

Análisis de riesgos de la calidad en un cambio de campaña. Etapa de limpieza

Quality risk analysis in a changeover. Stage of cleaning

MSc. Yohanix López García, Dr. C. Alejandro Beldarraín Iznaga, MSc. Oleg Evio Alegret Savinova, MSc. Denis Álvarez Betancourt, MSc. Carlos Arturo García Sánchez, MSc. Marbel Ramos Alfonso, MSc. Luciano Hernández Marrero

Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología. La Habana, Cuba.

RESUMEN

Objetivo: identificar los riesgos generales en la etapa de limpieza de los cambios de campaña de una planta multipropósito para productos biológicos, así como proponer acciones de control para mitigarlos, garantizando enfocar la atención sobre los riesgos no aceptados identificados y sus escenarios.

Métodos: se aplicó el análisis de riesgos de calidad, usando la herramienta análisis de modo y efectos de fallas, lo cual permitió la identificación de los riesgos asociados a la contaminación y sus escenarios, así como accionar de forma proactiva teniendo en cuenta los resultados del cálculo del número de prioridad de riesgo.

Resultados: se demostró que los residuos de producto e higienizante comprometen la etapa de limpieza. Se propusieron acciones que deben ser documentadas en los procedimientos de limpieza de los equipos no dedicados.

Conclusiones: se identificaron los riesgos generales y sus escenarios. Las acciones de control de riesgos implementadas mitigaron a más del 50 % del número de prioridad de riesgo total para garantizar la efectividad de la operación de cambio de campaña como parte del cumplimiento de las Buenas Prácticas de Fabricación.

Palabras clave: análisis de riesgos, plantas multiproductos, cambio de campaña, contaminación.

ABSTRACT

Objective: to identify the general risks in the cleaning phase during changeover in a multiproduct plant for biological products and to put forward control actions to reduce them, guaranteeing to focus attention on the unacceptable identified risks and their scenarios.

Methods: aquality risk analysis using the tool called Failure Mode and Effect Analysis was made, which allowed identifying pollution-associated risks and their settings, and working proactively according to the results of the risk priority number estimation.

Results: it was proven that the product and the cleaning agent residues may compromise the cleaning phase. Several actions that should be documented in the cleaning procedures of non-dedicated equipment were then suggested.

Conclusions: the general risks as well as their settings were identified. The implemented risk management actions reduced total risk priority number values by over 50 % in order to assure the effectiveness of the changeover operation as part of the compliant requirements for Good Manufacturing Practices.

Key words: risk analysis, multiproduct plant, changeover, contamination.

INTRODUCCIÓN

Las plantas multiproductos, en los medios industriales, han estado en uso durante años, aunque son relativamente raras para la fabricación de biológicos. Como ellas incrementan la rapidez, flexibilidad y eficiencia, las colocan a la vanguardia de las fabricaciones más flexibles. El uso de este tipo de facilidades trae consigo un gran problema a resolver, y es la alta probabilidad de contaminación cruzada. Es por ello, que en este tipo de industria, donde se fabrican varios productos, es necesario garantizar las condiciones óptimas para la arrancada de una campaña productiva, en el proceso de cambio de campaña (CC), lo que minimiza los riesgos (fallos) propios a este tipo de operación.^{1,2}

La industria está impulsada por los requerimientos de las agencias reguladoras hacia la información más completa y detallada relacionada con el control del producto durante el ciclo de su vida. En la actualidad es reconocida la necesidad de la aplicación del análisis de riesgos de la calidad en las industrias farmacéutica y biofarmacéutica, por lo que se demuestra su importancia en operaciones de fabricación, calidad, ingeniería, envase, desarrollo de procesos, transferencia de tecnologías, técnicas analíticas; además, se aplica en diversos casos de estudios como: caracterización de un proceso farmacéutico, validación analítica, análisis de desviaciones de proceso, diseño de un proceso de fabricación para un anticuerpo monoclonal *in vitro*.^{3,4}

En este trabajo se aplica el análisis de los riesgos a la calidad para un proceso de cambio de campaña en las operaciones de limpieza para una planta multiproductos para la fabricación de ingredientes farmacéuticos activos biológicos. Para ello, fueron empleadas herramientas básicas (ARCb) y de avanzadas (ARCa) de la administración de riesgos de calidad, además de otras herramientas de gestión con el objetivo de identificar los riesgos y sus escenarios de forma general para las operaciones de limpieza y proponer las acciones de control en su diseño.

