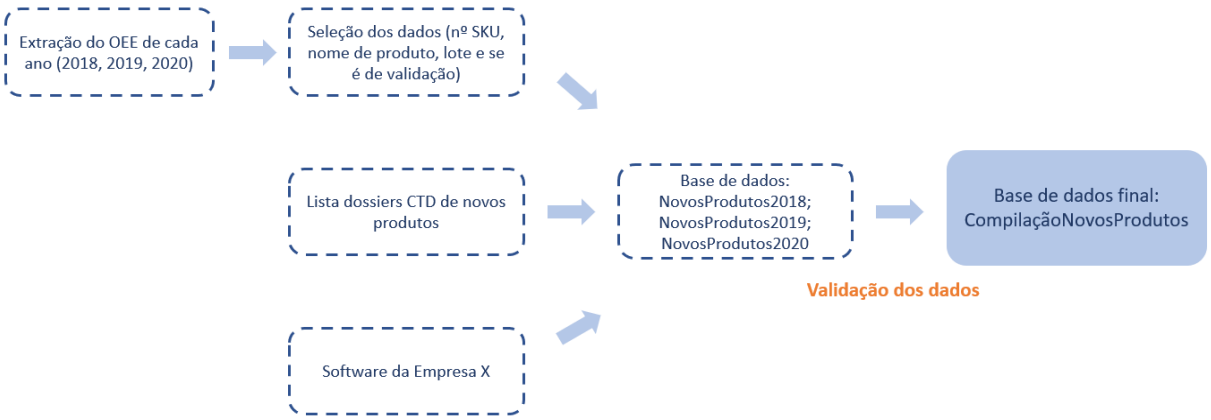


Figura 23 - Etapas de construção da base de dados "CompilaçãoNovosProdutos"

Uma vez que se trata de dados confidenciais e que os novos produtos são parte da estratégia da Empresa X, os passos intermédios, como o Excel feito para cada ano com os dados de todos os lotes embalados e a lista com os dossiers não podem ser divulgados.

Com o intuito de serem revelados os dados dos novos produtos, a tabela final foi alterada, convertendo os nomes dos novos produtos em palavras do Alfabético Fonético Mundial. Assim tendo em conta a inicial do nome de cada novo produto foi utilizada a palavra a que corresponde essa letra no alfabético fonético. Para produtos diferentes, mas com a mesma inicial no nome, foram acrescentados números romanos. O objetivo é tornar a tabela o menos abstrata possível (Anexo A).

A tabela apresenta os Novos Produtos qualitativamente. Isto é, para cada ano, apresenta os novos SKU introduzidos na empresa. É de notar que cada SKU corresponde a um determinado medicamento, sendo que um medicamento com uma forma farmacêutica e uma dosagem, mas com uma apresentação diferente corresponde a outro SKU e vice-versa.

É possível verificar outra variável que foi avaliada neste estudo, nomeadamente, o motivo de se ter obtido um Novo Produto. Os motivos considerados são:

- BD (*Business Development*);
- CM/LO (*Contract Manufacturing ou Licensing Out*);
- EXP (Exportação);
- MM (Mudança de máquina);
- IC (*Intercompany*/Internalização).

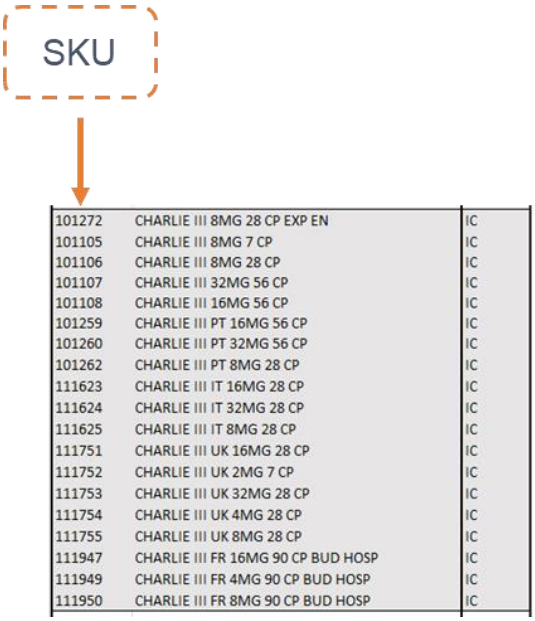
No âmbito do BD consideram-se os produtos cujo fabrico se revelou interessante internalizar na fábrica da Empresa X cumprindo a estratégia de desenvolvimento de negócio no mercado Nacional.

O *Contract Manufacturing* e *Licensing Out* foram descritos detalhadamente no capítulo 3, representando essencialmente o grupo de novos produtos que são produzidos pela Empresa X para outra farmacêutica, tendo a Empresa X a função exclusiva de produzir (CM). Por outro lado, *Licensing Out* é quando produtos que são da Empresa X (pertencem à empresa) são produzidos para outra marca, sob um determinado acordo entre ambos.

Os novos produtos destinados, como o nome diz, à exportação, são produtos produzidos pela Empresa X mas que não são para comercializar em Portugal.

Também foram considerados novos produtos, medicamentos que já eram produzidos na Empresa X mas que mudaram de linha de embalagem (MM). Uma vez que todas as máquinas são diferentes, esta mudança implica um novo estudo, testes e custos associados, e, consequentemente, são incluídos nos novos produtos.

Novos produtos derivados da fusão da Empresa X com o Grupo A, representam produtos *Intercompany*, ou seja, são produzidos para o Grupo, para os diferentes países onde está presente. Pode verificar-se grupos que possuem diferentes SKU para a mesma forma farmacêutica, mas destinados a ser vendidos em países distintos. Isto acontece uma vez que as cartonagens e os folhetos informativos têm línguas diferentes e por isso o produto acabado é diferente. Por exemplo, o caso do medicamento Charlie III 8 MG 20 CP que é produzido para Portugal, Itália e Reino Unido (Figura 24).



101272	CHARLIE III 8MG 28 CP EXP EN	IC
101105	CHARLIE III 8MG 7 CP	IC
101106	CHARLIE III 8MG 28 CP	IC
101107	CHARLIE III 32MG 56 CP	IC
101108	CHARLIE III 16MG 56 CP	IC
101259	CHARLIE III PT 16MG 56 CP	IC
101260	CHARLIE III PT 32MG 56 CP	IC
101262	CHARLIE III PT 8MG 28 CP	IC
111623	CHARLIE III IT 16MG 28 CP	IC
111624	CHARLIE III IT 32MG 28 CP	IC
111625	CHARLIE III IT 8MG 28 CP	IC
111751	CHARLIE III UK 16MG 28 CP	IC
111752	CHARLIE III UK 2MG 7 CP	IC
111753	CHARLIE III UK 32MG 28 CP	IC
111754	CHARLIE III UK 4MG 28 CP	IC
111755	CHARLIE III UK 8MG 28 CP	IC
111947	CHARLIE III FR 16MG 90 CP BUD HOSP	IC
111949	CHARLIE III FR 4MG 90 CP BUD HOSP	IC
111950	CHARLIE III FR 8MG 90 CP BUD HOSP	IC

Figura 24 - Novos produtos CHARLIE III

É possível observar, através da Figura 25, que este é o motivo predominante na tabela, o que vai de encontro com o facto da empresa X ter sido adquirida por um Grupo Mundial e por isso, ter expandido o seu portefólio, sendo que a partir desse momento, os novos produtos adquiriram um peso maior na Empresa X.

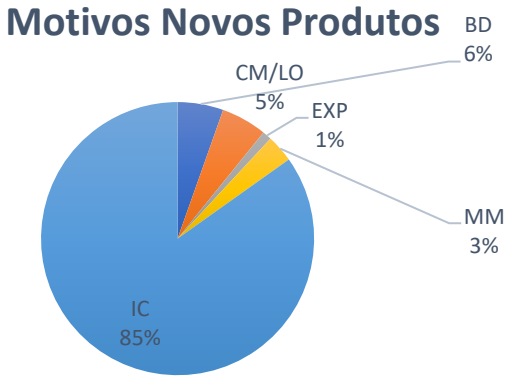


Figura 25 - Motivos de novos produtos

No seguimento de produtos cujo motivo de implementação na Empresa X foi *Intercompany*, foi feita uma análise referente à evolução dos SKU ao longo dos anos de uma determinada forma farmacêutica (Figura 26). Cada forma farmacêutica pode dar origem a produtos com diferentes dosagens, apresentações ou para países diferentes, resultando assim em produtos acabados diferentes e, consequentemente SKU distintos.

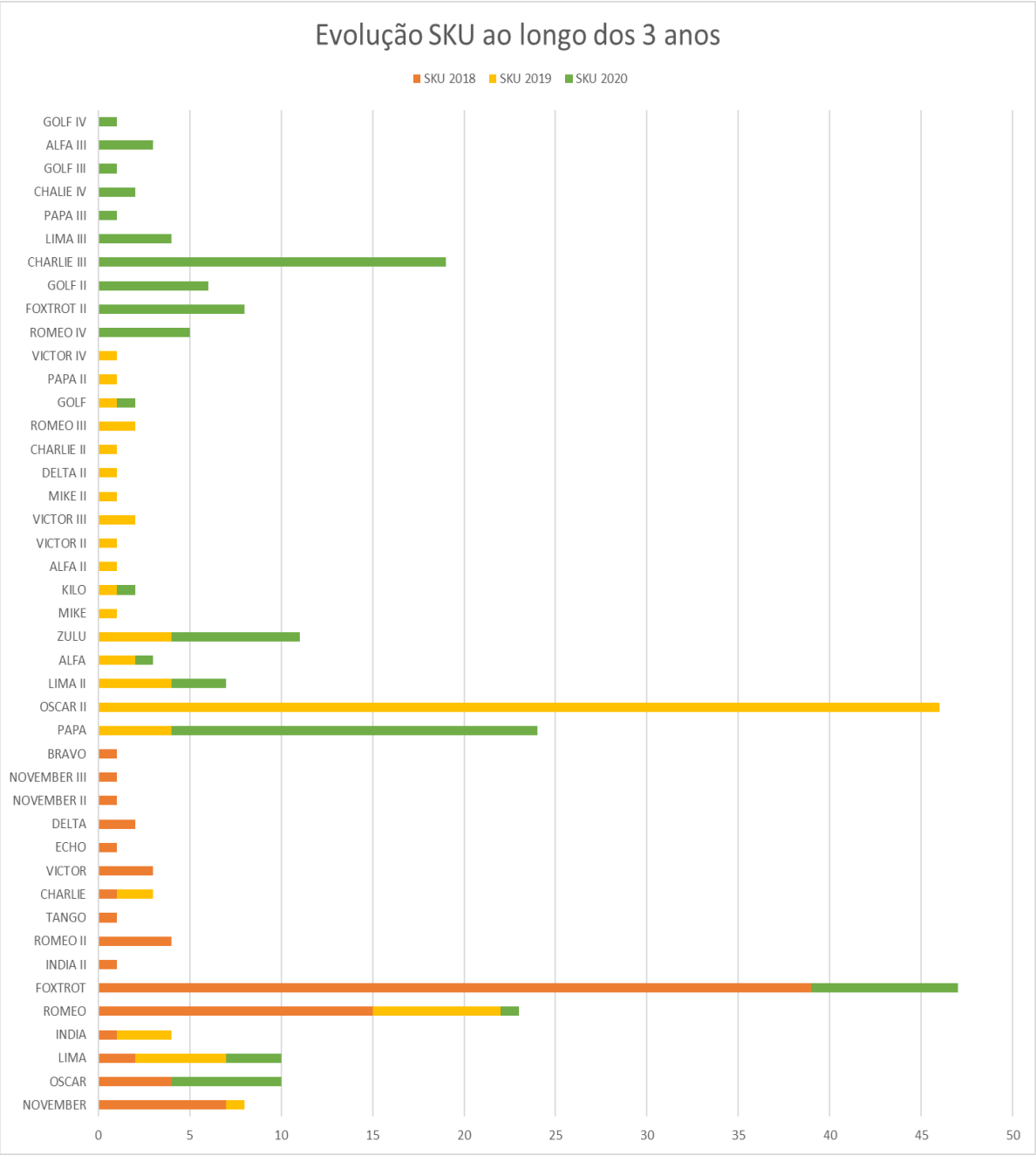


Figura 26 - Evolução das formas farmacêuticas em SKU ao longo dos 3 anos

Através da análise da figura acima é possível verificar que a forma farmacêutica FOXTROT foi a que originou mais SKU (47), sendo que 39 foram em 2018 e em 2020. Assim como o OSCAR II que deu origem a 46 SKU todas implementadas em 2018.

Por outro lado, o ROMEO e o LIMA evoluíram ao longo dos três anos, dando origem a tipos de produto acabado, isto é, SKU, em todos os anos.

Esta análise mostra a importância da fusão da Empresa X com o Grupo A para os novos produtos, permitindo um aumento do número dos mesmos, para além de uma maior diversidade no portefólio da empresa. Verifica-se também a potencialidade de uma fórmula farmacêutica uma vez que uma fórmula farmacêutica pode originar um número de produtos acabados bastante elevado.

Para além de uma análise de carácter qualitativa nos novos produtos, foi adicionalmente realizada uma análise quantitativa, tendo em conta dois cenários:

- Número de novas SKU por ano;
- Número de lotes de novos produtos por ano.

Para estas análises, as ferramentas utilizadas foram os documentos construídos para cada ano- NovosProdutos2018, NovosProdutos2019 e NovosProdutos2020.

4.2.1 Análise de novas SKU em cada ano

Atendendo ao número de SKU embalados em cada ano e os SKU novos, é possível verificar que em 2018 a percentagem de SKU novos é aproximadamente 16% dos SKU totais. Para os anos de 2019 e 2020 a percentagem aumentou para cerca de 17% (Tabela 1).

É possível também observar que ao longo dos três anos, houve um aumento de produção no que diz respeito à diversidade de produtos embalados (Figura 27). Tal pode ser observado através do número de SKU totais em cada ano, sendo que, para o ano de 2020, que ainda não tem em consideração o mês de dezembro, houve um aumento de 59 SKU totais em comparação com o ano de 2018. No que diz respeito aos novos produtos, a subida foi de 17 SKU.

Tabela 1 - Evolução dos SKU nos 3 anos

Ano	Nº SKU embalados	Nº SKU NP	SKU NP/SKU embalados	% SKU NP
2018	528	84	0,159	15,9
2019	532	92	0,173	17,3
2020	587	101	0,172	17,2

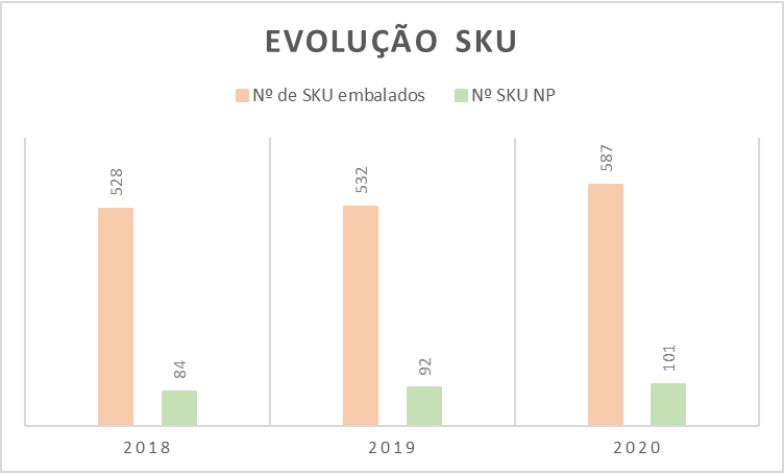


Figura 27 - Evolução dos SKU nos 3 anos

4.2.2 Análise de lotes de novos produtos em cada ano

Uma vez que podem ser produzidos, ao longo de um ano, diferentes lotes com o mesmo SKU, foi realizada uma análise adicional que tem em consideração apenas os lotes de novos produtos (Tabela 2 e Figura 28).

É possível verificar que o ano em que foram produzidos mais lotes de novos produtos foi 2019 com 203 lotes novos, representando 13% dos lotes totais embalados.

Em relação ao ano corrente, já foram produzidos 1649 lotes, mais 29 em relação a 2018, dos quais 167 representam lotes novos. Apesar disso, em 2018 foram produzidos mais lotes novos (192) do que em 2020. Tal pode ser explicado através da interpretação conjunta da Tabela 2 com a Tabela 1. Em 2018 foram introduzidos na empresa 84 SKU novos, que deram origem a 192 lotes novos. Por outro lado, em 2020 foram implementadas mais SKU, nomeadamente 101, que são visíveis em 167 lotes. Isto mostra que em 2018 foram produzidos mais lotes dos mesmos SKU, ao contrário de 2020 em que houve mais diversidade de produtos, no entanto embalados menos lotes de cada um. Isto está relacionado com o plano de embalagem da Empresa X, que teve de dar prioridade à produção de determinados SKU em detrimento de outros.

Tabela 2 - Evolução de lotes de Novos Produtos nos 3 anos

Ano	Nº lotes embalados	Nº lotes NP	Lotes NP/Lotes embalados	% Lotes NP
2018	1620	192	0,119	11,9
2019	1613	203	0,126	12,6
2020	1649	167	0,101	10,1

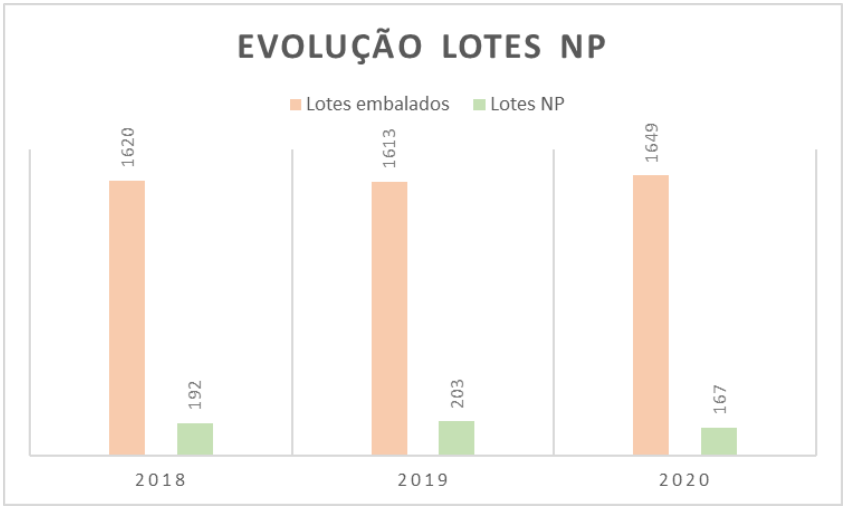


Figura 28 - Evolução de lotes de Novos Produtos nos 3 anos

Em conclusão às duas análises verificou-se a subida de ambas ao longos dos 3 anos, à exceção de 2020 na parcela lotes de novos produtos embalados.

