



Michael Avraam
Gerente de ChargePoint Technology

VALIDACIÓN DEL RENDIMIENTO: PRUEBAS DE CONTENCIÓN HPAPI EN UN PERÍODO BASADO EN EL RIESGO

En una industria que está experimentando un aumento en el desarrollo de fármacos para oncología y terapias inmunosupresoras, y una demanda creciente de ingredientes farmacéuticos activos de alta potencia (HPAPI), existe una creciente necesidad de que los fabricantes consideren estrategias de contención más innovadoras para cumplir con los requisitos de manejo de alta potencia. A medida que estas estrategias de contención evolucionan, también lo hace el papel de la verificación de la contención y existe una clara necesidad de comprender las posibles variaciones en las pruebas y las diferentes interpretaciones de los resultados.

Está bien documentado que el mercado biofarmacéutico se está expandiendo continuamente, en gran parte gracias a la demanda global y al crecimiento en el mercado de oncología. Para finales de 2024, se prevé que el segmento destinado a cáncer alcance cerca de 100 mil millones de dólares en valor, expandiéndose a una CAGR de 6.5%. Esto ha llevado a una mayor necesidad en el desarrollo de compuestos potentes y un aumento en la fabricación de medicamentos convencionales utilizando HPAPI.

El mercado de HPAPI se situó en una valoración de 2.664 millones de dólares en 2014 y, como resultado de estas tendencias, se prevé que alcance un valor de 25.1100 millones para 2023. Entre 2015 y 2023, se espera que el mercado se expanda a una CAGR de 8.3%.

Además, se espera que el mercado de soluciones de contención crezca rápidamente para 2020, lo que resulta en una necesidad creciente de estrategias de control más avanzadas en la fabricación de alta potencia que aborden tanto la calidad del producto final como, críticamente, la seguridad del operador.

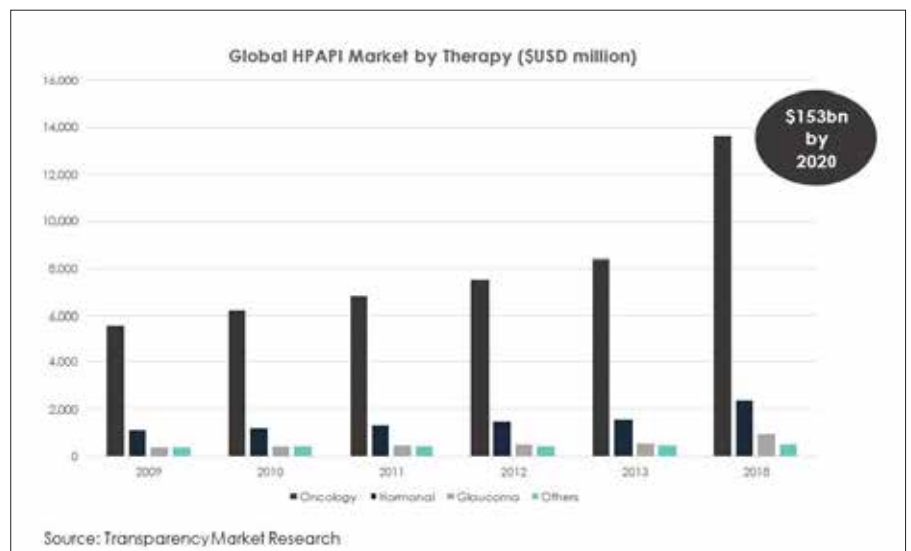


Figura 1 – Mercado Global HPAPI por Terapia.

La diversificación del mercado ha permitido un desarrollo de tecnología más innovador para salvaguardar los productos farmacéuticos y al operador, incluidos los aisladores, los sistemas de acceso restringido (RABS) y las válvulas de mariposa partidas (SBV) que ahora se utilizan

frecuentemente en todo el proceso de fabricación. En particular, las válvulas de transferencia cerradas, como el uso de SBV, están reemplazando cada vez más a las válvulas de transferencia abiertas tradicionales debido a la limitación de la intervención manual necesaria, lo que

TABLA 1

Diámetro	Masa
De 0 a 100 mm	0,5 Kg o superior
De 100 a 200 mm	5 Kg o superior
200 mm o superior	25 Kg o superior

Rangos de masa que deben ser usados para cada ciclo de validación.

reduce el riesgo de contaminación cruzada y la presencia de partículas de polvo en suspensión.

