Edusfarm 7 *(2014), 165-183*
ISSN: 1886-6271

Recibido: 20 de septiembre de 2014
Aceptado: 31 de octubre de 2014

ANÁLISIS ECONÓMICO DEL CONTROL MICROBIOLÓGICO EN UNA UNIDAD DE TERAPIA AVANZADA

Daunert Armillas, Carol[1]
Departament de Farmàcia i Tecnologia Farmacèutica.
Unitat d'Història, Legislació i Gestió Farmacèutiques
Facultat de Farmàcia –Universitat de Barcelona
Av. Joan XXIII, s/n 08028 Barcelona

Abstract
Economic analysis ofmicrobiological controlinan Advanced Therapy Unit.
The Advanced Therapy Division of a pharmaceutical company, produces two different products based on mesenchymal stromal cells. The application of these products includes primarily osteoarthritis, pain relief and regeneration of cartilage and bone. Given the nature of the products and that they are injected into patients, microbiological controls in raw materials, product in process, final product, supplies, facilities, equipments, air and operators must ensure the limits of the Colony Forming Units (CFU) number defined in each point. To assure it, many and various microbiological controls, most of them outsourced to approved suppliers, are run. However, complexity in order to properly allocate the costs of such monitoring to the Department of Advanced Therapy and consequently deficient cost control, is detected. To solve this, it is proposed to design a spreadsheet that will allow the control of the current costs and that can be flexible to include changes of different nature and therefore adapt to other companies. The final spreadsheet reflects that the projected costs for 2013 related to external suppliers practically achieve € 94,000, with a figure of consumables around € 16,600 for a total of approximately 5,600 controls. After analyzing the information obtained, it is established that internalizing some of the controls, may exceed the € 40,000 annual savings in a first step. The implementation of internalization yields in 2013 to a total saving of € 18,000, being the forecast for year 2014 of around € 40,000. At the end of the project, further possible savings alternatives are presented.

Keywords: advanced therapy, microbiological control, costs.

Resumen
La División de Terapia Avanzada de una empresa farmacéutica produce dos productos diferentes basados en células mesenquimales. Su aplicación incluye el tratamiento de la artrosis, el dolor y la regeneración de cartílago y ósea, principalmente. Dada la naturaleza de los productos y a que se inyectan en pacientes, los controles microbiológicos tanto de materias primas, como de producto intermedio, producto acabado, consumibles, salas, equipos, aire y operarios, deben asegurar el cumplimiento de los límites del número de Unidades Formadoras de Colonias (UFC) definido en cada punto. Para garantizarlo, se realizan numerosos controles microbiológicos, que en su mayoría se externalizan a proveedores homologados. Se detecta, sin embargo, cierta complejidad a la hora de asignar correctamente los costes de dichos controles al departamento de Terapia Avanzada y, en consecuencia, en el control presupuestario de los mismos. Para solventarlo, se propone confeccionar una hoja de cálculo que permita controlar los costes actuales, que sea adaptable a cambios y extrapolable a otras empresas en situación similar. La hoja de cálculo confeccionada refleja unos costes previstos para el 2013 correspondientes a proveedores externos de prácticamente 94.000 €, con una cifra de consumibles en torno a los 16.600 € para un total de aproximadamente 5.600 controles. Tras el análisis de la información obtenida, se deduce que, internalizando parte de los controles, se pueden alcanzar ahorros superiores a los 40.000 € anuales en una primera fase. La puesta en marcha de la interna-

[1] Graduada en Farmacia (cdaunert@aol.com)

©Universitat de Barcelona

lización arroja ya en el 2013 un ahorro de 18.000 € y una previsión para el ejercicio 2014 en torno a las cifras calculadas. Se establecen, para finalizar, otras posibles vías para ahorros futuros.

Palabras clave: Terapia avanzada, control microbiológico, costes.

Resum

Anàlisi econòmica del control microbiològic en una unitat de teràpia avançada

La divisió de teràpia avançada d'una empresa farmacèutica elabora dos productes diferents basats en cèl·lules mesenquimàtiques. La seva aplicació inclou tractament d'artrosi, del dolor i de regeneració de cartílag i òssia, principalment. Atesa la naturalesa dels productes i el fet que s'injecten en pacients, els controls microbiològics tant de matèries primeres com de producte intermedi, producte acabat, consumibles, sales, equips, aire i operaris han d'assegurar el compliment dels límits del nombre d'unitats formadores de colònies (UFC) definit en cada punt. Per assegurar-ho, es realitzen nombrosos controls microbiològics, que en la seva majoria s'externalitzen a proveïdors homologats. Es detecta, no obstant això, la complexitat de poder assignar correctament els costos d'aquests controls al Departament de Teràpia Avançada i en conseqüència del seu control pressupostari. Per solucionar-ho, es proposa confeccionar un full de càlcul que permeti controlar els costos actuals que sigui adaptable a canvis i extrapolable a altres empreses en situació similar. El full de càlcul confeccionat reflecteix uns costos previstos per al 2013 corresponents a proveïdors externs de pràcticament 94.000 €, amb una xifra de consumibles entorn dels 16.600 € per a un total d'aproximadament 5.600 controls. Després de l'anàlisi de la informació obtinguda s'estableix que internalitzant part dels controls es poden aconseguir estalvis superiors a 40.000 € anuals en un primer pas. L'engegada de la internalització reflecteix ja en el 2013 estalvis de 18.000 € i previsió per a l'exercici del 2014 entorn dels calculats. S'estableixen, per finalitzar, altres possibles vies per a estalvis futurs.

Paraules clau: teràpia avançada, control microbiològic, costos.

1. Introducción

En los últimos años, los ensayos clínicos basados en la terapia celular han ido aumentando paulatinamente. La terapia celular, junto a la terapia genética y la ingeniería de tejidos, se perfilan como nuevas alternativas de futuro respecto al uso de fármacos convencionales, especialmente para trastornos degenerativos. En la actualidad, y a medida que aumenta la esperanza de vida (1), se diagnostican más casos de enfermedades degenerativas que comportan una pérdida de calidad de vida sustancial. El tratamiento de dichas patologías hoy en día es básicamente sintomático o de ralentización de la evolución. Las nuevas terapias pretenden, sin embargo, conseguir una regeneración de los tejidos dañados. Los ensayos que se están llevando a cabo incluyen como objetivo un amplio abanico de órganos y tejidos, centrándose principalmente la empresa que nos ocupa en aplicaciones de células mesenquimales[2] sobre el aparato musculoesquelético (2).

Solo para valorar el interés que la investigación con células madre suscita, comentaremos que, según datos del Plan Estratégico y de Actuación 2010-2015 de la Junta de Andalucía respecto a las Terapias Avanzadas, en la década de 1990 a 1999 el número de publicaciones en este ámbito (según información de Pubmed con criterio de búsque-

[2] Las células madre mesenquimales son células del tejido conectivo que pueden dar origen a distintos tipos celulares, tales como cartílago, hueso o tejido adiposo, segregan sustancias que estimulan el crecimiento y la diferenciación de otras células del tejido conectivo, y tienen un potente efecto antiinflamatorio. Además son inmunomoduladoras, a través de mecanismos complejos como secreciones, contacto célula-célula, etc., e inmunoprivilegiadas, es decir, son toleradas y son tolerantes (8) (9).