Observa-se que 2019 foi o melhor ano para os novos produtos, no qual as percentagens de SKU novas e lotes de novos produtos embalados foram maiores (17,2% e 12,6%, respetivamente).

No que diz respeito ao ano de 2020, este teve um pequeno abrandamento no que diz respeito ao número de lotes de novos produtos, no entanto teve o maior número de referências representando assim maior diversidade de novos produtos e o aumento da complexidade na unidade fabril. O ano de 2020, devido ao cenário pandêmico mundial, também obrigou a alterações no plano de embalagem da Empresa X e, consequentemente, alterações na introdução de novos produtos. Devido a necessidades externas, os planos de embalagem tiveram de ser adaptados às necessidades mundiais, tendo sido dada prioridade a produção de certos produtos em detrimento de outros.

Em suma, estas análises apoiam a teoria de que os novos produtos representam uma parcela significativa nos produtos que são embalados na Empresa X. Prevê-se também, que tendo em conta os estudos que se encontram a decorrer, a percentagem de introdução de novos produtos continue elevada. De notar que cada novo produto que é produzido representa um investimento, custos, tempo, pessoas, investigação por parte da Empresa X, e como tal, é de extrema importância a criação de ferramentas que permitam tornar estes estudos mais fáceis, rápidos e *error proof*.

5. Recolha de dados

A recolha de dados, no momento em que se deu início a este projeto, foi indispensável para se entender quais as maiores dificuldades nos estudos dos novos produtos. Assim, foi necessário recolher informação de que ferramentas já existiam, das maiores dificuldades e do que se encontrava em falta quando se embalava um novo produto pela primeira vez.

Com o auxílio do Departamento de Engenharia e Manutenção e do Departamento de Embalagem foi possível verificar que os maiores problemas para a realização de um estudo consistiam na falta geral de informação organizada e, acima de tudo, atualizada. Para além disso, ainda associado à implementação de novos produtos, existiam processos que não se encontravam padronizados nem definidos. Após a análise detalhada do estado atual das ferramentas existentes para a implementação de um novo produto, identificaram-se os principais problemas que foram sumariadas no seguinte Diagrama de Ishikawa ou Espinha de Peixe (Figura 29).

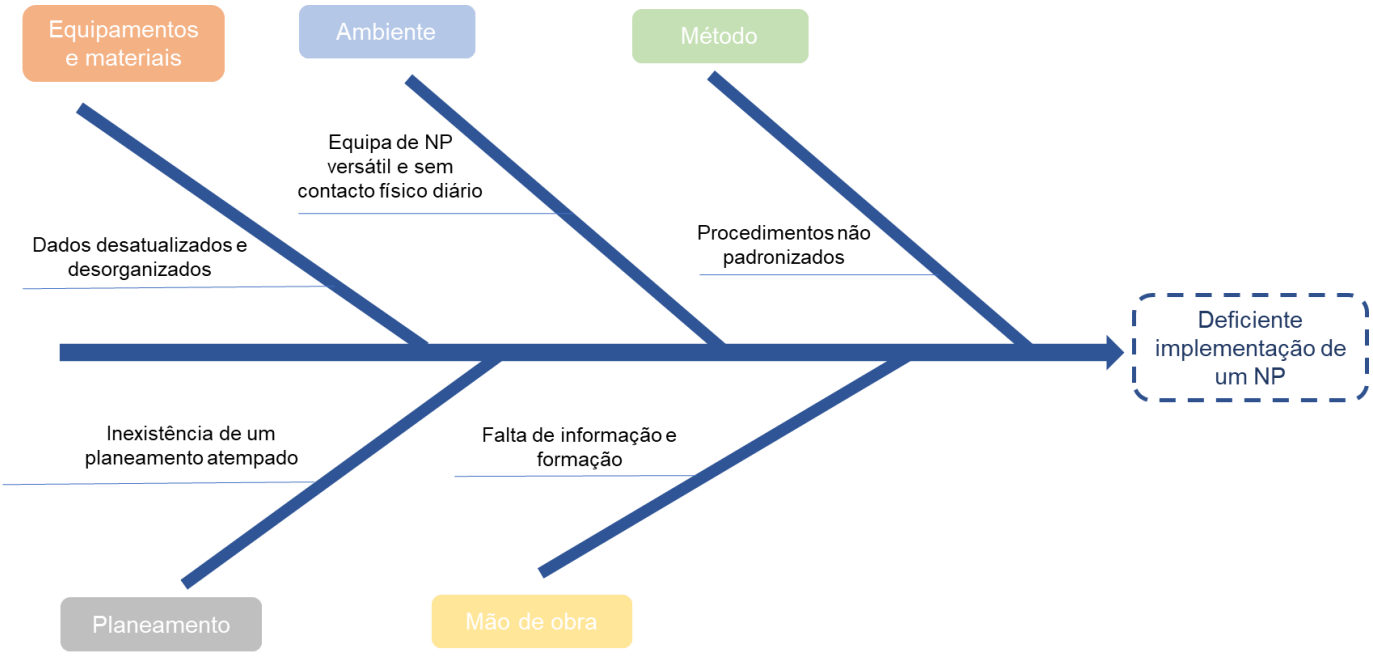


Figura 29 - Diagrama de Ishikawa dos principais problemas na implementação de um novo produto

Para perceber a dimensão de um estudo ser bem realizado, analisaram-se os problemas com produtos novos que tinham entrado em linha, nomeadamente o produto PAPA II 500MG KV 50 TABL ST STRIP, que foi implementado no ano de 2019. Este produto, possui exigências especificas do cliente, desde materiais de formação e cobertura específicos que apenas podem ser utilizados neste produto, inclusive condições muito especificas de acondicionamento secundário e terciário. Sendo assim, os cálculos referentes a estas necessidades de embalamento primário tinham de ser estudados ao detalhe para que não houvesse desperdício elevado e como tal custos dispensáveis. Por outro lado, também não podiam faltar materiais uma vez que não existiam mais fisicamente no Armazém da empresa pois iam ser encomendados especificamente para este produto.

Depois da embalagem do primeiro lote deste novo produto, verificou-se que as quantidades compradas de materiais de formação e cobertura encontravam-se completamente desadequadas às necessidades reais conforme visível na Tabela 3.

Tabela 3 – Resumo das quantidades dos materiais de formação e cobertura para o produto PAPA II 500MG KV 50 TABL ST STRIP

Material	Quantidade comprada (Kg)	Preço (€)	Quantidade não utilizada (Kg)	Preço (€)	Quantidade utilizada (Kg)	% quantidade utilizada
Formação	4.888	10.168	3.338	6.943	1.550	31,7
Cobertura	883	8.290	601	5.847	281	31,8

Através da análise da Tabela 3 acima é possível verificar que os cálculos associados ao consumo de materiais de formação e de cobertura por blister, foram mal efetuados, resultando em quantidades elevadas de material não utilizado. Para o material de formação apenas foram utilizados 1.550 Kg, representando 31,7 % do material de formação total que entrou para o lote, tendo sido devolvido material no valor de 6.943 euros. No que diz respeito ao material de cobertura, foram utilizados 281 Kg de material ao invés dos 883 Kg pedidos. O material de cobertura utilizado foi 31,8 % do material total de entrou, tendo sido devolvido material no valor de 5.847 euros. Como é possível de verificar, a percentagem consumida de material de formação e de cobertura foi muito semelhante (31,7% e 31,8% respetivamente), o que indica que, no cálculo efetuado para os consumos dos mesmos, existia uma parcela comum aos materiais que alterava o consumo real para aproximadamente mais 70% do que o suposto.

No que diz respeito ao material que sobrou e que foi devolvido ao Armazém, apenas podia ser utilizado em lotes deste produto devido às suas características. Assim, no fim do prazo da validade, o material que não foi utilizado foi para os resíduos, resultando numa perda monetária significativa que poderia ter sido evitada. Para além disso, resultou num novo estudo e numa adaptação das quantidades representando mais perdas de tempo e pessoas.

Outro exemplo que pode ser descrito sobre problemas com novos produtos é o caso dos novos produtos CHARLIE III, implementados este ano.

Através da análise do OEE destes produtos, é possível verificar que todos tiveram problemas durante a produção que levaram a várias intervenções da equipa de manutenção.

Os problemas incidiram nos acondicionamentos primários e secundários. Na embalagem primária, as dificuldades levaram à necessidade de diminuição da velocidade da blisteradora. Para o produto CHARLIE III FR 4MG 90 CP BUD HOSP a velocidade teórica da blisteradora é 105 blisters/minuto, no entanto, devido aos problemas existentes, a velocidade que se praticou foi 47 blisters/minuto, menos de metade do preconizado. Isto origina um tempo superior de produção, comparativamente ao previsto. No que diz respeito à embalagem secundária, todos os lotes também tiveram problemas que levaram a paragens prolongadas devido à necessidade de intervenção na máquina. Para o lote anteriormente referido o tempo aproximado de permanência em linha foi de 28h, sendo que destas (Tabela 4):

Tabela 4 - Resumo dos tempos de produção do lote CHARLIE III FR 4MG 90 CP BUD HOSP

Tempo de setup (h)	Tempo de afinação (h)	Tempo de produção (h)	Tempo de manutenção corretiva (h)	Tempo total (h)
7,75	6,00	9,75	4,50	28h

Um setup consiste na troca de uma SKU em produção numa máquina, fazendo parte a troca de peças, ferramentas e limpeza. [33]

É possível apurar que o tempo de setup e afinações foram os que tomaram mais tempo ao lote, cerca de 13,75 horas, representando aproximadamente 50 % do tempo total. Uma vez que se trata de um novo produto, é esperado que estes tempos sejam mais prolongados.

Contudo, a melhoria dos estudos dos produtos em sinergismo com um melhor fluxo de informação, contribuirá para uma diminuição destes tempos. O que se espera é que antes do produto entrar em linha, todas as informações relacionadas com o novo produto assim como a montagem das peças na blisteradora, na encartonadora, na máquina de serialização e na agrupadora se encontre disponível para todos os elementos que executam a montagem (Departamento de Engenharia e Manutenção e Departamento de Embalagem).

Ao longo do lote, a necessidade de intervenção da equipa de manutenção motivou a que 16% do tempo total do lote em linha fosse manutenção corretiva. Das 28 horas totais, apenas 9,75 horas (35% do tempo total), representam a produção efetiva do lote.

Lotes com problemas em linha constituem um obstáculo para o plano de produção da Empresa X, atrasando a embalagem dos produtos seguintes, colocando em causa as datas estabelecidas de libertação de lotes e a respetiva entrega aos clientes.

A necessidade destes estudos serem concebidos corretamente e eficientemente é de carácter urgente. Estudos com cálculos mal efetuados podem originar consequências graves para a Empresa X. Diferentes cenários podem ser possíveis. Se por um lado, carecer de material e não for possível terminar os lotes que estavam planeados, a Empresa X fica em falta com produto. Por outro lado, se encomendar material em excesso, a Empresa X fica com material desnecessário em Armazém, representando custos adicionais associados ao espaço. Para além disso, os materiais possuem prazos de validade específicos, e no caso de estes serem ultrapassados, representam custos em material que já não pode ser utilizado, associado também ao custo para mandar destruir estes materiais.

Outra preocupação adjacente a estudos mal efetuados, são problemas em linha que motivam intervenções de manutenção, prolongando o tempo de embalagem de um lote mais que o previsto, gerando atrasos no plano de embalagem. Para além disso, intervenções nas máquinas provocam o aumento dos testes em linha, que, por conseguinte, acarretam um gasto adicional de matérias primas, que aumentam o custo e o preço de venda do produto acabado.

É importante realçar também, que numa fase inicial do estudo, é avaliada a possibilidade ou não de se implementar o produto. Caso o estudo inicial seja mal efetuado, isto pode resultar numa perda de negócio para a Empresa X que na realidade poderia ser possível e até benéfica. Por outro lado, uma avaliação “falsa positiva”, pode originar o compromisso da Empresa X produzir um determinado medicamento sob um determinado preço, mas que depois de feito, realiza-se que este teve mais custos do que seria esperado, ou, em último caso, não ter meios ou condições para o produzir.

6. Criação de ferramentas

Atendendo aos problemas observados na implementação de novos produtos, destacando-se a falta de comunicação, a dificuldade no fluxo da informação e a atualização dos dados, foram desenvolvidas ferramentas que atuam nas causas principais destes problemas (Figura 30). Estas visam melhorar a produção de novos produtos, atuando desde um estudo para um possível novo produto até à sua libertação da unidade fabril da Empresa X.

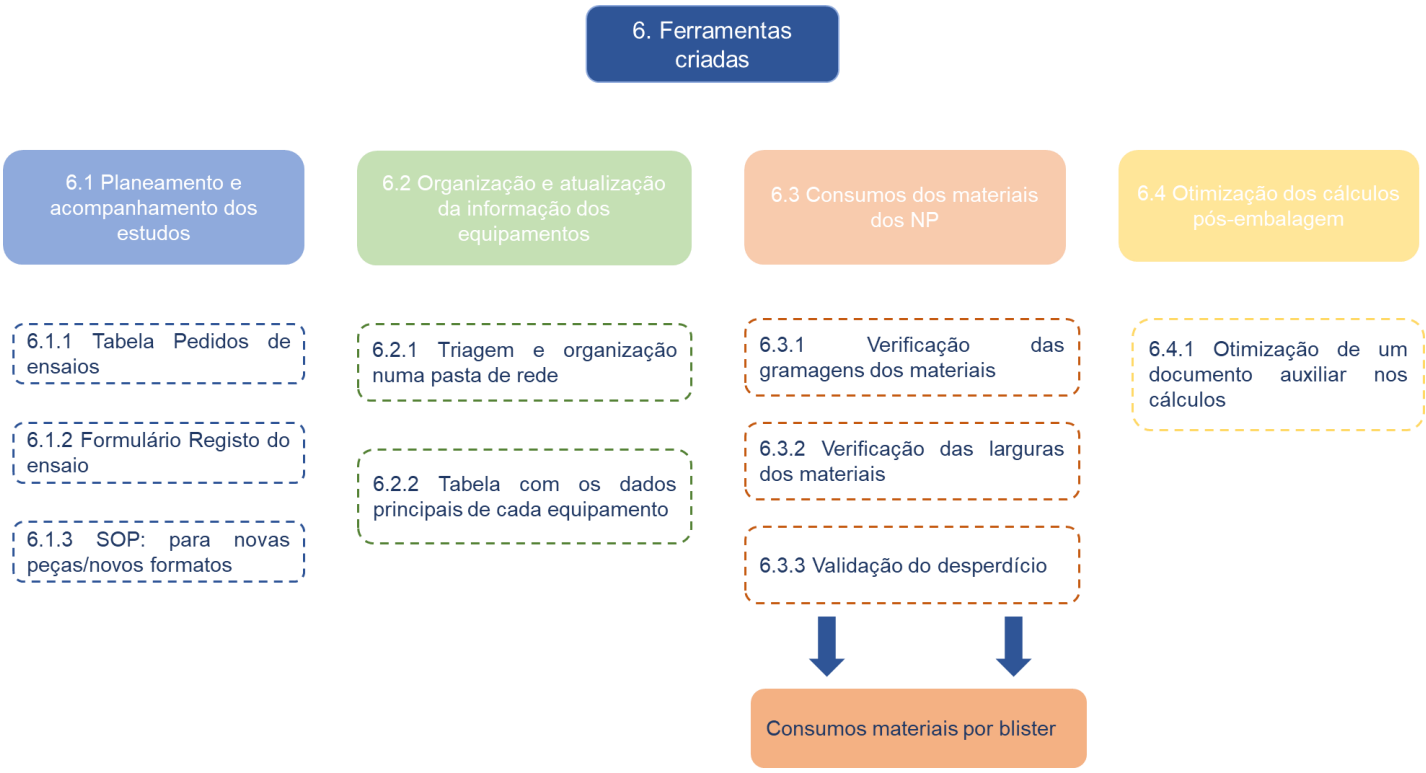


Figura 30 - Sistematização das ferramentas criadas

6.1 Planeamento e acompanhamento dos estudos

Associado ao volume elevado de encomendas que a Empresa X detém, o Departamento de Embalagem possui um plano de embalagem minucioso para cada linha de embalagem. Alguma necessidade de teste que obrigue a paragem de uma linha precisa de ser bem estruturada para impactar o menos possível o plano de produção da respetiva linha.

Para novos produtos é frequente existir a necessidade de testes antes do primeiro lote. Os testes podem ser para testar peças ou formatos novos que, como já explicado, podem ser necessários para um determinado novo produto. Uma vez que o plano de embalagem é gerido em conjunto pelo Departamento do Planeamento, da Embalagem e das Compras, é necessário que seja do conhecimento de todos a necessidade de realização de um teste para que se possa determinar o momento mais adequado para a realização do mesmo.

Para agilizar este processo foram melhoradas ferramentas que já existiam, mas que não se encontravam 100% funcionais.

6.1.1 Tabela Pedido de Ensaios

A primeira ferramenta é uma tabela, denominada “Pedido de Ensaios”, acessível para edição a todos os Departamentos da Empresa X. Permite sinalizar a necessidade de realização de um teste de um determinado Departamento, seja de um material, peça ou de um formato (Anexo B).

Estipulou-se que a Supervisão de Embalagem tem de verificar esse Excel semanalmente para aferir a necessidade de um novo pedido de ensaio. Este documento vai beneficiar não só os Novos Produtos, como também outros Departamentos. Por exemplo, o Departamento das Compras, quando precisar de testar se um possível material é compatível com a máquina deve preencher o ficheiro; o Departamento dos Assuntos Regulamentares caso precise de implementar um novo material, por exemplo um *tamper* diferente que tem de ser testado na máquina de serialização, deve preencher o ficheiro; ou o Departamento de Manutenção e Engenharia se precisar de testar uma peça nova deve também dar relevância a este ficheiro. Permite, simultaneamente, uma maior organização por parte do Departamento de Embalagem para a realização dos mesmos. Uma vez que se trata de dados confidenciais, a tabela no Anexo B contém determinados dados de ensaios ocultados. O mesmo anexo foi divido em Parte A e Parte B uma vez que a tabela possui grandes dimensões.