MÉTODOS

Para la identificación de los factores que podían incidir en un inadecuado CC y aquellos que constituían un riesgo para lograr la efectividad de este proceso, se aplicó

el análisis de riesgo⁵⁻⁹ con las herramientas: observación,¹⁰ diagrama matricial,¹¹ formación de equipos de trabajo,¹²⁻¹³ tormentas de ideas (ARCb),^{14,15} análisis de fuerzas de campos,¹² diagramas de flujo (ARCb),^{5,16,17} los cinco por qué (ARCb),¹⁷ diagrama causa-efecto (ARCb),^{13,14,18} y análisis modal de fallos y efectos, AMFE (ARCa).^{5,17}

Se seleccionó y conformó el equipo de trabajo, 10 integrantes, teniendo en cuenta el grado de conocimiento, la experiencia práctica en el entorno de fabricaciones biológicas, la creatividad, la posibilidad real de participación, la capacidad de resolución de problemas o flexibilidad, nivel de abstracción (abstraer los rasgos esenciales de un problema), nivel de respuesta, comportamiento grupal, capacidad de orientación y respuesta lógica. En el trabajo con los expertos se expusieron los objetivos a cumplir, el proceso a analizar y el propósito de las herramientas a usar.

RESULTADOS

Dentro de la secuencia de operaciones de una planta multiproducto se describen los procesos preestablecidos para la fabricación de diferentes productos, y dentro de ella, el proceso de cambio de campaña (Fig. 1). Con ayuda del diagrama causa-efecto (Fig. 2), se identificaron las posibles causas que pueden incidir en un inadecuado desarrollo de un cambio de campaña. Se obtuvo de su desglose 10,3 % relacionados con la medición; 12,8 % con el personal; 15,4 % con las máquinas y equipos; 15,4 % con medioambiente; 20,5 % con materiales y 25,6 % con los métodos de trabajo.

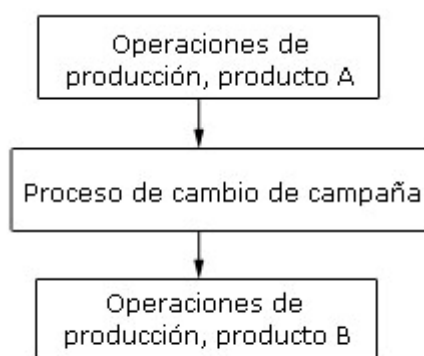


Fig. 1. Secuencia de operaciones general en una planta multiproducto.