©Universitat de Barcelona

da «StemCells» como Me SH como MajorTopic) fue de 16.638, mientras que diez años más tarde, del 2000 al 2009, ascendió a 47.743 (2).

Las perspectivas de mercado para las nuevas terapias, concretamente las relacionadas con ingeniería de tejidos y terapia celular, las evalúa el Report #5520 de MedMarket Diligence, LLC (3), según indica el siguiente gráfico:

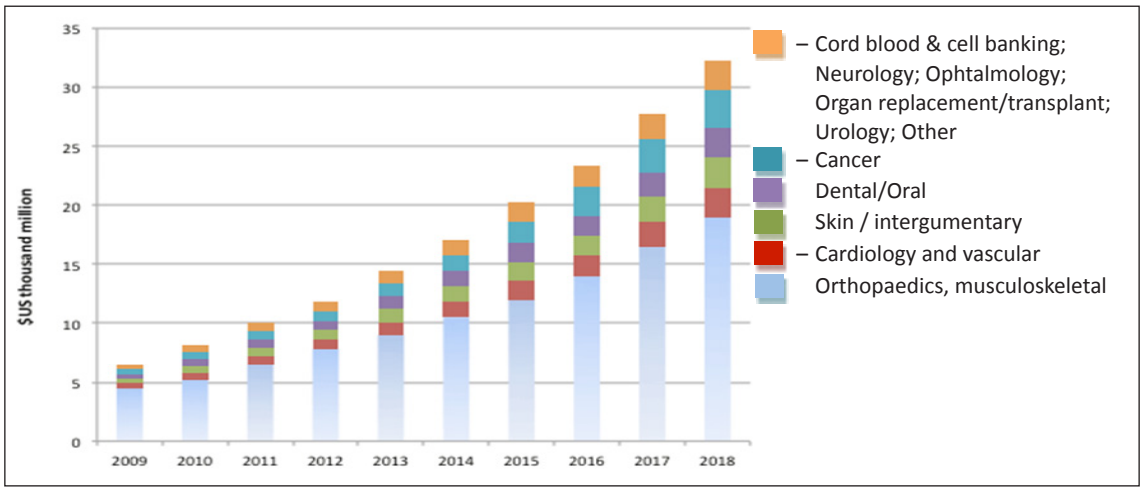


Figura 1. Mercado general de Ingeniería Tisular y Terapia Celular.

La División de Terapias Avanzadas (TA) objeto de este estudio pertenece a una empresa experta en el área hemática (a partir de ahora HM). Los productos de terapia avanzada que desarrolla se basan en el cultivo en área grado A ambiente B de células mesenquimales humanas extraídas por punción de médula ósea. Una vez cultivadas se implantan en el paciente, pudiendo ser el proceso de carácter autólogo o alogénico.

TA ha desarrollado dos productos finales diferentes, que en parte siguen procesos de producción análogos y que tienen aplicaciones diferenciadas. En el estudio se les denomina producto A y producto B. El producto A es contiene aproximadamente 40 millones de células mesenquimales en suspensión salina balanceada. Es inyectable en las zonas a tratar, y las patologías en las cuales se enfoca incluyen artrosis de rodilla, de cadera y mano, lesiones de menisco, tratamiento del dolor y/o regeneración de cartílago. En cuanto al producto B, se ha diseñado para tratar la regeneración ósea, la osteonecrosis (cabeza de fémur) y la fusión ósea de vértebras (indicado para dolor de espalda que requiere cirugía), y se puede catalogar como producto de ingeniería tisular, porque además de contener células mesenquimales, como las obtenidas en el proceso de producción del producto A, aunque en menor cantidad, también incluye matrices óseas de origen humano procedentes del banco de tejidos. El producto se entrega en una bolsa estéril que contiene una solución salina, donde se hallan las matrices óseas en diferentes formatos, con células mesenquimales adheridas a su superficie.

Debido a que la esterilidad es un requisito en cada uno de los pasos del proceso productivo, así como en el ambiente, los controles microbiológicos a los que se somete TA son muy numerosos. La necesidad de realizar el estudio que nos ocupa surge de la incapacidad de los proveedores de asignar a TA un código de centro de costes, por lo que en su facturación a la empresa HM no pueden distinguir qué ensayos se realizan a cargo de TA y cuáles a cargo de otros departamentos. Ello genera a HM un problema contable de asignación de costes y a TA un problema en el control presupuestario.

A raíz de este problema, se definen como objetivos de este proyecto:

a) Analizar los costes actuales de los controles microbiológicos en el departamento de Terapia Avanzada, en concreto los generados por proveedores externos.
b) Generar un instrumento dinámico para poder recalcular dichos costes, si varía la legislación o los procedimientos.
c) Proponer medidas de ahorro y valorar su impacto.

2. Metodología

Este trabajo se basa fundamentalmente en la utilización de una hoja Excel como herramienta para el cálculo de los costes derivados de los ensayos microbiológicos. Sin embargo, para poder obtener los datos ha sido necesario recopilar información tanto del área de Producción, como del área de Control de Calidad del propio departamento TA. Los datos obtenidos han permitido confeccionar la plantilla de cálculo y obtener los resultados sobre los que poder trabajar.

Asimismo se ha tenido que consultar los nuevos precios de consumibles de los diferentes proveedores, así como los de cada uno de los tipos de ensayos de los laboratorios con que se trabaja.

Finalmente, se ha consultado la legislación vigente, para comprobar la idoneidad de los ensayos realizados y detectar las posibles acciones susceptibles de ahorro. Para acceder a dicha información se ha consultado la Directiva 2003/94/CE de la Comisión Europea, de 8 de octubre de 2003, que establece los principios y directrices de las Normas de Correcta Fabricación de los medicamentos de uso humano y de los medicamentos en investigación de uso humano y la Farmacopea Europea (7.ª edición).(4)

3. Resultados

Distinguiremos en este apartado tres puntos: el primero, se refiere al marco regulatorio que legisla los productos de terapia avanzada; el segundo, mucho más extenso, incluye el desarrollo de la hoja de cálculo, que da como resultado el estado actual de los costes que genera TA en el control microbiológico; el tercero es el que estudia alternativas para reducir los costes y que se incluye como hoja aparte en el fichero Excel desarrollado.

3.1. Marco regulatorio

Los productos medicinales de terapia avanzada (ATMPs, Advanced-Therapy Medicinal Products) están regulados en la Unión Europea por el Reglamento (CE) núm. 1394/2007 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 13 noviembre 2007, sobre «Advanced-Therapy Medicinal Products» (5), y que modifica la Directiva 2001/83/CE, de 6 de noviembre 2001 (6), «on the Community Code Relating to Medical Products for Human Use», y el Reglamento (CE) núm. 726/2004, de 31 de marzo de 2004, ambos también del Parlamento Europeo y del Consejo, por el que se establecen procedimientos comunitarios para la autorización y el control de los medicamentos de uso humano y veterinario y por el que se crea la Agencia Europea de Medicamentos.

