

Dinosaurios de acero inoxidable, bolsas de plástico y la FDA

La misión de la FDA incluye la siguiente declaración: "La FDA es responsable de promover la salud pública ayudando a acelerar las innovaciones que hacen que los productos médicos sean más eficaces, seguros y asequibles".



RICHARD HALL HALL
CEO HALLTECH Y
PRESIDENTE ASTM E55.11:
PROCESS DESIGN

Después de varias décadas centrándose (con razón) en la eficacia y la seguridad, ahora parece que se está prestando cierta atención a la palabra "asequible".

Uno de los primeros signos de este interés regulatorio adicional, o tal vez incluso enfoque, fue visible cuando la FDA anunció el programa piloto de *Madurez de la Gestión de Calidad (QMM en inglés)*, en 2015.

Este programa voluntario se lanzó con la idea de medir la cultura de calidad genuina dentro de las organizaciones, en lugar de mirar únicamente las métricas de calidad tradicionales, muchas de las cuales evolucionaron en una estructura tradicional de Calidad por Inspección (y no Calidad por Diseño).

Los primeros programas piloto de QMM fueron realizados por Pacific Force Consulting Group en los EE. UU. con 7 fabricantes que respondieron y por Shabas Solutions LLC en otros países, con 8 fabricantes. Los dos programas se completaron en septiembre de 2021 y marzo de 2022, respectivamente, y es de suponer que la FDA, en algún momento, comenzará a incorporar el contenido de QMM en futuras inspecciones en todo el mundo, específicamente con la intención de mejorar la eficiencia de la producción y evitar la escasez de medicamentos en el futuro. También se ha mencionado la "zanahoria" de una posible reducción de la regulación basada en métricas operativas, pero aún no se ha confirmado.

Las preguntas de los dos programas QMM fueron desarrolladas de forma independiente por las dos empresas consultoras, pero está claro que las preguntas relacionadas con la eficiencia operativa fueron influenciadas por el "Informe del 3er año de investigación sobre métricas de calidad de la FDA" publicado por el

Eficacia general del equipo (OEE) <i>Overall Equipment Effectiveness</i>	Seis grandes pérdidas típicas
Pérdida de disponibilidad	Paradas no planificadas (p. ej. mantenimiento no planificado)
	Paradas planificadas (p. ej. limpieza in situ)
Pérdida de rendimiento	Pequeñas paradas (p. ej. retraso en el suministro de medios)
	Ciclos lentos (p. ej. retraso para alcanzar algún CPP)
Pérdida de calidad	Rechazo de producción
	Rechazo durante la puesta en marcha

Gracias a www.oee.com por inspirar este gráfico.

grupo de investigadores dirigido por el Prof. Dr. Thomas Friedli de la Universidad de St. Gallen, Suiza en diciembre de 2019.

El grupo de San Gallen han estado recopilando datos de eficiencia operativa y otras métricas de calidad desde 2004 y ahora cuenta con datos de evaluación comparativa, que se actualizan anualmente, de 415 sitios de 145 compañías farmacéuticas y biofarmacéuticas en todo el mundo.

En todos los casos, la eficiencia operativa se basa en la Eficacia General del Equipo (OEE en inglés), que define claramente tres tipos de pérdidas de eficiencia (figura 1)

Se puede agregar una pérdida adicional en la parte superior de la tabla para aquellas instalaciones que no están activas el 100 % del tiempo: "Pérdida de programación": esta pérdida (o reserva para permitir una mayor capa-

cidad cuando sea necesario) incluye turnos o días completos, fines de semana, etc. que no están programados para producción.

Las Figuras 1 a 3 a continuación muestran las eficiencias de OEE del cuartil inferior, la media y el cuartil superior para 41 instalaciones de líquidos y productos biológicos estériles (figura 2):

En el caso del cuartil inferior, el tiempo dedicado a la actividad de limpieza sin valor añadido (29,9%) casi alcanza el nivel del tiempo plenamente productivo (30,6%).

Falta información en los datos disponibles para comprender mejor las empresas de este cuartil, pero es probable que sean empresas biofarmacéuticas con instalaciones tradicionales con equipos y componentes difíciles de limpiar in situ (CIP). Probablemente también produzcan múltiples productos y realicen algu-

