



UNIVERSIDADE D
COIMBRA



Maria Inês Moreira Vieira Gomes

Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Lean Six Sigma as an Optimization Strategy: Pharmaceutical Industry Implementation” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação, respetivamente, da Dra. Carla Alexandra Silva Nunes e do Professor Doutor Sérgio Paulo Simões apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2018

Maria Inês Moreira Vieira Gomes

Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária e Monografia intitulada “Lean Six Sigma as an Optimization Strategy: Pharmaceutical Industry Implementation” referentes à Unidade Curricular “Estágio” orientados, pela Dr. Carla Nunes e pelo Professor Doutor Sérgio Simões, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2018

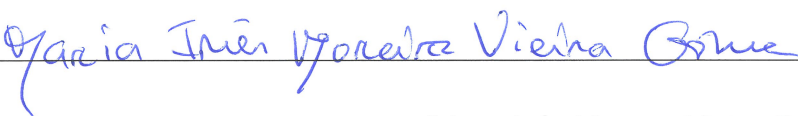


UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eu, Maria Inês Moreira Vieira Gomes, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2012134421, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Lean Six Sigma as an Optimization Strategy: Pharmaceutical Industry Implementation” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

Mais declaro que este Documento é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 4 de setembro de 2018.



(Maria Inês Moreira Vieira Gomes)

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, agradeço aos meus pais por me fazerem chegar até aqui, por me desafiarem de forma constante, me terem ensinado a superar todas as dificuldades e por me terem levado a quebrar os meus limites.

Em segundo lugar, agradeço ao meu irmão por me ter ensinado tanto e me ter dado os melhores exemplos de humildade, crescimento e ambição para a vida.

Agradeço também, às minhas amigas de infância Diana e Catarina, por toda a compreensão e companheirismo, por todas as zangas remediadas e por tantas e tão boas memórias do período escolar que me abriu caminho para a faculdade.

Não poderia deixar de agradecer à Rita todo o apoio incondicional, amizade pura e desprendida de preceitos. Por todas as férias em que não pensámos em aulas, exames e demais provações do mundo académico, e por todos os mimos que me foram enviados, mesmo a grande distância, nas alturas de maior dificuldade deste percurso. Pela preocupação e apoio constante e por sempre ter acreditado no melhor de mim.

Aos meus amigos de todas as confissões, Daniel, Daniela, Vicente e Raquel, agradeço todas as intermináveis conversas, debates e macacadas, todos os filmes e séries, todos os jantares e almoços de rir até doer a barriga nos quais deixamos sempre o mundo em redor a olhar para nós, como se fôssemos uma ilha. Obrigada pelos conselhos, pelos desabafos e pelas emoções galopantes.

À Bianca e ao Miguel, por tanto terem partilhado e recebido ao longo deste último semestre. Por nunca terem desistido, por termos continuado apesar dos momentos em que algum de nós fraquejou. A força não está em permanecer forte, está em saber quando ter de ser forte.

Para último, mas não por menor importância, um forte agradecimento à equipa da Farmácia Central. Foram horas intensas, por vezes longas e que passaram num piscar de olhos. Foram ensinamentos e conselhos, raspanetes e desabafos, lágrimas de riso e de emoções fortes, foi crescer. E são amizades que ficam, para o futuro.

A Coimbra e a todos vós, um grande F R A!

ÍNDICE

PARTE I - Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Resumo	7
Abstract	7
Siglas e Acrónimos	8
1. A Farmácia Central.....	9
2. Análise Swot.....	10
2.1. Forças.....	10
2.1.1. Integração Gradual em Todas as Áreas da Farmácia	10
2.1.2. Medicamentos Manipulados.....	11
2.1.3. Gabinete das Boas Práticas de Saúde	11
2.1.4. Intervenção Farmacêutica	12
2.1.5. Organização e Gestão da Farmácia.....	12
2.1.5.1. Ciclo de Encomendas.....	12
2.1.5.2. Gestão do Laboratório de Manipulados.....	13
2.1.5.3. Faturação do Receituário.....	13
2.2. Fraquezas.....	13
2.2.1. Comunicação.....	13
2.2.2. Puericultura	14
2.3. Oportunidades	15
2.3.1. Formação Externa à Farmácia	15
2.3.2. Um Único Estagiário.....	16
2.3.3. Contacto com o Público.....	16
2.4. Ameaças.....	16
2.4.1. Massificação do Acesso ao Medicamento.....	16
2.4.2. Culto da Informação.....	17
2.4.3. Medicamentos Esgotados	18
3. Exemplos Clínicos.....	19
3.1. Rinite e/ou Conjuntivite Alérgica.....	19
3.2. Tosse	19
3.3. Congestão Nasal	19
4. Anexos.....	22
5. Referências	28

PARTE II - Lean Six Sigma as an Optimization Strategy: Pharmaceutical Industry Implementation

Resumo	30
Abstract	30
I. Introduction.....	31
2. Lean Manufacturing.....	33
2.1. Historical Roots and Principles	33
2.2. Tools.....	33
2.3. Process.....	35
2.4. Pharmaceutical Industry Setting	36
3. Six Sigma.....	39
3.1. Historical Roots and Principles	39
3.2. Tools.....	40
3.3. Process.....	41
3.4. Pharmaceutical Industry Setting	42
4. Lean Six Sigma.....	45
4.1. Concept	45
4.2. Critical Success Factors.....	45
4.3. Pharmaceutical Implementation	46
4.3.1. Improving existing facilities	46
4.3.2. Designing new facilities	47
4.3.3. Merger and Acquisitions (M&A)	48
4.4. Challenges	48
4.4.1. Consistent culture development	48
4.4.2. Pharma’s Silos.....	48
4.4.3. Sustainability	49
5. Conclusion.....	51
References.....	52

PARTE I

Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Farmácia Central
Vila Nova de Famalicão

Orientado por: Dra. Carla Alexandra da Silva Nunes

Resumo

A Farmácia Comunitária, no contexto europeu, faz parte do percurso natural do farmacêutico. A par desta realidade, a formação no Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, ao nível nacional, inclui um estágio no seio da FC com duração mínima de 810 horas. Após a realização desse estágio, surge a primeira parte deste documento, uma compilação de todas as experiências somadas desde o dia 3 de janeiro até ao dia 1 de junho de 2018, sob a forma de Análise **SWOT**, ou seja uma análise que expõe as Forças (*Strengths*), as Fraquezas (*Weaknesses*), as Oportunidades (*Opportunities*) e as Ameaças (*Threats*), com a adição dos Exemplos Clínicos que surgiram mais frequentemente no decorrer do último semestre.

Palavras-Chave: Farmácia Comunitária; Estágio; Profissão; Utente; Atendimento; Análise SWOT.

Abstract

Community Pharmacy, in what concerns to Europe, is a key part of the professional pathway of the pharmacist. In agreement with this concept, to graduate in Pharmaceutical Sciences one must complete a minimum of 810 hours of internship in a community pharmacy. After this internship, the first part of this document was developed reporting every experience, from the 3rd of January to the 1st of June 2018, according to the **SWOT** Analysis model in which the **S**trengths, **W**eaknesses, **O**pportunities and **T**hreats experienced throughout this semester are compiled, adding a summary of the most common Clinical Situations faced in the same period.

Keywords: Community Pharmacy; Internship; Profession; Customer; SWOT Analysis.

Siglas e Acrónimos

ANF – Associação Nacional de Farmácias

CCF – Centro de Conferência de Faturas

DCI – Denominação Comum Internacional

DIM – Delegados de Informação Médica

DT – Diretora Técnica

FC – Farmácia Comunitária

FSA – Faça Segundo a Arte

IF – Indústria Farmacêutica

Infarmed – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P.

MNSRM – Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica

MNSRM-EF – Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica de Venda Exclusiva em Farmácias

MP – Matérias Primas

SWOT – *Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*

I. A Farmácia Central

Localizada no centro da cidade de Vila Nova de Famalicão, a Farmácia Central tem já anos de história que lhe conferem uma reputação clara de serviço de excelência e de procura constante de resposta às necessidades dos seus utentes.

Com uma equipa que me recebeu e integrou totalmente em todas as suas atividades, que me ensinou, corrigiu e que esteve sempre lá para responder a todas as dúvidas e inquietações, que colmatou muitas inseguranças e me tornou capaz e independente ao seu lado, todos os dias.

Em termos de organização espacial e funcional, destacam-se quatro áreas, nomeadamente, *Backoffice*/Armazém, Laboratório de Medicamentos Manipulados, Gabinete das Boas Práticas de Saúde e Área de Atendimento ao Público, que requerem muita dinâmica na manutenção da sua funcionalidade a tempo inteiro, devido à grande afluência de utentes, prestação de serviços, entrada e saída de produtos e toda a exigência burocrática inerente à Farmácia Comunitária.

A Direção Técnica é assumida pela Dra. Maria da Assunção Carvalho Dias, que lidera pelo exemplo, executando todas as tarefas lado a lado com a equipa.

O presente estágio foi orientado pela Farmacêutica Adjunta, Dra. Carla Alexandra da Silva Nunes, que me acompanhou e apoiou incondicionalmente, nunca descurando os desafios constantes necessários ao exercer desta profissão ao mais alto nível.

2. Análise SWOT

2.1. Forças

2.1.1. Integração Gradual em Todas as Áreas da Farmácia

O estágio teve início na Área de *Backoffice*/Armazém, onde comecei por me familiarizar com todos os produtos, dando entrada das encomendas diárias. Neste processo, tive oportunidade de associar nomes comerciais a DCIs, fiquei a par dos produtos com mais saída e dos fornecedores que os providenciam, fui assimilando a organização dos *stocks* e a localização específica das várias formas farmacêuticas.

Simultaneamente, fui integrada na equipa do Laboratório de Medicamentos Manipulados, inicialmente assistindo à produção dos manipulados, posteriormente preparando com supervisão, seguindo-se preparação parcialmente autónoma com verificação dos parâmetros críticos de qualidade e, numa fase final, preparação totalmente autónoma.

Posteriormente, comecei por assistir a determinações bioquímicas no Gabinete das Boas Práticas de Saúde, com formação técnica e de avaliação clínica sobre os diferentes serviços prestados no gabinete, nos quais se inclui a medição da tensão arterial que iniciei de imediato, tanto com aparelho analógico como digital. Foi aqui que dei início à Intervenção Farmacêutica, dando aconselhamento sobre boas práticas de saúde, com base nos conhecimentos obtidos na Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra e adquirindo novas modalidades de aconselhamento farmacêutico ao utente.

Dois meses volvidos, comecei a acompanhar os atendimentos da Dra. Carla Nunes, ajudando na procura dos medicamentos e produtos necessários para cada utente, assimilando todas as *nuances* do sistema Sifarma 2000[®] no que toca à gestão de receitas (nos formatos manual, desmaterializada e totalmente desmaterializada), dos processos de venda (com participação, sem participação, suspensa) e das contas de cliente.

Ao quarto mês, já procedia a atendimentos de forma autónoma que, sem o contributo do caminho percorrido até então, teriam sido um desafio impossível de superar com dignidade profissional.

2.1.2. Medicamentos Manipulados

Uma parte significativa do tempo de estágio foi passada no laboratório onde, praticamente, todos os dias houve manipulados para fazer, desde os mais frequentes xaropes, passando por soluções, cremes e pomadas. A Farmácia Central apresenta uma resposta alargada, já conhecida pelos clínicos das imediações, que levam ao elevado número de receitas manuais prescritas como Faça Segundo a Arte (FSA), tendo as seguintes sido as principais: Suspensão Oral de Ranitidina a 10, 25 e 50 mg/mL; Creme de Permetrina a 5%; Solução de Ácido Bórico à Saturação em Álcool a 70° e a 60°. Um exemplar de uma ficha de preparação de medicamento manipulado consta no Anexo I.