Para garantizar la calidad, los productos de terapia avanzada se rigen por unos estándares que comparten con los productos farmacéuticos clásicos. En concreto, estos estándares son las GLP (Good Laboratory Practices), las GMP (Good Manufacturing Practices) y las GCP (Good Clinical Practices).

Durante el desarrollo del producto, el cumplimiento de las GLP garantiza a las autoridades regulatorias que los datos que suministra el laboratorio son fiel reflejo de los resultados obtenidos durante el estudio llevado a cabo y que, por lo tanto, estos se pueden utilizar para realizar dictámenes de riesgo y seguridad. Las GMP aseguran que los productos medicinales se producen de manera consistente y controlada y que siguen los estándares de calidad apropiados para su uso. Las GMP incluyen tanto producción como control de calidad. Finalmente, las GCP establecen los estándares de calidad científicos y éticos para diseñar, desarrollar y documentar los ensayos en los que participen seres humanos. Dado que este estudio se centra en los controles microbiológicos, únicamente se ve afectado por las especificaciones de las GMP (4).

La Directiva 2003/94/CE de la Comisión Europea, de 8 de octubre de 2003, por la que se establecen los principios y directrices de las prácticas de correcta fabricación de los medicamentos de uso humano y de los medicamentos en investigación de uso humano, regula los controles a realizar a lo largo del proceso productivo y en los inspecciones de calidad. En cuanto a los controles de esterilidad, estos se realizan según la Farmacopea Europea, concretamente la Monografía 2.6.1, la Monografía 2.6.2 para la detección de contaminación por micoplasma, y la Guía 5.1.10 (*Guidelines for using the test for bacterial endotoxines*) para la cuantificación de endotoxinas (7).

3.2. Desarrollo de la hoja de cálculo

3.2.1. Variables

A la hora de desarrollar una hoja de cálculo que plasme los costes que soporta TA en la actualidad, se ha intentado crear una herramienta dinámica. Es decir, se ha procurado diseñarla de modo tal que en el caso de haber cambios en las variables que intervienen, se puedan modificar estas fácilmente y obtener así los nuevos costes. A lo largo de todo el fichero Excel aparecen casillas coloreadas de naranja pálido que corresponden a aquellos datos que pueden ir cambiando y que, por lo tanto, se deben revisar cuando hay cambios en precios, en unidades/lote, en número de lotes de producción, etc.

Se enumeran a continuación cuáles son las variables susceptibles de cambio en la hoja de cálculo:

a) Variables de cantidad:

- Cantidad de consumibles utilizados para la toma de muestra o siembra de cada una de las muestras a analizar.
- Número de alícuotas de reactivos que se obtienen de un número concreto de bolsas de reactivo.
- Cantidad de superficies y equipos a controlar.
- Cantidad de ensayos microbiológicos en cada punto de control.
- Frecuencia del ensayo.
- Número de lotes de producción por mes.

b) Variables de precio:

- Precio de consumibles.
- Precio de ensayo microbiológico.

3.2.2. Controles

Se han de distinguir tres categorías de controles, los que se engloban dentro de los Controles Microbiológicos Ambientales (CMA), los controles englobados dentro de los Procesos y los Controles de Esporas.

Controles Microbiológicos Ambientales (CMA)

Estos ensayos controlan las *bacterias* y *hongos* en:

- Las manos de los operarios, por impresión de los cinco dedos (5D).
- Las cabinas de flujo, tanto por contacto de superficie como por sedimentación.
- Los equipos y otras superficies, por contacto y en un único caso, por gasa estéril.
- El aire de las cabinas de flujo, por muestreo dinámico.
- El aire de salas, por muestreo dinámico.

Las placas para control bacteriológico se incuban durante 3-5 días a 20-25 ^{o}C, mientras que para las de cultivo de hongos son necesarios de 5 a 7 días a 30-35 ^{o}C. Para la obtención de muestra de aire, tanto de cabinas como salas, se utilizan equipos Duo SAS, que aspiran 1 m^3 de aire e incluyen dos placas, una para el control bacteriano y la otra para el de hongos.



Figura 2. Ejemplo de muestreador de aire Duo SAS de la empresa VWR (10).

Procesos

Los ensayos que se engloban en esta categoría son aquellos que se realizan sobre *los materiales de partida, producto intermedio, producto final y reactivos*. Según se trate del proceso productivo A o B, o el alicuotado de reactivos, se realizarán distintos ensayos en diferentes fases del proceso, como se verá más adelante. La clase de ensayos que se realizan son:

- Control de micoplasma: el resultado es o positivo o negativo.
- Control de esterilidad, diferenciando entre recogida de muestra en tubos Falcon y en tubos BactAlert aerobio/anaerobio. El control de esterilidad se realiza

sobre el 2% del tamaño del lote (o volumen de la bolsa madre) tanto de reactivos como de producto final: si el 2% es superior a 10 ml, se realiza por filtración, y si es igual o menor a 10 ml, por inoculación directa. El resultado se mide por grado de turbidez, o si se trata de un control BactAlert, por cantidad de CO_2 producido.

- Tinción de Gram.
- Cuantificación de endotoxinas: se hace internamente en HM, por cartucho en ensayo colorimétrico (PTS Endosafe de Charles River).

Control de esporas

Se ha decidido separar este ensayo del resto por tener un carácter diferencial. A pesar de que este control se realiza en cada lote de producción, no se realiza sobre producto o reactivo, sino sobre el *material plástico* que se utiliza en el proceso de fabricación.

3.2.3. Límites críticos

En el Anexo I de las Normas de Correcta Fabricación (GMP) de Productos Medicinales de Uso Humano y Veterinario se definen los límites recomendados para salas blancas «en funcionamiento». Existen diferentes grados de contaminación ambiental biológica, según la cantidad de unidades formadoras de colonias (UFC) que den como resultado los diferentes ensayos microbiológicos. Los niveles superiores a los indicados en la siguiente tabla se consideran desviaciones:

Tabla 1. Límites de UFC recomendados para salas blancas, según Anexo I de las Normas de Correcta Fabricación

	Límites recomendados de la concentración ambiental microbiológica (valores medios)			
Grado	Muestra aire	Placas de sedimentación (90 mm diámetro)	Placas de contacto (55 mm diámetro)	Impresión guantes 5 dedos
	UFC/m^3	UFC/4 h	UFC/placa	UFC/guante
A	<1	<1	<1	<1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

Los límites aceptables dentro de las cabinas son los de grado A para ensayos de contacto, sedimentación y controles volumétricos de aire de cabina, y de grado B para los ensayos de 5 dedos de operarios.

Basándose en esta clasificación se define cada zona del área de producción con un grado de contaminación ambiental biológica, tal y como se puede apreciar en el esquema del área de trabajo de TA.