6.1.2 Registo de Ensaio

No seguimento do Excel “Pedido de Ensaios”, foi reconstruído um formulário já existente. O objetivo da mudança foi tornar o documento o mais adequado à realidade da Empresa X, tornando mais fácil o seu preenchimento. Para além disso foram criados campos de validação das diferentes etapas. O formulário permite o acompanhamento dos ensaios, desde o seu pedido, à sua preparação, execução e conclusões pós ensaio, tendo em consideração as necessidades possíveis ao longo deste processo. O formulário deve ser preenchido pela Supervisão de Embalagem que, desta forma, consegue acompanhar o estado de cada ensaio e auxiliar em necessidades que possam surgir com antecedência. O respetivo formulário encontra-se no Anexo C e deve constituir o “Registo do Ensaio”.

6.1.3 SOP para novas peças e formatos

Associado ao planeamento atempado dos testes e em sinergismo com um Projeto a decorrer na Empresa X, foi verificada a necessidade de padronização dos procedimentos assim como a definição de responsabilidades no momento em que uma peça ou/formato novo chegam à unidade fabril. Com o objetivo das GMP serem cuidadosamente cumpridas e não existir um extravio ou a danificação de uma peça ou formato novo, foi elaborado um *Standard Operating Procedure (SOP)* que contempla o percurso que uma nova peça ou formato deve seguir desde o seu pedido ao fornecedor até ao ensaio da mesma, identificando as pessoas responsáveis pelas diferentes etapas. O respetivo SOP encontra-se no Anexo D.[41]

6.2 Organização e atualização da informação relativa a equipamentos

No momento em que realizam os estudos, é de extrema importância ter os recursos necessários para os mesmos. Isto é, a informação deve estar organizada e acima de tudo atualizada. Uma vez que a Empresa X, outrora possuía 2 polos fabris e atualmente apenas dispõem de um, muita informação que existe é aplicada a equipamentos que existiam no outro polo e que, atualmente, não se encontram na unidade fabril. Para além disso, ao longo do tempo foi acumulada demasiada informação, não existindo uma triagem do que é utilizado ou não.

6.2.1 Triagem e organização dos dados numa pasta de rede

Primeiramente, começou-se por restringir a informação que se encontrava em falta para os estudos, nomeadamente os manuais dos equipamentos do Departamento de Embalagem. Deste modo, verificou-se tudo o que estava disponível (PDFs, Manuais em papel e CDs), sendo que se encontrou informação repetida em várias pastas de rede, algumas de difícil acesso, em diferentes línguas, manuais diferentes da mesma máquina, mas com foco em temas diferentes (manuais do sistema elétrico da máquina, manuais do funcionamento da máquina), outros apenas em papel e alguns em falta. Após organização e determinação do que seria útil ou não, foi criada uma pasta em rede, que compila os manuais das máquinas e que está disponível para toda a equipa. Auxilia não só os estudos de novos produtos (apesar de ser o foco principal), como também em necessidades que possam surgir a qualquer elemento da equipa do Departamento da Embalagem.

6.2.2 Tabela resumo com dados dos equipamentos

Como já mencionado, as blisteradoras e encartonadoras são os equipamentos mais importantes para a realização dos estudos. Assim, a informação básica e por outro lado mais precisa de cada máquina, foi sumarizada numa tabela de fácil acesso (em rede), que permite uma visualização mais rápida, evitando a consulta dos manuais em caso de dúvida. Para a construção da tabela, foi tido em conta os dados mais requisitados no dia-a-dia, e que nos quais pode existir mais diversidade entre máquinas. A informação recolhida para a construção da tabela foi:

- Tipo: se o equipamento é uma encartonadora ou blisteradora;
- Linha: qual a linha de embalagem onde esta se encontra;
- Marca;
- Modelo;

- Nº de série;
- Velocidades mínimas e máximas: medidas em blisters/minuto produzidos para as blisteradoras e caixas/minuto para as encartonadoras;
- Materiais de formação e cobertura compatíveis (para as blisteradoras);
- Dimensões mínimas e máximas: medida com base na largura dos materiais de formação e cobertura para as blisteradoras e dimensão de cartonagens e folhetos informativos para as encartonadoras.

O objetivo da indicação da marca, modelo e número de série é para facilitar, caso seja necessário, a consulta de manuais, uma vez que a procura dos mesmos é feita através destas características. Assim foi possível a uniformização na procura por informação.

O facto destas características se encontrarem numa tabela de fácil visualização auxilia nos estudos uma vez que todas estas características têm de ser associadas com os requisitos da forma farmacêutica para um novo produto. Assim, deixa de ser preciso a consulta individual de cada manual.

A organização e triagem desta matéria proporciona uma diminuição do tempo de realização dos estudos uma vez que, otimiza a procura da informação e, em simultâneo, facilita a consulta da mesma. Estas ferramentas, para além de auxiliarem os novos produtos, também se encontram acessíveis à Supervisão de Embalagem e ao Departamento de Engenharia e Manutenção caso a consulta seja necessária.

A respetiva tabela não pode ser divulgada uma vez que os dados dos equipamentos são de caráter confidencial.

6.3 Consumos de materiais para os novos produtos

A maior dificuldade que existia num estudo de um novo produto consistia na estimativa do consumo por blister dos materiais de formação e cobertura. Para um lote com uma dimensão definida, é intuitivo estimar as quantidades necessárias de folhetos informativos, cartonagens e tampers, uma vez que a dimensão do lote é definida assim como a percentagem que é atribuída ao desperdício. No que diz respeito aos materiais de formação e cobertura, estes cálculos são mais exigentes uma vez que os materiais são comprados ao peso, sendo necessário estimar o consumo destes por blister (blister esse que pode ainda não existir). É de extrema importância que estes cálculos sejam realizados com a maior exatidão, uma vez que uma diferença de miligramas num blister num estudo, pode representar, à escala industrial, uma diferença de quilos e resultar em elevado desperdício.

Através do estudo destas quantidades, os orçamentos dos materiais são pedidos ao Departamento de Compras, influenciando a possibilidade ou não de um novo produto ser aceite. Caso seja aceite, mas as quantidades não estejam corretas podem representar prejuízo para a Empresa X, como por exemplo o caso que aconteceu do produto PAPA II 500MG KV 50 TABL ST STRIP apresentado no capítulo anterior.

O dado que existia que auxiliava nestes estudos, consistia numa norma que apresentava os valores de consumo por um blister (nomeadamente pela grandeza, área) para os diferentes materiais e cortantes existentes (ANEXO E sendo que determinados dados estão ocultados). A norma, não contemplava um racional, não existindo uma fórmula para se obter os valores, havendo dificuldades em perceber as diferentes parcelas que permitiam chegar ao resultado. (42)

Ao longo dos anos, e devido a vários problemas que foram surgindo nos cálculos dos consumos dos novos produtos, reconheceu-se que existiam valores incorretos resultando em cálculos de quantidades em excesso ou por defeito. Para além disso, como já explicado, um estudo pode implicar um novo cortante (peça da blisteradora que corta as dimensões pretendidas para o blister) ou um novo material que não esteja contemplado na tabela, hipótese cada vez mais recorrentes na Empresa X.

Não se tendo conhecimento da fórmula utilizada para a obtenção destes valores, quando era necessário corrigir ou fazer estimativas novas, a dificuldade era acrescida e pouco exata.

Deste modo, foi necessária a revisão da norma e tudo o que estava implicado na mesma.

Em primeiro lugar, foi determinada a fórmula matemática que permite a obtenção do consumo de um determinado material por um blister (consoante a sua dimensão):

Consumo material/blister = Área do blister * Gramagem Máxima do material * % desperdício

(g para 1 blister) (m^2) (g/m^2) (1)

A área do blister está diretamente relacionada com o tipo de cortante. A gramagem máxima de um material representa a quantidade (em gramas) que um metro quadrado de material possui. O fornecedor tem de enviar os dados relativos à gramagem máxima e mínima de um material, sendo que definiu-se utilizar a gramagem máxima para efetuar os cálculos por excesso e nunca por defeito.

A percentagem de desperdício era uma parcela desconhecida, uma vez que de depende do tipo de cortante e de máquina, sendo definido como todo o material envolvente que rodeia os blisters. Para se entender melhor todas estas parcelas, é necessário sistematizar informação.

Um fator muito importante neste estudo, é a orientação de corte dos blisters, que pode ser na horizontal ou na vertical (em relação ao avanço do material de formação) e dependem do tipo de cortante (Figuras 31-34).

Na vertical:

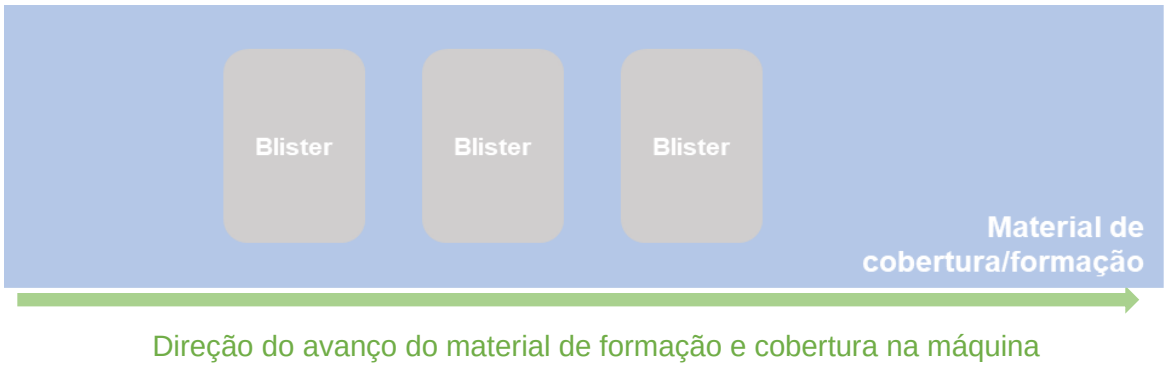


Figura 31 - Corte dos blisters na vertical

Na horizontal:

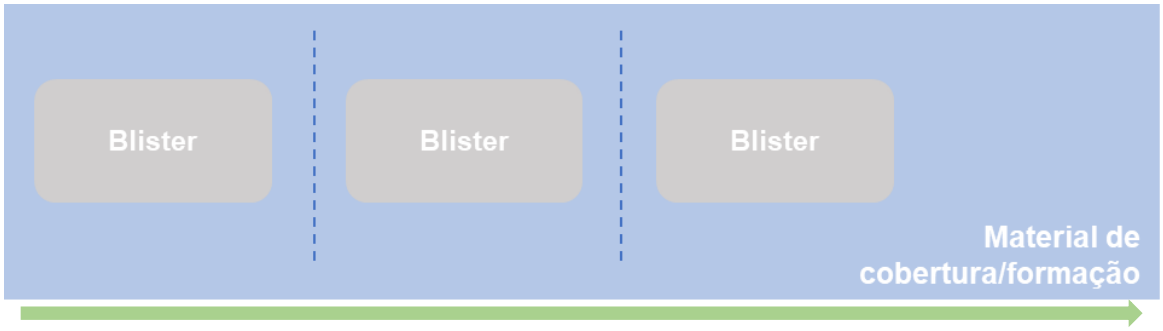


Figura 32 - Corte de um blister na horizontal

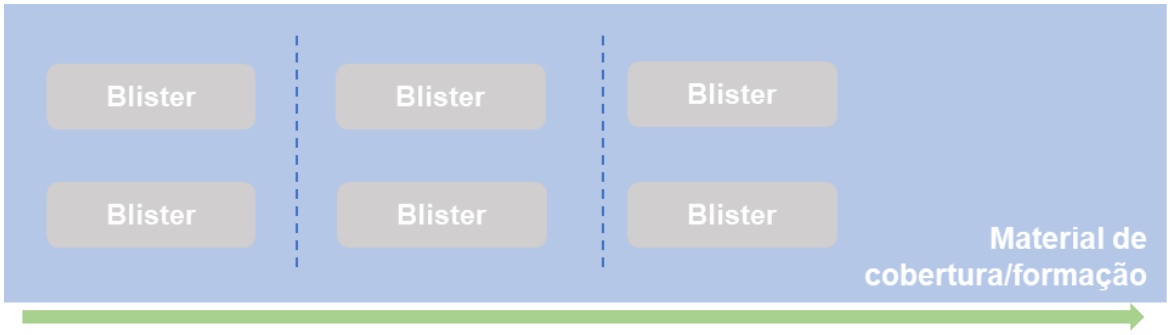


Figura 33 - Corte de dois blisters na horizontal

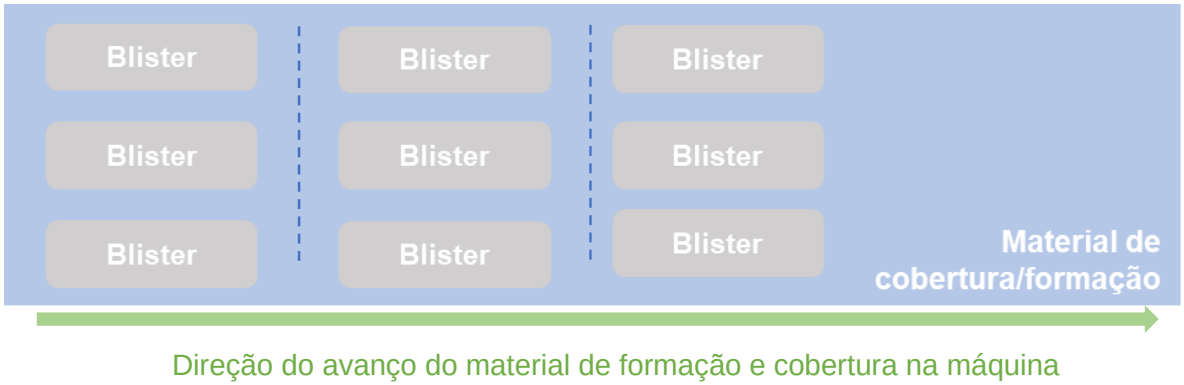


Figura 34 - Corte de três blisters na horizontal

De realçar de quando os blisters são cortados da na horizontal, o cortante pode cortar 1, 2 ou 3 blisters de cada vez. Para um lote, só existe um cortante, que é definido para o tamanho do blister em questão.

Como já mencionado o Departamento da Embalagem da Empresa X possui 5 linhas de embalagem de comprimidos e cápsulas. Uma vez que as máquinas, nomeadamente, as blisteradoras são distintas possuindo restrições, a Tabela 5 resume as possibilidades de cortantes e a respetiva orientação de corte dos blisters.

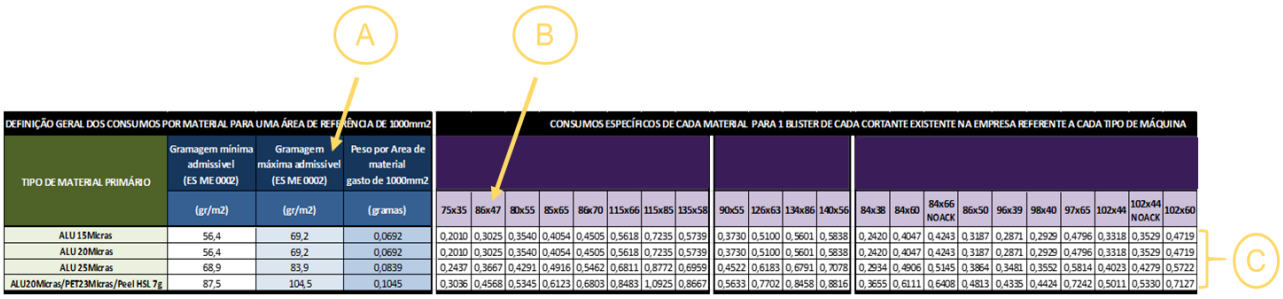
Tabela 5 - Orientação e corte dos blisters nas 5 linhas de embalagem

	Linha 1	Linha 2	Linha 3	Linha 4	Linha 5
Orientação de corte	Vertical	Vertical	Vertical (para o corte de 1 blister); Horizontal (para o corte de 2 blisters)	Vertical (para o corte de 1 blister; Horizontal (para o corte de 2 ou 3 blisters)	Vertical (para o corte de 1 blister); Horizontal (para o corte de 2 ou 3 blisters)
Número de blisters cortados	1	1	1 ou 2	1, 2 ou 3	1, 2 ou 3

É necessário referir que as linhas de embalagem 3, 4 e 5 partilham cortantes e outras peças, uma vez que são da mesma marca, no entanto de modelos diferentes. Como tal, a norma não separa estas linhas, contendo todos os tamanhos de blisters.

Após verificação das características de cada máquina, avaliou-se a norma e os dados nela contidos.

A norma possuía os valores de consumos por blister (letra A), da área dos blisters (letra B) e a gramagem máxima dos materiais (letra C), como se pode observar na Figura 35, que constitui uma parte da norma.



DEFINIÇÃO GERAL DOS CONSUMOS POR MATERIAL PARA UMA ÁREA DE REFERÊNCIA DE 1000mm2				CONSUMOS ESPECÍFICOS DE CADA MATERIAL PARA 1 BLISTER DE CADA CORTANTE EXISTENTE NA EMPRESA REFERENTE A CADA TIPO DE MÁQUINA																							
TIPO DE MATERIAL PRIMÁRIO	Gramagem mínima admissível (ES ME 0002)	Gramagem máxima admissível (ES ME 0002)	Peso por Area de material gasto de 1000mm2	75x35	86x47	80x55	85x65	86x70	115x66	115x85	135x58	90x55	126x63	134x86	140x56	84x38	84x60	84x66 NOACK	86x50	96x39	98x40	97x65	102x44	102x44 NOACK	102x60
	(gr/m2)	(gr/m2)	(gramas)																						
ALU 15Micras	56,4	69,2	0,0692	0,2010	0,3025	0,3540	0,4054	0,4505	0,5618	0,7235	0,5739	0,3730	0,5100	0,5601	0,5838	0,2420	0,4047	0,4243	0,3187	0,2871	0,2929	0,4796	0,3318	0,3529	0,4719
ALU 20Micras	56,4	69,2	0,0692	0,2010	0,3025	0,3540	0,4054	0,4505	0,5618	0,7235	0,5739	0,3730	0,5100	0,5601	0,5838	0,2420	0,4047	0,4243	0,3187	0,2871	0,2929	0,4796	0,3318	0,3529	0,4719
ALU 25Micras	68,9	83,9	0,0839	0,2437	0,3667	0,4291	0,4916	0,5462	0,6811	0,8772	0,6959	0,4522	0,6183	0,6791	0, 7078	0,2934	0,4906	0,5145	0,3864	0,3481	0,3552	0,5814	0,4023	0,4279	0,5722
ALU20Micras/PET23Micras/Peel HSL 7g	87,5	104,5	0,1045	0,3036	0,4568	0,5345	0,6123	0,6803	0,8483	1,0925	0,8667	0,5633	0,7702	0,8458	0,8816	0,3655	0,6111	0,6408	0,4813	0,4335	0,4424	0,7242	0,5011	0,5330	0,7127

Figura 35- Parte da norma de consumo de materiais de embalagem primários (Anexo E)

Assim, foi avaliada qual a percentagem de desperdício associada a cada cortante, assumindo que todos os dados que se encontravam na norma, estavam corretos (através da equação (1), colocando a parcela “% desperdício” em evidência).