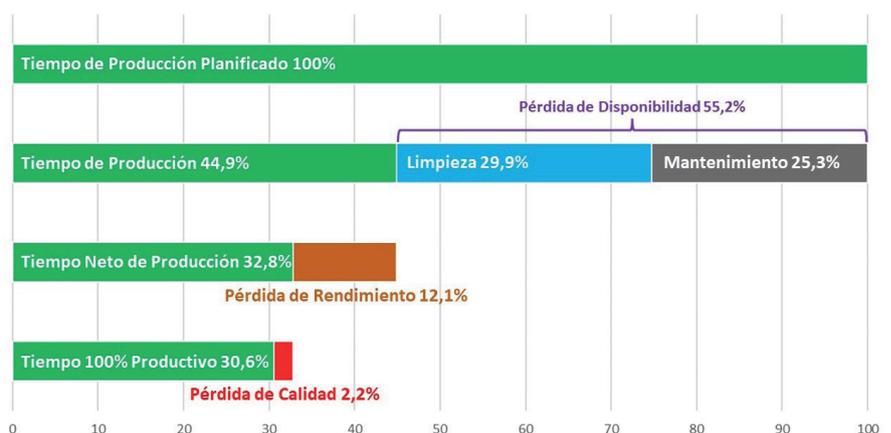


Figura 2: Cuartil inferior. Datos amablemente proporcionados por la Universidad de St. Gallen.



If interested, let's meet at ISPE, Las Vegas (Booth #934)
or CPHI, Barcelona - richard@cleanbydesign.info

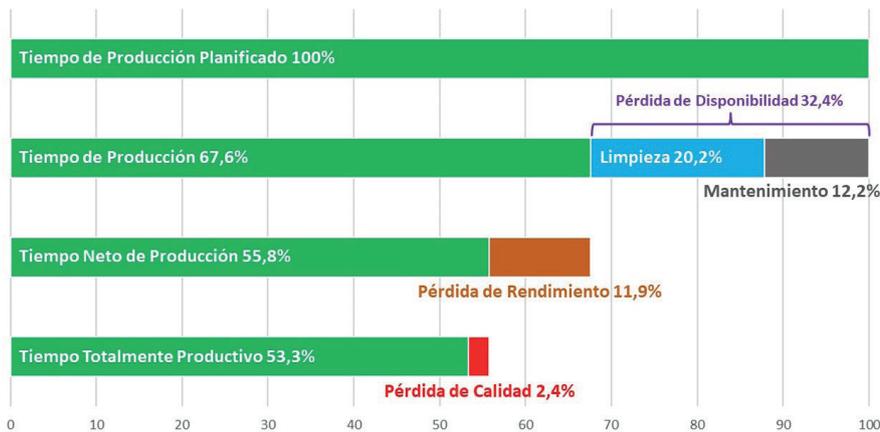


Figura 3: Media. Datos amablemente proporcionados por la Universidad de St. Gallen.

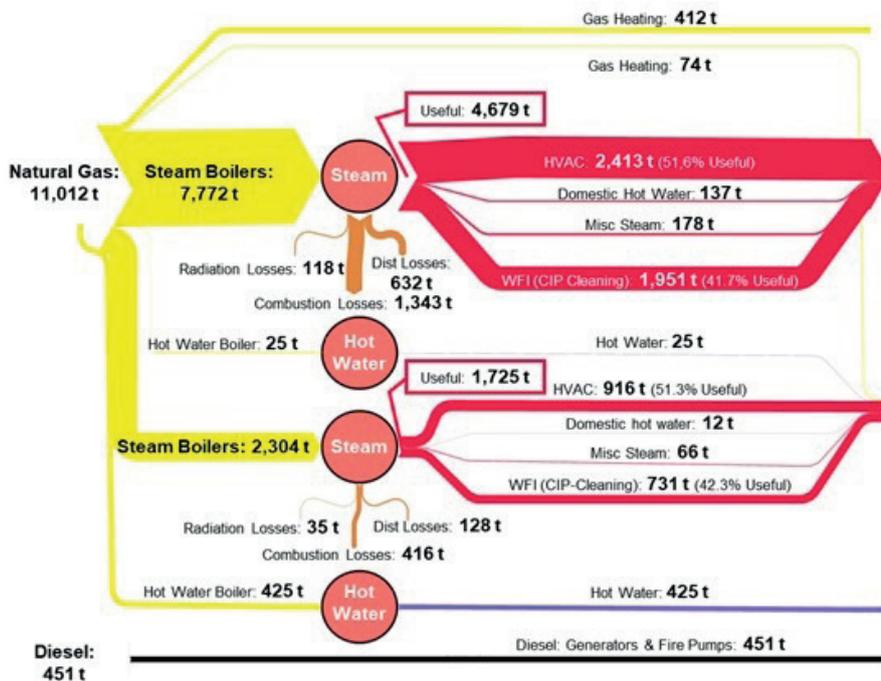


Figura 4: Gráfico Sankey de una planta biológica en Irlanda. Datos amablemente proporcionados por EECO2.

nas limpiezas manuales y cambien diafragmas y sellos (“partes blandas”) en el cambio de producto (PCO) para evitar contaminación cruzada.

El uso de equipos y componentes diseñados para fácil limpieza in situ (CIP) ahorra entre un 50 y un 80% del tiempo de limpieza y aumentaría la capacidad de estas empresas un 50% o más, con una disminución muy significativa del uso de agua, energía y productos químicos de limpieza (figura 3).

