

Reducción en el Tiempo de un Proceso de Esterilización en un Tanque para la Manufactura de un Producto Biológico

*Elsie D. González Pérez
Manufactura Competitiva
José A. Morales, PhD
Departamento de Ingeniería Industrial
Universidad Politécnica de Puerto Rico*

Abstracto — *Con el propósito de reducir costos en producción asociados a tiempos de espera, con este trabajo evaluaremos el proceso de esterilización de un tanque fijo. Se revisará si es posible reducir el tiempo de exposición de 35 minutos, utilizando los datos obtenidos de la data histórica de la validación del proceso de esterilización de un tanque fijo, esto cumpliendo con criterios de aceptación que se incluyeron como parte de la validación. Se utilizará como guía para evaluar los datos las herramientas provistas por las metodologías del “Lean Six Sigma”. Con la evaluación estadística realizada a la data histórica de la validación se pudo determinar que en efecto es posible reducir el tiempo de espera de 35 minutos a 20 minutos, cumpliendo con el criterio de aceptación. Estas mejoras podrían representar un ahorro de un 42.86% de los costos de producción asociados a la esterilización del tanque fijo.*

Palabras Claves — *DMAIC, Esterilización, F_0 , Tanque.*

INTRODUCCIÓN

Los altos costos de producción afectan la economía de las industrias, por lo que es necesario buscar alternativas para la reducción de costos. Con este propósito en mente se deben evaluar todos los procesos para identificar áreas de oportunidad. Una alternativa para reducir costos, es reducir tiempo en procesos, en este caso, el área de oportunidad a ser evaluada es el proceso de esterilización en un tanque de manufactura.

La manufactura de productos biológicos, requiere de controles para reducir la carga microbiológica, en equipos que van a estar en contacto con el producto [1]. La esterilización es un método de control del crecimiento microbiano

que involucra la eliminación de todas las formas de vida microscópicas, este proceso envuelve temperaturas, presiones y tiempos [2].

Dos enfoques básicos se emplean para desarrollar ciclos de esterilización para los procesos de calor húmedo: “Overkill” y probabilidad de supervivencia [3]. El método de “Overkill” se utiliza cuando el producto puede soportar el tratamiento de calor excesivo con un Factor Letal (F_0) > 12 sin efectos adversos. El Factor Letal (F_0) es la cantidad de tiempo en minutos equivalente al tiempo en que una unidad está expuesta al proceso de esterilización a una temperatura de 121°C [4].

En el Método de “Overkill”, los parámetros como la carga biológica y la resistencia no son requeridos para determinar el valor de “ F_0 ”, en este los parámetros de ciclo se ajustan para asegurar que el punto más frío dentro de la carga recibe un “ F_0 ” que proporcionará al menos una reducción de microorganismos de 12-log con un valor de “ D_{121} ” de menos de un minuto (es decir: $F_0 > 12$). El valor de “D” es el tiempo en minutos necesarios para reducir una población microbiana en un 90% ó por un valor de 1-log, bajo condiciones de prueba específicas (es decir, temperatura fija, una misma especie, un medio especificado, etc.) [5].

El criterio de aceptación, es obtenido en un proceso de validación donde se espera alcanzar una reducción microbiológica usando parámetros de temperatura, presión y tiempo. En un sistema controlado se puede manipular los parámetros de acuerdo a los resultados obtenidos con los indicadores biológicos. Sin embargo, si estos controles no son adecuados se puede estar teniendo valores por encima o por debajo del criterio de aceptación, provocando resultados no esperados.

En un sistema que no está controlado efectivamente, donde la temperatura y la presión estén por encima de criterio aceptable, el tiempo del parámetro de aceptación puede estar sobre el tiempo real necesario de exposición requerido para la temperatura y presión real en el sistema. Además, temperaturas y presiones no controladas pueden afectar adversamente otros componentes del sistema creando otra serie de problemas en los procesos.

DESCRIPCIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

Los tanques de manufactura son un ejemplo de un equipo que está en contacto directo con el producto. El proceso de esterilización en sitio se utiliza para reducir o eliminar la carga biológica en un tanque para la manufactura de producto biológico. Los productos biológicos son aquellos que se derivan de organismos vivos o de sus tejidos, pueden incluir derivados de la sangre, hormonas, virus, utilizado para la prevención, tratamiento o diagnóstico de enfermedades [6].

Para asegurar la calidad en la fabricación de productos biológicos, es esencial el control general de las operaciones, para reducir los riesgos de contaminación se deben efectuar unas limpiezas y esterilizaciones de los equipos. Los tanques utilizados para la manufactura de productos biológicos deben pasar por procesos de limpiezas y esterilización antes de ser usados para la manufactura. El propósito principal de las limpiezas es prevenir la contaminación cruzada. En este caso el tanque para la manufactura de producto biológico utiliza un sistema de lavado en sitio (CIP, por sus siglas en inglés, "Cleaning in Place") donde se determinó que con el sistema de lavado solo con agua aproximadamente a 85°C es suficiente para remover residuos de los excipientes utilizados en manufacturas previas y reducir los materiales tóxicos [7]. Otro paso importante por el que deben pasar un tanque para la manufactura de un producto biológico es la esterilización

Esta esterilización es por vapor húmedo, esto con el fin de reducir la carga microbiológica 12-log,

o lo que se conoce como $F_0 > 12$. Los F_0 se refieren a la medida del coeficiente de destrucción o letalidad de un microorganismo en función de temperatura y tiempo. Según la literatura la temperatura mínima requerida es de 121.1°C, usando un reto microbiológico, que en este caso fue el "Genobacillus stearothermophilus". En este análisis se evalúa reducir el tiempo de exposición de esterilización sin afectar los criterios de aceptación propuestos en la validación.

El proceso de esterilización bajo estudio es llevado a cabo dentro de un tanque fijo con capacidad de 3,000L, donde las utilidades se conectan a este de manera fija. La esterilización es un proceso automatizado y programable, la cual comienza con el acondicionamiento del interior del tanque mediante combinados de pulsos intercalados de vacío y vapor, hasta alcanzar la temperatura de exposición mínima de 121.1°C. Una vez es alcanzada esta temperatura mínima de exposición, la misma es mantenida por encima de los 121.1°C por 35 minutos. Este estudio pretende si es posible reducir este periodo prolongado de exposición en base a los criterios de aceptación. Luego de completado los 35 minutos el tanque es llevado a temperatura ambiente utilizando aire de proceso y recirculación de glicol a través de la cubierta (o "Jaket") del tanque.

El objetivo principal de esta investigación es reducir el tiempo de exposición, analizando los datos históricos obtenidos en la validación del proceso de esterilización en un tanque fijo. Si podemos reducir el tiempo de esterilización, por causa y efecto, podemos reducir también los costos de producción.

La mayor contribución de esta investigación es obtener una validación más robusta del sistema de esterilización de tanques en sitio, proveyendo un mejor control del sistema y acortando los tiempos de producción, que se traducen a reducción de costos de operación. Un sistema bajo control es representativo de un proceso bajo control obteniendo un producto de mejor calidad.

METODOLOGÍA

El DMAIC, (acrónimo de sus siglas en inglés, Define, Measure, Analyze, Improve and Control) es una metodología estructurada del “Lean Six Sigma”, muy utilizada para resolver problemas en la industria. Esta metodología ayuda a identificar los desperdicios de los procesos y así se conocerán las mejoras a realizarse, esto con el objetivo de eliminar lo que no aporta valor al producto o servicio, lo cual reducirá tiempos de ciclo, costos, etc., aumentando la calidad [8].