Os valores obtidos associados aos desperdícios eram incoerentes, não se encontrando um racional para cada desperdício associado, para além do aparecimento de erros. Como tal, decidiu-se verificar todos os dados que se encontravam na norma e calcular o consumo por blister de raiz. O objetivo era conseguir obter valores através da fórmula definida inicialmente e comparar com os que já existiam.

Confirmar todos os dados que se encontram na norma implicou:

- Verificação das gramagens máximas dos materiais;
- Verificação da largura dos materiais e das respetivas normas existentes;
- Validação do desperdício associado a cada cortante e como tal, revisão de documentação associada.

6.3.1 Verificação das gramagens máximas dos materiais

As gramagens máximas e mínimas dos materiais encontravam-se na norma (Figura 36).

Para a validação destes dados, foi necessário aceder às pastas de rede, nomeadamente dos diferentes fornecedores de materiais de formação e cobertura e procurar para cada material a respetiva TDS (*Technical Data Sheet).* No Anexo F está um exemplo de uma TDS.

TIPO DE MATERIAL PRIMÁRIO	Gramagem mínima admissível (ES ME 0002) (gr/m2)	Gramagem máxima admissível (ES ME 0002) (gr/m2)
ALU 15Micras	56,4	69,2
ALU 20Micras	56,4	69,2
ALU 25Micras	68,9	83,9
ALU20Micras/PET23Micras/Peel HSL 7g	87,5	104,5
PVC 200micras	239,4	304,6
PVC 250micras	299,2	380,8
PVC 250micras BRANCO	303,6	386,4
PVC 250micras VERDE	303,6	386,4
PVC 300micras	367,2	448,8
PVC/ACLAR 191/76	385,5	452,5
PVC/ACLAR 191/76 VERDE	385,5	452,5
PVC/ACLAR 254/23	371,5	417,3
PVC/ACLAR 254/51	424,7	482,3
PVC/ACLAR 254/51 BRANCO	424,7	482,3
PVC/ACLAR/PVC 127/102/127	494	616,1
PVC/PE/PVDC 200/25/90	366	403
PVC/PE/PVDC 250/25/60	410,8	463,2
PVC/PE/PVDC 250/25/60 BRANCO	410,8	463,2
PVC/PE/PVDC 250/25/90	434,3	489,7
PVC/PE/PVDC 250/25/90 BRANCO	439	495
PVC/PE/PVDC 250/30/90	434,3	489,7
PVC/PVDC 200/40	297,4	328,7
PVC/PVDC 200/40 BRANCO	301,2	332,9
PVC/PVDC 200/60	316,4	349,7
PVC/PVDC 250/40	362	400,1
PVC/PVDC 250/40 BRANCO	366,7	405,3
PVC/PVDC 250/40 AMBAR	366,7	405,3
PVC/PVDC 250/60	381	421,1
PVC/PVDC 250/60 BRANCO	385,7	426,3
PVC/PVDC 250/90	390	440
OPA 25/45/60	213,6	261
OPA 25/45/100	260,4	318,2
OPA 25/50/60	225,8	276

Figura 36 – Gramagens máximas e mínimas dos materiais (Anexo E)

Com base nos diferentes materiais que constituem o material de formação ou cobertura é necessário calcular a gramagem máxima. As TDS diferem umas das outras, no entanto o cálculo é semelhante.

$$\text{Gramagem máxima} = \sum \text{Gramagem de cada material} * \text{margem associada} \quad (2)$$

6.3.2 Verificação da largura dos materiais e das respetivas normas

A norma contemplava também a largura *standard* dos materiais de formação e cobertura para cada tamanho de blister. As diferentes larguras eram definidas em normas distintas para cada máquina (Figura 37).

Largura do Alumínio especificada(mm):	83	93	93	93	93	123	123	143	98	134	142	148
Largura do PVC/OPA especificada(mm):	85	95	95	95	95	125	125	145	104	140	148	154
Nº blisters na largura dos Materiais	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1

Figura 37 - larguras dos materiais que se encontram definidos (Anexo E)

As normas existentes foram revistas e verificou-se que estas também não se encontravam atualizadas. Os casos que foram observados consistiam em:

- Utilização de materiais com larguras diferentes ao estabelecido na norma. Isto refere-se a produtos excecionais que devido à forma farmacêutica, a embalagem primária do produto é mais estável com materiais mais largos;
- A norma possuía valores de larguras que não eram praticados. Possivelmente para produtos antigos que já não são produzidos. Foram confirmadas as listas técnicas dos produtos e as larguras dos materiais utilizados caso a caso;
- Materiais com larguras novas que não se encontravam descritos nas normas.

Para todas estas situações, foi validada a informação com a responsável do Departamento de Embalagem, caso a caso, e alteradas ou acrescentados larguras nas respetivas normas.

Existia também produtos que foram implementados após a elaboração das normas e que não utilizavam os materiais com larguras definidas nas normas, no entanto, a sua embalagem era possível. Como tal, as listas técnicas destes produtos foram alteradas segundo as normas. A listas técnicas de um produto acabado é a lista especifica de materiais e quantidades necessárias para a produção de um lote de um determinado produto com uma dimensão definida.

Para além disso, estudou-se os diferentes materiais e as compatibilidades das máquinas com o objetivo de se uniformizar SKU de materiais de formação e cobertura. Em causa está a diminuição de SKU em armazém, e a compra em maiores quantidades de por exemplo um material em vez de dois. Consequentemente isto origina a diminuição dos custos destas matérias primas.

Um produto específico foi analisado (produto Alfa) que segundo a norma e o seu cortante, o material de formação (PVC branco) utilizado tem largura de 137 mm, no entanto, apenas este produto é embalado com este material (com esta largura especificamente). Isto leva à compra deste material em específico para este produto e uma determinada localização em armazém. Verificou-se ainda, que existiam outros produtos que utilizavam o mesmo material, mas com uma largura maior, nomeadamente 146mm. Com o objetivo de se eliminar uma referência de material, quando o produto Alfa foi embalado, testou-se um rolo de PVC branco com 146mm de largura. O comportamento em linha demonstrou resultados favoráveis, não existindo qualquer problema de se alterar a referência.

Uma vez que esta referência implica um maior desperdício pois a largura do material é maior, foi avaliado se utilizando este seria mais vantajoso.

Para isso envolveu-se as seguintes equipas que auxiliaram neste estudo:

- Departamento das Compras: disponibilizou os preços destes dois materiais, verificando-se que ambos tinham o mesmo custo e que um dos fornecedores disponíveis não aumentava o preço do mesmo para encomendas pequenas (que é o caso);
- Departamento de Controlo e Gestão: auxiliou na análise do custo de uma referência a mais no armazém da Empresa X. Essencialmente as necessidades associadas a mais uma referência são:
    - Entrada de um material extra no armazém, exigindo mais pessoal disponível;
    - Uma amostragem extra ao produto;
    - Um lugar específico e segregado para esta referência.

Na Empresa X, ainda não há forma se quantificar estes custos, não se conseguindo perceber se alterar esta referência levaria a um ganho. No entanto, esta situação encontra-se sinalizada na Empresa X, sendo que estudos posteriores referentes a este tema vão ter em conta esta situação.

6.3.3 Validação do desperdício

Encontrar uma percentagem de desperdício por blister é essencial para determinar o consumo de material por blister (Figura 38).

Figura 38 - Rolo de desperdício de materiais de embalagem primária

Consoante a orientação dos blisters, estes podem ter mais ou menos desperdício associado. Existem dois tipos de desperdício:

- Desperdício associado à largura do material (representado pela letra A na figura abaixo) sendo o material remanescente até às extremidades do material de cobertura ou formação (Figura 39);

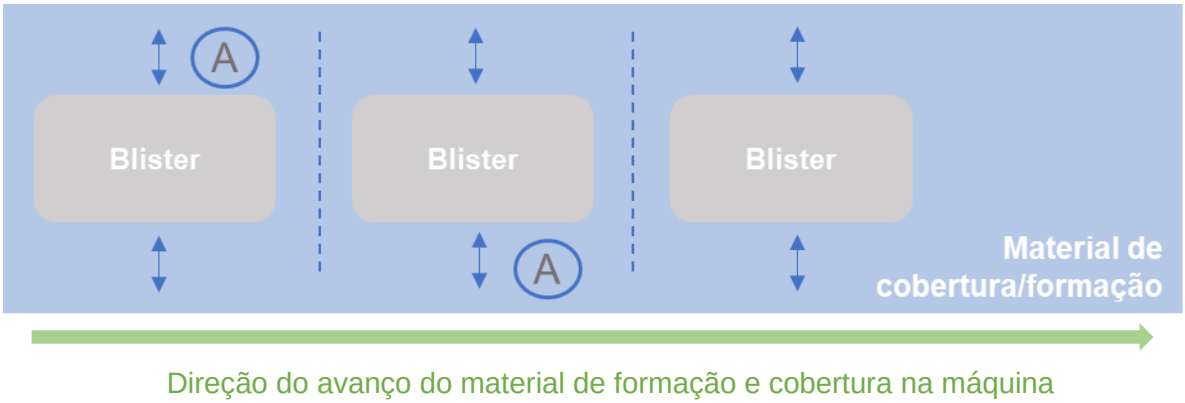


Figura 39 - Desperdício associado à largura dos materiais

- Desperdício associado ao avanço do material na respetiva máquina (apresentado na figura abaixo pela letra B), sendo que nem todas as máquinas possuem este desperdício (Figura 40 e 41).

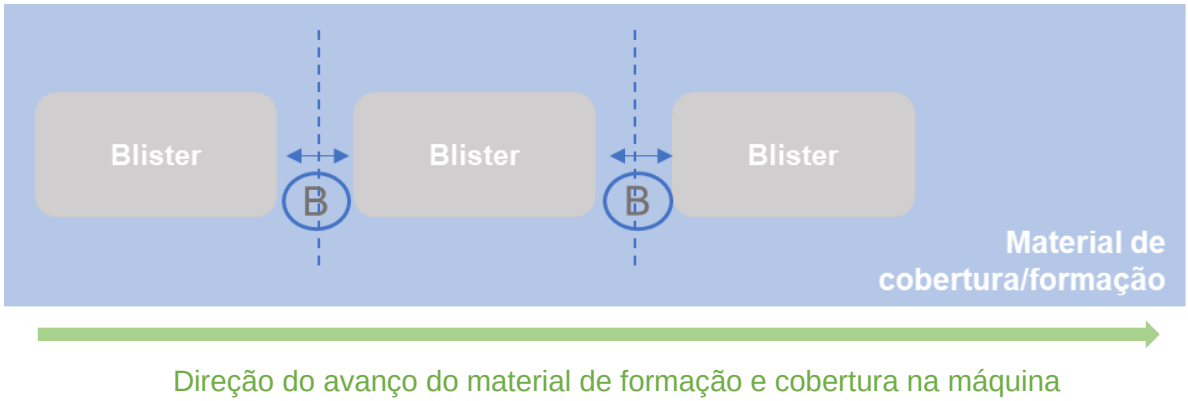


Figura 40 - Avanço do material na máquina em blisters cortados na horizontal

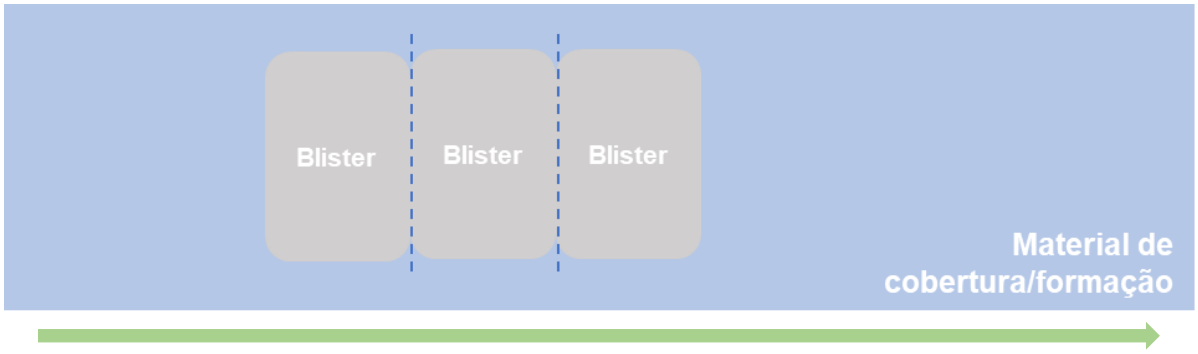


Figura 41 - Material sem avanço na máquina em blisters cortados na vertical

O cálculo do desperdício A é o mais intuitivo de calcular:

- Para <u>um</u> blister que é cortado na <u>vertical</u> (Figura 42):

Desperdício A= (Largura do material*largura blister) – (área do blister)	(3)
(m^2) (m^2) (m^2)	

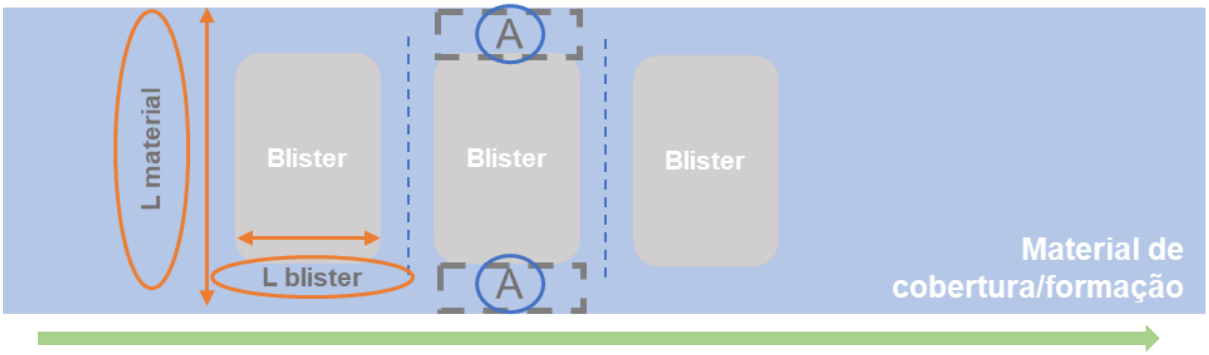


Figura 42 - Desperdício associado à largura dos materiais para o corte de um blister na vertical

- Para <u>um</u> blister que é cortado na <u>horizontal</u> (Figura 43):

Desperdício A= (Largura do material*comprimento blister) – (área do blister) (4) (m^2) (m^2) (m^2)

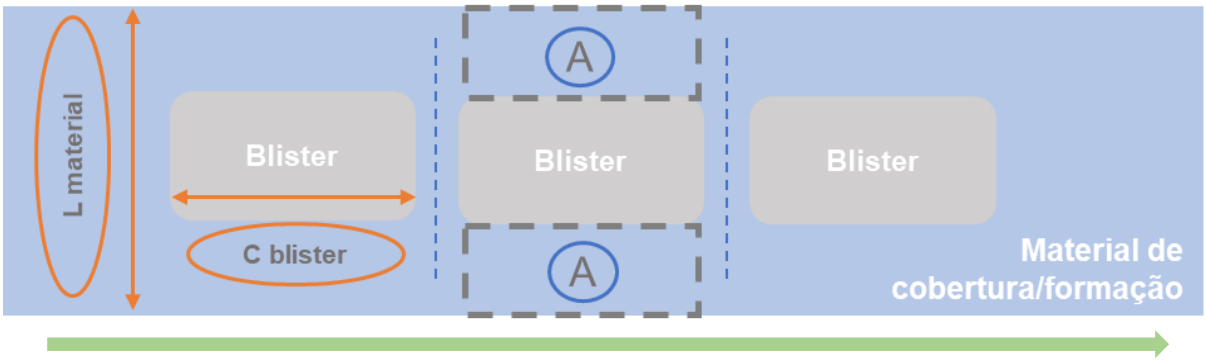


Figura 43 - Desperdício associado à largura dos materiais para o corte de um blister na horizontal

- Para <u>dois ou três</u> blisters cortados na <u>horizontal</u> (Figura 44):

Desperdício A= (Largura do material*comprimento blister) – ∑(área dos blisters) (5) (m^2) (m^2) (m^2)

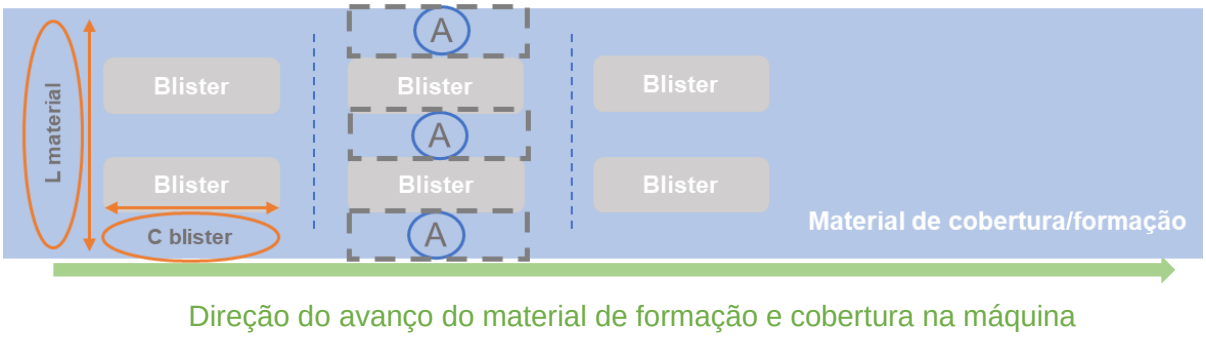


Figura 44 - Desperdício associado à largura dos materiais para o corte de dois ou mais blisters na horizontal

Uma vez que todos estes dados se encontram disponíveis e de fácil acesso, o cálculo do desperdício A dos diferentes cortantes foi efetuado com sucesso.