Também surgiam frequentemente pedidos para soluções de Salicilato de Sódio a 2% e de Iodeto de Potássio a 2%, por parte de Clínicas.

O tempo passado no laboratório foi muito proveitoso para visitar técnicas dos primeiros anos da faculdade, nomeadamente da Unidade Curricular de Farmácia Galénica e para voltar às raízes da profissão farmacêutica, no conforto e à-vontade do laboratório.

2.1.3. Gabinete das Boas Práticas de Saúde

Um espaço para uma relação mais próxima do utente, que permite a promoção da saúde na sua rotina diária, como conselhos no sentido de evitar medidas farmacológicas e como acompanhamento da medicação.

Através de determinações bioquímicas, provas concretas do sucesso ou insucesso da terapêutica, torna-se mais fácil aconselhar hábitos de vida mais saudáveis, podendo até melhorar a recetividade à medicação por parte dos utentes que, por falta de sinais e sintomas das chamadas doenças silenciosas, não seguem a terapêutica instituída pelo médico e atentam em comportamentos menos saudáveis.

Com um leque de serviços que inclui medição da tensão arterial, do colesterol total (o parâmetro mais frequente), da glicémia (também muito requisitado), dos triglicédeos, da hemoglobina, do ácido úrico e da PSA, foi possível avaliar e acompanhar os utentes, assim como ter uma noção concreta da realidade do doente crónico na farmácia, com a Hipertensão e Hipercolesterolemia a encabeçar a lista de doenças mais prevalentes, seguidas da Diabetes.

O espaço mais intimista permite analisar situações que requeiram mais privacidade como feridas, irritações cutâneas, sinais, em zonas menos acessíveis.

Dada a população marcadamente idosa e de doentes crónicos que visita a farmácia, este gabinete é sempre um espaço importante para acompanhamento emocional e motivação para superar os desafios da saúde, dia após dia.

2.1.4. Intervenção Farmacêutica

O conhecimento que trazia da faculdade foi uma boa base de lançamento para aprender ainda mais sobre como aconselhar e ajudar os utentes na farmácia, efetivamente, aprendi muito mais sobre os produtos disponíveis e como tirar o melhor partido deles, quer fossem MNSRM ou MNSRM-EF, uns visados na Unidade Curricular de Intervenção Farmacêutica em Autocuidados de Saúde e Fitoterapia ou já conhecidos do quotidiano, outros completamente novos, incluindo formações no seio da farmácia sobre Produtos Veterinários, Nebulizadores e Câmaras Expansoras, Dermocosméticos, MNSRM e MNSRM-EF.

As medidas não farmacológicas foram também muito importantes, e nisso senti que a formação da faculdade foi fulcral, visto que, ao longo das unidades curriculares ligadas à farmacologia e aos cuidados de saúde esta estratégia foi muito bem abordada, permitindo-me em várias situações, prestar um serviço de saúde independente do medicamento.

2.1.5. Organização e Gestão da Farmácia

Cheguei à farmácia em modo *tabula rasa*, pronta a aprender tudo o que não nos é possível aprender na faculdade inerente ao funcionamento interno da farmácia. Passados seis meses, adquiri novos conhecimentos, dentro dos quais passo a salientar.

2.1.5.1. Ciclo de Encomendas

Começando pelos pedidos diários, efetuados pela DT ao distribuidor principal, a OCP Portugal, com base nos registos das saídas dos produtos que servem como base para a definição do *stock* máximo e mínimo, passando pelos pedidos pontuais para a OCP via Gadget ou telefone e a outros distribuidores (Alliance Healthcare, Empifarma Magium, Fagron e Medicanorte) via telefone ou modem e nos pedidos diretos aos fornecedores e marcas dos produtos pelos DIM. Passando para a fase de receção das encomendas,

verificação de *stocks*, de faturas e de condições comerciais acordadas, assim como a necessidade da comunicação das faltas ao fornecedor principal e ao Infarmed. Terminando nas devoluções, processadas com: devida justificação, fatura de origem e comunicação à Autoridade Tributária, com posterior regularização via troca de produto, nota de crédito, não aceitação.

2.1.5.2. Gestão do Laboratório de Manipulados

A gestão do laboratório é particular a cada farmácia, com os documentos feitos internamente, mesmo que cumprindo os requisitos legais comuns, como o preenchimento das Fichas de Preparação do Manipulado, Fichas de Matéria-prima, verificação dos prazos de validade das MP e dos seus *stocks*, arquivo de todos os documentos, registo de saídas dos Manipulados.

2.1.5.3. Faturação do Receituário

Todas as receitas não incluídas em lotes eletrónicos têm de ser verificadas quanto aos dados dos utentes, regimes de comparticipação, organismos, informações dos médicos e respetivos consultórios, com especial atenção ao detalhe para as receitas manuais manuscritas. Posteriormente, as receitas são seccionadas em organismos, suborganismos e lotes. Para os lotes são emitidos os verbetes, aos quais anexamos as respetivas receitas. Os lotes com verbete carimbado são todos reunidos com o resumo de lotes associado ao organismo principal. Por fim, são emitidas as faturas, notas de crédito ou débito às entidades, sendo as do SNS enviadas, com todas as receitas, para o CCF e as restantes, subjacentes às entidades privadas como seguradoras e entidades empregadoras, são enviadas para a ANF, ao cuidado do seu Presidente.

2.2. Fraquezas

2.2.1. Comunicação

O desempenho ao balcão depende diretamente da comunicação, quer no sentido do utente para o farmacêutico como no sentido inverso, sendo que surgiram várias situações que comprometeram a sua efetividade.

A falta de conhecimento do público em geral sobre o sistema informático, os medicamentos e até sobre o sistema de saúde foi, em muitas ocasiões, o principal entrave ao entendimento no balcão.

Quando tentamos perceber o que o utente pretende, por exemplo, de uma receita com DCIs para a qual há uma panóplia de medicamentos de marca e genéricos e a pessoa assume que o médico já fez a escolha, sem conhecer o conceito de DCI ou de Princípio Ativo, pode ser complicado se o utente não tiver informação e, por seguinte não for dotado de segurança para optar. Por vezes tive dificuldades em orientar a escolha do utente, uma limitação inerente à minha personalidade, uma vez que nunca tive a confiança necessária para fazer as escolhas de outra pessoa, acima de tudo num aspeto tão sensível como a saúde alheia.

Outra situação é o utente exigir que lhe seja dispensada a medicação habitual, apresentando uma receita apenas com DCIs, sem prestar informação concreta sobre a medicação que costuma levar. Caso haja registos de compras anteriores no sistema informático, o problema passa a ter solução, caso contrário, temos de recorrer à memória visual do utente sobre a cor da caixa, as dimensões e o aspeto dos *blisters*, um processo que é moroso e pouco preciso, levando ao atraso do atendimento o que pode ser uma fonte de tensão caso surja num momento de elevado movimento na farmácia. Revelou-se difícil manter a calma e serenidade nestas situações.

Foi também um grande desafio transmitir de forma correta, mas não excessivamente científica as ideias essenciais ao sucesso da terapêutica, assim como ser sucinta e prática na informação prestada sobre os produtos de saúde vendidos, por forma a trazer esclarecimento ao invés de mais dúvidas ao utente.

A profissão de farmacêutico comunitário exige muita dedicação, altruísmo e perseverança de forma constante, dia após dia, e sempre de sorriso no rosto, independentemente do nosso estado de espírito, o que, para mim, foi o maior desafio, dada a forma instantânea como expresso as minhas emoções.

2.2.2. Puericultura

A ausência de qualquer formação prévia neste campo, em consonância com a elevada sensibilidade implícita, quer para os recém-nascidos e bebés quer para os pais, levou a grandes dificuldades no atendimento.

Hoje em dia, há uma enorme diversidade de produtos, desde vários tipos de biberons e chupetas, papas para as mais diversas necessidades, idades e intolerâncias alimentares, fraldas, cosmética, brinquedos e acessórios para amamentação que compõem um nicho com muita exigência.

Inicialmente, procurava evitar este género de atendimento ou, quando confrontada, recorria sempre à ajuda dos meus colegas dada a minha absoluta insegurança perante tantas opções e combinações de produtos, e pais ou muito exigentes ou também inseguros.

Mais próximo do final, já conseguia agilizar de forma mais independente e segura as respostas mais frequentes e com as quais estava familiarizada, embora tenha surgido um ou outro cenário em que precisei de ajuda extra, o que me leva a concluir que esta foi a área mais desafiante no atendimento em Farmácia Comunitária.

2.3. Oportunidades

2.3.1. Formação Externa à Farmácia

No dia-a-dia, é impossível aprender sobre a vasta variedade de produtos disponíveis nas farmácias, na sua totalidade.

Posto isto, foi essencial deslocar-me a formações fora das instalações da farmácia, para uma aprendizagem mais focada. Sempre que chegaram convites, foi-me dada total liberdade de optar pelos temas que mais me suscitaram interesse, tendo-me debruçado mais sobre a Dermocosmética (Laboratórios IFC, Uriage[®], Rene Furterer[®] e Skinceuticals[®]) e passado também pela Ortopedia, sendo esta última um forte pilar da Farmácia Central sobre o qual não tinha tido qualquer formação pré-estágio.

Apesar de termos um acesso facilitado e quase ilimitado à informação, nada supera a formação intensiva de um especialista numa determinada área, com conteúdos preparados e vocacionados para profissionais de saúde, que respondem a necessidades específicas para as quais, de outra forma, não teríamos uma resposta tão concreta e expedita.

Nestas sessões de formação, surgiu também a oportunidade de contactar com a realidade de outras farmácias, de outros estagiários o que propositou uma troca de testemunhos muito interessante, desde partilha de inquietações semelhantes, a troca de memórias com registo cómico, conselhos e sugestões.

2.3.2. Um Único Estagiário

O facto de ter sido a única estagiária foi muito proveitoso porque, sendo o único elemento em formação, a restante equipa tinha mais disponibilidade para esclarecer dúvidas, sem comprometer tanto o ritmo do serviço.

Efetivamente, ter um estagiário na equipa já exige tempo para ensinar, atenção para corrigir e disposição para dar resposta a todas as perguntas que possam surgir, ou seja, numa farmácia com três ou quatro estagiários, não teria tanto apoio direto e tanta predisposição para me ensinarem tudo o que há para aprender na farmácia comunitária, do mais específico ao mais genérico.

2.3.3. Contacto com o Público

Não só de dificuldades foi feita a minha relação com os utentes da farmácia. Na verdade, a maioria dos casos foram muito positivos, alguns até trouxeram amizades, reminiscências, partilha de histórias, memórias e muitas oportunidades para crescer.

Quando um utente chega à farmácia espera que quem o vá atender esteja apto para responder às suas necessidades e que o faça com confiança e celeridade. Em alguns casos, embora minoritários, preferiam mesmo não ser atendidos pela estagiária.

Em contraste, todos os utentes que quiseram dar uma oportunidade de aprendizagem, que fizeram questão de conhecer a nova cara da equipa e que pediram conselhos à juventude renovada. Foram todas estas pessoas que me deram ânimo para não os desiludir, que me provocaram a estar à altura e apresentar resoluções autónomas com os recursos que possuía e a procurar mais ferramentas para elevar o nível da resposta.

2.4. Ameaças

2.4.1. Massificação do Acesso ao Medicamento

A farmácia está longe de ser o único ponto de acesso ao medicamento, pelo contrário, todos os dias somos bombardeados com anúncios de venda de produtos de saúde, na televisão e internet.