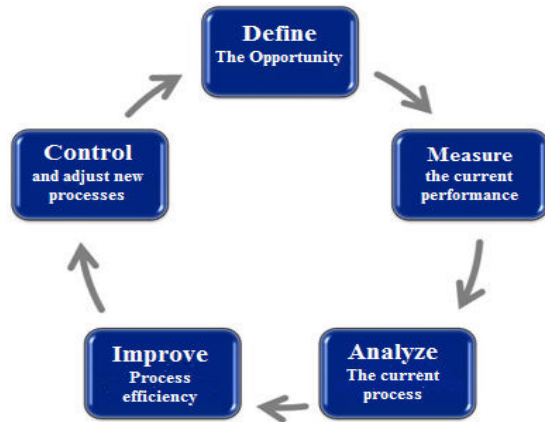


Figura 1
Proceso DMAIC

La Figura 1 [9] muestra los componentes principales del DMAIC. Esta metodología ayuda a dirigir un equipo lógicamente desde la definición de un problema a través de la aplicación de soluciones vinculadas a las causas subyacentes, y el establecimiento de mejores prácticas para asegurarse de que las soluciones permanezcan en el lugar [10]. Este procedimiento nos dará las herramientas para atender la situación principal de este proyecto, dándonos una metodología a seguir para tratar el problema y de esta forma estructural el proyecto.

EVALUACIÓN Y ANÁLISIS

Utilizando la metodología del DMAIC, evaluamos el proceso de esterilización y analizamos la data histórica, recurriendo a cada elemento en esta metodología.

Define

En esta parte estableceremos el Plan de control y la colección de data, los cuales definirán el rendimiento de nuestro proyecto.

Con el Plan de Control estableceremos los límites dentro de los cuales nuestro proceso de esterilización en sitio debe operar, esto lo haremos mediante el planteamiento de un criterio de aceptación. La validación de este tanque tiene un criterio de aceptación de un nivel de letalidad (F_0) de 45 unidades, en los puntos más fríos.

Los F_0 se pueden calcular matemáticamente, mediante la siguiente fórmula;

$$F = \Delta T \sum 10^{\frac{(T - T_b)}{Z}} \quad (1)$$

Donde:

F = Nivel de Mortalidad

Δt = Intervalo de tiempo

T = Temperatura

T_b = Temperatura Base (121.1°C para esterilización con vapor húmedo)

Z = Unidad de Temperatura de la capacidad Loga-rítmica de la esterilización, (generalmente 10 °C).

Para la colección de Datos, utilizaremos los datos obtenidos durante la validación del tanque, estos datos nos deben ayudar a responder la pregunta clave del proyecto [10], ¿es posible reducir el tiempo de exposición del tanque bajo estudio?

Mide (Measurement)

Entendiendo el estado existente del proceso y con los datos obtenidos, podemos delinear su comportamiento del sistema o del proceso, para esto usaremos una Gráfica de Control, la cual nos mostrará datos medidos en orden de tiempo [10].

Para entender el estado actual del proceso se colectaron los datos de las corridas de validación y se colocaron en una gráfica de control para ser comparadas las temperaturas unas con otras (ver Figura 2). La gráfica mide los datos en orden de

tiempo, esto ayuda a identificar variaciones y si el mismo está en control.

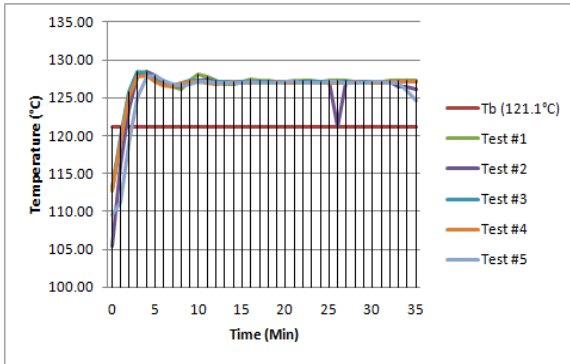


Figura 2
Temperatura Vs. Tiempo por Corrida

Las temperaturas de la Figura 2 son la data histórica colectada en los termopares más fríos de cada corrida de validación.