No que diz respeito ao desperdício B, este não está presente em todas as linhas. Como observado na Tabela 6, apenas existe nas linhas 3, 4 e 5, que como já referido, são da mesma marca e partilham peças, nomeadamente os cortantes.

Tabela 6 - Tipos de desperdício nas 5 linhas de embalagem

	Linha 1	Linha 2	Linha 3	Linha 4	Linha 5
Desperdício A	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Desperdício B	Não	Não	Sim	Sim	Sim

Este desperdício é estimado com base no desenho que os fornecedores de formatos da blisteradora enviam à Empresa X, onde possuem um valor de avanço estimado (representado pela letra B na Figura 45). Por sua vez, o desperdício B, é calculado através da seguinte fórmula:

$$\text{Desperdício B} = \text{Avanço} * \text{Largura do material} \quad (6)$$

$$(m^2) \qquad (m) \qquad (m)$$

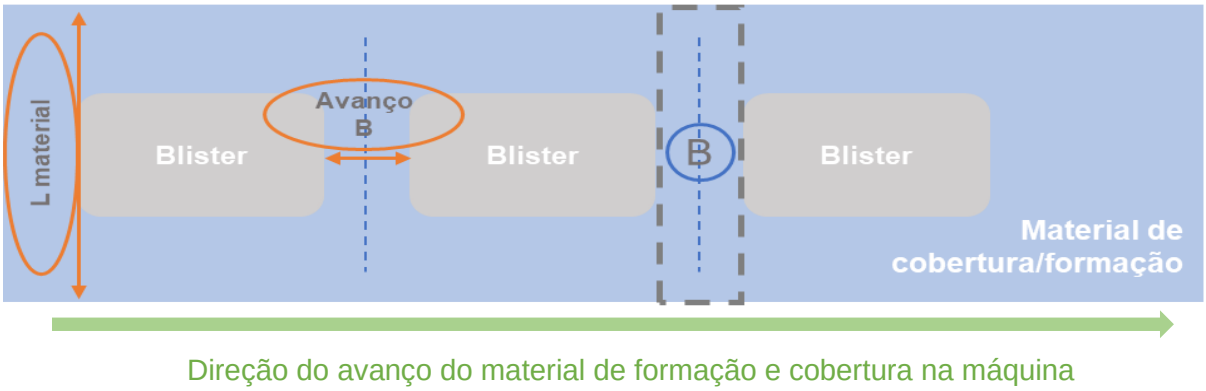


Figura 45 - Desperdício B resultante do avanço do material

No entanto, como alguns cortantes já são antigos e a informação relativa ao avanço encontra-se desatualizada, foi necessário validar o desperdício B, nomeadamente o avanço, para as 3 blisteradoras e para todos os cortantes que estas utilizam.

Para cada tamanho de blister foram retiradas cinco amostras, de todas as máquinas que utilizam um determinado cortante e compilados numa tabela a fim de se aferir o avanço médio (Tabela 7 e Figuras 46- 48).

Tabela 7 - Amostragem do avanço de cada cortante

Blisters que corta	Cortante	Linha	Avanço observado (mm)- amostras					Avanço médio- C
			1	2	3	4	5	
3	84*38	4	2	2	2	2	2	2mm
2	84*60	3	2	2	2	2	2	2mm
		4	2	2	2	2	2	
3	86*50	4	2	2	2	2	2	2mm
3	98*40	4	2	2	2	2	2	2mm
2	97*65	3	2	2	2	2	2	2mm
		4	2	2	2	2	2	
3	102*44	4	2	2	2	2	2	2mm
		5	2	2	2	2	2	
2	104*65	4	2	2	2	2	2	2mm
		5	2	2	2	2	2	
2	116*64	3	2	2				2mm
1	120*50	3	6	6	6	6	6	6mm
		4	6	6	6	6	6	
		5	6	6	6	6	6	
1	132*68	3	8	8	8	8	8	8mm

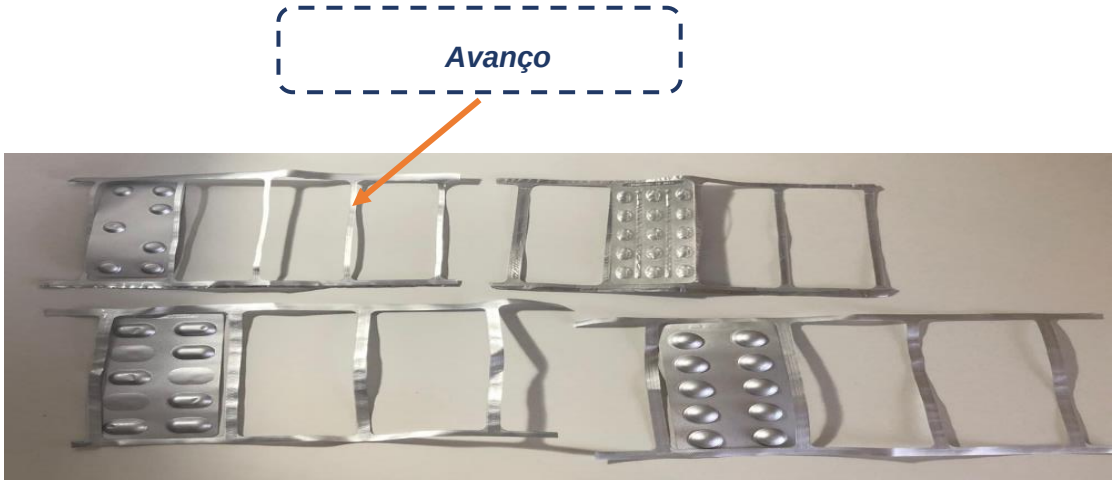


Figura 46 - Amostras de desperdício do corte de um blister de cada vez na vertical

Figura 47 - Amostras de desperdício do corte de dois blisters de cada vez na horizontal

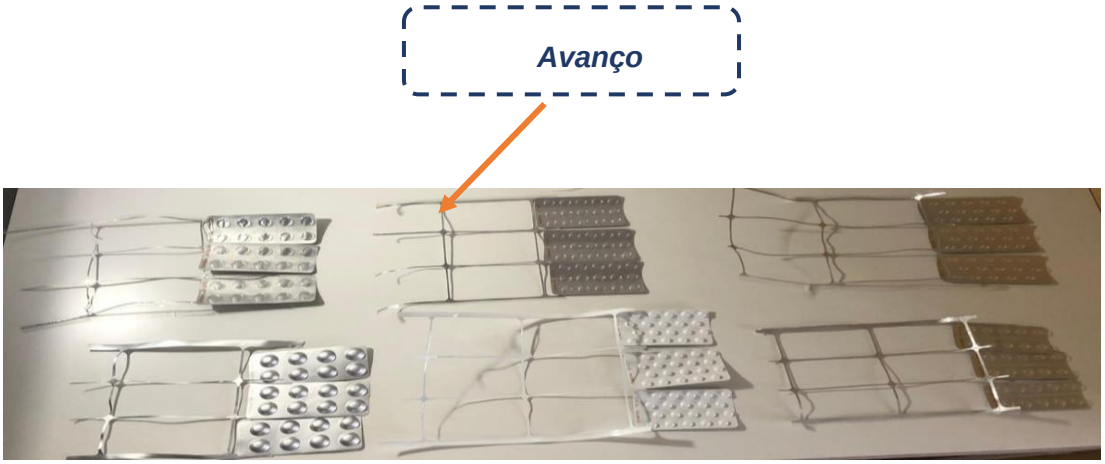


Figura 48 - Amostras de desperdício do corte de três blisters de cada vez na horizontal

De realçar que para o cortante 116*64 apenas foram retiradas 2 amostras uma vez que este cortante é novo, tendo sido encomendado para um produto introduzido este ano. Este produto apenas foi embalado duas vezes e, como tal, não existem mais amostras que permitam confirmar o avanço.

Os valores do desperdício médio foram confirmados com os dados dos fornecedores contidos nos desenhos dos formatos existentes. Estes desenhos não podem ser divulgados, uma vez que, os cortantes são específicos da Empresa X, fazendo parte da estratégia de negócio da mesma. No entanto, um exemplo pode ser observado (Figura 49). Neste as dimensões e os dados do mesmo foram retiradas.

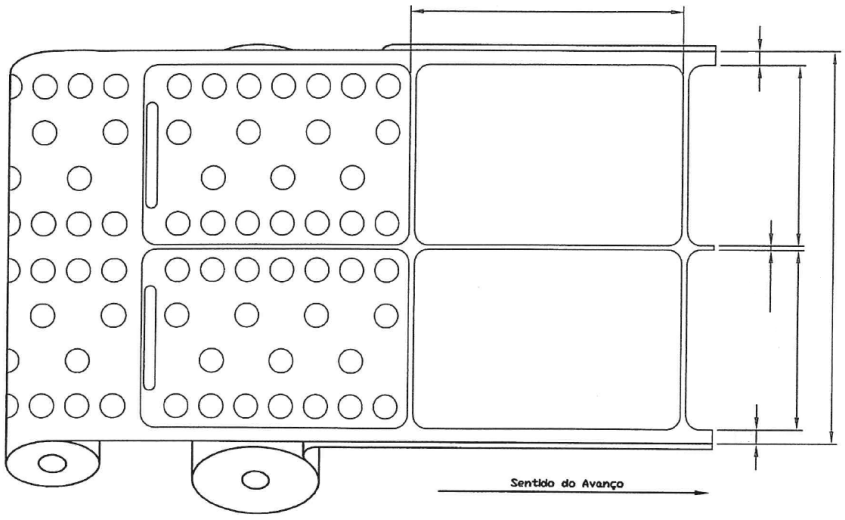


Figura 49 - Desenho de blisters (realizado pelo fornecedor do formato)

Através da verificação de toda a informação contida na norma, assim como a obtenção de um desperdício médio, foi possível calcular o consumo médio por blisters para todos os cortantes, de todas as máquinas utilizadas na Empresa X.

Após a correlação dos dados obtidos dos consumos médios por blister com os dados existentes na norma, encontraram-se discrepâncias. O caso que mereceu mais interesse foi o de um cortante específico no qual as quantidades de consumo de ambos os materiais (formação e cobertura) estavam por defeito em aproximadamente 50%. Assim foi possível aferir a razão do porquê de que todos os produtos que usam este cortante, necessitavam sempre de material adicional para terminar os lotes. De realçar que as lista técnicas dos produtos são feitas através desta norma. Outros casos foram encontrados, levando sempre à alteração das respetivas lista técnicas.

Para além disso, foi possível encontrar um racional e aferir desperdícios médios. Assim, caso um novo material seja implementado, apenas é necessário aferir a gramagem máxima do mesmo através da TDS enviada pelo fornecedor e alterar o valor na fórmula da folha de cálculo que foi criada. Este documento permite edição, caso seja necessário adicionar materiais ou cortantes, encontrando-se totalmente automatizado.

Caso exista a necessidade de criar um novo formato de blister e investir num novo cortante, tendo-se conhecimento da máquina e de que tipo de desperdício está associado à mesma, é possível aferir o desperdício A e o B.

Na validação do desperdício B, que apenas existe nas linhas 3, 4 e 5, verificou-se um padrão no avanço que permite calcular o desperdício, consoante o número de blisters que o cortante corte de cada vez (Tabela 8).

Tabela 8 - Tendência do avanço médio observado

	Corta 1	Corta 2	Corta 3
Avanço (mm)	6-8	2	2

Assim, caso um cortante novo possua este desperdício é possível estimar um avanço e fazer estimativas para o cálculo dos consumos. Isto é de extrema importância, uma vez que quando é necessário calcular os materiais para um novo cortante, isto tem de ser calculado antes de se investir no cortante e, como tal, o fornecedor ainda não disponibiliza os desenhos dos formatos com os respetivos dados nem existem amostras físicas que permitam aferir acerca do mesmo. Estes cálculos, como já mencionado, são peso da decisão de se investir num novo cortante e, consequentemente, se um novo produto é implementado.

Todo este processo e cálculos foram validados pela responsável do Departamento de Embalagem, e consequentemente automatizado. Assim foi possível otimizar significativamente os estudos de novos produtos no que diz respeito aos consumos, permitindo também a correção de erros passados nas listas técnicas.

6.4 Otimização dos cálculos pós-embalagem de um produto

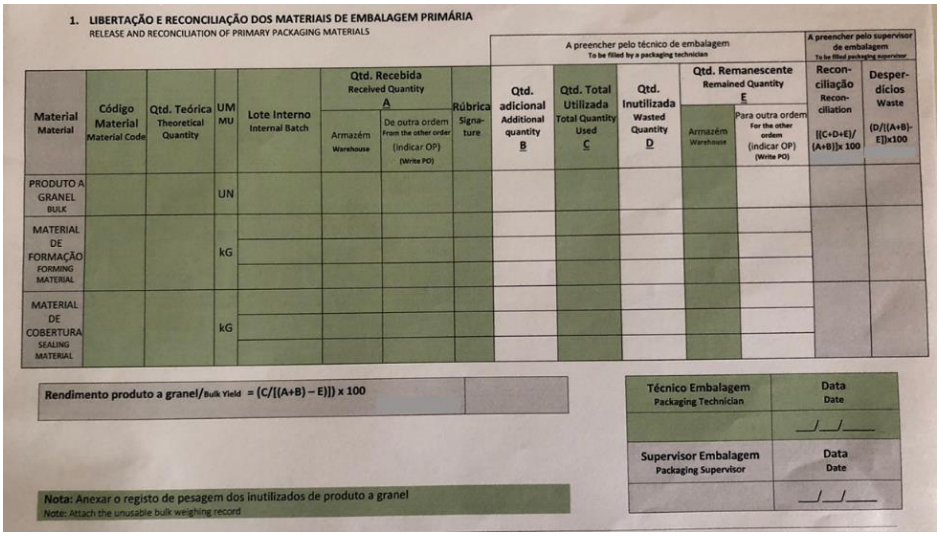
Por fim, para validar os cálculos dos consumos de materiais dos novos produtos, e atendendo às GMPs, após a embalagem de um lote, é necessário ser realizada a revisão documental associada a esse lote. Essa revisão é realizada pela Supervisão de Embalagem, que antes de enviar um BRP (*Batch Release Process*) para o Departamento da Garantia da Qualidade, garante, entre outras coisas, os cálculos associados aos consumos de um lote. Esses cálculos são feitos na Instrução de Embalagem, que permite o seu preenchimento. [43]

Com o objetivo de auxiliar os cálculos e uniformizar o modo de como são efetuados pela Supervisão, foi otimizado o documento que auxilia com os cálculos.

Na Instrução de Embalagem da linha de blisteragem (linha primária) os cálculos são feitos para o *bulk* (em comprimidos ou cápsulas), para os materiais de formação e de cobertura (em quilogramas). Para a Instrução de Embalagem Secundária, os materiais que são analisados são os folhetos informativos, as cartonagens e os *tampers* (tudo em unidades). Para cada um deles é calculado a Reconciliação e o Desperdício. Para o *bulk* é adicionalmente calculado o rendimento. [43]

O objetivo de ser calculada a reconciliação de um material é garantir que a quantidade que entrou para o lote, foi utilizada, inutilizada ou devolvida, não se tendo extraviado, devendo esta ser sempre 100%. O desperdício é calculado para permitir estimar uma média de desperdício por material e lote, permite também a identificação direta de problemas caso este valor seja elevado.

Sendo o produto a granel, isto é, o *bulk,* o material principal da embalagem de um lote, para este é adicionalmente calculado o rendimento. Este rendimento é o que caracteriza o rendimento da embalagem do lote.



1. LIBERTAÇÃO E RECONCILIAÇÃO DOS MATERIAIS DE EMBALAGEM PRIMÁRIA
RELEASE AND RECONCILIATION OF PRIMARY PACKAGING MATERIALS

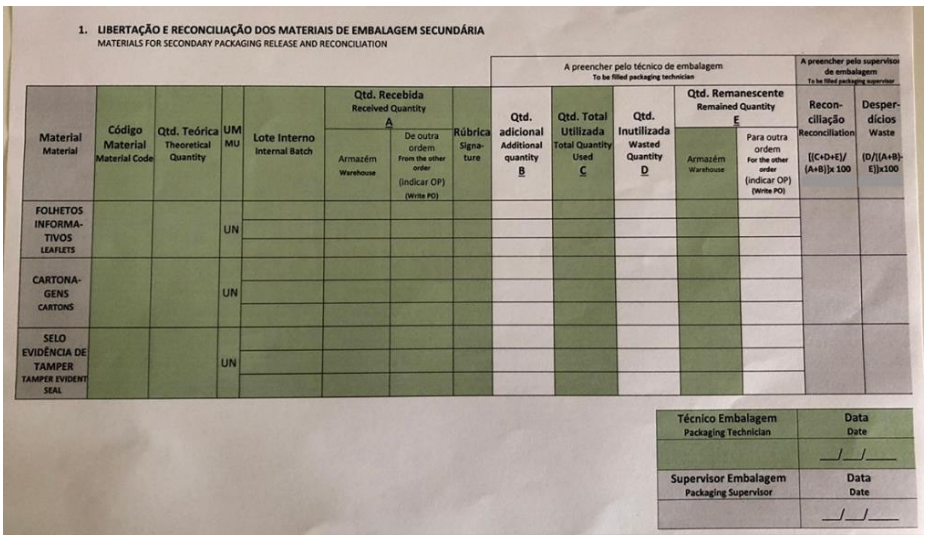
Material	Código Material	Qtd. Teórica	UM	Lote Interno	Qtd. Recebida A		Rúbrica	Qtd. adicional B	Qtd. Total Utilizada C	Qtd. Inutilizada D	Qtd. Remanescente E		Reconciliação	Desperdícios
					Armazém	De outra ordem (indicar OP)					Armazém	Para outra ordem (indicar OP)		
PRODUTO A GRANEL			UN											
MATERIAL DE FORMAÇÃO			kG											
MATERIAL DE COBERTURA			kG											

Rendimento produto a granel = (C/[(A+B) – E]) x 100

Técnico Embalagem	Data
	__/__/____
Supervisor Embalagem	Data
	__/__/____

Nota: Anexar o registo de pesagem dos inutilizados de produto a granel

Figura 50 - Folha de cálculo da Instrução de Embalagem primária de um lote



1. LIBERTAÇÃO E RECONCILIAÇÃO DOS MATERIAIS DE EMBALAGEM SECUNDÁRIA
MATERIALS FOR SECONDARY PACKAGING RELEASE AND RECONCILIATION

Material	Código Material	Qtd. Teórica	UM	Lote Interno	Qtd. Recebida A		Rúbrica	Qtd. adicional B	Qtd. Total Utilizada C	Qtd. Inutilizada D	Qtd. Remanescente E		Reconciliação	Desperdícios
					Armazém	De outra ordem (indicar OP)					Armazém	Para outra ordem (indicar OP)		
FOLHETOS INFORMATIVOS			UN											
CARTONAGENS			UN											
SELO EVIDÊNCIA DE TAMPER			UN											

Técnico Embalagem	Data
	__/__/____
Supervisor Embalagem	Data
	__/__/____

Figura 51- Folha de cálculo da Instrução de Embalagem secundária de um lote

As Figuras 50 e 51 são as respetivas páginas das instruções de embalagem primária e secundária, onde são indicados os valores dos consumos e gastos de um lote. (43)

As Figuras 52 e 53 mostram parte da folha de cálculo auxiliar e a sua evolução. Mostra o que foi melhorado com base nos problemas que foram identificados ao longo dos meses.