A televisão representa uma ameaça à utilização segura do medicamento, espelha uma falsa sensação de segurança com recurso a rostos conhecidos dos *media*, até com segmentos de venda nos programas televisivos do dia-a-dia dos portugueses, principalmente dos idosos, um estrato tão vulnerável da nossa população, sendo que nenhum desses rostos tem formação ou assume qualquer responsabilidade perante o produto de saúde que está a vender ao público.

Já a *internet*, é uma ameaça a um segmento da população mais jovem, que se considera informado, que procura produtos específicos e que vê na compra *on-line* uma solução cómoda e prática. No entanto, dada a elevada oferta, é difícil distinguir fontes seguras e certificadas de lojas *on-line* que disponibilizam produtos pouco seguros ou mesmo contrafeitos, assim como é fácil o acesso a produtos que já tenham sido descontinuados ou que não tenham sido aprovados pelas autoridades regulamentares.

As farmácias comunitárias marcam a diferença por assumirem a responsabilidade pelos produtos vendidos, por aconselharem e esclarecerem e, assim, estabelecerem uma relação de confiança com o público, como agentes de saúde. O passo a já ser tomado por algumas FC é o de disponibilizarem loja *on-line*, o que permite chegar aos segmentos populacionais mais jovens com a mesma qualidade de serviço.

2.4.2. Culto da Informação

O acesso à informação é cada vez mais fácil, assim como é igualmente fácil gerar informação, seja ela fiável ou não. Eis que chegámos aos dias das *fake news* e das redes sociais que geram correntes de informação, íntegras ou não, com um forte impacto na sociedade, até sobre os hábitos de saúde.

Assim, surgem muitos conceitos, principalmente no que toca à nutrição e dietética, do culto do saudável que, aliados ao consumo de medicamentos e/ou suplementos alimentares, podem ter um impacto sério sob a forma de inteirações medicamento-medicamento, alimento-medicamento, planta-medicamento que não são consideradas porque a ideia do natural ou orgânico ser inócuo está profundamente enraizada na maioria das publicações não especializadas sobre saúde.

Da mesma forma, o público considera-se cada vez mais informado, toma decisões com base nessa convicção, levando a um aumento da automedicação, da interrupção da

terapêutica instituída pelo médico e à substituição por produtos naturais e outras opções que nem sempre são as mais indicadas.

Cabe aos profissionais de saúde, dentro os quais se inclui o farmacêutico, devem providenciar informação real aos utentes, evitando a, até agora constante, condescendência para com o público em geral. Se um utente não obtém resposta para as suas dúvidas do médico, vai perguntar ao farmacêutico e, se o farmacêutico não responder, vai procurar as respostas por si, podendo levar à propagação de informação errada

2.4.3. Medicamentos Esgotados

O cenário dos medicamentos rateados pela Indústria Farmacêutica é real e bem presente no dia-a-dia das farmácias portuguesas, levando a uma lista avultada de produtos que não são providenciados nas quantidades suficientes para o grande número de prescrições médicas para as quais não há alternativas disponíveis. Isto representa uma séria ameaça ao desempenho do Farmacêutico Comunitário, ao serviço prestado pelas farmácias e à saúde dos utentes.

Para tentar colmatar esta dificuldade, o Infarmed lançou o projeto Via Verde do Medicamento que permite a encomenda do medicamento esgotado a partir de uma receita médica, no momento¹. Ainda assim, nem todos os medicamentos ditos esgotados estão contemplados nesta lista (Anexo II) e, mesmo os que nela constam nem sempre têm a opção de encomenda instantânea disponível.

As farmácias podem, também, recorrer ao contacto direto com as indústrias, sendo que algumas IF têm linhas de atendimento direto, denominadas linhas SOS para pedidos de medicamentos esgotados. Algumas destas entidades farmacêuticas cooperam diretamente com os distribuidores, como é o exemplo da OCP Portugal que tem o seu próprio mecanismo SOS no que toca a estes medicamentos. No entanto, até as próprias fontes dos medicamentos têm uma resposta limitada, não conseguindo suprir plenamente as necessidades das farmácias.

Torna-se, então, necessário melhorar todas as respostas para que o acesso aos medicamentos esgotados seja agilizado.

O conceito por trás do projeto Via Verde do Medicamento é muito interessante e promissor, desde que seja atingida uma melhor capacidade de resposta. A particularidade de possibilitar uma encomenda a partir de uma prescrição médica é uma ferramenta que

permite dar prioridade a quem tem uma necessidade expressa do medicamento, levando-me a acreditar que a solução pode passar por otimizar este projeto.

3. Exemplos Clínicos

3.1. Rinite e/ou Conjuntivite Alérgica – Muito frequentes durante a Primavera, como resultado de alergias aos pólenes, que levam à irritação ocular manifestada por vermelhidão e lacrimejar, assim como rinorreia, esternutos e prurido nasal. Podemos optar por MNSRM como o Telfast 120^{®2} com fenoxifenadina para a rinite ou o colírio Allergodil^{®3} com azelastina para a conjuntivite, ambos com ação anti-histamínica não sedativa. No aconselhamento do Allergodil[®] a utilizadores de lentes de contacto tem de ser mencionado que o colírio é aplicado antes de colocar as lentes de contacto, com um intervalo de tempo de 15 minutos.

3.2. Tosse – O primeiro passo é sempre procurar perceber se a tosse é produtiva, resultante de infeções víricas ou bacterianas das vias aéreas superiores, ou apenas seca e irritativa. Em adulto, para o primeiro caso, uma boa opção passa pelos xaropes com ação surfactante e expetorante como o Mucosolvan[®] com ambroxol, ou agentes mucolíticos noutras formas como a Acetilcisteína no Fluimucil^{®4} sob a forma de comprimidos efervescentes ou granulado para dissolução em água, estes agentes mucolíticos ajudam a fluidificar as secreções pulmonares para uma eliminação mais fácil mas, ao mesmo tempo, estão contraindicados em casos com úlcera gastroduodenal devido à ação sobre a barreira mucosa protetora. É sempre importante salientar a necessidade de hidratação para um efeito melhorado assim como é vital explicar que a tosse é fisiológica, não devendo ser usados antitússicos para a tosse produtiva dado que estes bloqueiam um reflexo natural de excreção de secreções brônquicas e agentes infecciosos e/ou irritantes. Para as situações de tosse seca e irritativa persistente, aí sim, podemos aconselhar um antitússico como o xarope Benylin^{®5} que contém o anti-histamínico difenidramina e o levomentol que proporciona uma sensação fresca na garganta, que alivia o reflexo da tosse.

3.3. Congestão Nasal – Quando resultante de uma infeção vírica comum, sem febre, a congestão nasal pode ser abordada com recurso a anti-histamínicos tópicos sob a forma de *spray* nasal ou gotas como é exemplo o Vibrocil[®] que combina um descongestionante, a fenileferina devido à sua ação vasoconstritora e um anti-histamínico, o maleato de

dimetindeno que tem atividade antialérgica e ajuda a secar a mucosa nasal. Quando acompanhada de febre, a congestão nasal pode ser abordada com descongestionantes e/ou anti-histamínicos em associação com Paracetamol para efeito antipirético como são exemplos o Griponal^{®6} que contém o anti-histamínico clorofenamina e Paracetamol na forma farmacêutica de comprimidos efervescentes, o muito semelhante Cêgripe[®] com o anti-histamínico Maleato de clorofeniramina e Paracetamol mas sob a forma de comprimidos, ou o Antigrippine[®] contendo Paracetamol e o descongestionante fenilefrina. Ou então, alternativamente, o Paracetamol 500 mg em comprimidos ou cápsulas para efeito antipirético e um dos produtos de aplicação tópica mencionados anteriormente. Há que salientar que estes produtos só devem ser utilizados por um período máximo de 3 a 4 dias, após os quais, se não houver melhoria dos sintomas, o utente deve recorrer a uma consulta médica para melhor observação e diagnóstico.

3.4. Obstipação – Primeiramente, procuramos saber há quanto tempo o utente está obstipado e qual a etiologia, que pode surgir devido a desidratação, dieta deficitária em fibras, ou como efeito secundário de medicamentos. Se for requisitada uma solução rápida, pontual, que resolva um problema que perdure há mais de 2 ou 3 dias, podemos recorrer a um clister, como é exemplo o Microlax^{®7} cuja formulação é rica em sais como o citrato de sódio que levam à peptização das fezes, com libertação de água e liquefação das fezes, com ação rápida e segura até para crianças, com a disponibilidade da dosagem pediátrica.

Como o uso de laxantes de contacto pode conduzir a habituação, não os aconselhamos como primeira opção, mas, em situações de SOS em que o utente não se adapte ao clister, optamos por um laxante de contacto que, ao produzir uma irritação na mucosa, leva a um rápido aumento da motilidade intestinal, como é o caso do bisacodilo presente no Dulcolax[®]. A administração destes laxantes de ação rápida deve ser feita à noite para que haja movimento ao início da manhã.

Devemos também aconselhar uma dieta rica em fibras e muita hidratação mas, se a situação for recorrente e/ou crónica para o utente, podemos recomendar um laxante osmótico para ajudar à manutenção da função intestinal, como é o caso da lactulose presente no Laevolac[®] xarope, que leva a um aumento da pressão osmótica no lúmen intestinal, promovendo a hidratação da massa fecal e movimentos intestinais suaves, sem riscos de habituação. Para uma melhor regularidade no trânsito intestinal, devemos sempre recomendar hábitos de vida saudáveis como o exercício físico, dieta rica em fibras e muita

hidratação, assim como o desenvolvimento de rotinas mais calmas no sentido de reeducar o intestino para uma função regular num momento específico do dia.

3.5. Aftas e Candidíase Oral – Nas situações de afta, que se manifestam sob a forma de uma úlcera pontual de tonalidade esbranquiçada, optamos por aconselhar um produto com efeito barreira, para aplicar de forma precisa, antes das refeições no sentido de proteger a lesão da abrasão dos alimentos, principalmente os dos mais ácidos. Com várias formas galénicas, a gama Aloclair® Plus. Numa abordagem distinta, o aconselhamento para os casos de candidíase oral, em que se observam múltiplas lesões e uma coloração branca generalizada, passa por aplicar um antimicótico, depois das refeições, por forma a prolongar o contacto do princípio ativo com a totalidade da mucosa oral, sendo que as duas opções mais frequentes são o gel oral Daktarin® com miconazol e a solução oral Mycostatin® com nistatina, ambos princípios ativos com atividade antifúngica⁸.

3.6. Contraceção de Emergência (CE) – Quando uma utente requisita um contraceptivo de emergência, o primeiro passo é procurar perceber há quanto tempo ocorreu a relação sexual desprotegida ou em que tenha ocorrido falha do contraceptivo. Se ocorreu há menos de 72 horas, podemos aconselhar os MNSR-EF Norlevo® ou Postinor®, ambos contendo o progestagénio levonorgestrel que impede a formação do pico de concentração sanguínea da Hormona Luteinizante (LH) que, se surgir, leva à rutura do folículo amadurecido com libertação do oócito secundário. Tendo em consideração o mecanismo de ação, estes CE só são eficazes na prevenção da gravidez se forem administrados antes da ocorrência do pico de LH (nas duas semanas após a menstruação)^{9,10}. Se tiverem decorrido mais de 120 horas podemos aconselhar ellaOne®, cujo princípio ativo é o ulipristal que é um modulador específico dos recetores da Progesterona que também inibe ou atrasa a ovulação mesmo quando já começa a surgir um aumento da LH, com resultados clínicos para 5 dias após a relação sexual desprotegida¹¹. Nos dois casos, é necessário aconselhar o recurso a contraceção barreira após toma da CE e uma consulta médica para início da contraceção hormonal após menstruação. A CE não tem propriedades abortivas, como tal, se a menstruação se verificar atrasada, deve ser aconselhado um teste de gravidez. É sempre importante frisar que a CE deve ser uma opção apenas e só pontual que, dada a elevada descarga hormonal, pode levar a alterações sérias do ciclo menstrual. É também imperativo mencionar que qualquer tipo de contraceção hormonal não confere proteção contra doenças sexualmente transmissíveis, sendo indispensável um método contraceptivo de barreira.