Los puntos fríos fueron determinados mediante tres corridas de desarrollo durante la validación de este tanque, estas corridas de desarrollo fueron realizadas para hacer un Mapa de Distribución de Calor. Las temperaturas utilizadas en esta investigación provenían de las tres corridas de desarrollo y de dos corridas de reto microbiológico, realizadas en el año 2008. Existía una tercera corrida de reto microbiológico, pero para propósitos de esta investigación fue descartada debido a que la data mostraba datos erráticos en las lecturas de algunos termopares que afectaban o se salían de los rangos establecidos, mostrando resultados atípicos, esto por aparentes problemas técnicos con los termopares de esa corrida. Además como las otras 5 corridas (desarrollo y reto biológico) mostraban un comportamiento similar se podía determinar que esta sexta corrida no era representativa.

Para monitorear el proceso y verificar su comportamiento se colocan termopares en varias partes del tanque. La Tabla 1 indica donde está colocado cada uno de los termopares en el tanque. En la Figura 3 mostramos un ejemplo del tanque donde se identifican algunos de los termopares. En la data histórica pudimos determinar que los puntos más fríos se encontraban en los termopares TC01 y TC02, así como que los más calientes se encontraban en el termopar TC13 y TC14.

Tabla 1
Localización Termopares (TC)

Termopar	Localización
TC01	Inlet Filter Process Air, Port 12 (Frio)
TC02	Outlet Filter Process Air, Port 12 (Frio)
TC03	Inlet Vent Filter, Port 5
TC04	Outlet Vent Filter, Port 5
TC05	Port D5
TC06	Port D4
TC07	Port D7 – Butterfly Valve
TC08	Tank Front Side
TC09	Tank Left Side
TC10	Tank Right Side
TC11	Tank Rear Side
TC12	Tank Bottom
TC13	WFI Water Inlet (Caliente)
TC14	Thermo Well (Caliente)
TC15	Sparly Ball Inlrt Port B

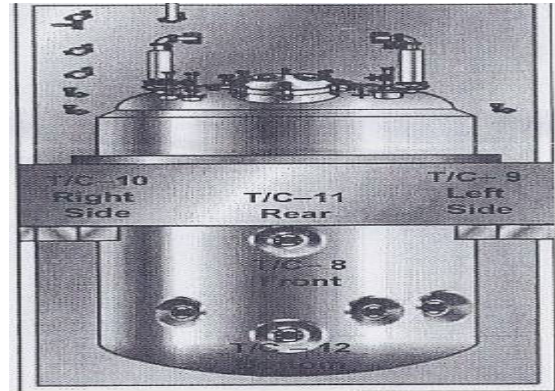


Figura 3
Diagrama del Tanque con Descripción General de Ubicación de Termopares

Analiza (Analyze)

Se verificaron los datos claves que están atados a la meta del proyecto [10], los cuales fueron los datos en el tiempo de exposición y las temperaturas para calcular los F_0 que se obtienen a cada minuto. Esto se realizó con el propósito de identificar si con los datos obtenidos logramos una reducción en tiempo y con esto reducir residuos y mejorar la funcionalidad y el rendimiento del producto. Lo cual es un principio de mejoramiento continuo.

El término "mejoramiento continuo" se refiere a la mejora incremental de los productos, procesos o servicios a través del tiempo, con el objetivo de reducir los residuos para mejorar la funcionalidad de lugar de trabajo, servicio al cliente, o el rendimiento del producto. Los principios de mejora continua, tal como se practica por los fabricantes

más devotos, resultan en mejoras sorprendentes en el rendimiento que los competidores encuentran casi imposible de lograr [11].

Es nuestro interés encontrar en qué momento alcanzamos el valor del Nivel de Mortalidad (F_0) de 45, para esto evaluaremos únicamente los puntos fríos de acuerdo a la Data Histórica, siendo típicamente donde estaban colocados los termopares TC01 y TC02. Para probar nuestra hipótesis de que podemos alcanzar un F_0 igual a 45, usaremos data histórica de 5 corridas de validación de un proceso de esterilización de un tanque bajo el criterio de “Over Kill” de 35 minutos, queremos demostrar que podíamos obtener el criterio de aceptación de $F_0 = 45$ en menor tiempo.