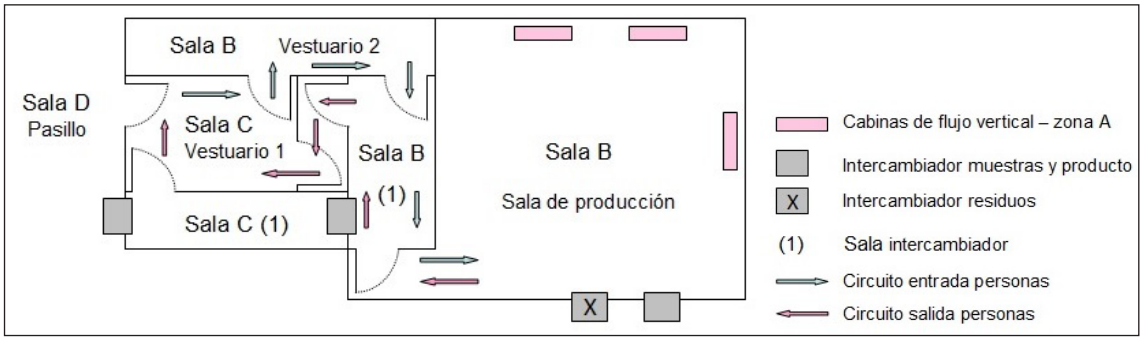


Figura 3. Plano de la planta de producción con la clasificación de cada sala.

Como medida preventiva de contaminación, toda la zona de producción está a presión positiva respecto a la sala contigua de grado inferior en cuanto a contaminación biológica. Así, por ejemplo, la sala B tiene presión positiva respecto a la C, y esta respecto a la D.

3.2.4. Organización de la hoja de cálculo

Para poder disponer de una herramienta sencilla de manejar y que resulte comprensible para quienes no la han diseñado, se ha estructurado la hoja de cálculo en diferentes pestañas:

- datos consumibles
- sala B – zona A: control procesos
- sala B – zona A: control de reactivos
- salas B y C – control de salas
- control mediafill
- control esporas
- control endotoxinas
- resumen - sala B
- resumen CMA por tipo de control
- resumen por proveedores
- ahorros previstos

Datos consumibles: esta hoja contiene el listado de todos los consumibles que se utilizan en los procesos de obtención de muestra, siembra directa o traslado de muestra a laboratorios para su análisis. Los precios deben actualizarse cada vez que hay cambios.

Sala B – zona A: en las cabinas de flujo, situadas en las salas B y que se clasifican como de grado A, es donde se llevan a cabo todos los procesos productivos. En esta pestaña de la hoja de cálculo se incluyen todos los controles microbiológicos, tanto de control del ambiente como del producto en producción y producto final, que se realizan en la zona A. Se desglosa cada una de las etapas del proceso objeto de un control y se detalla el tipo de control que se realiza, el proveedor y los consumibles utilizados. La tabla calcula el coste de cada operación y los totales por lote, por mes y por año. En la parte derecha de la tabla, y separada por un espacio en blanco, se refleja el coste de los consumibles utilizados para dichos controles. Se divide la tabla en dos partes diferenciadas.

La primera, la que incluye todos los controles CMA (control microbiológico ambiental), y la segunda, que calcula el coste de controles en el proceso productivo, ambas para el producto A y B. Hay que aclarar que la matriz ósea proveniente del Banco de Tejidos, que se utiliza como superficie de adherencia para las células en el producto B, no es objeto de análisis, pues ya ha sido sometida a control en el Banco de Tejidos. Para preservar la confidencialidad, a los pasos dentro del proceso productivo que son objeto de control se les ha denominado «proceso» seguido de un número.

Sala B – reactivos: Dentro de esta pestaña encontramos todos los controles microbiológicos referentes a los reactivos. Se distinguirá entre los controles microbiológicos ambientales y los controles de proceso de alicuotado. Los reactivos se comercializan en bolsas de diferentes tamaños. Una bolsa de reactivo no coincide en la práctica con la cantidad requerida para el proceso de producción. Con el fin de optimizar los reactivos se utilizan múltiplos de las bolsas estándar comercializadas para una cantidad determinada de procesos, y ello es determinante para el número de controles a realizar.

El único laboratorio de análisis homologado para realizar el control de esterilidad de las alícuotas es P2. Al respecto hay que añadir que si bien en cuanto a precio TA no tiene poder negociador, este sí le garantiza la seguridad del servicio, ya que se trata de un proveedor de gran tamaño con múltiples instalaciones.

Salas B y C – control de salas: en esta hoja se detallan todos los controles referentes a las salas en sí, tanto de tipo B como C. El control de las salas de producción y anexas implica el control tanto del aire como de las superficies. Dado que su frecuencia es variable, se calcula únicamente su impacto anual. El proveedor que en la actualidad realiza estos controles es P1.

Control mediafill: el control mediafill permite controlar y asegurar la esterilidad de un proceso utilizando un medio nutritivo, pero sin adicionar reactivos. Este control es de carácter anual. Dentro del control mediafill existe la llamada «muestra final» y el «control». La diferencia entre ambos reside en que el «control» es un líquido de medio de igual volumen al que se obtendrá con el ensayo mediafill del proceso productivo, pero que se sabe que es negativo. Además, la «muestra final» incluye el control de todos los procesos de CMA correspondientes al proceso, mientras que en el denominado «control», no. Al final del proceso, las bolsas con el producto final se incuban a temperatura controlada (según Pharmaceutical Inspection Convention – PI007-6, 1 de enero de 2011) y no deben presentar evidencia de turbidez al compararlas con una bolsa con producto estéril. Este control se debe realizar al poner en marcha una nueva instalación, siempre que se realicen modificaciones en las instalaciones, y al menos una o dos veces al año por turno y proceso. Al ser este control de frecuencia anual tiene un impacto sobre el coste final muy inferior al de los controles de los subapartados anteriores.

Control esporas: este es un control del material plástico que se utiliza para el proceso productivo. La frecuencia es de una muestra por material requerido para una producción. En el departamento se organiza de la siguiente manera. Se prepara una caja con bolsas que contienen los diferentes kits a utilizar en cada uno de los procesos productivos de un lote. En dicha caja se introduce una tira Steritrip (Tesilab) con esporas y toda la caja se lleva a irradiar a una empresa externa. Una vez retorna la caja, la tira Steritrip se envía a cultivar para confirmar la no viabilidad de las esporas. En paralelo, se envía asimismo, y del mismo lote que la anterior, una tira Steritrip control a cultivar, a modo de control positivo.

Control endotoxinas: asimismo se trata de un control de una muestra por lote, y dado que el procesamiento se hace internamente, solo se evaluará el coste de los con-

sumibles. La muestra se toma al final del proceso y se controla mediante la realización de un ensayo colorimétrico.

Resumen – sala B – zona A: en esta hoja se resumen en tablas los costes asociados al proceso productivo, es decir, a los procesos de zona A, tanto de CMA como del propio proceso productivo. Se presenta el coste por proceso, por mes y por año. Se plasma asimismo el coste de control de reactivos y el mediafill. Finalmente, también incluye el control de esporas y el control de las salas. Por lo tanto, el único control no incluido es el de endotoxinas, ya que es un control realizado en la propia empresa, y por lo tanto se escapa del objetivo de este estudio.