4. Anexos

Anexo I – Exemplar de Ficha de Preparação de Medicamento Manipulado

Ficha de Preparação

Medicamento: SUSPENSÃO ORAL DE RANITIDINA 25 mg/ml







Teor em substância(s) activa(s): 100 mL da fórmula contém 2.5 g de Ranitidina <> 2.8 g de Cloridrato de Ranitidina

Forma farmacêutica: Suspensão.


Data de preparação: 23/04/2018

Número do lote: 119/18

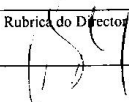
Quantidade a preparar: 100 mL.

Matérias-primas	Nº do lote	Origem	Farma copeia	Quantidade para 100 g (ou ml, ou unidades)	Quantida de calculada	Quantidade pesada	Rubrica do Operador e data	Rubrica do Supervisor e data
Cloridrato de Ranitidina	16127-b05-331414	Fagron		2.8 g	2.8 g	2.8 g	 23/04/18	 23/4/18
Xarope Simples	17J02-B03-342815	Fagron		100 mL	100 mL	100 mL	 23/04/18	 23/4/18
Essência de banana	2017-012363	Farmácia Barreiros		2 gotas	2 gotas	2 gotas	 23/04/18	 23/4/18

Preparação

Rubrica do Operador: 

1. Pesar e pulverizar o cloridrato de ranitidina.
2. Transferir o cloridrato de ranitidina pulverizado para almofariz de vidro.
3. Medir o xarope simples em proveta.
4. Adicionar parte do xarope simples ao almofariz de vidro, homogeneizar até completa dissolução do cloridrato de ranitidina.
5. Adicionar o restante xarope simples ao almofariz de vidro e homogeneizar.
6. Adicionar a essência de banana e homogeneizar.
7. Proceder ao controlo de qualidade.
8. Acondicionar em frasco de vidro âmbar e rotular.

Rubrica do Director Técnico	Data
	30/4/18

Embalagem

Tipo de embalagem: Frasco de vidro âmbar
Capacidade do recipiente: 100 mL

Material de embalagem	Nº do lote	Origem
Frasco de vidro âmbar		OCP

Operador: [assinatura]

Prazo de utilização e condições de conservação

Condições de conservação: Conservar bem fechado, em frigorífico ou à temperatura ambiente.

Operador: [assinatura]

Prazo de utilização: 2 meses.

Operador: [assinatura]

Rotulagem

1. Proceder à elaboração do rótulo de acordo com o modelo descrito em seguida.
2. Anexar a esta ficha de preparação uma cópia, rubricada e datada, do rótulo da embalagem dispensada.

Modelo de rótulo

Identificação da Farmácia	Identificação do Médico prescriptor
Identificação do Director - Técnico	Identificação do Doente
Endereço e telefone da Farmácia	
DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO	
Teor em substância(s) activa(s)	Data da preparação
Quantidade dispensada	Prazo de utilização
Referência a matérias-primas cujo conhecimento seja eventualmente necessário para a utilização conveniente do medicamento	Condições de conservação
Via de administração	Nº do lote
Uso externo (caso se aplique) (em fundo vermelho)	Manter fora do alcance das crianças
	Advertências (precauções de manuseamento, etc.)

Operador: [assinatura]

Rubrica do Director Técnico	Data
<u>[assinatura]</u>	30/4/18

Verificação

ENSAIO	ESPECIFICAÇÃO	RESULTADO	Rubrica do Operador
Aspecto	Limpida e viscosa	Aprovado	
Cor	Amarelada pálida	Aprovado	
Odor	Característico da banana	Aprovado	
pH	5 - 6	Aprovado	
Quantidade	100 mL	Aprovado	

Supervisor:

Nome e morada do doente

Nome do prescriptor

Anotações

CARACTERÍSTICAS E USO TERAPEUTICO:

A ranitidina é um anti-ulceroso. As soluções orais de ranitidina destinam-se, especialmente, a uso pediátrico, já que em adultos se torna mais apropriado a administração de formas farmacêuticas sólidas, como os comprimidos. Estão particularmente indicadas no tratamento de úlceras duodenais, úlcera gástricas benignas, de refluxo gastro-esofágico e no tratamento e profilaxia de esofagite erosiva.

MODO DE ADMINISTRAÇÃO E POSOLOGIA HABITUAL:

Deve ser administrada preferencialmente às refeições e ao deitar. De modo a obter-se rigor nas doses administradas, recomenda-se que a medição dos volumes seja efectuada com uma seringa graduada. As doses de ranitidina a administrar variam em função da patologia em causa e de condições específicas do próprio doente.

EFEITOS SECUNDÁRIOS:

Os efeitos secundários associados à ranitidina são geralmente pouco frequentes e reversíveis com a redução da dose ou suspensão do tratamento. Os mais frequentes incluem alterações do trânsito gastrointestinal (diarreia ou obstipação, náuseas, vómitos, dor ou desconforto abdominal), tonturas, cansaço e cefaleias.

CONTRA-INDICAÇÕES:

A solução oral de ranitidina está contra-indicada em casos de alergia a fármacos do mesmo grupo, como a famotidina, a cimetidina ou a nizatadina. Devido a presença de sacarose na sua composição, as soluções orais de ranitidina não devem ser administradas a diabéticos.

SINAIS DE INTOXICAÇÃO:

A ranitidina é uma substância com uma acção selectiva, pelo que não se observam sintomas específicos em caso de intoxicação.

Rubrica do Director Técnico Data 30/4/11

Cálculo do preço de venda

MATÉRIAS-PRIMAS:

matérias-primas	embalagem existente em armazém		preço de aquisição de uma dada quantidade unitária (s/IVA)		quantidade a usar	factor multiplicativo	valor da matéria-prima utilizada na preparação
	quantidade adquirida	preço de aquisição (s/IVA)	quantidade unitária	preço			
Cloridrato de ranitidina	100 g	23.11	1 g	0.163	X 2.8	X 2.2	= 1.00
Xarope Simples	1000 mL	16.39	1 mL	0.0164	X 100	X 1.6	= 2.62
Essência de banana	50 mL	15.65	1 mL	0.23	X 0.15	X 2.5	= 0.087
					X	X	=
					X	X	=
					X	X	=
subtotal A							3.70 €

HONORÁRIOS DE MANIPULAÇÃO:

	forma farmacéutica	quantidade	F (€)	factor multiplicativo	Valor
valor referente à quantidade base	Suspensão	100 mL	4.98	X 3	= 14.94
valor adicional			X	X	=
subtotal B					14.94 €

MATERIAL DE EMBALAGEM:

materials de embalagem	preço de aquisição (s/IVA)	quantidade	factor multiplicativo	valor
Frasco vidro Âmbar 100 ml	0.46	X1	x 1,2	= 0.55
		X	x 1,2	=
		X	x 1,2	=
subtotal C				0.55 €

PREÇO DE VENDA AO PÚBLICO DO MEDICAMENTO MANIPULADO:

(A + B + C) x 1,3	24.95
+ IVA	26.44 €
D	26.44 €

Comparticipação Sim Não

DISPOSITIVOS AUXILIARES DE ADMINISTRAÇÃO:

dispositivo	preço unitário	quantidade	Valor

E

PREÇO FINAL: D + E
Preço praticado 24.90€

Operador: 

Supervisor: 

Rubrica do Director Técnico Data

Circular n.º 0680-2018

Lisboa, 19 de Junho de 2018

Assunto: Via Verde do Medicamento - Alargamento à Região Autónoma da Madeira

Exmo. Associado,

A Via Verde do Medicamento é um mecanismo que promove o acesso dos doentes a medicamentos críticos e de difícil disponibilidade no mercado.

Este acesso é um direito que tem que ser efectivo a todos os portugueses.

Nesse sentido, informamos que foi alargado à Região Autónoma da Madeira o projecto Via Verde do Medicamento.

Os mecanismos de colaboração entre o Infarmed, o IASAÚDE, IP-RAM e todos os parceiros da cadeia do medicamento já encontram-se em funcionamento.

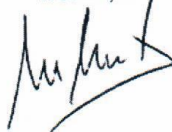
Assim, com início a partir do dia 25 de Junho, as farmácias da Madeira poderão aceder à Via Verde de forma regular através dos seus sistemas informáticos.

A lista de medicamentos abrangidos pela Via Verde bem como o Guia Rápido do Sifarma sobre como utilizar esta funcionalidade seguem em anexo a esta circular.

Para qualquer dúvida ou esclarecimento adicional, por favor contacte o seu gestor de associados.

Com os melhores cumprimentos,

A DIRECÇÃO



Anexos:

- Listagem Via Verde do Medicamento
- Guia Rápido Sifarma

Projeto Via Verde do Medicamento

Lista de Medicamentos abrangidos

TAIM	Medicamento incluído na VVM	Nº registo
AstraZeneca - Produtos Farmacêuticos, Lda.	Symbicort 80/4,5µg/dose	3515087
	Symbicort 160/4,5µg/dose	3514080
	Symbicort 320/9µg/dose	4073680
	Forxiga 10mg, 28 comp.	5487228
	Brilique 90mg, 14 comp.	5443643
	Brilique 90mg, 56comp.	5344858
	Bydureon, 4 unid.- 0.65 ml	5622659
Boehringer Ingelheim, Lda. (Unifarma)	Atrovent Unidose	2368280
	Catapresan 0,15 mg, Comprimido, Blister, 60 unidades	9200626
	Trajenta 5 mg, Comprimido revestido por película, Blister, 30 unidade(s)	5404041
	Pradaxa 75 mg, Cápsula, Blister, 60 unidade(s)	5102140
	Pradaxa 150 mg, Cápsula, Blister, 60 unidade(s)	5398037
	Spiriva 18µg/dose	3984481
	Pradaxa 110mg, 60comp.	5102207
Dr. Falk Pharma Portugal, Soc. Unipessoal	Budonofalk 2mg/dose, espuma retal	5282025
	Budonofalk OD 9mg, granulado GR	5354923
	Salofalk 1g/dose, espuma retal	4275582
	Salofalk 500 mg, Comprimido gastrorresistente, Blister, 60 unidade(s)	9639930
	Salofalk Grânulos 1000 mg x 60, Granulado gastrorresistente libertação prolongada	5104245
Janssen-Cilag	Salofalk enemas 4g/60mL, susp. retal	4352886
	Risperdal Consta 25mg/2mL	4753588
	Risperdal Consta 37,5mg/2mL	4753687
Distrifarma/Serb	Risperdal Consta 50mg/2mL	4753786
	Mysoline	5637400
Laboratórios Vitória, S.A.	Asacol 400mg, 60 comp. GR	8676817
	Asacol 800mg, 60 comp. GR	5179627
LEO Farmacêuticos, Lda.	Innohep 10.000 U.I. Anti-Xa/0,5ml	2816783
	Innohep 14.000 U.I. Anti-Xa/0,7ml	2817385
	Innohep 18.000 U.I. Anti-Xa/0,9ml	2817989
Novartis Farma - Produtos farmacêuticos, S.A.	Sandimmun Neoral 25mg, 50 cáps.	8742718
	Sandimmun Neoral 50mg, 30 cáps.	8742767
	Sandimmun Neoral 100mg, 50 cáps.	8742726
Sanofi - Produtos farmacêuticos, Lda.	Lovenox 20mg/0,2mL x 6	2308682
	Lovenox 40mg/0,4mL x 6	2308781
	Lovenox 60mg/0,6mL x 6	2841781
	Lovenox 80mg/0,8mL x 6	2841989
	Lantus 100 U/ml, Solução injetável, Caneta pré-cheia 3 ml	5064571
	Insuman Basal 100 U.I./ml, Suspensão injetável, Caneta pré-cheia, 3 ml	5354063
	Insuman Rapid 100 U.I./ml, Solução injetável, Caneta pré-cheia, 3 ml	5354055
Apidra 100 U/ml, Solução injetável, Caneta pré-cheia, 3 ml	5064431	
Bristol-Myers Squibb	Eliquis 2,5mg, 60 comp.	5389853
	Eliquis 5mg, 60 comp.	5487434
Lilly Portugal - Produtos Farmacêuticos, Lda.	Humalog Mix25 KwikPen	5184015
	Humalog Mix50 KwikPen	5184023
	Humalog KwikPen 100	5100235
	Humalog 100U/mL, 5 cartuchos	2499580
Lundbeck Portugal	Brintellix 10 mg, Comprimido revestido por película, Blister, 28 unidade(s)	5588660
	Brintellix 20 mg, Comprimido revestido por película, Blister, 28 unidade(s)	5588678
	Brintellix 5 mg, Comprimido revestido por película, Blister, 28 unidade(s)	5588645
	Abilify Maintena 400 mg, Pó e veículo injetável libertação prolongada, Frasco 1,9 ml	5586771
Ferring Portugal	Pentasa 1000 mg, Comprimido de libertação prolongada, Blister, 60 unidade(s)	5323845
	Pentasa 1000 mg, Supositório, Blister, 10 unidade(s)	2177384
	Pentasa 1000 mg/100 ml, Suspensão Retal, 7 unidade(s)	3968682
	Pentasa 500 mg, Comprimido de libertação prolongada, Blister, 60 unidade(s)	2178986

Lista válida desde 16 de Abril de 2018

5. Referências

1. INFARMED, I. P. Projeto Via Verde do Medicamento. *Circ. Inf. N.º 019/CD/100.20.200* (2015) 4–5.
2. RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO - Telfast 120[®]. *Infarmed* (2011).
3. RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO - Allergodil[®]. *Infarmed* (2010).
4. RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO - Fluiimucil[®]. *Infarmed* (2005).
5. RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO - Benylin[®]. *Infarmed* (2013).
6. RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO - Griponal[®]. *Infarmed* (2012).
7. RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO - Dulcolax[®]. *Infarmed* (2014).
8. RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO - Daktarin[®]. *Infarmed* (2016).
9. RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO - Norlevo[®]. *Infarmed* (2014).
10. RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO - Postinor[®]. *Infarmed* (2014).
11. *European Public Assessment Report - ellaOne[®]*. *European Medicines Agency* **44**, (2014).

PARTE II

Lean Six Sigma as an Optimization Strategy: Pharmaceutical Industry Implementation

Monografia realizada no âmbito da unidade curricular “Estágio”,
sob a orientação do
Professor Doutor Sérgio Paulo Simões

Resumo

Lean Six Sigma constitui uma filosofia de aperfeiçoamento de processos, cuja implementação já foi efetivada em múltiplos segmentos industriais. Atualmente, estão disponíveis vários artigos científicos sobre o seu conceito transversal, assim como a sua aplicação em casos particulares como a produção de automóveis e de componentes elétricos. Em contraste, a informação relativa à aplicação deste método na indústria farmacêutica é escassa e aquela que existe é centrada em casos particulares, não conferindo uma abordagem global da temática. Assim sendo, esta monografia tem como objetivo a revisão do estado da arte sobre a integração de Lean Six Sigma ao nível da indústria farmacêutica, o que implica a abordagem de tópicos essenciais, respetivamente: Lean e Six Sigma como conceitos inicialmente independentes, com posterior fusão; o estado atual da implementação na indústria farmacêutica, desafios a serem ultrapassados, entre outros. Poderemos, então, afirmar que a estratégia empregada pela Lean Six Sigma constitui a chave para uma melhor produção de medicamentos?

Palavras-Chave: Indústria Farmacêutica; Lean; Six Sigma; Processo; Qualidade; Melhoria; Rendimento; Sustentabilidade.

Abstract

Lean Six Sigma is a path to improve processes with a very widespread implementation in manufacturing sectors. Currently, there are many articles available about the generic concept, as well as on the implementation of this strategy to several manufacturing sectors such as automobile and electric components production. However, when considering pharmaceutical manufacturing, literary sources on its methods and results are not so abundant and the ones available are detail focused without providing a global approach to the subject. Therefore, the purpose of this paper is to bring better understanding of Lean Six Sigma, approaching some key aspects such as: definition of Lean and Six Sigma as two originally independent methodologies; concept and reasons behind the merger of Lean with Six Sigma; the implementation of the three methods to drug manufacturing; some challenges for further implementation of Lean Six Sigma in the sector and other topics. Can Lean Six Sigma be the right way to reach better medicine production?

Keywords: Pharmaceutical Manufacturing; Lean; Six Sigma; Processes; Quality; Improvement; Revenue; Sustainability.

I. Introduction

Pharmaceutical industry (PI) is going through a phase of change that affects the way manufacturing of medicines is carried out. From small chemical entities answering primary care needs to big biological molecules responding to highly unmet medical needs, requiring a change of scale from massive facilities producing tons of units to smaller enterprises producing small batches of very expensive drugs obtained with dispendious technologies and materials^{1,2}. In this era, where market needs are unstable and with medicines being increasingly personalized, one PI has to be agile, enabling it to produce a large spectrum of products reacting effectively to changes in market demand as well as to challenges within the company³.

When it comes to PI's quality requirements for production, the concept of merely fulfilling nowadays strict regulatory demands is very tempting, particularly if taking into consideration that consumers have little or even no knowledge about the quality of pharmaceutical products, therefore depositing all their trust in regulatory agencies (RA) approvals⁴. Furthermore, the end consumer is a patient that doesn't directly define the value of the pharmaceutical product, being rarely able to choose a therapy without the advice and approval of a medical doctor therefore, having little or no impact over the pricing of medicines. This is specially evident when considering the most recent and expensive biological lines of treatment that require state funding and conditioned pricing to become accessible⁴.

Compliance with RA's requires evidences for safety and efficacy but is not enough to reach manufacturing excellence, that is, to enable maximum yield, profit, quality and preventing shortages or recalls from the market. This is where optimization methodologies such as Lean Six Sigma shine, with their search for continuous improvement, with a structured approach to assess what needs to be improved and the right path to get such improvements⁵.

In comparison with other industrial sectors, PI has not yet fully reached Lean Six Sigma potential, not due to lack of effort but, because of intrinsic factors like the bureaucratic burden of reporting process changes to RA; lack of customer-based specifications since quality parameters are mostly based on process performance and not in clinical outcomes (which are even more difficult to evaluate in new biopharmaceuticals with unclear mechanisms of action); batch processing instead of continuous manufacturing, meaning materials are introduced in the production line at once and, at some point, the

whole batch is released also at once, leaving no room to intervene amidst production of a batch that could be defective, requiring reprocessing or even discarding the whole batch^{3,4}.

The need for more robust, effective, standardized and quality-oriented processes among pharmaceutical manufacturing is growing. With the existing demands, all the resources must be well applied towards increasing yield and revenue while increasing availability and access to high quality medication to patients.

With the following sections, it is intended to consider and evaluate the possibility of Lean Six Sigma to add more to the current status of PI, surpassing regulatory demands and financial survival, moving towards continuous and sustainable improvement, in order to be able to overcome the increased operational and financial pressure instigated by the demand for more innovative products at better prices⁶.

2. Lean Manufacturing

2.1. Historical Roots and Principles

At post World War II Toyota, Ohno and Shingo, pursued a continuous search for minimizing wastes to maximize flow and productivity, attempting to compete with the largely funded USA industry. Rooted in distinguishing non-value-adding (NVA) from value-adding (VA) activities, Toyota Production System (TPS) is an holistic management culture based upon respect and support of employees as well as the development of their knowledge in order to improve the processes they are involved in, by minimizing NVAs and focusing on VA activities.^{7,8}

One among many other continuous improvement (CI) strategies, Lean Manufacturing (LM) was first mentioned as Lean Production in 1990 when Womack, Jones and Roos released their book *The Machine that Changed the World*, in which they compiled a selection of tools inspired by TPS⁷. Since then, lean tools have evolved to a more contemporary selection, described next.

Lean methodology involves CI through elimination of waste that, in manufacturing, is presented in various forms such as defects, overproduction, wait time, transportation, inventory, unnecessary motion, and underutilized human resources⁹.

To achieve this, a company must embrace a vision, a need for change that involves all levels of structure, from high-management to workforce developing a commitment to improve. One should start by establishing the goals based on customer and value, evaluating all processes in the production floor to find out what needs to be improved. Additionally, it is essential to consider changes feasible through small modifications that will impulse fast results, bringing a motivational boost to the team¹⁰.

2.2. Tools

Kaizen – Japanese term combining *kai* (change) with *zen* (for the better) implying the CI concept for Lean's constant striving for innovation and self-improvement. It can be implemented via events or workshops where teams brainstorm ideas for enhancement in processes and engage continuous development on better ways to perform their tasks⁷.

Kanban – It's, as well, a Japanese word that can be translated into “visible record”. It's a tool to keep track of inventory levels, by assuring that requests to suppliers are only made in response to solicitation of product by customers. This is also known as the pull production system¹¹.

5S – Commonly known as the “housekeeping tools”, *Seiri* (Sort), *Seiton* (Set-in or Straighten), *Seisou* (Shine or Scrub), *Shitsuke* (Systematize or Self-discipline) and *Seiketsu* (Standardize). One starts by **S**orting all the items in the production floor into three the 3 Rs, items to Retain (that are used regularly or occasionally and are imperative to work), Return (items that should be somewhere else or belong to someone else) and Rid (all the items that should be removed from the workplace and disposed). Then moving to **S**traightening, where all the remaining items are settled in places they are most needed without disturbing flow and guaranteeing that the layout is logical and intuitive to those who need the tools. Following to the **S**crub phase, that is, deep-cleaning and repairing all-over the room, allowing for a better environment and facilitating detection of leakages or any other issues with the machinery. Finally, **S**ystematize in order to keep the former steps regular and a responsibility of all in the team and **S**tandardize, creating new ideals for performance by reinforcement of the higher goals for the everyday job¹².

Just-In-Time (JIT) – This tool states that an item is to be produced at the right time with the purpose of not even keeping inventory, in other words, the raw materials arrive from the supplier with the required quality, allowing its immediate transfer to manufacturing and, when the final product is achieved, the client is ready to receive it. The major issue is, of course, communication between all the stakeholders, assuring correct timing.¹¹

Single Minute Exchange of Dies (SMED) – Adjustment and maintenance are required in-between batches or when changing to a different product in the same production line-up. SMED intends to reduce the changeover (CO) time, that is the time between the last good item produced before CO and the first good item in the new setup, to a single digit, under 10 minutes. To attain this, there is a conversion of internal steps (executed with the machine not running, i.e. while not producing any units) to external ones (performed while the equipment is running, producing new items) and shortening the remaining internal steps¹³.