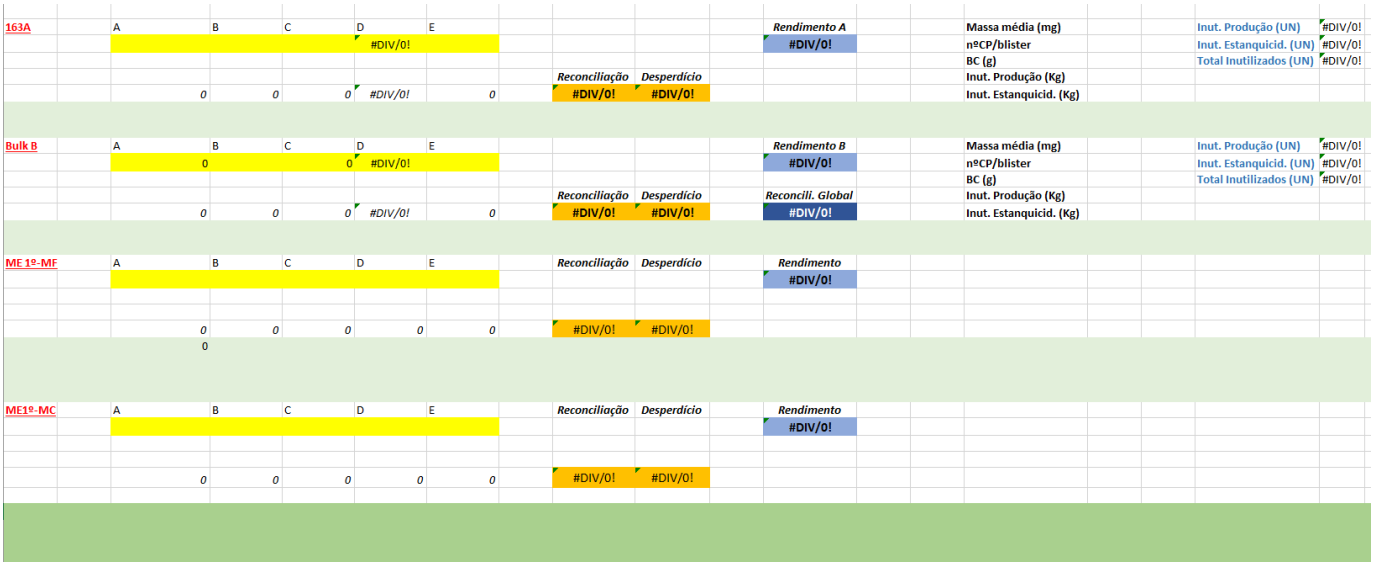


Figura 52 - Documento auxiliar dos cálculos (ANTES)

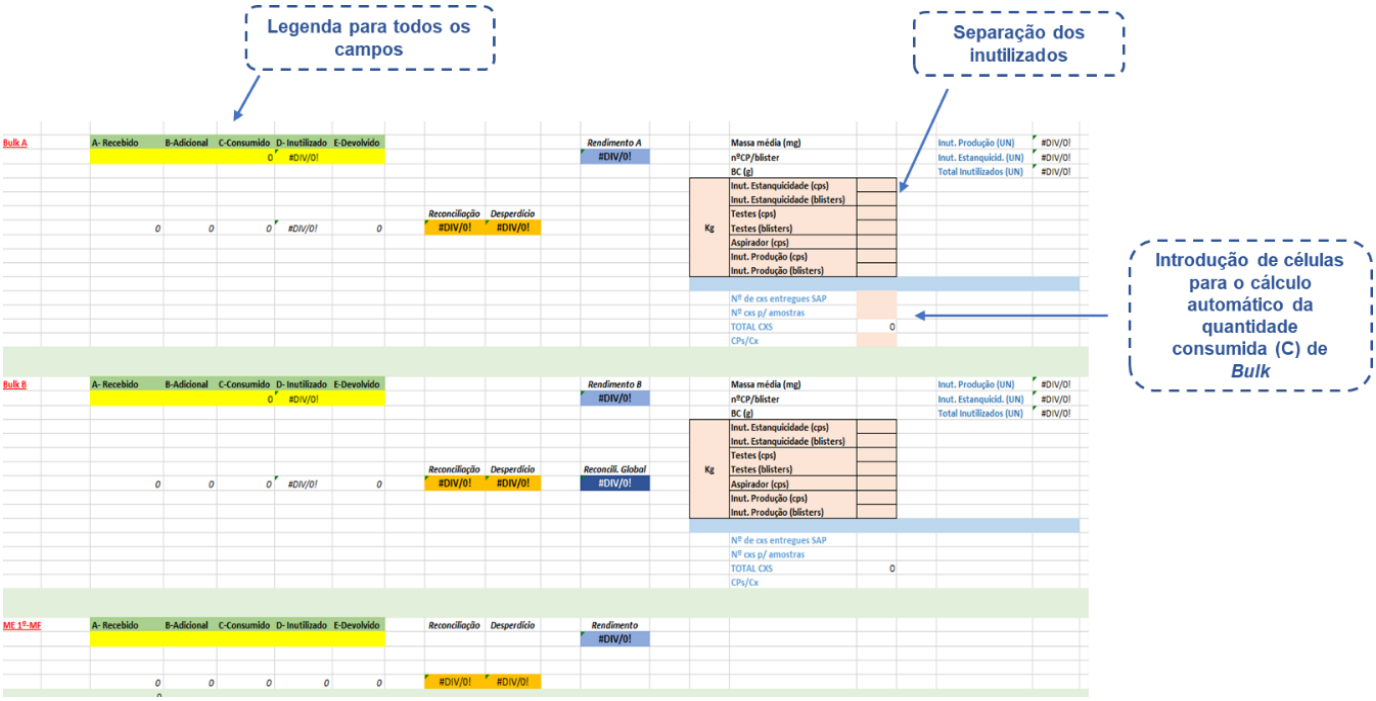


Figura 53 - Documento auxiliar dos cálculos (DEPOIS)

O maior problema e que causava maior entropia entre a supervisão era o cálculo dos comprimidos/cápsulas inutilizados. Assim este cálculo foi discutido e uniformizado.

Um lote origina diferentes tipo de inutilizados (Figura 54):

- Inutilizados de produção: que podem ser blisters ou comprimidos, todos pesados no mesmo saco. Estes têm origem nas afinações e problemas na máquina que originam blisters que não podem ser utilizados;

- Inutilizados resultantes dos testes: existem testes que tem de ser feitos na máquina como os IPC por exemplo, para garantir que o sistema de rejeição da máquina está conforme quando falta um ou mais comprimidos ou cápsulas. Nenhum dos testes podem ser reintegrados no lote, sendo tudo considerado inutilizado. Estes testes por norma são obtidos em blisters.;

- Inutilizados derivados dos testes de estanquicidade (também é um IPC exigido): os blisters utilizados para estes testes são colocados num saco diferenciado e podem ser blisters completos ou comprimidos ou cápsulas. Isto depende se o material de formação é transparente ou não. Caso seja, não é necessário desblisterar os comprimidos ou cápsulas uma vez que é possível verificar a entrada de água (a água da estanquicidade é corada com um corante azul (azul de metileno). Caso o material de formação seja OPA, PVC branco ou verde é necessário desblisterar os blisters pois não é possível ver o seu interior. De notar que por vezes pode ser necessário desblisterar blisters com PVC transparente caso não seja percetível visualizar a água no interior, por exemplo para comprimidos muitos escuros;

- Saco do aspirador: em cada lote é colocado um saco novo no aspirador da sala. Este aspirador é utilizado pelos operadores para aspirar comprimidos do chão e superfícies. No fim do lote este saco é pesado, sendo o seu peso todo contabilizado em comprimidos e cápsulas.

Figura 54 - Exemplo de um saco de inutilizados

Um operador externo à linha que efetua esta pesagem no fim do lote, tem de pesar todos os inutilizados e registar na instrução de embalagem primária e numa folha à parte. A folha permite uma dupla confirmação pela supervisão que faz a correspondência dos dois registos (Figura 55).

CONTABILIZAÇÃO DE BULK INUTILIZADO - LINHA _____

Nº Ordem -

Lote -

Data-

Técnico de Embalagem-

Testes		Peso (Kg)
Testes estanquicidade	comprimidos	
	blisters	
Testes em linha (rejeição e telecâmera) excepto estanquicidade	comprimidos	
	blisters	
Aspirador		
Peso do saco vazio		0.05
Peso do saco cheio		
Inutilizados de produção		
	comprimidos	
	blisters	

Figura 55 - Folha de registo dos pesos dos inutilizados

Assim na folha de cálculo, foi adicionado um campo que identifica os inutilizados exatamente da mesma forma que o operador faz na folha anterior (Figura 55). Assim há a diferenciação dos inutilizados que estão a granel e dos que estão em blisters. Os que estão a granel apenas é necessário dividir pela massa média de um comprimido ou cápsula para obter o número de inutilizados. Para os blisters tem de ser feita a conversão de blisters para comprimidos/capsulas. Assim apenas é necessário verificar os dois registos e preencher todos os campos do documento auxiliar, sendo automaticamente preenchido o campo dos inutilizados.

Outro cálculo que foi otimizado foi a quantidade utilizada de *bulk*. Foram adicionados campos para as caixas embaladas, para as caixas destinadas a amostras, e o número de comprimidos por caixas, permitindo assim automaticamente o cálculo da quantidade utilizada.

Para além disso, outros campos foram preenchidos de modo a tentar igualar o mais possível às instruções de embalagem, nomeadamente o nome das parcelas. Foram também adicionados campos para materiais específicos para cada cliente, como por exemplo etiquetas.

Depois da uniformidade deste documento, foi definido que todos os supervisores de embalagem quando realizam a revisão de um BRP, tem de guardar numa pasta de rede (todos na mesma) o documento referente aos cálculos. O nome deste tem de ser dado segundo uma regra definida, tendo como principal objetivo o rastreamento rápido dos cálculos de um determinado lote posteriormente.

A otimização desta ferramenta permite que os cálculos dos materiais de todos os lotes sejam realizados de uma forma mais *standard* e eficiente. Num novo produto, erros nestes cálculos podem resultar num aumento do preço do produto, e/ou induzir em erro consumos de lotes posteriores. Esta alteração torna possível confirmar facilmente os cálculos e detetar se há desvios de consumos e a razão para mais prontamente se ajustar o processo. Além disso, o rastreamento destes documentos era uma preocupação uma vez que a equipa é grande e nem sempre estão presentes todos os elementos, sendo que a consulta dos mesmos pode ser necessária em qualquer momento.

7. Conclusões

Este projeto teve como principal objetivo otimizar a introdução de um novo produto no Departamento de Embalagem da Empresa X.

Numa fase inicial, avaliou-se a importância dos novos produtos e, consequentemente, realizou-se uma análise qualitativa e quantitativa da evolução de novos produtos desde o ano de 2018. Esta mostrou uma evolução gradual de novas referências de novos produtos, ao longo dos três anos, sendo que este ano foram implementados até ao final do mês de novembro 101 novas referências, representando 17,2 % das referências totais embaladas este ano. Este estudo permitiu clarificar os dados referentes aos novos produtos, que não existiam, e apresenta-se num documento que permite a edição e consequente manutenção dos dados para a Empresa X.

No entanto, para ser possível alcançar o objetivo foi necessário avaliar o estado atual da introdução de um novo produto e analisar os principais problemas.

Verificou-se que a informação necessária aos estudos se encontrava desorganizada e desatualizada. Inicialmente, toda a informação existente, como por exemplo os manuais e descrições de equipamentos, foi triada e de seguida organizada em pastas em rede que permite o acesso e edição (caso seja necessário e a um número restrito de pessoas). Para além disso, uniformizou-se a procura pela informação para facilitar a consulta.

Durante o projeto foi também possível verificar que existia informação que se encontrava incorreta e que induzia a erros no momento de embalagem, resultando em custos adicionais para a Empresa X, quer monetários quer temporais. É de realçar o consumo de materiais por blister. Para se obter dados reais foi necessário validar informação, como a percentagem de desperdício associada a cada blister, assim como fazer a atualização de normas existentes referentes a materiais. Após a validação dos dados foi possível criar uma norma comum racional que permite o cálculo do consumo dos matérias e está preparada para casos em que seja necessário implementar um novo material ou cortante. As fórmulas encontram-se descritas na norma.

A padronização de processos também se apresentava como um problema para a introdução de novos produtos, nomeadamente a realização de testes e ensaios nas linhas de embalagem. Cada linha de embalagem possui um plano de produção específico. Qualquer teste ou ensaio tem de ser rigorosamente planeado. É necessário reduzir ao máximo o tempo que os ensaios requerem e como tal a sua preparação previa é imprescindível. Foi criada uma SOP que permite o rastreio de peças a testar. Para além disso, foi criado um registo de ensaio que permite que a Supervisão de Embalagem acompanhe todos os testes ainda antes de serem realizados.

Outros documentos que já existiam foram otimizados de modo a facilitar o tempo de preenchimento, como por exemplo um documento auxiliar que a supervisão de embalagem utiliza para efetuar os cálculos dos consumos dos lotes pós embalagem dos mesmos.

Sendo o dia-a-dia da Empresa X bastante dinâmico, com este projeto implementaram-se ferramentas que permitem a redução do tempo de execução de diversas tarefas, assim como a verificação e validação de dados existentes.

Concluindo, devido a vários constrangimentos e dependência de outros Departamentos, não foi possível validar completamente as ferramentas criadas e otimizadas ao longo do" ciclo de vida de integração de um novo produto", no entanto, esta validação foi feita em diversas etapas, em diversos produtos (note-se que este processo demora em média 9 a 12 meses). Além disso, a Pandemia de COVID-19 restringiu os contactos e o fluxo de informação, aumentando consequentemente os cuidados e tempo necessários. Sendo a Empresa X a principal abastecedora dos hospitais portugueses e uma vez que produz para exportação, teve um aumento significativo de encomendas e alterações de planos, para poder satisfazer as necessidades do mercado. Apesar de nem todas as metas terem sido atingidas, este tema terá continuidade, sendo que a Empresa X, comigo incluída, continuará a validar e desenvolver mais ferramentas, que permitirão prosseguir com a otimização do processo de introdução de um novo produto no Departamento de Embalagem.

8. Bibliografia

1. Guha, Rahul; Lacy, Andrew; Woodhouse S. Analyzing Competition in the Pharmaceutical Industry. Econ Comm Newsl. 2008.

2. Generic pharmaceuticals and competition. 2015. Available from: https://www.oecd.org/daf/competition/generic-pharmaceuticals-competition.htm. Accessed: 02/09/2020.

3. Report from the Commission to the Council and the European Parliament- Competition Enforcement in the Pharmaceutical Sector. 2019.

4. INFARMED, Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I. Medicamentos Genéricos- A máxima confiança. 2015.

5. Desogus C. Competition and Innovation in the EU Regulation of Pharmaceuticals: The Case of Parallel Trade. Universiteit Rotterdam; 2010.

6. EMA, European Medicines Agency. Good manufacturing practice. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/compliance/good-manufacturing-practice#regulatory-expectations-and-gmp-certificates-during-covid-19-pandemic-section. Accessed: 15/09/2020.

7. EMA, European Medicines Agency. Medicinal product. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/glossary/medicinal-product. Accessed: 15/09/2020

8. Pharmapproach. Understanding Pharmaceutical Dosage Forms. 2020. Available from: https://www.pharmapproach.com/understanding-pharmaceutical-dosage-forms/. Accessed: 17/09/2020

9. Ivanovska, Verica; Van Dijk L. Pediatric Drug Formulations: A Review of Challenges and Progress. 2014.

10. Jones & Bartlett Learning. Dosage Forms, Routes of Administration, and Dispending Medications.

11. The International Pharmacopoeia- Ninth Edition. 2019. Available from: https://apps.who.int/phint/pdf/b/6.2.1.8.Topical-semi-solid-dosage-forms.pdf. Accessed: 17/09/2020

12. Imdip. Solid Dosage Form | Definition,Types, Excipient. 2019. Available from: https://www.imdip.com/2019/12/solid-dosage-form.html. Accessed: 20/09/2020

13. Mishra M. Semisolid dosage forms manufacturing: Tools, critical process parameters, strategies, optimization and recent advances. 2018.

14. Simões ACE. Bases morfológicas e fisiológicas das vias de administração, absorção, metabolização e excreção de fármacos. 2013.

