

FACULDADE DO INSTITUTO BRASIL

CURSO DE FARMÁCIA

LAISA BETÂNIA SOUSA AGUIAR

**FERRAMENTAS DE QUALIDADE UTILIZADAS NO PROCESSO DE BLISTAGEM
DE COMPRIMIDOS**

ANÁPOLIS

2018

LAISA BETÂNIA SOUSA AGUIAR

**FERRAMENTAS DE QUALIDADE UTILIZADAS NO PROCESSO DE BLISTAGEM
DE COMPRIMIDOS**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Farmácia da
Faculdade do Instituto Brasil – FIBRA de
Anápolis-GO, como requisito parcial para
a obtenção do título de Bacharel em
Farmácia.

Orientadora: Profa.Dra. Leandrade
Almeida Ribeiro Oliveira

ANÁPOLIS

2018

LAISA BETÂNIA SOUSA AGUIAR

**FERRAMENTAS DE QUALIDADE UTILIZADAS NO PROCESSO DE BLISTAGEM
DE COMPRIMIDOS**

Aprovado em: ____ de ____ de ____.

BANCA EXAMINADORA

Orientadora: Prof.^a Dra Leandra de Almeida Ribeiro Oliveira

Prof. MSc. Paulo Edson Fernandes

Prof.^a MSc. Mariângela Sousa Rodrigues dos Santos

Anápolis
2018

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, por ter me dado saúde, força e sabedoria para superar todas as dificuldades.

Aos meus pais, pelo o amor incondicional, e por sempre terem acreditado em mim e nos meus sonhos.

Ao meu marido Daniel pelo incentivo, paciência e carinho.

A minha orientadora doutora Leandra de Almeida, que mesmo na correria do dia-a-dia com tantos obstáculos teve paciência, cuidado e dedicação para que eu conseguisse desenvolver este trabalho e finalizar essa etapa tão importante da minha vida, já com sentimento de gratidão por tamanho conhecimento obtido com esta pessoa sensacional.

E a todo corpo docente dessa instituição, que me proporcionaram o conhecimento e maturidade para essa realização profissional.

“A imaginação é mais importante que a ciência, porque a ciência é limitada, ao passo que a imaginação abrange o mundo inteiro”.

(AlbertEinstein)

RESUMO

Comprimidos são formas farmacêuticas sólidas constituídos por um ou mais princípios ativos, com ou sem excipientes, sendo obtidos pelo processo de compressão. Os comprimidos podem ser obtidos por três processos principais: granulação por via úmida, granulação por via seca e compressão direta. As embalagens foram criadas com o objetivo de armazenar e proteger o produto, desde sua distribuição até o consumo. Considerando a importância em se otimizar o processo de embalagem de comprimidos na indústria farmacêutica, este trabalho visa contribuir com o conhecimento acadêmico, descrevendo algumas ferramentas de qualidade que podem ser utilizadas para se otimizar o processo de blistagem. Existem inúmeras ferramentas de qualidade que podem ser utilizadas na indústria farmacêutica para se otimizar processos, destacando-se a Eficiência Global dos Equipamento (OEE), ciclo PDCA e a ferramenta 5S. Além das ferramentas de qualidade citadas, é importante a implantação das normas de BPF no projeto de melhoria contínua. A execução de um processo produtivo na indústria farmacêutica, sem a utilização de ferramentas da qualidade e o cumprimento das BPF, tende a ser desorganizado, apresentar grandes desperdícios, um alto nível de retrabalhos, desvios e um índice grande de insatisfação dos clientes, trazendo para a indústria gastos elevados, reduzindo os lucros e até mesmo uma possível punição da ANVISA.

Palavras-chave: Melhoria, processo, otimização, ferramentas, qualidade

ABSTRACT

Tablets are solid pharmaceutical forms consisting of one or more active ingredients, with or without excipients, being obtained by the compression process. The tablets can be obtained by three main processes: wet granulation, dry-way granulation and direct compression. The packaging was created with the purpose of storing and protecting the product, from its distribution to consumption. Considering the importance of optimizing the packaging process of tablets in the pharmaceutical industry, this work aims to contribute to academic knowledge, describing some quality tools that can be used to optimize the Blisting process. There are numerous quality tools that can be used in the pharmaceutical industry to optimize processes, highlighting the overall equipment efficiency (OEE), PDCA Cycle and the 5s tool. In addition to the aforementioned quality tools, it is important to implement GMP standards in the continuous improvement project. The execution of a production process in the pharmaceutical industry, without the use of quality tools and compliance with GMP, tends to be disorganized, present large wastes, a high level of rework, deviations and a large index of Dissatisfaction of customers, bringing to the industry high expenditures, reducing profits and even a possible punishment of ANVISA.

Keywords: Improvement Process Otmization, tools, quality

QUADRO 1

Tabela 1 - 5 Sensores.....	36
----------------------------	----

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Granulação por via úmida.....	18
Figura 2 - Granulação por via seca.....	18
Figura 3 - Compressão direta.....	20
Figura 4 - Desenho de uma blistadeira	23
Figura 5 - Três componentes do OEE.....	31
Figura 6 - Etapas do Ciclo PDCA	34

LISTA DE ABREVIações E SIGLAS

5s. Cinco sentidos

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

BPF. Boas práticas de fabricação.

OEE. Eficiência global de equipamentos.

PDCA. Planejar, executar, verificar e agir.

PVC. Policloreto de polivinila.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	13
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	14
2.1. Comprimidos.....	14
2.2 Excipientes para comprimidos	15
2.3 Métodos de produção de comprimidos	17
2.4 Embalagem para comprimidos	20
2.5 Blister	21
2.6 Procedimento de blistagem.....	22
2.7 Otimização de processos	24
3.JUSTIFICATIVA	26
4.OBJETIVOS.....	27
4.1 Objetivo geral.....	27
4.2 Objetivos específicos	27
5. METODOLOGIA.....	28
5.1 Tipo de estudo	28
5.2 Bases de dados.....	28
5.3 Limite de tempo.....	28
5.4 Idiomas.....	28
5.5 Critérios de inclusão.....	28
5.6 Critérios de exclusão	28
5.7 Coleta de dados	29
5.8 Análise e interpretações dos resultados.....	29
5.9 Discussão dos resultados	29

6. RESULTADOS	30
6.1 Ferramentas de qualidade utilizadas no processo de blistagem	30
6.1.1 Boas práticas de fabricação	30
6.1.1 OEE (Overall Equipment Effectiveness)	31
6.1.2 Ciclo PDCA.....	32
6.1.3 5S.....	34
7. DISCUSSÃO.....	37
CONSIDERAÇÕES FINAIS	39
REFERÊNCIAS.....	40

1. INTRODUÇÃO

A administração de fármacos por via oral é muito frequente em uma variedade de formas farmacêuticas, já que esta é a via mais simples, conveniente e segura. Dentre as formas farmacêuticas administradas por via oral, as sólidas apresentam as vantagens de ter maior estabilidade, posologia precisa e fácil produção. Por isso, essa é a forma pretendida para a maior parte das novas entidades químicas em desenvolvimento (VASCONCELOS; SARMENTO; COSTA, 2007; ANSEL et al., 2013).

Com base nas características do produto, os materiais de embalagem devem proteger o produto da perda ou do ganho da água. Além dos perigos ambientais, a embalagem evita perigos mecânicos como compressão, vibração, abrasão, punção e choque (AMARAL et al., 2012).

As empresas procuram adotar ferramentas de gestão para se tornarem mais competitivas no mercado e para controlar seus processos, de modo a proporcionar um bom gerenciamento de seus equipamentos, aumentando sua disponibilidade, gerando uma maior confiabilidade e garantindo a qualidade do produto (DOXA et al., 2014).

Atualmente, existem inúmeras ferramentas de qualidade que podem ser utilizadas na indústria farmacêutica para se otimizar processos. A execução de um processo produtivo na indústria farmacêutica, sem a utilização de ferramentas da qualidade e o cumprimento das BPF, tende a ser desorganizado, apresentar grandes desperdícios, um alto nível de retrabalhos, desvios e um índice grande de insatisfação dos clientes, trazendo para a indústria gastos elevados, reduzindo os lucros e até mesmo uma possível punição da ANVISA. (GALVÃO., 2018)

Com foco na qualidade, produtividade e redução de custos, o objetivo deste trabalho é apresentar algumas ferramentas da qualidade, como importantes aliadas dentro do processo de produção de comprimidos, que irão colaborar na mensuração de erros, redução de tempo improdutivo, e posteriormente propor melhorias para a indústria, a qual possui falhas e necessita de otimização dos processos.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1. Comprimidos

A administração de fármacos por via oral é muito frequente em uma variedade de formas farmacêuticas, já que esta é a via mais simples, conveniente e segura. Dentre as formas farmacêuticas administradas por via oral, as sólidas apresentam as vantagens de ter maior estabilidade, posologia precisa e fácil produção. Por isso, essa é a forma pretendida para a maior parte das novas entidades químicas em desenvolvimento (VASCONCELOS; SARMENTO; COSTA, 2007; ANSEL; POPOVICH; ALLEN, 2013).