Pruebas de rendimiento de la contención

Todo equipo de fabricación debe ser validado antes de su uso en el proceso de fabricación. Por ejemplo, antes de que un fabricante pueda implementar un nuevo dispositivo de control dentro de su proceso, debe evaluarse de acuerdo con la norma de la Sociedad Internacional de Ingeniería Farmacéutica (ISPE) **SMEPAC (Medición Estandarizada de la Concentración de Partículas en Suspensión en el Aire)** para su rendimiento de contención de partículas. Sin embargo, esto está indicado solo como una guía para fabricantes que les permita demostrar cómo funcionará un dispositivo de contención como parte de una prueba de laboratorio, no dentro de un proceso particular en la instalación de fabricación final.

Esta guía se introdujo en la década de 1990 cuyo objetivo principal era calificar el equipo de contención siguiendo el enfoque de los profesionales de la salud ocupacional en la medición de la exposición de los trabajadores. Se formalizó como SMEPAC y luego fue adoptado y revisado por el ISPE. Si bien es ampliamente aceptado por la industria hoy en día para asegurar buenas prácticas dentro de la validación del rendimiento de contención, la naturaleza aleatoria de la guía sobre métodos de muestreo y distribución ha sido cuestionada por algunos que sienten que es difícil lograr una medida específica de contención para un equipo o dispositivos. Algunos argumentan que los datos carecen de validez estadística y, lo que es más importante, el método sería más adecuado si proporcionara un conjunto de datos de referencia para futuras pruebas de integridad.

Interpretación de datos

Hay muchos factores que pueden afectar la interpretación de los resultados de la prueba SMEPAC:

Placebos

La guía SMEPAC recomienda una variedad de tamaños de partículas y niveles de detección de placebos durante las pruebas de validación, que incluyen lactosa, paracetamol, manitol y naproxeno. Sin embargo, hay una serie de preguntas que deben abordarse en relación con cómo esto podría afectar la interpretación de los resultados: ¿Qué relevancia tiene el placebo de prueba respecto a la API utilizada en la vida real? y ¿Utiliza cada proveedor con el mismo placebo?

Equipo de prueba

Existe la posibilidad de que aquellos equipos de prueba con el mismo rendimiento muestren resultados diferentes debido a las diferencias considerables entre las muestras utilizadas durante la misma prueba. La Figura 2 muestra el rango de masa de material que debe utilizarse para cada ciclo de prueba.

Protocolos de prueba

Con respecto a la cantidad recomendada de placebo que se requiere para ser transferido a través de la válvula, la guía SMEPAC tiene un nivel de discrepancia.

Dentro de la guía, indica que las cantidades sugeridas de polvo que se transferirán deben cubrir las superficies operativas de la válvula. Estas cantidades son sugerencias y no son niveles fijos. Por lo tanto, con este nivel de variación en las pruebas, lo más probable es que se llegue a una inconsistencia en los resultados.

Datos

Los datos son una parte integral de cualquier prueba y los fabricantes a menudo usan los datos de esta prueba de validación para calificar la selección de la tecnología de contención requerida para su proceso. Sin embargo, esto podría tergiversar la realidad, especialmente porque la comparación no es similar. Existen variaciones en la forma en que se llevan a cabo las pruebas de rendimiento de contención en el laboratorio por lo que la posterior interpretación y utilización de los resultados obtenidos puede ser inconsistente con el

entorno real. En consecuencia, es arriesgado suponer que el rendimiento debe ser el mismo, y es importante considerar las posibles variables.

Contaminación e intervención del operador

Durante la fabricación de alta potencia, es esencial garantizar la seguridad total del operador y unos niveles reducidos de contaminación. Como la intervención humana está presente en casi todas las etapas de los procesos de fabricación farmacéutica, las soluciones deben contrarrestar los riesgos potenciales. La contención debe lograrse sin obstaculizar la productividad y la operatividad, lo que a veces puede resultar complicado.

El efecto de la intervención del operador y la técnica también deben tenerse en cuenta al realizar dichas pruebas de validación. Donde el rendimiento de la contención dependa de la técnica del operador, este parámetro debe ser considerado.