15. Pharmapproach. Advantages and Disadvantages of Liquid Dosage Forms. 2020.

16. Loyd V.Allen, Jr; Howard CA. Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems- Tenth Edition.

17. Marques HC. Aerossoles. Textos de apoio da UC Farmacotecnia Industrial II. 2018.

18. Empresa X. Formação Inicial em GMP ' s Garantia da Qualidade. 2018.

19. European Commission. EudraLex - Volume 4 - Good Manufacturing Practice (GMP) guidelines. In: EudraLex.

20. European Commission. EudraLex - Volume 4- Chapter 5 Production- Good Manufacturing Practice (GMP) guidelines. In.

21. INFARMED, Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I. Medicamentos Manipulados. 2005;

22. Gad SC. Pharmaceutical manufacturing handbook- Production and Processes. 2008.

23. Banker, Gilbert S.; Rhodes CT. Modern Pharmaceutics, Fourth Edition. 2002.

24. World Health Organization. Annex 9- Guidelines on packaging for pharmaceutical products. 2002.

25. Governo Português. Decreto-Lei n.º 92/2005, de 7 de Junho - Guia para o bom fabrico de medicamentos. 2005 (revogado);

26. EMA, European Medicines Agency. Implementation plan for the introduction of the safety features on the packaging of centrally authorised medicinal products for human use. 2017;

27. Apifarma. Sistema Europeu de Verificação de Medicamentos em Portugal Serialização, Codificação e Rastreabilidade. 2018;

28. Gerresheimer. Pharmaceutical Primary Packaging Made of Glass.

29. WHO, World Health Organization. Annex 5- Supplementary guidelines on good manufacturing practices for heating, ventilation and airconditioning systems for non-sterile pharmaceutical dosage forms.

30. Governo Português. Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de Agosto 2006- Rotulagem e folheto informativo.

31. Empresa X. Manual de Acolhimento da Empresa X. 2018.

32. Daniel Simonet. Licensing agreements in the pharmaceutical industry. 2002;

33. Empresa X. SOP: Setup e funcionamento das blisteradoras.

34. Empresa X. Realização do teste ao corte/perfuração dos blisters e/ou unidose.

35. Empresa X. SOP: Procedimentos de serialização.

36. Empresa X. Normalização da arrumação do produto acabado em caixas coletivas.

37. Farmacêuticos O dos. Assuntos Regulamentares. Available from: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/assuntos-regulamentares/. Accessed: 08/10/2020

38. WHO, World Health Organization. Quality assurance of pharmaceuticals. In: Good manufacturing practices and inspection. 2007.

39. Investopedia. Stock Keeping Unit (SKU). 2020. Available from: https://www.investopedia.com/terms/s/stock-keeping-unit-sku.asp Acessed: 12/10/2020.

40. OEE. What is overall equipment effectiveness?. Available from: https://www.oee.com/. Accessed: 16/10/2020

41. Empresa X. SOP: Fluxo de Novos Formatos e Peças no Departamento de Embalagem.

42. Empresa X. Consumos standard para materiais primários de embalagem.

43. Empresa X. Instrução de Embalagem.

9.Anexos

9.1 Anexo A- Base de dados final de Novos Produtos (Compilação Novos Produtos)

NOVOS PRODUTOS 2018			NOVOS PRODUTOS 2019			NOVOS PRODUTOS 2020		
SKU	NOME	Motivo	SKU	NOME	Motivo	SKU	NOME	Motivo
100010	NOVEMBER 500MG 60 CP GR	MM	111745	PAPA UK 225MG 56 CAP	IC	101186	ALFA PT 150 MG 30 CP GR	IC
100011	NOVEMBER 500MG 20 CP GR	MM	100849	PAPA 75MG 14 CAP	IC	101269	ROMEO IV AUROVITAS 50Mg 56 Cpr Rev Pel	IC
100053	NOVEMBER 250MG 20 CP	MM	111811	PAPA FR 50MG 84 CAP	IC	111860	ROMEO IV ARROW 50MG 56 CP REV	IC
100054	NOVEMBER 250MG 60 CP	MM	111817	PAPA FR 25MG 84 CAP	IC	111863	ROMEO IV AUROBINDO BE 50MG 56 CP REV	IC
100055	NOVEMBER 500MG 20 CP	MM	111557	OSCAR II 5 MG 14 CAP UNID	IC	111865	ROMEO IV AUROBINDO IT 50MG 56 CP REV	IC
100056	NOVEMBER 500MG 60 CP	MM	111559	OSCAR II DE 5MG 20	IC	111867	ROMEO IV AUROVITAS ES 50MG 56 CP REV	IC
100960	NOVEMBER 500MG 20 CP GR EXP EN	MM	111560	OSCAR II DE 5MG 50	IC	111655	FOXTROT II DE 80MG 30 CP LP	IC
111491	OSCAR 5MG 28 CP OD	CM / LO	111561	OSCAR II DE 5MG 100 CAP	IC	111656	FOXTROT II DE 80MG 50 CP LP	IC
111492	OSCAR 10MG 28 CP OD	CM / LO	111562	OSCAR II 10 MG 14 CAP UNID	IC	111657	FOXTROT II DE 80MG 100 CP LP	IC
111494	OSCAR 5 MG 28 CP REV	CM / LO	111563	OSCAR II 10MG 30 CAP	IC	111658	FOXTROT II IT 80MG 28 CP LP	IC
111495	OSCAR 10 MG 28 CP REV	CM / LO	111564	OSCAR II DE 10MG 20 HKP	IC	111659	FOXTROT II NL 80MG 30 CP LP	IC
100186	LIMA 20+12,5MG 10CP	MM	111565	OSCAR II DE 10MG 50 HKP	IC	111660	FOXTROT II ES 80MG 28CP LP	IC
100187	LIMA 20+12,5MG 60CP	MM	111566	OSCAR II DE 10MG 100 HKP	IC	111661	FOXTROT II 80MG 30 CP LP	IC
101149	INDIA 1,5 MG 30CP LP EXP	EXP	111567	OSCAR II 20 MG 14 CAP UNID	IC	111662	FOXTROT II 80MG 90 CP LP	IC
100736	ROMEO 6MG 56 CAP	IC	111568	OSCAR II NL 20MG 30 CAP	IC	101097	GOLF II PT 1MG 10 CP REV	IC
101051	ROMEO 6MG 56 CAP	IC	111569	OSCAR II DE 20MG 20 HKP	IC	111682	GOLF II ES 1MG 10 CP REV	IC
101052	ROMEO 6MG 28 CAP	IC	111570	OSCAR II DE 20MG 50 HKP	IC	111684	GOLF II DE 1MG 5 CP REV	IC
101053	ROMEO 4,5MG 56 CAP	IC	111571	OSCAR II DE 20MG 100 HKP	IC	111686	GOLF II DE 2MG 5 CP REV	IC
101054	ROMEO 4,5MG 28 CAP	IC	111573	OSCAR II NL 5MG 30 RET	IC	111875	GOLF II DE 2MG 5 CP REV HOSP	IC
101055	ROMEO 3MG 56 CAP	IC	111576	OSCAR II NL 10MG 30 RET	IC	111682	GOLF II ES 1MG 10 CP REV	IC
101056	ROMEO 3MG 28 CAP	IC	111579	OSCAR II NL 15MG 30 RET	IC	101272	CHARLIE III 8MG 28 CP EXP EN	IC
101057	ROMEO 1,5MG 28 CAP	IC	111582	OSCAR II NL 20MG 30 RET	IC	101105	CHARLIE III 8MG 7 CP	IC
101058	ROMEO PT 6MG 56 CAP	IC	111585	OSCAR II NL 30MG 30 RET	IC	101106	CHARLIE III 8MG 28 CP	IC
101059	ROMEO PT 6MG 28 CAP	IC	111589	OSCAR II NL 40MG 30 RET	IC	101107	CHARLIE III 32MG 56 CP	IC
101060	ROMEO PT 4,5MG 56 CAP	IC	111592	OSCAR II NL 60MG 30 RET	IC	101108	CHARLIE III 16MG 56 CP	IC
101061	ROMEO PT 4,5MG 28 CAP	IC	111595	OSCAR II NL 80MG 30 RET	IC	101259	CHARLIE III PT 16MG 56 CP	IC
101062	ROMEO PT 3MG 56 CAP	IC	111779	OSCAR II DE 10MG 100 RET	IC	101260	CHARLIE III PT 32MG 56 CP	IC
101063	ROMEO PT 3MG 28 CAP	IC	111780	OSCAR II DE 10MG 20 RET	IC	101262	CHARLIE III PT 8MG 28 CP	IC

Figura 56 - Base de dados "Compilação Novos Produtos" 1/3

101064	ROMEO PT 1,5MG 28 CAP	IC	111781	OSCAR II DE 10MG 50 RET	IC	111623	CHARLIE III IT 16MG 28 CP	IC
101018	FOXTROT 100 MG 14 CAP	IC	111782	OSCAR II DE 20MG 100 RET	IC	111624	CHARLIE III IT 32MG 28 CP	IC
101019	FOXTROT 150 MG 1 CAP	IC	111783	OSCAR II DE 20MG 20 RET	IC	111625	CHARLIE III IT 8MG 28 CP	IC
101020	FOXTROT 150 MG 2 CAP	IC	111784	OSCAR II DE 20MG 50 RET	IC	111751	CHARLIE III UK 16MG 28 CP	IC
101021	FOXTROT 200 MG 7 CAP	IC	111785	OSCAR II DE 30MG 100 RET	IC	111752	CHARLIE III UK 2MG 7 CP	IC
101022	FOXTROT 200 MG 14 CAP	IC	111786	OSCAR II DE 40MG 100 RET	IC	111753	CHARLIE III UK 32MG 28 CP	IC
101023	FOXTROT 50 MG 7 CAP	IC	111787	OSCAR II DE 40MG 50 RET	IC	111754	CHARLIE III UK 4MG 28 CP	IC
101029	FOXTROT PT 100MG 14 CAP	IC	111788	OSCAR II DE 5MG 100 RET	IC	111755	CHARLIE III UK 8MG 28 CP	IC
101030	FOXTROT PT 150MG 1 CAP	IC	111789	OSCAR II DE 5MG 20 RET	IC	111947	CHARLIE III FR 16MG 90 CP BUD HOSP	IC
101031	FOXTROT PT 150MG 2 CAP	IC	111790	OSCAR II DE 5MG 50 RET	IC	111949	CHARLIE III FR 4MG 90 CP BUD HOSP	IC
101032	FOXTROT PT 200MG 14 CAP	IC	111791	OSCAR II DE 60MG 100 RET	IC	111950	CHARLIE III FR 8MG 90 CP BUD HOSP	IC
101033	FOXTROT PT 200MG 7 CAP	IC	111792	OSCAR II DE 60MG 50 RET	IC	111861	LIMA III 10MG 7 CP	IC
101034	FOXTROT PT 50MG 7 CAP	IC	111793	OSCAR II DE 80MG 100 RET	IC	111862	LIMA III 10MG 15 CP	IC
101035	FOXTROT PT 50MG 7CAP	IC	111801	OSCAR II DE 15MG 100 RET	IC	112030	LIMA III NL 10MG 7 CP	IC
101036	FOXTROT PT 100MG 14CAP	IC	111802	OSCAR II DE 15MG 20 RET	IC	112032	LIMA III NL 10MG 21 CP	IC
101037	FOXTROT PT 150MG 1CAP	IC	111803	OSCAR II DE 15MG 50 RET	IC	101041	LIMA II PT 5MG 21CP REV	IC
101038	FOXTROT PT 150MG 2CAP	IC	111804	OSCAR II DE 30MG 20 RET	IC	111552	LIMA II ES 5MG 20CP REV	IC
101039	FOXTROT PT 200MG 7CAP	IC	111805	OSCAR II DE 30MG 50 RET	IC	111553	LIMA II IT 5MG 20CP REV	IC
101040	FOXTROT PT 200MG 14CAP	IC	111806	OSCAR II DE 40MG 20 RET	IC	101065	PAPA 50MG 56CAP	IC
111512	FOXTROT IT 100MG 10 CAP	IC	111807	OSCAR II DE 60MG 20 RET	IC	101066	PAPA 75MG 14 CAP	IC
111513	FOXTROT IT 150MG 2 CAP	IC	111808	OSCAR II DE 80MG 20 RET	IC	101067	PAPA 50MG 56CAP	IC
111514	FOXTROT IT 200MG 7 CAP	IC	111809	OSCAR II DE 80MG 50 RET	IC	101068	PAPA 300MG 56CAP	IC
111522	FOXTROT UK 150MG 1 CAP	IC	111549	LIMA II ARROW 5MG 14 CP	IC	101069	PAPA 25MG 56 CAP	IC
111523	FOXTROT UK 200MG 7 CAP	IC	111551	LIMA II 5MG 28 CP	IC	101070	PAPA 25MG 14 CAP	IC
111524	FOXTROT UK 50MG 7 CAP	IC	111554	LIMA II NL 5MG 30CP REV	IC	101072	PAPA 200MG 84 CAP	IC
111525	FOXTROT DE 100MG 10 CAP	IC	111798	LIMA II NL 5MG 90CP REV	IC	101073	PAPA 150MG 56 CAP	IC
111526	FOXTROT DE 100MG 100 CAP	IC	111771	CHARLIE UK 60MG 28TAB BP	IC	101075	PAPA PT 75MG 56 CAP	IC
111527	FOXTROT DE 100MG 20 CAP	IC	111770	CHARLIE UK 15MG 28TAB BP	IC	101076	PAPA PT 75MG 14 CAP	IC
111528	FOXTROT DE 100MG 50 CAP	IC	101185	ALFA PT 100 MG 30 CP GR	IC	101079	PAPA PT 25MG 56 CAP	IC

Figura 57 - Base de dados "Compilação Novos Produtos" 2/3

111529	FOXTROT DE 150MG 1 CAP	IC
111530	FOXTROT DE 150MG 10 CAP	IC
111531	FOXTROT DE 150MG 4 CAP	IC
111532	FOXTROT DE 200MG 100 CAP	IC
111533	FOXTROT DE 200MG 20 CAP	IC
111534	FOXTROT DE 200MG 50 CAP	IC
111535	FOXTROT DE 50MG 100 CAP	IC
111536	FOXTROT DE 50MG 14 CAP	IC
111537	FOXTROT DE 50MG 20 CAP	IC
111538	FOXTROT DE 50MG 28 CAP	IC
111539	FOXTROT DE 50MG 50 CAP	IC
111499	INDIA II 200MG 20 CP REV	CM / LO
111501	ROMEO II 1,25 MG 14 CAP	CM / LO
111502	ROMEO II 1,25 MG 56 CAP	CM / LO
111505	ROMEO II 2,5 MG 56 CAP	CM / LO
111506	ROMEO II 5 MG 56 CAP	CM / LO
101024	TANGO 400MG 20 CP VER	BD
111485	CHARLIE UK 30MG 28 CP	IC
111496	VICTOR 500MG COMPRIME PEL (10)	IC
111498	VICTOR 500MG COMPRIME PEL (112)	IC
111497	VICTOR 500MG COMPRIME PEL (42)	IC
111546	ECHO 10MG 28 CP	IC
111543	DELTA 5MG 56 CP REV	CM / LO
111545	DELTA 10MG 56 CP REV	CM / LO
111776	NOVEMBER II 200MG 60 CP REV	CM / LO
111777	NOVEMBER III 500MG 20 CP	CM / LO
100996	BRAVO 300 MG 30 CP LM	BD

111866	ALFA ES 100 MG 30 CP GR	IC
111677	ZULU 2,5MG 6 CP OD	IC
111678	ZULU 2,5MG 12 CP OD	IC
111680	ZULU 2,5MG 6CP PELLICULE	IC
111681	ZULU 2,5MG 12CP PELLICULE	IC
111556	MIKE 4MG GRANULES 28 SACHET	IC
101093	LIMA PT 20+12,5MG 56 CP	IC
111665	LIMA DE 10+12,5MG 100CP	IC
111666	LIMA DE 20+12,5MG 30 CP	IC
111667	LIMA DE 20+12,5MG 50 CP	IC
111668	LIMA DE 20+12,5MG 100CP	IC
111854	KILO 100MG 20 CP	IC
100947	ALFA II 1MG 20 CP	BD
100990	VICTOR II 15+250MG 60CAP	BD
101197	VITOR III 500MG 20 CAP	BD
101198	VICTOR III 500MG 60 CAP	BD
101162	NOVEMBER LBF 500MG 60 CP GR	BD
101171	MIKE II 10MG 60 CP	BD
101182	DELTA II 100MG 30 CAP LP	BD
111819	INDIA 2,5MG 30	IC
111820	INDIA 2,5MG 50	IC
111821	INDIA 2,5MG 100	IC
101202	CHARLIE II 5+12,5MG 56 CP REV	BD
111608	ROMEO FR 1,5MG 28 CAP UNI	IC
111609	ROMEO FR 3MG 28 CAP UNI	IC
111610	ROMEO FR 4,5MG 28 CAP UNI	IC
111611	ROMEO FR 6MG 28 CAP UNI	IC
111612	ROMEO IT 1,5MG 56 CAP	IC
111614	ROMEO IT 6MG 56 CAP	IC
111890	ROMEO IT 4,5MG 56 CAP	IC
111856	ROMEO III 0,25MG 21 CP	IC
111859	ROMEO III 2MG 21 CP	IC
101247	GOLF 100MG 60CAP EXP	EXP
111891	PAPA II 500MG KV 50 TABL ST STRIP	IC
111966	VITOR IV 900MG 60 CP REV	CM / LO

101081	PAPA PT 225MG 56 CAP	IC
101083	PAPA PT 150MG 56 CAP	IC
101084	PAPA PT 100MG 84 CAP	IC
111872	PAPA IT 25MG 14 CAP	IC
111893	PAPA IT 300MG 56CAP	IC
101065	PAPA 75MG 56 CAP	IC
111982	PAPA 75MG 98CAP	IC
111747	PAPA UK 25MG 56CAP	IC
111975	PAPA 25MG 98CAP	IC
101248	GOLF 300MG 60CAP EXP	EXP
101264	OSCAR 15MG 28 CP OD	BD
101265	OSCAR 20MG 28 CP OD	BD
111999	OSCAR PL 10 MG 98CP REV	IC
111998	OSCAR PL 10 MG 28CP REV	IC
111996	OSCAR PL 5 MG 28CP REV	IC
111997	OSCAR PL 5 MG 98CP REV	IC
101267	PAPA III 8+2,5MG CP GN 30CP	BD
101275	CHARLIE IV 30 MG 28 CP REV	BD
101277	CHARLIE IV 60 MG 28 CP REV	BD
111515	FOXTROT NL 150MG 1 CAP	IC
111850	FOXTROT NL 50MG 7 CAP	IC
111851	FOXTROT NL 200MG 10 CAP	IC
111920	FOXTROT CZ 100MG 28 CAP	IC
111921	FOXTROT CZ 150MG 1CAP	IC
112041	FOXTROT 150MG 1 CAP	IC
112043	FOXTROT 50MG 14CAP	IC
112044	FOXTROT 50MG 7CAP	IC
111613	ROMEO IT 3MG 56 CAP	IC
111669	LIMA NL 20+12,5MG 30 CP	IC
111670	LIMA 20+12,5MG 28 CP	IC
111671	LIMA 20+12,5MG 84 CP	IC
101047	ZULU PT 2,5MG 6 CP REV	IC
101048	ZULU PT 2,5MG 6 CP OD	IC
101049	ZULU PT 2,5MG 3CP REV	IC
101050	ZULU PT 2,5MG 2 CP OD	IC
111674	ZULU IT 2,5MG 6 CP OD	IC
111675	ZULU NL 2,5MG 6 CP OD	IC
111679	ZULU IT 2,5MG 3 CP REV	IC
111855	KILO 100MG 20 CP BUD HOSP	IC
111275	GOLF III 30MG 10 CP LP	IC
112029	ALFA III 500MG 30 CP	IC
112037	ALFA III FAST 220MG 10 CAP	IC
112038	ALFA III FAST 220MG 20 CAP	IC
111967	GOLF IV 1500MG 60SAQ PO SOL OR	CM/LO