Comprimidos são formas farmacêuticas sólidas contendo uma dose única de um ou mais princípios ativos, com ou sem excipientes, obtidos pela compressão de volumes uniformes de partículas (ANSEL; POPOVICH; ALLEN, 2013). Os comprimidos apresentam diversas vantagens, como precisão na dosagem, menor custo de produção se comparado a outras formas farmacêuticas sólidas, são compactos e de fácil manuseio e apresentam boa estabilidade físico-química. Por serem administrados por uma via simples, possibilitam um maior conforto em sua administração o que favorece a adesão ao tratamento por parte dos pacientes (AULTON, 2005).

Porém, apresentam algumas desvantagens, como a baixa biodisponibilidade de fármacos pouco solúveis em água ou que apresentam baixa taxa de absorção, alguns fármacos veiculados em comprimidos para uso oral podem causar efeitos de irritação local, ou ainda causar danos a mucosa gastrintestinal (AULTON, 2005). Além disso, não são todos os fármacos que apresentam boas características de compressão, o que eleva o seu custo de produção, formas farmacêuticas sólidas de uso oral facilitam a automedicação e não são fáceis de realizar adequações de doses para pacientes que necessitam de cuidados especiais ou dificuldade de deglutição (ANSEL; PODOVICH, ALLEN, 2013).

Comprimidos medicamentosos sólidos devem apresentar tamanhos e formas definidos e uniformes, teor, friabilidade, desintegração e dissolução adequados,

atendendo os requisitos das boas práticas de fabricação conferindo qualidade ao produto (AMARAL, 2003).

2.2 Excipientes para comprimidos

Excipientes farmacêuticos podem ser considerados como importantes componentes dos medicamentos, pois são capazes de melhorar a produção e o efeito terapêutico do medicamento (FERREIRA, 2006).

As propriedades dos excipientes e dos ativos podem influenciar em diversas etapas na produção dos comprimidos, interferindo na compressibilidade, coesividade das partículas, uniformidade do produto, lubrificação, escoamento, enchimento da matriz e mistura dos pós. Deste modo, é importante realizar diversas análises que determinem os excipientes a serem utilizados, pois estes irão garantir o melhor desempenho da formulação. Os excipientes podem interferir na dureza, friabilidade, velocidade de desintegração da formulação, estabilidade e biodisponibilidade do fármaco (FERREIRA, 2006).

Adjuvantes são excipientes farmacêuticos adicionados em um sistema de liberação de fármacos para auxiliar no processo de produção, proteger e ou aumentar a estabilidade e biodisponibilidade do ativo, favorecer a adesão do paciente ao tratamento, aumentar a segurança e o efeito terapêutico do medicamento durante o estoque e uso. Entre os principais excipientes utilizados na fabricação de comprimidos sólidos estão os diluentes, aglutinantes, desintegrantes, antiaderentes, lubrificantes, deslizantes e os agentes de revestimento (FERRAZ, 2018).

Diluentes: fornece volume a formulação, promovendo a facilidade no consumo e ajuste no peso do comprimido e proporciona a formulação uma capacidade de dissolução mais lenta. Exemplos: lactose, celulose, sacarose, amido, celulose microcristalina e fosfato de cálcio.

Ligantes, aglutinantes ou agentes de ligação: promovem a adesão entre as partículas durante a secagem dos grânulos, contribuindo com a dureza e resistência dos comprimidos (BERNADES, 2006). Aumentam a viscosidade formando uma ligação entre os pós e reduzem a capacidade de sedimentação. Podem ser utilizados de forma seca ou diluídos. Estes adjuvantes normalmente são constituídos de

macromoléculas de cadeia longa, que em forma de dispersão deixam após evaporação do solvente, uma película de grande poder adesivo que favorece a agregação de partículas. Atualmente os aglutinantes mais utilizados são de origem sintética, entre os quais se destacam a polivinilpirrolidona e diferentes derivados da celulose, como a metilcelulose, etilcelulose, carboximetilcelulose sódica e hidroxipropilmetilcelulose (SOARES; PETROVICK, 1999).

Desintegrantes: são adicionados à formulação com o objetivo de promover e acelerar a desintegração do comprimido quando este entra em contato com os sucos digestivos, provocando a rápida desagregação do comprimido e aumentando a área superficial dos fragmentos do mesmo, com a finalidade de obter uma rápida liberação do fármaco. A croscarmelose sódica, polivinilpirrolidona, amido glicolato de sódio e a celulose microcristalina são adjuvantes utilizados para melhorar a extensão e dissolução do fármaco (SAUSEN; MAYORGA, 2013).

Antiaderentes: reduzem a aderência dos grânulos dos pós à matriz, ou às punções e facilitam a liberação dos comprimidos da matriz ou das punções. O estearato de magnésio e o talco são antiaderentes de escolha para produção de comprimidos. Como estas substâncias são insolúveis em água, suas porcentagens na formulação são pequenas e controladas, pois podem retardar a dissolução do fármaco, ao formarem uma película entre os pós e o meio de dissolução (LIRA, 2004).

Lubrificantes: são adicionados por último no granulado já seco e antes da compressão, para melhorar o escoamento dos pós, melhorando o processo de compressão, facilitando no enchimento das matrizes e evitando a aderência dos pós, proporcionando um melhor deslizamento dos grânulos e aprimorando o processo de ejeção do comprimido. O talco, estearato de magnésio e o amido e seus derivados apresentam propriedades antiaderentes (MORAIS; RAMOS, 2014).

Deslizantes: agem entre as partículas do granulado, formando uma película que protege e reduz a adesão entre as partículas. Quando a superfície dos granulados é preenchida este tem o papel de uniformizá-la e facilitar o enchimento homogêneo da matriz. O dióxido de silício coloidal e o talco são usados nas formulações de comprimidos com o objetivo de tornar a mistura de pós com fluxo mais eficiente (SOARES; PETROVICK, 1999).

Excipientes utilizados no revestimento: utilizados em comprimidos com o objetivo de proteger contra a ação de fatores externos, deixando o fármaco

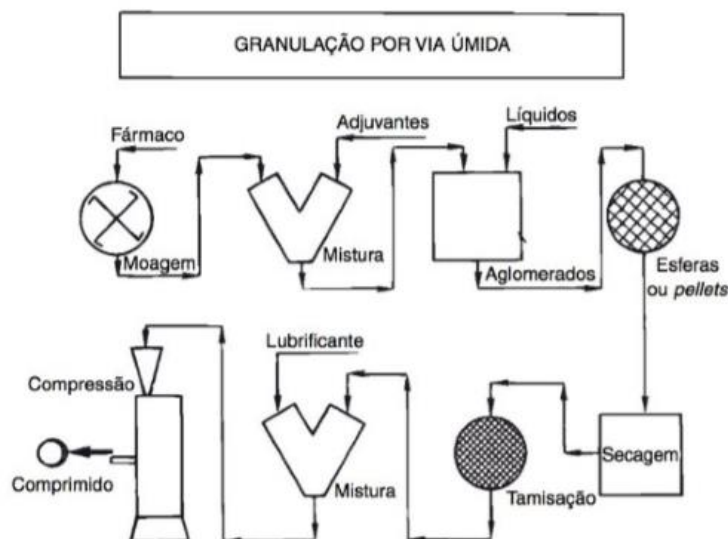
degradável no intestino, insolúvel no suco gástrico e proporcionar uma melhor aceitação deste fármaco pelo consumidor, pois possuem a capacidade de mascarar o sabor e odor, tornando a deglutição mais fácil. Os principais são os derivados da celulose, polímeros sintéticos, gelatinas, e alguns tipos de polissacarídeos. (BERMAR, 2014).