La media de 41 empresas podría ahorrar al menos un 50% en tiempo, agua y energía en limpieza. Esto aumentaría su productividad OEE del 53% al 63%, aumentando su capacidad en un 19%.

El grupo de trabajo ASTM Internacional **E55: Clean by Design** está trabajando en un nuevo estándar para intentar mejorar drásticamente

la limpieza de los equipos de acero inoxidable para que sean mucho más fáciles de limpiar automáticamente con procesos de limpieza in situ (CIP), rápidos y robustos. Con especificaciones adecuadas y un buen diseño (probado mediante ensayos de limpieza durante la prueba FAT), el tiempo de limpieza y el uso de agua se pueden reducir entre un 50 y un 80% (en un caso reciente, un 97%) - y si el agua utilizada es PW o WFI producida por destilación, los ahorros de energía (y costos) son dramáticos.

Una instalación de productos biológicos en Irlanda - documentada por EECO₂ Ltd., utiliza el 41,7% de la energía total de toda la instalación para producir y calentar agua para la limpieza CIP (figura 4).

Para las instalaciones HPAPI, una limpieza acelerada y más robusta reduce el riesgo para

el personal de limpieza, validación de limpieza y mantenimiento, algo que a menudo se pasa por alto cuando todo el mundo habla de micro-, nano- o incluso pico-gramos por metro cúbico para OELs, etc.

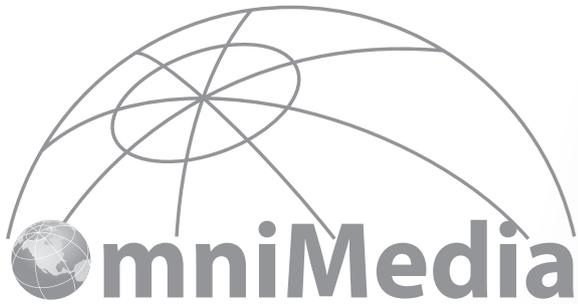
Los cambios de diseño propuestos en CbD son simples, y gran parte del estándar (inspirado en ASTM Internacional E2500) se centra en la importancia de formar un grupo que incluye expertos en el proceso de limpieza, la validación de la limpieza y incluso mantenimiento para redactar la especificación (URS/TS) para equipos nuevos. Esta especificación debe incluir objetivos de “limpieza in situ” y pruebas de limpieza (no solo pruebas de cobertura de riboflavina) con residuos sustitutos adecuados durante las pruebas de aceptación en fábrica (FAT). Durante demasiado tiempo ha recaído en el usuario (la empresa farmacéutica) la responsabilidad de superar las deficiencias en el diseño del equipo con ciclos CIP excesivos, térmica y químicamente agresivos, que causan enormes daños a todas las juntas etc. del sistema, como afirma Steve Jones de BioPhorum en su artículo de 2013 en BioPharm International - lo que supone enormes necesidades de mantenimiento para evitar riesgos de contaminación o contaminación cruzada.

Mientras tanto, los “dinosaurios de acero inoxidable” (creo que esta expresión fue acuñada por Robert Boulanger de CRB en una reunión de ISPE hace unos años) han ido perdiendo mucho mercado frente a los “meteoritos” de single-use (un-solo-uso).

Ha llegado el momento de que los dinosaurios evolucionen... o mueran. En muchos proyectos ya es demasiado tarde.

El grupo ASTM E55.11: *Clean by Design* está formado por 75 personas de 15 países e incluye expertos de las siguientes compañías farmacéuticas: Amgen, AstraZeneca, Beam, Bio Base Europe, Biogen, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squibb, Chugai, CSL, Eli Lilly, Fujifilm Diosynth, Grifols, GSK, Janssen, Labiana, Lonza, Merck, Moderna, MSD, Novo Nordisk, Pfizer, Roche, Rockline Industries, Sanofi, Takeda, la FDA y diversos expertos de empresas consultoras como ValSource Inc. y Hyde Engineering + Consulting, con interés en mejorar la eficiencia del proceso de limpieza, comenzando por el equipo.

El quinto borrador de este estándar pronto estará terminado (después de muchos comentarios sobre el borrador anterior...) y la publicación de la primera edición está prevista a finales de este año ●



*media partner
líder del sector*



Revista Profesional para Proveedores de la Industria Farmacéutica y Tecnología de Laboratorio



energética



Revista de biotecnología aplicada a la salud



PROFESSIONAL MAGAZINE FOR PHARMA INDUSTRY SUPPLIERS AND LAB TECHNOLOGY



grupo-omnimedia.com

📍 Pollensa, 2 - Ed. Artemisa, Of. 12 • 28290 Las Rozas (Madrid) ☎ +34 916 308 591

✉ info@grupo-omnimedia.com 🖱 grupo-omnimedia.com