Exposición potencial

La validación también debe llevarse a cabo en cada paso donde exista exposición potencial en su entorno normal, incluyendo la evaluación de riesgos completa para todo el proceso. Por ejemplo, si el polvo no se ha dispensado en una bolsa de una manera contenida, entonces la operación de carga resultante para el próximo proceso no se puede analizar racionalmente para determinar el rendimiento de la contención.

Mantenimiento preventivo

Garantizar una monitorización frecuente y un mantenimiento preventivo ayuda a salvaguardar la fiabilidad de la solución de contención. El riesgo es limitado si la identificación y rectificación de cualquier daño ha ocurrido antes de la prueba.

Limitando la intervención manual durante todo el proceso de prueba de validación, esto también ayudará a mantener un resultado más consistente.

Perspectiva tecnológica

El mercado de contención ha adoptado continuamente nuevas tecnologías de diseño, incluidas las SBV, que han evolucionado en las últimas dos décadas para abordar las demandas de contención más estrictas al manipular compuestos potentes. Otras soluciones de contención tales como aisladores pueden integrarse con las SBV para permitir una transferencia más segura de compuestos potentes, y

pueden usarse en muchas aplicaciones cuando el flujo, rendimiento y esterilidad del producto son importantes -no solo el control y la contención del polvo son una preocupación-.

Existen múltiples formas de mejorar el rendimiento de la válvula, incluido el doble enguantado, y los procedimientos mejorados de limpieza y eliminación de desechos. Sin embargo, al reducir aún más la intervención humana y al introducir un enfoque automatizado, ¿podría ser esta la respuesta al rendimiento mejorado?

A medida que la industria avanza hacia la automatización, la adopción de tecnologías de monitorización inalámbricas permitirán recibir datos vitales sobre el desempeño del equipo y generar un seguimiento de auditoría mucho más fácil y rápido, permitiendo que los equipos de mantenimiento, HSE y "compliance" tomen decisiones informadas de manera proactiva para administrar sus programas de mantenimiento y validación. Tales tecnologías innovadoras prometen revolucionar las estrategias de contención tradicionales permitiendo a los

fabricantes cumplir con las regulaciones más estrictas.

Conclusión

Si bien son ampliamente adoptadas y aceptadas, hay consideraciones clave cuando las pruebas de contención se ajustan a las directrices de SMEPAC y es importante que los fabricantes entiendan las claras diferencias entre los entornos de laboratorio y de fabricación, así como las posibles limitaciones de estas directrices. Con la introducción de un enfoque más automatizado para las pruebas de validación, existe la oportunidad de capturar más datos reproducibles y fiables, mejorando así los niveles de rendimiento de contención. Estamos ante la sustitución en el futuro de las pruebas de laboratorio?

Acerca del autor

Michael Avraam es el gerente de producto global de ChargePoint Technology para la gama de productos PharmaSafe®. Es responsable del desarrollo y la evolución de la tecnología de válvula de mariposa partida

de ChargePoint, incluidas las pruebas de rendimiento de contención y el desarrollo de nuevos productos y tecnologías. Con más de 20 años de experiencia en la industria farmacéutica, Michael ha sido fundamental en el diseño de sistemas de contención llave en mano, integrando una variedad de equipos de proceso. También se ha encargado de innovar y dirigir el desarrollo de la nueva tecnología de válvula partida de alta contención para dar servicio al manejo de HPAPI. Michael es responsable de consulting con especialistas senior de procesos en instalaciones farmacéuticas globales, fabricantes de equipos originales y empresas de ingeniería en los EE. UU., Europa y Asia, para revisar, respaldar e identificar las soluciones de contención del proceso y los requisitos de proceso adecuados ◀◀

Notas al final

- 1 <https://www.persistencemarketresearch.com/market-research/sterile-injectable-drugs-market.asp>
- 2 <https://www.transparencymarketresearch.com/high-potency-active-pharmaceutical-ingredients-market.html>
- 3 <http://www.pharmtech.com/environmental-containment-performance-there-accountability>



Hacemos sus proyectos realidad

Proyecto, asesoramiento y ejecución de obra nueva, reformas y mantenimiento en instalaciones de refrigeración, climatización y ventilación para el sector farmacéutico y hospitalario



Amplia experiencia en instalaciones con CO₂ subcrítico y transcrito

Contacte con nosotros sin compromiso

Tlfno: 91 678 35 90

email: info@refricool.com

web: www.refricool.com