2.3 Métodos de produção de comprimidos

Os comprimidos podem ser obtidos por meio de três técnicas básicas: granulação por via úmida, granulação por via seca e compressão direta. A granulação por via úmida é o processo de granulação mais utilizado na indústria farmacêutica. Envolve a adição de uma solução líquida (aglutinante) aos pós, para formar uma massa úmida e posteriormente a transformação da massa úmida em grânulos (AGRAWAL; NAVEEN, 2011).

Este processo permite a produção de comprimidos com dureza e friabilidade adequada. As etapas da granulação por via úmida são: pesagem e mistura dos componentes; preparação da massa úmida; transformação da massa úmida em pellets ou grânulos; secagem dos grânulos; calibração do tamanho de grânulos por tamisação; adição de lubrificantes e obtenção dos comprimidos por compressão (Figura 1). A granulação por via úmida não é indicada para fármacos sensíveis a umidade e termolábeis, outra limitação é que demanda maior tempo que os outros processos de produção de comprimidos (ANSEL; POPOVICH; ALLEN, 2013).

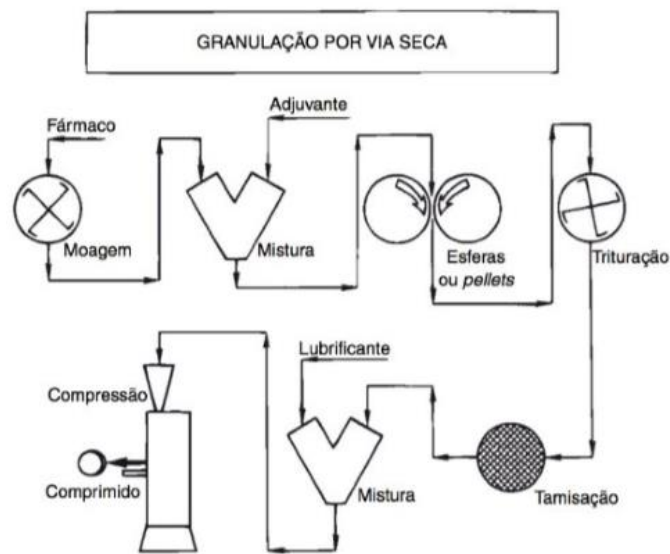
Figura 1 –Granulação por via úmida.



Fonte: ANSEL; POPOVICH; ALLEN, 2013.

O processo de produção de comprimidos por via seca é aplicado em materiais que se degradam na presença de umidade ou nas temperaturas elevadas usadas para a secagem dos grânulos na técnica de granulação por via úmida (ANSEL et al., 2013). A granulação a seco envolve a formação de grânulos sem usar solução líquida. Neste processo, partículas de pó seco podem ser unidas mecanicamente por compactação utilizando como agente efetor a pressão, seguida de granulação seca (COUTO; GONZÁLEZ; PETROVICK, 2000; AGRAWAL; NAVEEN, 2011) (Figura 2). Por esta técnica, o ativo ou o diluente devem ter propriedades coesivas (ANSEL; POPOVICH; ALLEN, 2013). A granulação por via seca apresenta como desvantagem a produção de comprimidos com aspectos inadequados, com friabilidade alta e dureza baixa. Além disso, requer o uso de equipamentos específicos para compactação (COUTO; GONZÁLEZ; PETROVICK, 2000).

Figura 2 – Granulação por via seca.

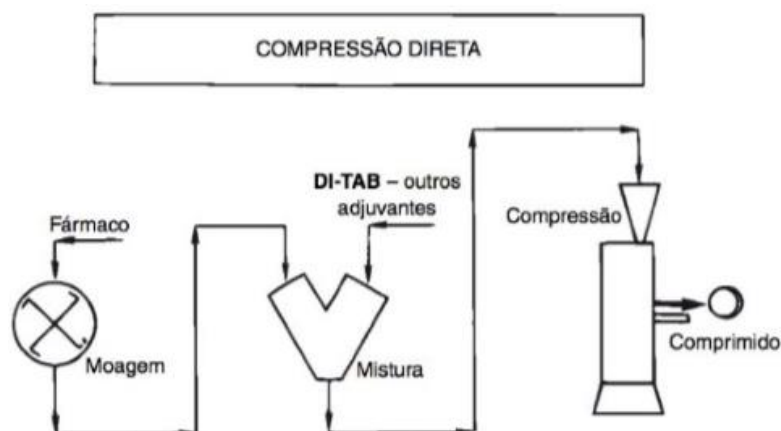


Fonte:ANSEL; POPOVICH; ALLEN, 2013.

Algumas substâncias possuem fluxo livre e propriedades coesivas que as tornam possíveis de serem comprimidas diretamente em máquinas de comprimir, sem a necessidade de realizar o processo de granulação (ANSEL; POPOVICH; ALLEN, 2013). Essas características são importantes para obtenção de comprimidos que apresentem boa aceitabilidade pelos pacientes e atendam as especificações em relação à friabilidade e dureza (LIRA, 2004).

A compressão direta é um processo que envolve duas operações seqüenciais: mistura de pós e compressão (Figura 3). Neste processo, a produção de granulado é realizada por intermédio da compactação dos pós utilizando a força mecânica como agente efetor, promotora de rigidez e coesividade dos grânulos. Esta força ativada age na compactação contribuindo para o processamento dos pós. A compressão direta apresenta diversas vantagens, como não utilizar de agentes aglutinantes, o que viabiliza a produção de comprimidos que contenham fármacos hidrolisáveis e a eliminação da etapa de secagem, reduzindo o tempo de produção. (SOARES; PETROVICK, 1999).

Figura 3 – Compressão direta.



Fonte: ANSEL; POPOVICH; ALLEN, 2013.

O processo de compressão direta é utilizado na fabricação de comprimidos orais simples e de baixo custo, e permite a sua rápida produção. Para realizar este processo de produção de forma eficiente, é necessário que os excipientes apresentem propriedades específicas que proporcionem comprimidos aceitáveis pelos pacientes e atendam as normas exigidas tais como friabilidade e dureza. Os pós utilizados para compressão direta devem ter propriedades de escoamento e preservação do comprimido para que não ocorra a laminação e porosidade do mesmo. Este processo é realizado em máquinas compressoras que atendam aos requisitos de qualidade e segurança, com o auxílio de punções, matrizes, guias e rolos compressores ocorre a fabricação dos comprimidos (LIRA,2004).

2.4 Embalagem para comprimidos

Recipiente primário é o termo usado para designar a camada de embalagem que está em contato direto com a formulação. Como o material está em contato direto com o produto, a estabilidade da formulação depende principalmente da qualidade do mesmo. Uma das principais características dos materiais de embalagem é a prevenção de eventuais danos ao produto, protegendo-o de condições ambientais de risco, como luz, temperatura, umidade, microrganismos, partículas e gases atmosféricos (ARMAJI, et.al, 2018).

A embalagem contínua à embalagem primária é conhecida de embalagem secundária, e proporciona proteção física adicional necessária para assegurar o armazenamento e o fornecimento de produtos com qualidade, permitindo que quantidades a granel possam ser fracionadas em unidades individuais (AMARAL; RODRIGUES; LINNA, 2012).

Com base nas características do produto, os materiais de embalagem devem proteger o produto da perda ou do ganho de água, da perda de todo o material volátil, dentre outras funções. Além dos perigos ambientais, a embalagem evita riscos mecânicos como compressão, vibração, abrasão, punção e choque (AMARAL; RODRIGUES; LINNA, 2012). Os materiais de embalagem não devem reagir com o produto e devem ser capazes de preservar o produto durante toda a sua vida útil. A embalagem do produto farmacêutico deve cumprir todos os requisitos regulamentares e deve seguir as normas regulamentares do país específico em que o produto é comercializado (AMARJI et.al, 2018).

As embalagens foram criadas com o objetivo de armazenar e proteger o produto, desde sua distribuição até o consumo. O termo embalagem é muito complexo, podendo variar sua definição em diferentes áreas. Alguns exemplos são: para o consumidor é um meio de armazenar o produto para consumo, para o marketing para chamar atenção do consumidor, para o design para proteger o produto até seu consumo conservando-o íntegro, e para a engenharia industrial é o meio de proteger os produtos durante sua movimentação, transporte e armazenamento. (MACHADO, 2012).

2.5 Blister

As embalagens individualizadas, conhecidas como blisters, têm se tornado cada vez mais utilizadas, sendo consideradas como materiais de embalagem de preferência nas indústrias farmacêuticas para comprimidos sólidos. Alguns materiais, como o PVC, são bastante utilizados na fabricação do blister, possuindo baixo custo e boa termoformabilidade. (RODRIGUES; FERRAZ, 2007).