Gemba – Another Japanese key word that can be translated to “where the truth will be found”, in this context, the place where work is done. *Gemba* walks involve leaders observing the workplace with their own eyes, to get a direct perspective on employee's

needs and suggestions towards reaching better results, instead of just analysing performance reports^{5,14,15}.

Value Stream Mapping (VSM) – A tool to help search for improvements, avoiding insulated activities that won't take into consideration the company's globality. Triggering improvement by highlighting wastes, this enhanced visual representation facilitates identification of VAs and NVAs linking material-flow, information-flow, and timeline. With its flexibility and adaptability for different applications areas, even in more complex production lines. Starting with the selection of the target product, assessment of current value stream (the as-is state), and the goals to be achieved, based on the following eight questions or VSM micro-concepts⁸:

1. What is the takt time (time available to complete the work based on client's demand)?
2. Is the finished product for retailing or to be sold directly to consumers?
3. Can flow processing be applied in any step within production?
4. Is a pull system necessary in the value stream?
5. What single point is going to be used, in the production chain, as production control and scheduling?
6. How can production be levelled at pacemaker process?
7. What steps will, consistently, be off the pacemaker process?
8. Which steps need improvement?

2.3. Process

There are many possibilities to implement Lean and, a generic approach to all manufacturing segments can include the following 10 steps¹⁶:

1. Planning – top management must search clear understanding of the company and of LM;
2. Gathering an expert Lean Team – to undertake responsibility over the project, in the beginning with outsourced experts giving support to the insider elements, with the latter comprising distinct hierarchical levels assuring involvement of the whole organisation;
3. Current status evaluation;

4. Development of support systems – via extensive training program, starting at top management and cascading to base operators, envisioning the required change in culture;
5. Development of a communication and feedback system – to secure information flow throughout the whole organization, including suppliers and clients alike;
6. Defining the improvement projects – with aid of VSM, search for the best tools to implement;
7. Beginning of improvements – execution of a pilot project involving the expert lean team, with the intention of showcasing the positive results of LM. It should be chosen in order to reveal fast and effective results;
8. Continuous improvement and training – Kaizen activities need to be employed to ensure a sustained long-term system. Including monetary incentives and rewarding activities to keep the teams invested in the on-going learning culture;
9. Development of monitoring methods – to control and document key performance indicators (KPI) relevant to the goals set in the beginning, with results showcased in a transparent and inclusive way to all the personnel involved, to enable corrective actions globally;
10. Documenting – all completed activities are registered to support future projects and kept available to all in the organization to help its continuous learning and motivation through the exposition of obtained results.

2.4. Pharmaceutical Industry Setting

The pharmaceutical journey through LM started in the beginning of 21st century with AstraZeneca, Novartis and GSK. Considering big scale industries, further examples of effective implementation of this approach are Lundbeck, Novo Nordisk, and Abbot¹⁷. When it comes to small and medium-sized enterprises (SME), several European pharmaceutical companies have, apparently, implemented LM without significant results. However, there are two reasons to explain this difference of results between bigger and smaller industries, one is the early implementation phase of LM in SME whose results still haven't been appraised and reported in literature, the other being that manufacturing is not prioritized in comparison with research and development (R&D) which is the core focus of the majority of SME in the pharmaceutical field, leading to the neglect of manufacturing enhancement.¹⁷

Considering the intrinsic characteristics that make pharma an industrial segment with lesser results when implementing LM, adaptation is key to success.

When looking at the 10 steps process mentioned before, most of them need adaptation. Starting with step 1 (understanding lean) and 2 (expert lean team), the knowledge on Lean needs to be aligned with quality standards like GMP and RA strict requirements. Although lean philosophy complements GMP through waste elimination and value creation, the case is different for regulatory paradigm, i.e. changes in process must be carefully designed with the bureaucratic procedures always in mind, since changes in process might need reporting and approval by RA. Quality and safety are imperative and, in this area, fully dependent on the technology used and manufacturing KPI therefore, steps 3 (enterprise evaluation), 6 (methods and tools) and 7(implementation) need to be modified and expectations can't be as high as e.g. automotive industry, because medicines production requires highly complex cleaning and testing procedures, with extended CO times, and the machinery layout has almost no mobility since most is part of the actual building and/or is allocated into smaller separated rooms. To counter this without going through radical changes in building structure, organizational issues can be tackled instead, e.g. cutting CO by addressing one type of product to one specific production line, allowing an approximation to continuous manufacturing, by feeding the machinery always with the same raw materials to obtain the same product in the same conditions. On the other hand, steps 4 (training program) and 5 (feedback system) do not need a specific approach since they are not directly involved in manufacturing, as long as they fit the overall enterprise. The follow-up steps 8 (sustaining), 9 (documentation and standardization) and 10 (performance monitoring) are also not so related to the manufacturing technicalities and can be applied as in other organizations.¹⁶

There is still room for progress in the implementation of LM to pharmaceutical manufacturing¹⁷ and, even so, there already are reports of success in literature, e.g. CO decrease via SMED at a solid dosage production site¹³. In this example, the goals were to decrease CO, at bottle feeding machine, from 25.3 to 16 hours. To get there, they started by following DMAIC (Define, Measure, Analyse, Improve, Control - a tool from Six Sigma), analysing the CO process with *gemba* walks and one-on-one discussion with all involved personnel. Lack of standardization was noted, and the foremost root causes were identified, i.e. lack of visual controls; poor team work and communication; absence of set targets; shortage of appropriate tools used; no external steps; wasted time on useless steps and deficit of workforce. Proper solutions were found over *gemba* walks, brainstorming and

regular meetings. The solutions were implemented. CO steps were numerated and re-ordered and spare steps were discarded. Steps externalization was limited by machinery and process design, enabled only to packaging material removal and transport table preparing. FTE (full time equivalent, comparison unit that measures working hours of collaborators) was re-assorted, enabling simultaneous steps such as machine/room cleansing and set up of the bottle feeding machine. A changeover scheme was designed and displayed in targeted production areas to assure visual guidance, comprising tasks for each operator, targets, machine drawings and order of CO, allowing for better understanding for team members and shorter training period for newcomers. The primary packaging storing unit was moved closer to bottle filling room, with traveling time decreasing from 4 to 2 minutes. This resulted in a 30% decrease in CO time (from 25.3 to 17.8 hours). Although these were not the envisioned results, this was still a very significant upgrade and, the control and further improvements phase will keep on working to reach SMED.

Table I – A summary of Lean Manufacturing characteristics.

Concept	<ul style="list-style-type: none"> • Cutting waste by increasing VA activities and reducing NVA activities • Involvement of all organizational levels • Applying changes that bring fast and clear results to motivate the team
Tools	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Kaizen</i> • <i>Kanban</i> • 5S – Sort; Straighten; Scrub; Systematize and Standardize. • Just In Time • Single Minute Exchange of Dies • <i>Gemba</i> • Value Stream Mapping
Method	<ol style="list-style-type: none"> 1. Plan 2. Gather lean expert team 3. Status evaluation 4. Training program 5. Develop feedback system 6. Define projects 7. Pilot Project 8. Continuous improvement and training 9. Monitoring strategy 10. Document results
Pharma Setting	<ul style="list-style-type: none"> • Big Pharma success examples – Lundbeck; NovoNordisk and Abbot • SME – either not reported or no actual successful results • There are documented results on improvement of CO time • Adaptation is key to success since this is not a “one fits all” solution. Deep understanding of both LM and the company itself

3. Six Sigma

3.1. Historical Roots and Principles

Quality control was an ideal introduced in Japan around 1950 and, later on, some American companies started to value it as much. In particular, when a Motorola TV factory was bought by Japanese entrepreneurs, some Motorola managers took interest in this new methodology of reducing errors to increase productivity.¹⁸

Mikel J. Harry introduced Six Sigma (6σ) at Motorola in 1987 as part of the company's total quality management (TQM), with the purpose of reducing defects from electronic devices. As a metric, 6σ only allows 3.4 defects per million of opportunities (DPMO) in any process, product or service. It is a reactive approach based on finding flaws in process and the solutions to fix them in order to reduce variation and increase quality specifications.¹⁸⁻²⁰

Six Sigma is a registered service and trademark of Motorola Inc. and they reported over US \$17 billion in savings from six sigma, as of 2006²¹.

Beyond statistical technicalities, the core of its philosophy stands at strong leadership, initial focus on operations, aggressive project selection, with clear performance metrics. Choosing the right projects, with the best chances for improvement, accompanied by picking and training the most adequate personnel for the task.

As much as in Lean Manufacturing, the initiative is to be set in motion by the highest levels of the organization and must thrive through all levels of management and operations. There is an imperative need for full commitment towards change like the example of Motorola, facing the Japanese competition and the eminent risk of losing its business that deployed the need for a radical change in quality.¹⁹

6σ has then evolved outside product quality, with the aeronautical engineering company, AlliedSignal (now Honeywell International), adapting their strategy to meet customer's needs, value chain analysis, and customer's satisfaction. After all, standalone quality means very little if a company is not fulfilling market needs. Also, at General Electric, 6σ was extended to non-manufacturing scenarios such as development, software systems, human resources and many other areas, into a so called Commercial Six Sigma.¹⁹

3.2. Tools

Sigma (σ) – As a statistical metric, stands for standard deviation, the scattering of events around average, acting as measure for variability. 6σ has its statistical roots at Gauss's Normal Distribution, with a specification limit of six standard deviations from the average of a normal distribution, resulting in (considering variation) approximately 3,4 defects per million events.²²

Table II – Sigma levels, adapted from Erdoğan *et al.*¹⁸

Sigma Level	Total Process Efficiency	Defects per Million
2	0,691	308540
3,1	0,945	55000
4,6	0,999	1000
6	0,9999966	3,4

Expert Teams – Specialist that receive intensive differentiated training, to improve their knowledge in statistical methods, project management, process design, problem-solving techniques, leadership, and other managerial skills. Starting from the base with Green Belts, they undergo training in 6σ 's methods and tools, perform responsibilities and other daily works, partaking also in black belt's activities. Moving to Black Belts, able to identify project barriers, direct project teams, selecting the required tools and report progress to management. If needed, they call for help from the Master Black Belt whose responsibilities are helping on the training and certification of black belts, cooperate with the champion, and train personnel at all organizational levels, help project selection and partake on project reviews as technical advisors. At top rank, stand the Champions, responsible for the 6σ vision and its ways, they determine the high effect projects and the development of training plans to implement strategies and also, they audit the black belts.^{18,23}

Process Mapping - It helps visualize the entire process, identifying its strengths and weaknesses. It helps reducing defects while recognizing the value of individual contributions.²²

Checklists – Beginning with the Six Sigma Starting List, answering if 6σ is the best methodology to fulfil company's expectations, and other checklists that help guide all 5 DMAIC cycle stages.⁶

Root Cause Analysis - Studying the original sources of nonconformance within process. When the root cause is eliminated, the nonconformance is supposed to be corrected.²²

Control – The state of stability, normal variation and predictability. The process of regulating and guiding operations using quantitative data and statistical analysis to reduce variability and eliminating the defects that it produces.^{6,22}

Control Chart – A register of all collected data, organized and exposed. It allows monitoring of process variability over time and alerts the organization to unexpected variance that may lead to off specification products.²²

Market Analysis – Gathering high quality information about market trends, competition data and customer requirements. Then, use the obtained data to favor the development of basic strategy and process improvement and to internally support the management's decisions.⁶

Design for Six Sigma (DFSS) – More than a reactive strategy, 6σ can be applied in a proactive way, by designing or re-designing new products according to market demand or to make manufacturing easier, permitting its control before market launch, in a quality by design (QBD) approach.²⁰

3.3. Process

The classical process for Six Sigma is the DMAIC cycle^{18,23}:

1. **D**efining the task at hands based on customer's requirements, the flaws to be corrected are selected along with the collaborators that are taking over the operation.
2. **M**easure, by verifying the extent of the defect and its impact on performance, establishing a clear procedure map and data collection plan. Measuring with the appropriate units and metrics, to allow for a precise and reliable definition of the current σ level.
3. **A**nalyse the data collected to determine the root causes of defects and sources of variation, defining performance objectives based on customer's critical-to-quality (CTQ) characteristics.