Resumen CMA por tipo de control: por solicitud de TA se realiza un resumen del coste global anual de los controles de CMA divididos por tipo de control, es decir, agrupados según se trate de Impresión 5 Dedos, Contacto, Sedimentación o Aire.

Resumen por proveedores: este resumen recoge el gasto anual de los controles microbiológicos que factura cada uno de los laboratorios externos con los que se trabaja. También incluye un resumen del número de controles que se gestiona con cada uno de los proveedores, así como el gasto en consumibles. Por solicitud de la empresa, el coste de los consumibles únicamente se desglosa por tipo de proceso, pero no por proveedor.

Reducción de costes: en esta última hoja se presentan alternativas a los controles que se hacen actualmente y se evalúa la repercusión económica de dichos cambios. Dado que este punto es uno de los objetivos del proyecto, se trata por separado en el subapartado 3.3.

3.2.5. Resultados numéricos

Se presentan a continuación únicamente las tablas resumen y resultados finales del trabajo, pues la publicación del total de tablas elaboradas excedería el total de páginas autorizado.

a) Resumen sala B – zona A

Para facilitar la asimilación de los resultados se ha optado por realizar unas tablas resumen que incluyan todos los resultados obtenidos de las hojas anteriores. De este modo se facilita el análisis comparativo. Así, se observa cómo los controles por lote del producto B presentan un coste del orden de un 35% mayor que los del producto A. En cambio, si se analiza el coste anual, debido al mayor número de lotes por mes que se producen del producto A, los costes de los controles microbiológicos de dicho producto son más del doble que los del producto B.

Sin tener en cuenta el gasto en consumibles, el coste de procesamiento de las muestras a controlar asciende a algo más de 90.000 € anuales. En cuanto a partidas, el control de procesos (incluyendo mediafill y esporas) presenta unos costes prácticamente idénticos a los totales de CMA (incluyendo control de salas).

Los consumibles acarrean unos costes muy inferiores a los de los controles en sí, pero no por ello deben despreciarse. Especial peso tienen el coste de los materiales utilizados en la toma de muestra de los controles de endotoxinas y la cifra a la que se elevan las placas de CMA por el gran número de controles que se realizan.

Tabla 2. Controles asociados a proceso productivo: SIN mediafill y SIN esporas

	CMA operarios	CMA cabinas	CMA Total	Control procesos	Subtotal proceso (€)	CMA operarios	CMA cabinas	CMA Total	Control reactivos	Subtotal reactivos (€)	CMA total	Control procesos y reactivos	Total €/ CMA, proceso y reactivos
€/lote	Control de procesos en sala B entorno A / lote					Control reactivos / lote							
Proceso Producto A	133,56	127,56	261,12	324,92	586,04	44,52	42,52	87,04	102,87	189,91	348,16	427,79	775,95
Proceso Producto B	178,08	127,56	305,64	404,89	710,53	89,04	85,04	174,08	159,63	333,71	479,72	564,52	1.044,24

lotes Producto A / mes = 6
lotes Producto B / mes = 2

€/mes	Control de procesos en sala B entorno A / mes					Control reactivos / mes							
Proceso Producto A	801,36	765,36	1.566,72	1.949,52	3.516,24	267,12	255,12	522,24	617,24	1.139,48	2.088,96	2.566,76	4.655,72
Proceso Producto B	356,16	255,12	611,28	809,78	1.421,06	178,08	170,08	348,16	319,26	667,42	959,44	1.129,04	2.088,48
Total			2.178,00	2.759,30	4.937,30			870,40	936,50	1.806,90	3.048,40	3.695,80	6.744,20

€/año	Control de procesos en sala B entorno A /año					Control reactivos / año							
Proceso Producto A	9.616,32	9.184,32	18.800,64	23.394,24	42.194,88	3.205,44	3.061,44	6.266,88	7.406,83	13.673,71	25.067,52	30.801,07	55.868,59
Proceso Producto B	4.273,92	3.061,44	7.355,36	9.717,36	17.052,72	2.136,96	2.040,96	4.177,92	3.831,12	8.009,04	11.513,28	13.548,48	25.061,76
Total			26.136,00	33.111,60	59.247,60			10.444,80	11.237,95	21.682,75	36.580,80	44.349,55	80.930,35

Tabla 3. Controles asociados a proceso productivo: CON mediafill y esporas

	CMA, control proceso y reactivos			C. Mediafill			C. Esporas	Totales CON Mediafill y Esporas		
€/año	CMA Total	Control procesos y reactivos	Total proceso y reactivos	CMA	Proceso	Total Mediafill	Total Esporas	CMA	Proceso, reactivos, mediafill y esporas	Total €/ año
Proceso Producto A	25.067,52	30.801,07	55.868,59	783,36	488,56	1.271,92	1.540,80	25.850,88	32.830,43	58.681,31
Proceso Producto B	11.513,28	13.548,48	25.061,76	916,92	488,56	1.405,48	513,60	12.430,20	14.550,64	26.980,84
Total	36.580,80	44.349,55	80.930,35	1.700,28	977,12	2.677,40	2.054,40	38.281,08	47.381,07	85.662,15

Tabla 4. Controles asociados a procesos productivos y salas

€/año	Totales procesos y reactivos con mediafill y esporas			C. salas	TOTAL		
	€/año CMA	€/año Proceso	Total €/ año	CMA Total €/ año	€/año CMA	€/año Proc., Esp. y mediafill	Total €/ año
Total	38.281,08	47.381,07	85.662,15	8.145,92	46.427,00	47.381,07	93.808,07

Nota: Los controles de esporas podrían incluirse dentro de los de proceso por lote, pero por indicación expresa de TA se presentan siempre aparte.

Tabla 5. Coste consumibles asociados a proceso productivo: SIN mediafill y SIN esporas

	Proceso			Reactivos			Subtotal Proceso y Reactivos		
	Coste placas	Coste placas	Coste placas	Coste placas	Coste placas	Coste placas	Coste placas	Coste placas	Coste placas
€/lote	€/lote CMA	€/lote Proceso	€/lote Total	€/lote CMA	€/lote Alicuotado	€/lote Total	€/lote CMA	€/lote Proc. y Alic.	€/lote Total
Proceso Producto A	51,01	10,61	61,62	17,00	3,12	20,12	68,02	13,73	81,74
Proceso Producto B	58,42	10,59	69,00	34,01	4,10	38,10	92,42	14,68	107,11

lotes Producto A / mes =	6
lotes Producto B / mes =	2

€/mes	Proceso			Reactivos			Subtotal Proceso y Reactivos		
Proceso Producto A	306,07	63,65	369,72	102,02	18,71	120,74	408,10	82,36	490,46
Proceso Producto B	116,83	21,17	138,01	68,02	8,19	76,21	184,85	29,37	214,21
Total	422,90	84,82	507,73	170,04	26,91	196,95	592,94	111,73	704,67