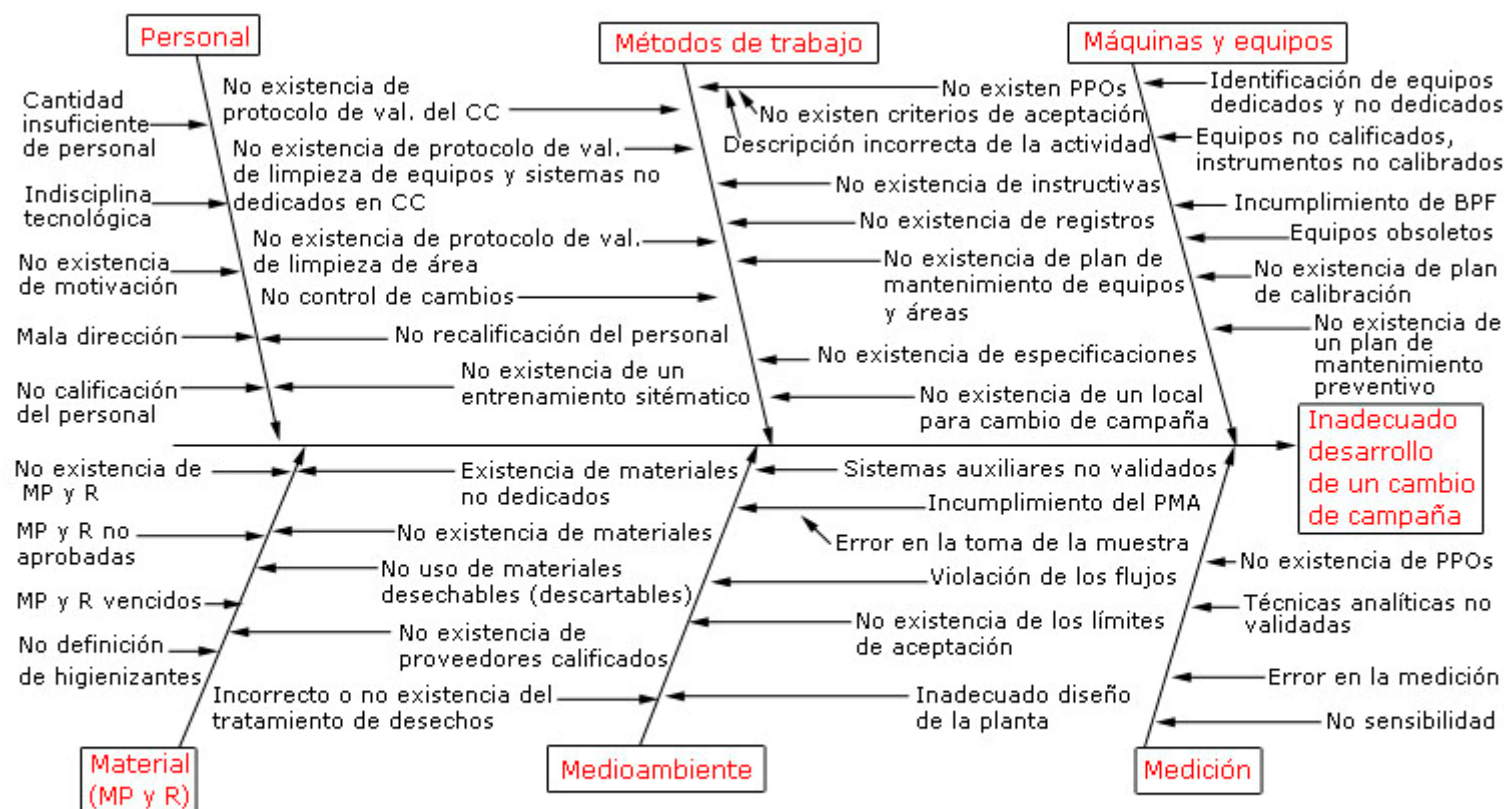


Fig. 2. Diagrama causa-efecto para las operaciones de una planta multiproducto.

Análisis de riesgo

Para definir los descriptores de riesgos cuantitativos se consideró el proceso a analizar acotando el rango a valores estrechos comparado con las escalas aplicadas en AMFE. Para ello, se utilizó la puntuación de riesgos:

- Para la elección del valor máximo para un riesgo bajo, se consideró:
 - Valor medio de severidad, S, igual a 3 dentro de una escala de 1 a 5.
 - Valor medio de ocurrencia, O, igual a 3 dentro de una escala de 1 a 5.
 - Valor medio de detección, D, igual a 2 dentro de una escala de 1 a 3.

Por lo tanto, el valor máximo para un riesgo bajo sería, $3 \times 3 \times 2 = 18$

- Para la elección del valor máximo del riesgo medio, se consideró el peor caso entre severidad y ocurrencia (diagrama matricial o matriz de evaluación cualitativa). Por lo tanto, el valor máximo del riesgo medio sería $5 \times 5 \times 2 = 50$.