Evaluaremos como varía el nivel de mortalidad por cada minuto una vez se inicia el ciclo de esterilización. La Figura 4 muestra como fue cambiando el valor de F_0 por cada corrida por cada minuto. Para este análisis se usó la temperatura obtenida en la recolección de la data histórica indicada en el paso de mide y la fórmula para calcular el F_0 indicada en el paso de define.

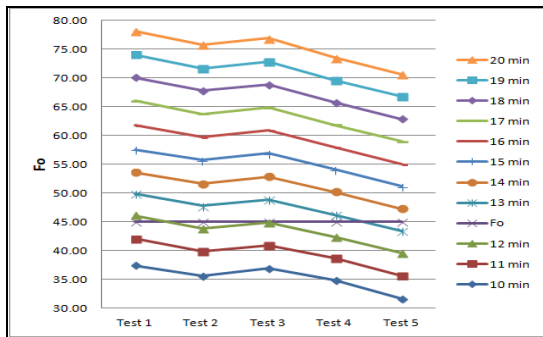


Figura 4
Valor de F_0 en cada Prueba por cada Minuto

De acuerdo con la Figura 4, aparentemente el valor mínimo de F_0 se alcanza entre los 12 y 13 minutos, con la prueba estadística podemos determinar cuál será el tiempo mínimo requerido para alcanzar el criterio de aceptación de $F_0 = 45$.

Prueba Estadística

Una hipótesis estadística es una afirmación acerca de una serie de parámetros de una población.

- Nuestro parámetro de interés es que el valor promedio de las pruebas por cada minuto sea

igual o mayor del Nivel de Mortalidad mínimo de 45, es decir que $\mu_0 = F_0 = 45$

- Nuestro Criterio de Evaluación o Hipótesis Nula (H_0): $\mu = 45$
- Es nuestro interés rechazar la Hipótesis Nula (H_0), si se cumple la Hipótesis Alterna (H_1): $\mu < 45$
- Para comprobar nuestra Prueba usaremos un Nivel de Confiabilidad (α) de 0.01, este valor fue seleccionado debido que queremos tener un nivel de confiabilidad apropiado para sistemas que serán usados para fabricación de productos médicos.
- Nuestra prueba estadística (t_0) será:

$$t_0 = \frac{x_{ave.} - \mu_0}{s / \sqrt{n}} \quad (2)$$

Donde calcularemos este valor por cada minuto, usando:

$x_{ave.}$ = Valor promedio de F_0 de las corridas por cada minuto.

s = Es la desviación estándar de F_0 de las corridas por cada minuto.

n = Es el tamaño de la muestra en este caso 5 corridas

- La Hipótesis Nula será rechazada para aquellos tiempos donde el valor de nuestra prueba estadística (t_0) sea menor que el valor crítico $t_{\alpha, n-1}$, ósea $t_{0.01, 4} = -3.747$.
- Cómputos:
 $n = 5$ (la muestra utilizada fue obtenida de 3 corridas de desarrollo y 2 corridas de reto microbiológico las cuales se comportaron de forma similar en Data Histórica)

Tabla 2
Compuo de Prueba Estadística por Cada Minuto

Min.	F_{0ave}	s	t_0	Result	$T_{0.01, 4}$
10 min	35.30	2.26	-9.59	<	-3.747
11 min	39.43	2.46	-5.08	<	-3.747
12 min	43.36	2.53	-1.45	>	-3.747
13 min	47.22	2.52	1.96	>	-3.747
14 min	51.12	2.51	5.45	>	-3.747
15 min	55.09	2.56	8.82	>	-3.747
16 min	59.10	2.66	11.85	>	-3.747
17 min	63.09	2.76	14.63	>	-3.747
18 min	67.05	2.83	17.41	>	-3.747
19 min	71.00	2.89	20.13	>	-3.747
20 min	75.00	2.95	22.72	>	-3.747