€/año	Proceso			Reactivos			Subtotal Proceso y Reactivos		
Proceso Producto A	3.672,86	763,79	4.436,65	1.224,29	224,57	1.448,86	4.897,15	988,35	5.885,51
Proceso Producto B	1.401,98	254,08	1.656,06	816,19	98,32	914,51	2.218,18	352,40	2.570,58
Total	5.074,85	1.017,86	6.092,71	2.040,48	322,89	2.363,37	7.115,33	1.340,75	8.456,08

Tabla 6. Coste consumibles asociados a proceso productivo: CON mediafill, esporas y endotoxinas

	Subtotal Proceso y Reactivos			C. Mediafill			Esporas	Endotoxinas	Total			
	Coste placas	Coste placas	Coste placas	Coste placas	Coste placas	Coste placas	Coste strips	Coste kit	Coste placas	C. placas, strips	Coste kit	Coste
€/año	€/lote CMA	€/lote Proc. y Alic	€/lote Total	€/año CMA	€/año Proceso	Total €/ año	Total €/ año	Total €/año	€/año CMA	€/año Proc., Alic., Esp	€/año Endotoxi-nas	Total €/ año
Proceso Producto A	4.897,15	988,35	5.885,51	153,04	7,33	160,37	152,64	4.023,10	5.050,19	1.148,33	4.023,10	10.221,61
Proceso Producto B	2.218,18	352,40	2.570,58	175,25	33,36	208,61	50,88	1.341,03	2.393,42	436,64	1.341,03	4.171,10
Total	7.115,33	1.340,75	8.456,08	328,28	40,69	368,98	203,52	5.364,13	7.443,61	1.584,97	5.364,13	14.392,71

Tabla 7. Coste consumibles/año en €

Producción : Placas, strips, kits,…	Salas: CMA placas	TOTAL €/año
14.392,71	1.977,67	16.370,38

b) Resumen CMA por tipo de control

Por indicación expresa de TA, se ha preparado un resumen de todos los controles de CMA, divididos según fuesen de impresión 5D, contacto, sedimentación o aire. Puesto que algunos ensayos, en concretos los de salas, no tienen carácter mensual, cabía la posibilidad de imputar la parte proporcional del coste anual. Sin embargo, se decidió no realizarlo, para que quedara patente que su frecuencia no era mensual.

Queda patente que los controles de aire tienen poco peso económico sobre el total de controles CMA, debido al bajo número que se realizan a lo largo del año, en comparación con el resto. En cuanto al coste de los consumibles sucede algo semejante, teniendo muy poco peso los necesarios para el control del aire. Referente a este tema, un dato a destacar es el coste de los consumibles en los controles por contacto, que son superiores a los de impresión 5D, procesándose un menor número de muestras al año. La causa se halla en el coste por placa, que es del orden de un 40% más cara en el caso de control de hongos y del 77% en el caso de bacterias.

Tabla 8. Desglose controles CMA

	Coste análisis microbiológico				Placas-tubos-bolsas	
	n.º muestras/mes	n.º muestras /año	€/mes	€/año	€/mes	€/año
Impresión 5D	151	1.812	1.680,63	20.167,56	279,50	3.354,01
Contacto	sin dato	1.468	sin dato	14.906,84	sin dato	4.179,25
Sedimentación	71	852	790,23	9.482,76	131,42	1.577,05
Subtotal		4.132		44.557,16		9.110,32
Aire	sin dato	168	sin dato	1.869,84	sin dato	310,97
Total		4.300		46.427,00		9.421,28

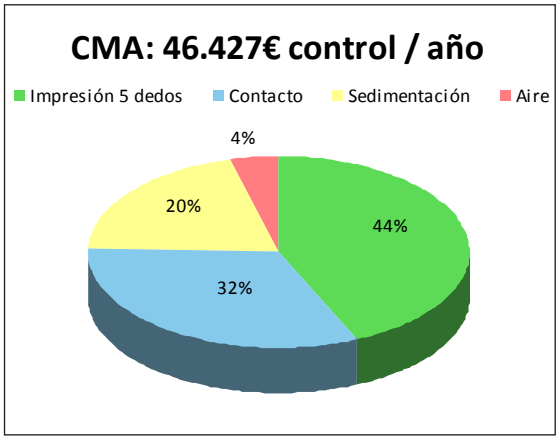


Figura 4. Porcentaje tipos de control CMA

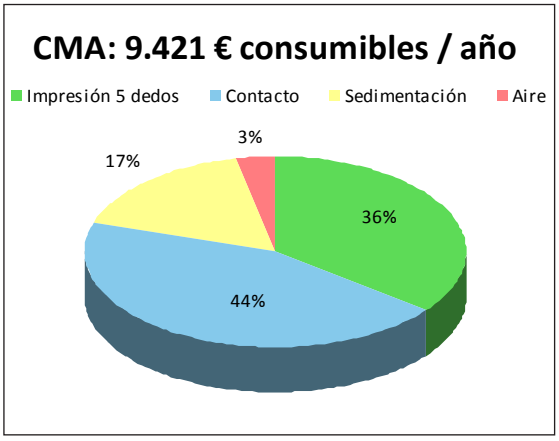


Figura 5. Coste de los consumibles (en porcentaje) según tipo de control CMA

c) Resumen por proveedores

Finalmente se realiza un resumen por proveedores de los costes que generan los controles microbiológicos. También se expone el número de controles que se lleva a cabo a lo largo del año, según tipo de control, y por último se presenta el coste de consumibles, también por tipo de control. En este último caso no se realiza por proveedor, pues existen diferentes proveedores homologados de los materiales consumibles y no tienen un poder negociador tan alto como los de los controles en sí. La tabla indica, que el proveedor P1 es con diferencia quien más factura a TA, proviniendo el grueso de los análisis de controles de operarios 5D y cabinas, que junto con «salas» siguen el mismo procedimiento analítico. Es decir, del orden de 46.000 €, prácticamente la mitad de todo el gasto en control microbiológico, se destinan a incubar y comprobar el crecimiento en las placas de bacterias y hongos que los técnicos de TA siembran.

Tabla 9. Consumo por proveedores: €/año

Proveedor	Sala B - zona A									TOTAL
Controles	Producción		Reactivos		Salas	Mediafill		Esporas	Endotoxinas	
(€/año)	5D+cabinas	Proceso	5D+cabinas	Alicuotado		5D+cabinas	Proceso			(€/año)
P1	26.136	14.371	10.445	0	8.146	1.700	0	0	0	60.798
P2	0	18.099	0	11.238	0	0	977	2.054	0	32.368
P3	0	642	0	0	0	0	0	0	0	642
Externo: total	26.136	33.112	10.445	11.238	8.146	1.700	977	2.054	0	93.808
Interno: HM	0	0	0	0	0	0	0	0	sin dato	sin dato
Total interno+externo	26.136	33.112	10.445	11.238	8.146	1.700	977	2.054	sin dato	93.808

Tabla 10. Consumo por proveedores: n.o de análisis/año

Proveedor	Sala B - zona A									TOTAL
Controles	Producción		Reactivos		Salas	Mediafill		Esporas	Endotoxinas	
n.º de controles/ año	5D+cabinas	Proceso	5D+cabinas	Alicuotado		5D+cabinas	Proceso			(€/año)
P1	2.400	384	960	0	784	156	0	0	0	4.684
P2	0	216	0	106	0	0	8	96	0	426
P3 (1)	0	432	0	0	0	0	0	0	0	432
Externo: total	2.400	1.032	960	106	784	156	8	96	0	5.542
Interno: HM	0	0	0	0	0	0	0	0	576	576
Total interno+externo	2.400	1.032	960	106	784	156	8	96	576	6.118

Nota: (1) En realidad son 336 controles procesados, los 96 restantes son *backups* que solo se procesan en caso necesario.