De esta manera se obtuvo el riesgo otorgado: 1-18 (riesgo bajo, aceptado), 19-50 (riesgo medio, rechazado), 51-100 (riesgo alto, rechazado). Esta cuantificación numérica para el cálculo del número de prioridad de riesgo (npr), fue utilizada para acotar la variabilidad de criterios subjetivos propios del trabajo en equipo, lo cual no suele ser considerado en los documentos reguladores.^{9,17}

Sobre la propuesta de cuantificación realizada, el equipo de expertos realizó la identificación de los riesgos sanitarios con sus escenarios, se promediaron los valores asignados para el cálculo del npr y se compararon los riesgos estimados contra el riesgo otorgado, y así se determinó su aceptabilidad o no, con dictamen de riesgo aceptado (RA) o riesgo rechazado (RR) (tabla 1).

Tabla 1. Resultados de la valoración de riesgos para la etapa de limpieza en el CC

Riesgo identificado (R)	Escenario	S	O	D	npr	Dictamen
1. Residuos del producto	No validado el procedimiento	4	4	1	16	(RA)
	¹ Procedimiento de limpieza inadecuado	5	3	2	30	(RR)
	² Incorrecta ejecución del procedimiento	5	3	2	30	(RR)
	Muestreo incorrecto	4	2	2	16	(RA)
	³ Personal no calificado	5	3	2	30	(RR)
	⁴ Personal no motivado	4	3	2	24	(RR)
	⁵ Incorrecta preparación de los materiales y de las soluciones	5	3	2	30	(RR)
2. Residuos de higienizante	¹ Inadecuado diseño del procedimiento de limpieza	5	3	2	30	(RR)
	No validado el procedimiento	4	4	1	16	(RA)
	² Incorrecta ejecución del procedimiento	5	3	2	30	(RR)
	⁶ Muestreo incorrecto	5	2	2	20	(RR)
	³ Personal no calificado	5	3	2	30	(RR)
	⁴ Personal no motivado	4	3	2	24	(RR)
	⁵ Incorrecta preparación de los materiales y de las soluciones	5	3	2	30	(RR)
3. Rotura del equipo que se higieniza	⁷ Incorrecta manipulación	5	2	2	20	(RR)
	Incumplimiento del plan de mantenimiento	4	2	1	8	(RA)
	Falla de los sistemas auxiliares	4	2	1	8	(RA)
	Equipos obsoletos	3	3	1	9	(RA)
	⁸ Accidente	5	2	2	20	(RR)
	Ausencia de herramientas adecuadas	4	2	1	8	(RA)
4. Sistemas críticos fuera de especificaciones	Mal diseño de sistemas críticos	5	2	1	10	(RA)
	No validado los sistemas críticos	5	2	1	10	(RA)
	⁹ Falla de los sistemas críticos	5	2	2	20	(RR)
	⁶ Muestreo incorrecto	4	3	3	36	(RR)
	¹⁰ Incorrecta aplicación de la técnica	5	2	2	20	(RR)
5. Accidente	⁷ Inadecuada manipulación	5	2	2	20	(RR)
	Falta de medios de protección	4	2	1	8	(RA)
	¹¹ Roturas	5	3	2	30	(RR)
	Personal no capacitado	5	3	1	15	(RA)
	¹² Indisciplina tecnológica	5	3	2	30	(RR)
6. No cumplimiento de las especificaciones para áreas limpias (ambiente)	⁷ Inadecuada manipulación	5	2	2	20	(RR)
	¹² Indisciplina tecnológica	5	2	2	20	(RR)
	⁸ Accidente	5	2	2	20	(RR)
	² Incorrecta ejecución del procedimiento	5	3	2	30	(RR)
	¹³ Fallas en el Sistema de Calefacción, Ventilación y Aire acondicionado (CVAC)	5	2	2	20	(RR)

Total de riesgos: 6; total de escenarios de riesgos: 35; RR: escenarios de riesgos rechazados, con npr $\geq$ 20, totales 24; 1-13: escenarios absolutos (ver tabla 2).

En el análisis de riesgo realizado a las operaciones de limpieza en los cambios de campaña para una planta multiproducto, se identificaron 6 riesgos y 35 escenarios de riesgos; de estos escenarios ninguno con un riesgo alto y 24 pertenecen al nivel medio, lo cual representa el 68 % del total identificado dentro de esta categoría o escala, lo que indica la importancia concedida a los elementos involucrados en la etapa de limpieza de un cambio de campaña (tabla 2).