De acuerdo a los resultados indicados en la Tabla 2, podemos decir que nuestra hipótesis nula es rechazada para corridas menores de 12 minutos, ósea aquellas corridas donde de acuerdo a nuestro criterio de aceptación o nivel de confiabilidad, el valor promedio de F_0 fue menor de 45. Sin embargo no podemos rechazar nuestra hipótesis nula para aquellos tiempos mayores de 12 minutos donde el valor promedio de F_0 fue mayor de 45. De esta conclusión podemos determinar que después que la corrida dure un mínimo de 12 minutos podemos cumplir con el criterio de aceptación. Esto siempre y cuando la temperatura de exposición se mantenga similar a la de la data histórica de la validación en un promedio de 127.00°C.

Mejora (Improve)

En las mejoras evaluamos el plan de validación o control existente [10]. El sistema bajo estudio está diseñado, o programado para mantener unas condiciones estables de presión y temperatura por un periodo de 35 minutos. De acuerdo con la data histórica este periodo comienza cuando el termopar mas frio alcanza la temperatura de 121.1°C, luego mantiene la temperatura entre 125.50°C y 130.00°C por 35 minutos. De acuerdo con el análisis presentado en este documento, este periodo puede ser reducido a 12 minutos, siempre y cuando se mantengan las mismas condiciones de temperatura. Sin embargo, si la temperatura promedio estuviese 125.50°C, el tiempo de exposición cambiaria de acuerdo al siguiente computo:

$$\Delta T = \frac{F_0}{\sum_{10} \left(\frac{(T - T_b)}{Z} \right)} \quad (3)$$

Donde:

$$F_0 = 45$$

$$T = 125.5^\circ\text{C}$$

$$T_b = 121.1^\circ\text{C}$$

$$Z = 10^\circ\text{C}$$

$$\Delta t = 16 \text{ minutos}$$

Como podemos observar si la temperatura estuviese por debajo de 127.00°C, esto puede variar los F_0 requiriendo un tiempo de exposición mayor. Por lo tanto tenemos que asignar un factor de seguridad, el cual estamos proponiendo de 20 minutos, de esta forma nos aseguramos que aun cuando la temperatura estuviese un tanto por debajo de los 127.00°C, ahora no debería ser menor de 124.62°C, dado que si evaluamos esta temperatura en la formula anteriormente indicada, tendríamos un Δt de 20 minutos, poniendo en riesgo la esterilización. Para mejorar esta condición proponemos una mejora para habilitar una alarma si la temperatura alcanzara este límite inferior de 124.62°C en el punto más frio.

De acuerdo con los datos obtenidos en el análisis podemos lograr una reducción en tiempo lo cual se traduce en ahorro en costos. Se hizo una proyección del cuarto trimestre del año 2013 y estos fueron los resultados.

Tabla 3
Proyección de Reducción de Costos

PVA REDUCTION SIP CYCLE		
Baseline Information:		
Tank 22 PV 1110	Tank Size 3,000 L	
Cycle Time-Current	35 Min	
Propose Cycle	20 Min	
Reduction	15 Min Equipment Time	
Crew Prep	2 Operators	
Impacted Labor Time	30 Min	
Impacted Products	Product #1 & Media Fills	
Impact Per Lot		
Cost Center	Variable Rate	Cost per Lot
Equipment Cost	\$147.57	\$2,213.55
Labor Cost	\$27.18	\$815.40
	Total	\$3,028.95
September-December 2013		
Media Fill	1 Lot	
Product 1	3 Lots	
Total Lots	4 Lots	
Extended Impact-Efficiency Line	\$12,115.80	

Como podemos observar en la Tabla 3, con la reducción en tiempo de exposición, mejoramos los

costos asociados a la esterilización del tanque. Con un costo original de producción de \$28,270.20, y una reducción proyectada de \$12,116.80 (42.86%), tendríamos un costo final de \$16,154.40 (57.14%). Es decir tendríamos una reducción o ahorro en los costos de producción de 42.86%, esto es una mejora significativa.