Existem dois tipos de embalagens em blister para produtos farmacêuticos, um em que a cavidade é construída em plástico termo-moldável e o verso é formado por alumínio, e outro modelo, em que o blister é formado por alumínio nos dois lados, e sua cavidade é formada por um tipo de modelagem a frio (SANTANA, 2013).

Na Europa, 85% das formas farmacêuticas sólidas são acondicionadas em blisters. (RODRIGUES; FERRAZ., 2007). Algumas vantagens do uso do blister são: melhor visibilidade na produção de cartelas com informações sobre o fármaco, tais como validade, lote e posologia; economia, pois ocupam menos espaços; facilidade de uso para o cliente; baixo índice de contaminação microbiológica; e um preço mais acessível para transporte (NASCIMENTO, 2017).

O PVC é um material transparente, que apresenta menor custo se comparado aos outros tipos de materiais utilizados para formação de blister, além de possuir uma ampla resistência a agressões físicas e químicas, impedindo a permeabilidade a óleos, águas e gorduras, protegendo o produto para que não ocorra a absorção de aromas e umidade. A espessura do filme de PVC geralmente utilizada pelas indústrias farmacêuticas é de 0,2mm a 0,8mm. Essa característica, influencia contra a exposição do produto a luz, pois quanto maior for a sua espessura menor quantidade de luz que atravessará o material e atingirá o produto (AMARAL; RODRIGUES; LINNA, 2012). É importante ressaltar que o PVC transparente é o tipo de material mais simples utilizado, porém o seu uso é limitado a fármacos mais estáveis em presença de luz e umidade (PEREIRA; FERREIRA, 2016).

Para fármacos mais sensíveis a luz e a umidade, faz-se necessário o uso de um PVC com uma densidade maior e com uma coloração mais intensa. Dependendo da densidade do filme Alumínio/PVC é possível eliminar quase completamente a permeabilidade a umidade, estes materiais são utilizados em fármacos extremamente sensíveis a luz e a umidade (AMARAL et al., 2012).

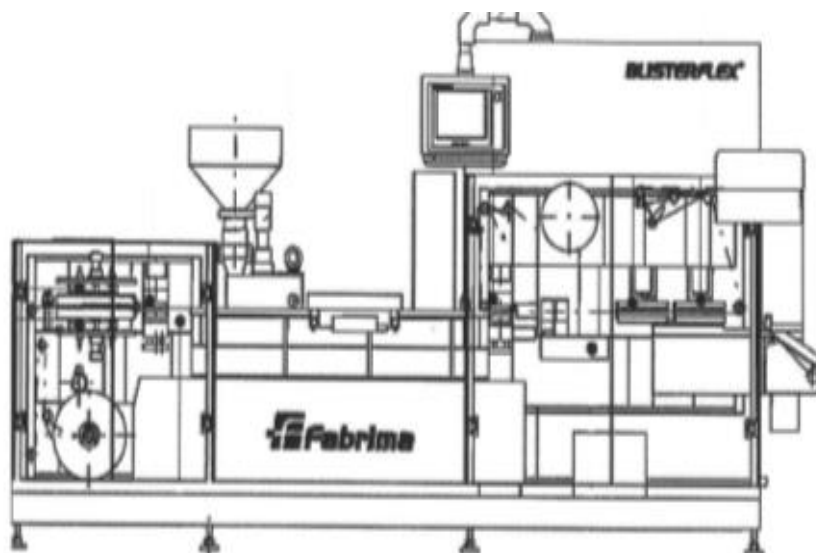
O alumínio é usado em modelos mais flexíveis, tais como o envelope e o blister. Ele é termoestável, possui resistência a luz, gases e umidade. Quando se utiliza o alumínio com as folhas muito finas, o mesmo pode sofrer alguns danos pela sua sensibilidade, como um pequeno furo na embalagem, o que permite a ultrapassagem de umidade e de gases, por isso se faz necessário um cuidado maior com este material (SANTANA, 2013).

2.6 Procedimento de blistagem

O processo de embalagem de medicamentos em blister é considerado um dos mais efetivos, pois garante uma embalagem individual para cada comprimido

presente na cartela. Existem máquinas automatizadas de embalagem em blister que proporcionam o perfeito acondicionamento individual de cada comprimido nas bolhas formadas sem a intervenção humana direta (Figura 4) (AMARALet,al 2012).

Figura 4 – Desenho de uma blistadeira.



Fonte: Manual do equipamento (FABRIMA, 2005).

A embalagem tipo blister permite conservar de forma inalterada o restante do medicamento até a próxima utilização, além de apresentar maior facilidade no transporte, manuseio e identificação do mesmo, preservando o lote e sua validade e aparência, ressaltando que os custos são bem menores (PEREIRA; FERREIRA, 2016). Outras vantagens do uso de embalagens utilizando blister são: integridade do fármaco embalado, pois ficam selados em seu próprio alvéolo e protegidos contra fatores externos; qualidade e proteção desde o processo de fabricação e embalagem até o consumidor final; asseguram detecção mais fácil no caso de ocorrer algum desvio no blister; e proporcionam ao paciente um comprimido selado individualmente tornando o mais seguro e evitando medicação excessiva ou insuficiente (RODRIGUE; FERRAZ. 2007).

O processo de blistagem envolve várias etapas seqüenciais. Primeiramente, há a formação de bolhas moldadas por um procedimento térmico por intermédio de um jato de ar, no qual utiliza uma ferramenta denominada matriz de formação superior. Após a formação das cavidades do blister, o filme passa por um resfriamento por meio da circulação da água (FABRIMA, 2005).

Posteriormente, acontece o preenchimento das bolhas com o medicamento. Essa etapa é conhecida como alimentação das bolhas, e pode ser realizada de forma manual ou automática, sendo mais usual o modelo automático. A alimentação automática é realizada por meio de um prato vibratório que transfere os comprimidos para um recipiente denominado alimentador que possui escovas rotativas, que por meio de movimentos circulares preenche as bolhas. O próximo passo é o sistema de selagem, este é realizado após as bolhas estarem completamente preenchidas e o alumínio impresso com todos os dados do produto. Nesta etapa, o alumínio é posicionado pelo operador na parte superior à estação de selagem, depois a parte superior é aquecida e unida à inferior, codificando o blister e selando ao mesmo tempo (FABRIMA, 2005).

A última etapa no procedimento de embalagem em blister é o corte, realizado por uma lâmina cortante, responsável por cortar o blister na dimensão projetada, dando a apresentação final ao produto que sai da blistadeira (AMARA et al., 2012).

2.7 Otimização de processos

A melhoria contínua é um amplo processo agregado à inovação que envolve toda a organização e tem se tornado uma das formas mais eficazes de aumentar a competitividade e produtividade de uma empresa. O processo de melhoria é eficaz, pois utiliza informações científicas, no qual o sistema de resolução de problemas é estruturado em etapas como a identificação das causas, escolha, planejamento e padronização de soluções ou melhoria de resultados atingidos (ATTADIA; MARTINS, 2003).

Um dos principais objetivos da cultura da qualidade é utilizar os dados como referencial, visando obter informações reais sobre os problemas recorrentes de um processo. Utilizar dados desenvolve a criatividade para descobrir métodos corretos aplicados na melhoria do processo. Ressaltando que, se as soluções não forem obtidas a partir dos dados, são visualizadas através de tentativas e erros. Por isso se faz necessário analisar o processo de forma rigorosa e projetar soluções (BERNARDO, 1993).

Antes de alterar ou modificar um processo já existente, deve-se analisar e identificar as causas dos problemas. Introduzindo ações preventivas com objetivo de

evitar alguma inconformidade no produto ou nos serviços sem deixar de registrar e analisar todas as ações (MACHADO, 2012). O grande desafio é coletar dados, saber como organizá-los, e colocá-los em prática, por isso houve uma necessidade de implantar as ferramentas da qualidade para direcionar os processos (BERNARDO, 1993).

É indispensável o uso de um sistema de medição de desempenho de processos, que seja realizado de forma coerente com os objetivos de melhoria contínua de cada nível hierárquico. Sendo fundamental que a cultura e a infraestrutura da organização suportem a melhoria contínua bem como um conjunto de métodos e ferramentas, que facilite empregar os métodos com sucesso (ATTADIA; MARTINS, 2003).