4. Improvement phase, by eliminating defects with the potential solutions. Performing design experiments and assessing the failure mode of the found solutions and validating the improvements by pilot studies.
5. Control phase, to keep track of process performance, define and validate the monitoring control system. Implementing statistical process to evaluate process capability and verify: benefits, cost reduction and revenue increments. Closing the project, finalizing documentation and communicate results to all collaborators.

3.4. Pharmaceutical Industry Setting

The general sigma status seen in pharmaceutical manufacturing is 2 to 3 σ quality and, reaching 6 σ represents an over the top improvement⁴.

Although only a few pharmaceutical companies are listed among the top 300 member companies of the International Society for Six Sigma Professionals (ISSSP). 6 σ has already been implemented by several pharmaceutical industries, and some of them are listed at the top 20 of annual revenue like GlaxoSmithKline, Baxter, Eli Lilly, Johnson & Johnson, Novartis and Byer Schering⁶.

Six Sigma has been used by some of the most competitive companies leading to savings of millions of dollars, increasing the speed of process deployment and efficiency and, most importantly, new and strong relations with customers.⁶

Novartis applied this methodology mostly in manufacturing, focusing on agility, efficiency, productivity and resources allocation. Planning on increasing profits by investing in emergent markets, Six Sigma was a business strategy and a tool to achieve the company vision. When considering results on quality, they state an average impact on the overall products but a very high impact on future products. Also, when considering the finances, they didn't experience great impact on product pricing but a very significant influence on project funding and time delivery to market.⁶

GSK also applied 6 σ to R&D, quality assurance, human resources, marketing and sales, experiencing increments in productivity, by reducing time spent repeating tasks and improved communication and efficiency among the teams with increased usage of best practices. Manufacturing was also an area undergoing implementation, mostly due to high cost of raw materials and the process itself. Employees are trained in Six Sigma and, the concept knowledge is considered of average importance but, participating in trainings,

provision of needed resources and management interest are considered of high importance. Successfully implementing this philosophy in development of processes and activities for more than five years has resulted in sales increase by 3% more than other pharma companies, with elevated impact on product quality, quality measurement, change in obsolete practices and also an high impact on market delivery.⁶

Bayer Schering also experienced high impact over quality after applying 6σ on manufacturing, R&D, marketing and sales, administration and human resources, even stating that all fields were focused and benefited on implementation, giving high importance to methodology's understanding, training, resources and management interest.⁶

At both GSK and Bayer, full-time employees, certified in Six Sigma and with good knowledge of the strategy become Green Belts, Black Belts and Master Black Belts, providing a significant contribution to development or management of new projects. This shows how important it is to keep management involved and skilled at this methodology.⁶

A more specific example of attempting to improve the quality of a pharmaceutical facility is that of Ranitidine hydrochloride (RHCL) tablet manufacturing²¹. With an overall manufacturing sigma level between 1.5 and 2.5, and a target of 4σ . After DMAIC cycle implementation, overall equipment efficiency (OEE) improvement for compression, coating, and packing stage, which lead to 30 – 35% increase in OEE for RHCL 150 MG tablets production, set up time was decreased by 40 to 50%, for the whole process, 20 to 30% of manpower was released, process waste was reduced by 35% both in compression and packing, rework was cut in 50 to 70% and also, there was reduction in packing line stoppages. The outcome was improved process capability due to improved sigma level, with a more standardize process.

Generically speaking, pharmaceutical industry can benefit a lot from Six Sigma. A more quality-oriented manufacturing process brings benefits for patient/consumer healthcare and to the economy of this field. When it comes to patients, a more reliable manufacture means less recalls from market due to safety issues and a more efficient production means less shortages of medicines. Following the costumer's needs pathway, the sector can increase in value, cultivating the payment for quality concept in society, contradicting the current price competition state of market only cutting costs to lower the final product price and become more competitive.⁴

Table III – A summary of Six Sigma characteristics.

<p>Concept</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Quality based strategy • Reducing variability in process with the help of statistical tools • Only allows 3.4 defects per million of opportunities (DPMO)
<p>Tools</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Statistical Analysis • Expert Team (coloured belt levels) • Process Mapping • Checklists • Root Cause Analysis • Control Charts • Market Analysis • Design For Six Sigma
<p>Method</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Define 2. Measure 3. Analyse 4. Improve 5. Control
<p>Pharma Setting</p>	<ul style="list-style-type: none"> • General status is between 2 and 3σ quality • Big Pharma success examples – GlaxoSmithKline, Baxter, Eli Lilly, Johnson & Johnson, Novartis and Byer • There are documented results on improvement of OEE and σ level • Making changes taking into consideration costumer’s needs is key to successful implementation.

4. Lean Six Sigma

4.1. Concept

Lean Six Sigma (LSS), as the name itself implies, is the combination of Lean Manufacturing and Six Sigma for process improvement. Its first references date from late 1990s and early 2000s, as an answer to the individual strategy's shortcomings²⁴.

The implementation of these two methodologies as a hybrid approach is very convenient and brings new opportunities for enhancement due to their complementarity since LM does not comply the statistic tools to assess and reduce variation in production and, and 6σ does not include waste reduction for major productivity improvements.²⁵ Both methods stand for continuous improvement, with Lean on the lookout for fast changes with immediate results and Six Sigma going for the long run, searching for the zero defects goal¹⁰.

Their toolkit can be combined and adapted to different scenarios according to plant floor area, project type and allocated operators²⁵, to increase process performance, develop customer satisfaction, leadership, improving quality, speed and cost efficiency²⁴.

Considering sustainability, Lean is a manufacturing cost and waste management practice, giving it a natural edge over environmental management²⁶. On the other hand, 6σ , with a not so obvious relation, examples in literature show that it does partake positively into pollution reduction plans²⁷. Modern companies and customers bring socially and environmentally responsible business operations into the definition of quality, making LSS an important methodology to assure competitiveness now and in the future.²⁶

Lean Six Sigma shows better and faster results, with increased customer satisfaction, and improved sustainability, safety and time saved, in comparison to results obtained from separated Lean Manufacturing and Six Sigma approaches²⁶.

4.2. Critical Success Factors

Before implementing any improvement to a process, a status evaluation is mandatory to: 1st, find out what needs to be improved; 2nd, what are the best methods to reach selected goals and 3rd, if the company's characteristics are coincidental with the critical success factors of the method. Some of this factors have already been mentioned separately in the LM and 6σ sections and are summarized here²⁶:

1. Top management commitment and support;
2. Education and training;
3. Communication;
4. Involvement of employees;
5. Culture change;
6. Understanding the tools and techniques within methodology;
7. Skills and expertise;
8. Linking method to customers;
9. Linking method to the business strategy;
10. Linking method to suppliers;
11. Linking method to human resources;
12. Reward system;
13. Project management skill.

4.3. Pharmaceutical Implementation

4.3.1. Improving existing facilities

It has already been established that current implementation of lean six sigma is not so strong in pharmaceutical industry as it is in the automotive or electronic devices industries. The reason for such results is mostly related to misconceptions of the philosophy, focusing too much on small fractions instead of the bigger picture that is intended with combining lean and six sigma. Things such as exclusively looking for quality improvement, applying it just for training, or obsessing about number of defects only mitigates attention to business needs and real context solutions.

As shown in a study over generic pharmaceutical industries²⁸, successfully applying LSS systems can help by finding out significant problems and, as they are gradually solved, another categories of defects and wastes can be detected leading to a complete elimination of a whole class of deviations.

With DMAIC cycle, a black belt managed to improve the most influential factors in a facility to produce gelatin capsules²⁹. Encapsulation was defined as the bottle-necking phase and, starting by organizing procedures, finding critical aspects with operator's help, following SMED and 5S production was boosted. Also, a simple CO cart was designed with all

required materials, so they would be available and organized beforehand and all set aside together to be washed. Additionally, required modifications were made to the encapsulating machine and standard operating procedure was designed following best practices suggested by senior employees. In the end, CO time was reduced in 40% (more than two hours) and OEE was improved by approximately 16% and the financial gains reached 2 million € each year.

In a different scenario, a biopharmaceutical industry³⁰ had NVA activities covering 54% of manufacturing cycle time and all contributed to financial waste. After analysis, the inefficient water for injectables supply, water contamination, difficulty in movement of the buffer solution from one point to another, and limited working space and equipment were the determined causes for cycle elongation. Improvement ideas were solicited to the team and, by the end of the project, cycle time was reduced from 1310 to 592,5 minutes, resulting in manufacturing cost reduction, increased number of cycles per month and increased productivity and flexibility.

4.3.2. Designing new facilities

Although not being a medicine producing factory, Abbott Diagnostics Longford³¹, a facility in Ireland that focuses on reagent products for diagnostics. In 2004, the building was designed from blueprint, envisioning a culture comfortable with change and continuous improvement, specifically designed to allow the most efficient flow from raw material to ready to ship products. Manufacturing network configuration was streamlined and complexity was significantly reduced to meet long-range plan and capacity requirements, making it easier to further improve their operations.

Keeping an outstanding example of continuous Lean Six Sigma culture this Langford plant managed to³¹ “dramatically cut costs, lead times, nonconformance rates, inventory, energy costs, and waste while improving output and employee development and morale” since its beginning and still going for daily *kaisen* activities where “improving the work is the work”.

4.3.3. Merger and Acquisitions (M&A)

Pharmaceutical is the industry that goes through more M&A procedures and the most common reasons are strategic repositioning between innovative medicines, generic medicines or consumer healthcare and to allocate funds to R&D or manufacturing³².

This triggers organizational changes leading to distraction from operational and agility goals. There is a need for greater CEO involvement, standardized processes, and greater communication and feedback³. LSS brings understanding of the value streams that exist within both organizations being merged, leveraging strengths and shortening stabilization times. By streamlining and optimizing the onboarding process, employees can begin contributing more quickly. And, when product portfolios are increased, chartering and standardized work practices can dramatically improve the risk profile of these new programs³³.

4.4. Challenges

4.4.1. Consistent culture development

Actually changing the mindset of personnel, instead of adhering to the toolbox mentality of just bringing a black belt into the plant floor to implement some complex that only carry NVA analysis, keeping the simplest solutions hidden. The mindset of the whole company should change in a holist way, with every person involved in every product related activity being brought to light on the ways of LSS. Considering six sigma's heavy statistical background, its easy for a specialist to come into the factory, and his message to get diluted in technicalities or to just confuse the team if not involving the staff in what really needs to be changed to reach the statistical goals. LSS statistical tools should be used to reflect on the impact of negative vs positive actions in the bigger picture of a factory.³⁴ The LSS problem-solving ways should come into all levels of the organization to show that more effective proceedings can be fruitful in all areas, not just in the production line.

4.4.2. Pharma's Silos

Silo effect is the isolation of different areas and sectors of different organizations working for the same purpose or even within an organization³⁵.