Partiendo de los resultados obtenidos, se propusieron acciones de control para mitigar los riesgos no aceptados en las operaciones (tabla 3).

Con la implementación de acciones de control, se disminuyó el número prioridad de riesgo total de 614 a 217, lo que representa una disminución de un 64,6 % en la probabilidad de fallos para la etapa de limpieza en un cambio de campaña para producciones de biológicos en plantas multiproducto (tabla 3).

Tabla 2. Escenarios absolutos con $npr \geq 20$

Riesgo/total de escenarios por riesgo	Escenario												
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Residuos del producto / 7	x	x	x	x	x								
Residuos del higienizante / 7	x	x	x	x	x	x							
Accidente / 5							x				x	x	
Sistemas auxiliares no cumplen con las especificaciones / 5						x			x	x			
No cumplimiento de las especificaciones para áreas limpias (ambiente) / 5		x					x	x				x	x
Rotura del equipo que se higieniza / 6							x	x					

Total de escenarios: 35.

Tabla 3. Efectividad de las acciones de control implementadas o cálculo del riesgo residual

Riesgo	Escenario	Acciones	S	O	D	npr	Dictamen
1	Procedimiento de limpieza inadecuado	Revisión, corrección y aprobación. Validación del procedimiento	4	1	2	8	RA
	Incorrecta ejecución del procedimiento	Calificación del personal	5	1	2	10	RA
	Personal no calificado		5	1	2	10	RA
	Personal no motivado		4	1	2	8	RA
	Incorrecta preparación de los materiales y de las soluciones		5	1	2	10	RA
2	Inadecuado diseño del procedimiento de limpieza	Revisión, corrección y aprobación. Validación del procedimiento	4	1	2	8	RA
	Incorrecta ejecución del procedimiento	Calificación del personal	5	1	2	10	RA
	Muestreo incorrecto		4	1	2	8	RA
	Personal no calificado		5	1	2	10	RA
	Personal no motivado		5	1	2	10	RA
	Incorrecta preparación de materiales y/o soluciones		4	1	2	8	RA
	Incorrecta manipulación		4	1	2	8	RA
3	Accidente	Calificación de los equipos, calificación del personal (cumplimiento del programa de mantenimiento)	4	1	1	4	RA
4	Falla de los sistemas críticos	Validación del sistema, cumplimiento del programa de revalidación, calificación del personal	5	1	1	5	RA
	Muestreo incorrecto	Calificación del personal	5	1	2	10	RA
	Técnica aplicada incorrectamente		5	1	2	10	RA
5	Inadecuada manipulación		5	1	2	10	RA
	Roturas	Calificación del personal (cumplimiento del programa de mantenimiento)	5	1	2	10	RA
	Indisciplina tecnológica		5	1	2	10	RA
6	Inadecuada manipulación	Calificación del personal	5	1	2	10	RA
	Indisciplina tecnológica		5	1	2	10	RA
	Accidente	Calificación de los equipos, calificación del personal	5	1	2	10	RA
	Incorrecta ejecución del procedimiento	Calificación del personal	5	1	2	10	RA
	Fallas en el sistema de calefacción, ventilación y aire acondicionado (CVAC)	Validación del sistema CVAC y de la limpieza del área	5	1	2	10	RA

DISCUSIÓN

Dentro de los métodos de trabajo identificados los relacionados con la inexistencia de protocolo de validación de limpieza de equipos y sistemas no dedicados en los cambios de campaña, protocolo de validación de limpieza de áreas, deficiente definición de especificaciones y/o criterios de aceptación en los procedimientos de operación, instructivos y registros que no cubren todas las operaciones, local/es no apropiado/s para realizar el cambio de campaña, entre otros, pueden incidir negativamente en la operación del cambio de campaña. Estas observaciones están en correspondencia con los informados por otros autores en que en la operación de una planta multiproducto, los procedimientos para el control de cambios, la validación de limpieza y cambios de campaña de productos deben asegurar que la contaminación cruzada es minimizada si no es eliminada.^{19,20}