3.JUSTIFICATIVA

A concorrência global na indústria farmacêutica e as crescentes demandas de governos e cidadãos por medicamentos acessíveis concentraram a atenção da indústria na eficiência da fabricação. Nesta nova era, as melhorias nas abordagens de desenvolvimento de processos e produtos e a otimização das operações de manufatura podem ter um impacto profundo no resultado final (PAPAVASILEIOU et al., 2007).

Considerando a importância em se otimizar o processo de embalagem de comprimidos na indústria farmacêutica, este trabalho visa contribuir com o conhecimento acadêmico, descrevendo algumas ferramentas de qualidade que podem ser utilizadas para se otimizar o processo de blistagem, destacando suas potenciais contribuições nesta etapa de produção de sólidos.

4.OBJETIVOS

4.1 Objetivo geral

Realizar uma revisão sobre algumas ferramentas de qualidade que podem ser utilizadas para otimizar o processo de blistagem de comprimidos.

4.2 Objetivos específicos

Apresentar a importância em se utilizar as ferramentas de qualidade na indústria farmacêutica.

Descrever algumas ferramentas de qualidade que podem ser utilizadas para otimizar o processo de blistagem de comprimidos.

Discutir como essas ferramentas podem contribuir na otimização do processo de embalagem.

5. METODOLOGIA

5.1 Tipo de estudo

Trata-se de uma pesquisa bibliográfica qualitativa e descritiva, cujo referencial teórico é composto de artigos, dissertações, teses e livros.

5.2 Bases de dados

Foram realizadas buscas nas bases de dados bibliográficas: Biblioteca Científica Eletrônica em Linha(SCIELO), Science Direct, Pubmed e Google acadêmico. Nesses levantamentos foram usadas as palavras-chave: “produção de comprimidos”, “blister”, “indústria farmacêutica” e “ferramentas de qualidade”.

5.3 Limite de tempo

Os artigos selecionados foram publicados entre 2003 a 2018 em periódicos nacionais e internacionais.

5.4 Idiomas

Foram selecionados artigos escritos em inglês e português.

5.5 Critérios de inclusão

Artigos publicados entre os anos de 2003 a 2018.

5.6 Critérios de exclusão

Artigos que não se relacionavam com os temas relevantes na pesquisa: processo produtivo de comprimidos, melhoria continua na indústria e ferramentas da qualidade.

5.7 Coleta de dados

Leitura explorativa de todo material selecionado (leitura rápida, objetiva para avaliar a relevância do trabalho em relação ao tema). Leitura seletiva (segunda leitura do material). Coleta de informações a partir da leitura dos artigos científicos, livros, dissertações e das teses.

5.8 Análise e interpretações dos resultados

Foi realizada uma leitura com o objetivo de organizar as informações contidas nos artigos selecionados e identificar os tópicos propostos nos objetivos desta revisão.

5.9 Discussão dos resultados

Realizou-se várias pesquisas em diferentes bases de dados com o objetivo de encontrar artigos que abordassem a importância do projeto de melhoria contínua no processo de embalagem em blister para comprimidos.

6. RESULTADOS

6.1 Ferramentas de qualidade utilizadas no processo de blistagem

6.1.1 Boas práticas de fabricação

É impossível falar sobre a implantação de projetos de melhoria continua sem implementar as Boas Práticas de Fabricação e Controle dentro da indústria farmacêutica. A dinâmica das Boas Práticas de Fabricação e Controle tende a incorporar conceitos de otimização de processos, redução de perdas e gestão ambiental plena, além das já consagradas práticas de monitoramento específicas para a produção de medicamentos (GALVÃO, 2018)

A atenção rigorosa aos requisitos de Boas Práticas de Fabricação (BPF) de medicamentos tem colocado as empresas sob vigilância constante no que concerne aos seus sistemas de qualidade. As BPF são aplicáveis a todas as operações envolvidas na fabricação de medicamentos, e o cumprimento das BPF está direcionado primeiramente para a diminuição dos riscos inerentes a qualquer etapa da produção de uma forma farmacêutica, os quais não podem ser detectados através da realização dos ensaios nos produtos acabados (LIMA et al., 2006).

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) adota a garantia de qualidade para o medicamento, que consiste no acompanhamento de todo o processo desde a aquisição de uma matéria-prima farmacêutica pelo fabricante até sua transformação em um produto acabado à disposição do consumidor (NUNES et al., 2005).

A ANVISA, para essa finalidade, conta com a existência da legislação RDC nº17 de 2010, que regulamenta todas as etapas da cadeia do medicamento e executa ações de fiscalização para avaliar a qualidade dos processos produtivos de fabricação, das condições de armazenagem, transporte e consumo desses produtos (GALVÃO, 2018).

6.1.1 OEE (Overall Equipment Effectiveness)

O OEE (Eficiência Global dos Equipamentos) é uma ferramenta utilizada como um indicador de desempenho global da manufatura. Foi criado na década de 60 por Seiichi Nakajima, com o objetivo de analisar a produção por meio de três indicadores, a disponibilidade, desempenho e qualidade. A combinação entre esses três fatores demonstra a eficiência global do equipamento (Figura 5) (OLIVEIRA; SILVA, 2018).

O fator disponibilidade mede o tempo total que um sistema não está operando por causa de ajustes, danos e outras paradas. O fator de desempenho classifica a proporção da velocidade de operação real de um sistema e sua velocidade ideal. E o fator de qualidade expressa a proporção da produção defeituosa no volume de produção total (AMINUDDIN. et al., 2015).

Figura 5 – Os três componentes do OEE: Disponibilidade, Produtividade e Qualidade.



Fonte: OLIVEIRA, 2018

A sua disseminação mundial surgiu de acordo com a adoção das metodologias do Sistema Toyota de Produção e a Manufatura Enxuta por parte das empresas, que cada vez mais buscam a perda zero (OLIVEIRA; SILVA, 2018). Foi verificado que se as perdas de produção fossem identificadas e eliminadas, os fabricantes poderiam trazer os seus produtos para o mercado a um mínimo custo. Esta situação, levou a necessidade de criação de um sistema que fosse capaz de medir o desempenho, a produtividade dos equipamentos individuais, gerando melhorias na eficiência dos processos, o que tem influencia diretamente na redução

do tempo de produção, diminuição dos desperdícios e maior lucro (FERREIRA, 2012).

O conceito de OEE está se tornando cada vez mais popular, e este indicador tem sido amplamente utilizado como uma ferramenta quantitativa essencial para a mensuração da produtividade em operações de fabricação. Medir o desempenho de um processo fornece informações sobre o *status* do processo e permite definir ações sobre o ajuste de configurações ou melhoria de desempenho. As principais razões para as empresas medir o desempenho são controle melhorado e alinhamento estratégico (RON; ROODA, 2005).

O OEE é usado para identificar melhorias ou decaimentos na eficácia do equipamento durante um período de tempo. A eficácia é definida como uma característica de processo, que indica o nível em que o processo está em conformidade com os requisitos. Indica se as ações são feitas corretamente. Deste modo, o OEE mede o nível em que o equipamento está fazendo o que deve fazer, com base na disponibilidade, desempenho e taxa de qualidade (MUCHIRI; PINTELON, 2006).

Hoje, a aplicação industrial do OEE varia de uma indústria para outra. Embora, a eficácia de medição seja do conceito original do OEE, os fabricantes personalizaram esse indicador para ajustar suas exigências industriais particulares. O OEE é aplicado para aumentar a produtividade nas indústrias e minimizar os diferentes tipos de perdas de produção (WAEYENBERGH; PINTELON, 2002).

As perdas durante as atividades de produção de parada lenta e secundária, ocorrem quando a produção é interrompida por mau funcionamento temporário ou quando uma máquina está produzindo a velocidade reduzida, mas com paradas freqüentes. Embora os ajustes sejam rápidos, a capacidade de produção é reduzida devido à sua freqüência. As perdas por velocidade reduzida se referem à diferença entre a velocidade do projeto do equipamento e a velocidade real de funcionamento, o que leva ao aumento no tempo de processamento (FERREIRA, 2012).