The reality in pharmaceutical industry is that of a separation between R&D, suppliers, production, approval, quality assurance, marketing & sales and other operational groups and facilities⁵. More so if outsourcing contracts are in place like CMO (contract manufacturing organizations) or CRO (contract research organizations) or CDMO (contract development and manufacturing organizations)³⁶ since they bring a whole new and independent structure into the supply chain. One area must not ignore that his actions have consequences downstream in the process flow. Furthermore, if a downstream procedure is being affected by something that could be prevented upstream, such facts must be communicated to prevent defects instead of wasting time and resources to correct them.

Currently, the biggest focus of pharma industry is in improving clinical trials, which is very logical, taking into consideration that clinical trials are the biggest barrier in new drug approval³. But, this high focus over one particular area could jeopardize the overall quality in supply chain and keep other areas in need from being supported and improved.

4.4.3. Sustainability

Sustainable development is defined by the World Commission on Environment and Development (1987): “economic development that meets the needs of the present generation without compromising the ability of future generation to meet their own needs.”. When it comes to manufacturing, sustainability demands products which use processes and practices that maximize profits, minimize negative environmental impacts, conserve natural resources and energy, and are safe for employees, consumers, and communities²⁴.

Society’s awareness on the environment is escalating along with regulator and legislators changing their measures accordingly, all demanding a better environmentally reporting, compliance and transparency²⁴.

Lean Six Sigma has already been successfully integrated with sustainability in many firms and industries, and yet, lack of environmental awareness, perceptions of higher costs and separation of responsibilities over continuous improvement and ecological policies keep the results from spreading to other enterprises²⁴.

The triple baseline of sustainability (reducing waste, reducing emissions and increasing recycling) has a direct connection to financial performance improvement and, implementing LSS with an ecological mindset can have positive effects on costs associated to sustainability allowing companies to considerate internal and external environments²⁴.

Abbott Diagnostics Langford is also an example in sustainability with LSS. Between 2012 and 2015, they decreased energy usage by 23%, at the same time increasing production output by 68%. And, they've kept "zero landfill" status since 2010, sending their residues to ne processes into solid recovered instead of sending them to landfills.³¹ Proving that production excellence and continuous improvement can be reached while ensuring next generation's future and resources, with a lean six sigma plan.

Table IV – A summary of advantages and difficulties of Lean Six Sigma when applied to drug manufacturing.

<p>Advantages</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Globalized mindset – 6σ's statistical tools and quality policy oriented to zero defects combined with LM's waste reduction and motivational fast improvements • Improved toolkit – allowing for better adaptation of methods • Better and faster results • Increased customer satisfaction • Improved sustainability and safety
<p>Difficulties</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Meeting critical success factors – trying to fit a method that is bound to fail due to company's characteristics • Culture development – searching for true change in team mindset • Silos in the pharmaceutical field • Required resources – not all companies can invest in an expert team, particularly small and medium-sized enterprises • Rigid structure – either the building characteristics of the factories or the need for a drug to be manufactured in a certain way to obtain the right product

5. Conclusion

Lean Six Sigma is a complete methodology that supplies tools to undertake a full circle of improvement. From the diagnosis of current state, to continuous improvement and control, one can adapt LSS to its own philosophy and needs, contributing for the growth of the organisation as a whole.

Pharmaceutical industry has some particularities that can difficult success but should not fully foreclose it. Although there are some signs of discouragement, literature shows examples of enterprises getting closer to settled goals of waste reduction and sigma level, even more so if the critical success factors are present within the company.

All those aspects that make pharma industry challenging to be improved should not discourage the search for enhancement, on the contrary, they should serve as a leverage for adaptation, every small change at a time. Small and simple changes in a process line could bring great effects on productivity, time-saving and increased revenue, as long as they are functional and viable to keep.

Increasing focus on drug manufacturing and its quality could be a step forward into making cumbersome procedures more agile and dependable, beyond regulatory requirements. After all, there is no greater advantage in having newly approved drugs if they can't reach the market with satisfactory yield. The same goes for the currently marketed medicines that are short on supply and keep compromising market response and, most importantly, people's health.

The answer can be in Lean Six Sigma and its potential to get safer, faster and improved medicines to market, in a sustainable and reliable process, from R&D to patient administration as a continuum.

References

1. GAUTAM, A. and PAN, X. The changing model of big pharma: Impact of key trends. *Drug Discov. Today* **21**, (2016) 379–384.
2. PAGE, T. G. Continuous Manufacturing - the Future of Pharmaceutical Manufacturing. *Pharm. Technol. Eur.* **26**, (2014) 28–28 1/2p.
3. SHANLEY, A. Redefining Pharma Agility. *Pharm. Technol.* **40**, (2016) 56–59.
4. YU, L. X. and KOPCHA, M. The future of pharmaceutical quality and the path to get there. *Int. J. Pharm.* **528**, (2017) 354–359.
5. MARKARIAN, J. Innovating for Manufacturing Excellence. *Pharm. Technol. Eur.* **9**, (2017) 12–17.
6. SITNIKOV, C. Six Sigma As a Strategic Tool for Companies. *Young Econ. J.* **9**, (2012) 94–102.
7. COETZEE, R., VAN DER MERWE, K. and VAN DYK, L. Lean Implementation Strategies: How Are the Toyota Way Principles Addressed? *South African J. Ind. Eng.* **27**, (2016) 79–91.
8. SETH, D., SETH, N. and DHARIWAL, P. Application of value stream mapping (VSM) for lean and cycle time reduction in complex production environments: a case study. *Prod. Plan. Control* **28**, (2017) 398–419.
9. REECE, P. M. and ANTOSIAK, L. B. Outsourcing & Lean Manufacturing: Product Quality & Waste Elimination. *Contract Pharma* **16**, (2014) 18–21.
10. ANTONY, J. Six Sigma vs Lean: Some perspectives from leading academics and practitioners. *Int. J. Product. Perform. Manag.* **60**, (2011) 185–190.
11. AZIAN, N., RAHMAN, A., MOHD, S. and MOHAMED, M. Lean Manufacturing Case Study with Kanban System Implementation. *Procedia Econ. Financ.* **7**, (2013) 174–180.
12. MOHAN SHARMA, K. and LATA, S. Effectuation of Lean Tool “5S” on Materials and Work Space Efficiency in a Copper Wire Drawing Micro-Scale Industry in India. *Mater. Today Proc.* **5**, (2018) 4678–4683.
13. KARAM, A.-A., LIVIU, M., CRISTINA, V. and RADU, H. The contribution of lean manufacturing tools to changeover time decrease in the pharmaceutical industry. A SMED project. *Procedia Manuf.* **22**, (2018) 886–892.

14. SHANLEY, A. Getting Comfortable with Lean. *Pharm. Technol.* **39**, (2015) 46–49.
15. ALEFARI, M., SALONITIS, K. and XU, Y. The Role of Leadership in Implementing Lean Manufacturing. *Procedia CIRP* **63**, (2017) 756–761.
16. SIECKMANN, F., NGOC, H. N., HELM, R. and KOHL, H. Implementation of lean production systems in small and medium-sized pharmaceutical enterprises. *Procedia Manuf.* **21**, (2018) 814–821.
17. GARZA-REYES, J. A., BETSIS, I. E., KUMAR, V. and RADWAN AL-SHBOUL, M. A. Lean readiness – the case of the European pharmaceutical manufacturing industry. *Int. J. Product. Perform. Manag.* **67**, (2018) 20–44.
18. ERDOĞAN, A. and CANATAN, H. Literature Search Consisting of the Areas of Six Sigma's Usage. *Procedia - Soc. Behav. Sci.* **195**, (2015) 695–704.
19. HAHN, G. I., HILL, W. J., HOERL, R. W. and ZINKGRAF, S. A. The Impact of Six Sigma Improvement--A Glimpse Into the Future of Statistics. *The American Statistician* **53**, (1999).
20. JENAB, K., WU, C. and MOSLEHPOUR, S. Design for six sigma: A review. *Manag. Sci. Lett. Vol 8, Iss 1, Pp 1-18* **8**, (2018) 1–18.
21. CHABUKSWAR, A. R., JAGDALE, S. C., KUCHEKAR, B. S., JOSHI, V. D., DESHMUKH, G. R., KOTHAWADE, H. S., KUCHEKAR, A. B. and LOKHANDE, P. D. Six Sigma: Process of Understanding the Control and Capability of Ranitidine Hydrochloride Tablet. *J. Young Pharm.* **3**, (2011) 15–25.
22. KUMAR, G. Six Sigma: A problem solving methodology. *Bull. Pure Appl. Sci. Math. Stat.* **36e**, (2017) 202.
23. ZU, X., FREDENDALL, L. D. and DOUGLAS, T. J. The evolving theory of quality management: The role of Six Sigma. *J. Oper. Manag.* **26**, (2008) 630–650.
24. CHERRAFI, A., ELFEZAZI, S., CHIARINI, A., MOKHLIS, A. and BENHIDA, K. The integration of lean manufacturing, Six Sigma and sustainability: A literature review and future research directions for developing a specific model. *J. Clean. Prod.* **139**, (2016) 828–846.
25. AQLAN, F. and AL-FANDI, L. Prioritizing process improvement initiatives in manufacturing environments. *Int. J. Prod. Econ.* **196**, (2018) 261–268.

26. ALHURAISH, I., ROBLEDO, C. and KOBİ, A. A comparative exploration of lean manufacturing and six sigma in terms of their critical success factors. *J. Clean. Prod.* **164**, (2017) 325–337.
27. CALIA, R. C., GUERRINI, F. M. and DE CASTRO, M. The impact of Six Sigma in the performance of a Pollution Prevention program. *J. Clean. Prod.* **17**, (2009) 1303–1310.
28. BOLTIC, Z., JOVANOVIĆ, M., PETROVIĆ, S., BOZANIĆ, V. and MIHAJLOVIĆ, M. Continuous improvement concepts as a link between quality assurance and implementation of cleaner production: Case study in the generic pharmaceutical industry. *Chem. Ind. Chem. Eng. Q.* **22**, (2016) 55–64.
29. KUIPER, A., VAN RAALTE, M. and DOES, R. J. M. M. Quality quandaries: Improving the overall equipment effectiveness at a pharmaceutical company. *Qual. Eng.* **26**, (2014) 478–483.
30. ISMAIL, A., GHANI, J., AB RAHMAN, M., MD DEROS, B. and CHE HARON, C. Application of Lean Six Sigma Tools for Cycle Time Reduction in Manufacturing: Case Study in Biopharmaceutical Industry. *Arab. J. Sci. Eng. (Springer Sci. Bus. Media B.V.)* **39**, (2014) 1449–1463.
31. KELLY, S. Creating a Culture of Continuous Improvement and Sustainable Management Systems at Abbott Diagnostics Longford. *Glob. Bus. Organ. Excell.* **36**, (2016) 6–24.
32. BIERI, C. What Drives Mergers & Acquisitions in the Pharma industry? A look at the key drivers that force pharma companies to redefine themselves. *Contract Pharma* **20**, (2018) 34–36.
33. SIGMA, L. S. Lean Six Sigma and Seeing the Forest Behind the Trees.
34. GUARRAIA, B. P., CAREY, G., CORBETT, A. and NEUHAUS, K. Lean Six Sigma for the services industry. (2008).
35. VATANPOUR, H., KHORRAMNIA, A. and FORUTAN, N. Silo Effect a Prominence Factor to Decrease Efficiency of Pharmaceutical Industry. *Iran. J. Pharm. Res.* **12**, (2013) 207–216.
36. MILLER, J. What to Watch for in 2018: The industry will see an impact from financing, M&As, advanced therapies, generic drugs, and the retail market in 2018. *Pharmaceutical Technology* **42**, (2018) 22–23.