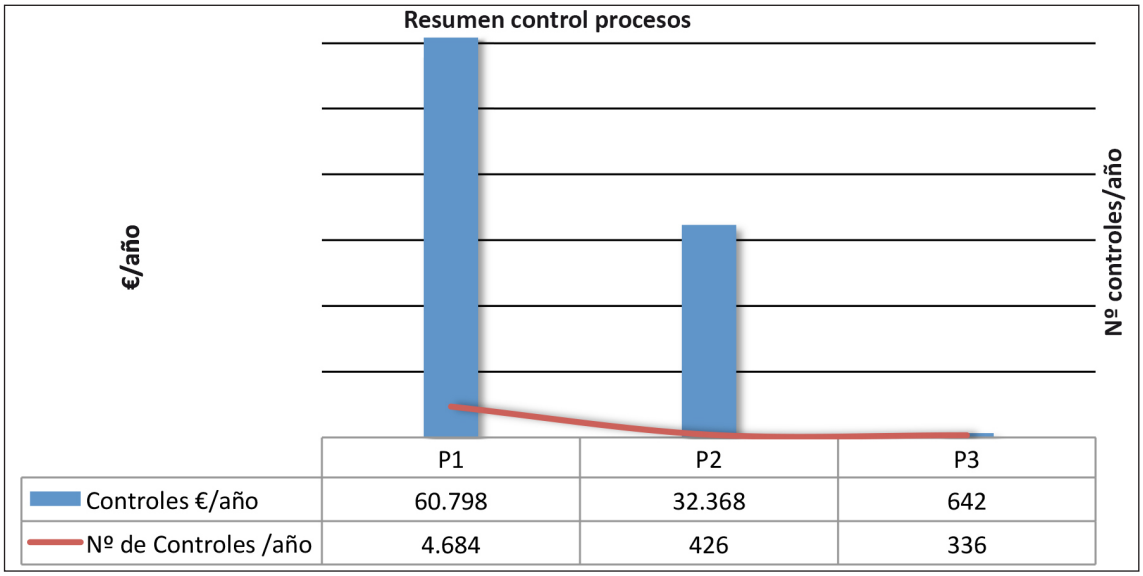


Figura 6. Resumen control de procesos.

Tabla 11. Consumo total consumibles: €/año

Proveedor	Sala B - zona A									TOTAL
Consumibles	Producción		Reactivos		Salas	Mediafill		Esporas	Endotoxinas	
(€/año)	5D+cabinas	Proceso	5D+cabinas	Alicuotado		5D+cabinas	Proceso			(€/año)
Externo: Total	5.075	1.018	2.040	323	1.978	328	41	204	0	11.006
Interno: HM	0	0	0	0	0	0	0	0	5.364	5.364
Total interno+externo	5.075	1.018	2.040	323	1.978	328	41	204	5.364	16.370

Nota: «Proceso» incluye control de esterilidad, micoplasma y tinción de Gram.

La segunda partida en importancia es la que corresponde al proveedor P2, en concreto los controles de esterilidad que hace del producto en proceso y producto final, y de las alícuotas de los reactivos.

En cuanto al número de controles, como cabía esperar, es también el proveedor P1 quien acapara aproximadamente el 76,5% del total de los controles. Ello es indicativo de quien mayor número de controles realiza, pero, a su vez, de quien factura un precio medio por control inferior. El proveedor P2, con casi un 7% del total de los controles (7,6% si no se incluyen los de endotoxinas), factura en torno al 35% del total.

El análisis de consumibles de nuevo refleja el peso que acarrean los controles de placas de bacterias y hongos, con un valor aproximado de 9.400€ (operarios 5D, cabinas y salas). Sin embargo, el control que consume un mayor recurso económico por ensayo es el correspondiente a endotoxinas, cuyos kits se hallan sobre los 55€ por control.

3.3. Reducción de costes

En vista de los resultados obtenidos, se plantean algunas posibilidades de ahorro. Por un lado, se estudia realizar la incubación y control de placas —que ahora realiza el provee-

dor P1— internamente en el departamento TA. Los técnicos de producción, en la actualidad, recogen las muestras sobre las placas, una destinada al control de bacterias y otra al de hongos, y las envían a P1. Por lo tanto, el coste de los fungibles y del tiempo de recogida de muestras ya va a cargo de TA en este momento. Se debe, pues, contabilizar como generadores de costes adicionales a los actuales la inversión en incubadoras, el coste de personal para introducir y sacar las placas de las incubadoras, leer y gestionar los resultados, y otros, como el coste energético, gasto en consumibles, etc.

En cuanto a la inversión de las incubadoras, TA cuenta con dos incubadoras, ya amortizadas pero en perfecto estado de funcionamiento, que no se utilizan. Por lo tanto, se contabiliza coste de inversión cero.

El coste estimado de personal, en concreto de un técnico, se presenta a continuación:

Técnico control Procesos

Cada lote implica: 37 controles CMA

Premisa: el técnico requiere para controlar los CMA de cada lote 2 horas.

Tabla 12. Cálculo del coste del técnico para procesamiento de muestras de proceso

Coste empresa	28.000,0	€/año total	
Coste horas	13,0	€/hora	
Horas/lote	2,0		
Lotes/mes	8,0		
Lotes/año	96,0		
Horas/año	192	equivale a:	24 días/año
Coste técnico/año	2.488,9	€/año CMA	procesos

Técnico control Sala B

Cada mes se realizan de media: 65 controles de placas

Premisa: el técnico necesita para el control de placas de salas 4,5 horas/mes.

Tabla 13. Cálculo del coste del técnico para procesamiento de muestras de salas

Coste empresa	28.000,0	€/año total	
Coste hora	13,0	€/hora	
Horas/mes	4,5		
Horas/año	54	equivale a:	6,8 días/año
Coste técnico/año	700	€/año CMA	salas

A partir de aquí, se calcula el ahorro previsto:

Tabla 14. Cálculo ahorro en control CMA

Ahorro incubación y control de placas en TA

Procesos		
Coste CMA procesos actual	38.281,08	€/año
Coste técnico	2.488,89	€/año
Otros costes (energía, CO_2…)	5.400,00	€/año
Ahorro	30.392,19	€/año
Salas		
Coste CMA salas actual	8.145,92	€/año
Coste técnico	700,00	€/año
Ahorro	7.445,92	€/año
Total ahorro	37.838,11	€/año

Esta medida de ahorro se puso en marcha en junio de 2013. A día de hoy, los técnicos de producción son los responsables de realizar la tarea de registrar e introducir las placas de las incubadoras, y los técnicos de control de calidad de retirarlas, realizar la lectura y gestionar los resultados en el sistema informático del departamento. Según cifras estimadas por la empresa, durante el ejercicio 2013 el ahorro ha sido del orden de 17.000 €, y se prevé alcanzar los 35.000 € durante el 2014, al incluir el ejercicio fiscal completo.