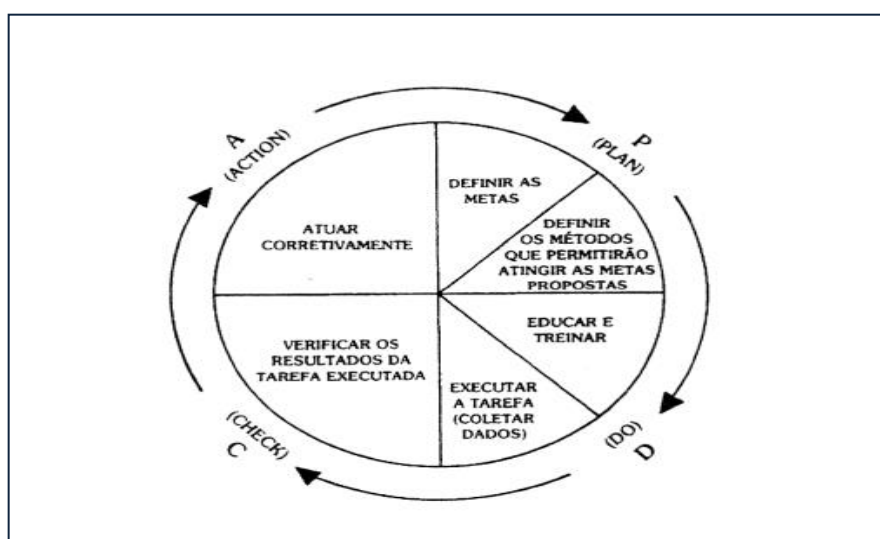
6.1.2 Ciclo PDCA

O ciclo PDCA teve origem na década de 50, divulgado por William Edwards Deming (USA, 1900-1993), que se inspirou no ciclo desenvolvido por Walter Shewhart em 1939, chamado de especificação-produção-inspeção. Este ciclo está

entre as ferramentas mais importantes utilizadas para melhoria de processos, sendo um dos requisitos para certificação em órgãos internacionais (GONÇALVES, 2011). Também nomeado como Ciclo da Qualidade ou Ciclo de Deming, apresenta como funções principais à análise de diagnóstico e prognóstico dos problemas organizacionais e colaboração na resolução dos problemas diagnosticados. Tem sido uma das poucas ferramentas com efetividade garantida no processo de melhoria contínua. Este ciclo direciona ações que promovem resultados contínuos, resguardando as necessidades do público alvo (PACHEC et al.,2018).

As etapas do ciclo PDCA tem o objetivo de possibilitar que os métodos a serem utilizados na solução do problema sejam planejados, executados, verificados e padronizados (Figura 6). As etapas do ciclo PDCA são: a) planejamento (plan): a primeira etapa do ciclo, tem como objetivo planejar uma ação que solucione os problemas detectados, com informações coletadas através do auxílio de um diagrama; b) execução (do): a segunda etapa do ciclo consiste em executar o planejamento acima avaliado; c) verificação (check): a terceira etapa é a verificação da ação, nesta etapa avalia-se a situação atual, compara com a situação anterior, verificando se o que foi planejado foi realizado; d) ação (action): a quarta etapa é a ação a ser tomada diante do resultado obtido. Caso o efeito tenha sido negativo e o problema persiste inicia-se outro ciclo, se o efeito foi positivo e o problema foi solucionado então avalia-se a situação atual, e as mudanças que proporcionaram o alcance das metas para que seja feita uma padronização do sistema utilizado(SIMÕES; LINS, 2005).

Figura 6 – Etapas do ciclo PDCA.



Fonte: MEIRELLES, 2001

O ciclo PDCA é visto nas suas versões de planejamento, controle e melhoria. É um método de múltiplos passos. Embora seja muito útil, as pessoas podem tender a executar mecanicamente uma série de passos, sem se aterem aos princípios e racionalidade inerentes a ele. É importante ressaltar que é o problema que servirá de base para selecionar o método adequado. Após encontrar o problema, ainda não é possível definir um método único. É necessário a análise dos métodos existentes de aplicabilidade já comprovada, e verificar as características e relações com o problema, para cogitá-lo como alternativa para uma futura seleção do(s) método(s) (AUGUSTO; DARIO, 2006).

O ciclo PDCA possui três estratégias básicas de melhoria contínua, manutenção do desempenho atual, melhoria contínua dos processos existentes e transformação ou mudança dos processos. (ATTADIA; MARTINS, 2003).

6.1.3 5S

A ferramenta 5S, teve origem no Japão nos anos 50, depois da Segunda Guerra Mundial, apresentando como objetivo reorganizar o país no momento em que este passava por uma crise, chamada de compatibilidade no Programa de Recuperação das Empresas Japonesas (GRANDA, 2006).

No Brasil o programa teve início no ano de 1990. A ferramenta 5S consiste num sistema de padronização e organização do local de trabalho, o seu objetivo é criar um local de trabalho visual: autoexplicativo, auto-organizativo e automelhorável. Que evidencie aos funcionários uma situação fora do padrão e que permita sua correção de forma simples e imediata. Um ambiente limpo, bem organizado, e que fala com você (NAVES, 2013).

O 5s tem como objetivo coordenar de forma interativa e aprimorar o ambiente de trabalho, alcançando consequentemente uma melhor qualidade de vida no trabalho. Para implantação do sistema 5S é preciso uma mudança no comportamento dos colaboradores para que se cumpra os Cinco Sentidos (5S) com sucesso (FALCONI, 2004).

Este programa não é apenas um sistema de monitoramento de limpeza e sim uma forma de conduzir a empresa, gerando produtividade e lucros. Os sentidos

devem ser seguidos e colocados em prática em sequência para que se alcance os resultados visados (NAVES, 2013).

O programa consiste em 5 passos relacionados aos “5 Sentos”: Senso de utilização (seiri); Senso de ordem (seiton); Senso de limpeza (seiso); Senso de saúde e higiene (seiketsu); e Senso de disciplina (shitsuke) (NAVES, 2013).

Tabela 1 – Cinco Sentos do Programa 5S.

Denominação		Conceito	Objetivo Particular
Português	Japonês		
Utilização/Seleção	Seiri	Separar os desnecessários	Eliminar do espaço de trabalho o que seja inútil
Ordem	Seiton	Situar os necessários	Organizar o espaço de trabalho de forma eficaz
Limpeza	Seiso	Suprimir os supérfluos	Melhorar o nível de limpeza
Saúde e Higiene	Seiketsu	Sinalizar as anamalias	Prevenir o aparecimento de doenças, supérfluos e a desordem
Disciplina	Shitsuke	Seguir melhorando	Incentivar esforços de aprimoramento

Fonte: NAVES, 2013.

Senso de utilização (seiri): consiste em apontar itens indispensáveis e inúteis com base no nível de precisão, decidir o lugar que o item deverá ser armazenado ou descartado. Itens aproveitados com extensão maior que seis meses são avaliados de uso raro e podem ser rejeitados. Já os utilizados entre dois e seis meses são apresentados como aleatórios e a probabilidade de descarte são grandes. Enquanto os utilizados repetidamente podem ser divididos em uso horário diário, ou semanal e são necessários (MONTEIRO; SILVA; COSTA, 2011).

Senso de ordem (seiton): consiste em organizar para que o acesso as informações e/ou objetos possam ser realizados de forma rápida e fácil. Senso de ordenação é saber definir locais apropriados e critérios para estocar, equipamentos, ferramentas, utensílios, documentos, informações e dados, de modo a facilitar o seu uso, manuseio, localização e guarda após o uso e manter cada coisa no seu devido lugar (BRAGA, 2006).

Senso de limpeza (seiso): significa retirar sujeiras, resultando na manutenção de um ambiente limpo. O importante nesse conceito não é apenas o ato de limpar, e sim o ato de não sujar. Cada pessoa deve limpar a sua própria área de trabalho e ser conscientizada para as vantagens de não sujar (NASCIMENTO, 2017).

Senso de saúde e higiene (seiketsu): senso de saúde refere-se à preocupação com a própria saúde nos níveis físicos, mental e emocional. Eter senso de higiene, significa ter condições físicas favoráveis à saúde física e mental, é garantir um ambiente de qualidade no local de trabalho, e para isso é preciso zelar pela higiene pessoal e cuidar para que as informações e comunicados sejam de fácil captação (BARBOSA; SANTOS, 2015).

Senso de disciplina (shitsuke): este senso tem o objetivo de corrigir os comportamentos e posturas dos colaboradores da organização, tornando os mais comprometidos, esforçados e seguros para realizar suas atividades diárias. Desenvolver o senso de autodisciplina das pessoas, para que se consiga manter os níveis de organização, qualidade pessoal e ambiental, redução de desperdícios, de acidentes e melhoria contínua do ambiente organizacional e do processo operacional (NASCIMENTO, 2017).