De los 24 escenarios, solo un valor de npr se ubica por encima de la media de la escala otorgada, lo que le confiere valor al muestreo correcto en los sistemas auxiliares, y 13 de ellos constituyen escenarios de riesgos absolutos, es decir, se hacen presente por primera vez, dentro de los riesgos rechazados, independientemente de las veces que se pueda repetir como escenario de otros riesgos, en este caso el identificado como 1: inadecuado diseño del procedimiento de limpieza (tablas 1 y 2). Este escenario de riesgo identificado como 1 es la causa probable de 2 riesgos: residuos de un producto A en un producto B en un sistema tecnológico no dedicado y residuos del higienizante. Por otro lado, por ejemplo, se encuentra el caso de este último riesgo mencionado, residuos del higienizante, que puede ser ocasionado por 6 escenarios diferentes (tablas 1 y 2).

Para un riesgo existen varios escenarios y un escenario puede causar varios riesgos (tabla 2). Por lo tanto, considerando los escenarios de riesgos con valores de npr ≥ 20 se definió por recurrencia, aquellos riesgos que pueden comprometer las operaciones del cambio de campaña. Por impacto en la efectividad de un cambio de campaña, los escenarios de riesgo pueden organizarse como: residuos del higienizante/producto > no cumplimiento de las especificaciones para áreas limpias > sistemas auxiliares no cumplen con las especificaciones/accidente > rotura del equipo que se higieniza. Esta organización, indica que las operaciones vinculadas con residuos de productos e higienizantes en los equipos y el no cumplimiento de los estándares ambientales establecidos para un área limpia, definidos en sus especificaciones, constituyen escenarios fundamentales para una posible contaminación, y dentro de esta la contaminación cruzada. Esto coincide con lo informado por algunos autores, quienes puntualizan que la contaminación puede producirse por la liberación de polvos, gases, vapores, rocíos o microorganismos provenientes de los materiales y productos durante el proceso de producción.²¹⁻²³

Un ejemplo de acción de control es la revisión del procedimiento de limpieza como parte del método de trabajo. Para su corrección en el diseño se comprobaron todos aquellos elementos que pudieran dar mayor garantía de limpieza como: tipo de higienizante, concentración del higienizante, tiempo de exposición, temperatura, ciclos de higienización, controles de proceso, métodos para la evaluación de los resultados de la limpieza, límites de aceptación, y luego su aprobación.

La mitigación de los riesgos generales identificados al accionar sobre sus escenarios garantiza una mejora en la efectividad de las operaciones de cambio de campaña y en consecuencia, un adecuado aprovechamiento de las capacidades tecnológicas instaladas dentro del cumplimiento de las Buenas Prácticas de Fabricación.

En conclusión, la aplicación del análisis de riesgo de calidad con el uso de AMFE muestra aquellos aspectos considerados como riesgo generales y sus escenarios, y orientan las acciones de control de riesgos hacia aquellos calificados como "no aceptados", las cuales resultan efectivas con la mitigación hasta valores de mayor del 50 % del npr. El enfoque de este trabajo puede ser aplicado a cualquier planta farmacéutica que opere con un esquema de campañas con equipos no dedicados, donde los riesgos para las operaciones de limpieza identificados son muy similares y deben tomarse en consideración como parte de la seguridad, pureza y efectividad farmacológica necesaria en la fabricación de productos para uso en humanos.