Control

La esterilización del tanque es un proceso automatizado mediante un programa de computadora o receta. El cambio va a ser en los parámetros de la receta, este cambio debe ser realizado por el personal de automatización, ya que el mismo es un parámetro crítico y no debe ser cambiado sin la debida autorización. En el procedimiento de operación estándar también incluirá este nuevo parámetro de tiempo ya que el mismo debe ser verificado por el operador antes de correr una receta de esterilización en el tanque.

Los operadores deben tomar un adiestramiento sobre el cambio propuesto, esto debido que ellos deben verificar que los parámetros estén de acuerdo al procedimiento.

CONCLUSIÓN

Con esta evaluación hemos encontrado que podemos reducir el tiempo de exposición en la esterilización de un tanque de 35 minutos a 12 minutos, con un factor de seguridad de 8 minutos adicionales, hallando que con esta reducción en tiempo aun se cumple con el criterio de aceptación de un $F_0 = 45$. Esta conclusión está basada en datos teóricos, usando la Data Histórica, obtenida de tres corridas de desarrollo y dos corridas de reto microbiológico, las cuales demostraron un comportamiento similar, por tanto se puede decir proceso es estable y reproducible.

Las mejoras al sistema requieren los siguientes parámetros:

- Tiempo de Exposición = 20 minutos
- Temperatura Mínima = 125.50°C
- Temperatura Máxima = 130.00°C
- Alarma de Temperatura = 124.62°C

Con estas mejoras podemos obtener un ahorro en costos de producción de un 42.86% asociados con la esterilización del tanque fijo.

REFERENCES

- [1] Food and Drug Administration (FDA), "Sterilization of Equipment, Containers, and Closures", *Guidance for Industry: Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing, Current Good Manufacturing Practice*, August, 2003. pp.29
- [2] Rutala, W.A. & Weber, D.J., "Guideline for Disinfection and Sterilization in Healthcare Facilities", *Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC)*, 2008, pp.58-60
- [3] Agalloco, J., "Understanding Overkill Sterilization: An End to the Confusion", Pharmtech, Retrieved June 24, 2012, URL address (<http://www.pharmtech.com>)
- [4] Dowthwaite D., "Process Validation: Moist Heat Sterilization for Pharmaceuticals". *Drugs and Health Products, Health Canada*, n.d., pp.12-14, Retrieve on Date June 7, 2012, URL address (<http://www.hc-sc.gc.ca>)
- [5] Van Doornmalen, J. M., *et.al.*, "Temperature dependence of F-, D- and z-values used in steam sterilization processes", *Journal Of Applied Microbiology*, Vol. No. 107(3), February 2009, pp.5.
- [6] Salinas A., *et.al.*, "Productos Biológicos y Biosimilares", *DIAGNOSTICO*, Vol. No. 46 (4), octubre-diciembre 2007, Retrieve on Date June 24, 2012, URL address (<http://www.fihu-diagnostico.org.pe>)
- [7] Food and Drug Administration (FDA), "Manufacturing, Processing, or Holding Active Pharmaceutical Ingredients", *Guidance for Industry*, March, 1998, Retrieve on Date June 24, 2012, URL address (<http://www.fda.gov/>)
- [8] Anonimo., "Resumen de los Modelos Kaizen, Lean y Six", Retrive on Date June, 24, 2012, URL address (<http://upcommons.upc.edu/>)
- [9] Management Print Guru, "MPS and Lean Six Sigma DMAIC process", *managedprintguru.wordpress.com*, n.d. Retrive on Date June, 24, 2012, URL address (<http://managedprintguru.wordpress.com>)
- [10] George, M.L., *et. al.*, "*The Lean Six Sigma Pocket, Pocket Toolbook*". McGraw Hill, 2005, pp. 1-19
- [11] Kerper D.A., "Lean Improvement Methodologies", *Mistyc River Consulting*. Retrive on Date June, 30, 2012, URL address (<http://www.mistryriver.net>)