5s é o compromisso assumido por todos com a qualidade, é sobre manter os prazos, normas e acordos que foram estabelecidos nas fases anteriores, para poder aprimorar e motivar a continuação do programa, com foco no alcance da qualidade total e melhoria contínua (GRANDA, 2006).

7. DISCUSSÃO

Nos últimos anos, as indústrias farmacêuticas registraram importantes progressos tecnológicos nos procedimentos industriais, refletidos numa expressiva redução dos custos nas linhas de produção, o que, aliado a uma forte concorrência, acarreta uma pressão crescente no sentido da redução dos preços dos produtos colocados à disposição dos clientes. Deste modo, a grande preocupação dos responsáveis industriais passa ser, hoje em dia, em reduzir ao máximo qualquer tipo de custos associados à produção (JONET 2014).

Atualmente, existem inúmeras ferramentas de qualidade que podem ser utilizadas na indústria farmacêutica para se otimizar processos. A execução de um processo produtivo na indústria farmacêutica, sem a utilização de ferramentas da qualidade e o cumprimento das BPF, tende a ser desorganizado, apresentar grandes desperdícios, um alto nível de retrabalhos, desvios e um índice grande de insatisfação dos clientes, trazendo para a indústria gastos elevados, reduzindo os lucros e até mesmo uma possível punição da ANVISA. O presente estudo descreve algumas das ferramentas de qualidade que podem ser utilizadas para melhoria do processo de blistagem.

O cumprimento das BPF traz para indústria grandes benefícios, associados a qualidade do produto, qualidade de vida no trabalho, eficiência operacional, redução de custos e satisfação dos clientes. O ciclo PDCA pode ser utilizado para auxiliar em todas as etapas do processo de blistagem, iniciando por um planejamento adequado do processo, definido a partir dos dados levantados empregando a ferramenta OEE.

As BPF determinam que os operadores devem ser devidamente treinados e capacitados, para garantir a qualidade do produto e integridade do processo como um todo. Após o treinamento dos operadores, a ferramenta OEE pode ser utilizada novamente, visando comparar os dados coletados anteriormente com os dados obtidos após o planejamento. E para correção de alguns problemas identificados no processo, implanta-se a ferramenta 5S, para padronizar as atividades como projeto de melhoria contínua no ambiente de trabalho. Todas estas ações são realizadas também com o objetivo de reduzir os custos do processo produtivo.

Para poder se determinar o desempenho do equipamento, emprega-se a ferramenta OEE. O operador da máquina de embalagem (blistadeira) registra todos

os tempos de paradas, sendo elas refeições, troca de lotes, manutenções e as *setups* mais recorrentes e a redução da velocidade do equipamento em uma folha de acompanhamento do processo de embalagem.

Após ter as informações relatadas no formulário de OEE, realiza-se um mapeamento dos dados coletados, e calcula-se os tempos de paradas, a capacidade do equipamento e o desempenho que está sendo alcançado. Desta forma, se tem uma visão de quanto pode melhorar e qual problema está ocasionando o maior tempo de parada da máquina e outros tipos de paradas aleatórias, além de quantificar se a máquina está produzindo em menor velocidade que a sua capacidade (AMINUDDIN, et.al 2015).

A implementação da ferramenta 5S na indústria contribui na redução dos custos e do tempo gasto no processo produtivo, auxiliando a fazer o certo e utilizar o necessário, manter sempre limpo, evitar sujar o ambiente de trabalho, cuidar da saúde própria e manter o senso de autodisciplina, para se realizar as atividades todos os dias de forma contínua, evitando desvios em decorrências da não execução dos senso estabelecidos, e melhorando a produtividade e qualidade do produto, além de manter o processo produtivo organizado e com menos possibilidades de erros (MONTEIRO et al., 2011).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os principais métodos de fabricação de comprimidos são: granulação por via úmida, granulação por via seca e compressão direta. Os materiais de embalagem devem proteger o produto da perda ou do ganho da água e dos riscos ambientais e mecânicos como compressão, vibração, abrasão, punção e choque. As embalagens individualizadas, conhecidas como blisters, têm se tornado cada vez mais utilizadas, sendo consideradas como materiais de embalagem de preferência nas indústrias farmacêuticas para comprimidos sólidos. As ferramentas de qualidade Eficiência Global dos Equipamento (OEE), ciclo PDCA e 5S podem ser utilizadas para melhoria do processo de blistagem. Além disso, o cumprimento das BPF traz para indústria grandes benefícios, associados a qualidade do produto, qualidade de vida no trabalho, eficiência operacional, redução de custos e satisfação dos clientes.

REFERÊNCIAS

AGRAWAL,R.;NAVEEN,Y.Pharmaceutical Processing – A review on wet granulation technology. International Journal of Pharmaceutical Frontier. **Research**, v.1, n.1, p.65-83, 2011.

AMARAL, M.H.A.R. **Modulação da Cedência de Fármacos**: Efeito das características tecnológicas nos modelos de liberação. 2003. 297 fls. Dissertação. Universidade do Porto, Porto, Portugal, 2003.

AMARAL, R.T.; RODRIGUES. O.B.; LINNA. GOULART, C.G. Padronização dos desenhos utilizados nos processos de blistagem. **Pós em revista do centro universitário Newton Paiva**, v.1, n.5, p.299-311, 2012.

AMINUDDIN,B.N.; REYS,G.J.; ANTONY.K.V.; ROCHA, L. An analysis of managerial factors affecting the implementation and use of overall equipment effectiveness. **International journal off production research**. v.54, p. 4430-4447, 2015.

ANSEL, H.C.; POPOVICH, N.G.; ALLEN Jr., L.V. **Formas Farmacêuticas e Sistema de Liberação de Fármacos**.9ª ed. São Paulo: Artmed, 2013.

ARMAJI, B.; KULKARNI, A.; KISHORE. P.; MAHESHWARI. R.; TEKADE. R. Development of Pharmaceutical Products: Aspects of Packaging Materials Used for Pharmaceutical Products. **Academic Press**, v.2. p 521-552, 2018.

ATTADIA, L.C.L.; MARTINS, R. A. Medição de desempenho como base para evolução da melhoria contínua. **Revista Produção**. v.13, n.2, p.33-41, 2003.

AUGUSTO V.M.F.; DARIO, I.M.**Uma análise sobre o Ciclo PDCA como um método para solução de problemas da qualidade**.In: XXVI ENEGEP. Fortaleza, Ceará, 2006, p1-9.

AULTON, M.E. **Delineamento de Formas Farmacêuticas**. 2ª ed. São Paulo: Artmed, 2005.

BARBOSA, C.C.P.; SANTOS, E.F. Implantação da metodologia 5S em uma planta produtiva de uma indústria química: importância e dificuldades.**Revista Espacios**, v.36, n.15, p.18, 2015.

BERMAR, K.C.O. **Farmacotécnica**: Técnica de manipulação de medicamentos. Editora Erika, 2014, p.136.

BERNADES L.J. Tecnologias Para Homogeneização e Granulação de Materiais. **Cerâmica Industrial**, v.11, p.13413-000, 2006.

BERNADO, F.E.L. Ferramentas básicas da qualidade. **Ci. Inf.**, v.22, n. 2, p.153-161,1993.

BRAGA, S.L.R. Programa 5S: Solução de excelência operacional na Gestão arquivística. **Revista controle**, p, 73-76, 2006.

BRONDANI, T.A.; SCHIMIDT, A.C. Excipientes a base de celulose e lactose para compressão direta. **Ciências da Saúde**, v.6, n.1, p.61-80. 2005.

COUTO, A.G.; GONZÁLEZ, O.G.; PETROVICK, P.R. Granulação. **Caderno de Farmácia**, v.16, n.1, p.13-20, 2000.

DOXA, V.R.D.; BRAZ, F.G. **Melhoria da eficiência das linhas de produção: Estudo de caso em uma indústria farmacêutica**. In: XXXIV Encontro nacional de engenharia de produção, Infraestrutura e Desenvolvimento Sustentável: a Agenda Brasil+10. Curitiba, Paraná, 2014.

FABRIMA, **Manual de funcionamento da Emblistadeira Automática** (blisterflex), 2005.

FALCONI, V. **TQC – Controle Total da Qualidade**. 2ª ed. Minas Gerais: INDG, 2004, p.256.