AGRADECIMIENTOS

Al Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología, al colectivo de autores y a la licenciada *Lorely Milá Cáceres*, por su apoyo, aportes y contribución en la realización de este trabajo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pearson S. Multiproduct Manufacturing Facilities. Genetic Engineering and Biotechnology [Internet]. 2006 [cited 2012 Feb 2];26(6). Available from: <http://www.genengnews.com/gen-articles/multiproduct-manufacturing-facilities/1447/>
2. Dutton G. Designing & Running Multiproduct Facilities. Genetic Engineering Biotechnology [Internet]. 2007 cited 2012 Feb 2];27(6). Available from: <http://www.genengnews.com/gen-articles/designing-running-multiproduct-facilities/2066/>
3. Pavlovic D. PLM (Product Lifecycle Management) en la Industria Farmacéutica. Farmaespaña Industrial. 2010 May.-Jun;60.
4. Milá L, Valdés R, García C, Tamayo A, Padilla S, Ortega M. Quality risk Management Application review in Pharmaceutical and Biopharmaceutical industries. Bioprocessing J. 2010;9(1):25-34.
5. Agencia Europea de Medicamentos. Conferencia Internacional de Armonización de Requisitos Técnicos para el Registro de Medicamentos para uso humano. Guía ICH Q9 Gestión de riesgos. London: EMEA; 2006.
6. Martines J. Introducción al análisis de riesgos. México, DF: Editorial LIMUSA; 2007.
7. International Organization for Standardization (ISO) 14971. Medical devices- Application of risk management to medical devices. Ginebra: ISO; 2007.
8. European Medicinal Evaluation Agency. EU Guidelines to Good Manufacturing Practice: Medicinal Products for Human and Veterinary Use. Annex 20 Quality Risk Management. Brussels: European Commission; 2008.
9. European Medicinal Agency. Quality Risk Management (ICH Q9). EMA/INS/GMP/79766/2011. London: EMA; 2011.
10. Guerra I. Evaluación y mejora continua: Conceptos y herramientas para la medición y mejora del desempeño. Bloomington, Indiana: Editorial AuthorHouse; 2007.

11. Francisco J. Las siete nuevas herramientas para la mejora de la calidad. Madrid: Editorial Fundación Confemetal; 1997.
12. Malevski Y, Rozotto A. Manual de gestión de la calidad total a la medida. Guatemala: Editorial Piedra Santa; 1995.
13. Cruz Lezama O. Indicadores de gestión. 2009. [citado 16 Feb 2011]. Disponible en: <http://www.monografias.com/trabajos55/indicadores-de-gestion/indicadores-de-gestion3.shtml>
14. Rey F. Técnicas de resolución de problemas. Madrid: Editorial Fundación Confemetal; 2003. p. 68-80.
15. Mateu J, Sirvent R, Sagasta S. Manual de control estadístico de calidad: Teoría y aplicaciones. Castellón de la Plana: Universitat Jaume I; 2006.
16. Francisco M. El Kaizen: la filosofía de mejora continua e innovación incremental detrás de la administración por calidad total. México, DF: Panorama; 2007.
17. International Organization for Standardization (ISO) 31010. Risk management- Risk assessment techniques. Ginebra: ISO; 2009.
18. Sánchez E. Manual para la integración de sistemas de gestión. Madrid: Editorial Fundación Confemetal; 2006.
19. Frey B, Koczan D, Shrout. Implementing a Compliant Cleaning Program in the Dietary Supplement Industry. Contract Pharma. Annual Manufacturing Supplement. 2007;9(2):S18-S19.
20. Brewer R. Cleaning Validation for the Pharmaceutical, Biopharmaceutical, Cosmetic, Nutraceutical, Medical Device, and Diagnostic Industries, in Validation of Pharmaceutical Processes. 3rd ed. Carleton: Informa Healthcare USA, Inc.; 2008. p. 491-519.
21. Selman E. La producción industrial de inyectables. Un enfoque según las exigencias actuales. La Habana: Editorial CIMEQ; 2001.
22. Behme S. Manufacturing of pharmaceutical proteins: from technology to economy. New Jersey; John Wiley & Sons; 2009. p. 189-93.
23. Reyes B, Gasmuri A, Pérez G, Díaz A, Mora Y, Baltrell N. Áreas limpias, control e higienización después de un cambio. Farmaespaña Industrial. 2009 Nov/Dic:2.

Recibido: 30 de noviembre de 2012.

Aprobado: 5 de enero de 2013.

Yohanix López García. Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología. Ave. 31 e/ 158 y 190, Cubanacán. Playa. CP 10600. La Habana, Cuba.