Figura 58 - Base de dados "Compilação Novos Produtos" 3/3

9.2 Anexo B – Tabela Pedido de Ensaios

	A preencher pelo Departamento que solicita						
N	Tipo de pedido (NP/ Formato / Material)	Produto / Material	Format	Máquin	Pedido por Departam/Sig	Data de Pedi	Data pedida para conclu
6	Novo produto					19/dez	urgente
7	Material					05/03/2020	abr/20
8	Nova Cartonagem						
9	Nova Cartonagem						
10	Novo produto					16/03/2020	urgente
11	Novo material					03/07/2020	Julho
12	Novo material					03/07/2020	Julho
13	Novo material					03/07/2020	Julho
14	Novo material					03/07/2020	Julho
15	Novo material					03/07/2020	Julho
16	Novo material					03/07/2020	Julho
17	PVC/PE/PVDC Transp					01/07/2020	Julho

Figura 59 – Tabela Pedido de Ensaios 1/2

A preencher pela Embalagem						Formulário				
Máquin	Data prevista ens	Data do ensa	Conclusões	APROVADO PARA PRODUÇÃ	OBS	Impresso	1- Avaliação	2-Preparação	2-Realização	4-Conclusões
						OK	OK	OK	OK	OK
						OK	OK	OK	OK	OK
						OK	OK	OK	OK	OK
						OK	OK	OK	OK	OK
	18/04/2020					OK	OK	OK	OK	OK
	28/07/2020	28/07/2020	OK			OK	OK	OK	OK	OK
	06/08/2020	06/08/2020	OK			OK	OK	OK	OK	OK
	27/07/2020	27/07/2020	OK	SIM		OK	OK	OK	OK	OK
	28/07/2020	28/07/2020	OK			OK	OK	OK	OK	OK
	06/08/2020	06/08/2020	OK			OK	OK	OK	OK	OK
	27/07/2020	27/07/2020	OK	SIM		OK	OK	OK	OK	OK
	27/07/2020	27/07/2020	OK	SIM		OK	OK	OK	OK	OK

Figura 60 - Tabela Pedido de Ensaios 2/2

9.3 Anexo C- Registo do Ensaio

VALIDAÇÃO DE NP, FORMATOS e MATERIAIS

A gestão deste formulário é da responsabilidade da embalagem, após criação do pedido pelo requisitante e até conclusão do ensaio e *report* de conclusões. No final, o ficheiro dos pedidos deve ser atualizado.
Este documento deve acompanhar o ensaio até à sua conclusão e constituir o "Registo do Ensaio".

***1 – Avaliação do ensaio Nº** (anexar pedido):* _____

NOVO PRODUTO ☐	FORMATO NOVO ☐	PEÇAS DE FORMATO DIVERSAS ☐
MATERIAL ☐	OUTRO ☐ _____	
Equipa		
Identificação do produto	Código: Nome: NA ☐	
Formato	Código: Necessário criar folha de formato ☐	
Linha de ensaio		
Materiais necessários	Existem ☐ Pedidos ☐	Criar LT ☐
Placebo	Existem ☐ Pedidos ☐	Usar bulk ☐ NA ☐
Data prevista do ensaio	___ / ___ / _____	Coordenar plano com DP ☐

2 – Preparação do ensaio ***Data prevista no plano produção:***

			VERIFICAÇÃO	DATA
1) NOVAS PEÇAS: Identificação de forma indelével e inequívoca	☐	NA ☐		
2) FOLHA DE FORMATO: Criação	☐	NA ☐		
3) DADOS DO OEE: Upload no OEE	☐	NA ☐		
4) LISTA TÉCNICA E RECEITA: Aprovação	☐	NA ☐		
5) STOCK DE BULK: Verificação	☐	NA ☐		
6) STOCK DE MATERIAIS: Verificação	☐	NA ☐		

Validado por: _____ **Data:** _____

Figura 61 - Registo de Ensaio 1/3

3 – Realização do ensaio (a preencher pela equipa do ensaio)

ENSAIO REALIZADO NA LINHA: **DATA:** ___ / ___ / _____

EQUIPA:

Preencher a tabela abaixo com os resultados do ensaio relevantes:

Parâmetros	Condições observadas	Conclusões
Velocidade		
Temperaturas		
Estanquicidade		
Pregas		
Estiramento		

RESUMO DAS CONDIÇÕES DO TESTE (anexar cópia da folha de formato com os parâmetros resultantes):

_____

_____

_____

_____

Validado por: _____ **Data:** _____

Figura 62 - Registo de Ensaio 2/3

4 – Conclusões e seguimento do ensaio (a preencher pelo coordenador)

CONCLUSÕES:	
APROVADO ☐	**NÃO APROVADO** ☐
SEGUIMENTO:	

Nesta fase devem ainda ser asseguradas as informações e correções necessárias:

			VERIFICAÇÃO	**DATA**
1) NOVAS PEÇAS: Identificação de forma indelével e inequívoca	☐	NA ☐		
2) FOLHA DE FORMATO: Criação	☐	NA ☐		
3) DADOS DO OEE: Upload no OEE	☐	NA ☐		
4) LISTA TÉCNICA E RECEITA: Aprovação	☐	NA ☐		
5) STOCK DE BULK: Verificação	☐	NA ☐		
6) STOCK DE MATERIAIS: Verificação	☐	NA ☐		

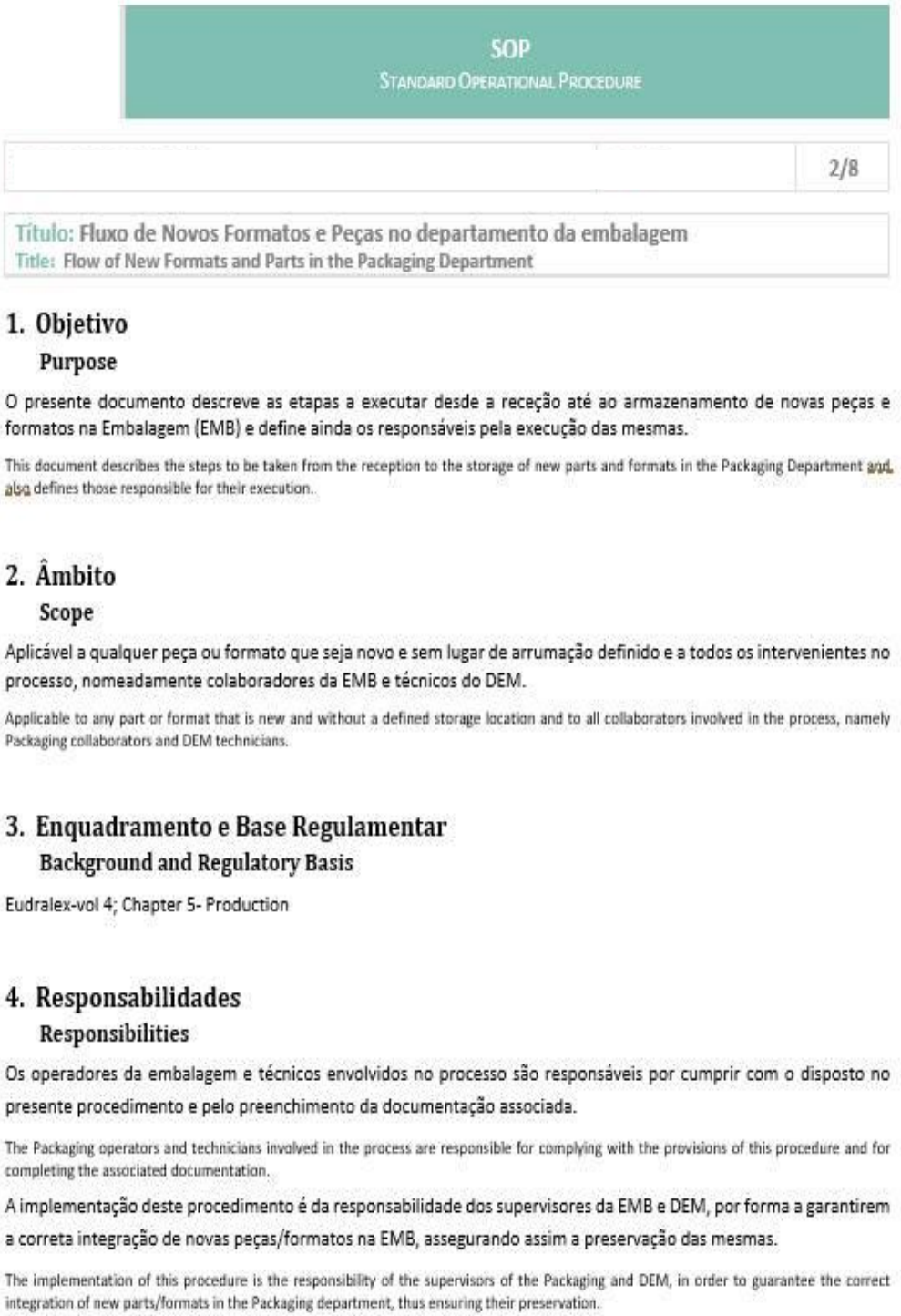
OUTROS: _____

_____

Validado por: _____ **Data:** _____

Figura 63 - Registo de Ensaio 3/3

9.4 Anexo D- SOP: Fluxo de Novos Formatos e Peças no departamento de embalagem



SOP
STANDARD OPERATIONAL PROCEDURE

2/8

Título: Fluxo de Novos Formatos e Peças no departamento da embalagem
Title: Flow of New Formats and Parts in the Packaging Department

1. Objetivo
Purpose

O presente documento descreve as etapas a executar desde a receção até ao armazenamento de novas peças e formatos na Embalagem (EMB) e define ainda os responsáveis pela execução das mesmas.

This document describes the steps to be taken from the reception to the storage of new parts and formats in the Packaging Department and, also defines those responsible for their execution.

2. Âmbito
Scope

Aplicável a qualquer peça ou formato que seja novo e sem lugar de arrumação definido e a todos os intervenientes no processo, nomeadamente colaboradores da EMB e técnicos do DEM.

Applicable to any part or format that is new and without a defined storage location and to all collaborators involved in the process, namely Packaging collaborators and DEM technicians.

3. Enquadramento e Base Regulamentar
Background and Regulatory Basis

Eudralex-vol 4; Chapter 5- Production

4. Responsabilidades
Responsibilities

Os operadores da embalagem e técnicos envolvidos no processo são responsáveis por cumprir com o disposto no presente procedimento e pelo preenchimento da documentação associada.

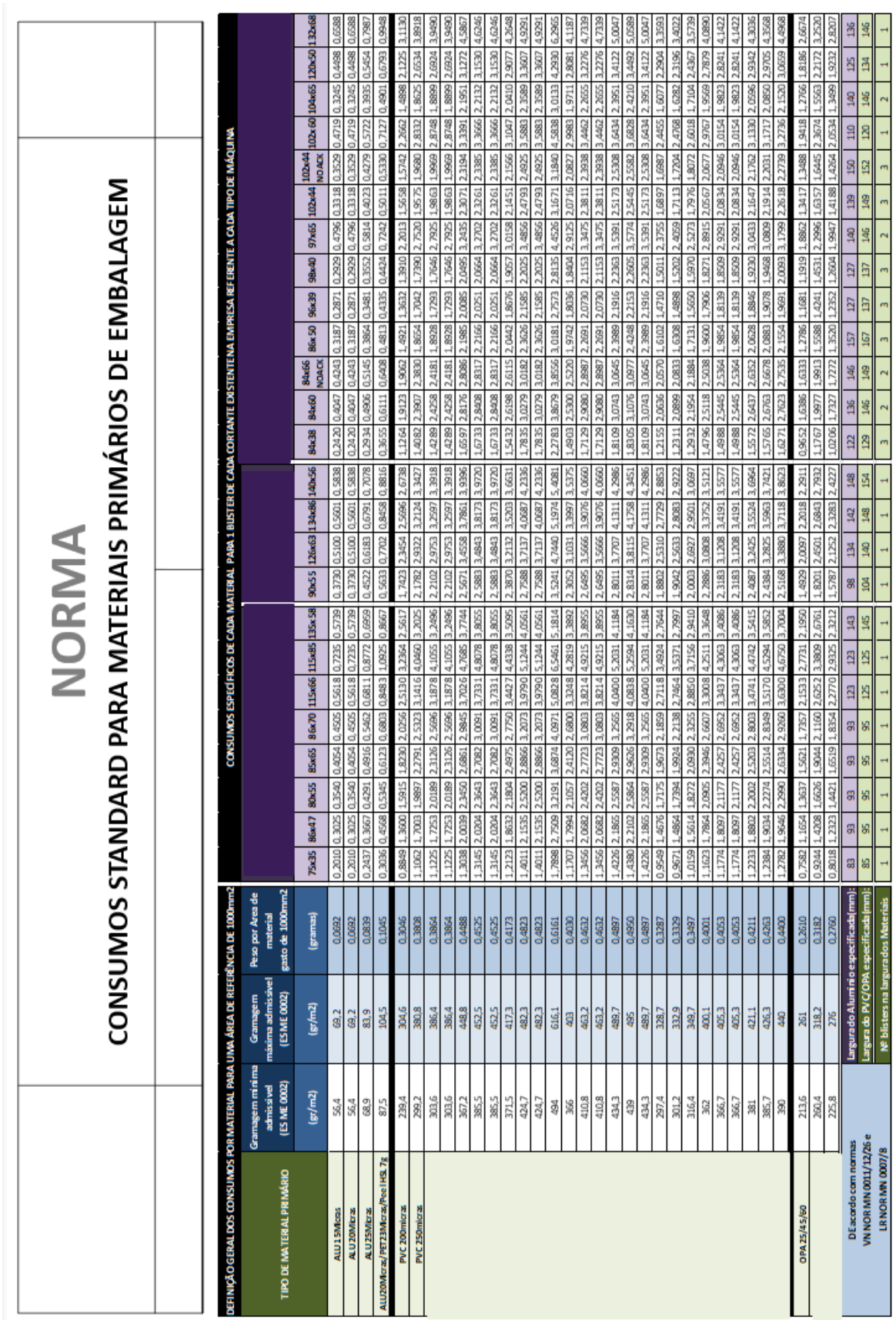
The Packaging operators and technicians involved in the process are responsible for complying with the provisions of this procedure and for completing the associated documentation.

A implementação deste procedimento é da responsabilidade dos supervisores da EMB e DEM, por forma a garantirem a correta integração de novas peças/formatos na EMB, assegurando assim a preservação das mesmas.

The implementation of this procedure is the responsibility of the supervisors of the Packaging and DEM, in order to guarantee the correct integration of new parts/formats in the Packaging department, thus ensuring their preservation.

Figura 64 - SOP: Fluxo de Novos Formatos e Peças no departamento de embalagem

9.5 Anexo E- Norma dos consumos *standard* para materiais primários de embalagem



NORMA

CONSUMOS STANDARD PARA MATERIAIS PRIMÁRIOS DE EMBALAGEM

| DEFINIÇÃO GERAL DOS CONSUMOS POR MATERIAL PARA UMA ÁREA DE REFERÊNCIA DE 1000mm2 | | | | CONSUMOS ESPECÍFICOS DE CADA MATERIAL PARA 1 BUSTER DE CADA CORTANTE EXISTENTE NA EMPRESA REFERENTE A CADA TIPO DE MÁQUINA | | | |

9.6 Anexo F- Exemplo de uma TDS

klöckner pentaplast

TECHNICAL DATA SHEET

Barrier Film — **® Pentapharm alfoil T SG polymer film (PVC/PE/PVdC)**

Colours — 71/9400 transparent clear; 02/8400 white opaque

Pentapharm alfoil T polymer film is an unplasticized rigid PVC film laminated with a PE film and coated with PVdC. The heavy metals content is in compliance with the EC-Guidance 94/62/EC, and its supplements 99/42/EC and 99/177/EC.

The film complies to the German 'Bedarfsgegenständeverordnung' issued 23.12.1997 and the EC guidance 2002/72/EC. The PVC base film complies in its composition to the rules of the European Pharmacopea, edition 7. edition 2011, chapter 3.1.11 in the valid edition. Pentapharm alfoil T SG polymer film is made with FDA acceptable ingredients and is covered under the DMF 3764.

Special Film Properties
- Good thermoforming characteristics
- High barrier properties against moisture and oxygen
- Excellent sealability
- PVdC coating with excellent slip properties (low coefficient of friction)

Typical values	250/25/90					
Thickness PVC DIN 53370/ISO 4593	250 µm ± 5%					
Thickness PE DIN 53370/ISO 4593	25 µm -0 +10 µm					
Coating Weight PVdC kp (CH) M 1-1-3	90 g/m² ± 5%					
Total Thickness DIN 53370/ISO 4593	337 µm ± 7%					
Grammage DIN 53352 transparent 71/9400 white 02/8400	 462 g/m² 467 g/m² ± 6%					
Dimensional Stability DIN 53377 (140°C/10') MD TD	 0 … -7% 0 … +2%					
Water Vapour Transmission Rate ASTM F 1249 (38°C 90% r.h.)	0.25 g/(m² d)					
Seal Strength kp (CH) M 1-3-1	≥ 7 N/15mm					

Version: 1/2011

Figura 66 - Exemplo de uma TDS