FERRAZ, G.H. **Formas farmacêuticas sólidas comprimidos e comprimidos revestidos**. 2018. Disponível em: <https://edisciplinas.usp.br/pluginfile.php/3500709/mod_resource/content/0/Comprimidos%20e%20comprimidos%20revestidos.pdf>. Acesso em: 09 de dezembro de 2018.

FERREIRA, O.A. **Excipiente e Adjuvantes Farmacotécnicos**. 2006. Disponível em: < <https://www.ebah.com.br/content/ABAAAetQAL/excipientes-adjuvantes> >. Acesso em: 09 de dezembro de 2018.

FERREIRA, F.H.O. **Implementação da eficiência global de equipamento (OEE) no padrão de produção e análise de impactos**. 2012. Disponível em: <<http://hdl.handle.net/11449/119043>>. Acesso em: 09 de dezembro de 2018.

GALVÃO, F.H.L. **Aplicação do controle estatístico de processo (CPE) Na produção de comprimidos; estudo de caso em uma indústria farmacêutica**. 2018. Disponível em: <http://131.0.244.66:8082/jspui/bitstream/123456789/730/1/PDF%20TCC%20Luiz%20Henrique_vFinal.pdf>. Acesso em: 09 de dezembro de 2018.

GONÇALVES, V.F.L. A redução de problemas de qualidade através da utilização do método ciclo PDCA: Um estudo de caso na indústria de cosmética. **Revista inovarse**, p. 01-18, 2011.

GRANDA, M. A. **Programa 5S na fábrica: um programa para implantação do Sistema de Gestão Integrada**. 2006. Disponível em: < <https://www.marcogandra.com.br/2011/11/programa-5-s-na-fabrica-um-suporte-para.html> >. Acesso em: 09 de dezembro de 2018.

JONET, P.M.P. **Melhoria de Processos na Indústria Farmacêutica utilizando a metodologia Kaizen Lean**. 2014. 94 f. (Dissertação) - Instituto kaizen, Lisboa. 2014.

LIMA, A.A.N.; LIMA, J.R.; SILVAV, J.L.; ALENCAR, J.R.B.; SOARES, J.L.; LIMA, L.G.; ROLIM, P.J. Aplicação do controle estatístico de processo na indústria farmacêutica. **Rev. Ciênc. Farm. Básica Apl.**, v.27, n.3, p.177-187, 2006.

LIRA, L. M. **Avaliação de sistemas nanopartícula dos baseados em bentonita sódica purificada como incrementadores de dissolução em comprimidos preparados por granulação úmida e compressão direta**. 2004. 137 fls. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Federal do Rio de Janeiro, 2004.

LUTERBARK, C.A.M. **Conhecendo processo produtivo, de sólidos, líquidos e granulação na indústria farmacêutica**. 2010. 31 fls. (Trabalho de Conclusão de Curso) – Instituto a Vez do Mestre. 2010.

MACHADO, S.S. **Gestão da qualidade**. 2012. Disponível em; http://proedu.rnp.br/bitstream/handle/123456789/386/gestao_da_qualidade.pdf?sequence=1. Acesso em: 09 de dezembro de 2018.

MEIRELES, M. Ferramentas administrativas para identificar, observar e analisar problemas: organizações com foco no cliente. **Arte e ciência**, v2, p.1-58, 2001..

MONTEIRO, A.S.; SILVA, D.L.; COSTA, J.S. **Contribuição da metodologia 5S em uma empresa fabricante de embalagem de alumínio**. In: VII Congresso nacional de excelência em gestão. 2011.

MORAIS, M.C.D.; RAMOS, G. Revisão literária sobre excipientes em farmácia de manipulação. **Foco**, n.5, 2014.

MUCHIRI, P.; PINTELO, L. Performance measurement using overall equipment effectiveness (OEE): literature review and practical application discussion. **International Journal of Production Research**, v.46. p.3517-3535, 2008.

NAVES, P.V.P. Aplicação dos conceitos de 5S em um sistema de gestão de estoques de uma indústria de móveis e seus impactos na racionalização de recursos. **Revista Especialize On-line IPOG**, v.1, n.5, 2013.

NASCIMENTO, A. **Programa 5s: as experiências de uma empresa de assessoria**. 2017. 71 fls. (Monografia) - Universidade do Extremo Sul Catarinense, Criciúma, Santa Catarina, 2017.

NUNES, L.C.C.; MEDEIROS, M.G.F.; SOARES-SOBRINHO, J.L.; ALENCAR, J.B.R.; ROLIM NETO, P.J.; COSTA, F.O. Análise de perigos na produção de comprimidos. **Control Contam**, v.79, n.24, p.8, 2005.

OLIVEIRA, H.M.; SILVA, D.M. **Aplicação da ferramenta OEE como proposta de aumento da produtividade em sistemas de secagem de grãos**. 2018. Disponível em:

<www.unirv.edu.br/conteudos/fckfiles/files/APLICAÇÃO%20DA%20FERRAMENTA%20OEE%20COMO%20PROPOSTA%20DE%20AUMENTO%20DA%20PRODUTIVIDADE%20EM%20SISTEMAS%20DE%20SECAGEM%20DE%20GRÃOS.pdf>.

Acesso em: 09 de dezembro de 2018.

PACHECO, R. P. A.; SALLES, W. B.; GARCIA, A. M.; POSSAMAI, O. **O ciclo PDCA na gestão do conhecimento: Uma abordagem sistêmica**. 2018. Disponível em:

<<http://isssbrasil.usp.br/artigos/ana.pdf>>. Acesso em: 09 de dezembro de 2018.

PANDEY, P.; ANJU, G. Quality Management System in Drug Industry: a review. **Journal of scientific & technical research**, v.2, n.1, 2018.

PAPAVASILEIOU, V.; KOULOURIS, A.; SILETTI, C.; PETRIDES, D. Optimize manufacturing of pharmaceutical products with process simulation and production scheduling tools. **Chemical engineering research and design**, v.85, n.7, p.1086-1097, 2007.

PERREIRA, C. A. D. FERREIRA, A. L. Blister farmacêutico; A influencia da cor e dos tipos de filmes no acondicionamento de medicamentos. **Visão Acadêmica**, Curitiba. v.17 n.3, p. 92-100, 2016.

RAFAEL, K.; IECHER, G. M. Controle de qualidade dos comprimidos de captopril: Uma breve revisão literária. **Revista Uninga review**, v.16, n.2, 2013.

RODRIGUES, L. N. C.; FERRAZ, H. G. Embalagem farmacêutica tipo blíster: escolha de um filme adequado para fármacos sensíveis à umidade. **Revista Analytica**, n.28, p. 80-86, 2007.

RON, J. A.; ROODA, E. J. OEE and equipment effectiveness: an evaluation. **Published in: IEEE Transactions on semiconductor manufacturing**, v.18, n.1, p190-196, 2005.

SANTANA B. T. **A interferência do material de embalagem na estabilidade de um medicamento, estudo de caso Dietilcarbamazina 50 mg**. 2013. 77 fls. Trabalho de Conclusão de Curso (Especialização) - Instituto de Tecnologia em Fármacos/Farmanguinhos, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2013.

SAUSEN, R.T.; MAYORGA, P. Excipiente para produção de comprimidos por compressão direta. **Sausen**, v.25, n.4, p199-205, 2013.

SIMÕES, L.; LINS, U. **O ciclo PDCA como ferramenta da qualidade total**. 2005. Disponível em:

<<http://www.unisalesiano.edu.br/encontro2007/trabalho/aceitos/CC04099565629B.pdf>>. Acesso em: 09 de dezembro de 2018.

SOARES, L.A.; PETROVICK, P.R. Física da compressão, lactose, celulose, diluentes aglutinantes. Caderno de farmácia. **Faculdade de Farmácia da UFRGS**, v.15, n.2, p.65-79, 1999.

SOUZA. C, R.; DEMETRIO. V, T. **Ciclo PDCA e DMAIC na melhoria do processo no setor de fundição; um estudo de caso no da empresa Deluma industria e comercio LTDA.** 2018. Disponível em: em; http://engwhere.com.br/empreiteiros/ciclo_PDCA_e_DMAIC.pdf>. Acesso em: 09 de dezembro de 2018.

VASCONCELOS, T.; SARMENTO, B.; COSTA, P. Solid dispersion as strategy to improve oral bioavailability of poor water soluble drugs. **Drugdiscoverytoday**, v.12, n. 23-24, p.1068-1075, 2007.

WAEYENBERGH. G.; PINTELON. L.A. Framework for maintenance concept development. **Int. J. Production Economics**, v.77, p.299–313, 2002.