3.4. Discusión

Adicionalmente a los ahorros establecidos, cabría la posibilidad en un futuro de sustituir los controles de esterilidad —en la actualidad efectuados por los proveedores P1 y P2— por un control BactAlert interno. HM cuenta con una instalación de BactAlert que trabaja a 37 ºC (7 días). Para poder llevar a cabo los controles internamente, se debería realizar una transferencia de método, que implicaría una repetición de la validación de todas las muestras. Dado que este traspaso conllevaría una carga de trabajo importante, tanto para TA como para otros departamentos de HM, y por lo tanto unos costes asociados, se debería evaluar su viabilidad económica previamente.

Un primer cálculo de ahorro estimado, en el que únicamente se tiene en cuenta el coste de análisis actual y de fungibles, sería el siguiente:

Tabla 15. Cálculo del ahorro en el control de la esterilidad

Control de esterilidad proveedor P1 y P2

Sustituirlo por BactAlert y realizarlo en HM

Procesos	**Esterilidad**	**Consumibles**	**Total**	
Coste procesos actual	30.988	1.119	32.107	€/año
Coste BactAlert	2.054	4.088	6.143	€/año
Ahorro	28.934	-2.969	25.964	€/año

Para realizar estos cálculos se ha supuesto un coste de procesamiento del BactAlert HM igual al precio de transferencia interno que fija HM para su BactAlert actual a los diferentes departamentos que lo subcontratan. Los tubos fungibles que se usan para transportar la muestra, en la actualidad son de precio inferior a los que se necesitarían para un proceso BactAlert, de ahí que este coste sufra un incremento.

Por lo tanto, por decisión del director del Departamento TA, esta opción de momento queda aparcad, pudiendo ser retomada en un futuro a corto/medio plazo.

Asimismo, a medida que se avanza en la experiencia productiva, se están detectando procedimientos donde se puede prescindir del control microbiológico, sin que ello repercuta en el aseguramiento de la calidad final del producto acabado. Es decir, se ha de analizar la posibilidad de reducir el número de controles, lo que repercutiría directamente en una disminución de los costes.

4. Conclusiones

La hoja de cálculo confeccionada ha permitido desvelar que el coste de control microbiológico subcontratado es de casi 94.000 €, de los cuales, por internalización de controles CMA, se pueden reducir en el primer año en torno a 35.000 €. En una segunda fase, en la cual se internalizarían los ensayos de esterilidad, pasándolos todos ellos al BactAlert de HM, se podría alcanzar un ahorro de más de 20.000 €, sin tener en cuenta el coste de la transferencia de método. Por lo tanto, en un periodo de 3 años (incluye el periodo de homologación de BactAlert HM) se podría reducir el coste de la partida presupuestaria en prácticamente un 60%, dejándola en unos 39.000 € y afectando prácticamente por igual a los proveedores P1 y P2. Este descenso del coste en 20.000 €, sin embargo, incluiría una disminución del coste de procesamiento de muestras, pero un incremento en el coste de consumibles, que pasaría de los 16.000 € actuales a 19.000 €, debido a que los tubos utilizados en el BactAlert tienen un precio mayor que los consumibles donde se recogen las muestras hoy.

Asimismo, la hoja de cálculo ha reflejado que el proveedor P1 es, con un 65% sobre los servicios facturados, el proveedor que tiene mayor peso, mientras que P2 cubre casi el 35% y P3 no llega a alcanzar el 1%. Las primeras medidas a adoptar afectan únicamente a P1, que se prevé que pase a representar el 43% del total a finales del 2014, y que P2 le supere con un 55%. Una vez traspasados los análisis de esterilidad a HM, los proveedores mantendrían el nuevo ranking prácticamente idéntico.

Las primeras medidas se empezaron a implantar en el tercer cuatrimestre de 2013, alcanzando un ahorro de 17.000 € en el pasado ejercicio. Queda patente, pues, que a través de la nueva herramienta se puede gestionar cómodamente esta partida presupuestaria y analizar en qué puntos es más rentable actuar.

5. Referencias

Células madre mesenquimales: las «otras» células madre de la médula ósea | Todo sobre las células madre en Europa | EuroStemCell. Disponible en: http://www.eurostemcell.org/es/factsheet/c%C3%A9lulas-madre-mesenquimales-las-otras-c%C3%A9lulas-madre-de-la-m%C3%A9dula-%C3%B3sea (consulta: 17 de mayo de 2014).

Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 6 de noviembre de 2001. Disponible en: http://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/PDF/?uri=CELEX:02001L0083-20121116&rid=1 (consulta: 16 de febrero de 2014).

Directiva 2003/94/CE de la Comisión de 8 de octubre de 2003, p. 5. Disponible en: http://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/PDF/?uri=CELEX:32003L0094&rid=1 (consulta: 16 de febrero de 2014).

European Directorate for the Quality of Medicines & Healthcare. European Pharmacopoeia. Seventh. Strasbourg: Council Of Europe: European Directorate for the Quality of Medicines and Healthcare ©, editor. France, 2010.

Marcador molecular de potencia terapéutica de células madre mesenquimales humanas y sus usos. 2013. Disponible en: http://www.google.com/patents/WO2013186418A1?cl=es (consulta: 17 de mayo de 2014).

Muestreador de aire, DUO SAS Super 360. Disponible en: https://es.vwr.com/app/catalog/Product;jsessionid=OBlBS+MwcCOF5YwDBBZ8ig**.node3?article_number=710-0867 (consulta: 30 de marzo de 2014).

Pélaez Herreros, Ó. y Guijarro Garvi, M. (2008). «La longevidad globalizada: un análisis de la esperanza de vida en España (1900-2050)». Disponible en: www.ub.edu/geocrit/sn/sn-260.htm (consulta: 17 de mayo de 2014).

Plan estratégico y de actuación 2010-2015. Iniciativa andaluza en terapias avanzadas. Consejería de Economía, Innovación y Ciencia. Junta de Andalucía, 2010. 2010. Disponible en: www.juntadeandalucia.es/terapiasavanzadas/sites/default/files/estrategia-y-plan-de-actuacion-iata-12_03_10.pdf (consulta: 27 de abril de 2014).

Regulation (EC) No 1394/2007 of the European Parliament and of the Council of 13 November 2007. Disponible en: http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:02007R1394-20120702&rid=1 (consulta: 16 de febrero de 2014).

Tissue Engineering, Cell Therapy and Transplantation: Products, Technologies & Market Opportunities, Worldwide, 2009-2018. Disponible en: www.mediligence.com/rpt/rpt-s520.htm (consulta: 28 de abril de 2014).